

ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

Hipoksi ve reoksijenizasyonun iç kulak fonksiyonlarına ve oksidan-antioksidan sistemlere etkisinin değerlendirilmesi

Z. Alkan Çakır, Ö. Yiğit, N. Seden, T. Sitalci, H. Uzun, Ö. Gedik Soyuyüce, E. Özyuvacı

Özet

Amaç: Nitröz oksid (N_2O), genel anestezide, kullanılan inorganik bir gazdır, çözünürlüğü çok düşük olduğundan alveollere geçişi çok hızlıdır. N_2O anestezisi idamesi sırasında kanda yüksek konsantrasyonda ve basınçta bulunduğu anesteziden çıkış sırasında kandan alveollere kısa sürede ve fazla miktarda geçer. Kandan alveollere difüze olan N_2O 'nun alveollerdeki parsiyel basıncı hızla yükselir ve oksijenin yerini işgal ederek difüzyon hipoksisine neden olabilir. Difüzyon hipoksisinde satürasyonun %1 düşmesinin bile hipoksi kabul edilebileceğini gösteren yayınlar mevcuttur. Presbiakusi, işitme kaybı, akustik travma ve bazı vestibulopatilerin kan akımının değişmesi ile ilgili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada difüzyon hipoksisine bağlı geçici hipoksi ve reoksijenizasyonda satürasyonun düşmesiyle iç kulak titrek tüylü hücrelerin etkilenme derecesi otoakustik emisyonla ölçülerek değerlendirildi. Kanda ise oksidatif stres parametrelerine bakılarak satürasyon düşmesinin vücut tarafından nasıl algılandığı değerlendirildi.

Yöntem: Genel anestezisi altında septoplasti yapılacak olan 18 hastanın anestezisi öncesinde (Evre 1), anestezisi esnasında (Evre 2), difüzyon hipoksisi periyodunda (Evre 3) ve uyanma fazında (Evre 4) arteriyel kan alınarak satürasyon (Sa), pO_2 , pCO_2 , pH değerlerine ve oksidatif stres parametrelerinden malondialdehit (MDA), antioksidan enzim sistemi göstergelerinden süperoksit dismutaz (SOD), katalaza ve eş zamanlı iç kulaktan

emisyon ölçümleri (TEOAE) yapılarak 1.0, 1.4, 2.0, 2.8 ve 4.0 kHz frekansları değerlendirildi.

Bulgular: Derin anestezisi döneminde (Evre 2) Sa değeri 1. döneme göre anlamlı derecede artıp ($p<0.001$), hipoksi döneminde giriş ve anestezisi dönemine göre anlamlı derecede düşmüştür. Hastanın oda havasında solutulduğu çıkış döneminde ise Sa tekrar artmıştır ($p<0.001$). pH değerlerine bakıldığında 3.ve 4. dönemde, 1. ve 2.döneme göre anlamlı derecede düşme gözlenmiştir ($p<0.001$). 4. dönem pH değerleri 3.döneme göre anlamlı derecede artmıştır ($p<0.001$). pCO_2 değerleri 3. ve 4. dönemde 1. döneme göre anlamlı derecede artmıştır ($p<0.001$), ($p<0.05$). 4. dönem pCO_2 değerleri 3. döneme göre anlamlı derecede düşmüştür ($p<0.001$). 3. ve 4. dönem pO_2 değerleri 2.döneme göre anlamlı derecede düşmüştür ($p<0.001$). Biokimyasal incelemede 2. ve 3. dönem MDA değerleri 1. döneme göre anlamlı derecede artmıştır ($p<0.001$ $p<0.05$). Uyanma döneminde ise MDA değerleri 2. ve 3. döneme göre anlamlı derecede düşmüştür ($p<0.01$, $p<0.05$). SOD değerleri 3. ve 4. dönemde, 1. ve 2. döneme göre anlamlı derecede düşmüştür ($p<0.001$, $p<0.01$). Katalaz ve SOD gibi uyanma fazına doğru düşüş göstermiştir. Otoakustik ölçümlerde 3. dönem 1.4 Hz değeri 1. ve 2. döneme göre anlamlı derecede düşüp uyanma döneminde tekrar artmıştır ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.05$).

