



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**STANDART GENEL ANESTEZİ ALTINDA LAPAROSKOPİK
CERRAHİ GEÇİREN HASTALARDA PREMEDİKASYONUN
MİDE SIVISINDA pH, VOLÜM ve ANTİOKSİDAN
ENZİMLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. A. MUSTAFA ZIBA
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. HÜSEYİN YILDIZ

KAHRAMANMARAŞ 2017

EK-3

K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Araştırma görevlisi Dr. A.Mustafa ZIBA tarafından hazırlanan "Standart Genel Anestezi Altında Elektif Laparoskopik Cerrahi Geçiren Hastalarda Premedikasyonun Mide Sıvısında pH, Volüm ve Antioksidan Enzimler Üzerine Etkisi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Hüseyin YILDIZ
Danışman



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 22/02/2017 tarihinde kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ

Üye : Prof. Dr. Sıtkı GÖKSU

Üye : Doç. Dr. Hüseyin YILDIZ

Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ
KSÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD.
E-Posta: hoksuz@ksu.edu.tr
Prof. Dr. Sıtkı GÖKSU
GAZİ Tıp Fakültesi Anest. ve Rean. A.B.D.
Dip. No: E00708
Uzmanlık Yp. No: 27549/33485

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 22 / 02 / 2017

DEKAN

Prof. Dr. Tufan MERT

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ, Doç. Dr. Hüseyin YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ARSLAN, Yrd. Doç. Dr. Aykut URFALIOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Gökçe GİŞİ, Yrd. Doç. Dr. Bora BİLAL, Yrd. Doç. Dr. Ömer Faruk BORAN, Yrd. Doç. Dr. Gözen ÖKSÜZ'e

Tez çalışmamın yürütülmesinde desteğini ve yardımlarını esirgemeyen K.S.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlara,

Tezimin istatistik aşamasında yardımcı olan sayın Doç. Dr. Yalçın KARAGÖZ'e, Çalışma ortamını dostlukları ile aile ortamına çeviren, birlikte çalışmak ve tanışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum araştırma görevlisi doktor arkadaşlara,

Hayat boyu sevgi ve desteklerini hep arkamda hissettiğim sevgili eşime, sevinç ve neşe kaynağım canım kızıma;

Tez danışmanım olarak büyük desteğini gördüğüm Doç. Dr. Hüseyin YILDIZ'a

Yakın ilgisi ve sabrından dolayı sonsuz TEŞEKKÜRLER...

Dr. A. Mustafa ZIBA
K.MARAŞ – 2017

**STANDART GENEL ANESTEZİ ALTINDA LAPAROSKOPİK CERRAHİ
GEÇİREN HASTALARDA PREMEDİKASYONUN MİDE SIVISINDA pH,
VOLÜM VE ANTİOKSİDAN ENZİMLER ÜZERİNE ETKİSİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. A. Mustafa ZIBA

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Şubat 2017

ÖZET

Giriş-Amaç: Laparoskopik cerrahide yeterli görüntü elde edilmesinde midenin boş olması önemlidir. Dolayısıyla artmış mide içeriği ve asit sekresyonu, genel anestezi altında regürjite olarak hava yollarında daralma, laringospazm, bronkospazm ve aspirasyon pnömonisi gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. Bununla birlikte artmış mide hacmi, cerrahi manipülasyonu da zorlaştırmakta ve postoperatif bulantı ve kusmaya neden olmaktadır. Bu nedenle hastalarda mide sıvısı hacmi ve asiditesini azaltan ilaçların premedikasyonda profilaktik olarak kullanımı bu tür komplikasyonların giderilmesinde ve gelişmesini engellemede faydalı olabilir. Biz bu çalışmamızda kullanılan farklı premedikasyon ilaçlarının; mide pH, mide sıvısı hacmi ve gastrik antioksidan enzim düzeylerine etkisini ortaya koymayı ve ortaya çıkan verilerle preoperatif süreçteki premedikasyon için önerilerde bulunmayı amaçladık.

Materyal-Metot: Bu amaçla çalışmamız, tıp fakültemiz etik kurulundan onay alındıktan sonra elektif laparoskopik cerrahi işlem geçiren, ASA 1-2 grubu, BMI > 25 kg/m² olan, 18-65 yaşlarında yazılı onayı alınan 100 hasta üzerinde çalışıldı. Bu hastalar premedikasyon türüne göre rastgele 4 farklı gruba ayrıldı. Grup 1, anestezi indüksiyonundan önce IV olarak Metoklopramid+Famotidin uygulanan hastalar; Grup 2, Metoklopramid+Pantoprazol uygulanan hastalar; Grup 3, Pantoprazol uygulanan hastalar ve Grup 4 (Kontrol grubu) premedikasyon uygulanmayan hastalar olarak belirlendi.

Standart anestezi indüksiyonunu takiben orogastrik veya nazogastrik sonda yoluyla entübasyonun hemen sonrasında ve ekstübasyon öncesinde mide içeriği alındı. Olguların demografik özellikleri, açlık süresi, ASA grubu, laparoskopik cerrahi işlemler, operasyon süresi ve uygulanan premedikasyonlar kaydedildi.

Ekstübasyon sonrası tüm hastalar postoperatif yan etkiler açısından gözlemlendi ve yan etkiler kaydedildi. Postoperatif bulantı kusmanın değerlendirilmesi için *Postoperatif Bulantı Kusma* (PONV Scale) Skalası kullanıldı.

Bulgular: Metoklopramid, Famotidin ve Pantoprazol ile uygulanan hasta grubunda hem mide sıvısının azaltılmasında hem de mide pH'nın yükseltilmesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu görüldü (p=0,000).

Metoklopramid, Famotidin ve Pantoprazol ile uygulanan premedikasyonun, postoperatif yan etkiler ve PONV Skalası açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu görüldü (p=0,005).

Metoklopramid, Famotidin ve Pantoprazol ile uygulanan premedikasyonun gastrik antioksidan enzim düzeyleri üzerine olan (GPx, SOD, CAT) etkilerine bakıldığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü (p=0,37).

Sonuç olarak, Kilolu ve obez hastaların (BMI>25 kg/m²) premedikasyonunda mide asiditesi, mide sıvı hacmi ve postoperatif yan etkilerin azaltılmasında Metoklopramid, Famotidin ve Pantoprazol'un güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilceği kanaatine varıldı.

Premedikasyonda kullanılan gastroprotektif ilaçların, mide sıvısında antioksidan enzim düzeylerine etkisi üzerine daha fazla klinik ve deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Antioksidan enzim, Famotidin, Gastrik pH, Premedikasyon,
Pantoprazol,

Sayfa Adedi : 96+XIII

Danışman : Doç. Dr. Hüseyin YILDIZ

**EFFECTS ON GASTRIC MUCOSAL ANTIOXIDANT ENZYMES' LEVELS,
GASTRIC PH AND GASTRIC FLUID VOLUME OF PREMEDICATION
UNDERGOING LAPAROSCOPIC SURGERY PROCEDURES UNDER GENERAL
ANESTHESIA**

Specialization Thesis

MD A. Mustafa ZIBA

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE**

February - 2017

ABSTRACT

It is important to have an empty stomach during laparoscopic surgery procedures to achieve sufficient image quality. Therefore, increased stomach contents and acid secretion regurgitation under general anesthesia leads to complications such as constriction of the airways, laryngospasm, bronchospasm and aspiration pneumonia. For these reasons, the use of prophylactic drugs which reduce gastric liquid volume and acidity as premedication for patients can be useful in preventing development of such complications. However also increased gastric fluid volume complicates surgical manipulation and causes postoperative nausea and vomiting. In the present study, we intended to determine the effect on gastric fluid volume, gastric pH and gastric mucosal antioxidant enzymes' levels by using different premedication drugs and to suggest the best premedication from the resulting data in the preoperative process.

For this purpose, after our medical school obtained approval from the Board of Ethics, we studied 100 patients undergoing elective laparoscopic surgical procedures, ASA 1-2 group, BMI > 25 kg/m², 18-65 years of age who provided express written consent. These patients were divided into four different groups depending on the type of random premedication. These were; Group 1 administered IV Metoclopramide + Famotidine before anesthesia induction; Group 2 administered Metoclopramide +

Pantoprazole; Group 3 administered only Pantoprazole, and Group 4 (control group) not administered premedication.

Stomach contents were retrieved two times; immediately after intubation and prior to extubation through an orogastric or nasogastric tube. The patient's demographic characteristics, fasting duration, ASA group, laparoscopic surgical procedures and duration and administered premedication drugs were recorded.

All patients were observed for postoperative side effects and side effects after extubation was recorded. *Postoperative Nausea and Vomiting Scale* (PONV Scale) was used for post-operative nausea and vomiting.

A statistically significant difference was proven in reduced stomach fluid volume as well as increased gastric pH in patients who were administered Metoclopramide, Famotidine and Pantoprazole compared to the control group ($p=0.000$).

The difference was statistically significant in terms of postoperative side effects and *Postoperative Nausea and Vomiting Scale* (PONV Scale) for patients who were administered Metoclopramide, Famotidine and Pantoprazole compared to the control group ($p=0.005$).

When we observed the effects on gastric mucosal antioxidant enzymes' levels (GPx, SOD, CAT) of the premedication of patients who were administered Metoclopramide, Famotidine and Pantoprazole, there was no statistically significant difference compared to the control group ($p=0.37$).

In conclusion, the use of Metoclopramide, Famotidine and Pantoprazole is safe and effective in reducing gastric acidity, gastric fluid volume and postoperative side effects especially for overweight and obese patients ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$).

More clinical and experimental trials are needed effects on gastric mucosal antioxidant enzymes' levels of gastroprotective drugs as premedication.

Key Words : Antioxidant enzymes, Gastric pH, Famotidine, Premedication, Pantoprazole

Page Number : 96+XIII

Advisor : Assoc. Prof. Dr. Hüseyin YILDIZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
GRAFİKLER DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
SİMGE VE KISALTMALAR.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Laparoskopik Cerrahi	3
2.2. Mide	4
2.2.1. Midenin Anatomi ve Fizyolojisi	4
2.2.2. Gastrik Sekresyon	4
2.2.3. Hidroklorik Asit Salgılanması.....	5
2.2.4. Mide Asit Salgısının Düzenlenmesi.....	6
2.2.5. Mide Asit Salınımının Nörohümorale Kontrolü	6
2.2.6. H ⁺ -K ⁺ -ATP _{az} Pompası.....	7
2.2.7. Alt Özefagus Sfinkteri.....	8
2.2.8. Mide Boşalması, Mide Hacmi ve pH'ı	8
2.2.9. Aç bırakılmayla ilgili yeni ilkeler	9
2.3. Havayolu Komplikeasyonları	10
2.3.1. Laringospazm	10
2.3.2. Bronkospazm.....	11
2.3.3. Pulmoner Aspirasyon	12
2.4. Premedikasyon.....	16
2.4.1. Premedikasyonun Amaçları	18
2.4.2. Premedikasyon İlaçları	19
2.5. Antioksidanlar ve Oksidatif Stres	28
2.5.1. Serbest Radikaller	29
2.5.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Hedefleri	30
2.5.3. Lipid Peroksidasyonu	30

2.5.4. Antioksidan Savunma Mekanizmaları	32
2.5.5. Antioksidan Enzimlerin Sınıflandırılması.....	33
2.5.6. Kilolu ve Obezlerde Oksidatif Stres.....	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1. Verilerin Toplanması	38
3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	39
3.2.1. Hasta Grubu.....	39
3.2.2. Kontrol Grubu	39
3.3. Örneklerin Alınması	39
3.4. Örneklerin Analizi	40
3.4.1. Kullanılan araç gereçler	40
3.4.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px/GPx) Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi	40
3.4.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi	41
3.4.4. Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi	41
3.5. Postoperatif Takip ve Gözlem	41
3.6. İstatiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
4.1. Demografik Bulgular	43
4.2. Biyokimyasal Bulgular	47
4.2.1. pH değerleri.....	47
4.2.2. Mide sıvısı volümüne ilişkin değerler	50
4.2.3. Operasyon sürelerine ilişkin pH ve Volüm değerleri.....	52
4.2.4. Antioksidan enzimler	56
4.2.5. Yan etkilere ilişkin değerler	68
4.2.6. PONV Skalasına ilişkin değerler.....	69
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	84
7. KAYNAKLAR.....	85

GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Grafik 1 : Yaşlara göre dağılım	43
Grafik 2 : Cinsiyete göre dağılım	43
Grafik 3 : BMI'ya göre dağılım.....	44
Grafik 4 : ASA grubuna göre dağılım	44
Grafik 5 : Operasyon süresine göre dağılım.....	46
Grafik 6 : Gruplara göre pH değişimleri	50
Grafik 7 : Gruplara göre Volüm değişimleri	52
Grafik 8 : Operasyonu 90 dakikadan kısa süren hastaların mide pH ve volüm değerleri ...	55
Grafik 9 : Operasyonu 90 dakikadan uzun süren hastaların mide pH ve volüm değerleri..	56
Grafik 10 : Gruplara göre GPx değerleri	60
Grafik 11 : Gruplara göre SOD değerleri	64
Grafik 12 : Gruplara göre CAT değerleri	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1 : Mide asit salınım fizyolojisi.....	7
Şekil 2: Famotidin, Ranitidin, Nizatidin ve Simetidin'in moleküler yapıları (8).....	19
Şekil 3 : H ⁺ -K ⁺ -ATP _{az} pompasının yapısı ve PPI ile inhibisyonu (86).....	24
Şekil 4 : Antioksidan Savunma Mekanizması.....	31
Şekil 5 : Antioksidan enzimlerin katalizlediği reaksiyonlar.....	32
Şekil 6 : Antioksidan gruplar ve görevleri (97,98).....	33
Şekil 7 : Glutatyon Döngüsü (98).....	36



