

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

RİNOPLASTİ OLGULARINDA TİVA (TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ) VE
İNHALASYON ANESTEZİSİNİN TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. ZEYNEP NUR İNCEKARA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. KAZIM KARAASLAN

(ŞUBAT 2020)

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

RİNOPLASTİ OLGULARINDA TİVA (TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ) VE
İNHALASYON ANESTEZİSİNİN TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. ZEYNEP NUR İNCEKARA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. KAZIM KARAASLAN

(ŞUBAT 2020)

ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında beni yönlendiren, asistanlık eğitimim boyunca sabrını, şefkat ve desteğini benden esirgemeyen, hem akademik hem de mesleki anlamda şahsi birikimi ve örnekliğiyle bana yol gösteren tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Kazım KARAASLAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren ana bilim dalı eski başkanımız Prof. Dr. Erdoğan ÖZTÜRK'e, Sayın Doç. Dr. Meltem TÜRKAY'a, Sayın Dr. Öğretim Üyesi Asım ESEN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve beceri kazanmamda desteklerini esirgemeyen ve bizlere örnek olan Öğretim Görevlisi Dr. Sinan YILMAZ'a, Dr. Öğretim Üyesi Hayrettin DAŞKAYA'ya, Öğretim Görevlisi Dr. Muhittin ÇALIM'a ve Uzm. Dr. Ayşe KARATAŞ'a, tez vakalarımı almamda bana yardımcı olan Uzm. Dr. İsmail SÜMER ve Uzm. Dr. Harun UYSAL'a, hekimliğiyle her zaman mesleki motivasyon kaynağı olan Uzm. Dr. Selma BORA'ya, anabilim dalımızın tüm saygıdeğer öğretim üyeleri ve uzmanlarına teşekkür ederim. Ayrıca tez vakalarımın cerrahi ve değerlendirme kısmında emeği geçen Kulak Burun Boğaz Hastalıkları öğretim üyelerine ve Biyokimya Anabilim Dalı Dr Öğretim Üyesi Ömer Faruk ÖZER'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma özellikle Ayşe ŞENCAN'a ve Ümra Gökçe DEMİR'e desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her türlü desteğini her zaman yanımda hissettiğim anneme, babama ve kardeşime, dua ve destekleriyle her zaman yanımda olan uzaktaki yakın dostlarıma ve özellikle öğrenciliğimden bu yana her türlü desteği veren, yardımcı olan sevgili ablama gösterdikleri anlayış ve sabır için teşekkür ederim.

DR. ZEYNEP NUR İNCEKARA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLoların LİSTESİ	V
GRAFİKLERİN LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 GENEL ANESTEZİ	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. İnhalasyon Anestezisi	5
2.1.2.1. Tanım ve tarihçe	5
2.1.2.2. İnhalasyon anesteziğinin farmakokinetiği	5
2.1.2.2.1. Alım	6
2.1.2.2.1.a. İnspiratuar konsantrasyon (FI).....	6
2.1.2.2.1.b. Alveoler konsantrasyon (FA)	6
2.1.2.2.2. Dağılım	8
2.1.2.2.3. Derlenme	8
2.1.2.2.4. Difüzyon hipoksisi:	9
2.1.2.2.5. Minimum alveolar konsantrasyon (MAK)	9
2.1.2.3. İnhalasyon anesteziğinin farmakodinamiği	10
2.1.2.3.a. Kardiyovasküler etkiler.....	10
2.1.2.3.b. Solunumsal etkiler	10
2.1.2.3.c. Merkezi sinir sistemine etkiler	11
2.1.2.3.d. Diğer Etkiler	11
2.1.2.3.e. İskemik ön koşullama	11
2.1.2.4. Sevofluran	12
2.1.2.4.a. Kardiyovasküler etkileri	12
2.1.2.4.b. Solunumsal etkileri	12

2.1.2.4.c. Serebral etkileri.....	12
2.1.2.4.d. Diğer etkileri.....	12
2.1.2.4.e. Oksidan-antioksidan dengeye etkileri.....	13
2.1.2.4.f. Metabolizma.....	13
2.1.2.5. Azot Protoksit.....	14
2.1.2.5.a. Sistemlere etkileri	14
2.1.3. Total İntravenöz Anestezi	16
2.1.3.1. Tanım ve genel bilgiler	16
2.1.3.2. İntravenöz anestezipler	17
2.1.3.2.1. Propofol	18
2.1.3.2.1.1. Kimyasal yapısı.....	18
2.1.3.2.1.2. Farmakokinetiği	19
2.1.3.2.1.2.a. Santral sinir sistemi etkileri	19
2.1.3.2.1.2.b. Solunum sistemine etkileri	20
2.1.3.2.1.2.c. Kardiyovasküler etkileri	20
2.1.3.2.1.2.d. Enjeksiyon ağrısı	20
2.1.3.2.1.2.e. Propofol infüzyon sendromu	20
2.1.3.2.1.2.f. Oksidan-antioksidan denge üzerine etkileri	21
2.1.3.2.1.3. Uygulama şekli ve dozu.....	21
2.1.3.2.2. Remifentanil	21
2.1.4. Nöromusküler Blokaj ve Kas Gevşetici Ajanlar.....	23
2.1.4.1. Roküronyum	24
2.1.4.2. Kas gevşetici etkinin geri döndürülmesi	25
2.1.4.2.1. Neostigmin	25
2.1.4.2.2. Atropin	25
2.1.4.2.3. Sugammadex	26
2.2. KONTROLLÜ HİPOTANSİYON	27
2.3. MONİTÖRİZASYON	30
2.3.1. Genel Anesteziplerin Bilinç Durumuna Etkisi ve BİS	30
2.3.1.1. Bispektral indeks (BİS).....	31
2.3.2. Nöromusküler Monitörizasyon ve TOF	33
2.4. OKSİDATİF STRESS VE SERBEST RADİKALLER	35
2.4.1. Tanım	35

2.4.1.a. Süperoksit radikali	36
2.4.1.b. Hidroksil radikali	37
2.4.1.c. Hidrojen Peroksit	38
2.4.1.d. Singled Oksijen	38
2.4.1.e. Nitrik oksit/Azot monooksit	38
2.4.2. Serbest Radikal Kaynakları	39
2.4.3. Serbest Radikal Toksisitesi	41
2.4.3.1. Serbest radikallerin lipidlere etkisi	41
2.4.3.2. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisi	42
2.4.3.3. Serbest radikallerin nükleik asitlere etkisi	43
2.4.3.4. Serbest radikallerin proteinlere etkisi	43
2.4.3.4.1. Tiyol gruplarının oksidasyonu	45
2.4.4. Antioksidan Savunma Sistemi	47
2.4.4.1. Enzimatik antioksidanlar	47
2.4.4.1.a. Süperoksit Dismutaz	47
2.4.4.1.b. Glutatyon Peroksidaz.....	48
2.4.4.1.c. Katalaz	48
2.4.4.2. ROS kaynaklı hasarın onarımını katalizleyen enzimler	48
2.4.4.3. Non-enzimatik antioksidanlar	49
2.4.4.3.a. E vitamini	49
2.4.4.3.b. C vitamini	49
2.4.4.3.c. Karotenoidler	50
2.4.4.3.d. Glutatyon.....	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇ	95
7. KAYNAKLAR	96

TABLULARIN LİSTESİ

- Tablo 1: İnhalasyon Anesteziklerin Partisyon Katsayıları.**
- Tablo 2: Anestezik Ajanların MAK ve Buhar Basıncı Değerleri.**
- Tablo 3: Anestezik Ajan MAK Değerlerini Etkileyen Faktörler.**
- Tablo 4: TİVA'nın Avantaj ve Dezavantajları.**
- Tablo 5: Reaktif Oksijen Partikülleri.**
- Tablo 6: Reaktif Nitrojen Türleri.**
- Tablo 7: Numerik Rank Skoru.**
- Tablo 8: Modifiye Aldrete Skoru.**
- Tablo 9: Boezaart Skalası.**
- Tablo 10: Cerrahi Memnuniyet Anketi.**
- Tablo 11: Grupların Demografik Verileri.**
- Tablo 12: Grupların Opioid Kullanımı, Cerrahi ve Anestezi Süreleri**
- Tablo 13: Grupların Cerrahi Değerlendirme Verileri.**
- Tablo 14: Grupların Kalp Atım Hızı Değerleri.**
- Tablo 15: Grupların SKB Değerleri.**
- Tablo 16: Grupların DKB değerleri.**
- Tablo 17: Grupların OKB Değerleri.**
- Tablo 18: Grupların SpO₂ Değerleri.**
- Tablo 19: Grupların BİS Değerleri.**
- Tablo 20.a: Grupların VAS Değerleri.**
- Tablo 20.b: Grupların VAS Değeri Değişimleri.**
- Tablo 21: Grupların POBK Değerleri.**
- Tablo 22.a: Grupların Modifiye Aldrete Skorları.**
- Tablo 22.b: Grupların Modifiye Aldrete Skorlarının Değişimi.**
- Tablo 23: Grupların TAS Değerleri.**
- Tablo 24.a: Grupların TOS Değerleri.**
- Tablo 24.b: Grupların Kendi İçindeki OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması.**
- Tablo 25.a: Grupların OSİ değerleri.**
- Tablo 25.b: Grupların Kendi İçindeki OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması.**
- Tablo 26.a: Grupların Total Tiyol Değerleri.**
- Tablo 26.b: Grupların Kendi İçindeki Total Tiyol Değerlerinin Karşılaştırılması.**
- Tablo 27.a: Grupların Native Tiyol Değerleri.**

Tablo 27.b: Grupların Kendi İçindeki Native Tiyol Değerlerinin Karşılaştırılması.

Tablo 28.a: Grupların Disülfid Değerleri.

Tablo 28.b: Grupların Kendi İçindeki Disülfid Değerlerinin Karşılaştırılması.

Tablo 29.a: Grupların Katalaz Değerleri.

Tablo 29.b: Grupların Kendi İçindeki Katalaz Değerlerinin Karşılaştırılması.

Tablo 30.a: Grupların MPO Değerleri.

Tablo 30.b: Grupların Kendi İçindeki MPO Değerlerinin Karşılaştırılması.

Tablo 31.a: Disülfid/Total Tiyol (D/TT) Oranları

Tablo 31.b: Gruplarda Disülfid/Total Tiyol (D/TT) Oranlarının Karşılaştırılması

Tablo 32.a: Grupların Disülfid/Native Tiyol (D/NT)

Tablo 32.b: Grupların Kendi İçindeki Disülfid/Native Tiyol (D/NT) Oranlarının Karşılaştırılması.

GRAFİKLERİN LİSTESİ

- Grafik 1: Gruplara göre takiplerdeki KAH dağılımı**
- Grafik 2: Gruplara göre takiplerdeki SKB dağılımı**
- Grafik 3: Gruplara Göre Takiplerdeki DKB Dağılımı**
- Grafik 4: Gruplara göre takiplerdeki OKB dağılımı**
- Grafik 5: Gruplara göre takiplerdeki SpO₂ dağılımı**
- Grafik 6: Gruplara göre takiplerdeki BİS dağılımı**
- Grafik 7: Grupların VAS değerleri dağılımı**
- Grafik 8: Grupların POBK değerleri dağılımı**
- Grafik 9: Grupların Modifiye Aldrete Skorlarının dağılımı**
- Grafik 10: Grupların TAS değerleri**
- Grafik 11: Grupların TOS değerlerinin dağılımı**
- Grafik 12: Grupların OSİ değerlerinin dağılımı**
- Grafik 13: Grupların Total Tiyol değerlerinin dağılımı**
- Grafik 14: Grupların Native Tiyol değerlerinin dağılımı**
- Grafik 15: Grupların Disülfid değerlerinin dağılımı**
- Grafik 16: Grupların Katalaz değerlerinin dağılımı**
- Grafik 17: Grupların MPO değerlerinin dağılımı**
- Grafik 18: Grupların D/TT oranlarının dağılımı**
- Grafik 19: Grupların D/NT değerlerinin dağılımı**

KISALTMALAR

- SH:** Tiyol
ACh: Asetilkolin
AOP: Antioksidan Potansiyel
ARK: Arkadaşları
ASA: American Society of Anesthesia
BİS: Bispektral index
BMI: Body Mass Index
D: Disülfit
DK: Dakika
DKB: Diastolik Kan Basıncı
EEG: Elektroensefalogram
EKG: Elektrokardiyografi
FA: Alveolar Fraksiyon
FI: İnspiratuvar Fraksiyon
GPx: Glutatyon Peroksidaz
I/R: İskemi/Reperfüzyon
IMA: İskemi Modifiye Albumin
IV: İntravenöz
İÖK: İskemik Ön Koşullama
KAH: Kalp Atım Hızı
KG: Kilogram
L: Litre
MAK: Minimum Alvelolar Konsantrasyon
MDA: Malondialdehit
MG: Miligram
NAS: Numerik Ağrı Skalası
NMBA: Nörümusküler Bloker Ajanlar
NT: Native Tiyol
OAB: Ortalama Arter Basıncı
OSİ: Oksidatif Stres İndeksi
POBK: Postoperatif Bulantı Kusma

RNS: Reaktif Nitrojen Ürünleri
ROS: Reaktif Oksijen Ürünleri
SKB: Sistolik Kan Basıncı
SOD: Süperoksit Dismutaz
SpO₂: Periferik Oksijen Satürasyonu
TAS: Total Antioksidan Status
TCI: Target Controlled Infusion
TİVA: Total İntravenöz Anestezi
TOF: Train of Four
TOS: Total Oksidan Status
TT: Total Tiyol
UV: Ultraviyole
VAS: Visuel Ağrı Skalası
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1: Serbest Radikallerin Etkileri.

Şekil 2: Serbest Radikaller ve Proteinlere Etkisi.

Şekil 3: Numerik ve Visual Ağrı Skalası.



ÖZET

Giriş ve Amaç: Total intravenöz anestezi (TİVA) ve inhalasyon anestezi anestezi idamesi için tercih edilebilen iki anestezi yöntemidir. Sevofluran ve propofol bu yöntemlerde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Bu çalışma kontrollü hipotansif anestezi uygulanan hastalarda sevofluran kullanılan inhalasyon anestezi ve propofol kullanılan TİVA'nın oksidatif stres üzerindeki etkilerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız elektif rinoplasti operasyonu geçirecek 18-55 yaş arasında, ASA skoru 1 olan hastalarda yapılacak randomize kontrollü prospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışmamıza 62 hasta dahil edildi. Sigara, alkol, ilaç kullanımı öyküsü bulunan, Vücut Kitle İndeksi (VKİ)>30 olan hastalar, vaka sırasında tansiyon değerleri, üst üste 3 ölçümde belirlenen hedefler dışında kalan olgular çalışma dışı bırakıldı. Standart anestezi indüksiyonu uygulanan tüm hastalarımıza Bispektral İndeks (BİS) ve Train of Four (TOF) monitörizasyonu yapıldı.

Kapalı zarf yöntemiyle iki gruba ayrılan hastaların bir grubuna TİVA (Grup 1, n=30) ile anestezi idamesi sağlanırken diğer grupta inhalasyon anestezi (Grup 2, n=32) yöntemi kullanıldı. Her iki grupta da tansiyon hedefi OAB 50-65 mmHg aralığında olacak şekilde belirlendi. Hastalardan indüksiyon öncesinde ve indüksiyon sonrası 5, 30, 60 ve 120. dakikalarda TAS, TOS, Katalaz, Myeloperoksidaz, Total Tiyol, Native Tiyol ve Disülfit parametreleri ölçülmek üzere kan alındı ve saklandı. Hastaların hemodinamik verileri (KAH, SKB, DKB, OAB, SpO₂) ve BİS değerleri 5 dakika aralıklarda kaydedildi. Cerrahi bitiminden ekstübasyona kadar geçen süre ekstübasyon süresi olarak kaydedildi. Cerrahi bitiminde cerrahi alan görüşü ve memnuniyet değerlendirmesi sırasıyla Boezaart Skorlaması ve cerraha sunulan anketle yapıldı. Hastalar derlenme ünitesinde 30 dakika boyunca takip edildi; numerik ağrı skorları ve bulantı-kusma skorları kaydedildi.

Bulgular: Her iki grubun demografik verileri (yaş, cinsiyet, VKİ), cerrahi ve anestezi süreleri, BİS değerleri ve indüksiyon öncesi hemodinamik ve biyokimyasal parametreleri arasında fark saptanmadı. Grup 2'nin ekstübasyon süresi ve ek opioid kullanım ihtiyacı Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Grupların

Boezaart Skorlaması ve cerrahi memnuniyet değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grupta da TAS, TOS, OSİ, Katalaz, Myeloperoksidaz, Total Tiyol, Native Tiyol, Disülfit, Disülfit/Total Tiyol, Disülfit/Native Tiyol değerleri başlangıç değerlerine kıyasla azaldı. Değerlendirilen parametrelerde tüm zamanlarda her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Kontrollü hipotansiyon uygulanan rinoplasti olgularında propofol kullanılan TİVA'nın ve sevofluran kullanılan inhalasyon anestezisinin, cerrahinin sebep olduğu oksidatif stresten koruyucu etkiye sahip olduğu, her iki yöntem arasında birbirine üstünlük oluşturacak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna vardık. Ancak bu konuda daha büyük hasta gruplarında yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: TİVA, inhalasyon, sevofluran, propofol, oksidatif stres, tiyol-disülfit

SUMMARY

Introduction: Total intravenous anesthesia (TIVA) and inhalation anesthesia are two anesthesia methods that can be preferred for the maintenance of anesthesia. Sevoflurane and propofol are drugs used frequently in these methods. This study aims to investigate and compare the effects of inhalation anesthesia using sevoflurane and TIVA using propofol on oxidative stress in patients undergoing controlled hypotensive anesthesia.

Methods: Our study was planned as a randomized controlled prospective study to be performed in patients between the ages of 18-55 who will undergo elective rhinoplasty, with an ASA score of 1. 62 patients were included in our study. Patients with a history of smoking, alcohol, and drug use, who had a Body Mass Index (BMI) > 30, and those whose blood pressure values were out of the targets determined in 3 consecutive measurements were excluded from the study. Bispectral Index (BIS) and Train of Four (TOF) monitoring were performed in all patients undergoing standard anesthesia induction. While anesthesia was maintained with TIVA (Group 1, n = 30) in one group of patients who were divided into two groups with closed envelope method, inhalation anesthesia (Group 2, n = 32) method was used in the other group. In both groups, the blood pressure target was determined to be in the range of MAP 50-65 mmHg. Blood was collected and stored to measure TAS, TOS, Catalase, Myeloperoxidase, Total Thiol, Native Thiol and Disulfide parameters before and after induction at 5, 30, 60 and 120 minutes. Hemodynamic data (HR, SBP, DBP, MAP, SpO₂) and BIS values of the patients were recorded at 5-minute intervals. The time from the end of surgery to extubation was recorded as the extubation time. At the end of the surgery, the surgical field opinion and satisfaction assessment were made by Boezaart Scoring and the survey presented to the surgeon, respectively. The patients were followed up in the recovery unit for 30 minutes; numerical pain scores and nausea-vomiting scores were recorded.

Results: There was no remarkable difference between demographic data (age, gender, BMI), duration of surgery and anesthesia, BIS values and hemodynamic and biochemical parameters before induction of both groups. The extubation time and need

for additional opioid use in Group 2 were statistically significantly higher than Group 1. There was no significant difference between the Boezaart Scoring and the surgical satisfaction values of the groups. TAS, TOS, OSI, Catalase, Myeloperoxidase, Total Thiol, Native Thiol, Disulfide, Disulfide / Total Thiol, Disulfide / Native Thiol values decreased in both groups compared to initial values. There was no significant difference between the two groups in the evaluated parameters at all times.

Conclusion: We concluded that TIVA using propofol and inhalation anesthesia using sevoflurane had a protective effect from the oxidative stress caused by surgery and there was no significant difference between the two methods in cases with rhinoplasty which underwent controlled hypotension. However, there is a need for randomized controlled studies in larger patient groups.

Key Words: TIVA, inhalation, propofol, sevoflurane, oxidative stress, thiol-disulphide

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rinoplasti ameliyatları hem fonksiyonel hem de estetik amaçlı uygulanabilen nazal rekonstrüksiyon operasyonlarıdır. Cerrahi saha küçüktür ve bölgenin kanlanması fazladır. Bu sebeple cerrahi sırasında kanamanın az olması cerrahi saha görüşünü, doku hasarı derecesini, cerrahi süresini ve cerrahi memnuniyeti doğrudan etkiler. Kanamanın azaltılması için en sık kullanılan yöntem kontrollü hipotansiyondur. Kontrollü hipotansiyon sistolik kan basıncının 80-90 mmHg ya da ortalama arter basıncının 50-65 mmHg aralığında tutulması olarak tanımlanır. (1-3) Kontrollü hipotansiyonu sağlamak için farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler kullanılabilir. İntravenöz anestezipler, inhalasyon anestezipleri, opioidler, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, nitrat deriveleri bu amaç için sıklıkla kullanılan ilaçlardır.(1)

Genel anestezi; cerrahi süre boyunca hastayı, cerrahinin oluşturacağı hoş olmayan deneyimlerden korumak, cerrahi stresin oluşturacağı otonomik yanıtları baskılamak, hareketsiz bir cerrahi saha sağlamak amacıyla geri dönüşümlü olarak aneljezi, amnezi ve/veya kas gevşemesi oluşturulması durumudur.(4) Bu etkinin sağlanması için çeşitli ilaçlar ve yöntemler kullanılır. Kullanılan ilaçlar kardiyovasküler, respiratuvar, nörolojik sistemleri doğrudan etkilediğinden hastalar monitörize edilmeli ve hemodinamik verileri dikkatle izlenmelidir.

Genel anestezi idamesi total intravenöz anestezi (TİVA) ve inhalasyon anestezi olmak üzere iki şekilde uygulanır. TİVA, anestezi idamesinin sadece intravenöz ajanlarla sağlanması; inhalasyon anestezi, sıvı haldeki anestezi ajanlarının gaz haline getirilip cerrahi süresince hastaya solutulması prensibine dayanır. Her iki yöntemde kullanılan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri oldukça farklıdır.

Serbest radikaller (reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri) son yörüngelerinde eşlenmemiş elektron bulunduran ve bu nedenle kararsız yapıda olan bileşiklerdir. Kararsız yapıları

nedeniyle lipid, karbonhidrat, proteinler ile hızlıca reaksiyona girer ve onların yapılarında meydana getirdikleri değişimlerle hücre ve doku hasarına sebep olurlar. Süperoksit (O_2^-), Hidroksil (OH^-), Peroksil (ROO^-), Lipid Peroksil (LOO^-) ve Alkoksil (RO^-) en bilinen reaktif maddelerdir. Vücudu reaktif moleküllerin zararlı etkisinden koruyan enzimatik ve non-enzimatik yollar bulunur ve bu yollarda görev alan moleküllere antioksidanlar denir. Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz, Glutasyon Peroksidaz (GPx), E vitamini ve C vitamini antioksidan maddelerden bazılarıdır.(5)

Oksidan ve antioksidanlar arasında sürdürülen bir denge söz konusudur. Oksidatif yükün artması durumunda antioksidanlar devreye girer ve bu etki azaltılmaya çalışılır. Oksidatif yükün antioksidan kapasiteyi aşması durumuna, yani dengede oksidanlar lehine bir değişim olmasına oksidatif stres adı verilir. Oksidan maddelerin düşük yoğunlukta yararlı etkilerinden söz edilebilir olsa da (ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, enfeksiyonlara karşı korunma vd), yüksek yoğunluklarda hücre ve doku hasarına sebep olurlar ve sistemik hastalıklarla ilişkili bulunmuşlardır. Oksidatif stresin sepsis, yangı, malignite, travma durumlarında arttığı bilinmektedir. Bununla birlikte ilaçlar ve cerrahi stres de bu dengeyi etkileyebilir.(6)

Vücudun oksidan-antioksidan dengesinin ürünleri biyokimyasal yöntemlerle ölçülebilir ve bu denge hakkında bilgi sahibi olunabilir. Proteinlerin oksidasyonu sonucu meydana gelen karbonil bileşikleri, lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) uzun zamandır ölçülebilen ve oksidatif durumu değerlendirmede kullanılan parametrelerdir. Bunların yanında Katalaz, SOD, GPx gibi enzimlerin düzey ve aktiviteleri de ölçülebilmektedir.(6)

Tiyoller, proteinlerin oksidasyona en hassas bölgeleridir ve tiyollerin disüfitlere ve oksiasitlere dönüşümü radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirteçidir. Erel'in geliştirdiği yöntemle Total Tiyol, Native Tiyol ölçümleri yapmak ve Disüfit değerlerini belirlemek mümkün hale gelmiştir. Bu parametrelerin değerlendirilmesiyle vücudun oksidan-antioksidan dengesindeki değişimleri yorumlamak mümkündür.(7)

Biz de çalışmamızda kontrollü hipotansiyon uygulanan rinoplasti olgularında, iki farklı anestezi yöntemi olarak, sevofluran kullanılan inhalasyon anestezisinin ve propofol kullanılan total intravenöz anestezinin oksidatif stres üzerindeki etkilerini

TAS (total antioksidan status), TOS (total oksidan status), Katalaz, Myeloperoksidaz (MPO), Total Tiyol, Native Tiyol ve Disülfit parametreleri ile değerlendirmeyi ve bu iki yöntemi karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. GENEL ANESTEZİ

2.1.1. Tanım

Anestezi, farmakolojik maddeler kullanılarak vücutta geçici bilinç kaybı, analjezi ve/veya kas gevşemesi oluşmasına verilen isimdir. Anestezi terimi ilk olarak 1846'da Oliver Wendell Holmes tarafından önerilmiş olup "hissizlik" anlamına gelmektedir.(8) Anestezi, cerrahi müdahaleye stres yanıtı önlemeyi, hastanın ağrı duymasını engellemeyi ve hareketsiz bir cerrahi alan oluşturmayı hedefler. Anestezi uygulamaları temelde genel anestezi ve rejyonel anestezi olarak ikiye ayrılmaktadır. Rejyonel anestezi teknikleri, ilgili cerrahi bölgenin ve o bölge komşuluğundaki vücut kısımlarının bölgesel olarak hissizleştirilmesini ifade eder. Genel anestezi ise anestezi teriminin de ifade ettiği gibi sistemik etkili ilaçlarla sistemik bir hissizlik hali oluşturur.

Genel anestezi uygulaması indüksiyon, idame ve uyanma/derlenme olmak üzere üç safhadan oluşmaktadır. Anestezi indüksiyonunun amacı bilinç kaybını sağlamak ve hastada kısa sürede cerrahiye müsaade edecek anestezi seviyesine ulaşmaktır.(9) İndüksiyon için intravenöz (iv) ajanlar ve inhalasyon ajanları kullanılmaktadır. İndüksiyonda kullanılan ilaçlar solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde akut değişiklikler yaptığı için dikkatli olunmalıdır. Anestezi idamesi, cerrahi bitimine kadar hastada bilinç kaybı, analjezi, hareketsizlik ve stabil bir hemodinami sağlamak üzerine kurulu, anestezik ilaçların hastaya sürekli olarak verilmesi ile sağlanan süreci ifade etmektedir. Anestezinin idame sürecinde sadece inhalasyon ajanları veya sadece intravenöz ajanlar (total intravenöz anestezi, TİVA) kullanılabilirdiği gibi her iki ajanın beraber kullanımı da söz konusu olabilmektedir. Uyandırma işlemi ise cerrahi bitiminde idame anesteziklerin kesilerek etkilerinin sonlanması; geri döndürülebilir etkilerin ilaçlarla geri döndürülmesi ile hastanın yeniden bilinçlilik halinin sağlanması durumunu ifade etmektedir.

2.1.2. İnhalasyon Anestezisi

2.1.2.1. Tanım ve tarihçe:

Modern anlamda inhalasyon anestezisi; sıvı formdaki bir anestezi ajanının vaporezizatör yardımı ile solunabilir gaz formuna dönüştürülmesinden sonra kontrollü olarak hastaya verilmesini ve-anestezi oluşturulmasını ifade eder. Solunum yolu ile alınan gaz önce alveollere, oradan kana ve kan aracılığıyla dokulara iletilir. Santral sinir sisteminde belirli bir parsiyel basınca ulaşıldığında genel anestezi etkisi oluşur. İnhalasyon anestezi ajanlarının etki mekanizması net değildir. Etkilerinin oluşmasında ligand kapılı kanallar üzerinde yaptıkları değişiklikler, reseptör etkinlikleri üzerinde yaptıkları düzenlemeler, inhibitör sistemi aktive-eksitatör sistemi inhibe etmeleri, membran yapısını değiştirmeleri gibi birçok mekanizma öne sürülmektedir. Bu mekanizmalar karışık olsa da nihai etki anestezi ajanının santral sinir sisteminde terapötik bir doku konsantrasyonuna ulaşmasıyla mümkündür.(10)

İnhalasyon anestezi ajanlarının tarihi, 1540 yılında dietil eterin hazırlanmasına dayansa da eterin anestezi amaçla kullanımı ancak 1840 yılında olmuştur. 1772 yılında sentez edilen azot protoksitle ilgili klinik denemeler de yakın tarihlerde yapılmıştır. Yine bir süre anestezi ajanı olarak tercih edilen kloroform bu dönemlerde kullanılmaya başlanmıştır. Etilen, divinil eter, siklopropan XX. yüzyıl ortalarına kadar geçen süreçte anestezi amacıyla kullanılmış ancak özellikle yanıcı olmaları ve toksik etkileri nedeniyle terk edilmişlerdir.(10) Modern anestezi ajanlarının ilki olarak kabul edilen Halotan, II. Dünya Savaşı sırasında yapılan yoğun çalışmalar ve flor kimyasının gelişmesiyle 1954 yılında sentez edilmiş, 1956 yılında klinik kullanıma girmiştir.(11) Halotandan sonra İzofluran, Desfluran, Metoksifluran, Sevofluran ve Enfluran üretilmiş, Metoksifluran nefrotoksik etkisi kesinleştikten sonra kullanımı terk edilmiştir.

2.1.2.2. İnhalasyon anestezi ajanlarının farmakokinetiği

İnhalasyon anestezi ajanlarının meydana getirdiği anestezi derinliği ajanın beyindeki parsiyel basıncına; uyuma ve uyanma da bu basınçtaki değişim hızına bağlıdır.(12) Bu süreçler alım, dağılım ve atılım (derlenme) başlıkları altında incelenecektir.

2.1.2.2.1. Alım

Anestezik maddenin vücuda alınıp kana geçmesiyle devam eden süreci ifade eder. Anestezi makinesinden çıkan taze gaz akımı ve anestezik ilacın alım aşamasındaki belirleyicileri aşağıda incelenmiştir.

2.1.2.2.1.a. İnspiratuar konsantrasyon (FI): Anestezi makinasından çıkan taze gaz, devredeki diğer gazlarla karışır. Bu yüzden hastaya ulaşan anestezik gaz konsantrasyonu vaporizatörde ayarlanan ile aynı olmayacaktır. Solunum sisteminin hacmi, devrenin yaptığı absorpsiyon, taze gaz akımının miktarı alveole ulaşan konsantrasyonu etkiler. Devre hacmi ne kadar küçük, absorpsiyonu ne kadar az ve taze gaz akımı ne kadar yüksekse alveole ulaşan konsantrasyon ayarlanan konsantrasyona o kadar yakın olur ve indüksiyon hızı bu oranda artar.

2.1.2.2.1.b. Alveoler konsantrasyon (FA): Alınım, ventilasyon ve konsantrasyon alveolar konsantrasyonu belirleyen üç temel öğedir:

1- Alınım: İlacın alveolden kana geçişini ifade eder. Anestezik maddenin kandaki çözünürlüğüne, pulmoner kan akımına ve ilacın alveol ve venöz kandaki parsiyel basınç farkına bağlıdır.

Normal koşullarda bir gaz kanda, alveol havası ve kandaki parsiyel basınçları eşitleninceye kadar erir (Henry yasası); bu erirlik genellikle kan/gaz partiyon kat sayısı olarak ifade edilir. Bu değer bir maddenin parsiyel basınçlarının iki farklı kompartmanda eşit olduğu zamandaki miktarlarının birbirine oranıdır. Örneğin kan/gaz partiyon sayısı 0.59 olan sevofluranın kan ve alveol parsiyel basınçlarının eşitlenmesi için kandaki sevofluran miktarının alveoldekinin 0,59 katı olması gerekir. Bir gazın konsantrasyonu ile parsiyel basıncı doğru orantılıdır. Bu sebeple çözünürlüğü, yani kan/gaz partiyon sayısı fazla olan gazın alınımı daha fazla olacağı için hedef parsiyel basınca ulaşabilmesi için daha fazla ajana ihtiyaç duyulur. Bu da indüksiyonun daha uzun olması anlamına gelir. Anestezik gazın dokulardaki çözünürlüğü de beyin/kan, kas/kan, yağ/kan partiyon kat sayısı şeklinde ifade edilir.(12) (Tablo.1)

Tablo 1: İnhalasyon Anesteziklerin Partisyon Katsayıları.