Sonuç: Anestezisi esnasında görülen hiperoksiden sonra ekstübasyon fazındaki difüzyon hipoksisinin ve tekrar hipoksiden çıkışın arteriyel kan gazı incelenmesiyle gerçekleştiği ve vücudun bu durumu oksidatif stres olarak algılayıp antioksidanların kullanıma bağlı tüketildiği ve kulakta 1.4 kHz'de hipoksiye bağlı olarak geçici düşüş olduğu gözlemlendi.

Dr. Zeynep Alkan Çakır, Dr. Özgür Yiğit, Dr. Nihal Seden
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. KBB Kliniği, İstanbul
Dr. Tolga Sitalci, Dr. Emine Özyuvacı
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezisi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul
Dr. Hafize Uzun
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biokimya ABD, İstanbul
Dr. Özlem Gedik Soyuyüce
İstanbul Odyoloji Enstitüsü, İstanbul

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2008; 46(3): 161-165

Giriş

Nitröz oksid (N₂O), genel anestezi esnasında, ikinci gaz etkisiyle, diğer anesteziikleri potansiyelize etmek ve analjezik etkinliğinden faydalanmak amacıyla kullanılan inorganik bir gazdır. N₂O'nun çözünürlüğü çok düşüktür ve alveollere geçişi çok hızlıdır. N₂O, anestezi idamesi sırasında kanda yüksek konsantrasyonda ve yüksek parsiyel basınçta bulunduğundan anesteziden çıkış sırasında kandan alveollere kısa sürede ve fazla miktarda geçer. Kandan alveollere difüze olan N₂O'nun alveollerdeki parsiyel basıncı hızla yükselir ve oksijenin yerini işgal eder. Böylece inspirasyon havası ile alınan oksijenin alveollerdeki parsiyel basıncını düşürerek hipoksiye neden olabilir. Bu süreç difüzyon hipoksisi sürecidir.¹⁻³

Difüzyon hipoksisi sürecinde satürasyonun %1 düşmesinin bile hipoksik süreç olarak kabul edildiğini gösteren yayınlar mevcuttur.⁴ Bu hipoksik sürecin devamında hızla geri dönen normal oksijenlenme süreci esnasında da bir reoksijenasyon hasarı oluşması sözkonusu olabilir. Difüzyon hipoksisinde satürasyon düşmeleri çok değişik derecelerde gerçekleşmekte ancak normal monitörlerde takip edilen satürasyon değerleri kan gazı değerlerinden farklı ve daha az olabilmektedir. Bu nedenle daha güvenilir değerleri ancak arter kan gazı değerleriyle elde edebilmek mümkündür.

Presbiakusi, işitme kaybı, akustik travma ve bazı vestibulopatilerin kan akımının değişmesi ile ilgili olduğu bilinmektedir. Kan akımındaki değişiklikler beslenme alanlarındaki oksijenlenme yetersizliklerine sebep olarak patoloji gelişimine sebep olabilmektedir.⁵

Bu çalışmada difüzyon hipoksisine bağlı geçici ve çok kısa süreli hipoksi ve reoksijenizasyon sürecinde satürasyonun düşmesi ve kan oksijen değerleriyle iç kulak titrek tüylü hücrelerin bu kısa süreli süreçten etkilenme dereceleri otoakustik emisyonla