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1 : Midenin fonksiyonel anatomik bölgeleri, hücre tipleri ve salgıları (8)	4
Tablo 2 : Premedikasyonun Mide Boşalması Üzerindeki Etkilerini İnceleyen Çalışmalar 14	
Tablo 3 : H ₂ reseptör antagonistlerinin farmakolojik özellikleri (8)	20
Tablo 4 : BMI Sınıflandırılması	38
Tablo 5 : Premedikasyon türüne göre hastaların gruplandırılması.....	39
Tablo 6 : PONV Skalası	42
Tablo 7 : Operasyon türüne göre dağılım	45
Tablo 8 : Tüm hasta gruplarına ait demografik bilgiler.....	46
Tablo 9 : Gruplara göre tüm hastaların pH ₁ değerlerinin dağılımı.....	47
Tablo 10 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda pH ₁ değerlerinin dağılımı	48
Tablo 11 : Gruplara göre tüm hastaların pH ₂ değerlerinin dağılımı.....	48
Tablo 12 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda pH ₂ değerlerinin dağılımı	49
Tablo 13 : Gruplara göre Volüm ₁ miktarının dağılımı	50
Tablo 14 : Gruplara göre Volüm ₂ miktarının dağılımı	51
Tablo 15 : Operasyonu 90 dakikadan kısa süren hastalara ait mide pH ve volüm değerleri	52
Tablo 16 : Operasyonu 90 dakikadan uzun süren hastalara ait mide pH ve volüm değerleri	54
Tablo 17 : Tüm gruplara göre GPx ₁ miktarının dağılımı	56
Tablo 18 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda GPx ₁ değerlerinin dağılımı.....	57
Tablo 19 : Tüm gruplara göre GPx ₂ miktarının dağılımı	58
Tablo 20 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda GPx ₂ değerlerinin dağılımı.....	59
Tablo 21 : Gruplara göre SOD ₁ miktarının dağılımı	60
Tablo 22 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda SOD ₁ değerlerinin dağılımı	61
Tablo 23 : Gruplara göre SOD ₂ miktarının dağılımı	62
Tablo 24 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda SOD ₂ değerlerinin dağılımı	63
Tablo 25 : Tüm gruplara göre CAT ₁ miktarının dağılımı	64
Tablo 26 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda CAT ₁ değerlerinin dağılımı	65
Tablo 27 : Gruplara göre CAT ₂ miktarının dağılımı	66
Tablo 28 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda CAT ₂ değerlerinin dağılımı	67
Tablo 29 : Postoperatif yan etkilerin dağılımı	68
Tablo 30 : Yan etkilerin hasta gruplarına göre dağılımı.....	69

Tablo 31 : 10.dakika PONV Skalasının hasta gruplarına göre dağılımı	70
Tablo 32 : 20.dakika PONV Skalasının hasta gruplarına göre dağılımı	71
Tablo 33 : 30.dakika PONV Skalasının hasta gruplarına göre dağılımı	71
Tablo 34 : 60.dakika PONV Skalasının hasta gruplarına göre dağılımı	72



SİMGE VE KISALTMALAR

AÖS	: Alt Özefagus Sfinkteri
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendrom
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
cAMP	: Siklik AMP
cGMP	: Siklik GMP
CAT	: Katalaz
CCK ₂	: Kolesistokinin Reseptörü 2
CYP	: Sitokrom P ₄₅₀
ECL	: Enterokromaffin Benzeri Hücre
FRC	: Fonksiyonel Residüel Kapasite
GAA	: Genel Anestezi Altında
GSH-Px / GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Redükte Glutasyon
GSSG	: Okside Glutasyon
GRx	: Glutasyon Redüktaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MDA	: Malonaldehit
MPO	: Myeloperoksidaz
NADPH	: İndirgenme potansiyelinin moleküller arasında aktarılmasını sağlayan bir koenzim
NADP ⁺	: Elektron taşıyarak indirgenme potansiyelinin aktarılmasında rol oynayan bir koenzim
NSAİİ	: Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar
NO	: Nitrik oksit
OD	: Bir ışık demeti bir maddeden geçerken ışığın madde tarafından emilen kısmı, absorbans
pKa	: Bir asit ya da bazın nispi gücünün gösteren değer
PAYA	: Poliansatüre yağ asidi
PGE ₂	: Prostoglandin 2
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
SIRS	: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

SOD : Süperoksit Dismutaz
SOR : Serbest Oksijen Radikalleri
XO : Ksantin oksidaz
V/Q Bozukluğu : Ventilasyon Perfüzyon Bozukluğu



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Laparoskopik cerrahi, genel anestezi altında (GAA) yapılan ve cerrahi işlemlerin vücutta oluşturduğu travmayı minimize ederek sürdürülmesini sağlayan cerrahi bir tekniktir. Son yıllarda bu alanda çok önemli gelişmeler kaydedilmiş olup geleneksel açık cerrahiye karşın laparoskopik olarak cerrahi işlemlerin yapılması giderek artmıştır. İlk yıllarında sadece tanı amaçlı kullanılan bu yöntem günümüzde hem tanı hem de tedavi amaçlı olarak her yaş grubunda uygulanmaya devam edilmektedir (1,2).

Ameliyat ve anestezi başlı başına metabolik ve hormonal değişikliklere neden olmaktadır. Ameliyattaki stres yanıt, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile hipofizden katabolik ve immünsüpresif hormonların salınımının artmasıyla oluşmaktadır. Bu stres yanıt, ameliyatın büyüklüğü, süresi, ameliyat sırasında kaybedilen kan miktarı ve ameliyat sonrasında hissedilen ağrının derecesi ile de doğrudan ilişkili olabilmektedir (3,4).

Anestezi hazırlığının önemli noktalarından biri, elektif cerrahi girişim uygulanacak hastaların uygun bir süre aç bırakılması rutin bir uygulamadır. Amaç, anestezi uygulaması sırasında aspirasyon riskini azaltmakla birlikte, açlık ve operasyon günü operasyon saatine kadar aç bırakılması hastayı metabolik, fizyolojik ve psikolojik olarak sıkıntıya sokabilmektedir (4). Bu stres ortamının da mide asiditesini ve volümünü artırma yönünde etkisi olduğu bilinmektedir.

Bununla birlikte laparoskopide yeterli görüntü elde edilmesinde ve cerrahi sahanın açığa çıkarılmasında midenin boş olması önemlidir. Dolayısıyla genel anestezi altında bilinç kaybı ve reflekslerin bloke olmasıyla regürjite olan mide sıvısı ve sekresyonlarla hava yollarında daralma, laringospazm, bronkospazm ve aspirasyon pnömonisi gibi komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Bu oluşan harabiyette aspire edilen mide sıvı hacmi ve en önemlisi de sıvının asitlik derecesi önemli rol oynamaktadır.

Mide içeriğinin aspirasyonu, cerrahi mortaliteyi arttıran nedenlerden biri olmayı sürdürmekle beraber yapılan araştırmalarda mide sıvısı pH'ı 2,5'un altında ve mide sıvısı volümü 0,4 mg/kg ve/veya 25 ml olan hastaların asit aspirasyonu açısından risk grubunda oldukları gösterilmiştir. Elektif cerrahi girişim geçiren erişkinlerin % 30-50'sinde mide sıvısı volümü 25 ml'nin üzerinde ve % 64-82'sinde mide sıvısı pH'nın 2,5'un altında olduğu saptanmıştır (5).

Bu nedenle hastalarda mide sıvısı hacmi, asiditesini azaltan ve midenin boşalmasını sağlayan ilaçların profilaktik olarak kullanımı bu tür komplikasyonların gelişmesini

önlemede ve giderilmesinde faydalı olabilir. Bu premedikasyonun; operasyon başarısını artırdığı, mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkisi olduğu bilinmektedir.

Günümüz modern tıp çağında Histamin (H₂) Reseptör Antagonistleri, Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) ve Prokinetik Ajanlar; çok sık kullanılan premedikasyon ilaçları arasındadır.

Bu çalışmanın amacı, kullanılan farklı premedikasyon ilaçlarının mide sıvı hacmi, asidite ve gastrik antioksidan enzim düzeylerine etkisini ortaya koymak ve ortaya çıkan verilerle preoperatif süreçteki premedikasyon için önerilerde bulunmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Laparoskopik Cerrahi

Günümüzde laparoskopi hem tanı hem de tedavi amacıyla her yaş grubunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Geleneksel açık cerrahiye kıyasla minimal invaziv bir teknik olarak kabul görmüştür. Son 20 - 25 yılda tıp alanında kaydedilen büyük gelişmeler, sürekli ilerleyen teknoloji ve durmak bilmeyen cerrahi araştırmalar, daha gelişmiş cihazlar ve daha yeni teknikler her geçen gün biraz daha kusursuzlaşan bir laparoskopik cerrahi imkanını insanoğluna sunmaktadır (2).

Laparoskopik yöntemler, açık cerrahi tekniğine göre bazı avantajlara sahiptir. Bunlar; hasta için daha az invazif işlem, daha kısa post-operatif hastanede kalma ve iyileşme süresi, daha az analjezi gerektiren post-operatif ağrı, daha çok konfor ve kazanılan kozmetik yararlarıdır. Bu avantajları nedeniyle laparoskopiye ilgi artmıştır. Tek insizyondan yapılan laparoskopi, minimal invaziv cerrahide giderek gelişen ve tercih edilen bir teknik olup genel cerrahi, üroloji ve jinekoloji alanında tekniğin güvenliği ve etkinliği açık bir biçimde ortaya konmuştur (2).

Son yıllarda gelişim gösteren üç kollu robotik cerrahi sistemi ile laparoskopik cerrahiye ek avantajlar sağlanmıştır. Bu avantajların başlıcaları; üç boyutlu görüntü imkânı, yüksek çözünürlüklü görüntü kalitesinin sağlanması, kendi eksenine 540° dönüş kabiliyeti olması ve insan elindeki tremor etkisinin ortadan kaldırılması olarak sayılabilir (6).

Laparoskopinin üstünlüklerini kısaca aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

1. Morbiditede azalma,
2. Doku iyileşmesinin daha hızlı olması,
3. Düşük metabolik ve endokrin stres,
4. Hastanede kalış süresinin azalması,
5. Günlük aktivitelere kısa sürede dönme,
6. Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklarda (brit) azalma,
7. Ameliyat sonrası ileusun daha kısa sürmesi

2.2.Mide

2.2.1.Midenin Anatomi ve Fizyolojisi

Mide duvarı; mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere dörttabakadan oluşmuştur. Mide mukozası 20–40 mikron boyunda uzun, kolumnar hücreli tekkatlı epitelden meydana gelmektedir. Bu epitelyum, sekretuar fonksiyon gören bez yapılarından oluşmaktadır. Bu bezlerin en belirgin sekresyonu sindirimde önemli rol oynayanhidroklorik asit (HCl) ve pepsindir. Ayrıca epitel hücreleri mukus ve bikarbonat salgılayarak asit ve peptik aktiviteden mukozayı korumaktadır. Mide epitelyumunun oluşturduğu bu bez yapısı içerisinde dört tip hücre tanımlanmıştır. Tablo 1’de bu hücrelerin midenin farklı bölümlerindeki değişik sayı ve etkileri gösterilmiştir (7,8).

Tablo 1: Midenin fonksiyonel anatomik bölgeleri, hücre tipleri ve salgıları (8)

Bölge (Totalin %’si)	Bezdeki Hücreler	Sekresyon
Kardiya (< % 5)	Mukus Endokrin	Mukus, Pepsinojen *
Paryetal (% 75)	Paryetal Esas (Chief) Mukus boyun Enterokromafin Endokrin	HCl, intrinsek faktör Pepsinojen Mukus, Pepsinojen Serotonin *
Pilorik (% 20–25)	Mukus G-hücresi Enterokromafin Endokrin	Mukus, Pepsinojen Gastrin Serotonin *

* Her üç bölgede bulunan bezler en az dokuz tip endokrin hücre içerir, bunlardan D hücreleri Somatostatin, A (α) hücreleri ise Glukagon salgılar.

2.2.2.Gastrik Sekresyon

Midenin yüzeyini örten ve müsin salgılayan hücrelere ek olarak, mide mukozasında iki farklı tübuler bez vardır. Tablo 1’de görüldüğü üzere asit salgısı yapan bez anlamına gelen Oksintik bezler; hidroklorik asit (HCl), pepsinojen, intrinsek faktör ve mukus

salgılamaktadır. Pilor bezleri ise gastrin hormonu, mukus ve az miktarda pepsinojen salgılamaktadır.

Oksintik bezler midenin korpus ve fundus bölümlerinde, küçük kurvatur dışında yaygın olarak bulunurlar. Pilor bezleri de midenin antrum bölümünde lokalize olmuştur. Oksintik bezler üç tip hücreden oluşur; peptik hücreler (esas hücreler) pepsinojen, paryetal hücreler hidroklorik asit ve intrinsek faktör, mukus hücreleri ise mukus salgılar. Paryetal hücreler litrede 160 mmol hidroklorik asit içeren izotonik bir sıvı salgırlar. Bunun pH'ı 0.8 civarındadır (9,10).