Ajan	Kan/Gaz	Beyin/Kan	Kas/Kan	Yağ/Kan
N ₂ O	0.47	1.1	1.2	2.3
Halotan	2.4	2.9	3.5	60
Metoksifluran	12	2.0	1.3	49
Enfluran	1.9	1.5	1.7	36
İzofluran	1.4	2.6	4.0	45
Desfluran	0.42	1.3	2.0	27
Sevofluran	0.59	1.7	3.1	48

Pulmoner kan akımının fazla olması alveolden daha fazla ajan alınmasına neden olur. Bu durum FA:FI oranının 1'e ulaşma süresini uzatır. Kardiyak output arttığında, alınan ajan daha yüksek miktar kan içinde çözüneceği için hedef parsiyel basınca ulaşabilmek için daha fazla ajana ihtiyaç duyulur. Bu da indüksiyon süresini uzatır.(12)

Alveolden kana geçen anestezik madde dokular tarafından alınır. Bir kısım anestezik gaz da venöz kanla yeniden akciğerlere döner. Dokular doygunluğa ulaştıkça alveol ve venöz kandaki gaz konsantrasyonları birbirine yaklaşır. Bu da gereksinim duyulan ajan miktarının azaldığını ifade eder.(12)

2- Ventilasyon: Alveoldeki anestezik gaz pulmoner kan akımı tarafından sürekli olarak alınmaktadır. Alveolar ventilasyonun artması alınan ajana her seferinde yerine koyacağı için, özellikle çözünürlüğü yüksek ajanlarda ventilasyon, indüksiyonu önemli derecede hızlandırır.(12)

3- Konsantrasyon: İnspire edilen ajan konsantrasyonunun yüksek olması indüksiyonu hızlandırır. Fakat konsantrasyondaki artışın yansımaları artış oranından daha fazla olur. Bu duruma konsantrasyon etkisi denir. İnspire edilen gaz alveoldeki dolaşım nedeniyle bir yandan sürekli olarak alınmaktadır. FI ne kadar yüksek olursa, alveolde kalan gaz ile eklenen gazın toplamının konsantrasyonu o kadar yüksek olacaktır. İnspirasyon konsantrasyonundaki bir artış alveolar konsantrasyona misliyle yansır.(11)

İkinci gaz etkisi: Bu durum konsantrasyon etkisinden bağımsız olarak gelişen bir durumdur. Bir gazın yüksek hacimlerde vücuda alınması, eş zamanlı verilen ikinci

gazın parsiyel basınç yükseliş hızını artırır. Örneğin anestezik bir gaz yüksek konsantrasyonda azot protoksit ile birlikte verildiğinde, azot protoksit alveolden hızla alınır; alveol içindeki toplam gaz miktarı azalacağı için ikinci anestezik gazın yoğunluğu artar.(10)

2.1.2.2.2. Dağılım

Alveolden kana geçen anestezik ajan dokular tarafından alınır. Bu alımı gazın dokudaki çözünürlüğü, dokunun kan akımı ve doku ile kandaki anestezik parsiyel basınç farkı belirler.

Kanlanması yüksek olan beyin, karaciğer, kalp gibi dokular sistemik dolaşımdan anestezik ajanı ilk önce alıp hızlıca doygunluğa ulaşırlar. Düşük çözünürlüğü olan anestezik ajanlar kullanıldığında doygunluğa erişim süresi çok daha kısa olur. Düşük perfüzyon dolayısı ile büyük kütleli volüme sahip kas dokusunda da anestezik ajan ile doyum saatler sürer.

Anestezik gazlar için Yağ:Kan partiyon katsayısı oldukça önemli olup 2.3 ile 60 (Halotan) arasında değişmektedir. Yani Halotan'ın kararlı duruma gelmesi için yağ dokusunda kandakinin 60 katı kadar Halotan birikimine ihtiyaç vardır. Yağ dokusunun büyüklüğü göz önünde bulundurulduğunda bu alım hem anestezi indüksiyonunu hem de anesteziden derlenmeyi büyük oranda yavaşlatacaktır. Neyse ki düşük kan perfüzyonları nedeniyle anestezik ajanların yağ dokusu tarafından tutulumu oldukça yavaş olmaktadır. Yağ dokusunun perfüzyonu kas dokusuna benzer fakat çözünürlük az olduğu için doygunluğa ulaşması için günler gerekmektedir.(12)

2.1.2.2.3. Derlenme

Anestezik gazlar verildiği andan itibaren redistribüsyona uğrar. Zamanla dokuların hepsi doygunluğa ulaşır. Anestezik madde kesildiğinde ise derlenme safhası başlar. Dokulardan kana geçen anestezik gazlar kan yoluyla alveollere gider ve ekspirasyonla vücuttan uzaklaştırılır. Dokulardaki gazın parsiyel basıncı düştükçe etkileri de ortadan kalkar. Gazın dokulardan eliminasyonu alıma benzer faktörlerden etkilenir. Eliminasyon; dokunun kan akımı, çözünürlük ve pulmoner ventilasyon tarafından belirlenir. İndüksiyondan farklı olarak, ajan konsantrasyonunu sıfırın altına düşürmek mümkün olmadığından süreci bu yolla hızlandırmak mümkün olmayacaktır. İnhalasyon anesteziklerinin çok az bir kısmı vücutta metabolize olur. Bir kısmı ise deriden atılır.(11, 12)

2.1.2.2.4. Difüzyon hipoksisi: Azot protoksit kanda nitrojenden 34 kat daha fazla çözünürdür. Bu yüzden kan, nitrojenden çok daha fazla azot protoksit taşıyabilir. Azot protoksit kesildiğinde kandan alveole büyük miktarlarda azot protoksit geçişi olur. Ekspirasyon volumü inspirasyon volümünü aşar. Bu durumun iki etkisi vardır. Alveole dolan azot protoksit alveoldeki karbondioksit ve oksijeni seyreltir ve parsiyel basınçlarını düşürür. PCO_2 'nin düşmesi solunumu baskılar. Parsiyel oksijen basıncının düşmesi de hipoksi sebebidir. Bu olaya difüzyon hipoksisi adı verilir. Derlenmenin ilk 5-10 dakikasında daha belirgin olduğu için azot protoksit kesildiğinde hastanın 5-10 dk % 100 O_2 ile ventile edilmesi önerilir. (11, 12)

2.1.2.2.5. Minimum Alveolar Konsantrasyon(MAK)

Bir inhalasyon anestezisinin olguların yarısında, standart uyarıya (insanlar için cerrahi kesi) karşı oluşan hareketi engellediği alveolar konsantrasyonuna minimum alveolar konsantrasyon denir.(13) Anestezik ajan yoğunluğu 1 MAK değerinin %10-15 üzerine çıktığında hastaların çoğunda, 1.5 MAK'a ulaştığında ise genellikle hepsinde cerrahi uyarana karşı cevapsızlık oluşur. Klinik kullanımda bazı referans MAK değerleri belirlenmiştir; 1.3 MAK ED_{96} 'ya karşılık gelir. Tek başına kullanıldıklarında 0.3-0.4 MAK, sözlü uyarı ile anesteziden uyanmaya (MAK_{uyanma}) denk gelir. Ağrılı uyarana katekolamin yanıtını baskılayan doz (MAK_{bar}) ise normal MAK değerinin %50 fazlası olarak kabul edilmektedir. (11-13)

Tablo 2: Anestezik Ajanların MAK ve Buhar Basıncı Değerleri.

Ajan	%MAK	Buhar Basıncı
Nitröz Oksit	105	-
Halotan	0.75	243
İzofluran	1.2	240
Desfluran	6.0	681
Sevofluran	2.0	160

Tablo 3: Anestezi ajanlarının MAK değerlerini etkileyen faktörler.

Değişken	MAK'a etkisi	Açıklama	Değişken	MAK'a Etkisi	Açıklama
Vücut sıcaklığı Hipotermi Hipertermi	↓ ↓	>42° ise	Elektrolitler Hiperkalsemi Hipernatremi Hiponatremi	↓ ↑ ↓	
Yaş Genç Yaşlı	↑ ↓		Gebelik	↓	8 haftalık gebelikte üçte bir azalır, postpartum 72. saatte normale döner
Alkol Akut intoksikasyon Kronik içici	↓ ↑		İlaçlar Lokal anestezipler Opioidler Ketamin Barbitüratlar Benzodiazepinler Verapamil Lityum Sempatolitikler Metildopa Klonidin Dexmedetomidin	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	Kokain hariç
Anemi Hematokrit <10%	↓		Sempatomimetikler Amfetamin Kronik Akut Kokain Efedrin	↓ ↑ ↑ ↑	
PaO ₂ <40 mmHg	↓				
PaCO ₂ >95 mmHg	↓				
Tiroid Hipertroid Hipotroid	Değişmez Değişmez				
Kan Basıncı Ortalama arter basıncı <40 mmHg	↓				

2.1.2.3. İnhalasyon anesteziplerinin farmakodinamiği

2.1.2.3.a. Kardiyovasküler etkiler: İnhalasyon anestezipleri ortalama arter basıncını doz bağımlı olarak düşürürler. Hemen hepsi miyokard depresyonuna ve atım hacminde azalmaya neden olur. Halotan dışındaki ajanlar etkisini daha çok SVR'yi düşürerek gösterirken halotan kardiyak outputta azalmaya neden olur. Desfluran, sevofluran ve izofluran geniş bir konsantrasyon aralığında kardiyak indeksi çok az etkiler. Bu ajanların dozlarının basamak basamak artırılması kalp hızını artırır. Sevofluran, 1,5 MAK'ı aşana kadar kalp hızını artırmaz fakat %8 sevofluran ile yapılan induksiyon erişkin hastalarda taşikardi ile uyumlu bulunmuştur. İnhalasyon anestezipleri QT intervalini uzatır. Halotan uygulanmış hastalarda pek çok malign artirmi raporlanmıştır.(10, 12)

2.1.2.3.b. Solunumsal etkiler: İnhalasyon anestezipleri doz bağımlı olarak solunum merkezini deprese ederler, tidal volümü azaltırlar. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe ederler. Hava yolu irritasyonuna neden olabilirler. Keskin kokusu nedeniyle bu özellik izofluran ve desfluranda belirgindir. Sevofluran, halotan

ve nitroz oksitin keskin kokusu yoktur ve geniş bir konsantrasyon aralığında çok az veya hiç irritasyon oluşturmazlar.(10-12)

2.1.2.3.c. Merkezi sinir sistemine etkiler: Halotan, izofluran, desfluran ve sevofluran serebral metabolik oksijen tüketimini azaltır. Tüm volatil anestezipler 1 MAK'ın üzerinde kafa içi basıncı artırır.(10)

2.1.2.3.d. Diğer etkiler: Bütün inhalasyon anestezipleri doz bağımlı olarak düz kasları ve iskelet kaslarını etkiler, kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize ederler. Tüm potent inhalasyon anestezipleri malign hipertermiyi tetikleme potansiyeline sahip olduğundan aile öyküsü, malign hipertermi geçmişi ya da risk artırıcı hastalığı olanlarda kullanımından kaçınılmalıdır.(10, 12)

2.1.2.3.e. İskemik ön koşullama: İskemik ön koşullama (İÖK) koruyucu bir mekanizma olup, bir dokunun kısa süreli iskemi-reperfüzyon (İ/R) periyodlarına maruz bırakılarak daha sonraki şiddetli İ/R hasarına karşı bu dokuda koruma sağlanması olarak tanımlanmaktadır. İskemik ön koşullamada rol oynayan endojen mediyatörler ve tetikleyiciler üzerinde son dönemlerde yoğun olarak çalışılmakta, özellikle kalp dokusundaki İÖK sürecinde reaktif oksijen radikallerinin (ROR) rolü ön plana çıkmaktadır.(14)

Volatil anesteziplerin iskemik ön korumayı kuvvetlendirdiği ve myokardı koruduğu yönündeki çalışmalar artmaktadır. Çeşitli ligandların G protein bağı reseptörlerine bağlanması sonucu myokardiyal ATP bağımlı K⁺ kanallarının açılmasının ve ROS türlerinin azalmasının koruyucuyu etkiyi oluşturduğu düşünülür.(10) Volatil anesteziplerin adenosin etofosfat sentezini iyileştirerek, redoks bağımlı bir mekanizma ile mitokondrideki ROS miktarını azaltarak, miyositlerdeki ATP bağımlı K⁺ kanallarına etki ederek, mitoK-ATP kanallarını çoklu tetikleyici protein kinaz C-bağı sinyal yolları yoluyla seçici olarak prime ederek kardiyomiyositlerde koruma sağladığı yönünde görüş bildiren yayınlar bulunmakta ve bu konudaki çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.(15)

2.1.2.4. Sevofluran

Sevofluran flor kimyasında kaydedilen gelişmeler sonrası üretilen halojenlenmiş inhalasyon anesteziğilerinden biridir. İlk olarak 1970'te izole edilmiş, ilk klinik kullanımı 1975'te gerçekleşmiştir. Pahalılığı nedeniyle Amerika'da bir süre kullanımına ara verilmişse de günümüzde yaygın olarak kullanılan bir ajandır.

Kimyasal yapısı metilpropileterdir. Kaynama noktası 58,5 °C, buhar basıncı ise 20 °C'de 160mmHg'dir. MAK değeri 2'dir. Fakat nitroz oksitle birlikte uygulandığında MAK değeri belirgin olarak düşer. Kan/Gaz partiyon sayısı 0,65; Yağ/Kan partiyon sayısı ise 48'dir. Kanda çözünürlüğünün az olması sayesinde hızlı bir indüksiyon sağlar. Kötü kokulu olmaması nedeniyle hava yolu irritasyonu yapmaz ve bu da konforlu bir inhalasyon indüksiyonuna imkân verir. Değişken geçişli vaporizatörler ile kullanılır.(11, 12)

2.1.2.4.a. Kardiyovasküler etkileri

Sevofluran myokard kontraktilitesini hafifçe deprese eder. Sistemik vasküler dirençte ve arteryel kan basıncında hafif düşmeye neden olur. Kalp hızında bir miktar artışa sebep olabilir. Sağlıklı genç erişkinlere uygulandığında geniş bir konsantrasyon aralığında dahi kardiyak indeksi belirgin derecede etkilemez. QT intervalini uzatabilir fakat bu durumun klinik anlamı bilinmemektedir.(10, 12, 13) Koroner arter hastalığı olanlarda iskemik ön koşullama sayesinde myokard koruyucu etkinliği olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır.(16)

2.1.2.4.b. Solunumsal etkileri

Solunumu deprese eder. Hava yollarındaki düz kasları gevşeterek hava yolu direncini azaltır. Bronkodilatasyon yapabilir.(11)

2.1.2.4.c. Serebral etkileri

Serebral kan akımını artırır, serebral metabolik oksijen tüketimini azaltır. İntrakranial basınçta hafif yükselmelere neden olabilir. Yüksek konsantrasyonları (>1,5 MAK) serebral oteoregülasyonu bozabilir.(10, 12, 13)

2.1.2.4.d. Diğer etkileri

Etkisi desflurandan az olmakla birlikte iskelet kası gevşemesi yapar, süksinilkolin ve non-depolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize eder. Kas gevşetici etkisi

çocuklarda inhalasyon indüksiyonuyla entübasyona olanak verir. Portal ven kan akımını azaltırken hepatic arter kan akımını artırır ve oksijen sunumu korunur. Hepatotoksisite ilişkili değildir. Renal kan akımını hafifçe düşürür.(12)

2.1.2.4.e. Oksidan-Antioksidan Dengeye Etkileri

Sevofluranın oksidatif stres üzerine etkileri in-vivo ve in-vitro birçok çalışmanın konusu olmuştur. Çalışmalar volatil ajanların antioksidan düzeyleri üzerindeki etkisi konusunda farklı görüşler ortaya koymaktadır.(17, 18) Yapılan hayvan çalışmalarında sevofluranın nöroprotektif etkisi gösterilmiş (19-22), bu etki insan çalışmalarıyla da desteklenmiştir.(23) Sevofluranın kardiyoprotektif sonuçlarının ROS üzerindeki etkileriyle olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.(24-27) Sevofluranın domuzlarda yapılan bir çalışmada proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak ve çeşitli proteinleri modüle ederek böbreği iskemik hasardan koruduğu (28), beyin dokusundaki antioksidan düzeylerini artırarak da beyni iskemi reperfüzyon hasarından koruduğu (29) tespit edilmiştir. Farelerde yapılan bir çalışmada ise sevofluranın miR-200c'yi down regüle ederek ROS ve apoptozu modüle ettiği gösterilmiştir.(30) İn-vivo ve in-vitro çalışmalarla sevofluranın antinektrotik, antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliği gösterilmiştir.(28, 31)

2.1.2.4.f. Metabolizma: Sevofluran oksidatif metabolizma aracılığıyla deflorinize edilmektedir. Bu işlem karaciğer sitokrom p450 enzimlerince gerçekleştirilir. Sevofluranın hızlı elimine olması nedeniyle derlenme sonrası flor miktarlarının da hızla düştüğü tespit edilmiştir. Flor seviyeleri İzoflurana nispetle yüksek olmakla birlikte yapılan çalışmalarda nefrotoksisite ile ilişkisi gösterilememiştir.(11)

Sevofluranın karbondioksit absorbanlarıyla etkileşimi sonucu florometil-2-2-difloro-1 vinil eter (compound A) oluşabilir. Düşük akımlı anestezi uygulaması, uzun süren cerrahi ve yüksek sevofluran konsantrasyonları kullanımı ile compound A oluşumu artar. Yapılan çalışmalarda postoperatif renal fonksiyon bozukluğu ile sevofluran arasında bir ilişki gösterilememiştir.(11, 13)

2.1.2.5. Azot Protoksit

Azot protoksit (nitroz oksit, diazot monooksit, azot protoksit) ilk olarak 1772 yılında Joseph Priestley tarafından sentezlenmiştir. 1800 yılında Humphry Davy tarafından analjezik ve öforik özelliği tanımlanmıştır. Azot protoksit kokusuz, renksiz, yanıcı olmayan bir gazdır fakat yanmayı kolaylaştırır. Anestezide kullanılan tek inorganik bileşiktir. Kaynama noktası -88.5°C, kritik ısısı 36.4°C'dir. Oda ısısında buhar basıncı 50 atmosferdir. Basıncılı silindirlerde sıvı halde bulunur. (10, 12, 32)

Kan/Gaz partiyon katsayısı 0:47 olduğu için hızlı bir indüksiyon ve anesteziden hızlı bir derlenme sağlar. MAK değeri %104'tür ve bu sebeple tek başına anestezik olarak kullanılamaz. Düşük çözünürlüğü sayesinde diğer volatil anestezikleri konsantre eder ve MAK değerini düşürür. %65 nitroz oksit volatil anesteziklerin MAK değerini yaklaşık %50 azaltır.(13) Güçlü bir analjeziktir. Genel anestezide aditif olarak, sedasyon amaçlı, dental anestezide ve şiddetli ağrının tedavisinde kullanılabilir. Analjezik etkinliğinden acil servislerde ya da obstetrik serviste faydalanılabilir.(33) Nitroz oksitin etkisi supraspinal ve spinal merkezler üzerinden gerçekleşir. Anestezik etkisi merkezi sinir sistemindeki NMDA reseptörlerinin inhibisyonu ile olur. Analjezik etkinliği ise endojen opioidlerin salınımı ile olur. GABA-A reseptörüne etkileri sonucu anksiyolizis oluşur. (33)

2.1.2.5.a. Sistemlere etkileri:

Doz bağımlı myokardiyal depresyon etkisi vardır ancak beraberinde sempatik stimülasyon da yaptığı için kardiyodepresif etkisi belirgin değildir. Sempatik sistemi deprese eden ilaçlarla birlikte uygulandığında bu etkisi belirginleşir.(4) Koroner arter hastalığı veya ciddi hipovolemisi olan hastalarda bazen myokard iskemisine sebep olabilir.(13) Pulmoner vasküler düz kasları konstrikte eder ve pulmoner arter basıncını artırır. Periferik vasküler rezistans önemli ölçüde değişmez.

Nitroz oksit tidal volümü azaltıp solunum hızını artırırken karbondioksit ve hipoksiye reaktif gelişen solunumsal güdüyü de baskılar. Tek başına kullanıldığında solunumsal etkileri belirgin değildir. Diğer hipnotikler veya opioidlerle birlikte kullanıldığında bu ajanların solunumsal depresan etkilerini artırabilir. Düşük Kan:Gaz partiyon katsayısı nedeniyle oksijeni akciğerler de dahil olmak üzere vücut içi kapalı boşluklardan uzaklaştırır. Nitrojene kıyasla hızlı difüzyon yeteneği, derlenme sırasında difüzyon hipoksisine yol açabilir. (12, 32, 33)

N₂O serebral kan akımını ve kafa içi basıncı artırır. B₁₂ vitaminindeki kobaltı okside eder ve inaktif hale getirir. Koenzimi B₁₂ olan metiyonin sentaz enzim inhibisyonu sonucu DNA sentez yolu etkilenebilir. Nörolojik yan etkiler B₁₂ vitamin eksikliğinin sonucudur. B₁₂ vitamini veya folat eksikliği, beslenme yetersizliği, gastrointestinal hastalıklar, enfeksiyonlar, cerrahi rezeksiyonlar bu yan etki için daha fazla risk oluşturur.(12)

Teratotoksisite noktasında görüşler çelişkilidir. N₂O'ya maruz kalan diş hekimlerinde kendiliğinden düşük riskinin arttığını gösteren çalışmalar olsa da diğer çalışmalar N₂O maruziyetiyle düşük ya da konjenital malformasyonlar arasında bağlantı bulamamıştır. ASA, hamilelik düşünen veya hamile olan kadınlar için atık anestezi gazlarının tehlikesi olduğuna dair bir veri olmadığını söylese de anestezi text bookları gebelerde 3. trimestere kadar olan dönemde, olası teratojenik etkiler nedeniyle nitröz oksitten kaçınılmasını tavsiye eder.(13)

Azot protoksit diğer anestezi gazlarının aksine nöromusküler blokaj yapmaz ve malign hipertermiye neden olmaz. En sık görülen yan etkisi bulantı ve kusmadır. Beyindeki dopamin ve opioid reseptörlerini etkileyerek bulantı kusmaya neden olduğu düşünülür. Bu risk 2 saatten uzun süren işlemlerde artar. Fakat profilaksi uygulamasının bu sorunu neredeyse tamamen ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.(12, 32, 33)

Azot protoksitin kandaki çözünürlüğü azottan 35 kat fazladır. Bu nedenle boşluklara kolaylıkla difüze olabilir. Kapalı alanlarda daha fazla hacme ya da basınca neden olur. Genişleyebilir alanlarda hacmi artırırken, genişleyemeyen alanlarda basıncı artırır. Pnömotoraks, ileus, orta kulak cerrahisi, göz içi buble oluşturulan retina ameliyatlarında kullanımı kontrendikedir. Ayrıca venöz hava embolisini genişletme riski de vardır. Kafa travmalı bir hastada pnömosefalusu tansiyon pnömosefalusa dönüştürebilir.(12, 32, 33)

2.1.3. Total İntrevenöz Anestezi

2.1.3.1. Tanım ve genel bilgiler

Genel anestezinin sadece intravenöz ajanlar ile sağlanmasına total intravenöz anestezi (TİVA) denir. İnhalasyon anesteziğlerinin toksik etkileri, tekrarlayan kullanımlarının sakıncalı olması, kullanıldığı ortamdaki sağlık çalışanları ve atmosfer üzerine olumsuz etkileri düşüncesi uygulayıcıları özellikle büyük ve uzun süreli cerrahilerde total intravenöz anesteziye yönlendirmiştir.(34) Azot protoksitin orta kulak cerrahisi gibi operasyonlarda kullanımının sakıncalı olması, trakeal stenoz cerrahisi gibi kapalı devre sistemin sürekliliğinin sağlanamadığı cerrahilerin varlığı da TİVA'ya olan ilgiyi arttırmıştır. TİVA bu operasyonlarda başarı ile kullanılmaktadır. İnfüzyon iv anesteziğleri anestezi idamesi dışında da kullanılabilir.

TİVA dengeli bir anestezi şekli sayılabilir ve hızlı, kolay, güvenli bir anestezi yönetimi sağlar. İlaç plazma düzeyi indüksiyondan sonra hızla yükselir; dağılım, metabolizma ve atılım sonrası giderek azalır. TİVA'nın hedefi infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek belirli bir plazma düzeyini sürdürmektir. İlaçların kümülatif etkisi konusunda dikkatli olunmalıdır. Dozaj, bu uygulamanın önemli bir parçasıdır ve bu sebeple infüzyon cihazlarının varlığı önem arz etmektedir. İnfüzyon cihazları daha küçük volümde ilaçların sürekli ve ayarlanabilir konsantrasyonlarda verilmesine imkân verir. Bu şekilde ilaçlar seyreltilmiş formlarında kullanılabilir.(12, 34)

Tablo 4: TİVA'nın Avantaj ve Dezavantajları. (35)

TİVA'nın Avantajları	TİVA'nın Dezavantajları
Maske ile indüksiyon sırasında oluşan boğulma hissi, anestezi ajanının kokusundan rahatsız olma, bilincin yavaş yavaş gitmesine bağlı indüksiyon süresinin uzun olması gibi hastayı rahatsız eden etkileri yoktur	İlaç iv olarak verildikten sonra plazma düzeyi hızla yükselir. İlacı bir kere verdikten sonra plazmadaki düzey düşüşünü manipüle etme imkanı yoktur
Genel olarak kafa içi basıncı artırmazlar. Ketamin ile ilgili şüpheler devam etmektedir.	Etkileri hızla başladığından ve solunum depresan etkileri daha belirgin olduğundan inhalasyon anesteziğine göre daha sık apne ve hipotansiyon oluştururlar. Bu durum kardiyak rezervi düşük olan hastalarda daha önemli hale gelir
İnhalasyon anestezisinin aksine ortamda bulunan diğer insanlar üzerinde bir etkisi yoktur.	Uygulama yerinde ağrıya neden olabilirler
Hızlı bir indüksiyon ve hızlı bir derlenmeye imkân verir.	Doz ayarlaması gerektiği için ek infüzyon cihazları, setleri gibi ekstra aletler gerektirir.
Vücuttan atılmaları pulmoner fonksiyona bağlı değildir	Ekstravasküler enjeksiyonlar hem lokal hem de sistemik olarak ciddi etkiler gösterebilir
Postoperatif bulantı kusma insidansı daha düşüktür	Koruyucu refleksleri hızla baskılandığından regürjitasyon, aspirasyon riski mevcuttur.
Yanıcı ve patlayıcı özellikleri yoktur.	Öksürük, hıçkırık, istemsiz kas hareketleri ve laringospazma neden olabilirler
Kalbi katekolaminlere karşı duyarlılaştırmazlar	

2.1.3.2. İntravenöz Anestezikler

Daha önceki tarihlerde deneysel araştırmalar yapılmış olmasına karşın 1934 yılında klinik kullanımı başlayan tiyopental modern iv anesteziklerin ilki olarak kabul edilir. İV anestezikler tek veya tekrarlayan dozlar şeklinde ya da infüzyon halinde tek başına ya da başka ilaçlarla kombine şekilde uygulanabilir. Narkotikler dışındaki preparatların antagonisti olmayışı nedeniyle sürekli kullanımları halinde dikkatli

olunmalı, doz ayarlanması yakından takip edilmelidir. Son zamanlarda konsantrasyona göre doz ayarlamasına imkân veren hedef kontrollü infüzyon (TCI) cihazlarının kullanımı gündeme gelmiştir.

İdeal bir iv anestezi; (36)

- Suda çözünür olmalı,
- Işığa maruz kaldığında stabil olmalı,
- Hemodinamiye etkileri minimal olmalı,
- Plastikler tarafından absorbe edilmemeli,
- Ekstravasküler ya da intraarteryel uygulanması halinde venöz hasar ya da doku hasarı yapmamalı,
- Kol-beyin mesafesinde hipnotik etki göstermeli,
- Birikici etkisi olmamalı,
- Subanestezi dozlarında aneljezik etkinliği olmalı
- Hipersensitivite reaksiyonlarına neden olmamalı

Tüm bu şartları bir arada bulandıran bir iv anestezi ajan olmadığı için ilaçların farklı etkileri göz önünde bulundurularak seçimleri yapılmakta ve ilaçların istenmeyen etkilerini azaltmak ya da bazı etkilerini güçlendirmek için farklı kombinasyonlar denenebilmektedir. İV anestezikler yapılarına, etki hızlarına, solüsyonlarının şekline göre sınıflandırılabilirler. Opioid olmayan iv anestezikler; barbitüratlar, benzodiazepinler, fensiklidin türevleri (Ketamin), alfa adrenerjik agonistler, propofol, etomidat olarak sayılabilir. Bu ajanlar içinde en sık kullanılan ajan Propofoldür.

2.1.3.2.1. Propofol

1970'li yıllarda fenol türevi bileşikler üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde kimyasal yapısı 2,6 diizopropil fenol olan propofol bulunmuş olup 1977'de klinik kullanıma girmiştir. Geçen süreçte kullanımı yaygınlaşan ilaç, günümüzde ameliyathane içi ve dışı sedasyonda, anestezi indüksiyonu ve idamesinde, yoğun bakımda yapılacak sedasyonlarda sıklıkla kullanılmaktadır.

2.1.3.2.1.1. Kimyasal yapısı

Bir alkifenol olduğu için suda çözünmez fakat lipide yüksek oranda çözünür. Suda çözünmeyen yapısından dolayı başlangıçta Chremporlu formül ile kullanılmış fakat hipersensitivite vakaları olması neticesinde bu formun kullanımı terkedilmiştir.