ölçülerek değerlendirildi. Kanda ise yine bu kısa süreli hipoksik süreç ve hemen geri dönen normal oksijenlenme süreçleri sonucunda oluşması muhtemel olan oksidatif stresin parametrelerine bakılarak N₂O'nun da kullanıldığı genel anestezinin çıkış sürecinde oluşabilen difüzyon hipoksisinin vücut tarafından nasıl algılandığı değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza yaşları 30-50 yaş arasında değişen septum deviasyonu sebebiyle opere edilecek olan 18 hasta dahil edildi. Hastaların herhangi bir periferik arter hastalığı olup olmadığını anlamak için Allen testi yapıldıktan sonra venöz damaryollarının açılmış olduğu ekstremitenin karşısındaki ekstremitede (arteriyel-venöz yolların karışmasını engellemek için) radial arter palp edildi ve insülin iğnesi ile arter çevresi lidokain ile uyuşturuldu. Daha sonra 22 g branül ile artere girildi ve iyice tespit edilerek arter olduğunu belirten işaret konuldu. Arter kan gazı örnekleme için her aşamada heparinle yıkanmış bir enjektöre 1 cc kan alınarak yapıldı. Kanlar bekletilmeden ABL 700 model kan gazı cihazında analiz edildi. Her hasta için normal değer olarak anestezi induksiyonundan önce oda havası solurken alınan kandan elde edilen değerler kabul edildi. Arteriyel ve venöz kan örneklemeleri aynı anda farklı kişiler tarafından yapıldı. Difüzyon hipoksisinden çıkış süreci iki şekilde atlatılır: 1: oda havası solutmak, 2: 100% oksijen solutmaktır. Difüzyon hipoksisinden çıkış sürecinde 100% oksijenin sebep olabileceği serbest oksijen radikalleri oluşumu ve buna bağlı oksidatif stres parametrelerinin artışından sakınmak için hastalara oda havası solutuldu. Genel anestezi altında septoplasti yapılacak olan 18 hastanın anestezi öncesinde (Evre 1), anestezi esnasında (Evre 2), difüzyon hipoksisi periyodunda (Evre 3) ve uyanma fazında (Evre 4) arteriyel kan alınarak satürasyon (Sa), pO₂, pCO₂, pH değerlerine ve oksidatif stres parametrelerinden MDA, antioksidan enzim sistemi

göstergelerinden SOD, katalaza ve eş zamanlı iç kulaktan emisyon ölçümleri (TEOAE) yapılarak 1.0, 1.4, 2.0, 2.8 ve 4.0 kHz frekansları değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ve paired t test, korelasyon analizinde ise Pearson yöntemi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Derin anestezi döneminde (Evre 2) Sa değeri 1. döneme göre anlamlı derecede artıp, ($p < 0.001$), hipoksi döneminde giriş ve anestezi dönemine göre anlamlı derecede düşmüştür. Hastanın oda havasında solutulduğu çıkış döneminde ise Sa tekrar artmıştır ($p < 0.001$).

pH değerlerine bakıldığında 3.ve 4. dönemde, 1. ve 2. döneme göre anlamlı derecede düşme gözlenmiştir ($p < 0.001$). 4. dönem pH değerleri 3. döneme göre anlamlı derecede artmıştır ($p < 0.001$).

pCO_2 değerleri 3. ve 4. dönemde 1. döneme göre anlamlı derecede artmıştır ($p < 0.001$), ($p < 0.05$). 4. dönem pCO_2 değerleri 3. döneme göre anlamlı derecede düşmüştür ($p < 0.001$).

3. ve 4. dönem pO_2 değerleri 2.döneme göre anlamlı derecede düşmüştür ($p < 0.001$) (Tablo 1).

Biokimyasal incelemede 2. ve 3. dönem MDA değerleri 1. döneme göre anlamlı derecede artmıştır ($p < 0.001$, $p < 0.05$). Uyanma döneminde ise MDA değerleri 2. ve 3. döneme göre anlamlı derecede düşmüştür ($p < 0.01$, $p < 0.05$). SOD değerleri 3. ve 4. dönemde, 1. ve 2. döneme göre anlamlı derecede düşmüştür ($p < 0.001$ $p < 0.01$). Katalaz da SOD gibi uyanma fazına doğru düşüş göstermişlerdir (Tablo 2).

Otoakustik ölçümlerde 3. dönem 1.4 Hz değeri 1. ve 2. döneme göre anlamlı derecede düşüp uyanma döneminde tekrar artmıştır ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$) (Tablo 3).

Anestezi esnasında hastaya yüksek konsantrasyonda solutulan (50% FiO_2) oksijen nedeniyle oluşan hiperoksinin, ekstübasyon fazında yaşanan difüzyon hipoksisinin ve difüzyon hipoksisinden çı-

Tablo 1. Kan gazı inceleme sonuçları.

	SO		pH		pCO ₂		pO ₂	
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS
1	98.78	.63	7.41	.04	41.013	5.298	107.95	30.37
2	99.65	.27	7.39	.03	41.90	4.83	234.70	43.27
3	92.53	5.78	7.27	.04	60.96	10.55	84.53	47.80
4	98.95	1.01	7.35	.05	46.09	7.39	145.67	46.39

Tablo 2. Biokimyasal inceleme sonuçları.