2.2.3.Hidroklorik Asit Salgılanması

Hidroklorik asit salgılanması hakkında değişik görüşler vardır. Bunlardan birine göre önce klor iyonu aktif olarak paryetal hücrenin sitoplazmasından kanalcık lümenine taşınır. Bu işlem 40-70 mili voltluk bir potansiyel farkı yaratır ve potasyumun pasif olarak hücre içine geçmesini sağlar. Daha sonra suda çözünen H^+ iyonları kanalikül içineaktif olarak salgılanır ve potasyum dışarı çıkar. Bu aktif değişim olayı $H^+-K^+-ATP_{az}$ enzimi tarafından katalize edilir. Böylece başlangıçta kanaliküle salgılanan potasyum tekrar kanalikül dışına çıkmış olur. Son olarak, ya hücre içindeki metabolizma sonucu ortaya çıkan ya da kandan hücre içine geçen karbondioksit, karbonik anhidrazın etkisiyle suyla birleşerek karbonik asidi oluşturur. Bu da bikarbonat ve hidrojen iyonuna ayrışır. Bu asidin H^+ iyonu sudan gelen OH^- iyonu ile birleşerek bir molekül su meydana getirir. Bu nedenle asetozolamid gibi karbonik asit anhidraz inhibitörü ilaçlar hidroklorik asitin sentezini inhibe eder (10,11).

Asit sekresyonu yanında gastrik mukozadan bikarbonat iyonu da salgılanır. Bu daha çokmukus jel tabakası ile ilişkili olarak lümen içi ve jel tabakasındaki pH farkının oluşmasını sağlar.

$H^+-K^+-ATP_{az}$ enzimi benzimidazol molekülü ile inhibe olur. Asit sekresyonunu arttıran tüm faktörler proton pompasını aktivite etmeleri sonucu bu etkiyi gösterirler. Paryetal hücrede asit sekresyon hızını regüle eden endojen moleküller vardır. Bunlar gastrin, asetilkolin ve histamindir. Histamin, paryetal hücre membranı üzerindeki histamin reseptörlerini uyararak etkin olur. Aynı şekilde gastrin ve asetilkolinde reseptörler aracılığıyla proton pompasını uyarırlar. Kalsiyum iyonunun oral veya parenteral verilmesi asit sekresyonunu arttırır. Bu etki kalsiyumun gastrin salgısını arttırmasından veya direkt paryetal hücreyi uyarmasıyla olur (10,12).

2.2.4. Mide Asit Salgısının Düzenlenmesi

Mide asit salgısının düzenlenmesi; sefalik, gastrik ve intestinal kaynaklı sinirsel ve hormonal stimuluslarla sağlanır. Sefalik stimuluslar yiyeceğin düşünülmesi, görülmesi, ağza alınması ve benzeri durumlarda ortaya çıkarlar. Ruhsal durumdaki değişikliklerde mide asit salgısını azaltıp çoğaltabilirler. Bu stimuluslar vagus içinde mideye taşınırlar.

Gastrik stimuluslar, besinin mideye girmesiyle ortaya çıkarlar ve mide mukozasında lokal refleksler aracılığıyla, asit ve gastrin salgısının ve mide motilitesinin aktive edilmesine neden olurlar. Mideye giren besin içindeki proteinin ve ondan oluşan peptidlerin asidi kısmen nötralize etmeleri, mekanik uyarıyla başlatılan lokal reflekslerin yaptığı asit ve gastrin salgısını daha da artırır. Midenin boşalması sonucu mide içeriğinin duodenuma gelmesiyle duodenumda gerilmeye, pH'ın düşmesine ve osmolalitenin artmasına neden olur. Bu değişiklikler intestinal stimulusları başlatırlar (10,13).

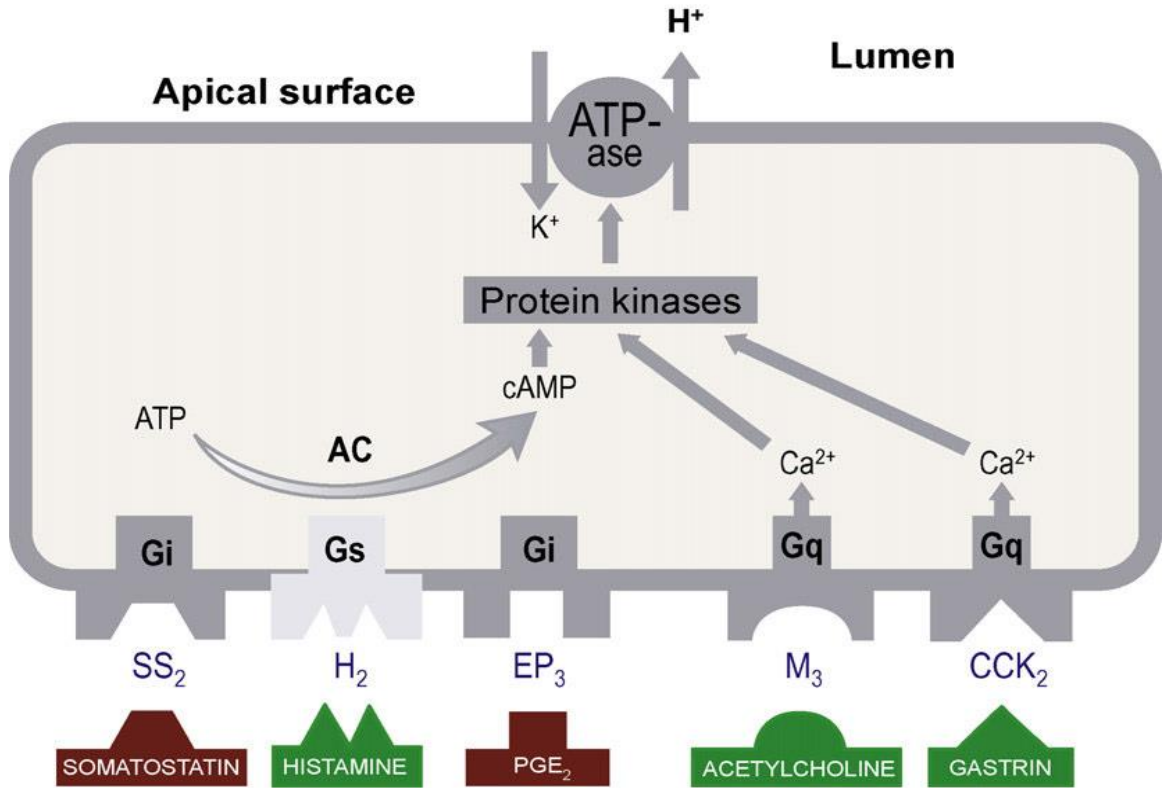
2.2.5. Mide Asit Salınımının Nörohümorale Kontrolü

Gastrik asit sekresyonu, nöral ve hormonal etkiler altında düzenlenir. Fizyolojik kaskad, paryetal hücrelerin bazolateral yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere, gastrin, asetilkolin, histamin ve prostoglandinlerin bağlanması sonucunda aktive olan birçok ikincil mesaj yolları ile kontrol edilmektedir. Asetilkolin ve gastrin uyarıcı etki ile sitozolik kalsiyumu artırırken, histamin adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP oluşumunu sağlamaktadır (Şekil 1). Postreseptör etkileşimlerle birbirlerinin aktivitelerini artırmalarının yanında, asetilkolin ve gastrin mukozal enterokromafin benzeri hücrelerden (ECL), histamin salınımını da uyarır. Gastrin-ECL hücre yolu in situ (gastrik submukozal mikrodializ), in vitro (izole edilmiş ECL hücreleri) ve in vivo (hayvan çalışmalarında) çalışmalarla gösterilmiştir. Gastrin, ECL hücrelerinden histamin salınımı için kolesistokinin 2 (CCK₂) reseptörleri üzerinden etki göstererek, histamin yapıcı enzim olan histidin dekarboksilazın ekspresyonunu artırır.

Sonuçta önce asit salgılanır. Daha düşük luminal pH asit sekresyonunu uygun bir dengede idame ettirmek için bir feed-back mekanizmasını aktive eder. Bu primer olarak parakrinetki ile gastrik antral ve korpus D hücrelerinden somatostatin ve G hücrelerinden gastrin salınımını ve enterokromaffin-benzeri (ECL) hücrelerden histamin salınımının inhibe edilmesine aracılık eder.

Özet olarak, antral G hücrelerinden sekrete edilen gastrin, mide asit sekresyonunu uyarır, gastrin bunu paryetal hücreleri direkt olarak etkileyerek ya da ECL hücrelerinden histamin açığa çıkmasına yol açarak gerçekleştirir. Gastrin, ECL hücreleri ve paryetal hücreler üzerinde trofik etki yapar. Normalde gastrin salınımı mideye gelen gıdalarla oluşan antral distansiyon, vagal, hormonal ve nöral stimülasyon ile olur. Gastrin, asit salınımına yol açarken midede asidite arttığı zaman (negatif feedback mekanizma ile) gastrin sekresyonu inhibe olur. Artan intragastrik asidite D hücrelerinden somatostatin salınımına yol açar. Somatostatin de parakrin etki ile G hücrelerini inhibe eder (14).

Şekil 1 : Mide asit salınım fizyolojisi



2.2.6. H⁺-K⁺-ATP_{az} Pompası

H⁺-K⁺-ATP_{az} pompası ya da diğer ismiyle proton pompası, membranda bir potasyumiyonuna karşı bir proton değişimi sağlayan magnezyum bağımlı bir enzim sistemidir. Kolon, böbrek ve özellikle midede bulunur (10,15).

Proton pompa inhibitörleri, mide paryetal hücreindeki H⁺-K⁺ATP_{az} enzim sistemini geri dönüşümsüz bloke ederek etki gösterir. Proton pompası, gastrik asit sekresyonunda en son evredir ve gastrik lümeneye H⁺ sekresyonunu sağlaması nedeniyle inhibisyon için ideal

süreçtir. Bu şekilde % 99'a varan oranlarda asit sekresyonunu engellerler ve H₂ reseptör antagonistlerine göre çok daha iyi sonuç sağlarlar.

Proton pompası, gastrik mukozanın paryetal hücrelerinin apikal yüzünde yerleşmiştir. İnaktif durumdayken paryetal hücrelerinin sitoplazmasında bir vezikül içinde bulunur. Histamin, gastrin ve asetilkolin serbestleşmesine yol açan besinlerin alınması proton pompasının başlıca uyarıcısıdır.

2.2.7. Alt Özefagus Sfinkteri

Regürjitasyonu önlemede en önemli bariyer alt özefagus sfinkteridir (AÖS). AÖS, normal insanlarda 15-40 mmHg arasında değişebilen bir istirahat basıncına sahiptir. Yutkunma ile birlikte gıdaların özefagustan mideye geçişini sağlamak amacıyla AÖS basıncı düşer ve 3-6 saniye kadar düşük kaldıktan sonra tekrar istirahat basıncına ulaşır.

AÖS, basıncı nörojenik, miyojenik ve hümoral mekanizmaların kontrolü altındadır. Yağlı yiyecekler, sigara ve bazı ilaçlar (kalsiyum kanal blokerleri, beta adrenerjikblokerler, nitratlar ve antikolinerjikler) AÖS basıncını düşürürler. AÖS'nin istirahat basıncının düşüklüğü ile özefajitin şiddeti arasında doğru bir orantı olduğu gösterilmiştir. AÖS basıncı 10 mmHg'nin altında olması halinde reflü sıklığı artarken basıncın 5mmHg altına düşmesi ise hemen her zaman gastroözefageal reflü ile birlikte (16,17).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Gamma-Aminobütirikasit-Beta (*GABA-β*) reseptörlerinin alt özefagus sfinkterinin gevşemesinde önemli rol oynadığı ve bir GABA agonisti olan Baclofen (*Lioresal*)'nin postprandial reflü atak sayısını ve özefagusun aside maruz kalma süresini %40 oranında azalttığı gösterilmiştir (16,17,18).

Genel anestezi altında AÖS tonusunun kaybolması sonucu mide içeriğinin serbest şekilde özefagusa geçmesi ve sonunda hava yollarında tahribata yol açması birçok hava yolu komplikasyonuna yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar, morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkiler oluşturmakta, bu etkiler de yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi gerektirecek düzeyde olabilmektedir.

2.2.8. Mide Boşalması, Mide Hacmi ve pH'ı

Bulantı, kusma, regürjitasyon ve mide içeriğinin aspirasyonu riskleri nedeniyle, mide boşalmasının hızı önemlidir. Bu hız, mide ve duodenumdan gelen sinyallerle düzenlenir. Mide boşalma hızını etkileyen diğer faktörler mide içeriğinin bileşimi, mide hacmi, mide pH'ı, osmolarite, yağ ve amino asit içeriğidir. Katı besinler ancak sıvı forma dönüştü-

rüldükten sonra mideden boşaltılır. Katı parçacıklar çapları 2.0 mm'den küçük olana dek midede tutulur (19,20).

Anestezi indüksiyonu sırasında mide içeriği yutulan tükürük, mide salgıları ve midede kalan besin maddelerinden oluşmaktadır. Açlık sırasında midede saatte birkaç ml sıvı salgılanır, ancak emosyonel uyarı varlığında bu rakam saatte 50 ml'ye çıkabilir. Hipoglisemi de salgılanma hızını artırabilir. Normal koşullar altında sağlıklı bireylerde mide içeriğinin pH'ı 1.0-3.5 arasındadır (20,21).