Günümüzdeki propofol preparatları, içinde soya fasulyesi yağı, gliserol ve yumurta lesitini bulduran ve suda çözünür %1'lik solüsyonlar şeklinde kullanılmaktadır. Mikroorganizmaların çoğalması endişesiyle preparatlara %0.005 disodyum edatate ya da %0.025 sodyum metabisülfite eklenmiştir. Propofolün bütün formları oda ısısında stabildir ve ışıktan etkilenmez. Hafif visköz süt kıvamlı beyaz bir maddedir.(11)

2.1.3.2.1.2. Farmakokinetiği

Propofolün etki başlangıcı hızlı olup 2-2,5mg/kg'lık bir bolus uygulama ile kol beyin zamanında bilinç kaybına neden olur. Dağılım yarı ömrü çok kısa olduğu için propofolden derlenme de hızlıdır. İlk dağılım yarı ömrü 2-8 dakikadır. Propofolün klirensi karaciğer kan akımından fazla olduğu için karaciğer dışında da metabolize olduğu düşünülür. Karaciğerde konjugasyon sonucu böbrekle atılabilecek, suda çözünür glukronid ve sülfat formları oluşturulurken %1'i de değişmeden idrar ile atılır. Propofolün farmakokinetiği birçok etmenden etkilenebilir. Karaciğer kan akımını azaltarak kendi klirensini de azaltmaktadır. Yaş, cinsiyet, komorbidite, beraberinde kullanılan ilaçlar gibi faktörler de farmakokinetiğini değiştirmektedir.(11-13)

2.1.3.2.1.2.a. Santral sinir sistemi etkileri

Propofolün santral sinir sistemi üzerinde birden çok noktada etkisi olduğu düşünülmektedir. Etkisini genel olarak GABA-A reseptöründeki beta alt ünitesine bağlanıp klor akışını potansiyalize ederek gösterir. Bu etki ile hipokampüste ve prefrontal kortekste asetilkolin salınımını inhibe ederek sedasyon oluşturduğu düşünülmektedir. Propofol aynı zamanda NMDA reseptörlerinde de yaygın inhibisyon oluşturur ve bu da santral etkilerine katkıda bulunur. Bunun yanında antiemetiktir ve bu etkinin area postremadaki serotonin azaltıcı etkisinden kaynaklandığı düşünülür. Propofol EEG dalgalarında da baskılanmaya neden olur. Bispectral İndeks (BİS) değerlerinde doz bağımlı baskılanma yapar. Epileptojenik EEG dalgaları üzerindeki etkileri konusunda ise bir konsensus yoktur. Grand mal nöbelerle ilişkisi olduğunu gösteren yayınlar olmakla birlikte, epileptik nöbet baskılanması için kullanımını destekleyen yayınlar da bulunmaktadır. Serebral kan akımını ve kafa içi basıncını azaltmasına rağmen periferik vazodilatasyonla birlikte ortalama arter basıncında yaptığı belirgin düşüş nedeniyle serebral perfüzyon basıncını kritik değerlere düşürebilir.(10, 11)

2.1.3.2.1.2.b. Solunum sistemine etkileri

Propofol tidal volümü ve solunum hızını düşürür. İndüksiyon dozlarını takiben genellikle apneye yol açar. Bu etkileri premedikasyonla ve doz bağımlı olarak artar. Hipoksik ventilatuar güdüyü ve hiperkarbiye normal yanıtı engellediği için sedasyon için dahi tecrübeli kişiler tarafından uygulanmalıdır. Kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda bronkodilatatör etkinliği vardır. Havayolu reflekslerini tiyopentale göre daha fazla baskılar. Bu sebeple supraglottik hava yolu araçlarının kullanımını kolaylaştırır.(10, 11)

2.1.3.2.1.2.c. Kardiyovasküler etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine depresan etkilidir. Vazodilatasyon ve myokardiyal depresyon neticesinde kan basıncını azaltır. Yüksek dozlar, ileri yaş ve hızlı enjeksiyon bu etkinin belirginleşmesine sebep olur. Vazodilatatör etkisinin, sempatik aktivitede azalma, intrasellüler kalsiyum üzerine direkt etki, endotel hücrelerinde prostasiklin sentezi inhibisyonu, K-ATP kanallarının aktivasyonu ve NO stimülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. İndüksiyonla birlikte ön yükteki ani düşüş vagal yolla nadiren bradikardiye neden olsa da kalp hızındaki değişiklikler genellikle geçicidir. Ancak ventrikül fonksiyonu bozulmuş, ileri yaşlı hastalarda bu durum önemli sonuçlara sebep olabilir.(11, 12)

2.1.3.2.1.2.d. Enjeksiyon ağrısı

Enjeksiyon yerinde ağrı, apne, kan basıncında azalma, nadiren de olsa uygulandığı bölgede trombofilebite neden olabilir. Çocuklarda daha sık olmakla birlikte (%24-85) ağrı sıklığı, nispeten büyük damarların kullanılması, el üstü damarlarından kaçınılması, öncesinde kullanılacak damara lidokain enjekte edilmesi ya da enjektör içine lidokain çekilmesi ile azaltılabilir.(12)

2.1.3.2.1.2.e. Propofol İnfüzyon Sendromu

Propofol yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılabilir. Propofol infüzyon sendromu akut kardiyak yetersizlik, lipemi, açıklanamayan metabolik asidoz, hiperkalemi, böbrek yetmezliği, aritmi ile seyreden mortal bir tablodur. 48 saat ve daha uzun süre 5mg/kg/saat ve daha yüksek dozlarda verilen infüzyonlar propofol infüzyon sendromu denen tabloya neden olabilir. Daha düşük dozlarda ve daha kısa sürelerde

de görüldüğü bildirilmiştir. Etkin tedavi protokolü olmamakla birlikte en önemli korunma bu yan etkinin oluşmasına fırsat vermemektir. (10, 12, 13)

2.1.3.2.1.2.f. Oksidan-Antioksidan denge üzerine etkileri

Propofol sistemik etkileri yanında hücre içinde de birçok mekanizmayı etkilemektedir. Antioksidan etkinliği hem in vitro hem de in vivo çalışmalarla araştırılan propofolün antioksidan aktivitesinin fenolik kimyasal yapısından kaynaklandığı gösterilmiştir.(37) Propofolün tokoforel benzeri etkiyle antioksidan özellik taşıdığı tezi başka çalışmalarla da desteklenmiştir.(38, 39) Çalışmalar Propofolün lipid peroksidasyonunu engellemek (40), oksidasyonla ortaya çıkan reaktif peroksinitrit moleküllerini temizlemek (41) ve serbest radikal temizleyicisi olarak görev yapmak (42) gibi birçok farklı mekanizma ile antioksidan etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Oksidanları azaltan etkilerinin yanı sıra glutatyonu artırarak ve pulmoner endotelden ACE salınımını azaltarak da oksidatif stresi azalttığı tespit edilmiştir.(43, 44)

2.1.3.2.1.3.Uygulama şekli ve dozu

Propofol anestezi indüksiyonunda 1-2,5 mg/kg dozlarında kullanılır. Opioid ya da benzodiazepinlerle birlikte kullanımı gereksinimini azaltır. Doz ayarı için yaş oldukça önemli bir parametredir. Geriatrik hastalar için premedikasyon uygulananlarda 1 mg/kg, premedikasyon uygulanmayanlarda ise 1.75 mg/kg doz uygulaması önerilir.(11) Çocuklarda ise iv. kullanımda 2.5-3.5 mg/kg gibi daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur. Propofolün idame dozu 6-10 mg/kg/saat şeklindedir.

Propofol TİVA uygulamalarının en sık kullanılan ajanıdır. Uygulamada bir narkotik analjezik (alfentanil, sufentanil, remifentanil) ile birlikte kombine edilerek kullanımı yaygındır.

2.1.3.2.2. Remifentanil

Remifentanil mü (μ) reseptör agonisti olan bir opioid analjeziktir. Mü reseptörüne güçlü, delta ve kappa reseptörlerine daha zayıf bağlanır. Nalokson tarafından antagonize edilebilir. Piperidin türevi metil esterdir. Yapı olarak diğer piperidin türevlerine benzer fakat bulundurduğu ester bağı onu kan ve dokulardaki nonspesifik esterazlara duyarlı hale getirir. Yarılanma ömrü çok kısadır. Plazma psödokolineraz değişikliklerinden etkilenmezler. Yağda çözünebilir. Beyaz, liyofilize edilmiş toz

formatında bulunur. Mevcut formülasyon glisin içerir. Uygulanmadan önce sulandırılması gereken şişeler halindedir.(45, 46)

Kan beyin bariyerini geçme süresi 1-1.5 dakikadır. Kontekst duyarlı yarı ömrü 3-5 dakikadır. Plasentayı hızla geçer ve fetuste metabolize edilir. Renal ve hepatik hastalıklar etkinliğini değiştirmez. Renal yetersizlikte doz ayarlanmasına gerek yoktur. Hepatik yetmezliği olanlar opioid uygulamalarına daha hassas olabilirler ama bu hususta remifentanil uygulamaları için yeterli veri bulunmamaktadır. Başlıca metaboliti remifentanil asittir. Remifentanil, kendi metabolitinden binlerce kat daha potenttir.(46)

Alfentanilden 20-30 kat daha potent olup doz bağımlı olarak aneljezi, santral sinir sistemi ve respiratuar depresyon yapar. İntraoperatif aneljezi amacıyla kullanılabilir. Tek başına anestezi sağlamak amacı ile kullanılmaz. Bir volatil anestezik ya da iv anestezik ile kombine edilmelidir.

Düşük dozlarında minimal hemodinamik değişiklikler yapsa da doz yükseldikçe bradikardi ve hipotansiyon derinleşir. Remifentanil infüzyonunun (1 µ/kg/dk) 3 mg/kg propofol ile kombine edilmesinin sternotomiye stres yanıtı baskıladığı gösterilmiştir.(47) Diğer cerrahilere nispetle opioid kullanımının daha fazla olduğu kardiyak cerrahi hastalarında da kullanılmaktadır. Remifentanil intraoperatif aneljezi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat yarı ömrünün oldukça kısa olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Remifentanil infüzyonu stoplanmadan önce postoperatif aneljezi için daha uzun etkili ilaçlar eklenmelidir. (46, 47)

Serebral metabolik hızı ve intrakranial basıncı düşürür. Serebral perfüzyon ve kan akımında minimal değişikliklere sebep olur. Volatil ajanların MAK değerini azaltmada fentanil kadar etkin bulunmuştur. Çocuk hastalarda erişkinler kadar veri olmamakla birlikte güvenle kullanıldığına dair yayınlar artmaktadır. (45, 47, 48)

Remifentanil yoğun bakımda sedatize edilen hastalarda; ventilatöre uyumu artırdığı, sedasyon ve aneljezi sağladığı ve birikici etkisi olmadığı için sıklıkla kullanılmaktadır. (41)

Kullanım Dozu

İndüksiyon için 30 saniyeden uzun sürede verilen 1 µ/kg iv bolusla beraber ya da bolus olmaksızın 0.5 µ/kg/dk şeklinde uygulanabilir. İntraoperatif aneljezi için infüzyon doz aralığı 0.05-2 µ/kg/dk'dır.

Solunum depresyonu, bradikardi, bulantı-kusma, kas rijiditesi, döküntü istenmeyen etkileridir. Aneljezik etkisinde olduğu gibi bu yan etkiler de nalokson ile tersine döndürülebilir. Histamin salınımı yapmaz. Spontan soluyan hastalarda apne ve kas rijiditesi endişe verici düzeyde hızlı olabilir.(47) Kas rijiditesi gelişmesi halinde derhal nöromusküler blokaj ve solunum desteği gereklidir.

2.1.4. Nöromusküler Blokaj ve Kas Gevşetici Ajanlar

Bir motor nöron ve bir kas lifi arasındaki birleşme nöromusküler kavşağı oluşturur. Sinirin bir aksiyon potansiyeli ile uyarılması sonucu voltaj kapılı kalsiyum kanalları içinden sinir sitoplazmasına kalsiyum boşalır. Hücre içi kalsiyum artışı depo veziküllerini sinirin uç membranına yapıştırır ve sinaptik aralığa Asetilkolin (Ach) salınmasına sebep olur. Presinaptik bölgeden salınan Ach sinaptik aralığa difüze olur ve postsinaptik bölgedeki reseptörlere tutunur. Ach reseptörü 5 alt birimden (2α , β , δ , ϵ) oluşur. Ach 2 α ünitesine birden bağlanır. Bu etkileşimin sonucu olarak membrana bağlı iyon kanalları açılır ve katyonlar kanalı geçerek son plak potansiyelini oluşturur. Sarkoplazmik retikulumlardan hücre içine kalsiyum salınır ve membran ve t-tübül boyunca yayılarak kas kontraksiyonuna neden olur. Ach asetilkolinesteraz tarafından metabolize edilir. Ach'nin ayrılmasıyla membrandaki iyon kanalları kapanır ve kas gevşer.(13)

Nöromusküler kavşaktaki bu normal ileti sisteminin bloke edilmesi olayına nöromusküler blokaj adı verilir. Nöromusküler blokaj entübasyonu kolaylaştırmak, optimum bir cerrahi ortamı sağlamak, mekanik ventilatöre bağlı bazı hastalarda ventilasyonu kolaylaştırmak amacıyla kullanılır. İlk olarak 1595 yılında W. Raleigh, Güney Amerikalı zencilerin ok zehiri dediği kürardan bahsetmiştir. Kürar 1825'te Avrupa'ya getirilmiş ve o zamandan sonra deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. 1851 yılında etki yeri olarak sinir kas kavşağı tanımlanmış, 1942'de D-tubokürarin cerrahi sırasında kas gevşemesi amacıyla anesteziye kullanılmıştır.(12)

Nöromusküler blokör ajanlar (NMBA), depolarizan ve non-depolarizan nöromusküler bloke edici ajanlar olmak üzere ikiye ayrılır.

Süksinilkolin depolarizan nöromusküler blokördür. Etki başlangıcı hızlıdır (30-40 sn), etkisi çabuk sonlanır (genellikle <10 dakika). Bu nedenle hızlı seri indüksiyonda ve kısa süreli işlemlerde sıklıkla kullanılır. Birleşik iki Ach molekülüne benzer bir yapısı vardır. Fakat asetilkolinesteraz tarafından metabolize edilmedikleri için sinir kas kavşağında birikir. Bu sayede uzamış bir depolarizasyona sebep olur ve kasın yeniden

depolarize olmasını engeller (depolarizasyon, fasikülasyon, flasit paralizi). Vücutta plazma psödokolinesterazları tarafından metabolize olur. Oda sıcaklığında spontan hidrolize uğradığı için buzdolabında saklanmalıdır.(49)

Non-depolarize nöromuskuler blokerler kimyasal yapılarına göre steroid (roküronyum, veküronyum, panküronyum) ve benzilisoquinolinyum (mivaküryum, atraküryum, sisatraküryum) olarak ikiye ayrılır. Non-depolarizan blokörler postsinaptik bölgede nikotinic Ach reseptörlerine bağlanırlar ve asetilkolini yarışmalı olarak antagonize ederler.

2.1.4.1. Roküronyum

Roküronyum steroid yapıda, non-depolarizan bir nöromuskuler blokördür. Diğer nondepolarizan blokörlere nispetle etki başlangıcının hızlı olması ve etkisinin kısa sürmesi nedeniyle günlük anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Klinik pratikte endotrakeal entübasyon uygulamak, cerrahiye kolaylaştırmak için kas gevşemesi sağlamak, yeterli sedasyon altındaki hastaların mekanik ventilasyonunu kolaylaştırmak, depolarizan kas gevşeticilerin sebep olduğu fasikülasyonları önlemek ve terapötik hipotermi sırasında titremeyi önlemek amacıyla kullanılabilir.(50)

Roküronyum intravenöz yoldan uygulanır. Lipit çözünürlüğü azdır. Vücutta metabolize olmaz ve esas olarak karaciğerden, bir miktar da böbreklerden elimine edilir. Hipotermi, hipovolemi, beraberinde kullanılan volatil anestezikler, böbrek ve karaciğer hastalıkları etki süresini uzatır. Entübasyon için uygulama dozu 0.45-0.9 mg/kg'dır. Etki başlangıç hızı dozla birlikte artar. 0.9-1.2 mg/kg dozda uygulandığında etki başlangıç süresi 60-90 saniyedir. Etkisinin 25-30 dakika sonra geri dönmeye başlaması beklenir. İdame için 0.15 mg/kg boluslar uygulanır. İnfüzyon doz aralığı ise 5-12 µ/kg/dk'dır. (13, 50)

Anaflaktik reaksiyon gelişebilir. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri belirgin değildir. Hafif vagolitik etki gösterebilir. İntravenöz enjeksiyonu ağırlıdır. Rezidüel nöromuskuler blokaj açısından dikkatli olunmalıdır. Etkinliği ve geri döndürmenin başarısı TOF ile takip edilebilir. Roküronyumun etkisi, asetilkolinesteraz inhibitörü olan neostigmin ya da steroid yapıli kürarların antagonisti olan sugammadex sodyum ile tersine çevrilebilir. (12, 50)

2.1.4.2. Kas gevşetici etkinin geri döndürülmesi

2.1.4.2.1. Neostigmin

Neostigmin suda çözünür yapıda, asetilkolinesteraz inhibisyonu yapan bir bileşiktir. Kısmen serum kolinesterazları tarafından parçalanır; kısmen de değişmeden böbreklerden atılır. Nondepolarizan nöromuskuler blokörlerin cerrahi sonrası etkilerinin geri döndürülmesi endikasyonu FDA tarafından onaylanmıştır. Sinaptik aralıkta asetilkolinesterazları etkisiz hale getirerek Ach birikmesine sebep olur. Biriken Ach yarışmalı inhibisyonu yener ve kas gevşeme etkisi sonlanmış olur.(12, 51)

Kullanılacak neostigmin dozunun ve zamanının kararı için periferik sinir stimülasyonu ile nöromuskuler monitörizasyon yapılması faydalıdır. TOF monitörizasyonu yapılmış bir hastada hiçbir seğirme yoksa neostigmin yapılmamalıdır. Stimülatörde ilk seğirme taban çizgisinin %10'u olduğunda ya da iki seğirme görüldüğünde yapılmalıdır. 0.03-0.07 mg/kg dozlarında uygulanır. Tepe etkisi ortalama 7-10 dakikada ortaya çıkar ve etkisi 55-75 dakika sürer. Etki başlangıcı ve etki süresi doz bağımlı olarak değişir.(51) Nöromusküler blokaj nikotinik reseptörler aracılığı ile oluşur fakat neostigmin hem nikotinik hem muskarinik reseptörlere etki eder. Muskarinik etkileri hipersalivasyon, miyozis, barsak peristaltizminde artma, bradiartimi, tam kalp bloğu, asistol ve yaşamı tehdit edici düzeyde bronkospazm şeklinde ortaya çıkabilir. Gebede de plesantayı geçip fetal bradikardiye sebep olabilir. Muskarinik etkilerinden korunmak için öncesinde glikopirolat veya atropin kullanılır.(12, 51)

2.1.4.2.2. Atropin

Atropin salivasyon, vagal etki, muskarinik zehirlenme ve bradikardi endikasyonlarında FDA tarafından kullanımı onaylanmış bir antimuskariniktir. Postsinaptik muskarinik asetilkolin reseptörlerini yarışmalı olarak inhibe eder ve doğrudan vagolitik etkilidir. İntravenöz, subkutan, ve intramuskuler olarak uygulanabilir.

Kas gevşetici etkinin geri döndürülmesi sırasında neostigminin muskarinik etkilerini engellemek için kullanılır. Bu amaçla 0,035-0,07 mg/kg dozda kullanılır. Bulanık görme, fotofobi, taşikardi, kızarıklık gibi yan etkiler görülebilir.(52)

2.1.4.2.3. Sugammadex

Sugammadex rokuronyum ve vekuronyum gibi steroid yapıdaki kas gevşeticilerin etkisini geri döndürmek için tasarlanmış bir gama siklodekstrin derivativesidir. Rokuronyum afinitesi daha fazla olan ilaç rokuronyumu intravasküler alanda bağlar ve rokuronyumun Ach reseptörüne bağlanmasını engeller. Muskarinik etkileri olmadığı için beraberinde antimuskarinik ilaç kullanımına gerek yoktur. Orta derecede nöromuskuler bloğun geri döndürülmesi için 2 mg/kg, derin bloğun geri döndürülmesi için 4 mg/kg ve zor entübasyon nedeniyle uyandırma kararı verilen hastalarda ise 16 mg/kg dozlarında kullanılır.(53)



2.2. KONTROLLÜ HİPOTANSİYON

Cerrahi sırasındaki kanama, cerrahi alanın görünürlüğü, cerrahinin süresi, dokuya verilen zarar, komplikasyonlar ve cerrahi memnuniyeti ile yakından ilişkilidir. Bu sebeple kanama miktarının azaltılması cerrahi başarı açısından önemli bir rol oynar. Cerrahi sırasındaki kanamayı azaltmak için yıllar içinde lokal, sistemik, fizyolojik, farmakolojik birçok yöntem denenmiştir. Bu yöntemlerden biri de kontrollü hipotansiyondur.

Tansiyon, kan dolaşımının arter duvarına yaptığı basınç olarak tanımlanır. Kontrollü hipotansiyon ise hasta kan basıncının bilinçli, kontrollü ve geri dönüşümlü olarak; serebral renal ve koroner perfüzyonu bozmayacak şekilde normal değerlerin altına düşürülmesidir. İlk kez 1917'de Harvey Cushing tarafından önerilmiş olup ilk klinik uygulama 1946 yılında gerçekleştirilmiştir. Cerrahi sırasındaki hipotansiyon, ortalama arter basıncının 50-65 mmHg olması ya da bazal tansiyon değerinin %25-30 altına düşürülmesi olarak kabul edilmektedir.(2)

Hipotansif anestezi uygulaması maksillofasiyal cerrahi, endoskopik sinüs cerrahisi, orta kulak cerrahisi, nöroanestezi, major ortopedik cerrahiler, kardiyovasküler cerrahi, prostatektomi gibi cerrahi sahanın dar olduğu ve/veya kanama riskinin yüksek olduğu birçok operasyonda başvurulmuş bir yöntemdir. Karotid arter stenozu, geçirilmiş iskemik atak, koroner arter hastalığı, derin anemi, yaygın periferik damar hastalığı, böbrek yetmezliği, gebelik ve hipovolemi durumlarında ise hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Hipertansiyonu olan hastalarda (SKB>140 mmHg, DKB>90 mmHg) doku perfüzyonunun normalin üstünde değerlere uyum sağladığı unutulmamalı; kontrollü hipotansiyon bu hastalarda tansiyonun maksimum %30'una kadar düşürülmelidir.

Kontrollü hipotansiyon uygulamasının kanamayı anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Kanamanın azalmasıyla birlikte transfüzyon ihtiyacı azalır ve böylece transfüzyon ilişkili komplikasyonlardan uzaklaşmış olur. Daha rahat bir cerrahi saha hem daha az doku hasarı hem de daha kısa bir cerrahi süresi demektir.(54, 55)

Hipotansiyon oluşturmak için fizyolojik etkilerden ve farmakolojik maddelerden faydalanılabilir. Cerrahisi yapılacak bölgenin kalp seviyesinden yukarıda konumlandırılması ile o bölgedeki kan akımı azaltılır. Bu uygulamada hava embolisine karşı tetikte olunmalıdır ve kalp seviyesinin altındaki bölgeler için uygun değildir.

Aralıklı pozitif basınç ile ventilasyon, ekspiryum sonu pozitif basınç uygulamaları da kalbe venöz dönüşü azaltarak hipotansiyona katkıda bulunur.

Tansiyon yüksekliği oluşturan birden fazla mekanizma vardır; tansiyonu düşürmek için de bu parametreler göz önünde bulundurulmalıdır. Uyanıklık, ağrı, kardiyak output gibi geniş bir spektrumdaki değişkenlerden etkilenen tansiyonu düşürmek için farklı mekanizmalara etki eden farmakolojik maddeler kullanılmaktadır. Bu amaçla volatil anestezipler, vazodilatör ajanlar, kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler, remifentanyl, deksmedetimidin, lokal anestezipler, klonidin gibi birçok ilaç kullanılabilir. İdeal bir hipotansif ajandan, kolay uygulanabilir olması, etkisinin kısa sürede başlaması, kesildiğinde etkisinin hızla sona ermesi, toksik metabolitinin olmaması, hayati organlar üzerinde göz ardı edilebilir düzeyde etkileri olması ve vücuttan hızla elimine edilmesi beklenir.(1)

Hipotansiyon uygulaması doğrudan dokuların perfüzyonu ile ilgili olduğu için yakın hemodinamik takip gerektirmektedir. Kontrollü hipotansiyon uygulanan hastaların tansiyon, EKG, SpO₂ ve EtCO₂ monitorizasyonu yapılmış olmalı ve yakından izlenmelidir. Bunun yanında cerrahi çeşidine göre ısı, idrar çıkışı, CVP, EEG ve serebral oksijenizasyon takibi de önerilmektedir.

Serebral kan akımı 60-130 mmHg ortalama arter basıncı değerlerinde oto-regüle edilir. Bu sınırların dışında otopregülasyon bozulur. Ortalama arter basıncı 50 mmHg'nin altına düştüğünde serebral hipoksi gelişir. Serebral perfüzyonun korunmasında, hipotansiyon oluşturmak için kullanılan ajan da önemlidir. İntrakranial basıncı artıran ilaçlar serebral perfüzyonu daha olumsuz etkileyecektir. Hipotansiyonun santral etkileri sonucu zorlu-düzensiz solunum ve aritmi görülebilir. Kranial cerrahi sırasında cerrahi sahada kanamanın kesilmesi perfüzyon sağlanamamasının sinyali olabilir.(12) Kalp dokusu, diyastolde beslendiği için özellikle diyastolik basınç düşüklüğünden etkilenir. Bu duruma taşikardinin eşlik etmesi iskemiye zemin oluşturur. Tansiyonun düşürülmesi katekolamin salınımını artırır. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktive olur. Beta-blokör ajanlar kullanılması ve anesteziğin derinleştirilmesi gibi müdahaleler ile bu durumun önüne geçilebilir.(12)

Renal problemler arteriyel vazodilatasyondan ziyade hipovolemi ile ilişkilidir. Renal arteriyel tonus istirahatte zaten düşük olduğu için hipotansiyondan belirgin etkilenmez. Glomerüler filtrasyonu azaltacak derecedeki hipotansiyon renal bağımlı ilaçların süresini uzatabilir. Yapılan büyük serilerde sadece hipotansiyonun etkisiyle

gelişen önemli renal komplikasyon kaydedilmemiştir. Bununla birlikte sistolik arter basıncının <70 mmHg olması halinde anüri gelişeceği unutulmamalıdır.(56)



2.3. MONİTÖRİZASYON

2.3.1. Genel Anesteziklerin Bilinç Durumuna Etkisi BİS

Hipotalamus, beyin sapı ve bazal çekirdekler tarafından dış uyaranlara yanıtın azaltılması durumuna uyku denir. İnsanlar hayatlarının yaklaşık üçte birini uykuda geçirirler. Uyku REM ve non-REM olmak üzere 90 dakika süren ikili periyotlardan oluşur. REM fazında EEG’de yüksek frekanslı, düşük genlikli dalgalar görülür. Hızlı göz hareketleri, düzensiz solunum, kalp hızında artış, tonusta azalma ve rüya görme ile birliktedir. Non-REM fazında ise yüksek genlikli ve düşük frekanslı dalgalar görülür; düşük vücut ısısı ve kalp atım hızında düşme ile birliktedir.(57)

Anestezi, ilaçlarla dış uyaranlara yanıtızsızlık oluşturma halidir. Bu yönüyle koma hali ile arasında benzerlikler bulunmaktadır. Koma genellikle ciddi bir beyin hasarı sonucu ortaya çıkan derin bir tepkisizlik halidir. Komatoz hastaların EEG dalgaları hasarın derecesine göre değişmekle birlikte komada genellikle anestezi altındaki hastalarda görülen yüksek amplitüdü, düşük frekanslı dalga formları görülür. Genel anestezi, ilaçlara bağlı, geri dönüşümlü bir koma hali olarak da yorumlanmaktadır.(57)

Genel anestezi ile oluşan EEG değişiklikleri anestezinin periyotlarına uygun olarak 3 basamakta incelenir.(57)

- 1. İndüksiyon:** İndüksiyon öncesi hastalarda normal EEG dalgaları (10 Hz alfa dalgası) görünür. GABA reseptörlerini etkileyen hipnotik ajanlar düşük dozda verildiğinde sedasyon oluşturulur. Doz artırıldıkça hastada amaçsız savunma hareketleri, anlamsız konuşma, öfori, disfori gibi değişiklikler görülür. Bu dönemde EEG’de Beta dalgalarında (13-25 Hz) artış gözlenir. Hipnotik dozunun artırılması ile solunum daha da düzensizleşip apne oluşturulur.
- 2. İdame:** Anestezinin idame fazında artık oturmuş bir hipnoz ve yanıtızsızlık durumu söz konusudur. Bu durum inhalasyon ajanları, opioid analjezikler, kas gevşeticiler ve kullanılan diğer ajanların etkisiyle elde edilir. Tüm refleksler baskılanmıştır. Cerrahinin devam ettirildiği dönemlerde azalmış beta aktivitesi, artmış alfa ve delta aktivitesinin olduğu; ya da EEG’de burst denilen alfa ve beta dalgalarını takip eden düz periyotların bulunduğu dalga formları görünür. Anestezi daha da derinleşirse EEG’de izoelektrik patern görülebilir.

- 3. Derlenme:** Kullanılan ilaçların etkisindeki azalmaya bağlı gelişen pasif bir süreçtir. Kaybedilen refleksler geri kazanılır. Ekstübasyon için hastanın kas gücünün ve bilinç durumunun geri kazanılması gerekmektedir. Uyanıklıkla birlikte EEG’de alfa dalgalarında artış gözlenir.

2.3.1.1. Bispektral İndeks (BİS)

Hipnoz genel anestezi uygulamalarının temel komponentlerinden biridir. Hastanın bilinçsizlik ve yanıtızsızlık halini tarifler. Yeterli anestezi derinliği sağlanmış bir hastanın cerrahi stres karşısında yanıtızsız olması beklenir. Hemodinamik değişiklikler ya da hastanın hareket etmesi (ekstremitte hareketi, yüz buruşturma vb) anestezinin yüzeyel olduğu yönünde bilgi verir. Fakat özellikle kürarize hastalarda bu durumu fark etmek mümkün olmayacaktır Gereksiz derin anestezi ise morbiditeyi artırır, iyileşmeyi geciktirir ve sağlık giderlerini artırır. Bu durum hipnoz düzeyinin monitörize edilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Çünkü anestezi sırasında farkındalık hem hasta için çok kötü bir deneyimdir, hem de anestezi uygulayıcısı için yasal bir yükümlülüktür. Farkındalık deneyimi hastalarda travma sonrası stres bozukluğu oluşturup kalıcı hasar bırakabilir.(58)

BİS uygulaması hastanın alın bölgesine yapıştırılan ve EEG dalgalarını algılayan bir prob yardımıyla verilerin monitörize edilmesine dayanır. EEG sinyalleri prob tarafından algılanır. Sinyallerin genliği ve varyansı hesaplanarak güç spektral analiz ile her bir frekansın gücü tespit edilir. Zaman, frekans ve bispektral eksen parametreleri kullanılarak BİS değerleri hesaplanır. Rakamsal bir veri olarak sunulur. BİS değeri 15-30 saniye önceki EEG datasından elde edildiği için ölçümden hemen önceki durumun göstergesidir. 2000 gönüllüde yapılan değerlendirmeler sonucu bu değerler ile koma ve uyanıklık hali arasında bir skala oluşturulmuştur. BİS’in anestezinin beyne olan etkisinin monitörizasyonu için kullanımı 1996 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. FDA genel anestezi sırasında farkındalığın azaltılması için kullanım endikasyonunu da 2004 yılının Ocak ayında onaylamıştır. (11, 59-61)

BİS değerinin yorumlanması:

100-80: Uyanık; hafıza ve bilinçli hatırlama tam

80-60: İlımlı sedasyon/analjezi; sözlü ya da taktıl uyarıya cevap verebilir, spontan solunum yeterli

60-40: Genel anestezi; Cerrahi yapılabilir, ameliyat sonrası hatırlama olasılığı düşük

40-20: Derin anestezi; Kortikal nöron baskılanması artmış

20-0: Kortikal tam baskılanma, izoelektrik EEG

BİS kullanımının faydaları: (11, 58, 59)

- İV anesteziğin ve inhalasyon anesteziğinin titre edilmesini sağlar, ilaç tüketimini azaltır.
- Bireysel titrasyon sağladığı için arteriyel hipotansiyon gibi istenmeyen yan etkilerin insidansını azaltır.
- Daha hızlı derlenme ve PACU'da daha kısa kalış ile birlikte dir.
- Gereksiz derin anesteziyi önlediğı için istenmeyen düzeydeki derin anestezi ile ilişkili komplikasyonlardan korur. Düşük BİS değerleri post operatif mortalite ile ilişkili bulunmuştur.
- Farkındalık insidansını azaltır. Volatil ajanların anesteziğın konsantrasyonu MAK ile değerlendirilir fakat iv anesteziğın için böyle bir değer yoktur.
- Sedasyon uygulamalarının güvenle uygulanmasına imkân verir

BİS kullanımı için özel bir cerrahi çeşidi yoktur. Kardiyovasküler cerrahi, travma cerrahisi ve yaşlı hastalarda anestezi uygulamaları yüksek farkındalık ile birlikte dir. BİS kullanımı ile bu insidans azaltılabilir. BİS, yoğun bakım hastalarında ve pediatrik hastalarda da kullanılabilir. Yoğun bakımda sedasyonun değerlendirilmesinin yanı sıra yüksek intrakraniyel basınç tedavisi için pentotal infüzyonu alan hastalarda, EEG baskılanması için barbitürat titrasyonunda ham EEG monitörü olarak faydalı olabilir.(61) BİS kullanımını sınırlayan bazı durumlar da söz konusudur. Ketamin, dekmedetomidin, azot oksit, xenon ve opioidlerin hipnotik etkinliğini takip etmek için BİS kullanımının faydası gösterilememiştir. %50 konsantrasyonda azot solunması bilinç kaybına neden olmaz ve BİS değerini değiştirmez. %70 konsantrasyonda azot solunması halinde sesli komuta yanıtızlık oluşur fakat BİS değerleri değiştirmez. Yapılan çalışmalarda idame anestezi yöntemine azot eklenmesinin laringoskopi ve entubasyona yanıtı engellese bile BİS değerini etkilemediğı gösterilmiştir. Diğer

anesteziklerden farklı olarak disosiyatif özellikte olan ketaminin de stres yanıtı engellediği dozlarda BİSte belirgin bir azalmaya sebep olmadığı gözlenmiştir.(59)

2.3.2. Nöromusküler Monitörizasyon ve TOF

Nöromusküler blokaj güvenli bir şekilde entübasyon yapmak ve cerrahi sırasında yeterli kas gevşemesinin sağlanması için genel anestezi uygulamalarında sıklıkla kullanılır. İlaçların güvenle ve minimum dozda kullanılabilmesi için ise etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Postoperatif rezidü blokaj hastalarda faringeal disfonksiyon, aspirasyon, pnömoni, akut solunum problemleri (hipoksemi, hava yolu obstruksiyonu), reentübasyon gereksinimi gibi riskler taşımaktadır. Bu da kas gücü değerlendirilmesini gerekli hale getirir. Klinisyenler hastaların kas gücünü değerlendirmek için türlü yöntemler kullanırlar. 5 saniye kafa kaldırma, kavrama gücü gibi klinik değerlendirmeler günlük pratikte sıklıkla kullanılır. Fakat bu yöntemler postoperatif rezidü blokaj riskini tamamen ekarte ettirmez. Bunun yanında, antikolinesteraz kullanımına rağmen rezidü blokaj insidansının yüksek olduğu (%20-%40) bilinmektedir.(62) Tüm bu gerekçeler nöromusküler blokajın daha kantitatif yöntemlerle verifiye edilmesini gerekli kılar.