	MDA		SOD		KATALAZ	
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS
1	3.79	.36	21.05	1.68	247.32	32.56
2	4.18	.21	19.79	1.72	230.11	31.05
3	4.17	.29	18.32	1.34	182.42	33.67
4	3.82	.34	18.21	1.51	179.84	32.77

Tablo 3. Otoakustik emisyon ölçümleri.

	1.0 kHz		1.4 kHz		2.0 kHz		2.8		4.0	
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS
1	-2.95	7.99	5.93	10.58	5.99	8.25	7.95	10.25	3.64	8.84
2	.27	18.63	7.87	17.26	4.71	6.47	7.34	6.91	2.92	9.25
3	-1.11	18.84	-4.74	8.79	.17	5.59	4.43	9.08	4.94	7.06
4	-4.28	5.28	1.15	6.17	3.10	4.80	7.38	4.80	6.58	9.75

kıp normal sürece dönüşün arteryel kan gazı incelenmesi aracılığıyla ortaya konduğu süreçlerin vücut tarafından oksidatif stres olarak algılanıp antioksidanların kullanıma bağlı tüketildiği ve muhtemelen kulakta yaşanan çok kısa süreli hipoksiye bağlı olarak 1.4 kHz'de geçici düşüş olduğu gözlemlendi.

Tartışma

İskemi ve refüzyon hasarını ve buna bağlı değişiklikleri gösteren pek çok hayvan çalışması mevcuttur.^{6,8} Son yıllarda giderek artan sayıda insan çalışmaları yapılmaktadır.⁹ Bu 2 model de iskemi reperfüzyon modelleridir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda yapılan çalışmada hipoksi ve reoksijenizasyon siklusu ile iskemi-reperfüzyon hasarlarının oksidatif stresi aynı şekilde başlattığı gösterilmiştir.¹⁰

Çalışmamızda %95 ve altı satürasyon düşmesi olarak kabul edilse de Russell ve arkaların dış tedavisi gören çocuklarda sedasyon amacıyla kullandıkları N₂O-O₂ gaz karışımının tedavi sonrasında %1'den daha az satürasyonda düşüşünün istatistiksel olarak anlamlı olduğunu kabul etmişlerdir.⁴

Açık kolesistektomi vakalarında oksijen hava karışımı ile oksijen N₂O karışımı verilen hastaların postoperatif 2 gün boyunca Sa takipleri yapıldığında N₂O alan grubun postoperatif 24. saatten sonra Sa larında istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüşler tespit edilmiştir. Bu düşüş ağırlıklı olarak anestezi ve cerrahiye bağlı fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması ve azot protoksitin neden olduğu absorbsi-

yon atelektazisine bağlıdır. Ayrıca N₂O silier fonksiyonları baskılaması da Sa düşmesinde önemli bir faktördür.¹¹

Oksidatif stresin bulgusu olan MDA, çalışmamızda giriş dönemine göre giderek artmıştır. Bu artmanın anestezi döneminde de olması, anestezi esnasında kanda parsiyel oksijen basıncının yükselmesine bağlı olarak serbest radikallerin artması ve bu artışın uyanma fazında da devam etmesi mevcut strese, difüzyon hipoksisi sürecinin de eklendiğini düşündürülebilir. Bu dönemlerde antioksidan enzim sisteminde katalaz ve SOD'un giderek tüketilmesi, defans sistemlerinin oksidatif stres tarafından uyarılmasına bağlıdır.

Vertebral arterlerin oklüze edilip 7 gün sonra reperfüzyonun başlatıldığı hayvan çalışmasında corti organında %6.4 oranında basal turn'de, %6.4 2. turn'de, %0.08 apikal turn'de hücre hasarının olduğu görülmüştür.¹² Diğer bir çalışmada CO ve hava solutulan yenidoğan ratlarda kokleanın basal kısmındaki afferent terminallerde vokuolüzyon olduğu gösterilmiştir.¹³