Uzun süreli açlık midenin boşalmasını garantilemediği gibi, mide sıvısı hacmini ve asiditesini de azaltmayabilir. Elektif cerrahi için gece boyu aç kalarak beklemiş sorunsuz hastaların (ASA I ve II) mide hacmi genellikle 25 ml'nin üzerinde, pH'ı ise 2.5'un altındadır (21).

Araştırmacılar, aspirasyon riskini azaltmak için gece boyu aç kalmanın gerekliliğini sorgulamışlardır. Miller ve arkadaşları (22), gece boyu açlık ile cerrahi öncesi alınan oral berrak sıvılar ya da hafif standart bir kahvaltının anestezi sırasında mide hacmi ve pH'a etkilerini incelemişlerdir. Açlık, berrak sıvılar ve standart hafif kahvaltı grupları arasında rezidüel mide hacmi ve mide pH'ı yönünden bir farklılık görülmemiştir. Daha yeni çalışmalar, anesteziden 2-4 saat öncesine dek 150 ml'ye kadar berrak sıvı verilmesinin, anestezi sırasında mide içeriği ve pH'ı etkilemediğini göstermiştir (23).

2.2.9. Aç bırakılmayla ilgili yeni ilkeler

Birçok ülkede, uzun süreli açlık sırasında hastaların çektiği sıkıntı fark edilmiş ve anestezi indüksiyonuna daha yakın (2-3 saat önce) bir süre önce berrak sıvı verilmesinin güvenli olduğu kabul edilmiştir (24).

Yeniden tanımlanan (Kanada, Norveç vs.) cerrahi öncesi açlıkla ilgili uygulama ilkelerinin bir özeti verilmiştir. Uygulama ilkeleri, hasta ve hekimin tedaviye ilişkin kararlarına yardımcı olmak amacıyla sistemli olarak geliştirilen önerilerdir ve bir "standart" ya da "mutlak kurallar" olarak tasarlanmamıştır. Uygulama ilkelerinin kullanımı belirli bir sonucu garantilemez ve tıpta bilgi, teknoloji ve uygulama alanındaki evrim bunların periyodik olarak gözden geçirilmesi gerektiğini doğurmaktadır (20).

1994 yılında Norveç, ulusal "cerrahi öncesi açlık" ilkelerini kabul eden ilk ülke olmuştur.

1996'da yeni ilkeler bir ankette (Norveç) değerlendirmeye alınmış ve yanıt alınan hastanelerin %69'unda klinik uygulamanın daha serbest bir aç bırakma politikası yönünde

değiştirdiği görülmüştür. Ayrıca aspirasyon gibi komplikasyonlarda bir artış görülmediğine de dikkat çekilmiştir (25).

2.3. Havayolu Komplikasyonları

Genel anestezi altında regürjite olan mide sıvısı ve sekresyonlar hava yollarında laringospazm, bronkospazm, postoperatif hipoksi ve aspirasyon pnömonisi gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu tablonun, cerrahi işlemin mortalite ve morbiditesini artırdığı bilinmektedir.

2.3.1.Laringospazm

Laringospazm; genel anestezi indüksiyonu ve/veya ekstübasyon sırasında sorun teşkil eden bir komplikasyondur. Laringospazma neden olan uyarılar genellikle; sekresyonlar, kusmuk, kan, inhalasyon ajanları, orofaringeal ya da nazofaringeal havayolu araçlarının yerleştirilmesi, laringoskopi, ağrılı uyarılar, peritoneal çekilmeler ve yüzeysel anestezi sırasında refleks olarak ortaya çıkabilmektedir (26,27).

Görülme sıklığı; hastaya ait risk faktörleri, kullanılan anestezi ajanları ve anestezi uzmanının deneyimine bağlıdır. Sigara kullanımı, astım, bronşit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda, anestezi indüksiyonu veya ekstübasyon sırasında normal sağlıklı hastalara göre laringospazm sıklığı daha fazladır (26,27).

Ayrıca derlenmede tecrübesizlik ve havayolunun gereksiz uyarılması da laringospazmı tetikleyebilir. Laringospazm; geçici hipoksi, negatif basınçlı pulmoner ödem ve pulmoner hemoraji ile sonuçlanabilir (27,28). Laringospazm; yüksek frekanslı karga sesi şeklinde ya da tam bir glottik kapanma ile sessiz de olabilir.

Hastanın derin anestezi altında uyandırılması, anestezi indüksiyonunda farengiolaringeal reflekslerin blokajı, gereksiz havayolu uyarısından kaçınılması, havayoluna daha az iritan olan Sevoflurane ve Propofol gibi anestezi ajanlarının kullanılması laringospazmı azaltır. Tedavide IV lidokain, doksapram, magnezyum, ketamin kullanılmaktadır. Ayrıca akupunktur da uygulanmıştır.

Ekstübasyon sırasında laringospazm gelişirse; %100 oksijen verilerek mandibulanın çıkan kolu ve mastoid arasında bulunan laringospazm noktasına her iki elin orta parmağı ile medial ve sefale doğru yapılan basının (*Larson's Manevra*) ve krikotiroid kasını gererek etki eden *Jaw Thrust Manevrası*'nın uygulanması spazmı çözebilir. Uygulanan manevralara rağmen laringospazm düzelmez ve oksijen saturasyonu yükselmezse

indüksiyon dozunun %20'si kadar IV anestezi ajan veya 1-2 mg/kg propofol ile anesteziyi derinleştirmek tedavide etkili olabilir. Buna rağmen spazm çözülmezse 1 mg/kg süksinilkolin ile vokal kordların gevşemesi sağlanmalıdır, bu dönemde re-entübasyon gerekebilir.

2.3.2.Bronkospazm

Allerjik reaksiyon, anafilaksi ya da hava yolu irritasyonuna lokal ya da santral yanıt olarak gelişen refleks bronşiyoler konstrüksiyondur. Sigara içenlerde, astımlı hastalarda, anafaktoid reaksiyona yol açan ilaçlar ve kan tranfüzyonuna karşı sık gelişebilen bir problemdir (27,29).

Akut bronkospazm tanısında; dinlemekle ekspirasyon sırasında wheezing, solunum seslerinde azalma, uzamış ekspirasyon ve pozitif basınçlı ventilasyonda artmış hava yolu basıncı görülmektedir (27,30).

Intraoperatif bronkospazm görülme insidansı, astımlı hastalarda %0,8 - %25 oranında iken, astımlı olmayan hastalarda ise % 0,16 - % 6 arasında değişmektedir (27,31).

Bronkospazm riskini arttıran faktörler arasında cinsiyet, sigara içimi, acil cerrahi girişimler, solunum sistemine ait enfeksiyonlar sayılabilir. Ancak bu faktörlerle korelasyon yetersizdir (27,32). Bronkospazm riskini arttıran diğer faktörler; inhale edilen ajanlar, allerjik mediyatörlerin salınması, viral enfeksiyonlar, egzersiz, farmakolojik faktörler (beta blokerler, prostoglandin inhibitörleri, antikolinesterazlar) sayılabilir (27,33).

Endotrakeal tüpe bağlı gelişen irritasyon sonucu %9 oranında intraoperatif bronkospazm gelişebilir ve akciğerlere hava girişi engellenmiş olur. Bunu önlemek için entübasyon anında uygun anestezi derinliğine ulaşılması ve trakeaya topikal anestezi uygulanması bu riski azaltabilir (27,34). Gelişen havayolu rezistansının % 80'i büyük santral havayollarında oluşurken geri kalan % 20'si küçük havayollarında oluşur (27,35).

Anestezi altında bronkospazm gelişen hastada artmış havayolu direnci nedeni ile akciğerlerin ventile edilmesi güçleşir. İntratorasik basınçtaki belirgin artış venöz dönüşün bozulmasına, kardiyak debinin düşmesine ve şiddetli hipotansiyona neden olur. Hastalarda görülen klinik bulgular; düşük pulmoner kompliyans, artmış ventilasyon basıncı, taşikardi, venöz dönüş ile kardiyak debide azalma ve hipoksi görülebilir (35,36).

Akut bronkospazmda hasta ventile olmadığı için yüksek inspiratuvar basınç ile ventile edilmesine bağlı barotravma gelişebilir ve hastada hipoksi, arteriyal oksijen

satürasyonunda düşme, taşikardi ve hipotansiyon görülebilir, kardiyopulmoner arrest ve ölüm gelişebilir (27,37).

Üst havayolu obstrüksiyonu varlığında; solunum eforunda artış fakat hava akımında azalma ve stridor, hastalarda bronkospazm ile birlikte yardımcı solunum kaslarının kullanımında artış, takipne, wheezing, uzamış ekspiratuvar faz görülür (27,38,39).

Tedavide; derin anestezi düzeyinin sağlanması, % 100 oksijen inspirasyonu, endotrakeal tüpten inhaler bronkodilatör veya B₂ agonist verilmesi, kortikosteroid, aminofilin ve gerekirse postoperatif mekanik ventilasyon tedavisi uygulanır (27,40,41).

2.3.3. Pulmoner Aspirasyon

Regürjitasyonla ilişkili bir durumu olan hastalar başta olmak üzere, bilinci kapalı ya da anestezi altındaki tüm hastalar mide sıvısı ya da içeriklerini akciğerlerine aspire edebilirler. Böyle durumlarda alt özefagus sfinkter tonusu azalır ve larinks refleksleri baskılanır. İntragastrik basınç alt özefagus basıncını geçerse, pasif regürjitasyon ya da kusma sonrası aspirasyon gelişebilir.

1946 yılında Mendelson (42) yaptığı çalışmada, doğum sırasında acil genel anestezi uygulanan kadınlarda oluşan aspirasyonun akciğer ödemi ve anne ölümünde payı olduğunu belirtmiştir. Çalışmadaki 44016 hastada 5'i ölümcül olmak üzere 66 aspirasyon vakası görülmüş. Ölümle sonuçlanan 5 vakanın tümünde katı besin maddeleri aspire edilmiş ve bu nedenle obstetrik anestezi öncesinde oral alımdan kaçınılması sonucuna varılmıştır. Bu bulgulara dayanarak, anestezi ve elektif cerrahi öncesinde gece boyu açlık genel olarak kabul gören rutin bir uygulama haline gelmiştir (42).

Geleneksel olarak, midelerinde, pH değeri 2.5'un altında, en az 25 ml mide sıvısı bulunan hastaların aspirasyon pnömonisi riski taşıdığı kabul edilmektedir. Bu değerler Roberts ve Shirley' nin (43) gerçekleştirdiği hayvan çalışmasına dayanmaktadır ve daha sonra insanlara genelleştirilmiştir. Aspire edilen mide içeriğinin asitlik derecesi ne kadar yüksekse, aspirasyon pnömonisi oluşması için gereken hacim o kadar düşüktür. Gastrik içeriğin; yüksek volümde, yüksek asiditede, yabancı partiküller içermesi ve fekalik materyal olması pulmoner aspirasyon riskini ve semptomların şiddetini arttırmaktadır (27,43,44).

İsveç'te Olsson ve Hallen (45) tarafınca gerçekleştirilen 185.358 işleme ait bilgisayar destekli çalışmada, her 10.000 anestezi işleminde aspirasyon sıklığının 4.7 (yani 2131 anestezide 1 aspirasyon) olduğu görülmüştür. Bu vakaların birçoğu aspirasyon riskini

artırdığı bilinen faktörlere dayanarak öngörülebilecek vakalardır. Pulmoner aspirasyon risk faktörleri şunlardır;

- Özafagus hastalığı (hiatus hernisi, özafajit ve akalazya)
- Paralitik ya da mekanik ileus
- Pilor stenozu
- Çok küçük ya da çok ileri yaş
- Acil cerrahi
- Nörolojik bozukluklar
- Obezite
- Peptik ülser ya da gastrit öyküsü
- Geçirilmiş üst gastrointestinal cerrahi, örneğin gastrektomi
- Aşırı anksiyete
- Narkotik premedikasyon
- Gebelik,
- < 6 saat açlık süresi,
- Fiziksel yaralanma,
- Narkotikler,
- Gastroözofagiyal disfonksiyon,
- Kafa travması,
- Soluk alma ve yutkunmada inkoordinasyon,
- Trakeostomi,
- Bilinç düzeyinin düşük olması,
- Laringeal koruyucu reflekslerin kaybı,
- Zor havayolu

Aspirasyon riskini azaltmak amacıyla, simetidin ya da ranitidin, metoklopramid ve saf bir antiasitten (sodyum sitrat) oluşan üçlü profilaksi de dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik preparatlar kullanılmıştır. Bu bileşimin asit aspirasyonu tehlikesine karşı hastaların % 100'ünü koruyacağı düşünülmüş, ancak bu görüş, söz konusu rejimin tek başına ranitidin uygulaması ile karşılaştırıldığı çalışmalarda kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, rutin profilaksinin tüm hastalar yerine yalnızca gastrik aspirasyon riski yüksek olanlarda uygulanması doğru bulunmaktadır (46).