Nöromusküler blokaj değerlendirme araçları, periferik bir sinir stimülatörü tarafından üretilen elektriksel stimülasyon ile ortaya çıkan cevapların değerlendirilmesi esasına dayanır. Nöromusküler blokör ilaçların etkilerini monitörize etmek için kullanılan yöntemler: seğirme cevabı, train of four oranı (TOF), çift patlama supresyonu, tetanus ve post-tetanik baskılama olarak sayılabilir. Bu yöntemler arasında klinisyenler arasında en sık kullanılan yöntem TOF'tur.(63)

TOF ilk kez 1968'de Roberts ve Wilson tarafından myastenik hastaların değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Bu yöntemde 2 Hz hızda, 2 saniye süreli 4 supramaksimal uyarıdan oluşan ve 10 saniyeden kısa olmamak kaydıyla tekrarlanabilen bir uyarı dizisi kullanılır.(12) Uyarılara alınan yanıtların sayısı (TOF count) ve 4. yanıtın 1. yanıtı oranı (TOF oranı) olarak ifade edilir. Normal bir iletide 4 yanıt da eşit olacağı için oran %100'dür. Nondepolarizan bir blok uygulandığında asetilkolinin etkinliği gittikçe azalır ve yanıtlar kaybolmaya başlar. Bu da TOF oranında ve countta azalma ile birliktedir. Blok etkisinin geri dönmesi sırasında ise birinci yanıtta başlayarak yanıtlar artar. Bu şekilde bloğun başlangıcı ve geri dönüşü değerlendirilmiş olur. Suksinilkolin kullanımında ise TOF oranı 1'e yakın kalır çünkü her dört seğirmenin yüksekliği aynı oranda azalır.

Sinir stimülatörünün kullanımı için kullanılacak sinir kas kavşağı önemlidir. Cerrahi sırasında kolay ulaşılabilir olması, yanıt veren kasların görülebilir olması önemlidir. Bu sebeple ulnar sinir, posterior tibial sinir, fasyal sinir kullanılabilir. Farklı kas gruplarının nöromuskuler blokörlere karşı farklı hassasiyetleri olduğunu akıldan çıkarmamak gerekir.(62)

Nöromusküler monitörizasyon, geri döndürme için seçilecek ilaç çeşidi, dozu ve ilacın uygulama zamanı konusunda da yol gösterici olabilir. Derin blokta sugammadeks tercih edilmesi öncelenirken yüzeysel blokta neostigmin bloğun geri döndürülmesi için yeterli gelecektir. Ekstübasyon için uygun görülen TOF değeri>0.9'dur. (62, 63)

Nöromuskuler bloğun takip edilmesinin post operatif rezidü blok ve blokla ilişkili komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.(64) Zor Hava Yolu Derneği post operatif hava yolu komplikasyonu sıklığını azaltmak için ekstübasyonun TOF>0.9 iken yapılması gerektiğini ve bloğun tersine çevrilmesi kadar izlenmesinin de önemli olduğunu vurgulamaktadır.(65)

2.4. OKSİDATİF STRESS VE SERBEST RADİKALLER

2.4.1. Tanım

Atomların elektronları orbita denilen uzaysal düzlem üzerinde çiftler halinde bulunur. Son yörüngelerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran atom ya da moleküllere serbest radikal ismi verilir. Serbest radikaller oksijen ya da nitrojen kaynaklı olabilir ve kaynaklandığı yere göre serbest oksijen türleri (ROS) ve serbest nitrojen türleri (RNS) olarak isimlendirilir. Serbest oksijen radikalleri arasında süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH^-), peroksil (ROO^-), lipid peroksil (LOO^-) ve alkoksil (RO^-) sayılabilir. Nitrik oksit (NO^-) ve nitrojen dioksit (NO_2^-) ise reaktif nitrojen türleri arasındadır. Hidrojen peroksit, ozon, singled oksijen hipokloröz asit, nitrik asit, peroksinitrit, dinitrojen trioksit ve lipid peroksit oksidan maddelerdir fakat son yörüngelerinde eşlenmemiş elektron bulunmadığı için radikal olarak isimlendirilmezler; nonradikal oksijen türleri olarak isimlendirilirler. H_2O_2 , demir ve bakır gibi reaktif geçiş metalleriyle etkileşerek yüksek oranda reaktif hidroksil radikali üretme kabiliyetinden dolayı reaktif bir oksijen türü olarak kabul edilir. Serbest oksijen türleri endojen veya eksojen olarak üretilebilir. Endojen olarak en çok üretildikleri yer enerji döngüsünün de merkezi olan mitokondrilerdir. UV ışınlar veya kimyasal maddeler serbest radikallerin eksojen olarak üretilmesinin başlıca sebepleridir.(66-68) Serbest radikaller son yörüngelerinde eşlenmemiş elektron bulduklarları için kararsız yapıdadırlar ve diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Düşük yoğunlukta vücut için yararlı etkilerinden söz edilebilmektedir. Enfeksiyona karşı savunma, kanser hücrelerinin öldürülmesi, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi reaksiyonlarda yer almaktadırlar. Fakat bunun yanında kararsız yapıları nedeniyle vücut için birçok olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu sebeple vücutta serbest radikallere karşı bir savunma sistemi olarak Glutasyon, Süperoksit Dismutaz, Glutasyon Peroksidaz, Glutasyon S Reduktaz, Katalaz, Glutasyon Reduktaz, A, C, E vitaminleri gibi maddeler bulunmakta ve antioksidanlar olarak isimlendirilmektedir. Halliwell ve Gutteridge antioksidanları, nispeten düşük konsantrasyonlarda diğer oksitlenebilir alt tabakalarla rekabet edebilen ve bu nedenle bu alt tabakaların oksidasyonunu önemli ölçüde geciktirebilen ya da önleyen maddeler olarak tanımlamıştır.(67) Vücutta oksidanlar ve antioksidanlar sürekli bir denge içerisinde ve bu dengenin oksidanlar lehine bozulması oksidatif stress olarak

adlandırılan bir dizi doku hasarına sebep olmaktadır. Serbest radikallerin sebep olduğu doku hasarı yaşlanma ve birçok hastalık ile ilişkili bulunmuştur.(66-68)

Tablo 5: Reaktif Oksijen Ürünleri.

1-Radikaller	2-Radikal olmayanlar
Süperoksit radikal (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil radikal (OH^-)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Alkoksil radikal (LO^-)	Hipoklorik asit ($HOCl$)
Peroksil radikal (LOO^-)	3-Singlet oksijen

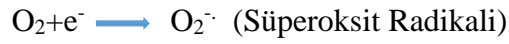
Tablo 6: Reaktif Nitrojen Türleri.

Radikaller	Nonradikaller
Nitrik oksit NO	Nitrik asit HNO_2
Nitrojen dioksit NO_2	Nitrosil katyonu NO^+
	Nitroksil anyonu NO^-
	Dinitrojen tetroksid N_2O_4
	Dinitrojen trioksit N_2O_3
	Peroksinitrit $ONOO^-$
	Peroksinitrik asit $ONOOH$
	Nitronyum katyonu NO_2^+
	Nitril klorid NO_2Cl
	Alkil peroksinitrit $ROONO$

2.4.1.a. Süperoksit Radikali

Süperoksit radikali oksijene bir elektron verilmesi ile oluşur. Mitokondri, endoplazmik retikulum gibi hücrel transport zincir reaksiyonları sırasında sızan elektronlar bu tepkimeyi oluşturur. Ksantin oksidaz, lipoksijenaz, NADPH oksidaz gibi enzimler, indirgenmiş metallerin otooksidasyonu da süperoksit oluşturur. Nötrofillerin plazma membranının dış kısmında yerleşmiş olan NADPH oksidaz, nötrofilin uyarılmasıyla oksijene iki elektron aktararak iki molekül süperoksit oluşturur. Süperoksit radikali, oluşturulan en yaygın radikal olması, hem oksitleyici

hem redükleyici özelliği bulunması ve hücrel hasara neden olabilecek endojen radikallerin en büyük kaynağı olması nedeniyle oldukça önemlidir. Oksijenin potansiyel toksik sayılmasının sebebi de budur. Süperoksit radikali hidrojen peroksit kaynağıdır ve geçiş metallerini de oksitleyebilir. Reaktif nitrojen ürünlerini peroksinitritlere çevirir. Peroksinitritler doğrudan proteinlere zarar verir. Askorbik asit ve tokoforelleri oksitleyebilir. (67, 68) Toksikite mekanizması, demir düzenleyici protein-1'in (IRP-1) etkisizleştirilmesi ile demir-sülfür (Fe-S) kümelerinin ayrışmasını içerir, böylece demir salınımı ve -SH (tiyol) kalıntılarının değişmesine neden olur.(69)



2.4.1.b. Hidroksil radikali

Hidroksil radikali, hidroksit iyonunun nötr şeklidir ve oldukça reaktif bir serbest radikaldir. Birden fazla yolla meydana gelebilir. Geçiş metallerinin varlığında hidrojen peroksitin indirgenmesiyle meydana gelirse bu reaksiyona Fenton reaksiyonu; hidrojen peroksitin süperoksit radikali ile reaksiyona girmesiyle oluşursa buna da Haber Weis reaksiyonu adı verilir. Ayrıca bütün organizmalarda yüksek enerjili iyonize edici radyasyon etkisi altında suyun oksijen-hidrojen bağlarının homolitik parçalanmasıyla in vivo olarak meydana gelebilir. Yarılanma ömrü nanosaniyelerle ifade edilir fakat yüksek reaktivitesi nedeniyle oluştuğu yerdeki tüm biyolojik molekülleri etkileyebilir. DNA, proteinler, lipitler ve karbonhidratlar dahil olmak üzere hem organik hem de inorganik moleküller ile güçlü bir şekilde reaksiyona girebilir ve hücrelere diğer herhangi bir ROS'un yapabileceğinden daha fazla zarar verebilir. Tioller ve yağ asitleri gibi moleküllerden hidrojen atomları kopararak yeni radikallerin şekillenmesine, DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile reaksiyona girerek DNA baz modifikasyonlarına neden olur.(67) Eğer DNA hasarı koruyucu mekanizmalarla tersine çevrilmezse kansere neden olabilir.(69) Proteinlere etki ederek enzim inhibisyonuna, protein bozulmasına sebep olabilir. Endojen olarak şekillenen çoğu prooksidanın ve onların zararlı etkilerinin asıl sorumlusudur. Metalloproteinler hidroksil radikalının spesifik hedefleridir. (67-69)



2.4.1.c. Hidrojen Peroksit

Tanımı itibariyle bir radikal değildir fakat biyolojik olarak önemli bir oksidandır, çünkü çok güçlü bir serbest radikal olan hidroksil radikalının kaynağıdır. Hidrojen peroksitin organizmada asıl üretimi süperoksitin dismutasyonu ile olur. Bu reaksiyon spontan olarak gelişebildiği gibi süperoksit dismutaz tarafından da katalizlenebilir. Glikoz oksidaz ve d-aminoasit oksidaz içeren enzimler de hidrojen peroksit üretimine sebep olabilir. Biyolojik zarlardan difüzyonla kolayca geçebilir ve birçok bileşiği yavaş yavaş okside edebilir. Uzun ömürlüdür. DNA üzerinde doğrudan etkisi yoktur fakat hidroksil radikali oluşturarak DNA'ya zarar verir. Uzun ömürlü olması karsinogenik olmasında önemlidir.(67) Başlıca katalaz, glutatyon peroksidaz ve perokseroksinler tarafından ortadan kaldırılır.(68)



2.4.1.d. Singled Oksijen

Ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal değildir fakat oldukça reaktif bir moleküldür. Oksijenin elektronlarından birinin aldığı enerji sonucu kendi yörüngesinin tersi yönde başka bir orbitale geçmesiyle oluşur. Hidrojen peroksit ve hipokloröz asidin girdiği reaksiyonda singled oksijen oluşur. Mutajenik olup, DNA ve doku hasarına neden olur.(67)

2.4.1.e. Nitrik Oksit/Azot Monooksit

Nitrik oksit (NO), L-arjininin L-strilüne çevrilmesi sırasında Nitrik Oksit Sentaz(NOS) enzimi tarafından sentezlenir. Vücutta nöronal (nNOS), endotel (eNOS) ve indüklenbilir (iNOS) olmak üzere 3 ayrı NOS tipi bulunmaktadır.

NO hem yağda hem suda çözünür. Bu özelliği sayesinde sitoplazma ve membran aracılığıyla hızla yayılır. Düşük konsantrasyonlarda mitokondride solunum mekanizmasını kontrol eder; sitokrom c oksidaz üzerinde reversible bir inhibisyon oluşturur. Aynı zamanda önemli bir hücrel redoks regülatörü olarak görev yapabilir ve proteinleri nitrosile ederek enzimatik aktiviteyi düzenler. Nörotransmisyon, savunma mekanizmaları ve immün regülasyonu gibi birçok biyolojik aktivitede yer

alır. iNOS oksidatif stres durumlarında up-regüle olur. Bu da çeşitli mekanizmalarla hücrel hasara neden olan bir NO patlamasına neden olur.

NO ile aşırı periferik vazodilatasyon gelişebilir. Nükleer faktör B transkripsiyonunu up-regüle eder ve bir enflamatuar sinyal yolu başlatır. O_2^- ve NO reaksiyonundan oluşan peroksinitritler tiyol gruplarını bozan nitrosotiyollerini oluştururlar. Peroksinitritler ayrıca kendilerinden daha az aktif fakat daha uzun difüzyon mesafesi olan azot dioksit oluşturmak için CO_2 ile reaksiyona girerler.(68)

2.4.2. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikaller vücutta endojen olarak ve eksojen etkilerle üretilirler. Mitokondrilerdeki enerji döngüsü endojen üretimin temel yolu olup inflamasyon, lipoksijenaz kaskadı, otooksidasyon reaksiyonlarında da serbest radikaller ortaya çıkar. Bunun yanında UV ışınları, ilaçlar, temizlik ürünleri gibi eksojen etkileyciler de serbest radikal oluşumuna sebep olabilir

Endojen Kaynaklar (66, 67)

- Aerobik solunum: Mitokondride gerçekleşen elektron transport zinciri reaktif oksijen ürünlerinin ana kaynağını oluşturur. Elektronların transportu sırasında %2-4 oranında serbest oksijen kaçağı oluşur ve serbest radikal oluşumunun ana sebebidir. Başta süperoksit radikali olmak üzere hidrojen peroksit ve hidroksil radikali mitokondri iç zarında meydana gelir.
- İnflamasyon: İnflamasyon sırasında açığa çıkan sitokinler, nötrofiller ve makrofajlar serbest radikal üretir. Nötrofiller süperoksidi kullanarak myeloperoksidaz aracılığıyla hipoklorik asit oluşturur ve enfeksiyöz ajanlara karşı savunma hattı olarak kullanır. Bu ürünler belli bir eşiği aştıktan sonra vücuda zarar vermeye başlar.
- İskemi, dokuların oksijen metabolizmasının bozulması anlamına gelir. Oksidatif fosforilasyonun bozulması siklustaki oksijen kaçağı miktarını artırır ve bu da serbest oksijen türevlerinin artışıyla sonuçlanır.
- Araşidonik asit metabolizması serbest radikal üretiminin olduğu bir yoldur. Fagositik hücrelerin uyarılması araşidonik asit üretilmesine sebep olur; araşidonik asidin oksidasyonu serbest radikal açığa çıkarır.

- Stresle birlikte katekolaminlerin oksidasyonu da serbest radikal oluşumunun sebeplerindendir. Bu yol üzerinden stresin bazı hastalıklara öncüllük ettiği ve yaşlanmayı hızlandırdığı düşünülür.
- Oksidan enzimlerin tepkimeleri sonrası serbest radikal oluşabilir. Ksantin oksidaz, siklooksijenaz, triptofan dioksijenaz, galaktoz oksidaz bunlardan bazılarıdır. Ksantin oksidaz hidrojen peroksitten süperoksit radikali oluşumunda görev almaktadır.
- Lipitlerin ve ksenobiyotiklerin oksidasyonu serbest radikal oluşumuna sebep olur.
- Hücre zarı hem serbest radikallerin hücreye girdiği kapıdır hem de barındırdığı lipoksijenaz, NADPH oksidaz, prostaglandin sentetaz ile serbest radikal üreten bir yapıdır.
- Peroksizomlar yüksek oranlarda oksidaz barındırır ve hidrojen peroksit oluşturur.
- Endoplazmik retikulum
- Fiziksel aktivite artışı oksijen tüketim döngüsünü hızlandırması hasebiyle serbest oksijen ürünleri oluşumunu artırır.
-

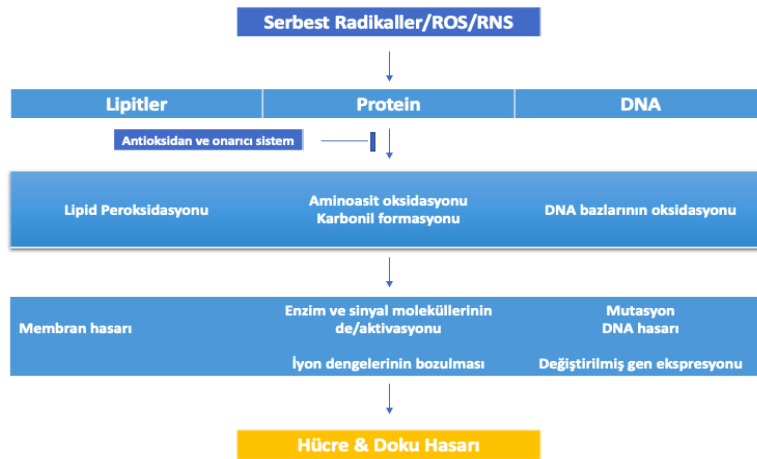
Eksojen Kaynaklar (66, 67)

- Sigaranın hem bünyesinde barındırdığı oksidan maddeler hem de sigara dumanının fagositik hücreleri uyarması sonucu serbest radikal üretimine sebep olduğu düşünülmektedir.
- Antibiyotikler, antikanser ilaçlar hücre öldürücü etkilerinin bir kısmı serbest radikal üretimi ile ilişkilidir.
- Ultraviyole ajanlar iyonize edici etkileri ile suyu hidroliz eder ve OH ve H olmak üzere iki serbest radikal oluşumuna sebep olur
- Asbest, benzen, anestezipler, aşırı oksijen, solventler de serbest oksijen ürünleri oluşumuna sebep olabilirler.

2.4.3. Serbest Radikal Toksisitesi

Serbest radikallerin hücre üzerine toksik etkilerinin olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Serbest radikallerin reaktif doğası nedeniyle yaptığı hasarın spesifik olmadığı düşünülse de yeni veriler yüksek oranda reaktif türlerin modifiye edilen moleküller ve etkilenen modifikasyon bakımından hasarın spesifik olabileceği gösterilmiştir. Oluşan bu değişiklikler radikallerin ve oksidanların sinyal iletim mekanizmalarını ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarını modüle etme ve apoptozu indüklemeye kabiliyetine sahiptir.

Lipidler, proteinler, karbonhidratlar, DNA ve RNA serbest radikallerin biyolojik hedefleri arasındadır. Radikallerin bu moleküller üzerinde yaptıkları spesifik ve kombine hasarlar, zararlı etkilerini oluşturmaktadır. Serbest radikaller aynı zamanda moleküller sinyal yollarını etkileyerek hücre ve doku fonksiyonu üzerinde daha ince etkilere de sahiptirler. Çeşitli substratları oksitlemekle kalmaz, aynı zamanda ksenobiyotiklerin veya endojen moleküllerin, oksidasyon ürünlerinin lipidler dahil olmak üzere çeşitli biyomoleküllere kovalent bağlanmasına neden olabilecek bir dizi ilave reaksiyonu da başlatırlar.(6)



Şekil 1: Serbest Radikallerin Etkileri.

2.4.3.1. Serbest radikallerin lipidlere etkisi

Lipidler vücutta serbest radikal hasarına karşı en duyarlı olan moleküllerdir. Çoklu doymamış yağ asitlerinde (ÇDYA) bulunan homokonjugat çift bağlar bu reaksiyonlara özellikle duyarlıdır. Bu bağların reaksiyona girmesiyle peroksidasyon ürünleri oluşur. Oksijen radikalleri lipidlerden bir elektron kopararak lipid radikallerini oluşturur.

Hücre membranlarındaki doymamış lipidler, glikolipitler ve kolesterol de serbest radikallerin hedefindedir.(6, 67)

Doymamış yağ asitlerinden serbest radikallerin etkisiyle bir H⁺ atomu çıkarılmasına ve böylece yağ asidinin oksidatif yıkımına lipid peroksidasyonu denir. Yağ asidi lipid radikali haline gelir ve bu yapı kararsızdır. Metilen köprülerinin pozisyon değiştirmesiyle konjuge dienler oluşur. Moleküler oksijenin lipid radikalini okside etmesiyle lipid peroksi radikali meydana gelir. Lipid peroksi radikali bir H⁺ alarak direkt olarak membran hasarı meydana getirebilen lipid hidroperoksi radikaline dönüşür ve bu esnada yeni radikaller oluşur. Çeşitli metal iyonları ve metalloproteinlerin parçalanmasıyla lipid alkoksil radikali meydana gelir. Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonları katalize olarak daha zararlı hale gelir. Oluşan bileşikler hasarı büyütür ve yayar.(67)

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile malonaldehit oluşur. Lipid peroksitlerin parçalanmasıyla ise bütan, pentan gibi gazlar oluşur. Bu gazların, malonaldehitin ve dien konjugatlarının ölçümü lipid peroksidasyonu ve lipid peroksitlerinin düzeyini tayin için kullanılır.

Lipidler hücre membranının yapı taşı olduğu için lipid peroksidasyonundan en fazla zarar gören yapılar olup sonuçta membran permeabilitesi ve viskozitesi önemli ölçüde etkilenir. Ayrıca oluşan aldehitler membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olur. Bu durum intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Mitokondriyal zar bütünlüğünün bozulması daha fazla serbest radikal üretilmesine sebep olabilir. Lipid yıkım ürünlerinin DNA'ya bağlanması önemli sonuçlar doğurabilir.(66, 67)

Lipid peroksidasyonu ya antioksidan enzimler tarafından bastırılır ya da otokatalitik yayılma reaksiyonlarıyla devam eder. Lipid peroksidasyon ürünlerinin ateroskleroz, diyabet, bazı nörodejeneratif hastalıklar ve kanserle ilişkili olduğu gösterilmiştir.(6, 67)

2.4.3.2. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisi

Hücrelerde bulunan sayısız şeker, serbest radikallerin hedefi durumundadır. Karbonhidratlar vücutta mono ve polisakkaritler halinde, DNA, RNA ve proteinlerin yapısında bulunur. Şeker yapısındaki değişiklikler, doğrudan buldukları molekülleri etkiler. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda peroksitler, hidrojen peroksit, gliksal ve okzaldehitler meydana gelir. Okzaldehitler DNA, RNA ve proteinlere

bağlanarak antimitotik etki gösterirler. Böylece kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar. DNA nükleotidlerindeki şekere bağlı oluşan hasarlar nükleazlar tarafından onarılır. Bağ dokunun önemli mukopolisakkariti olan hyalüronik asit, hidrojen peroksit ve süperoksit radikalinin etkisi altında parçalanmaktadır. Bu durumda hyalüronik asidin bol bulunduğu yerlerde katarak, enflamatuar eklem hastalıkları gibi durumlar meydana gelebilir.(6, 67)

2.4.3.3. Serbest radikallerin nükleik asitlere etkisi

Serbest radikallerin DNA ile etkileşimi, bazı genlerin bütünlüğünü ve düzenlenmesini etkileyebilir, bu da hücrelerde hem zararlı hem de faydalı değişiklikler yapabilir.

Serbest radikaller ve lipid peroksit ürünleri DNA'yı okside ederek DNA baz modifikasyonlarına, deoksiriboz hasarına, tek ve çift sarmalda kırılmalara neden olabilir. Hidrojen peroksit, membranları kolaylıkla geçerek hücre çekirdeğine ulaşır. Hücre disfonksiyonuna hatta hücre ölümüne yol açabilecek DNA hasarına sebep olur. İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme neden olurlar. Hidroksi radikali DNA'nın bütün komponentlerine hücum edebilir. Bu durumda hücre dışına radikal salınarak hasar komşu hücrelere ulaştırılmış olur. DNA onarım işlemleri yetersizse, bu kalıcı DNA hasarına, kalıcı olarak değiştirilmiş DNA sekanslarına (mutasyon) ve transkripsiyondaki hatalara neden olabilir.(6, 67)

Son yıllarda genlerin ve hücre fonksiyonlarının düzenlenmesindeki önemi daha iyi anlaşılan RNA'lar da DNA gibi oksidatif strese maruz kalabilir. Oksitlenmiş RNA'ların birçok hastalıkla birlikte olduğu gösterilmiştir. RNA bazlarının oksidasyonu, öncelikle iplik kopmaları ve baz modifikasyonlarına yol açar. Protein sentezinde yer alan RNA söz konusu olduğunda bu, anormal protein üretiminin yanı sıra üretimin azalmasına da neden olabilir. Eğer bu sorun düzeltilmezse apoptoz tetiklenebilir.(6)

2.4.3.4. Serbest radikallerin proteinlere etkisi

Proteinlerin serbest oksijen radikalleri ile doğrudan ya da oksidatif stresin ürünleri ile reaksiyona girmesiyle indüklenen proteinlerin kovalent modifikasyonuna protein oksidasyonu denir. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme derecesi aminoasit içeriğine bağlıdır. Doymamış bağ ve -SH (tiyol) içeren proteinler (triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin, sistein) kolayca okside olabilirler. Proteinler üzerine

serbest radikallerin hücum etmesiyle aminoasitler arasında elektron transferi olabilir veya aminoasit kalıntılarından yeni radikaller şekillenebilir. Sitoplazma ve membran proteinleri okside olduklarında çapraz bağlanarak dimerleşir ve daha büyük agregatlar oluştururlar. Protein oksidasyonu, enzim aktivitesinde azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonunda değişimler, immun aktivitede artış ile sonuçlanır. Açığa çıkan protein hasarı ürünleri diğer moleküller üzerinde sekonder hasara yol açarlar. (67, 70)

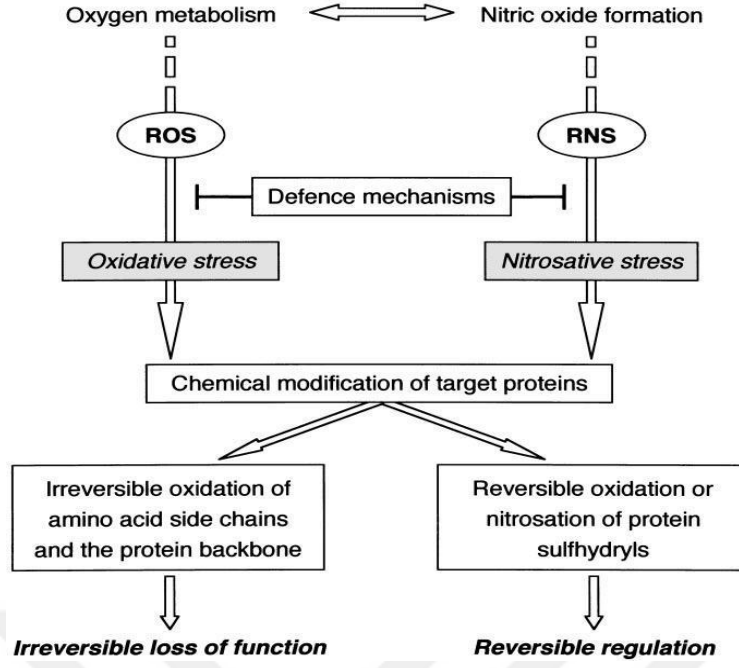
Protein oksidasyonun mekanizması protein fragmantasyonu ve karbonil bileşiklerinin oluşumu, tiyol gruplarının oksidasyonu, nitrotirozin oluşumu, ileri oksidasyon protein ürünlerinin oluşumu ve protein hidroperoksitlerinin oluşumu olarak sınıflanabilir.(70) Reaktif oksijen türevlerinin proteinlerle etkileşmesi sonucunda histidin, arginin, lizin, prolin gibi çok sayıda aminoasit bakiyesinde veya proteinlerin peptit omurgasında oluşan oksidatif hasara bağlı olarak protein karbonil türevleri meydana gelir. Aminoasitlerin alfa karbon atomlarının veya R zincirlerinin oksidatif modifikasyonlarından ve bunları takiben oluşan reaktif oksijen aracılı peptid ayrılması reaksiyonları ile oluşur. Oluşan karbonil merkezli moleküller oksijen ile hızlı bir reaksiyona girer ve alkilperoksil radikal ara ürünü oluşturur. Ayrıca proteinlerin karbonhidrat ve lipid peroksidasyon ürünleri ile reaksiyona girmesiyle de protein karbonil bileşikleri oluşur. Protein karbonil bileşikleri, protein oksidasyonunu gösteren bir marker olarak kullanılır.(70)

Nitrik oksit vücutta birden çok görevi olan bir moleküldür Nitrik oksidin (NO) süperoksit anyonu (O_2^-) ile reaksiyona girmesi sonucu peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur. Peroksinitrit DNA'yı, enzimleri, lipidleri ve tiyol gruplarını oksitleyebilen aktif bir moleküldür. Proteinlerde oksidatif hasar oluşmasının hem başlamasına hem de ilerlemesine sebep olur. Peroksinitrit proteinlere saldırdığında tirozin orto pozisyonda nitrolanır ve nitrotrozin açığa çıkar. Trozinin fosforillenmiş ve fosforillenmemiş formlarının birbirine dönüşümü irreversible olarak engellenir ve sinyal ileti mekanizmalarını regülasyonu etkilenir. Nitrotrozin peroksinitrit için in vivo marker olarak kullanılır.(70)

2.4.3.4.1. Tiyol gruplarının oksidasyonu

Serbest radikallerin proteinlerdeki tiyol gruplarının oksidasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Sisteinin -SH grubu oksidatif atağa oldukça yatkındır ve -SH gruplarından değişik mekanizmalarla oluşan tiil tadikalı proteinlerdeki disülfid bağlarının oluşumuna öncülük eder. **-SH gruplarının disülfidlere ve oksiasitler gibi oksitlenmiş diğer asit türevlere dönüşümü radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken gözlenebilen belirteçidir.**(70)

Disülfid bağlanması belirli büyüklük, tür ve fonksiyondaki proteinlerle sınırlı değildir. Az sayıda aminoasit içeren proteinlerde de binlerce aminoasidi olan proteinlerde de görülebilirler. Oluşan disülfid bağları proteinleri modifiye eder. Primer yapıdaki proteinlerin sekonder ve tersiyer şekillere geçişini sağlar. Disülfid bağları normal şartlarda proteinlerde bulunup protein iskeletinin stabilizasyonunda görev alır. Bununla beraber proteinlerin serbest radikaller tarafından saldırıya uğraması sonucu da meydana gelir. Canlı hücreler serbest oksijen ve nitrojen radikallerine maruz kaldıklarında eski redoks halini korumak için antioksidan sistemleri uyaran birtakım sinyaller oluştururlar. Protein oksidasyonu antioksidan aktivite gösteren genlerin üretimi indüklenir. Tiyol/disülfür dengesindeki değişiklikler de hidrojen peroksit tarafından tetiklenenlerle aynı redoks duyarlı sinyal proteinlerini ve yollarını tetikler. Protein oksidasyonunun diğer çeşitlerinin aksine tiyol disülfid dönüşümü reversibledir. (Şekil 2) Tiyol gruplarının oksidan etkiyle disülfid bağları oluşturması, disülfid bağlarının antioksidan sistem sayesinde yeniden tiyol gruplarına dönmesinden oluşan bir denge söz konusudur. Disülfidler, hücre içi redoks potansiyelindeki değişikliklerle veya tioredoksin veya glutaredoksin gibi spesifik disülfid indirgemeleri ile enzimatik indirgeme yoluyla kolayca eski haline döndürülür.(71, 72)

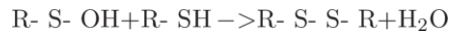
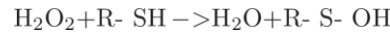


Şekil 2: Serbest Radikaller ve Proteinlere Etkisi.