Bizim çalışmamızda TEOAE ile 1.0 frekans ile 4.0 frekans arası ölçümlerde 1.4 frekanslarında düşüş kaydedildi. Daha yüksek frekansların değerlendirilmesi çalışmamızın limitasyonlarından biridir. Fakat çok kısa süreli iskemi, periyonunda uzun süreli taramanın gerektirdiği tüm frekans incelenmesi (DPOAE) bu çalışmanın dizaynına uygun olmadığından tercih edilemedi. Kısa süreli iskeminin geridönü-

şümlü hasar oluşması şaşırtıcıdır. Fakat biokimyasal olarak bu hasarla uyumlu oksidatif stres bulgularının elde edilmesi bu durumu doğrulamaktadır. Ayrıca diğer bir çalışmada N₂O'nun silier hareketi bozarak, kullamından 24-48 saat sonra satürasyonun düşmesinde etkili olduğu belirtilmiştir. Aynı etki kulakta da dış saç hücrelerindeki hareketin bozulmasından sorumlu olabilir. Difüzyon hipoksisinden kaçınmak için yapılan %100 oksijen solutulması da yeni oksidatif stres sebebi olabilir. Bu sebeple N₂O'nun bu yan etkisinden korunmak için gerekli olmadıkça kullanılmaması ve bu gaz yerine alternatif yeni bir gaz bulunması veya opioid kullanılması daha uygun olabilir. İç kulakta meydana gelen işitme kaybı bu gazın işitme kaybı olan ve opere edilecek olan hastalarda kullanımından özellikle kaçınılması gerektiğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. **Brodsky JB, Cohen EN.** Adverse effects of nitrous oxide. *Med Toxicol* 1986; 1: 362-74.
2. **Teixeria FM, Tomita S, de Lima MA.** Evaluation of tympanometric alterations in patients subject to general anesthesia with nitrous oxide. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005; 71: 274-80.
3. **Cheney FW.** An early example of evidence-based medicine: hypoxemia due to nitrous oxide. *Anesthesiology* 2007; 106: 186-8.
4. **Dunn-Russell T, Adair SM, Sams DR, Russell CM, Barenie JT.** Oxygen saturation and diffusion hypoxia in children following nitrous oxide sedation. *Pediatr Dent* 1993; 15: 88-92.
5. **Neri S, Signorelli S, Pulvirenti D, et al.** Oxidative stress, nitric oxide, endothelial dysfunction and tinnitus. *Free Radic Res* 2006; 40: 615-8.
6. **Axelsson A, Dengerink H.** The effects of noise on histological measures of the cochlear vasculature and red blood cells: a review. *Hear Res* 1987; 31: 183-92.
7. **Schuknecht HF, Donovan ED.** The pathology of idiopathic sudden hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol* 1986; 243: 1-15.
8. **Schweinfurth JM, Cacace AT.** Cochlear ischemia induced by circulating iron particles under magnetic control: an animal model for sudden hearing loss. *Am J Otol* 2000; 21: 636-40.
9. **Akila, D'souza B, Vishwanath P, D'souza V.** Oxidative injury and antioxidants in coronary artery bypass graft surgery: Off-pump CABG significantly reduces oxidative stress. *Clinica Chim Acta* 2007; 375: 147-52.
10. **Yamauchi M, Kimura H.** Oxidative stress in obstructive sleep apnea: Putative pathways to the cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 755-68.
11. **Maroof M, Khan RM, Siddique M.** Ventilation with nitrous oxide during open cholecystectomy increases the incidence of postoperative hypoxemia. *Anesth Analg* 1993; 76: 1091-4.
12. **Koga K, Hakuba N, Watanabe F, Shudu M, Nakagawa T, Gyo K.** Transient cochlear ischemia causes delayed cell death in the organ of Corti: an experimental study in gerbils. *J Comp Neurol* 2003; 456: 105-11.
13. **Lopez IA, Acuna D, Beltran-Parrazal L, Espinosa-Jeffrey A, Edmond J.** Oxidative stress and the deleterious consequences to the rat cochlea after prenatal chronic mild exposure to carbon monoxide in air. *Neuroscience* 2008; 151: 854-67.

Bağlantı Çakışması:

Bağlantı çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

İletişim Adresi: Dr. Zeynep Alkan Çakır

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. KBB Kliniği
Org. Nafiz Gürman Cad.
Samatya İSTANBUL
Tel: +90 212 588 44 00
e-posta: zalkan@hotmail.com