Narkotik premedikasyonun mide boşalmasını geciktirerek mide içeriğinin asitliğini ve hacmini artırdığı bilinmektedir. Dolayısıyla bu ilaçlar anestezi sırasında aspirasyon oluşumunu artırabilmektedir. Bu nedenle, narkotik premedikasyon uygulanan hastaların cerrahi öncesinde aç bırakılması önerilmektedir (46). Ancak Miller ve arkadaşları (22), beslenen ve aç bırakılan hastaları incelemişler ve premedikasyon kullanımından bağımsız olarak, uzun süreli açlığın indüksiyon sırasında midenin boş olmasını garantileyemeyeceği sonucuna ulaşmışlardır. Maltby ve meslektaşları (46), premedikasyonla birlikte sıvı verilmesini ve açlığı incelemiş, premedikasyon kullanımına rağmen cerrahi öncesi sıvı

alımının mide hacmini etkilemediği sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca, uzun süreli açlık, güvenilirliği artırmazken, hastayı rahatsız ettiğine de dikkat çekilmiştir (47, Tablo 2).

Tablo 2 : Premedikasyonun Mide Boşalması Üzerindeki Etkilerini İnceleyen Çalışmalar

Çalışma	Premedikasyon	Besin alımı	Sonuçlar
Miller ve ark. (1983) n= 45	Premedikasyon: anestezi indüksiyonundan 1-2 saat önce Grup1a+2a: papavere ve hiyosin ya da petidin, prometazin ve hiyosin Grup 1b+2b: lorazepam	Cerrahi 10:30'a planlandı. Grup 1a ve 1b: önceki gece 22.00'den itibaren aç kaldı. Grup 2a ve 2b: ameliyat günü 05:00-07:00'de hafif kahvaltı	Gruplar arasında mide hacmi ve PH değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı. Yorum : Uzun süre aç kalınması anestezi indüksiyonu sırasında midenin boşalmış olmasını garantilemez.
Maltby ve ark. (1988a) Hutchinson ve ark. (1988) Toplam n=300	Premedikasyon: cerrahiden 1-1.5 saat önce Grup 1, 2 ve 3 : plasebo Grup 4, 5 ve 6: ranitidin	Cerrahi 10:00'dan sonraya planlandı. Grup 1: 150ml kahve Grup 2: 150ml portakal suyu Grup 3: aç Grup 4: 150 ml kahve Grup 5: 150 ml portakal suyu Grup 6: aç İçecekler ameliyattan 2-3 saat önce verildi.	Plasebo grubunda cerrahiden önce sıvı alımı mide hacmi ya da pH üzerinde etkili olmadı. Sıvı (kahve / portakal suyu) gruplarında değişiklik olmadı, susuzluk hissi daha azdı. Yorum: Uzun süre aç kalınması güvenilirliği artırmaz, ancak hastayı rahatsız eder. Ranitidin mide hacmini azaltır, pH'ı artırır.
Maltby ve ark. (1988 b) n =120	Premedikasyon: cerrahiden 1 saat (morfin) ya da 1.5 saat (diazepam) önce Grup 1: plasebo+ diazepam Grup 2 ve 3:Plasebo + morfin Grup 4: Ranitidin +morfin	Cerrahi 10:00'dan sonraya planlandı. Grup 1 ve 2 : aç Grup 3 ve 4 : planlanan ameliyat saatinden 2-3 saat önce 150 ml berrak sıvı	Rezidüel mide hacmi, aç olan ve diazepam alan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı. Yorum: Sorunsuz hastaların cerrahiden 2-3 saat önce oral sıvı almalarına izin verilmelidir. İndüksiyonda mide sıvısı hacmi ve asitliği, sıvı ya da narkotik premedikasyon (morfin) nedeniyle değişmemektedir.

2.3.3.1. Pulmoner Aspirasyona Bağlı Bulgu ve Semptomlar

- Islak ve kuru raller,
- Ronküs,
- Wheezing,
- Dispne, takipne,
- Hipoksemi, siyanoz,
- Taşikardi, Hipotansiyon,
- Pulmoner infiltrasyon ve ödem gözlenebilir (44,48,49).

2.3.3.2. Tedavi

Gastrik içerik hızlıca üst havayollarından temizlenir. Hastada pulmoner kontaminasyonu sınırlandırmak için;

- Baş aşağı pozisyona getirilir,
- Havayolu yıkanır ve aspire edilir,
- Endotrakeal tüp veya airway ile oksijenasyon sağlanır,
- Acil bronkoskopi yapılır,
- Bronkodilatör tedavi gerekebilir.
- Klinik endikasyon gerekmedikçe steroid ve antibiyotikler kullanılmamalıdır.
- Cerrahiden sonraki günler aralıklı aspirasyon yapılabilir.

Yapılan geniş serilerde pulmoner aspirasyona bağlı mortalite % 5 veya daha azdır (46).

24 saat içinde hastada mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı gelişebilir.

Aspirasyon sonrası 46 saatten fazla mekanik ventilatöre bağlı kalan hastalarda mortalite % 50'dir (27,49,50).

Pulmoner aspirasyon profilaksisinde (48,50):

- Güvenli hava yolu,
- Krikoid basınç,
- Gastrik tüp ile dekompresyon,
- Premedikasyon
- İntraoperatif derin anestezi düzeyi sağlanması gerekmektedir.

Pulmoner aspirasyonu önlemek için; premedikasyonda

- Antiasid ilaçlar,
- H₂ reseptör antagonistleri,
- Proton pompa inhibitörleri
- Gastroprokinetik ilaçlar kullanılarak aspirasyon riski azaltılır (27,49,50).

2.4.Premedikasyon

Premedikasyon; cerrahiden önce anksiyete ve korkuyu azaltmak, amnezi ve analjezi sağlamak, fizyolojik parametrelerin stabilizasyonuna yardım etmek ve mide içeriğinin aspire edilmesini önlemek amacıyla uygulanan tüm tıbbi ve psikolojik yöntemlerdir (51).

Premedikasyon amacıyla kullanılan birçok ilaç mevcuttur. Ancak standart bir ilaç kombinasyonu yoktur. Her uygulamada hasta ayrıntılı olarak değerlendirilip en uygun ilaç veya ilaç kombinasyonunu seçmek önemlidir (52,53). Premedikasyon uygulaması her hastayı kendi şartlarında değerlendirilmeli ve her hastaya özgü bir şekilde uygulanması gerekir. Örneğin; gününbirlik cerrahi girişim için uygulanacak hastada premedikasyon, operasyon sonrasında taburcu olmasına engel olmayacak şekilde olmalıdır. Bununla beraber majör cerrahi operasyonu geçirecek koroner arter hastalarında seçilecek ilaç kalp hızı ve kan basıncında artış ile iskemiye yol açmamalıdır (52,53,54). Enjeksiyon yolu ile verilecek ilaçların operasyondan 45 dakika - 1 saat önce, oral yolla verileceklerin ise 1.5-2 saat önce verilmesi gerekir.

Premedikasyonda kullanılan ilaçların seçimi ve dozu için dikkat edilmesi gereken faktörler şunlardır (54):

- Hastanın yaşı ve vücut ağırlığı,
- ASA skoru,
- Anksiyete seviyesi,
- Depresan ilaçlara tepkisi,
- Daha önce uygulanan premedikasyonlarda görülen yan etkiler,
- İlaç allerjisi,
- Elektif veya acil operasyon olması,
- Mevcut diğer hastalıkları,
- Kullanmakta olduğu ilaçlar

Anksiyete, operasyon geçirecek hastalarda sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda; gençlerde, kadınlarda, ilk kez operasyon geçirecek olanlarda, daha önce kötü anestezi tecrübe yaşayanlarda ve ölüm korkusu olanlarda anksiyetenin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (55). Bunun yanında bazı hastalarda hiç anksiyete gözlenmediği de rapor edilmiştir. Hastanın anksiyete durumu, anestezi ve cerrahiye bağlı peroperatif stres yanıtı, sempatik sinir sistemini aktive ederek peroperatif hemodinamiyi etkilemektedir. Anksiyetenin azaltılması ve sedasyon, induksiyon sırasında anesteziistin işini kolaylaştırmakta, anestezi ilaç ihtiyacını azaltmakta ve hemodinaminin stabil kalmasına yardım etmektedir (56,57).

Anestezi tarafından yapılan preoperatif vizitin amacı sadece hastayı ameliyata hazırlamak değil aynı zamanda hastayı sakinleştirmektir. Anksiyeteyi azaltmada non-farmakolojik teknikler de oldukça etkilidir. Egbert ve arkadaşları (52), anesteziistin preoperatif viziti, anksiyeteyi azaltmada barbitürat verilmesinden daha etkili bulunmuştur. Ameliyat konusunda maksimum bilgi içeren kitapçık verilen hastalarda minimum bilgi içeren kitapçık verilenlere göre daha az anksiyete görülmüştür (52,57). Anestezi dışındaki ekibin hastaya bilgi vermesi de anksiyeteyi azaltmıştır. Odio-vizüel bilgi verilmesi de yine anksiyetenin azaltılmasında etkili olmuştur. Ama bunların hiç birisi anesteziistin preoperatif viziti kadar etkili bulunmamıştır (57,58). Bu nedenle peroperatif morbidite ve mortalite riski için preoperatif değerlendirme ve premedikasyon mutlaka yapılmalı, seçilen premedikasyon ve anestezi yöntemi hem hastanın durumuna uygun olmalı hem de cerrahi işlemin en iyi şekilde yapılabilmesine imkan vermelidir.

Bununla birlikte cerrahi operasyonu geçirecek tüm hasta grupları gastrik aspirasyon açısından risk altındadır. Bu riski azaltmak için hastalar ameliyat öncesinde sekiz saat aç bırakılırlar. Fakat preoperatif iki saat önce oral su alımı gastrik pH'yı yükseltir ve midenin boşalmasını kolaylaştırır. Ama yine de oral yoldan hiçbir şey almaması kuralı benimsenmiştir.

Mide sıvısı miktarını azaltmak, mide pH'nı arttırmak, midenin boşaltılmasını sağlamak ve dolayısıyla aspirasyonu önlemek amacıyla hastaya H₂ reseptör antagonistleri, antiasitler, proton pompa inhibitörleri, dopamin antagonistleri verilebilir. Dopamin reseptör antagonistleri (Metoklopramid vs.); alt özofageal sfinkter basıncını artırır, mide boşalmasını hızlandırır, bulantı kusmayı önler.

Dawson B. ve arkadaşlarının (59) yaptıkları bir çalışmada, hastaların postoperatif % 30'unda bulantı, % 20'sinde kusma olduğu saptamışlar ve bu durumun kadınlarda daha sık

olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise kadınların %81'inde, erkeklerin % 43'ünde bulantı saptanmıştır (53).

Premedikasyon için verilen ilacın postoperatif bulantı kusmayı önlemesi gerekir. Bu amaçla premedikasyonda metoklopramid, droperidol, skopolamin, proklorperazin, hidroksizin, perfenazin, benzokinamid, promazin, trimetobenzamid ve ondansetron gibi ilaçlar kullanılabilir.

2.4.1. Premedikasyonun Amaçları

Premedikasyonun Amaçları (60):

1. Korku, heyecan ve anksiyeteyi gidermek; sedasyon ve perioperatif amnezi, sükunet, mental rahatlık, hafif uyku hali sağlaması,
2. Bulantı, öğürme, kusma, kardiyak aritmiler, taşikardi, üst solunum yolunda ve tükürük sekresyonunda artış, laringeal ve bronşiyal spazm gibi istenmeyen refleks aktivitelerin azaltılması,
3. Metabolik aktiviteyi yavaşlatarak anestezi gereksiniminin azaltılması. Anestezi ajanlarının premedikasyon ajanları ile potansiyelize edilmesi nedeniyle daha düşük doz kullanımı ve buna bağlı olarak daha az yan etki görülmesi,
4. İndüksiyonun kolaylaştırılması, sakin bir uyanma ve anestezi sonrası rahat bir dönem sağlanması,
5. Lokal veya rejyonel anestezi uygulamasından önce de heyecanı gidermek ve ağrı eşiğini yükselterek kullanılan ilaçların etkilerini potansiyelize etmek, toksisite reaksiyonların kontrol edilmesi,
6. Allerjik reaksiyonlara karşı profilaksi,
7. Postoperatif bulantı kusmanın önlenmesi,
8. Gastrik sıvı volümünün azaltılması ve pH'nın yükseltilmesi
9. Amnezi ve analjezi sağlanması,
10. Cerrahi stimulusa refleks cevabın baskılanması,

İdeal premedikasyon ajanı sedasyon ve anksiyoliz sağlaması yanında indüksiyon, idame ve anestezi uyanma kalitesini artırmalıdır. Kolay uygulanabilir, iyi tolere edilebilir ve hızlı etki başlangıçlı, kısa etkili olması yanı sıra analjezik ve antiemetik olmalıdır. İndüksiyon ajanının yan etkilerini minimize etmeli, kardiyovasküler stabiliteyi bozmamalı, solunumu baskılamamalı ve hepatik, renal, hemopoetik ve sinir sistemi üzerinde yan etkileri olmamalıdır (60).