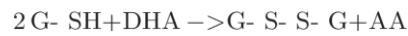
Moleküler oksijen disülfid bağ oluşumu için birçok yoldaki nihai oksidandır. Bununla birlikte oksijen ve tiyol arasındaki doğrudan reaksiyonun kinetik gücü yok denecek kadar azdır. Oysa sisteinin bakır katalizli oksidasyonu oldukça aktiftir. Oksidasyon sistein şelatları yoluyla ilerler ve nötral pH'da hidrojen peroksit oluşturur. Oluşan H₂O₂ daha fazla tiol oksidasyonuna sebep olur.(71)



Hidrojen peroksit ve tiyoller arasındaki reaksiyon oksidatif stres ve biyolojideki sinyal ileti bağlamında önemlidir. Tiyollerin hidrojen peroksit ile oksidasyonu iki aşamada gerçekleşir. Sülfenik asit oluşum basamağı yavaştır fakat enzimatik olarak hızlandırılabilir. Disülfid bağının oluştuğu ikinci adım ise doğal olarak hızlıdır.(71)



Bunun yanında dehidroasetat da glutatyonla reaksiyona girerek disülfid bağı içeren indirgenmiş glutatyon ve askorbat üretir.



Kinonlar biyolojik sistemde elektron taşıyıcısı olarak görev yapar. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu katalize edebilir ve tiyollerini disülfürlere oksitleyebilir. Serbest okside olmuş flavinler tiyollere karşı minimal reaktiftir fakat enzimlerde yer alarak disülfid bağ oluşumunu katalizleyebilirler.(71)

2.4.4. Antioksidan Savunma Sistemi

Oksidatif hasara neden olan serbest radikal etkilerinden korunmak için vücudun bir savunma mekanizması bulunmaktadır. Bu savunma hattında görev alan maddeler antioksidanlar olarak adlandırılır. Antioksidanlar serbest radikalleri ortadan kaldırarak, serbest radikallerin aktivitesini azaltarak, fonksiyonlarını bloke ederek ya da oluşan hasarı tamir ederek etki gösterirler. Savunma hattında enzimatik ve non-enzimatik moleküller görev yapmaktadır.

2.4.4.1. Enzimatik antioksidanlar

2.4.4.1.a. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz vücudun önemli oksidanlarından biri olan süperoksit anyonunu hidrojen peroksit ve moleküler oksijene indirgeyen metalloenzim ailesinden bir moleküldür. Hepsini aynı reaksiyonu katalizleyen dört farklı alt türü bulunmaktadır. İntrasellüler form olan sitozolik SOD (CuZn-SOD) bakır ve çinkoya bağlı iken, mitokondriyal SOD (Mn-SOD) manganeze bağlıdır. Ekstrasellüler SOD bakır ve çinkoya, bakteri ve kloroplastlarda bulunan SOD ise demir ve nikel ile bağlıdır. Hücre içindeki oksijen transportunun merkezinde olan mitokondrinin serbest oksijen radikali için ehemmiyeti düşünüldüğünde, mitokondriyal SOD'un antioksidan savunmadaki önemi de daha iyi anlaşılacaktır.(6, 67)

Reaktif oksijen türlerine karşı oluşturulan yolun ilk basamağında SOD görev alır. SOD'un katalizlediği reaksiyonla hidrojen peroksit oluşturulur. Oluşan H₂O₂ bir sonraki enzim basamağında glutatyon peroksidaz ve katalaz aracılığıyla suya indirgenir. SOD aktivitesindeki artış ikinci kademedeki enzimlerin de artışını tetikleyecektir. SOD ve GPx arasındaki ilişki oksidatif stres hakkında da yol göstericidir. Oksidatif hasarın neden olduğu bazı hastalıklardan korunmak için SOD derivelerinin tedavi amacıyla kullanımı araştırılmaktadır.(6)

2.4.4.1.b. Glutasyon Peroksidaz

SOD'dan sonra savunma hattının ikinci basamağında bulunan Glutasyon Peroksidaz (GPx) hidrojen peroksiti suya indirger. Sitolik, plazma, gastro-intestinal ve fosfolipid GSH olmak üzere 4 ana alt tipi vardır.

Sitolik GPx Selenyum atomu içerir. Mitokondri, sitoplazma ve peroksizomlarda daha çok bulunur. Eritrosit, karaciğer, böbrek gibi peroksit üretiminin fazla olduğu dokularda da fazladır. Selenyuma bağlı olmayan formu mitokondride katalaz eksikliğinde mitokondriyal fonksiyonu devam ettirir. C-GPx aktif selenosisteini sayesinde hidrojen peroksit ve lipid peroksidasyonu detoksifikasyonunda görev alan, oksidatif hasara karşı en önemli antioksidandır.

Plazma GPx'nin kaynağı böbreklerdir ve hidrojen peroksitin transferini önlerler. Gastro-intestinal GPx tüm sindirim hattı boyunca bulunur ve diyetten kaynaklanan hidroperoksitlere karşı ilk savunmayı oluşturur. Fosfolipid-GPx ise lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu bir antioksidan enzimdir.(6, 67)



2.4.4.1.c. Katalaz

Katalaz enzimi bünyesinde hem-peroksidaz içerir ve hidrojen peroksiti suya indirger. Katalaz H_2O_2 ile çok hızlı bir şekilde reaksiyona girer. Peroksizomlarda bulunur. Karaciğer ve böbreklerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan enzimin aktivitesi yaşla birlikte azalır.



2.4.4.2. ROS kaynaklı hasarın onarımını katalizleyen enzimler

Antioksidan enzimlere rağmen bazen hasar kaçınılmazdır. Bu noktada hasar onarımını katalizleyen enzimler devreye girer. Protein oksidasyonu sonucu proteinler yıkıma daha hassas hale gelir ve hücrel fonksiyonlar bozulmadan yıkılır. Aynı şekilde peroksidasyona uğrayan fosfolipidler de fosfolipaz aracılığıyla uzaklaştırılır. Böylece bu ürünlerin oluşturacağı zararlı etkiler önlenir. Sistein içeren aminoasitler oksidanların ana hedefidir. Oksitlenmiş sisteinleri azaltmak, proteinlerin geri dönüşümlü s-glutationilasyonunu sağlamak ve proteinlerdeki disülfidleri indirgemek için glutaredoksinler, tioredoksin ve tioredoksin redüktaz gibi enzimler görev alır. **Tioredoksin, karşılık gelen disülfide oksitlenebilen redoks aktif bir ditiol içerir.**

Tioredoksin reaktif türleri doğrudan temizleyebilir fakat düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için büyük bir rol oynayamaz.(6)

2.4.4.3. Non-enzimatik antioksidanlar

2.4.4.3.a. E vitamini

Doğada en yaygın bulunan antioksidan E vitaminidir. Yağda çözünen bir vitamindir. Ana işlevi lipid peroksidasyonunu önlemektir. E vitamini etkili bir antioksidan ve serbest radikal zincilerinin non-enzimatik bir sonlandırıcısıdır. E vitamini bir lipid peroksi radikaline bir elektron vererek onun kararlı hale geçmesini sağlar. Metilasyon kalıbı yönünden tanımlanacak olursa; birbirinden ayrılan bir grup tokoferolü kapsar.

İçlerinde en güçlü olan a-tokoferoldür. Hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. 1 molekül alfa tokoferol, 100 molekül ÇDYA'nin peroksidasyonu önler. Diyetle yüksek oranda bulunur.(66, 67)

E vitamini süperoksit, hidroksil, lipid peroksil ve singled oksijeni indirger. Kalp ve böbrekte katalaz aktivitesini artırır. Bu sebeple E vitamini takviyesi böbrek dokusundaki peroksidatif hasarı önler ve koroner kalp hastalıkları riskini azaltır.(67)

2.4.4.3.b. C vitamini

Organizmada pek çok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici olan C vitamini güçlü bir antioksidandır. Süperoksit, hidroksil radikali ve singled oksijenle kolayca reaksiyona girerek onları etkisizleştirir. Lipid peroksidasyonunu başlatıcı radikalleri temizleyerek lipidleri ve membranları oksidatif hasardan korur. E vitaminin rejenerasyonunda yer alır ve tokofelik asidin alfa tokoferole indirgenmesini sağlar. Düşük elektron indirgeme potansiyeli ile biyolojik sistemlerde suda çözünebilen küçük moleküllu antioksidan olması ve reaktif türleri temizlerken oluşan askorbil radikalinin kararlı bir yapıda olması C vitaminini ideal bir antioksidan yapar.

C vitamini süperoksit, hidroksi radikali ve singled oksijeni baskılamada E vitamininden daha etkindir. Bunun yanında ferri demiri ferro demire indirgemesi, ferro demirin de fenton reaksiyonunda yer alması C vitaminin prooksidan olarak görülmesine neden olmuştur.

Askorbik asit fagositozda da önemli bir yere sahiptir. Nötrofiller oksidatif patlama sırasında C vitamini alırlar. C vitamini reaktif bakterisidal moleküllerin konsantrasyonunu azaltmadan oksidatif yıkım ürünlerinin zararlarını engeller. C vitamini aynı zamanda LDL oksidasyonunun güçlü bir inhibitörüdür.(6, 66, 67)

2.4.4.3.c. Karotenoidler

B- karoten A vitaminin metabolik ön maddesidir. Süperoksit radikalini temizler, singled oksijeni bastırır ve peroksit radikaliyle etkileşerek antioksidan vazife görür. Serbest organik peroksit radikallerini stabilize eder. Ayrıca SOD enzimini destekleyerek serbest oksijen radikallerinin hücrelere hasar vermesini engeller. LDL'yi oksidasyondan korurlar.(66)

2.4.4.3.d. Glutatyon

Glutatyon glutamat, sistein ve glisinden meydana gelir. Tripeptid yapıdadır. GPx, GSH-redüktaz ve yine antioksidan bir enzim olan Glutatyon-S-Transferaz enziminin hem substratı hem de ko-substratıdır. Hücrenin sıvı fraksiyonlarının en önemli antioksidanıdır. Hemoglobinin methemoglobine okside olmasını engeller. -SH gruplarını indirgenmiş halde tutarak birçok protein ve enzimin inaktivasyonunu engeller.(6, 67)

Ürik asit, albumin, transferrin, serüloplazmin, bilirubin ve sistein de vücudu antioksidanlara karşı koruyan biyolojik moleküllerden bazılarıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya; 11.12.2018 tarihli, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi 71306642-05.01.04 sayılı etik kurulu onayı alındıktan sonra, elektif rinoplasti ameliyatı planlanan 18-55 yaş arası, ASA skoru 1-2 hasta alınması planlandı. Tansiyon değerleri istenen aralıkta olmayan 2 hasta çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar ameliyat esnasında uygulanacak hipotansif anestezi ve anestezi yöntemi hakkında bilgilendirildi ve kan örneği alınacağı ile ilgili bilgi verilerek yazılı onamları alındı.

Herhangi bir sistemik hastalığı olan (diabetes mellitus, hipertansiyon, astım vb.), sigara, alkol veya ilaç kullanan, VKİ>30 olan, kullanılan ilaçların herhangi birisine karşı hipersensitivite öyküsü tarifleyen, vitiligo benzeri cilt hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Rutin preoperatif hazırlık sonrası oral alımı 6-8 saat kısıtlanmış olan hastalara işlem öncesi brakial bölgeden 20 Gauge venöz kanül yerleştirildi. Premedikasyon öncesi açılan damar yolundan Native Tiyol, Total Tiyol, Total Antioksidan Düzeyi (TAS), Total Oksidan Düzeyi (TOS), Katalaz ve Myeloperoksidaz düzeyi bakılması için 3 ml kan alınarak MiniCollect® tüplere konuldu (to). Alınan kan 3000 rpm ile 10 dakika santrifüj edilip, ayrılan serumlar çalışma yapılana kadar -80 C°'de saklandı. Sonrasında her hastaya 0.03mg/kg midazolam ile premedikasyon sağlandı. Hastalara operasyon odasında elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve noninvazif kan basıncı, Bispektral İndeks (BIS) (E-BIS-00, GE Healthcare, Finland) ve Train of Four (TOF) (E-NMT-00, GE Healthcare, Finland) monitörizasyonu yapıldı. Anestezi indüksiyonu öncesindeki değerleri kaydedildi. Anestezi indüksiyonu için 1 mg/kg lidokain yapıldıktan sonra propofol 2-3 mg/kg, fentanil 2 mcg/kg uygulandı. Roküronyum 0,6 mg/kg ile kas gevşemesi sağlandı. Hastalar %80 FiO₂ ile 2 dakika boyunca manuel ventilasyonla desteklendi ve 2 dakikanın sonunda orotrakeal entübe edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar kapalı zarf yöntemiyle iki gruba ayrıldı. Anestezi idamesi TİVA ile sağlanan grup, Grup 1 (n=30) olarak, inhalasyon anestezisi ile sağlanan grup ise Grup 2 (n= 32) olarak isimlendirildi.

Grup 1'deki hastaların idame ventilasyonu %40 oksijen %60 hava karışımı ile sağlandı, indüksiyonla birlikte anestezi idamesi için 6-10 mg/kg/saat dozda propofol, 0.3-0.4 mcg/kg/dk dozda remifentanil infüzyonu başlandı. Grup 2'deki hastaların ventilasyonu %40 O₂ %60 N₂O karışımı ile sağlandı. Mekanik ventilasyon başlar başlamaz sevofluran %2-3 konsantrasyonda ve MAK değeri 1.1-1.3 olacak şekilde açıldı. Tüm hastaların mekanik ventilasyon parametreleri tidal volüm 5-7 mL/kg, pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) 5 cmH₂O, taze gaz akımı 2L/dk ve solunum frekansı end tidal karbondioksit (EtCO₂) 35-40 mmHg olacak şekilde ayarlandı.

Anestezi idamesinde BIS değerlerini 40-60 arasında tutmak için Grup 1 hastalarda propofol infüzyonu, Grup 2 hastalarda da sevofluran değerleri ayarlandı. Ameliyat sırasında her iki grupta da kan basıncı ve kalp tepe atımında başlangıç değere göre %20'lik artış olması halinde 0.5 mcg/kg iv fentanil eklendi. Kontrollü hipotansiyon uygulanan hastalarda ortalama arter basıncının 50-65 mmHg aralığında olması hedeflendi. Hedef tansiyonu sağlayabilmek amacıyla bolus fentanil uygulamasına ek olarak ihtiyacı olan hastalara 0,002 µg/kg gliserol trinitrat (Perlinganit) aralıklı bolus olarak uygulandı. Operasyon süresince tüm hastalara dengeli elektrolit solüsyonu (Isolyte-S) 5-8 ml/kg/st iv infüzyonu verildi. TOF>0 olması halinde 0.15 mg/kg dozda bolus roküronyum eklendi.

Hastaların hemodinamik parametreleri (KAH, SKB, OKB), BIS, SpO₂ ve TOF değerleri 5 dakika aralıklarla kayıt altına alındı.

İndüksiyon sonrası hastanın ilaç gitmeyen kolundan brakial bölgeye 20 G iv kanül yerleştirildi. İndüksiyondan itibaren 5 (t₁), 30 (t₂), 60 (t₃) ve 120. (t₄) dakikalarda Native Tiyol, Total Tiyol, TAS, TOS, Katalaz ve Myeloperoksidaz değerlerine bakmak amacı ile 3'er ml kan alınarak biyokimya laboratuvarına gönderildi.

Tüm hastalara operasyon bitiminden 30 dakika önce rutin olarak ranitidin 50 mg iv, deksametazon 8 mg iv, parasetamol 15 mg/kg iv ve tramadol 1mg/kg iv uygulandı.

Operasyon bitimine yakın idame anestezipler stoplandı. Grup 2 hastalarında taze gaz akımı 6 L/dakikaya çıkarıldı. Kas gevşetici etkisini geri döndürmek amacıyla hastalara 0,01 mg/kg atropin, 0.03 mg/kg neostigmin iv uygulandı. BIS değeri >80 ve TOF>0.9 olduktan sonra hastalar ekstübe edildi. Postoperatif bakım ünitesinde tüm hastalar 30-45 dakika boyunca gözlem altında tutuldu. Hastaların ağrı düzeyleri numerik ağrı

skalası (Şekil 3), postoperatif bulantı kusma durumları Numerik Rank Skoru (Tablo 7), sedasyon düzeyleri ise düzeyi Modifiye Aldrete Skoru (Tablo 8) ile değerlendirildi ve derlenme ünitesine girişten itibaren 0, 15 ve 30. dakikalardaki değerleri kaydedildi. $VAS \geq 4$ olan hastalara Tramadol 1 mg/kg iv uygulandı.

Cerrahi saha kanama düzeyi ve cerrahi memnuniyeti operasyon bitiminde cerraha yöneltilen anketlerle değerlendirildi. Cerrahi saha kanama düzeyi için Boezaart Skorlaması (Tablo 9) kullanıldı. Cerrah memnuniyeti için cerrahın 1 (kötü) ile 4 (mükemmel) arasında değerlendirme yapması istendi. (Tablo 10)

Çalışmamızda TAS düzeyleri oto analizörde (Abbott Architect C 8000, USA) Erel tarafından geliştirilen yöntem (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep/Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar mmol Trolox Equiv/L şeklinde ifade edildi.

TOS düzeyleri de Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemle (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep/Türkiye) otoanalizörde (Abbott Architect C 8000, USA) ölçüldü. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L şeklinde ifade edildi.

TAS ve TOS ölçümleri tamamlandıktan sonra TOS/TAS oranları hesaplanarak Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) olarak kaydedildi.

Total Tiyol ve Native Tiyol ölçümü Erel ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntem kullanılarak (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep/Türkiye) gerçekleştirildi. Birim: $\mu\text{mol/L}$ olarak kaydedildi. Total Tiyol, Native Tiyol ve Disülfit düzeyleri belirlendikten sonra Disülfit/Total Tiyol ve Disülfit/Native Tiyol oranları hesaplandı.

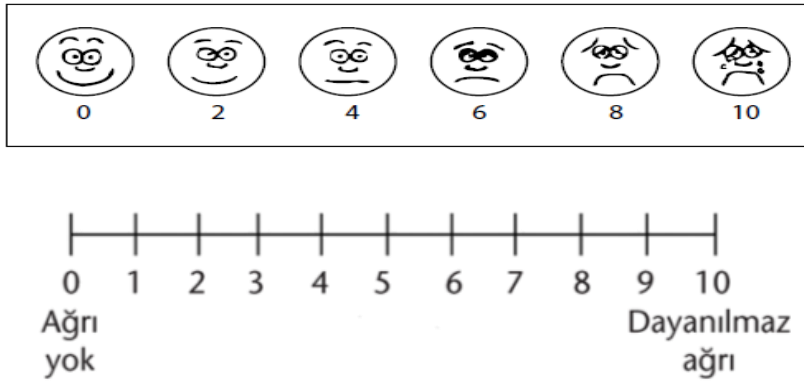
Katalaz enziminin H_2O_2 konsantrasyonunda oluşturduğu değişim 240 nm'de ölçülerek katalaz enzim aktivitesi tespit edildi. Birim: Unite/L olarak kaydedildi.

Myeloperoksidaz aktivitesi, H_2O_2 bulunan ortamda o-Dianisidine molekülünün okside olarak verdiği turuncu rengin 444 nm'de kolorimetrik olarak ölçülmesi ile tayin edildi.

Okside o-Dianisidine molekülünün molar emilim katsayısı ($1,13 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak sonuç hesaplandı ve Unite/L olarak tanımlandı.

Çalışmamızda istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Literatür çalışmaları göz önünde bulundurularak Tiyol/Disülfid oranının gruplar arasında 10 birimlik farkına önem atfedildiğinde ve grupların standart sapmalarının bir grupta 10 diğer grupta 15 birim olabileceği ön görüldüğünde %95 güven düzeyi ve %80 power için her bir gruba 27'şer vaka gerektiği hesaplandı.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakıldı; normal dağılım gösteren değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında Friedman Testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



Şekil 3: Numerik ve Visual Ağrı Skalası.

Tablo 7: Numerik Rank Skoru

0	Bulantı, kusma yok
1	Bulantı var, kusma yok
2	Bir kez kusma var
3	İki veya daha fazla kusma atağı var

Tablo 8: Modifiye Aldrete Skoru.

Aktivite	Dört ekstremitiyi de hareket ettirebiliyor	2
	İki ekstremitiyi hareket ettirebiliyor	1
	Ekstremitelerini istemli veya emir ile hareket ettiremiyor	0
Solunum	Soluyabiliyor ve öksürebiliyor	2
	Dispneik veya solunumu kısıtlı	1
	Apneik	0
Dolaşım	Kan basıncı anestezi öncesi değerin \pm %20'si	2
	Kan basıncı anestezi öncesi değerin \pm %21-49'u	1
	Kan basıncı anestezi öncesi değerin \pm %50'si	0
Bilinç	Tamamen uyanık	2
	Seslenmekle uyanıyor	1
	Yanıt vermiyor	0
Oksijen Satürasyonu	Oda havasında satürasyon > %92	2
	Satürasyonu >%90 tutmak için O ₂ gerekir	1
	Oksijen uygulaması ile satürasyon < %90	0

Tablo 9: Boezaart Skalası.

0	Kanama yok
1	Aspirasyon gerektirmeyen hafif kanama
2	Aspirasyon gerektiren minör kanama
3	Sık aspirasyon gerektiren minör kanama
4	İlımlı kanama sadece aspirasyonla net görüş
5	Devamlı aspirasyon gereken ciddi kanama

Tablo 10: Cerrahi Memnuniyet Anketi.

1	Kötü
2	İlımlı
3	İyi
4	Mükemmel

4. BULGULAR

Tablo 11: Grupların Demografik Verileri.

		Grup 1 (n=30)		Grup 2 (n=32)		p
Yaş		25,47±7,56		22,72±5,90		0,114*
Cinsiyet	Erkek	10	33,33%	12	37,50%	0,732+
	Kadın	20	66,67%	20	62,50%	
Boy		166,73±9,94		169,19±9,64		0,328*
Kilo		63,97±12,85		66,47±11,71		0,426*
VKİ		22,84±2,90		23,16±3,18		0,687*
ASA	I	30	100,00%	32	100,00%	-

***Bağımsız t testi +Ki Kare testi**

Grup 1 ve Grup 2'nin Yaş ortalamalarında ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,114, p=0,732).

Grup 1 ve Grup 2'nin Boy, Kilo ve VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,328, p=0,426, p=0,687).

Tablo 12: Grupların Opioid Kullanımı, Cerrahi ve Anestezi Süreleri

		Grup 1 (n=30)		Grup 2 (n=32)		p
Anestezi Süresi		160,34±50,35		147,84±33,62		0,255*
Cerrahi Süresi		135,60±50,61		121,34±34,86		0,199*
Ekstübasyon Süresi		9,33±3,54		12,03±5,60		0,028*
Ek Opioid	Yok	20	66,67%	6	18,75%	0,0001
	Var	10	33,33%	26	81,25%	
Derlenme Kalış Süresi		26,14±6,97		27,56±5,58		0,380*

***Bağımsız t testi +Ki Kare testi**

Grup 1 ve Grup 2'nin Anestezi süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,255).

Grup 1 ve Grup 2'nin Cerrahi süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,199).

Grup 2'nin Ekstübasyon süresi ortalamaları Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,028).

Grup 2'de Ek opioid varlığı Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

Grup 1 ve Grup 2'nin Derlenme süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,380).

Tablo 13: Grupların Cerrahi Değerlendirme Verileri.

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=32)	p
Cerrahi Memnuniyet	3,27±0,64	3,03±0,69	0,171*
Cerrahi Memnuniyet			
Skor 2	3 10,00%	7 21,88%	
Skor 3	16 53,33%	17 53,13%	
Skor 4	11 36,67%	8 25,00%	0,360+
Kanama Skoru	1,40±0,97	1,41±1,01	0,980*
Kanama Skoru			
Skor 0	3 10,00%	5 15,63%	
Skor 1	17 56,67%	15 46,88%	
Skor 2	7 23,33%	7 21,88%	
Skor 3	1 3,33%	4 12,50%	
Skor 4	2 6,67%	1 3,13%	0,610+

***Bağımsız t testi +Ki Kare testi**

Grup 1 ve Grup 2'nin Cerrahi Memnuniyet ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,171).

Grup 1 ve Grup 2'nin Cerrahi Memnuniyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,360).

Grup 1 ve Grup 2'nin Kanama Skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,980).

Grup 1 ve Grup 2'nin Kanama Skoru dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,610).

Tablo 14: Grupların Kalp Atım Hızı Değerleri.

KAH	Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p*
Giriş	84,03±14,42	86,69±13,15	0,451
5. dakika	76,63±11,85 [#]	82,72±10,17	0,034
10. dakika	73,00±10,8 [#]	86,47±12,77	0,0001
15. dakika	74,47±13,10 [#]	82,88±12,19	0,011
20. dakika	74,50±11,6 [#]	78,06±11,89 [#]	0,237
30. dakika	71,43±9,94 [#]	72,22±10,30 [#]	0,761
40. dakika	68,8±8,48 [#]	69,56±15,52 [#]	0,813
50. dakika	67,10±8,09 [#]	70,13±9,39 [#]	0,181
60. dakika	65,97±8,57 [#]	69,03±9,19 [#]	0,180
90. dakika	66,13±10,98 [#]	69,88±10,34 [#]	0,172
p[#]	0,0001	0,0001	

***Bağımsız t testi †Tek Yönlü Varyans Analizi**

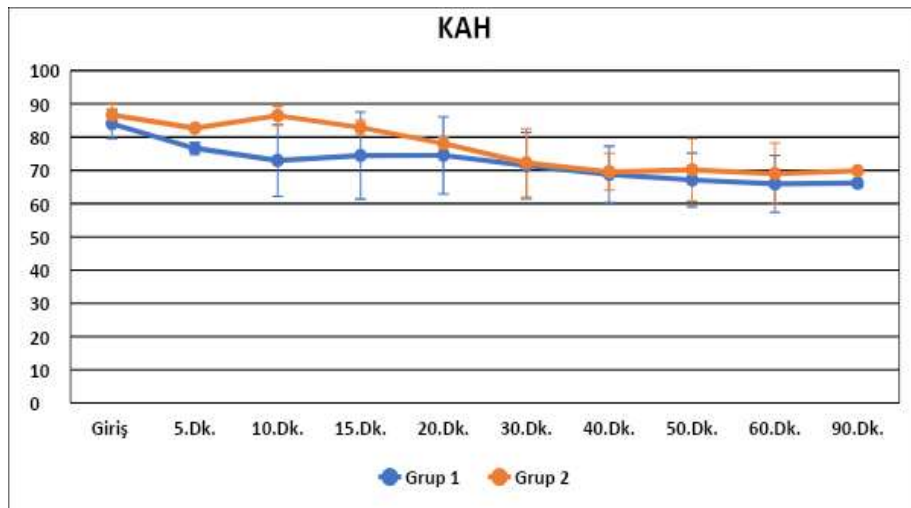
t0 anına göre anlamlı değişiklik

Grup 1 ve Grup 2'nin giriş, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika KAH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup 2'nin 5. dakika, 10. dakika ve 15. dakika KAH ortalamaları Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,034$, $p=0,0001$, $p=0,011$).

Grup 1'in Giriş, 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika KAH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). Giriş KAH ortalamaları 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika KAH ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p=0,005$, $p=0,0001$),

Grup 2'nin Giriş, 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika KAH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). Giriş KAH ortalamaları 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika KAH ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p=0,002$, $p=0,0001$)



Grafik 1: Gruplara Göre Takiplerdeki KAH Dağılımı

Tablo 15: Grupların SKB Değerleri.

SKB	Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p*
Giriş	123,9±9,94	125,59±9,51	0,496
5. dakika	89,80±12,71 [#]	97,94±12,24 [#]	0,013
10. dakika	85,50±9,21 [#]	87,66±11,3 [#]	0,415
15. dakika	80,90±8,86 [#]	84,91±7,33 [#]	0,057
20. dakika	79,73±7,49 [#]	82,44±8,12 [#]	0,179
30. dakika	81,10±6,56 [#]	79,03±7,20 [#]	0,243
40. dakika	81,13±9,13 [#]	77,63±7,38 [#]	0,100
50. dakika	79,67±5,57 [#]	76,69±7,81 [#]	0,091
60. dakika	79,20±7,84 [#]	76,22±6,18 [#]	0,100
90. dakika	79,57±8,41 [#]	79,59±6,11 [#]	0,988
p [†]	0,0001	0,0001	

*Bağımsız t testi †Tek Yönlü Varyans Analizi

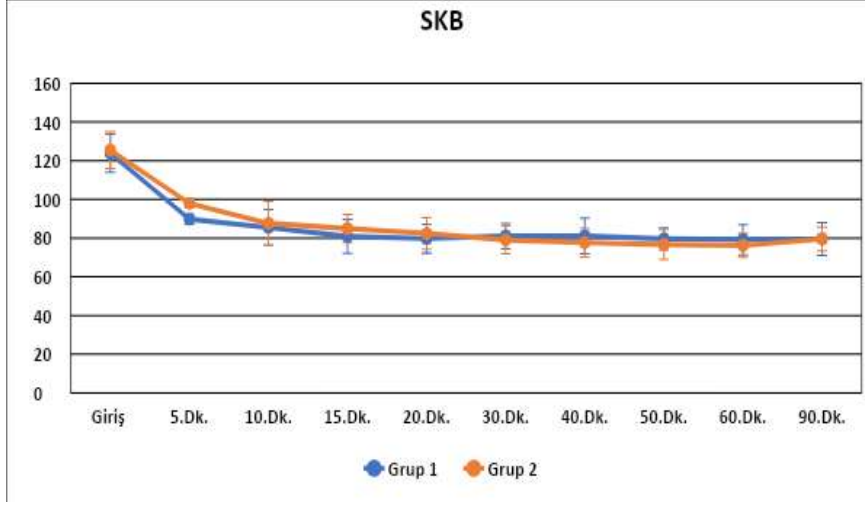
[#] t0 anına göre anlamlı değişiklik

Grup 1 ve Grup 2'nin Giriş , 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika SKB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 2'nin 5. dakika SKB ortalamaları Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,013).

Grup 1'in Giriş , 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika SKB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). Giriş SKB ortalamaları 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika SKB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p=0,0001),

Grup 2'nin Giriş , 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika SKB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). Giriş SKB ortalamaları 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika SKB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p=0,0001)



Grafik 2: Gruplara Göre Takiplerdeki SKB dağılımı

Tablo 16: Grupların DKB değerleri.

DKB	Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p*
Giriş	73,03±9,43	74,88±9,56 [#]	0,448
5. dakika	52,00±8,67 [#]	58,59±9,56 [#]	0,006
10. dakika	47,53±8,52 [#]	49,56±9,51 [#]	0,381
15. dakika	43,83±7,09 [#]	46,94±6,56 [#]	0,079
20. dakika	44,80±7,39 [#]	44,63±6,59 [#]	0,922
30. dakika	45,00±5,98 [#]	43,97±6,78 [#]	0,529
40. dakika	44,97±5,86 [#]	42,53±5,16 [#]	0,087
50. dakika	43,9±4,93 [#]	40,94±5,08 [#]	0,023
60. dakika	44,40±9,17 [#]	42,5±4,84 [#]	0,307
90. dakika	43,50±6,10 [#]	42,28±4,50 [#]	0,372
p [†]	0,0001	0,0001	

*Bağımsız t testi †Tek Yönlü Varyans Analizi

t0 anına göre anlamlı değişiklik

Grup 1 ve Grup 2'nin Giriş , 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 60. dakika ve 90. dakika DKB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

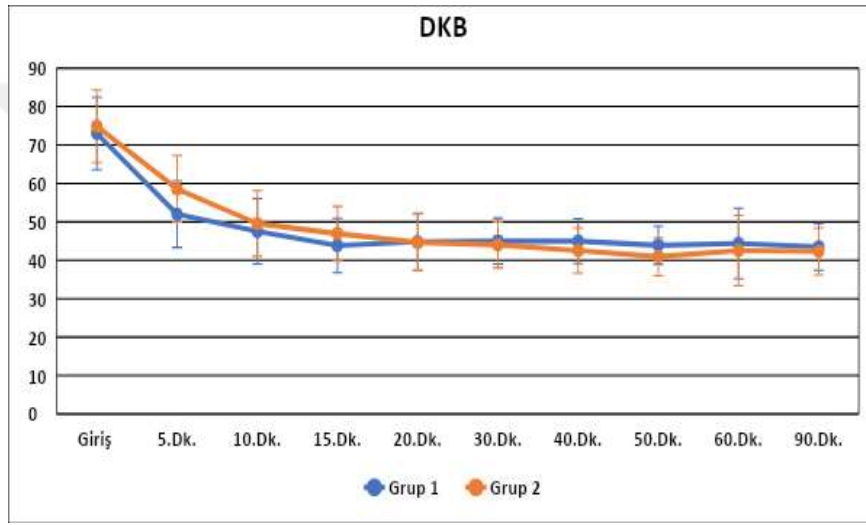
Grup 2'nin 5. dakika DKB ortalamaları Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,006).

Grup 2'nin 50. dakika DKB ortalamaları Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,023).

Grup 1'in Giriş , 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika DKB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). Giriş DKB ortalamaları 5. dakika, 10.

5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika DKB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p=0,0001)

Grup 2'nin Giriş , 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika DKB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). Giriş DKB ortalamaları 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika DKB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001)



Grafik 3: Gruplara Göre Takiplerdeki DKB Dağılımı

Tablo 17: Grupların OKB Değerleri.

OKB	Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p*
Giriş	93,6±7,81	95,47±8,57	0,374
5. dakika	69,3±10,58 [#]	75,63±8,57 [#]	0,012
10. dakika	64,27±7,42 [#]	66,16±8,39 [#]	0,353
15. dakika	60,7±5,88 [#]	64,5±5,86 [#]	0,013
20. dakika	60,53±5,42 [#]	62,75±6,06 [#]	0,135
30. dakika	60,87±5,26 [#]	60,44±5 [#]	0,743
40. dakika	61,8±5,96 [#]	58,66±4,99 [#]	0,028
50. dakika	60,2±3,18 [#]	57,78±4,77 [#]	0,023
60. dakika	60,13±5,06 [#]	58,03±3,57 [#]	0,062
90. dakika	59,67±5,31 [#]	60,38±4,21 [#]	0,562
p [‡]	0,0001	0,0001	

*Bağımsız t testi †Tek Yönlü Varyans Analizi

t0 anına göre anlamlı değişiklik

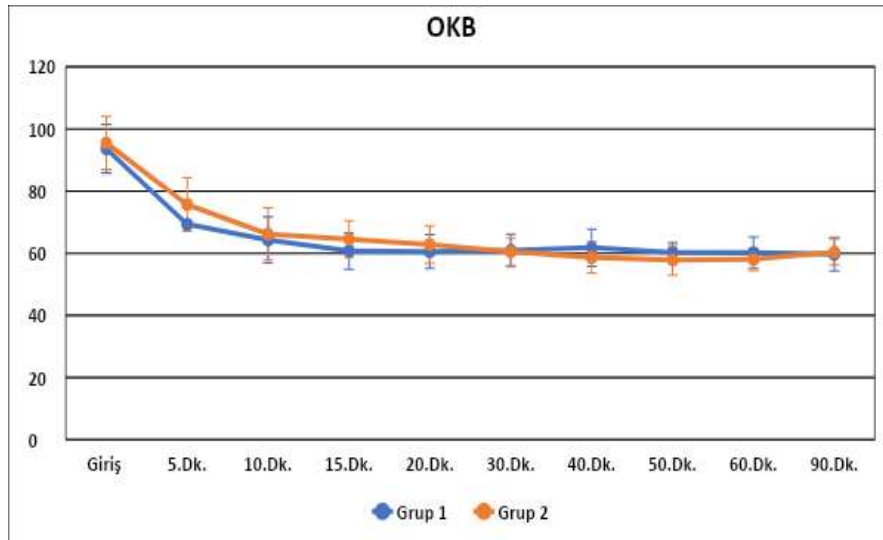
Grup 1 ve Grup 2'nin Giriş , 10. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 60. dakika ve 90. dakika OKB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup 2'nin 5. dakika 15. dakika, OKB ortalamaları Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,012$, $p=0,013$).

Grup 2'nin 40. dakika ve 50. dakika, OKB ortalamaları Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,028$, $p=0,023$).

Grup 1'in Giriş , 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika OKB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). Giriş OKB ortalamaları 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika OKB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p=0,0001$)

Grup 2'nin Giriş , 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika OKB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). Giriş OKB ortalamaları 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika OKB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p=0,0001$)



Grafik 4: Gruplara göre takiplerdeki OKB dağılımı

Tablo 18: Grupların SpO₂ Değerleri.

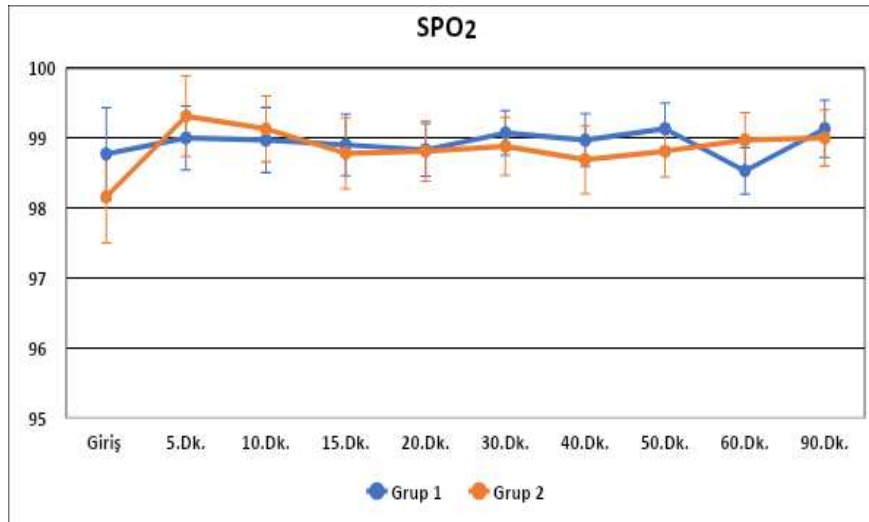
SpO ₂	Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p*
Giriş	98,77±1,72	98,16±1,72	0,376
5. dakika	99,00±1,91	99,31±1,15	0,435
10. dakika	98,97±0,93	99,13±0,94	0,508
15. dakika	98,90±0,88	98,78±1,01	0,625
20. dakika	98,83±0,75	98,81±0,86	0,919
30. dakika	99,07±0,64	98,88±0,83	0,316
40. dakika	98,97±0,76	98,69±0,97	0,214
50. dakika	99,13±0,73	98,81±0,74	0,091
60. dakika	98,83±0,66	98,97±0,78	0,340
90. dakika	99,13±0,82	99,00±0,80	0,520
p‡	0,277	0,423	

***Bağımsız t testi ‡Tek Yönlü Varyans Analizi**

Grup 1 ve Grup 2'nin Giriş , 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika SpO₂ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 1'in Giriş , 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika SpO₂ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,277).

Grup 2'nin Giriş , 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika SpO₂ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,423).



Grafik 5: Gruplara göre takiplerdeki SpO₂ dağılımı

Tablo 19: Grupların BIS Değerleri.

BIS	Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p*
Giriş	97,77±0,50	97,63±0,79	0,408
5. dakika	39,37±4,73 [#]	40,53±4,36 [#]	0,317
10. dakika	41,62±4,68 [#]	42,19±4,05 [#]	0,614
15. dakika	40,03±8,00 [#]	40,91±1,69 [#]	0,549
20. dakika	40,83±1,56 [#]	40,84±1,99 [#]	0,982
30. dakika	41,80±2,62 [#]	41,63±1,70 [#]	0,755
40. dakika	41,53±2,78 [#]	41,44±2,05 [#]	0,877
50. dakika	42,13±3,01 [#]	41,84±2,30 [#]	0,671
60. dakika	41,67±2,52 [#]	41,63±1,83 [#]	0,941
90. dakika	41,53±2,35 [#]	42,47±3,06 [#]	0,184
p [†]	0,0001	0,0001	

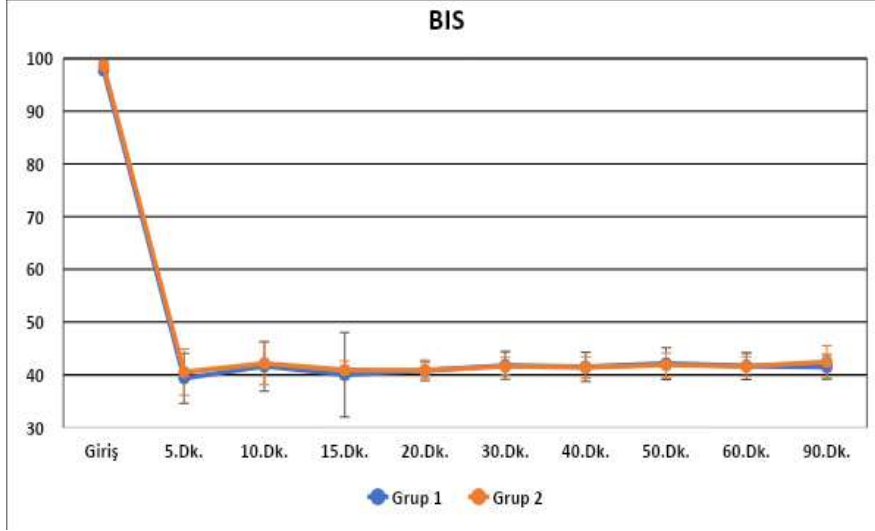
*Bağımsız t testi †Tek Yönlü Varyans Analizi

t0 anına göre anlamlı değişiklik

Grup 1 ve Grup 2'nin Giriş , 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika BIS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 1'in Giriş , 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika BIS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). Giriş BIS ortalamaları 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika BIS ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p=0,0001)

Grup 2'nin Giriş , 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika BIS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). Giriş BIS ortalamaları 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakika ve 90. dakika BIS ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001)



Grup 6: Gruplara göre takiplerdeki BIS değeri dağılımı

Tablo 20.a: Grupların VAS Değerleri.

VAS		Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p†
Giriş	Ort±SS	0,733±1,461	0,406±0,911	0,424
	Median (IQR)	0 (0-1,25)	0 (0-0)	
15. dakika	Ort±SS	1,333±1,918	1,438±1,722	0,621
	Median (IQR)	0 (0-2,25)	0,5 (0-2,75)	
30. dakika	Ort±SS	2,667±2,454	1,813±1,731	0,261
	Median (IQR)	2 (0,75-3,25)	2 (0-4)	
p‡		0,0001	0,0001	

†Mann Whitney U testi ‡Friedman Testi

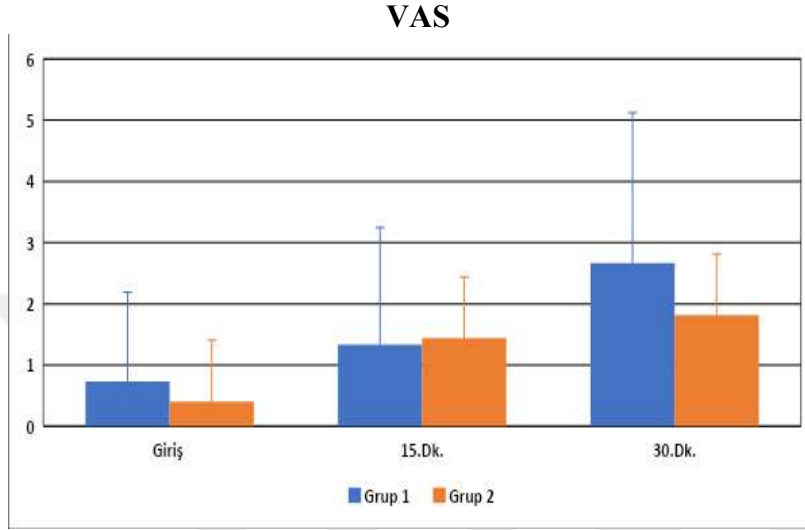
Tablo 20.b: Grupların VAS Değeri Değişimleri.

Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	Grup 1	Grup 2
Giriş / 15. dakika	0,008	0,001
Giriş / 30. dakika	0,0001	0,001
15. dakika / 30. dakika	0,004	0,142

Grup 1 ve Grup 2'nin Giriş , 15. dakika, 30. dakika VAS (NAS) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Grup 1'in Giriş, 15. dakika ve 30. dakika VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p = 0,0001$). Giriş VAS değerleri 15. dakika ve 30. dakika VAS ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p = 0,008$, $p = 0,0001$), 15. dakika VAS değerleri 30. dakika VAS değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p = 0,004$).

Grup 2'nin Giriş, 15. dakika ve 30. dakika VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). Giriş VAS değerleri 15. dakika ve 30. dakika VAS ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,001$), 15. dakika ve 30. dakika VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,142$).



Grafik 7: Grupların VAS değerleri dağılımı

Tablo 21: Grupların POBK Değerleri.

POBK	Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p†	
	Ort±SS	0,067±0,254	0,188±0,471	
Giriş	Median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,259
	Ort±SS	0,133±0,434	0,250±0,44	
15. dakika	Median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0,75)	0,148
	Ort±SS	0,033±0,183	0,188±0,397	
30. dakika	Median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,057
p‡		0,317	0,368	

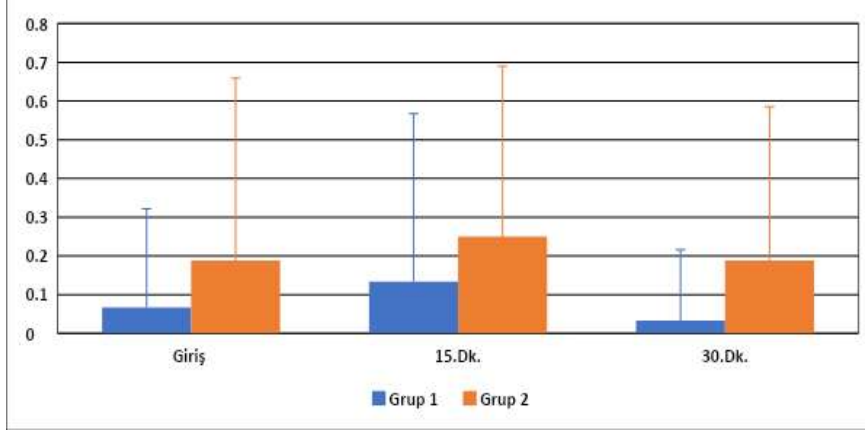
†Mann Whitney U testi ‡Friedman Testi

Grup 1 ve Grup 2'nin Giriş , 15. dakika, 30. dakika POBK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup 1'in Giriş, 15. dakika ve 30. dakika POBK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,317$).

Grup 2'nin Giriş, 15. dakika ve 30. dakika POBK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,368$).

POBK



Grafik 8: Grupların POBK değerleri dağılımı

Tablo 22.a: Grupların Modifiye Aldrete Skorları.

Aldrete	Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p*
Giriş	9,88±0,43	9,19±0,99	0,001
15. dakika	10±0	9,78±0,49	0,020
30. dakika	10±0	10±0	-
p‡	0,067	0,0001	

Tablo 22b: Grupların Modifiye Aldrete Skorlarının Değişimi.

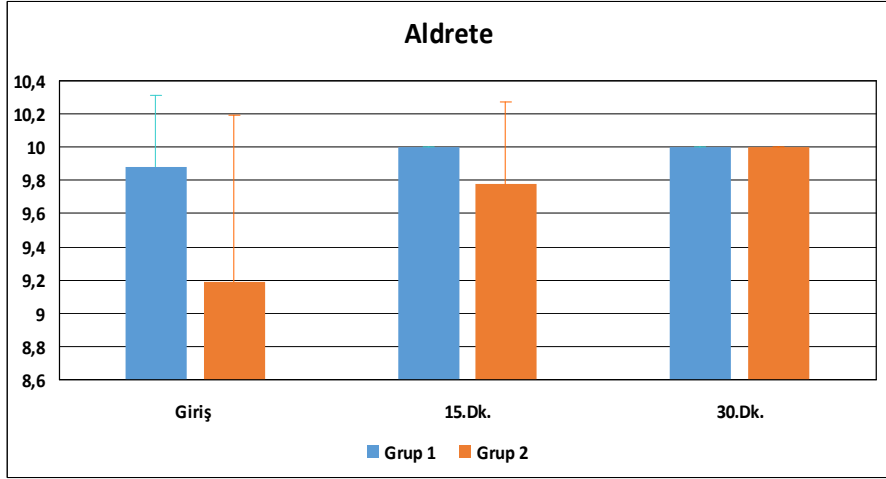
Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma testi	Grup 1	Grup 2
Giriş / 15. dakika		0,0001
Giriş / 30. dakika		0,0001
15. dakika / 30. dakika		0,019

Grup 2'nin Giriş ve 15. dakika **Aldrete** ortalamaları Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,018$).

Grup 1 ve Grup 2'nin 30. dakika **Aldrete** değerleri 10 bulunmuştur .

Grup 1'in Giriş, 15. dakika ve 30. dakika **Aldrete** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,067$).

Grup 2'nin Giriş, 15. dakika ve 30. dakika **Aldrete** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). Giriş **Aldrete** ortalamaları 15. dakika ve 30. dakika **Aldrete** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), 15. dakika **Aldrete** ortalamaları 30. dakika **Aldrete** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,019$).



Grafik 9: Grupların Modifiye Aldrete Skorlarının dağılımı

Tablo 23: Grupların TAS Değerleri.

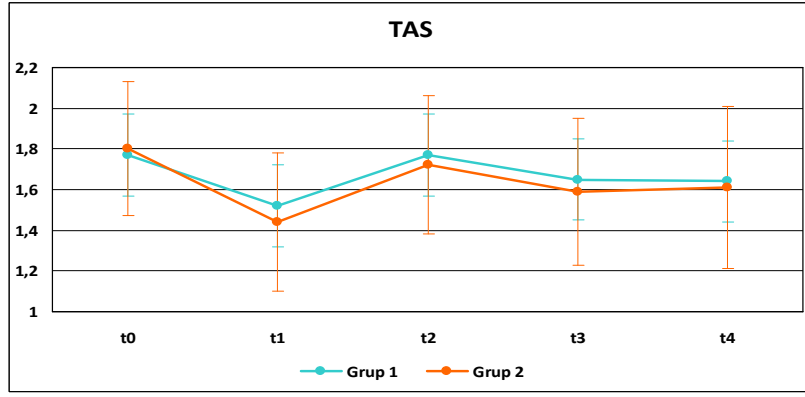
TAS	Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p*
t ₀	1,77±0,33	1,80±0,33	0,669
t ₁	1,52±0,34	1,44±0,39	0,378
t ₂	1,77±0,34	1,72±0,39	0,540
t ₃	1,65±0,36	1,59±0,47	0,613
t ₄	1,64±0,40	1,61±0,41	0,815
p‡	0,232	0,087	

***Bağımsız t testi ‡Tek Yönlü Varyans Analizi**

Grup 1 ve Grup 2'nin işlem öncesi (t₀), indüksiyon sonrası 5. dakika (t₁), 30. dakika (t₂), 60. dakika (t₃) ve 120. dakika (t₄) TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,232).

Grup 2'nin t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,087).



Grafik 10: Grupların TAS değerleri dağılımı

Tablo 24.a: Grupların TOS Değerleri.

TOS		Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p†
t0	Ort±SS	16,36±19,97	12,66±10,96	0,272
	Median (IQR)	12,64 (7-20,35)	9,44 (6,27-14,3)	
t1	Ort±SS	6,25±8,21	6,29±9,66	0,437
	Median (IQR)	4,7 (2-7,97)	3,2 (0,01-9,44)	
t2	Ort±SS	11,71±8,11	8,89±8,19	0,151
	Median (IQR)	9,6 (5,9-15,66)	7,8 (2,2-11,56)	
t3	Ort±SS	9,92±6,47	8,28±7,77	0,309
	Median (IQR)	9,28 (4,44-15,56)	7,8 (0,17-15,78)	
t4	Ort±SS	10,59±9,34	8,56±7,3	0,462
	Median (IQR)	9,46 (2,64-13,93)	7 (2,2-14,32)	
p‡		0,0001	0,0001	

†Mann Whitney U testi ‡Friedman Testi

t0 anına göre anlamlı değişiklik

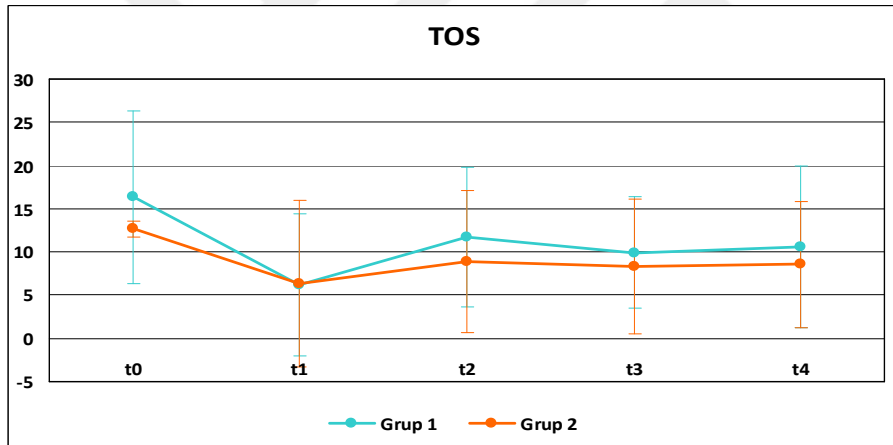
Tablo 24.b: Grupların Kendi İçindeki TOS Değerlerinin Karşılaştırılması.

Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	Grup 1	Grup 2
t0/ t1	0,001	0,001
t0/ t2	0,219	0,034
t0/ t3	0,042	0,014
t0/ t4	0,055	0,018
t1/ t2	0,001	0,079
t1/ t3	0,001	0,058
t1/ t4	0,001	0,052
t2/ t3	0,305	0,649
t2/ t4	0,443	0,657
t3/ t4	0,863	0,419

Grup 1 ve Grup 2'nin t_0 , t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup 1'in t_0 , t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,004$). T_0 TOS değerleri t_1 ve t_3 TOS değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,042$, $p=0,001$), t_1 TOS değerleri t_2 , t_3 ve t_4 TOS ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,001$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup 2'nin t_0 , t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,009$). t_0 TOS değerleri t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 TOS değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,034$, $p=0,001$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Grafik 11: Grupların TOS değerlerinin dağılımı

Tablo 25.a: Grupların OSİ değerleri.

OSİ		Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p^\ddagger
t_0	Ort±SS	0,91±1,12	0,68±0,53	0,321
	Median (IQR)	0,64 (0,37-1)	0,52 (0,31-0,8)	
t_1	Ort±SS	0,40±0,48	0,47±0,80	0,380
	Median (IQR)	0,31 (0,15-0,59)	0,21 (0-0,53)	
t_2	Ort±SS	0,69±0,52	0,52±0,53	0,126
	Median (IQR)	0,51 (0,31-1,005)	0,38 (0,13-0,69)	
t_3	Ort±SS	0,59±0,39	0,70±1,67	0,140
	Median (IQR)	0,54 (0,29-0,95)	0,41 (0,01-0,81)	
t_4	Ort±SS	0,67±0,64	0,50±0,40	0,497
	Median (IQR)	0,545 (0,2-0,84)	0,55 (0,14-0,84)	
p^\ddagger		0,0001	0,002	

†Mann Whitney U testi ‡Friedman Testi

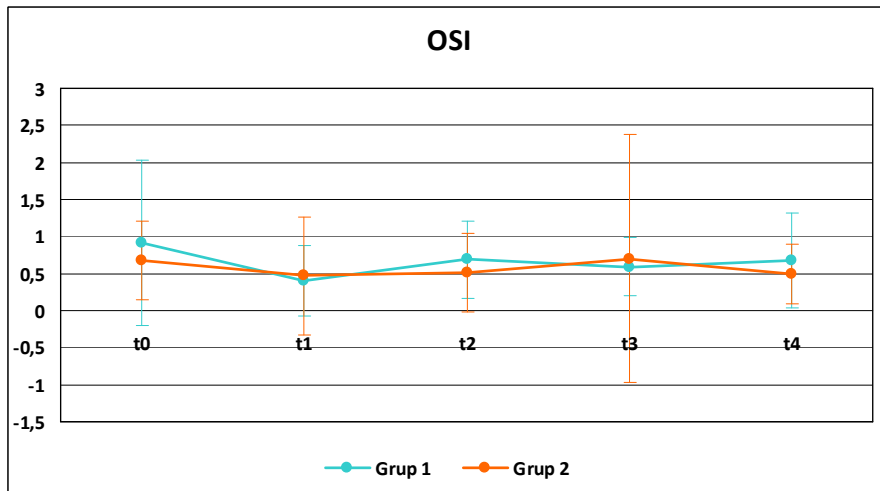
Tablo 25.b: Grupların Kendi İçindeki OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması.

Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	Grup 1	Grup 2
t ₀ / t ₁	0,0001	0,001
t ₀ / t ₂	0,556	0,06
t ₀ / t ₃	0,171	0,033
t ₀ / t ₄	0,387	0,047
t ₁ / t ₂	0,001	0,280
t ₁ / t ₃	0,002	0,116
t ₁ / t ₄	0,002	0,151
t ₂ / t ₃	0,380	0,864
t ₂ / t ₄	0,873	0,478
t ₃ / t ₄	0,596	0,380

Grup 1 ve Grup 2'nin t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 1'in t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). T₀ OSİ değerleri t₁ OSİ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,001), t₁ OSİ değerleri t₂, t₃ ve t₄ OSİ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,002, p=0,001), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 2'nin t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,002). T₀ OSİ değerleri, t₁, t₃ ve t₄ OSİ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,047, p=0,001), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).



Grafik 12: Grupların OSİ değerlerinin dağılımı

Tablo 26.a: Grupların Total Tiyol Değerleri.

Total Tiyol		Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p†
t ₀	Ort±SS	706,12±232,39	741,30±286,31	0,662
	Median (IQR)	709,28 (575,14-860,93)	723,83 (513,79-968,55)	
t ₁	Ort±SS	293,49±167,88	275,80±95,09	0,795
	Median (IQR)	257,7 (197,36-285,6)	256,65 (222,75-311,25)	
t ₂	Ort±SS	515,81±170,77	550,11±224,37	0,965
	Median (IQR)	519,3 (445,58-590,21)	472,65 (371,25-742,95)	
t ₃	Ort±SS	403,93±178,23	423,67±217,03	0,855
	Median (IQR)	424,5 (258,75-490,8)	373,125 (243,19-552,41)	
t ₄	Ort±SS	414,94±157,60	438,83±195,26	0,740
	Median (IQR)	437,1 (283,65-489,34)	427,8 (246,75-552,75)	
p‡		0,0001	0,0001	

†Mann Whitney U testi ‡Friedman Testi

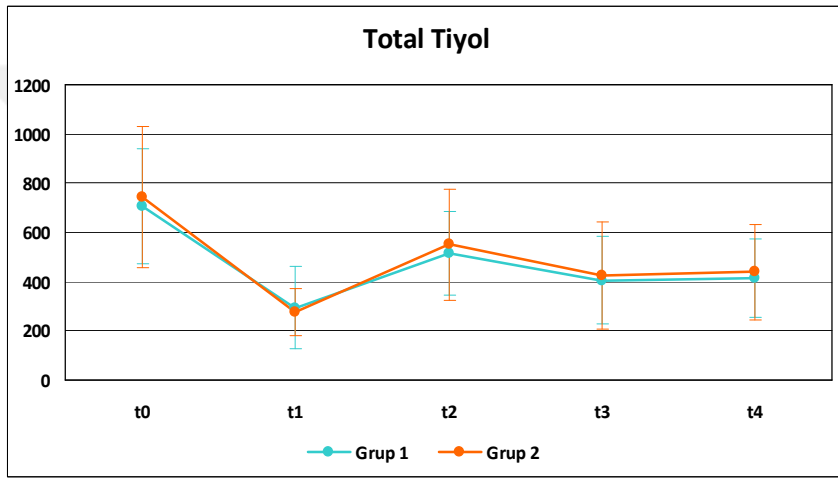
Tablo 26.b: Grupların Kendi İçindeki Total Tiyol Değerlerinin Karşılaştırılması.

t ₀ / t ₁	Grup 1	Grup 2
t ₀ / t ₂	0,0001	0,0001
t ₀ / t ₃	0,0001	0,003
t ₀ / t ₄	0,0001	0,0001
t ₁ / t ₂	0,0001	0,0001
t ₁ / t ₃	0,0001	0,0001
t ₁ / t ₄	0,006	0,005
t ₂ / t ₃	0,003	0,0001
t ₂ / t ₄	0,0001	0,008
t ₃ / t ₄	0,0001	0,018
t ₀ / t ₁	0,254	0,784

Grup 1 ve Grup 2'nin t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ **Total Tiyol** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 1'in t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ **Total Tiyol** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). T₀ **Total Tiyol** değerleri t₁, t₂, t₃ ve t₄ **Total Tiyol** değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001), t₁, **Total Tiyol** değerleri t₂, t₃ ve t₄ **Total Tiyol** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,006, p=0,0001), t₂ **Total Tiyol** değerleri t₃ ve t₄ **Total Tiyol** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,003, p=0,0001), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir (p>0,05)

Grup 2'nin t_0 , t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 **Total Tiyol** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). T_0 **Total Tiyol** değerleri t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 **Total Tiyol** değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,003$, $p=0,0001$), t_1 **Total Tiyol** değerleri t_2 , t_3 ve t_4 **Total Tiyol** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,005$, $p=0,0001$), t_2 **Total Tiyol** değerleri t_3 ve t_4 **Total Tiyol** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,018$, $p=0,008$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Grafik 13: Grupların Total Tiyol değerlerinin dağılımı

Tablo 27.a: Grupların Native Tiyol Değerleri.

Native Tiyol	Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p^*
t_0	410,18±86,90	425,90±70,31	0,435
t_1	231,19±72,76	236,22±64,86	0,776
t_2	342,40±70,77	345,57±60,27	0,851
t_3	298,28±85,13	300,50±86,22	0,919
t_4	304,88±73,45	309,77±85,27	0,811
p^\ddagger	0,0001	0,0001	

*Bağımsız t testi †Tek Yönlü Varyans Analizi

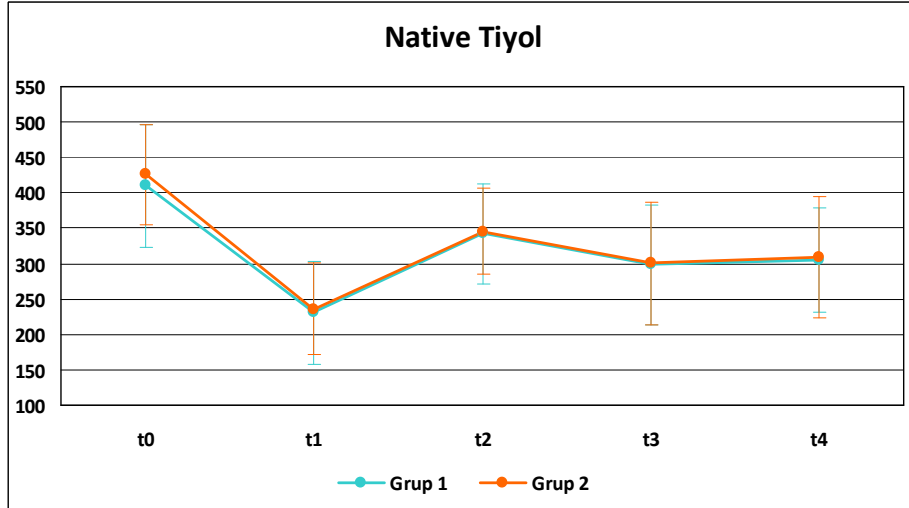
Tablo 27.b: Grupların Kendi İçindeki Native Tiyol Değerlerinin Karşılaştırılması.

Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma testi	Grup 1	Grup 2
t₀/ t₁	0,0001	0,0001
t₀/ t₂	0,0001	0,005
t₀/ t₃	0,0001	0,0001
t₀/ t₄	0,0001	0,0001
t₁/ t₂	0,0001	0,0001
t₁/ t₃	0,008	0,003
t₁/ t₄	0,001	0,0001
t₂/ t₃	0,0001	0,009
t₂/ t₄	0,001	0,007
t₃/ t₄	0,609	0,409

Grup 1 ve Grup 2'nin t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ Native Tiyol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 1'in t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ Native Tiyol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). T₀ Native Tiyol ortalamaları t₁, t₂, t₃ ve t₄ Native Tiyol ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001), t₁ Native Tiyol ortalamaları t₂, t₃ ve t₄ Native Tiyol ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,008, p=0,0001), t₂ Native Tiyol ortalamaları t₃ ve t₄ Native Tiyol ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,001, p=0,0001), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 2'nin t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ Native Tiyol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). T₀ Native Tiyol ortalamaları t₁, t₂, t₃ ve t₄ Native Tiyol ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,005, p=0,0001), t₁ Native Tiyol ortalamaları t₂, t₃ ve t₄ Native Tiyol ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,003, p=0,0001), t₂ Native Tiyol ortalamaları t₃ ve t₄ Native Tiyol ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,009, p=0,008), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).