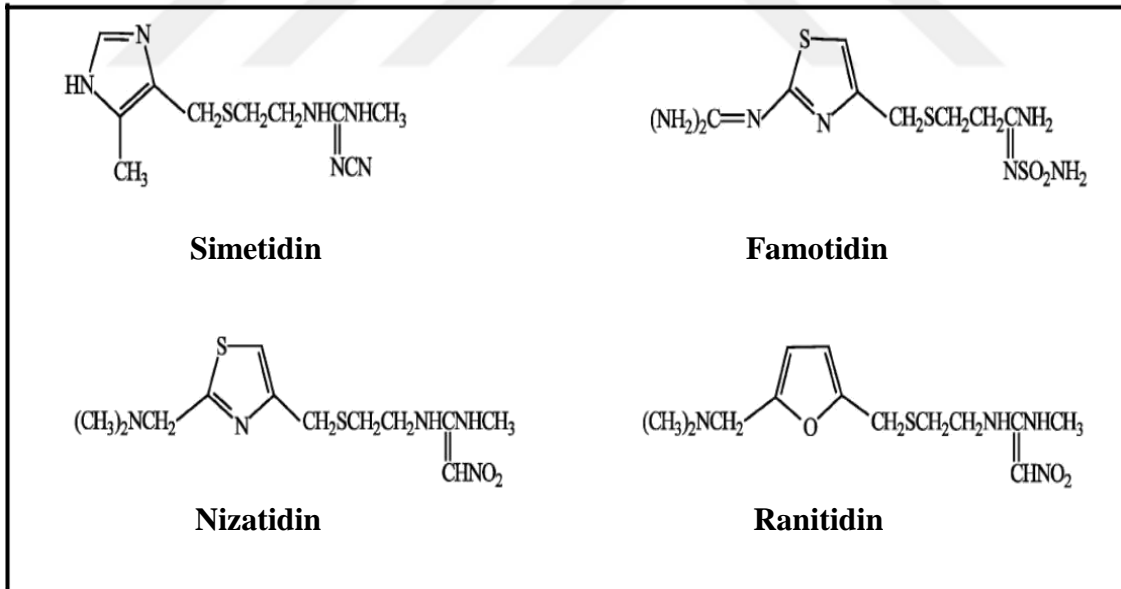
2.4.2. Premedikasyon İlaçları

2.4.2.1. Histamin (H₂) Reseptör Antagonistleri

Mide mukozasında histamin sentez edip depolayan ve pariyetal hücrelerden hidroklorik asid salgılanmasını parakrin etkileriyle düzenleyen enterokromafin hücreler vardır. Bu hücreler nöro-ektodermal kaynaklı, APUD hücreleridir. Histamin'in düz kas, salgı bezi, myokart ve sinir hücrelerindeki etkileri bu hücreler üzerindeki reseptörlerin aktive edilmesine bağlıdır. Histamin reseptörleri G proteini ile kenetli heptahelikal reseptörler grubundandır (8).

H₂ reseptör antagonistlerinin yaygın klinik kullanıma girmesi duodenal ülser, gastrik ülser, Zollinger Ellison Sendromu, gastroözofagial reflü gibi asitle ilgili hastalıklarda kanama, perforasyon ve penetrasyon gibi komplikasyonları ve bunlara bağlı cerrahi ihtiyacını azaltmış, hastaların yaşam kalitesini artırmıştır (61). Şekil 3'de H₂ reseptör antagonistlerinin moleküler yapıları gösterilmiştir.

Şekil 2: Famotidin, Ranitidin, Nizatidin ve Simetidin'in moleküler yapıları (8)



Tablo 3 : H₂ reseptör antagonistlerinin farmakolojik özellikleri (8)

	Simetidin	Ranitidin	Famotidin	Nizatidin
Biyoyararlanım (%)	80	50	40	>90
Rölatif potens	1	5–10	32	5–10
Plazma yarılanma ömrü (saat)	1,5–2,3	1,6–2,4	2,5–4	1,1–1,6
Etki süresi (saat)	6	8	12	8
Sitokrom P₄₅₀ üzerine etkisi	1	0,1	0	0

2.4.2.1.1.Farmakolojik etkileri

H₂ reseptör blokerlerinin klinik bakımdan en önemli etkileri, histaminin midedeki asit salgılatıcı etkilerini güçlü bir şekilde inhibe etmeleridir. Sadece dışarıdan verilen histaminin yaptığı asit salınımını değil, aynı zamanda gastrin, yemek, vagus stimülasyonu, kafein, insülin injeksiyonu ve psişik refleks gibi bütün etkenlerin yaptığı asit salgılanmasını da inhibe ederler. Midenin mukus salgılamasını genellikle etkilemezler. Paryetal hücreler tarafından salgılanan intrinsek faktör miktarını da azaltırlar; fakat bu faktörün günlük B₁₂ vitamini alımının absorpsiyonu için gereken sınırın çok üstündeki miktarlarda salgılanması ve H₂ reseptör blokeri ilaçların tedavide kısıtlı süre kullanılması gibi nedenlerle, bu ilaçların B₁₂ vitamini eksikliği yapması söz konusu değildir. Simetidin, ranitidin ve diğer blokerler mide motilitesini ve mide boşalmasını etkilemezler. Klinik bakımdan önemli bir nokta, sadece stimüle edilmiş asit salgılanmasını değil, bazal ve uykudaki salgılanmayı da inhibe etmeleridir. İnsanda pepsin salgılanmasını da inhibe ederler. H₂ reseptör blokerlerinin farmakolojik özellikleri Tablo 3’te özetlenmiştir (8,61,62,63).

2.4.2.1.2.Simetidin

İlaç olarak kullanılan ilk H₂ reseptör blokeridir. Midenin 24 saatlik asit salgısını peptik ülserli hastalarda % 55 ve daha yüksek oranlarda azalttığı bildirilmiştir. Mide barsak kanalından yaklaşık % 50 oranında absorbe edilir. Yemek sırasında alınırsa absorpsiyonu yavaşlar. Kısmen karaciğerde biyotransformasyona uğrar ve kısmen de (%50–70) böbreklerden değişmeden itrah edilir. Plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir; bir dozun etkisi 6–8 saat kadar sürer (63).

Karaciğer hücresindeki karma fonksiyonlu oksidazların (sitokrom P₄₅₀ enzimlerinden) birçoğunu inhibe eder; bu nedenle warfarin ve benzeri antikoagülanların, antipirin, morfin, teofilin, kafein, fenitoin, karbamazepin, propranolol, metoprolol, verapamil, nifedipin, lidokain, diazepam ve klordiazepoksid'in etkinliklerini arttırmaları. Böbreklerden kreatin itrahını bilinmeyen bir mekanizma ile azaltır ve plazma kreatinin düzeyini yükseltir (63,64). Mide kan akımını, bikarbonat salgılanmasını, mukus üretimini ve prostaglandin üretimini arttırmaları.

2.4.2.1.3.Famotidin

Tiazolil-aminosulfonil propanimidamid türevi bir H₂-reseptör blokeri ilaçtır. Histamin ve simetidin molekülünde bulunan imidazol halkası yerine, tiazol halkası içerir. Furan halkası bulunmaması ile de ranitidinden ayrılır. Gravimetrik etki gücü, ranitidine göre yaklaşık 8 kat fazladır (63,65).

Mide-barsak kanalından % 40-45 oranında absorbe edilir. Kısmen, sülfoksid türevine dönüştürülmek suretiyle karaciğerde inaktive edilir ve önemli ölçüde değişmeden böbreklerden itrah edilir. Ağır böbrek yetmezliği durumu dışında dozunun ayarlanması gerekmez. Eliminasyon yarılanma ömrü 2-3,5 saattir (65).

Famotidin; yavaş, reversibl ve kompetitif antagonist etki gösterir. İlaç, bağlanma yerinden yavaş olarak ayrıldığı için etkisi diğer H₂ reseptör antagonistlerinden daha uzun sürer (66). Famotidin, selektif bir H₂ reseptör blokeri olup H₁ reseptörleri, muskarinik reseptörler, nikotinik reseptörler ve adenoreseptörler üzerinde agonist veya antagonistik etki göstermez. Famotidin, mide-barsak sistemi dışındaki H₂ reseptörlerini etkilemez (62). Famotidin, yatmadan önce kullanıldığında noktürnal asit salınımını güçlü şekilde baskılar ve mide pH'nı sabaha kadar 6'nın üzerinde tutar.

Famotidin, simetidin aksine mast hücrelerinden mediyatör salınımını, hücrel ve humoral immüniteyi etkilemez; anti-androjenik etki göstermez ve prolaktin, Lüteinizan Hormon (LH), Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH), estradiol, dehidroepiandrosteron (DHEAS), hidrokortizon ve 17-beta estradiol gibi hormonların düzeyini etkilemez. Karaciğer ve portal sistem kan akımına etkisi yoktur. Bu nedenlerden dolayı yan etki sıklığı simetidine göre çok azdır (67,68).

Famotidin, gastrointestinal sistemden iyi emilir. Ortalama 1-3 saatte tepe plazma düzeyine ulaşır. 40 mg'lık dozdan sonra elde edilen plazma tepe düzeyi 76-104 mcg/ml olarak hesaplanmıştır.

Biyoyararlanım, oral alımda % 43 düzeyindedir. Gıdalarla birlikte alınması ilacın farmakokinetiğini etkilemez. Antasidlerle birlikte kullanılması tepe plazma düzeyini azaltabilir, fakat bunun klinik önemi yoktur (69). %15–22 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Dağılım hacmi 1,0–1,3 l/kg kadardır. Famotidinin % 30-35 kadarı karaciğerde metabolize edilir. Oral kullanılan dozun % 20-40'ı, intravenöz uygulamada ise dozun % 70 kadarı idrarla değişmeden atılır. Eliminasyon yarı ömrü ortalama 3,8 saat (2-4 saat) kadardır. Ana atılım yolunun böbrekler olması nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluklarında doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Kreatin klirensinin 35-70 ml/dakika olması durumunda doz %50'ye, 35 ml/dakikanın altında ise % 25'e düşürülmesi gerekir. Yaşlılarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Karaciğer hastalığı ve sirozda ilacın farmakokinetiği sağlıklı insanlardan belirgin farklılık göstermediğinden doz ayarlanmasına gerek yoktur (70). Famotidin; duodenal ve gastrik ülserler, Zollinger-Ellison Sendromu, gastrit, gastroözofagial reflü hastalığı ve NSAİİ'lerin yol açtığı gastrik hasarların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabilir (62,71).

2.4.2.1.4. Nizatidin

Nizatidin, mide paryetal hücrelerindeki H₂ reseptörlerine karşı reversibl kompetitif inhibitör bir moleküldür. Duodenal ve gastrik ülser, eroziv ile ülseratif özofajit tedavisinde ve gastroözofagial reflü tedavisinde kullanılmaktadır.

Nizatidinin sitokrom P₄₅₀ aktivitesinin inhibisyonu üzerindeki etkisi simetidine göre daha düşüktür, simetidin ve ranitidin ile karşılaştırıldığında ilaca bağlı pankreatit yapma riski daha düşüktür. Bunun dışında karaciğer enzimlerinde reversibl yükselme, trombositopeni, ürtiker, terleme gibi yan etkileri de mevcuttur (72,73,74).

Nizatidinin yarılanma ömrü 1-2 saat olup plazmada 5 saat etkin düzeyde kalmaktadır. Oral yolla alındıktan sonra iyi absorbe olur, zira biyoyararlanımı %70'in üzerindedir. Oral yolla alındıktan sonra 30 dakika- 3 saat arası pik plazma konsantrasyonuna ulaşır (74,75,76).

Erişkinlerde nizatidin; N-oksidasyon, S-oksidasyon ve N-demetilasyon ile metabolize olur ve tek dozu yaklaşık %20 ile %35 arasında elimine edilir. Parenteral dozun yaklaşık %65-85'i glomerüler filtrasyon ve tübuler sekresyona uğrayarak idrarla değişmeden atılır (77). Farmakokinetik parametreler ve C_{max} için doz normalize edildiğinde nizatidin meyve ve sebze sularıyla birlikte alınırsa biyoyararlanımın %30 azaldığı görülmüştür. Farmakokinetik veriler ilaç birikimini önlemek için 12 saat arayla 5 mg/kg oral doz nizatidin verilmesi gerektiğini göstermiştir (74,76).

2.4.2.1.5.Ranitidin

Ranitidin; oral, intramüsküler ve intravenöz olarak kullanılabilir. Oral alındıktan sonra hızlı bir şekilde emilir. Bu emilim yiyecek ve antiasit alımından etkilenmez. Ranitidin, 150 mg'lık oral tek doz alınmasından 1-3 saat sonra plazmada en yüksek seviyesine ulaşır. Bu seviye 0.4 mcg/ml'dir. 0.1-0,2 mcg/ml'lik plazma ranitidin seviyesi çoğu hastada bazal mide asit salgılanmasının % 50'sini inhibe eder. Ranitidin yarı ömrü 2-3 saattir. % 30'u karaciğerde metabolize edilir. Geri kalanı ise idrarla değişmeden atılır (78).

Ranitidin 150 mg lık oral dozu, bazalmide asit sekresyonunun % 90'ını 8 saat süreyle, gece asit sekresyonunun ise % 92'sini 13 saat süre ile inhibe eder. Aynı dozun yemekten önce verilmesi, asit sekresyonunun % 80'ini 3 saat süre ile inhibe eder (78,79).

Ranitidin, en az simetidin kadar etkilidir. Günde 2 kez 150 mg'lık ranitidin dozunun günlük 1000 mg'lık simetidine eş değer olduğu tesbit edilmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda 4 hafta sonunda endoskopik olarak ülserlerin % 70'inin, 8 hafta sonunda ise % 85-90'nın iyileştiği bildirilmektedir (80). Ranitidin yatarken 150 mg'lık idame dozu simetidin 400 mg'lık idame dozuna eşdeğerdir. Ranitidin ile uygulanan idame tedavisi sırasında 1 yıl içindeki ülser yinelenme oranı % 15-30'dur (80, 81,82). Günde iki kez olarak uygulanan 100 mg, 150 mg ve 200 mg'lık dozları ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak yüksek doz alanlarda iyileşme daha çabuk olmaktadır. Yan etkiler dikkate alındığında günde 2 kez 150 mg veya tek doz halinde 300 mg'lık doz tavsiye edilmektedir. Simetidinle düzelmeyen bazı duodenal ülser vakaları ranitidin tedavisi ile düzelebilmektedir (80,81,82).