Grafik 14: Grupların Native Tiyol değerlerinin dağılımı

Tablo 28.a: Grupların Disülfid Değerleri.

Disülfid	Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p†	
t ₀	Ort±SS	147,97±83,12	173,32±108,49	0,410
	Median (IQR)	150,76 (101,54-202,17)	160,76 (89,48-276,35)	
t ₁	Ort±SS	27,82±51,84	19,76±22,17	0,665
	Median (IQR)	10,41 (8,76-16,47)	10,53 (6,35-19,88)	
t ₂	Ort±SS	85,79±55,96	100,66±87,87	0,851
	Median (IQR)	81,01 (51,34-107,46)	91,35 (17,08-192,18)	
t ₃	Ort±SS	53,39±59,80	61,66±70,94	0,910
	Median (IQR)	39,1 (6,43-70,93)	28,21 (6,09-96,19)	
t ₄	Ort±SS	55,00±48,84	64,04±61,71	0,644
	Median (IQR)	49,35 (13,05-80,59)	54,15 (13,18-97,85)	
p‡	0,0001	0,0001		

†Mann Whitney U testi ‡Friedman Testi

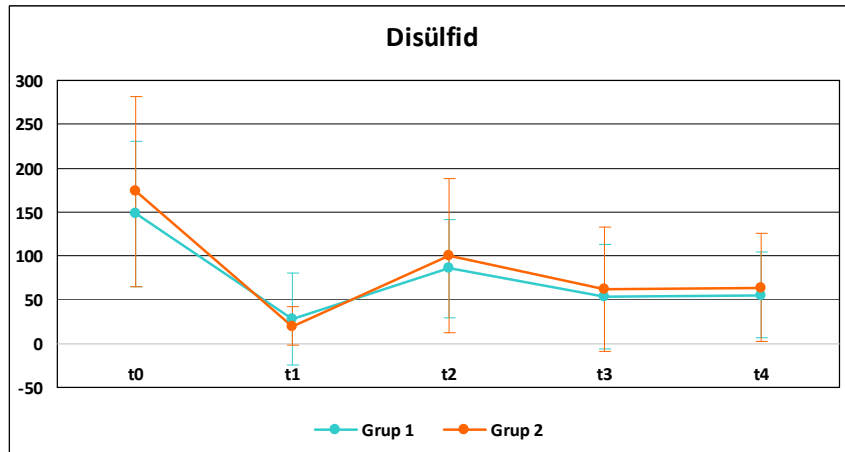
Tablo 28.b: Grupların Kendi İçindeki Disülfid Değerlerinin Karşılaştırılması.

Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	Grup 1	Grup 2
t ₀ / t ₁	0,0001	0,0001
t ₀ / t ₂	0,0001	0,003
t ₀ / t ₃	0,0001	0,0001
t ₀ / t ₄	0,0001	0,0001
t ₁ / t ₂	0,0001	0,0001
t ₁ / t ₃	0,049	0,029
t ₁ / t ₄	0,007	0,001
t ₂ / t ₃	0,002	0,016
t ₂ / t ₄	0,001	0,035
t ₃ / t ₄	0,318	0,860

Grup 1 ve Grup 2'nin t_0 , t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 **Disülfid** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup 1'in t_0 , t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 **Disülfid** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). T_0 **Disülfid** ortalamaları t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 **Disülfid** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,0001$), t_1 **Disülfid** ortalamaları t_2 , t_3 ve t_4 **Disülfid** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,049$, $p=0,0001$), t_2 **Disülfid** ortalamaları t_3 ve t_4 **Disülfid** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,002$, $p=0,001$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup 2'in t_0 , t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 **Disülfid** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). T_0 **Disülfid** ortalamaları t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 **Disülfid** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,003$, $p=0,0001$), t_1 **Disülfid** ortalamaları t_2 , t_3 ve t_4 **Disülfid** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,029$, $p=0,0001$), t_2 **Disülfid** ortalamaları t_3 ve t_4 **Disülfid** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,016$, $p=0,035$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Grafik 15: Grupların Disülfid değerlerinin dağılımı

Tablo 29.a: Grupların Katalaz Değerleri.

Katalaz		Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p†
t ₀	Ort±SS	7,87±9,96	6,94±6,10	0,932
	Median (IQR)	5,5 (3-9)	5,5 (3-7)	
t ₁	Ort±SS	4,50±4,78	3,90±4,25	0,213
	Median (IQR)	4 (2-5,25)	3 (2-4)	
t ₂	Ort±SS	4,87±3,58	4,45±9,45	0,059
	Median (IQR)	4 (2-7)	2 (1-4)	
t ₃	Ort±SS	5,43±3,64	4,09±3,02	0,076
	Median (IQR)	5 (3-6,25)	3 (2-6)	
t ₄	Ort±SS	5,77±4,21	5,13±2,62	0,902
	Median (IQR)	5 (3-7,25)	5 (4-6)	
p‡		0,02	0,0001	

†Mann Whitney U testi ‡Friedman Testi

Tablo 29.b: Grupların Kendi İçindeki Katalaz Değerlerinin Karşılaştırılması.

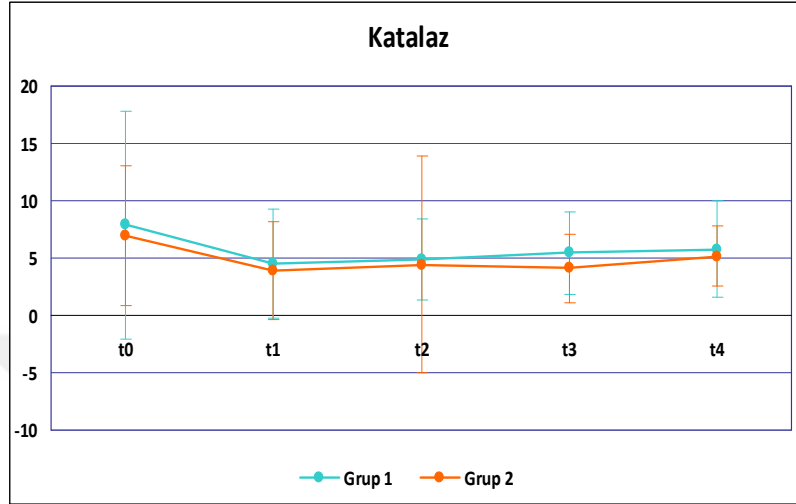
Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	Grup 1	Grup 2
t ₀ / t ₁	0,004	0,0001
t ₀ / t ₂	0,052	0,0001
t ₀ / t ₃	0,142	0,002
t ₀ / t ₄	0,499	0,088
t ₁ / t ₂	0,376	0,556
t ₁ / t ₃	0,031	0,451
t ₁ / t ₄	0,086	0,013
t ₂ / t ₃	0,357	0,183
t ₂ / t ₄	0,135	0,003
t ₃ / t ₄	0,735	0,036

Grup 1 ve Grup 2'nin t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ **Katalaz** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 1'in t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ **Katalaz** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,02). T₀ **Katalaz** değerleri t₁ **Katalaz** değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,004), t₁ **Katalaz** değerleri t₃ **Katalaz** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,031), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 2'nin t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ **Katalaz** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). T₀ **Katalaz** değerleri t₁, t₂, ve t₃ **Katalaz** değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,002, p=0,0001), t₁ **Katalaz** değerleri t₄ **Katalaz** ortalamalarından istatistiksel olarak

anlamli derecede düşük bulunmuş ($p=0,013$), t_4 **Katalaz** değerleri t_2 ve t_3 **Katalaz** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamli derecede yüksek bulunmuş ($p=0,003$, $p=0,036$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamli derecede farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Grafik 16: Grupların Katalaz değerlerinin dağılımı

Tablo 30.a: Grupların MPO Değerleri.

MPO		Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p†
t0	Ort±SS	80,67±100,13	70,97±45,96	0,688
	Median (IQR)	55,5 (35,75-93,5)	57,5 (40,25-88)	
t1	Ort±SS	34,67±36,75	33,61±41,33	0,498
	Median (IQR)	23,5 (15,5-43,75)	23 (11-39)	
t2	Ort±SS	54,67±36,38	49,07±62,20	0,164
	Median (IQR)	55 (23,75-73)	36 (18-57)	
t3	Ort±SS	56,80±36,01	48,22±30,07	0,410
	Median (IQR)	55 (22,75-79,75)	42 (20,75-70,75)	
t4	Ort±SS	59,77±40,21	58,81±30,81	0,634
	Median (IQR)	43,5 (31,75-85,75)	50 (35-81)	
p‡		0,0001	0,0001	

†Mann Whitney U testi ‡Friedman Testi

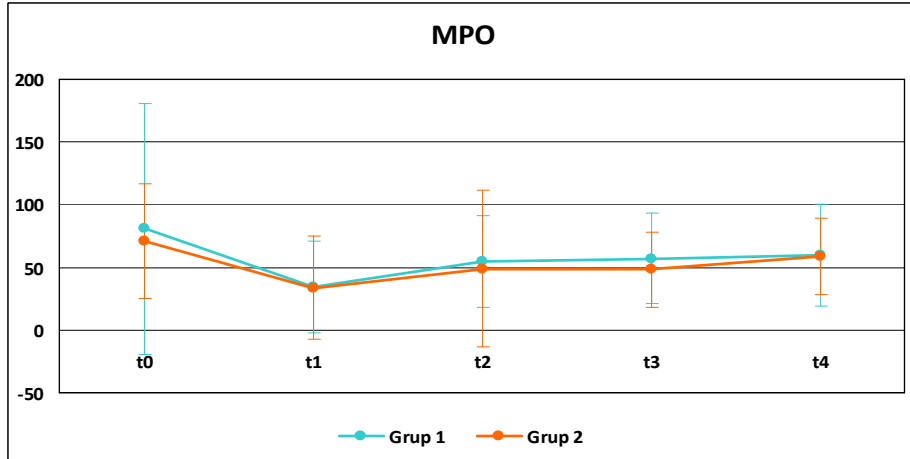
Tablo 30.b: Grupların Kendi İçindeki MPO Değerlerinin Karşılaştırılması.

Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	Grup 1	Grup 2
t0/ t1	0,0001	0,0001
t0/ t2	0,123	0,0001
t0/ t3	0,096	0,002
t0/ t4	0,551	0,186
t1/ t2	0,006	0,053
t1/ t3	0,001	0,015
t1/ t4	0,002	0,002
t2/ t3	0,758	0,308
t2/ t4	0,422	0,013
t3/ t4	0,658	0,06

Grup 1 ve Grup 2'nin t_0 , t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 **MPO** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup 1'in t_0 , t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 **MPO** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). T_0 **MPO** değerleri t_1 **MPO** değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,0001$), t_1 **MPO** değerleri t_2 , t_3 ve t_4 **MPO** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,006$, $p=0,001$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup 2'nin t_0 , t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 **MPO** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). T_0 **MPO** değerleri t_1 , t_2 ve t_3 **MPO** değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,002$, $p=0,0001$), t_1 **MPO** değerleri t_3 ve t_4 **MPO** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,013$), t_2 **MPO** değerleri t_4 **MPO** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,013$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Grafik 17: Grupların MPO değerlerinin dağılımı

Tablo 31.a: Disülfid/Total Tiyol (D/TT) Oranları.

D/TT		Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p†
t ₀	Ort±SS	0,190±0,073	0,275±0,440	0,426
	Median (IQR)	0,213 (0,177-0,236)	0,221 (0,164-0,273)	
t ₁	Ort±SS	0,070±0,063	0,062±0,048	0,784
	Median (IQR)	0,048 (0,03-0,077)	0,052 (0,025-0,091)	
t ₂	Ort±SS	0,149±0,061	0,150±0,094	0,574
	Median (IQR)	0,152 (0,128-0,185)	0,176 (0,052-0,239)	
t ₃	Ort±SS	0,103±0,08	0,106±0,085	0,927
	Median (IQR)	0,094 (0,025-0,152)	0,089 (0,031-0,174)	
t ₄	Ort±SS	0,111±0,065	0,117±0,071	0,735
	Median (IQR)	0,111 (0,053-0,156)	0,122 (0,054-0,171)	
p‡		0,0001	0,0001	

†Mann Whitney U testi ‡Friedman Testi

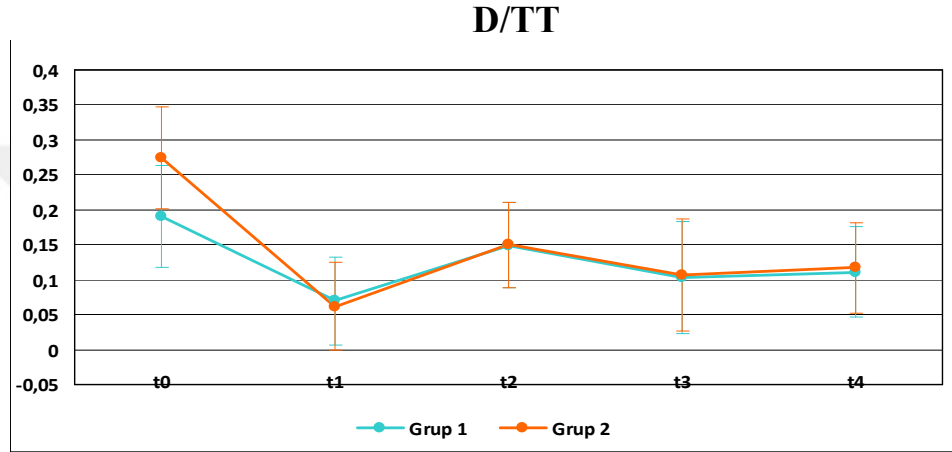
Tablo 31.b: Grupların Kendi İçindeki Disülfid/Total Tiyol (D/TT) Oranlarının Karşılaştırılması.

Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	Grup 1	Grup 2
t ₀ / t ₁	0,0001	0,0001
t ₀ / t ₂	0,004	0,007
t ₀ / t ₃	0,0001	0,0001
t ₀ / t ₄	0,0001	0,001
t ₁ / t ₂	0,0001	0,0001
t ₁ / t ₃	0,082	0,067
t ₁ / t ₄	0,014	0,003
t ₂ / t ₃	0,003	0,038
t ₂ / t ₄	0,006	0,088
t ₃ / t ₄	0,422	0,938

Grup 1 ve Grup 2'nin t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ D/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 1'in t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ D/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). T₀ D/TT değerleri t₁, t₂, t₃ ve t₄ D/TT değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,004 p=0,0001), t₁ D/TT değerleri t₂ ve t₄ D/TT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,014, p=0,001), t₂ D/TT değerleri t₃ ve t₄ D/TT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,003, p=0,006), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 2'nin t_0 , t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 D/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). T_0 D/TT değerleri t_1 , t_2 , t_3 ve t_4 D/TT değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,007$ $p=0,0001$), t_1 D/TT değerleri t_2 ve t_4 D/TT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,003$, $p=0,001$), t_2 D/TT değerleri t_3 D/TT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,038$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Grafik 18: Grupların D/TT değerlerinin dağılımı

Tablo 32.a: Grupların Disülfid/Native Tiyol (D/NT) Oranları.

D/NT		Grup 1 n:30	Grup 2 n:32	p^\dagger
t_0	Ort±SS	0,345±0,167	0,388±0,212	0,455
	Median (IQR)	0,371 (0,273-0,446)	0,396 (0,245-0,577)	
t_1	Ort±SS	0,099±0,126	0,079±0,072	0,740
	Median (IQR)	0,053 (0,032-0,091)	0,058 (0,026-0,112)	
t_2	Ort±SS	0,234±0,126	0,272±0,215	0,614
	Median (IQR)	0,217 (0,173-0,293)	0,273 (0,058-0,459)	
t_3	Ort±SS	0,160±0,165	0,169±0,169	0,921
	Median (IQR)	0,116 (0,026-0,216)	0,108 (0,033-0,268)	
t_4	Ort±SS	0,162±0,122	0,179±0,143	0,735
	Median (IQR)	0,143 (0,059-0,226)	0,161 (0,062-0,259)	
p^\ddagger		0,0001	0,0001	

† Mann Whitney U testi ‡ Friedman Testi

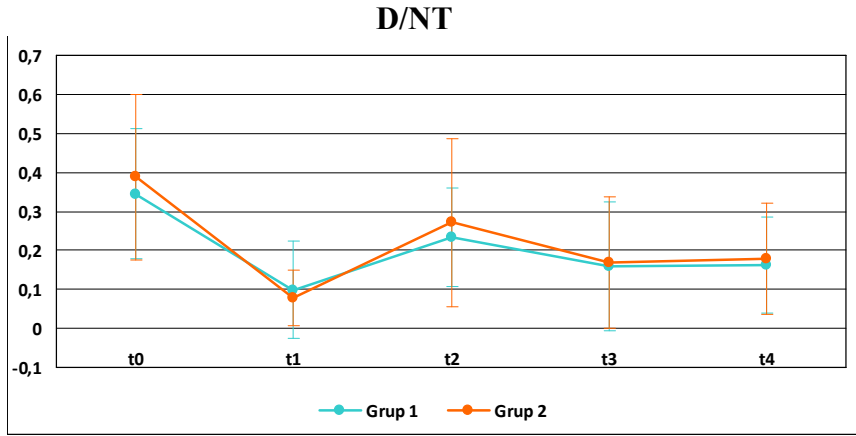
Tablo 32.b: Grupların Kendi İçindeki Disülfid/Native Tiyol (D/NT) Oranlarının Karşılaştırılması.

Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	Grup 1	Grup 2
t ₀ / t ₁	0,0001	0,0001
t ₀ / t ₂	0,002	0,015
t ₀ / t ₃	0,0001	0,0001
t ₀ / t ₄	0,0001	0,0001
t ₁ / t ₂	0,0001	0,0001
t ₁ / t ₃	0,086	0,044
t ₁ / t ₄	0,019	0,002
t ₂ / t ₃	0,006	0,021
t ₂ / t ₄	0,005	0,042
t ₃ / t ₄	0,441	0,945

Grup 1 ve Grup 2'nin t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ D/NT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 1'in t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ D/NT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). T₀ D/NT değerleri t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ D/NT değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,002 p=0,0001), t₁ D/NT değerleri t₂ ve t₄ D/NT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,019, p=0,001), t₂ D/NT değerleri t₃ ve t₄ D/NT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,005, p=0,006), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 2'nin t₀, t₁, t₂, t₃ ve t₄ D/NT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). T₀ D/NT değerleri İndüksiyon Sonrası t₁, t₂, t₃ ve t₄ D/NT değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,015 p=0,0001), t₁ D/NT değerleri t₂, t₃ ve t₄ D/NT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,044, p=0,0001), t₂ D/NT değerleri t₃ ve t₄ D/NT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,021, p=0,042), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).



Grafik 19: Grupların D/NT değerlerinin dağılımı



5. TARTIŞMA

Rinoplasti ameliyatları fonksiyonel ve/veya estetik amaçlı uygulanan nazal rekonstrüksiyon operasyonlarıdır. Cerrahi alanın küçük olması ve nazal kanlanmanın fazla olması nedeniyle cerrahi sahanın kansız olması ameliyat başarısı için çok önemlidir. Bu sebeple rinoplasti ameliyatlarında kontrollü hipotansif anestezi uygulanır. Kontrollü hipotansiyon, organların perfüzyonunu bozmayacak şekilde sistolik tansiyonun <90 mmHg tutulması ya da ortalama arter basıncının 50-65 mmHg olarak takip edilmesi olarak tarif edilir.(1, 2) Kontrollü hipotansiyonu sağlamak için intravenöz (iv) anestezikler, inhalasyon ajanları, vazodilatatörler, opioidler gibi birçok ilaç kullanılır. Biz de çalışmamızda hastalarımıza kontrollü hipotansiyon uyguladık ve gruplarda anestezi idamesini TİVA veya inhalasyon anestezisi ile sağladık.

TİVA ve inhalasyon anestezisi yönteminde kullanılan ilaçların hem farmakokinetikleri hem de farmakodinamikleri birbirinden oldukça farklıdır. Bu sebeple kullanılan bu yöntemlerin etkileri birçok araştırmanın konusu olmuştur.

Kelly EA ve ark.'nın (73) endoskopik sinüs cerrahisinde TİVA ve inhalasyon anestezisinin cerrahi görüş kalitesine etkisini araştırdığı derlemede; birçok çalışmada TİVA'nın daha iyi bir görüş sağladığı söylene de aksini iddia eden yayınlara da yer verilmiştir. Derlemede, cerrahi görüş açısından farklı görüşleri süren birçok yayın bulunsa da kontrollü hipotansiyon uygulamasının **cerrahi kaliteyi artırdığı ve kanamayı azalttığı** konusunda yayınların tamamında aynı kanaat paylaşılmaktadır.

Kolia NR ve ark. (74) endoskopik sinüs cerrahisinde TİVA ve inhalasyon anestezisinin cerrahi görüş kalitesi, kanama ve cerrahi süresine etkisini değerlendirdikleri meta analizde 12 yayını incelemişlerdir. Sonuç olarak, TİVA'nın tüm parametreler açısından inhalasyon anestezisine üstün olduğu bildirilmiştir.

Ancak meta analizde değerlendirilen tüm çalışmalarda ortalama arter basıncı hedeflerinin bizim çalışmamızdan (50-65 mmHg aralığında) farklı olarak 60 mmHg'nın üzerinde tutulduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer bir çalışmada ise FESS yapılacak 85 hastaya farklı anestezi teknikleri uygulanmış ve hastaların kanama miktarları ve cerrahi süreleri karşılaştırılmıştır. Çalışma grupları remifentanil ve fentanil ile kombine edilen 2 sevofluran grubu ve remifentanil ile kombine edilen propofol grubundan (TİVA) oluşmaktadır. Çalışmanın sonunda TİVA uygulanan grupta kanama miktarının daha az olduğu belirtilmiş fakat yine bu grupta tansiyonun daha iyi kontrol edildiği de vurgulanmıştır. (75)

Chaaban MR. ve ark.'nın (76) yaptığı küçük serili bir çalışmada ise FESS yapılacak 33 hasta propofol ve sevofluran grubu olmak üzere 2 ye ayrılmış; her iki grupta da opioid olarak fentanil kullanılmıştır. Cerrahi kanama miktarı mL cinsinden kaydedilen; cerrahi görüş ve cerrahi memnuniyetin cerraha sorulan anketle değerlendirildiği çalışmada her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Ahn HJ ve ark.'nın (77) yapmış olduğu prospektif randomize çalışmada endoskopik sinüs cerrahisi geçiren 40 hastaya propofol ve sevofluran ile anestezi idamesi sağlanmıştır. Çalışmada hedef ortalama arter basıncı 70-80 mmHg olarak belirlenmiş ve kanama miktarı, cerrahi değerlendirme sonuçları ve postoperatif bulantı kusma değerleri karşılaştırılmıştır. TİVA grubunda kanamanın daha az ve cerrahi değerlendirme sonuçlarının daha iyi olduğu ifade edilmiştir. Grupların hemodinamik verileri incelendiğinde her iki grubun ortalama arter basıncının benzer olduğu fakat TİVA grubunda kalp hızı değerlerinin daha düşük olduğu görülmektedir.

Bizim alışmamızda hastalarımızda tansiyon hedefi OAB 50-65 mmHg olacak şekilde dizayn edildi. Yapılan araştırmalarının çoğunun aksine sadece ASA1 hastalar çalışmaya dahil edilirken hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızda hastaların hemodinamik verileri incelendiğinde her iki grubun değerleri benzerdi. Kalp hızı değerleri sadece indüksiyondan sonraki ilk 15 dakikada gruplar arasında farklılık gösterirken diğer zamanlamalarda her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. OAB değerleri hemen hemen tüm ölçüm zamanlarında her iki grupta benzer bulundu. Cerrahi saha ve cerrahi memnuniyet değerlendirmeleri açısından her

iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Literatürde TİVA uygulamasının genel olarak daha üstün görülmesine karşın çalışmamızda TİVA ve inhalasyon grupları arasında fark görülmemesini, çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun daha az komorbiditeye sahip ASA 1 hastalardan seçilmiş olmasına, her iki grupta da kalp hızı ve kan basıncı değerlerinin benzer tutulması ile sonuçlanan hemodinamik kontrolün başarısına bağlıyoruz.

Anestezi sırasında ilaç seçiminde önemli faktörlerden birisi de ilaçların **derlenme profiline** etkileridir. Sevofluran ve propofol hızlı derlenme profilleri nedeniyle en sık tercih edilen ilaçlar arasındadır.

Wu ZF ve ark.'nın (78) yaptıkları retrospektif bir çalışmada 2010-2011 yılları arasında oftalmik cerrahi geçiren 1405 hasta incelenmiş, propofol ile oluşturulan TİVA ve desfluran kullanılan inhalasyon anestezi sinin etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda propofol kullanılan grupta ekstübasyon süresinin desfluran kullanılan gruptan %9 daha az olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmada PACU kalış süreleri de karşılaştırılmış ve propofol kullanılan grupta PACU kalış süresinde ılımlı bir azalma gözlemlendiği ifade edilmiştir.

Kocatürk O. ve ark.'nın (79) 3-6 yaş arasındaki 120 hastada yapmış olduğu prospektif randomize çalışmada sevofluran ve propofol ile anestezi idamesi sağlanmış ve hastaların uyanma durumları karşılaştırılmıştır. Çalışmada ajitasyon insidansının propofol grubunda daha az olduğu gözlemlenmiş fakat iki gruptaki hastaların ekstübasyon süreleri arasında fark saptanmamıştır.

Yapılan bazı nöroradyoloji çalışmaları (80-82) ise propofol ile karşılaştırıldığında sevofluranın daha hızlı bir derlenme sağladığı görüşünü ileri sürmektedir.

Bizim çalışmamızda sevofluran ve propofol grubu karşılaştırıldığında ekstübasyon süresi sevofluran grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Aynı zamanda sevofluran grubunda ek opioid kullanımı da istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Sevofluran grubunda ekstübasyon süresinin daha uzun olmasını, uzun etkili opioid kullanım miktarının bu grupta daha fazla olmasına bağlıyoruz.

Oksidatif stres, sepsis, iskemi reperfüzyon hasarı, beyin hasarı ve travma durumlarında sıklıkla görülen oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine

bozulması halidir. Cerrahi insizyonların, reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretiminin artmasına ve antioksidan sistemlerin devreye girmesine yol açtığı bilinmektedir.(83) Oksidatif stresin azaltılması intraoperatif komplikasyonların azaltılması ve post operatif daha iyi iyileşmeye katkıda bulunabilir. Bu nedenle intraoperatif dönemde anestezi ajanlarının oksidan/antioksidan denge üzerine etkisi de pek çok çalışmaya açık bir konu haline gelmiştir.

Vücudun genel oksidan ve antioksidan durumu total antioksidan status (TAS) ve total oksidan statusu (TOS) ölçülerek değerlendirilebilir. Anestezinin TAS ve TOS üzerindeki etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır.(28, 80-82) TOS/TAS oranı olarak hesaplanan oksidatif stres indeksi (OSİ) ise genel yönelimin hangi tarafta olduğu konusunda bilgi verir. Biz de çalışmamızda TIVA ve inhalasyon anestezisinin TAS, TOS üzerindeki etkilerini değerlendirdik ve OSİ sonuçlarını hesapladık.

Baysal ve ark.'nın yaptığı çalışmada laparoskopik cerrahi yapılan pediatrik olgularda postoperatif TOS değerinin preoperatif değere göre anlamlı derecede yüksek ve TAS değerinin ise anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.(83)

Yamou ve ark.'nın farelerde yaptığı çalışmada iskemi-reperfüzyon sonrasında sevofluran eklenen grupta TOS ve OSİ değerlerinin anlamlı derecede düştüğü, reperfüzyon sonrası azalan TAS değerlerinin neredeyse normal düzeylere kadar yükseldiği gösterilmiştir.(30)

Braz G. ve ark.'nın elektif septoplasti yapılan hastalarda yaptığı çalışmada isofluran ve propofol anestezisinin plazma TAS düzeylerine etkisi değerlendirilmiş, her iki anestezi yönetiminde de hastaların serum plazma TAS düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.(84)

Uçar ve ark.'nın donör hepatektomi hastalarında yaptığı çalışmada da propofol ve isofluran anestezisinin plazma TAS, TOS düzeylerine etkileri değerlendirilmiş; propofol grubunda post operatif TOS değerinde düşüş olduğu, TAS değerinde ise anlamlı değişiklik olmadığı bulunmuştur.(85)

Bizim çalışmamızda her iki grup arasında tüm zamanlardaki TAS değerleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Her iki grup içinde bazal değerle kıyaslandığında takip eden tüm TAS değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi. TOS değerleri incelendiğinde ise hem TİVA hem inhalasyon grubunda bazal değer (t_0) ile kıyaslandığında anestezi sonrası ölçümlerde (t_1, t_2, t_3, t_4) azalma olduğu gözlemlendi. Oksidatif stres göstergesi olarak TAS veya TOS bağımsız göstergeler olarak kıymet ifade etse de değişim oranlarının da hesaba katıldığı, değişim yönlerinin kümülatif ve daha doğru bir göstergesi olan OSİ (TOS/TAS) parametresinin kullanımı çok daha kıymetlidir. Çalışmamızda her iki anestezi yönteminde de antioksidan etkinliğin daha üstün olduğunu gösteren istatistiksel düzeyde anlamlı OSİ azalması gözlemlendi. Bu sonuçlar her iki anestezi yönteminin oksidanları azaltmak suretiyle oksidatif hasardan koruduğunu söyleyen literatür verilerini desteklemektedir.

Redoks dengesinin belirlenmesinde bahsedilen değerlerin yanında farklı çalışmalarda birçok oksidan ve antioksidan enzim yanında molekül düzey ölçümleri de kullanılmıştır. Katalaz (CAT), Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz (GPx) ölçümleri antioksidan düzeylerini belirlemede, Myeloperoksidaz (MPO), lipit hidroksil radikali (LPO) ve molandialdehit (MDA) ölçümleri lipit peroksidasyonu ve oksidan enzim düzeylerini belirlemede kullanılmaktadır. (18, 37, 85-91)

Zhou SP. ve ark. (92) 50 rat üzerinde yaptıkları çalışmada sevofluranın iskemi-reperfüzyon üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamıştır. Bir gruba iskemi yapılmazken kalan 4 grupta iskemi reperfüzyon modeli oluşturulmuş ve üç gruba farklı konsantrasyonlarda sevofluran verilmiştir. Karaciğer sol loblarından alınan örneklerdeki SOD, MPO ve MDA parametreleri değerlendirilmiştir. SOD değerleri, sevofluran uygulanan gruplarda sevofluran uygulanmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek; MDA ve MPO değerleri ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sevofluranın farklı konsantrasyonları arasında bir fark bulunmamıştır.

Diğer bir deneysel çalışmada sevofluranın serebral iskemiye uğramış ratlarda oksidatif stres üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada, belli bir süre sevoflurana maruz bırakılan ratların MCA'ları oklude edilerek beyinlerinde fokal iskemi oluşturulmuştur. Reperfüzyon sonrası alınan beyin ve kan örneklerinden SOD, CAT, GPx çalışılmıştır. Sevofluran uygulanan grupta beyin dokusunda CAT ve GPx'in arttığı tespit edilmiştir.(29)

Dal Molin SZ ve arkadaşlarının (93) yaptığı bir çalışmada ratlar karaciğer alıcısı ve donör olarak ayrılmış, daha sonra gruplara isofluran ve sevofluran anestezisi uygulanmıştır. Karaciğer hasarını değerlendirmek için ALS, AST; lipid peroksidasyon profilini göstermek için ise tiyobarbitürük asit reaktif ürünler (TBARS) kullanılmıştır. Antioksidan enzim göstergesi olarak katalaz seviyesi kullanılmıştır. Çalışma, isofluran ile karşılaştırıldığında iskemi sonrası 6. saatte sevofluran grubunda TBARS seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Her iki grubun katalaz değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Türkan H. ve arkadaşlarının (89) ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada ratlar desfluran ve sevofluran anestezisine maruz bırakıldıktan sonra farklı dokulardan alınan örneklerde oksidatif stres parametrelerindeki değişimler izlenmiştir. Alınan materyallerde MDA, SOD, GPx, Zn ve Cu değerlerine bakılmış ve dokuların yanıtlarının farklı olduğu gözlenmiştir. Sevofluran grubunda karaciğer, böbrek ve beyin dokularındaki MDA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Akciğerdeki etkiyi tam tersi olarak bulan çalışma ekibi, ilaç seçiminin çalışılan organa göre değişiklik göstermesi gerektiğini ileri sürmüştür.