2.4.2.1.6.Yan etkileri

Kısa süreli kontrollü çalışmalarda ve uzun süreli takiplerde peptik ülser tedavisinde günlük kullanılan 20–60 mg famotidin çok iyi tolere edildiği görülmüştür. 2001 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, yan etki sıklığı % 2,8 (57 hasta) olarak bildirilmiştir. 8 hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Sıklıkla görülen yan etkiler kabızlık (%1,3), diyare (%0,4) ve cilt döküntüleri (% 0,2) olarak sıralanabilir (83).

Diğer çok merkezli bir çalışmada ise 600 hastada 8 haftalık famotidin kullanım sonunda yan etki sıklığı % 6,5 olarak saptanmıştır. % 2 sıklığında baş ağrısı tespit edilmiştir. 5 hasta da (<%1) yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Ağız kuruluğu,

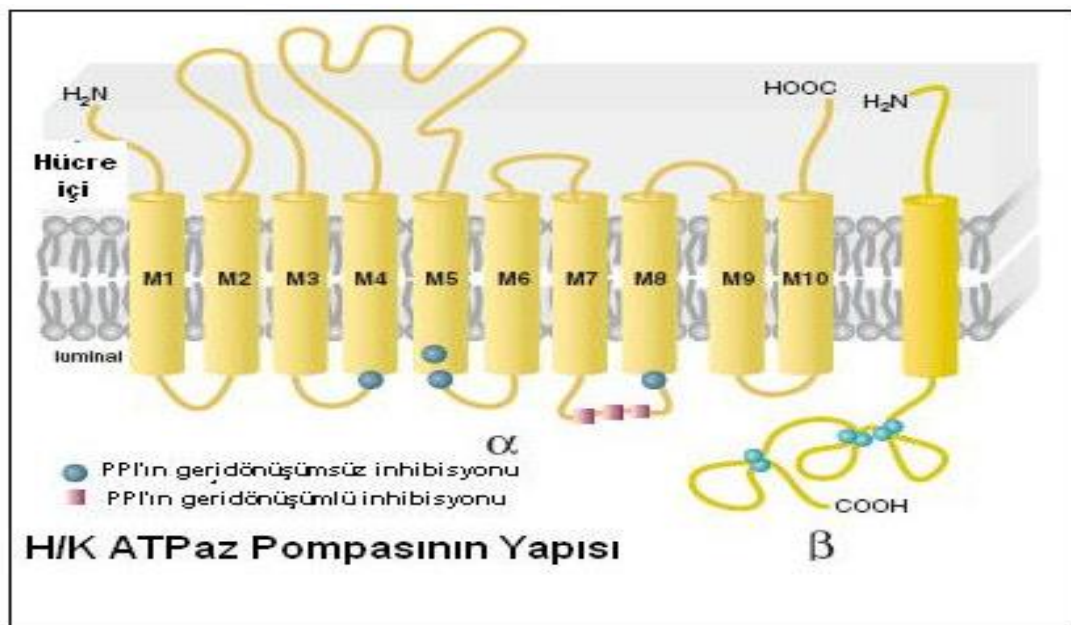
bulantı kusma, iştahsızlık, tat bozukluğu, karın distansiyonu, hipertansiyon, flushing, kulak çınlaması, genel yorgunluk ve yüzde ödem; daha az sıklıkta olmak üzere görülebilen diğer yan etkilerdir. Bunun dışında nadir olmakla birlikte trombositopeni, uzun QT sendromu, akut kolestatik hepatit ve anafilaksi gelişen vakalar bildirilmiştir (84,85). Famotidin karaciğer kan akımı ve sitokrom P₄₅₀ enzim sistemini etkilememesi nedeniyle diğer ilaçlarla önemli bir etkileşime girmez.

2.4.2.2. Proton Pompası İnhibitörleri

Proton pompası, gastrik mukozanın paryetal hücrelerinin apikal yüzeylerinde yerleşmişlerdir. İnaktif durumdayken, paryetal hücrelerin sitoplazmasında bir vezikül içinde bulunur. Uyarılmalarıyla paryetal hücrelerin apikal yüzeylerine yönelirler.

Proton pompa inhibitörleri, H⁺-K⁺-ATP_{az} alfa sübunitindeki anahtar sistinler ile disülfid bağları oluşturarak, asit salımını baskılamaktadırlar (Şekil 4). Aktif formları tiyofilik sülfonamid tarafından oluşturulan kovalent bağ sonucu, asit salınımını geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Sekratuvar paryetal hücrelerin kanaliküllerinde, pH 0.8-1.0 arasında olup, bu da sadece paryetal hücrelerde bulunan H⁺-K⁺-ATP_{az}'ın gerçekleştirdiği, 1:1.000.000 proton gradiyenti sonucudur. Bu durum proton pompa inhibitörlerinin, paryetal hücrelere yönelik seçiciliğine yol açmaktadır.

Şekil 3 : H⁺-K⁺-ATP_{az} pompasının yapısı ve PPI ile inhibisyonu (86)



2.4.2.2.1.Omeprazol

Mide asit salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzimidazol türevi ilaçların ilkidir. Omeprazol, benzimidazol sülfoksit yapılı bir ön ilaçtır. Önce plazmadan gastrik paryetal hücre sitoplazmasına, buradan da sekreter kanaliküllerin asit boşluğuna diffüze olur. Sekreter kanaliküllerde pH 3'ün altında olduğunda aktive olur (87,88).

Paryetal hücrelerin ileri derecede asidik ortamında aktif sülfamid şekillerine dönüşerek proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak irreversibl inhibisyon yapar. Asit salgılanmasının yeniden başlaması ancak yeni pompa molekülü sentezi ile mümkün olur (63). Gerek bazal ve gerekse stimüle edilmiş asit salgısını doza bağımlı olarak tam veya tama yakın derecede inhibe eder. Gastrin salgılanması üzerinde hidrojen iyonunun yaptığı feed-back inhibisyonunu kaldırdığı için mideden kana gastrin salgılanmasını sekonder olarak artırır, plazma gastrin düzeyini yükseltir (88).

Gastrik asit süpresyonu tek doz omeprazolu izleyen ilk bir saat içinde başlar ve iki saat içerisinde maksimuma ulaşır. Maksimum etkinin yaklaşık yarısı 24 saatin sonunda hala mevcuttur ve bir miktar inhibisyon 3 güne kadar uzayabilir. İlacın kesilmesi sonrası 3 ile 5 gün içerisinde asit sekresyonu kısmen geri döner. Fakat tam anlamıyla geri dönüş haftalarca sürebilir (63,88). Plazmada albumine bağlanmış olarak taşınır. Karaciğerde esas olarak CYP2C19 enzimi tarafından metabolize edilmek suretiyle elimine edilir, safra ve idrar yoluyla atılır (63).

Omeprazol'un başlıca yan etkileri diyare, bulantı, baş ağrısı ve astenidir.

2.4.2.2.2.Lansoprazol

Yapısı, terapötik etki mekanizması ve farmakolojik etki profili bakımından omeprazole benzer. Benzol halkasına bir imidazol halkası eklenmiştir. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Yarılanma ömrü omeprazolden 2 saat daha uzundur. Asit ortamda AG-2000 adlı aktif metabolitine çevrilir ve mide mukozasında birikir.

Antikolinergik veya H₂ reseptör antagonisti etkinliği yoktur. Pariyetal hücrelerde proton pompası görevi yapan H⁺-K⁺-ATP_{az} enzimini inhibe ederek gastrik asit sekresyonunun son aşamasını engeller. Bu etki doza bağımlıdır ve hem bazal hem de stimüle edilmiş asit sekresyonunu inhibe eder. Lansoprazol oral uygulamadan sonra hızla emilerek plazma tepe konsantrasyonuna 1.7 saatte ulaşır. Mutlak biyoyararlanımı % 80'in üzerindedir.

Lansoprazol %97 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Plazmada ölçülebilen metabolitleri hidroksilli sülfür ve sülfon türevleridir. Lansoprazol karaciğerde sitokrom P₄₅₀ enzim sistemi tarafından spesifik olarak CYP3A ve CYP2C19 izoenzimleri ile metabolize edilir (89).

Yan etkileri omeprazole benzer; asteni, kandidiyazis, diyare, ateş, ödemdir.

2.4.2.2.3.Pantoprazol

Omeprazol ve lansoprazol için belirtilen ilaç etkileşmelerini göstermez. Pantoprazol'un hemen tamamı karaciğerde sitokrom P₄₅₀ enzim sistemi aracılığı ile metabolize olur. Metabolizması, uygulama yolundan (oral veya intravenöz) bağımsızdır. Ana metabolizma yolu, CYP2C19 ile demetilasyon ve bunu izleyen sülfat ile konjügasyondur. Diğer metabolizma yolları, CYP3A4 ile oksidasyonu kapsamaktadır (89).

Pantoprazol metabolitlerinin anlamlı farmakolojik aktivitesi olduğuna dair hiç bir kanıt yoktur. Pantoprazol metabolitleri başlıca renal yolla, kalanı feçes yolu ile atılır.

2.4.2.2.4. Rabeprazol

Rabeprazol sodyum, antikolinerjik ya da H₂ reseptörü antagonisti özellikler göstermeyen ancak H⁺-K⁺-ATP_{az} enziminin salınımını gastrik paryetal hücrelerini salgı düzeyinde inhibe ederek mide asit salgısını baskılayan, salgıyı azaltıcı bileşikler sınıfından (substitüye benzimidazol proton pompa inhibitörü) bir moleküldür.

Rabeprazol; gastrik asit sekresyonunun son basamağını inhibe eder, gastrik paryetal hücrelerde protonlanır, birikir ve aktif sülfonamide dönüştürülür (89).

Rabeprazol, yüksek oranda metabolize olur. Tiyoeater ve karboksilik asit, plazmadaki esas metabolitleridir. Bu metabolitlerin önemli antisekretuar aktivite gösterdiği gözlenmemiştir. Temelde karaciğerde CYP3A4 tarafından metabolitlerine dönüşür. Rabeprazol, uygulaması sonrası ilacın %90'ı temelde tiyoeater karboksilik asid metaboliti halinde idrarla atılır.

2.4.2.2.5.Esomeprazol

Omeprazol'un S-izomeridir ve mide asit sekresyonunu özgün bir etki mekanizmasıyla azaltır. Esomeprazol, paryetal hücrelerdeki asit pompasının spesifik bir

inhibitörüdür. Omeprazolün, hem R hem de S izomerleri benzer farmodinamik aktivite gösterir.

Esomeprazol zayıf bir bazdır. Pariyetal hücre sekretuar kanaliküllerinin asit ortamında aktif formuna çevrilir ve $H^+-K^+-ATP_{az}$ enzimini inhibe eder böylece gerek bazal ve gerekse uyarılmış asit sekresyonunu inhibe eder. Asit sekresyonunun azalmasına bağlı olarak serum gastrin düzeyi yükselir (89).

Esomeprazol aside dayanıksızdır ve bu nedenle ağız yolundan enterik kaplı granüller halinde alınır. Plazma proteinlerine %97 oranında bağlanır ve sitokrom P₄₅₀ sistemi ile tamamen metabolize olur. Metabolizmasının büyük bölümü polimorfik CYP2C19'a bağlıdır.

Esomeprazolun önemli metabolitlerinin mide asit sekresyonuna etkileri yoktur. Oral yoldan alınan esomeprazolun metabolitleri %80 idrarla, geri kalanı feçesle atılır.

2.4.2.2.6. Asit süpresyon derecesi ve başlangıcı

Tüm PPI'lar, ön ilaç olarak pariyetal hücrelerde toplanmakta, pKa değerlerine göre aktive olmaktadır. In vitro çalışmalar ve pKa değerleri, rabeprazolün en hızlı toplanma ve aktif forma dönüşme özelliğine sahip olduğunu göstermiştir (86). Bu, PPI'ların asit süpresyon hızını, etkilemektedir. Rabeprazolün, diğer PPI'lara kıyasla asit sekresyonunu daha erken baskıladığı gözükmemektedir (90).

İlk doz sonrası antisekretuar etki karşılaştırılmış ve rabeprazolün, daha iyi asit kontrolü sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, pH ortalaması ve 24 saatlik pH'ı 4'ün üzerinde tutma yüzdesi, lansoprazol, pantoprazol ve omeprazolün iki formu ile kıyaslandığında rabeprazolde daha yüksek bulunmuş (91).

Buna karşın 72 sağlıklı gönüllüde yapılan başka bir çalışmada, 24 saatlik pH ortalaması ve pH'yı 4'ün üzerinde tutma yüzdesi açısından, lansoprazol 30 mg ve rabeprazol 20 mg arasında fark saptanmamıştır (92).

Başka bir çalışmada, pirozis şikâyeti olan reflü hastalarında, günde bir kez esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg ve rabeprazol 20 mg verilerek, olguların intragastrik pH'a olan etkileri karşılaştırılmış (93). Beşinci gün sonuçları, intragastrik pH kontrolünün, esomeprazol (40 mg/gün) ile diğer PPI'lara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (84). Benzer olarak aynı doz çizelgesiyle, esomeprazol, diğer PPI'larla kıyaslandığında, pH'ı 4'ün üzerinde tutma zaman dilimi bakımından, hem 1. hem de 5. gündeki ölçümlerde, daha etkili olduğu bulunmuştur (93).