Sevofluran ile ilgili insan çalışmalarına bakıldığında da benzer çalışmalar göze çarpmaktadır. Sıvacı R. ve ark.'nın (94) yaptığı çalışmada kolesistektomi cerrahisi geçirecek ASA skoru 1-3 olan 40 hastada sevofluran ve desfluran anestezisinin oksidatif stres üzerine etkisi karşılaştırılmıştır. Desfluran grubunda MDA ve karbonil bileşikleri düzeyi artarken sevofluran grubunda anlamlı bir değişim olmaması sevofluranın cerrahinin oluşturduğu oksidatif stresten koruduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Ertürk E. ve ark. (95) torasik cerrahi geçirecek ASA skoru 1-2 olan 44 hastada yaptıkları çalışmada propofol ve sevofluran gruplarının oksidatif stres üzerindeki etkisini TAS, MDA ve İskemi Modifiye Albümin (IMA) ile değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmanın sonunda MDA ve IMA düzeylerine bakarak sevofluranın daha koruyucu olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışma sonuçlarının bizim çalışmamızın sonuçlarıyla farklı olmasında inhalasyon anesteziklerinin hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu baskılayıcı özelliğinin varlığı göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamızda hem katalaz hem myeloperoksidaz düzeyleri inhalasyon anestezisi sonrası bazal değere kıyasla azalmış olup giriş ve çıkış değerleri arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark bulunamamıştır. Hem oksidan hem antioksidan değerlerde düşüş olması çalışmamızdaki TAS-TOS sonuçları ile de uyumlu olup sonuçlarımız, cerrahi stresin oluşturduğu oksidatif strese karşı sevofluranın koruyucu etkiye sahip olduğu tezini desteklemektedir.

Propofolün oksidatif stres üzerindeki etkileri konusunda daha geniş bir konsensus bulunmaktadır. Rat karaciğeri mikrozomlarında yapılan bir çalışmada propofolün alfa tokoferol benzeri etkiyle antioksidan etki gösterdiği ileri sürülmüştür.(39)

De La Cruz JP ve ark.'nın (96) ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada rat beyinleri anoksik bırakıldıktan sonra oksijenize edilmiştir. Grupların bir kısmına propofol uygulanmış ve oksidatif strese etkileri TBARS ve glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi ölçülerek değerlendirilmiştir. Propofol grubunda lipid peroksidasyon ürünlerinin daha az olması propofolün anoksiye bağlı oluşan oksidatif hasardan koruduğunu düşündürmüştür.

Runzer TD ve ark. (87) halotan ve propofol anestezisi uyguladıkları ratlarda iskemi reperfüzyon modeli oluşturmuş ve ilaçların oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada propofolün, ratların kırmızı kan hücrelerinde antioksidan kuvveti artırdığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada propofol ile varılan; anestezik ilacın farklı dokularda farklı etkilere sahip olduğu sonucuna başka bir çalışmada sevofluran ile varılmıştır.(89)

Cavalca V. ve ark (38) CABG olacak 65 hastada propofol ve sevofluranın oksidatif stres üzerindeki etkilerini ve bu etkinin alfa ve gama tokoferol düzeyleri ile ilişkisini araştırmıştır. Propofol grubunda gama tokoferol düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek çıkarken, MDA, alfa tokoferol, total antioksidan kapasite değerleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu çalışma propofolün tokoferol benzeri yapısıyla antioksidan etkinlik gösterdiği tezini desteklemektedir.

Khoshraftar E. ve ark. (90) propofol ve ketaminin antioksidan etkilerini karşılaştırmak için yaptıkları bir çalışmada TAS, LPO, Total Tiyol, GPx, SOD ve katalaz parametrelerini kullanmıştır. Biyokimya profili çalışmamızla benzer olan çalışmada

propofolün hem oksidanları azaltması hem de total antioksidan kapasitede artışa neden olmasından dolayı ketamine kıyasla oksidatif stresten daha koruyucu olduğu düşünülmüştür. Çalışmada hastaların ASA değeri belirtilmemiş ve yaş aralığı 11-55 olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda hem katalaz hem myeloperoksidaz düzeyleri total intravenöz anestezi sonrası bazal değere kıyasla azalmış ancak giriş ve çıkış değerleri arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark bulunmamıştır. Hem oksidan hem antioksidan değerlerde düşüş olması çalışmamızdaki TAS-TOS sonuçları ile de uyumlu olup sonuçlarımız, cerrahi stresin oluşturduğu oksidatif strese karşı propofolün koruyucu etkiye sahip olduğu tezini desteklemektedir.

Tiyoller proteinlerin oksidasyona en hassas bölgeleridir. **Tiyol (-SH) gruplarının disüflitlere ve oksiasitler gibi oksitlenmiş diğer asit türevlere dönüşümü radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken gözlenebilen belirteçidir. Tüm diğer oksidasyon reaksiyonlarının aksine bu basamak geri dönüşümlüdür ve bu reaksiyonun iki tarafı arasında bir denge söz konusudur.** Dengenin bileşenleri (Native Tiyol (NT), Total Tiyol (TT) ve Disüflit (D)) Erel'in geliştirdiği yöntemle ölçülebilir ve sonuçlar oksidan-antioksidan dengenin ne yönde değiştiği hakkında fikir verir.(7) Çalışmamızda TİVA ve inhalasyon anestezisinde, oksidatif stres göstergesi olarak kabul edilen Tiyol-Disüflit dengesi parametrelerini de incelemeyi amaçladık.

Birçok çalışmada sistemik hastalıklarla Tiyol-Disüflit dengesindeki değişiklikler arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tip 1 Diabetes Mellituslu (T1DM) çocuklar ile sağlıklı çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada; T1DM olan çocukların D/TT, D/NT, NT/TT oranları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.(97) Ateş İ ve arkadaşlarının (91) 45'i primer hipertansiyon tanısı almış 90 hastada yaptıkları çalışmada hastaların kanlarından TAS, TOS, Katalaz, Tiyol ve Disüflit değerleri çalışılmıştır. Tüm parametrelerin hipertansiyonu olan hastalarda oksidatif stres lehine değiştiği gözlenmiştir. Solak I ve ark. (98) ise sigaranın Tiyol/Disüflit dengesi üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmada sağlıklı bireylerle karşılaştırılan 86 sigara içicisinin Total Tiyol, Native Tiyol, Disüflit, Disüflit/Total Tiyol, Disüflit/Native Tiyol oranları oksidatif stres lehine sonuçlanmıştır. Çalışmamızda sistemik hastalıkların ve sigara içiciliğinin Tiyol-Disüflit dengesi üzerindeki etkileri göz

önünde bulundurulurak çalışmaya sadece ASA 1 hastalar dahil edildi. Sigara içen, alkol alan veya herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kozahan B. ve ark.'nın (99) volatil ajanların Tiyol-Disülfid dengesi üzerindeki etkilerini araştırdığı çalışmada; günde en az 5 saat anestezi gaz maruziyeti olan ameliyathane çalışanları ile ameliyathane dışı sağlık çalışanlarından alınan kanlarda Tiyol ve Disülfid parametreleri çalışılmıştır. Ameliyathane çalışanlarının D/TT, D/NT, NT/TT sonuçları kontrol grubu ile kıyaslandığında oksidatif stres lehine bulunmuştur. Çalışma volatil ajanlara maruziyetin, Tiyol-Disülfid arasındaki dengeyi Disülfid lehine değiştirdiğini ileri sürse de bu çalışmayla volatil ajanların Tiyol Disülfid dengeleri üzerine etkilerini yorumlamak adına birçok limitasyon bulunmaktadır. Sadece işlem sırasında durdukları yer itibarıyla bile ameliyathanede anestezi teknikeri ve ameliyathane hemşiresinin gaz maruziyeti birbirinden farklıdır ve çalışmaya dahil edilenlerin anestezi gaz maruziyet miktarını belirten bir bilgi çalışmada yer almamaktadır. Bununla birlikte ameliyathane çalışanları sadece anestezi gaza değil odadaki tüm gazlara maruz kalmaktadır. Koter kullanımı sırasında oluşan dumanın toksik etkileri olduğu bilinmektedir.(100, 101) Günlük karanlık/aydınlık dengesinin oksidatif stres üzerinde etkisi olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır.(102) Bu etkiler çalışmanın sonucunu doğrudan etkileyebilecek niteliktedir.

Yalcın S ve ark. (103) yaptıkları çalışmada elektif sezeryan yapılacak hastalarda sevofluran ve desfluranın oksidatif stres parametreleri üzerine etkisini araştırmıştır. ASA skoru 1- 2 olan 80 hastanın dahil edildiği çalışmada TAS, TOS, Lipid Hidroperoksit(LOOH) ve Serbest Sülfidril(SH) düzeyleri değerlendirilmiştir. Sigara içicilerinin çalışma dışı bırakıldığı çalışmada, Sevofluran grubunda postoperatif TOS, LOOH, SH ve OSI değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı derecede azalmış, TAS değerinde anlamlı bir değişim olmamıştır. Sonuçlar çalışmamızın sevofluran grubu sonuçları ile benzerdir. (8)

Çalışmamızda sevofluran ve propofol gruplarında induksiyon sonrası tüm zamanlarda Total Tiyol, Native Tiyol, Disülfid değerlerinin bazal değere kıyasla anlamlı derecede azaldığını gözlesek de daha önceki çalışmalarda da ifade edildiği gibi oksidatif stres durumunu en iyi ifade eden parametre burada Disülfid/Total Tiyol ve Disülfid/Native Tiyol oranı olduğundan biz de bu parametre üzerinden mevcut durumu yorumladık.

Her iki grupta anestezi ile birlikte dengenin, oksidatif streten korunma yönünde değiştiği anlamına gelen D/NT ve D/TT oranlarında azalma gözlemlendi. Oksidan ve antioksidan parametrelerde azalma olması ve dengenin antioksidanlar yönünde değişmesi çalışmamızın TAS, TOS ve OSİ sonuçları ile uyumludur. Bu sonuçlar sevofluran kullanılan inhalasyon anestezisinin ve propofol kullanılan total intravenöz anestezinin cerrahi uyarıyla tetiklenen oksidatif streten koruyucu olduğu tezini desteklemektedir.

Her iki grupta indüksiyon sonrası 5. dakikadaki (t_0) TOS, OSİ, D/TT, D/NT değerleri diğer tüm zamanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. 5. dakikadaki bu belirgin düşüşten sonra 30. dakikada (t_1) değerlerde 5. dakikaya nispetle bir yükseliş gözlenmesi cerrahinin yaklaşık 15. dakikada başlaması ile birlikte oksidatif yükün artması ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlandı.

Propofol kullanılan TİVA ve sevofluran kullanılan inhalasyon anestezisinin anestezi süresi boyunca oksidatif stres üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmaların yanı sıra anestezi yönetimi tercihine yön vermesi amacıyla bu yöntemlerin birbirine olan üstünlüklerinin karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur.(86, 88, 95, 104, 105) Biz de çalışmamızda iki yöntemin oksidan-antioksidan denge üzerine etkileri karşılaştırdık.

Allaouchiche B. ve ark (86) sevofluran, propofol ve desfluranın domuzlarda oksidatif stres üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada propofolün domuzlardaki antioksidan etkisinin sevoflurana göre üstün olduğu, propofol ve sevofluranın her ikisinin de desflurana göre daha koruyucu olduğu sonucuna varmışlardır.

Hsiao HT ve arkadaşları (104) domuzlarda iskemi reperfüzyon modeli oluşturmuş, propofol ve sevofluranın monosit ve koroner düz kas hücrelerindeki proinflamatuvar sitokinler ile oksidanlar üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Her iki ajanın da oksidasyon ürünlerini azalttığı fakat propofolün sevoflurana üstün olduğu ifade edilmiştir.

Dikmen B. ve ark. (105) histerektomi yapılacak ASA skoru 1-2 olan 20 hastada propofol ve sevofluranın oksidan ve antioksidan enzimler üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada, MDA, GPx, SOD, AOP (antioksidan potansiyel) parametrelerine bakarak sevofluranın eritrositlerde oksidatif strese karşı koruyucu etkisinin propofolden üstün olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmada hasta sayısının

azlığını ve anestezi derinliğinin standardize olmamasını çalışmanın limitasyonları olarak düşündük.

Cinnella G. ve ark. (88) histerektomi olacak ASA skoru 1-2 olan 60 hastada yaptıkları çalışmada sevofluran, propofol ve desfluranın redoks dengesi üzerine etkisini araştırmışlardır. Antioksidan kapasitesini koruması ve lipid peroksidasyon ürünlerini azaltması sebebiyle propofol ve sevofluran grupları arasında anlamlı fark gözlenmezken her iki yöntem de desflurana üstün bulunmuştur.

Literatürde sevofluran ve propofolün oksidan-antioksidan etkilerini karşılaştıran pek çok yayın bulunsa da TİVA ve inhalasyon anestezisinin Tiyol Disülfid dengesi üzerine etkisini araştıran bir yayına rastlamadık. Çalışmamız hem bu yönüyle hem de literatürdeki çalışmalara üstünlük kabul edilebilecek bir yön olarak sadece ASA 1 hastaların çalışmaya dahil edilmesi (sigara, alkol veya ilaç kullanımlarının bulunmaması, VKİ <30 olması), gruplar arasında cerrahi ve anestezi sürelerinin benzer olması, hemodinamik hedeflerin her iki grupta da benzer başarı ile sürdürülmesi, anestezi derinliğinin ve kas gevşemesinin standardize edilmesi yönüyle ayrıca kıymetlidir.

Çalışmamızda propofol kullanılan total intravenöz anestezi ile sevofluran kullanılan inhalasyon anestezisi uygulanan hastaların tüm zamanlardaki Total Tiyol, Native Tiyol, Disülfid, değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu parametrelerin her iki grupta benzer şekilde azaldığı gözlemlendi. Yine çalışmamızda her iki grubun tüm zamanlardaki TAS, TOS, katalaz ve MPO değerleri arasında fark olmayıp, değişimleri Tiyol-Disülfid sonuçlarıyla uyumlu bulundu. Disülfid/Total Tiyol ve Disülfid/Native Tiyol oranları değerlendirildiğinde de sonuç benzerdi. Her iki grupta değişim antioksidan etki yönünde olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Disülfid/Total Tiyol ve Disülfid/Native Tiyol sonuçları çalışmamızın OSİ sonuçları ile de uyumludur.

Tüm bu veriler göz önüne alındığında kontrollü hipotansiyon uygulanan rinoplasti hastalarında, sevofluran ile uygulanan inhalasyon anestezisi ve propofol ile uygulanan total intravenöz anestezinin cerrahinin sebep olduğu oksidatif strese koruyucu etkiye sahip olduğu kanaatine vardık. Ancak konu ile ilgili daha geniş hasta gruplarında prospektif randomize kontrollü çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda her iki gruptaki hastaların tüm zamanlardaki Total Tiyol, Native Tiyol, Disülfid, değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu parametrelerin iki grupta da benzer şekilde azaldığı gözlemlendi. Her iki grubun tüm zamanlardaki TAS, TOS, Katalaz ve MPO değerleri arasında fark olmayıp, değişimleri Tiyol-Disülfid sonuçlarıyla uyumlu bulundu. Disülfid/Total Tiyol ve Disülfid/Native Tiyol oranları değerlendirildiğinde de sonuç benzerdi. Her iki grupta değişim antioksidan etki yönünde olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Disülfid/Total Tiyol ve Disülfid/Native Tiyol sonuçları çalışmamızın OSİ sonuçları ile de uyumludur.

Tüm bu veriler göz önüne alındığında kontrollü hipotansiyon uygulanan rinoplasti hastalarında, sevofluran ile uygulanan inhalasyon anestezisi ve propofol ile uygulanan total intravenöz anestezinin cerrahinin sebep olduğu oksidatif stresten koruyucu etkiye sahip olduğu kanaatine vardık. Ancak konu ile ilgili daha geniş hasta gruplarında prospektif randomize kontrollü çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs*. 2007;67(7):1053-76.
2. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Bilimsel Komite Kitapları Serisi: Ortopedi Anestezisi. In: Yılmazlar PDA, editor. 2016.
3. Barak M, Yoav L, Abu el-Naaj I. Hypotensive anesthesia versus normotensive anesthesia during major maxillofacial surgery: a review of the literature. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:480728.
4. Bonhomme V, Staquet C, Montupil J, Defresne A, Kirsch M, Martial C, et al. General Anesthesia: A Probe to Explore Consciousness. *Front Syst Neurosci*. 2019;13:36.
5. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev*. 2012;70(5):257-65.
6. Kehrer JP, Klotz LO. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health. *Crit Rev Toxicol*. 2015;45(9):765-98.
7. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-32.
8. Neuhauser D. Oliver Wendell Holmes MD 1809-94 and the logic of medicine. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(4):302-4.
9. Ekici B KS, Salihoğlu Z, Demiroglu Ş, Kose Y. . Effects of propofol versus single breath with sevoflurane on hemodynamic responses to endotracheal intubation. *Cerrahpasa Journal of Medicine*. 2001;33:20-7.
10. Stoeling R.K. MRD. *Basics of Anesthesia 5ed*: Churchill Livingstone Elseiver; 2010.
11. D. MR. Miller's Anesthesia. In: D. MR, editor. 2010. p. 18.
12. Kayhan Z. *Klinik Anestezi 4ed*. Kayhan Z, editor: Logos Yayıncılık; 2019.
13. John F. Butterworth DCM, John D. Wasnick. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 5 ed*: McGraw-Hill; 2015.

14. Facundo HT, Carreira RS, de Paula JG, Santos CC, Ferranti R, Laurindo FR, et al. Ischemic preconditioning requires increases in reactive oxygen release independent of mitochondrial K⁺ channel activity. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(3):469-79.
15. Erturk E. Ischemia-reperfusion injury and volatile anesthetics. *Biomed Res Int.* 2014;2014:526301.
16. Kato R, Foex P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists. *Can J Anaesth.* 2002;49(8):777-91.
17. Naziroglu M, Gunay C. The levels of some antioxidant vitamins, glutathione peroxidase and lipoperoxidase during the anaesthesia of dogs. *Cell Biochem Funct.* 1999;17(3):207-12.
18. Durak I, Kurtipek O, Ozturk HS, Birey M, Guven T, Kavutcu M, et al. Impaired antioxidant defence in guinea pig heart tissues treated with halothane. *Can J Anaesth.* 1997;44(9):1014-20.
19. Matchett GA, Allard MW, Martin RD, Zhang JH. Neuroprotective effect of volatile anesthetic agents: molecular mechanisms. *Neurol Res.* 2009;31(2):128-34.
20. Elersy H, Sheng H, Lynch JR, Moldovan M, Pearlstein RD, Warner DS. Effects of isoflurane versus fentanyl-nitrous oxide anesthesia on long-term outcome from severe forebrain ischemia in the rat. *Anesthesiology.* 2004;100(5):1160-6.
21. Nasu I, Yokoo N, Takaoka S, Takata K, Hoshikawa T, Okada M, et al. The dose-dependent effects of isoflurane on outcome from severe forebrain ischemia in the rat. *Anesth Analg.* 2006;103(2):413-8, table of contents.
22. S. Fukuda DSW. Cerebral Protection. *BJA: British Journal of Anesthesia* 2007;99(1):10-7.
23. Zitta K, Meybohm P, Bein B, Ohnesorge H, Steinfath M, Scholz J, et al. Cytoprotective effects of the volatile anesthetic sevoflurane are highly dependent on timing and duration of sevoflurane conditioning: findings from a human, in-vitro hypoxia model. *Eur J Pharmacol.* 2010;645(1-3):39-46.
24. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology.* 2004;101(2):299-310.

25. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2006;97(2):127-36.
26. Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2006;53(9):906-18.
27. Bein B, Renner J, Caliebe D, Hanss R, Bauer M, Fraund S, et al. The effects of interrupted or continuous administration of sevoflurane on preconditioning before cardio-pulmonary bypass in coronary artery surgery: comparison with continuous propofol. *Anaesthesia.* 2008;63(10):1046-55.
28. Lee HT, Kim M, Jan M, Emala CW. Anti-inflammatory and antinecrotic effects of the volatile anesthetic sevoflurane in kidney proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291(1):F67-78.
29. Yang Q, Dong H, Deng J, Wang Q, Ye R, Li X, et al. Sevoflurane preconditioning induces neuroprotection through reactive oxygen species-mediated up-regulation of antioxidant enzymes in rats. *Anesth Analg.* 2011;112(4):931-7.
30. Wu Y, Gu C, Huang X. Sevoflurane protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by modulating microRNA-200c regulation in mice. *Biomed Pharmacother.* 2016;84:1126-36.
31. Hofstetter C, Boost KA, Flondor M, Basagan-Mogol E, Betz C, Homann M, et al. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(7):893-9.
32. Zafirova Z, Sheehan C, Hosseinian L. Update on nitrous oxide and its use in anesthesia practice. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2018;32(2):113-23.
33. Knuf K, Maani CV. Nitrous Oxide. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.; 2019.
34. Morgan M. Total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia.* 1983;38 Suppl:1-9.
35. Mani V, Morton NS. Overview of total intravenous anesthesia in children. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(3):211-22.
36. Miller TE, Gan TJ. Total intravenous anesthesia and anesthetic outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29 Suppl 1:S11-5.
37. Ansley DM, Lee J, Godin DV, Garnett ME, Qayumi AK. Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. *Can J Anaesth.* 1998;45(3):233-9.

38. Cavalca V, Colli S, Veglia F, Eligini S, Zingaro L, Squellerio I, et al. Anesthetic propofol enhances plasma gamma-tocopherol levels in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(6):988-97.
39. Aarts L. The widely used anesthetic agent propofol can replace -tocopherol as an antioxidant. *Federation of European Biochemical Societies*. 1995:83-5.
40. Hans P, Deby-Dupont G, Deby C, Pieron F, Verbesselt R, Franssen C, et al. Increase in antioxidant capacity of plasma during propofol anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1997;9(3):234-6.
41. Mathy-Hartert M, Mouithys-Mickalad A, Kohnen S, Deby-Dupont G, Lamy M, Hans P. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1). *Anaesthesia*. 2000;55(11):1066-71.
42. Murphy PG, Davies MJ, Columb MO, Stratford N. Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of the erythrocyte. *Br J Anaesth*. 1996;76(4):536-43.
43. De La Cruz JP, Sedeno G, Carmona JA, Sanchez de la Cuesta F. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. *Anesth Analg*. 1998;87(5):1141-6.
44. Balyasnikova IV, Visintine DJ, Gunnerson HB, Paisansathan C, Baughman VL, Minshall RD, et al. Propofol attenuates lung endothelial injury induced by ischemia-reperfusion and oxidative stress. *Anesth Analg*. 2005;100(4):929-36.
45. Cohen J, Royston D. Remifentanil. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7(4):227-31.
46. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*. 1999;89(4 Suppl):S7-14.
47. Duthie DJ. Remifentanil and tramadol. *Br J Anaesth*. 1998;81(1):51-7.
48. Egan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000;13(4):449-55.
49. Cook D, Simons DJ. *Neuromuscular Blockade*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.; 2019.
50. Jain A, Maani CV. *Rocuronium*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.; 2019.
51. Neely GA, Kohli A. *Neostigmine*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

StatPearls Publishing LLC.; 2019.

52. McLendon K, Preuss CV. Atropine. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

StatPearls Publishing LLC.; 2019.

53. Chandrasekhar K, Jeffers JL. Sugammadex. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

StatPearls Publishing LLC.; 2020.

54. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*. 2013;119(3):507-15.

55. Choi WS, Samman N. Risks and benefits of deliberate hypotension in anaesthesia: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37(8):687-703.

56. Lindop MJ. Complications and morbidity of controlled hypotension. *Br J Anaesth*. 1975;47(7):799-803.

57. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2638-50.

58. Gelfand ME, Gabriel RA, Gimlich R, Beutler SS, Urman RD. Practice patterns in the intraoperative use of bispectral index monitoring. *J Clin Monit Comput*. 2017;31(2):281-9.

59. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(1):81-99.

60. Rusch D, Arndt C, Eberhart L, Tappert S, Nageldick D, Wulf H. Bispectral index to guide induction of anesthesia: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):66.

61. Akıncı SB. Bispektral İndeks Monitörizasyonu. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2006;4:85-90.

62. Dutu M, Ivascu R, Tudorache O, Morlova D, Stanca A, Negoita S, et al. Neuromuscular monitoring: an update. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2018;25(1):55-60.

63. Murphy GS. Neuromuscular Monitoring in the Perioperative Period. *Anesth Analg*. 2018;126(2):464-8.

64. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2010;111(1):120-8.
65. Popat M, Mitchell V, Dravid R, Patel A, Swampillai C, Higgs A. Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation. *Anaesthesia*. 2012;67(3):318-40.
66. Colleen Smith AM, Michael Lieberman. Marks' Basic Medical Biochemistry A Clinical Approach 2ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 439-58.
67. Yöntem M. Biyokimya. In: Ünalı M, editor. 21. 1 ed: İstanbul tıp Kitabevi; 2018. p. 643-63.
68. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(1):11-26.
69. Aprioku JS. Pharmacology of free radicals and the impact of reactive oxygen species on the testis. *J Reprod Infertil*. 2013;14(4):158-72.
70. Rafik Kayalı UÇ. Protein Oksidasyonunun Ana Mekanizmaları. *Cerrahpaşa Journal of Medicine*. 2004;35:83-8.
71. Fass D, Thorpe C. Chemistry and Enzymology of Disulfide Cross-Linking in Proteins. *Chem Rev*. 2018;118(3):1169-98.
72. Klatt P, Lamas S. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *Eur J Biochem*. 2000;267(16):4928-44.
73. Kelly EA, Gollapudy S, Riess ML, Woehlck HJ, Loehrl TA, Poetker DM. Quality of surgical field during endoscopic sinus surgery: a systematic literature review of the effect of total intravenous compared to inhalational anesthesia. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(6):474-81.
74. Kolia NR, Man LX. Total intravenous anaesthesia versus inhaled anaesthesia for endoscopic sinus surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Rhinology*. 2019;57(6):402-10.
75. Milonski J, Zielinska-Blizniewska H, Golusinski W, Urbaniak J, Sobanski R, Olszewski J. Effects of three different types of anaesthesia on perioperative bleeding control in functional endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(7):2045-50.

76. Chaaban MR, Baroody FM, Gottlieb O, Naclerio RM. Blood loss during endoscopic sinus surgery with propofol or sevoflurane: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(5):510-4.
77. Ahn HJ, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Ahn JH, Lee SM, et al. Comparison of surgical conditions during propofol or sevoflurane anaesthesia for endoscopic sinus surgery. *Br J Anaesth.* 2008;100(1):50-4.
78. Wu ZF, Jian GS, Lee MS, Lin C, Chen YF, Chen YW, et al. An analysis of anesthesia-controlled operating room time after propofol-based total intravenous anesthesia compared with desflurane anesthesia in ophthalmic surgery: a retrospective study. *Anesth Analg.* 2014;119(6):1393-406.
79. Kocaturk O, Keles S. Recovery characteristics of total intravenous anesthesia with propofol versus sevoflurane anesthesia: a prospective randomized clinical trial. *J Pain Res.* 2018;11:1289-95.
80. Kang E, Lee KH, Park JH. Comparison of Two Methods of Anesthesia Using Patient State Index: Propofol Versus Sevoflurane During Interventional Neuroradiology Procedure. *Anesth Pain Med.* 2019;9(2):e87518.
81. Choi ES, Shin JY, Oh AY, Park HP, Hwang JW, Lim YJ, et al. Sevoflurane versus propofol for interventional neuroradiology: a comparison of the maintenance and recovery profiles at comparable depths of anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2014;66(4):290-4.
82. Castagnini HE, van Eijs F, Salevsky FC, Nathanson MH. Sevoflurane for interventional neuroradiology procedures is associated with more rapid early recovery than propofol. *Can J Anaesth.* 2004;51(5):486-91.
83. Baysal Z, Togrul T, Aksoy N, Cengiz M, Celik H, Boleken ME, et al. Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery. *J Pediatr Surg.* 2009;44(7):1367-70.
84. Braz MG, Braz LG, Freire CM, Lucio LM, Braz JR, Tang G, et al. Isoflurane and Propofol Contribute to Increasing the Antioxidant Status of Patients During Minor Elective Surgery: A Randomized Clinical Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(31):e1266.
85. Ucar M, Ozgul U, Polat A, Toprak HI, Erdogan MA, Aydogan MS, et al. Comparison of antioxidant effects of isoflurane and propofol in patients undergoing donor hepatectomy. *Transplant Proc.* 2015;47(2):469-72.

86. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg.* 2001;93(4):981-5.
87. Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, Chambers GK. Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances in vivo red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model. *Anesth Analg.* 2002;94(1):89-93, table of contents.
88. Cinnella G, Vendemiale G, Dambrosio M, Serviddio G, Pugliese PL, Aspromonte G, et al. Effect of Propofol, Sevoflurane and Desflurane on systemic redox balance. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20(3):585-93.
89. Turkan H, Aydin A, Sayal A, Eken A, Akay C, Karahalil B. Oxidative and antioxidative effects of desflurane and sevoflurane on rat tissue in vivo. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2011;62(2):113-9.
90. Khoshraftar E, Ranjbar A, Kharkhane B, Tavakol Heidary S, Gharebaghi Z, Zadkhosh N. Antioxidative effects of propofol vs. ketamin in individuals undergoing surgery. *Arch Iran Med.* 2014;17(7):486-9.
91. Ates I, Ozkayar N, Inan B, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(2):159-66.
92. Zhou SP, Jiang P, Liu L, Liu H. Protective effect of sevoflurane on hepatic ischaemia/reperfusion injury in the rat: A dose-response study. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(10):612-7.
93. Dal Molin SZ, Krueh CR, de Fraga RS, Alboim C, de Oliveira JR, Alvares-da-Silva MR. Differential protective effects of anaesthesia with sevoflurane or isoflurane: an animal experimental model simulating liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(12):695-700.
94. Sivaci R, Kahraman A, Serteser M, Sahin DA, Dilek ON. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clin Biochem.* 2006;39(3):293-8.
95. Erturk E, Topaloglu S, Dohman D, Kutanis D, Besir A, Demirci Y, et al. The comparison of the effects of sevoflurane inhalation anesthesia and intravenous propofol anesthesia on oxidative stress in one lung ventilation. *Biomed Res Int.* 2014;2014:360936.

96. De La Cruz JP, Villalobos MA, Sedeno G, Sanchez De La Cuesta F. Effect of propofol on oxidative stress in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Res.* 1998;800(1):136-44.
97. Yasar Durmus S, Sahin NM, Ergin M, Neselioglu S, Aycan Z, Erel O. How does thiol/disulfide homeostasis change in children with type 1 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;149:64-8.
98. Solak I, Cetinkaya CD, Gederet YT, Kozanhan B, Erel O, Eryilmaz MA. Effects of smoking on thiol/disulfide homeostasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(8):2477-82.
99. Kozanhan B, Inanli I, Deniz CD, Iyisoy MS, Neselioglu S, Sahin O, et al. Dynamic thiol disulphide homeostasis in operating theater personnel exposed to anesthetic gases. *Am J Ind Med.* 2017;60(11):1003-9.
100. Tramontini CC, Galvao CM, Claudio CV, Ribeiro RP, Martins JT. [Composition of the electrocautery smoke: integrative literature review]. *Rev Esc Enferm USP.* 2016;50(1):148-57.
101. Kocher GJ, Sesia SB, Lopez-Hilfiker F, Schmid RA. Surgical smoke: still an underestimated health hazard in the operating theatre. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(4):626-31.
102. Escribano BM, Diaz-Moreno A, Tasset I, Tunez I. Impact of light/dark cycle patterns on oxidative stress in an adriamycin-induced nephropathy model in rats. *PLoS One.* 2014;9(5):e97713.
103. Yalcin S, Aydogan H, Yuce HH, Kucuk A, Karahan MA, Vural M, et al. Effects of sevoflurane and desflurane on oxidative stress during general anesthesia for elective cesarean section. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(15-16):467-73.
104. Hsiao HT, Wu H, Huang PC, Tsai YC, Liu YC. The effect of propofol and sevoflurane on antioxidants and proinflammatory cytokines in a porcine ischemia-reperfusion model. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2016;54(1):6-10.
105. Dikmen B. The Effects Of Propofol/Remifentanil Anesthesia And Sevoflurane anesthesia On Oxidant And Antioxidant System In Human Erythrocytes. *Türkiye Klinikleri.* 2005;3:15-20.