Üç randomize kontrollü çalışmada, tek doz IV 40 mg esomeprazolün, IV 40 mg omeprazole göre, asit sekresyonunu daha iyi azalttığı gösterilmiştir. Fakat omeprazol ve esomeprazol, 80 mg yüksek dozlarda intragastrik pH kontrolünde, benzerlik göstermiştir (94). Esomeprazolün IV 40 mg kullanımı 11.8 saat, pantoprazol 40 mg IV infüzyon veya bolus enjeksiyon kullanımı 7.2 saat, intragastrik asit pH'yı 4'ün üzerinde tutmuştur. Bu da esomeprazolün, pantoprazole oranla daha etkili olduğunu göstermektedir (95).

2.4.2.3.Prokinetik ilaçlar

Gecikmiş mide boşalmasıyla birlikte dispepsiye sahip olan hastalarda prokinetik tedavinin rolü sınırlıdır. Bu hastalar postprandial distress sendromunun alt grubunu oluştururlar (96).

Metoklopramid, dopaminerjik ve serotonerjik reseptör antagonisti olarak görev yapar ve üst gastrointestinal hareketi uyarıcı özelliğe sahiptir. QT intervalini uzatabilir ve serum prolaktin düzeyini arttırabilir. Santral sinir sistem yan etkileri, metoklopramid ile tedavi edilen dispepsili hastaların %20'sinde görülebilmektedir (96).

Metoklopramid'in santral sinir sistemi yan etkileri arasında; ajitasyon, anksiyete, uyuyamama, tardif diskinezi, parkinsonizm, akatizi, nöroleptik malign sendrom, distoni sayılabilir (96).

Proton pompa inhibitörleri ve prokinetikler, dispepsinin ilk ampirik tedavisinde kombine olarak kullanılabilirler. Kombine tedavi additif etkilerden faydalanmak amacıyla tercih edilir (96).

2.5. Antioksidanlar ve Oksidatif Stres

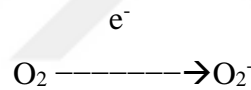
Vücutta serbest radikaller meydana geldiğinde organizmayı oksidatif stresten korumak için antioksidan sistem devreye girer. Birinci savunma mekanizması, peroksidaz ve metal bağlayan proteinlerin süpresyonu ile serbest radikallerin meydana gelmesini önleyen antioksidanlar oluşturur. İkincisini ise C ve E vitamini gibi radikal temizleyici antioksidanların zincir oksidasyonunun başlamasını inhibe etmesi ve zincirleme reaksiyonların yayılımını önlemesi oluşturmaktadır. Üçüncü olarak da hasarı onarma ve eski haline getirmeye çalışan onarıcı ve yeniden yapılandırıcı enzimler (lipazlar, proteazlar, DNA onarıcı enzimler ve transferazlar gibi) rol alırlar (97,98).

2.5.1. Serbest Radikaller

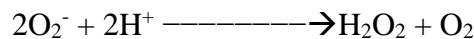
Serbest radikal, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Elektronlar atom veya molekülde genelde eşlenmiş olarak bulunmaları nedeniyle molekül stabildir ve reaktif değildir. Fakat, moleküle bir elektron ilavesi ya da bir elektron kaybı onu reaktif hale getirir. Organizmada serbest radikal atakları sürekli olmaktadır. Fizyolojik şartlarda ve dış etkenlere karşı organizmanın savunmasında belirli oranda oluşan serbest radikaller, içsel mekanizmalarla organizmaya olabilecek zararlı etkileri önler. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, uyarılmış nütrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, peroksizom, NO, endoplazmik retikulum ve plazma membranı olarak sayılabilir (99,102).

Oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşan O_2^- , oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan ve serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan SOD aracılığı ile H_2O_2 'e indirgenir. H_2O_2 , eşlenmemiş elektron içermediğinden tek başına radikal molekül değildir.

H_2O_2 'in hücre içinde metabolizması birkaç şekilde olabilir;

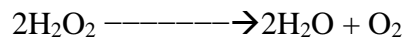


SOD

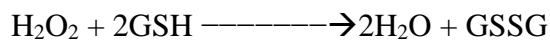


1- H_2O_2 , Katalaz (CAT) veya GPx tarafından toksik olmayan ürünlere dönüştürülür;

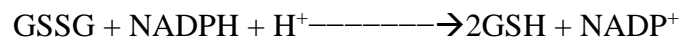
CAT



GPx



GRx



2- H_2O_2 geçiş metallerinin varlığında toksik OH^- radikaline dönüşür (99,102).

Oldukça reaktif ve toksik bir radikal olan OH⁻ radikali, ilk karşılaştığı molekül ile reaksiyona girer. DNA, protein, karbonhidrat ve lipitler gibi makromoleküllerle reaksiyona girerek bu yapılarda oksidatif hasara neden olan OH⁻ radikali, bu etkiyi büyük molekül yapısı ve elektronegativitesi nedeni ile yapar. Makromoleküller hücrelerde kısıtlı miktarlarda bulduklarından bu yapılarda oluşan hasar oldukça önemlidir.

2.5.2.Serbest Radikallerin Biyolojik Hedefleri

- Serbest radikaller hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır;
- Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı,
- DNA'nın tahrip olması,
- Steroid ve YAS pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi,
- Lipid peroksidasyonu zar yapısı ve fonksiyonunun değişmesi,
- Enzim aktivitelerinde ve lipit metabolizmasındaki değişiklikler,
- Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması,
- Protein ve lipitlerle kovalan bağlantılar yapması,
- Mukopolisakkaritlerin yıkımı,
- Proteinlerin tahrip olması ve protein döngüsünün artması,
- Tiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiol/disülfit oranının değişmesi,
- Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterosklerotik değişikliklerin oluşturur.

2.5.3. Lipid Peroksidasyonu

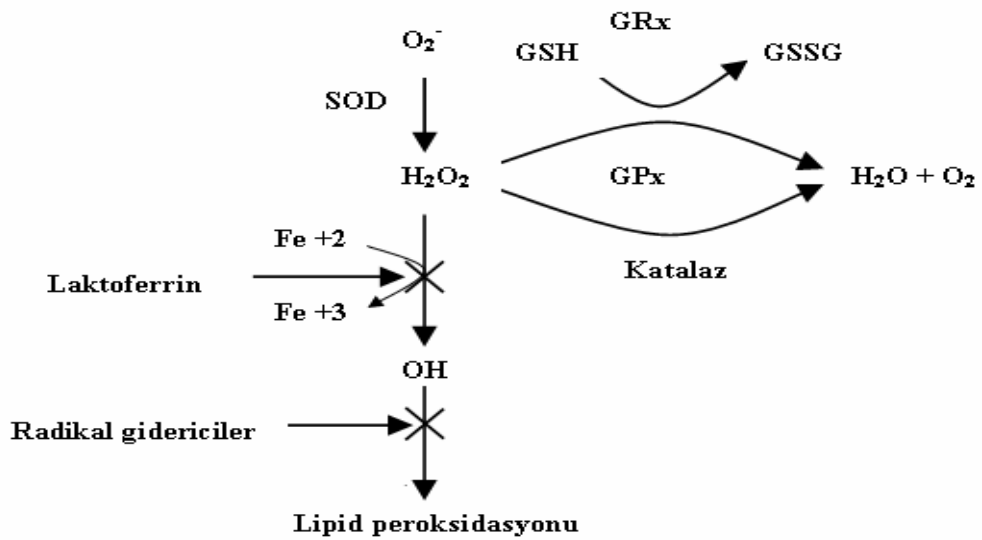
Lipid peroksidasyonunda, lipit hidroperoksitlerini oluşturmak için hücre membran fosfolipidlerindeki poliansatüre yağ asidi (PAYA) ile oksijen radikali reaksiyona girer. Lipidlerin doymamışlık derecesi ile orantılı olarak peroksidasyon şiddeti artar. PAYA'ların oksitlenmesi ile yağ asidi radikali oluşur. Buna oksijenin eklenmesi ile lipid peroksi radikali oluşur. Peroksi radikali zincir reaksiyonunun taşıyıcısıdır. E vitamini ve/veya erdoğsten gibi bir antioksidan tarafından önlenmezse komşu PAYA moleküllerini okside eder (100,101).

Lipid peroksil radikali, lipit radikalinin moleküler oksijen ile etkileşmesi sonucu meydana gelir. Lipid peroksil radikalleri açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine dönüşürlerken, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini

etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarlar. Lipid peroksitlerinin yıkımından oluşan ürünlerden biri malondialdehittir (MDA). Lipid peroksidasyonu membran yapısına direkt olarak ve reaktif aldehytlar üreterek diğer hücre bileşenlerine indirekt olarak zarar verir. Mikroviskozitesi ve membran permeabilitesi ciddi şekilde etkilenir (100,101)

Lipid peroksidasyonu yeni serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Ortamda doymamış yağ asitleri, oksijen ve metal katalizörler bulunduğu sürece lipid peroksidasyonu logaritmik olarak artar. Lipid radikalleri veya MDA gibi peroksidasyon ürünleri aracılığı ile lipid peroksidasyonu, biyolojik membranlarda yaygın hale geldiği zaman hücresel yapı ve fonksiyon hasarları ortaya çıkmaktadır. Yapısal hasarın derecesine göre, plazma membranında akışkanlığın azalması, membran geçirgenliğinin değişmesi, membran potansiyeli azalması, membrana bağlı enzimlerin aktivitesinde azalma gözlenir. Lizozomal ve mitokondrial membranları ilgilendiren ileri derecede lipid peroksidasyonu ile organel içeriğinin hücre içine salınması sonucunda proteoliz hızlanır ve doku hasarının derecesi artar. Membran geçirgenliğinin bozulması ile protein sentezi için çok önemli olan potasyum ve magnezyum iyonlarının konsantrasyonları değişir ve buna bağlı olarak protein sentezinde inhibisyon gerçekleşir (100).

Şekil 4 : Antioksidan Savunma Mekanizması



2.5.4. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

SOR'un oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere organizmayı koruyan "Antioksidan savunma sistemi", 4 yolla etki göstermektedir:

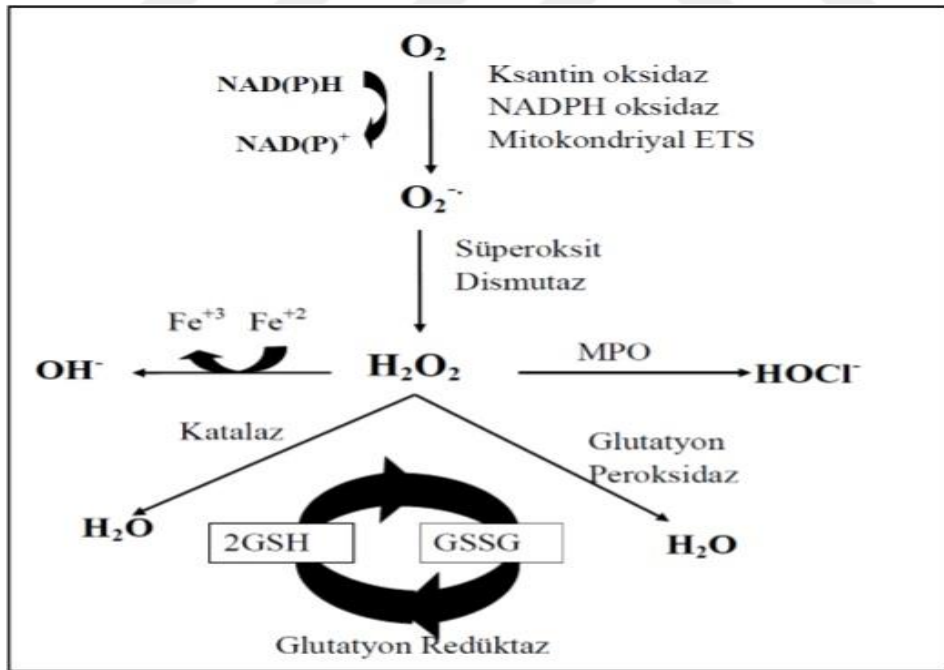
1- Süpürücü etki; SOR'u etkileyerek onu tutma ve yok etmesidir. Antioksidan enzimler ve küçük moleküller bu yolla etki gösterirler.

2- İnaktif şekle dönüştürücü etki; SOR ile etkileşip ona bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltmasıdır. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptir.

3- Zincir kırıcı etki; serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkidir. Hemoglobin, serüloplazmin ve minerallerin etkileri bu yollardır.

4- Onarıcı etki; serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması şeklindedir. Bu etkileri geliştirebilen endojen ve eksojen antioksidanlar mevcuttur.

Şekil 5 : Antioksidan enzimlerin katalizlediği reaksiyonlar



2.5.5. Antioksidan Enzimlerin Sınıflandırılması

Antioksidanlar çeşitli kriterlere göre gruplandırılabilirler (98);

1. Yapılarına göre;

- Enzim karakterli olan antioksidanlar
- Enzim karakterli olmayan antioksidanlar

2. Kaynaklarına göre;

- Organizmaya ait olanlar (endojen antioksidanlar)
- Dışardan alınanlar (eksojen antioksidanlar)

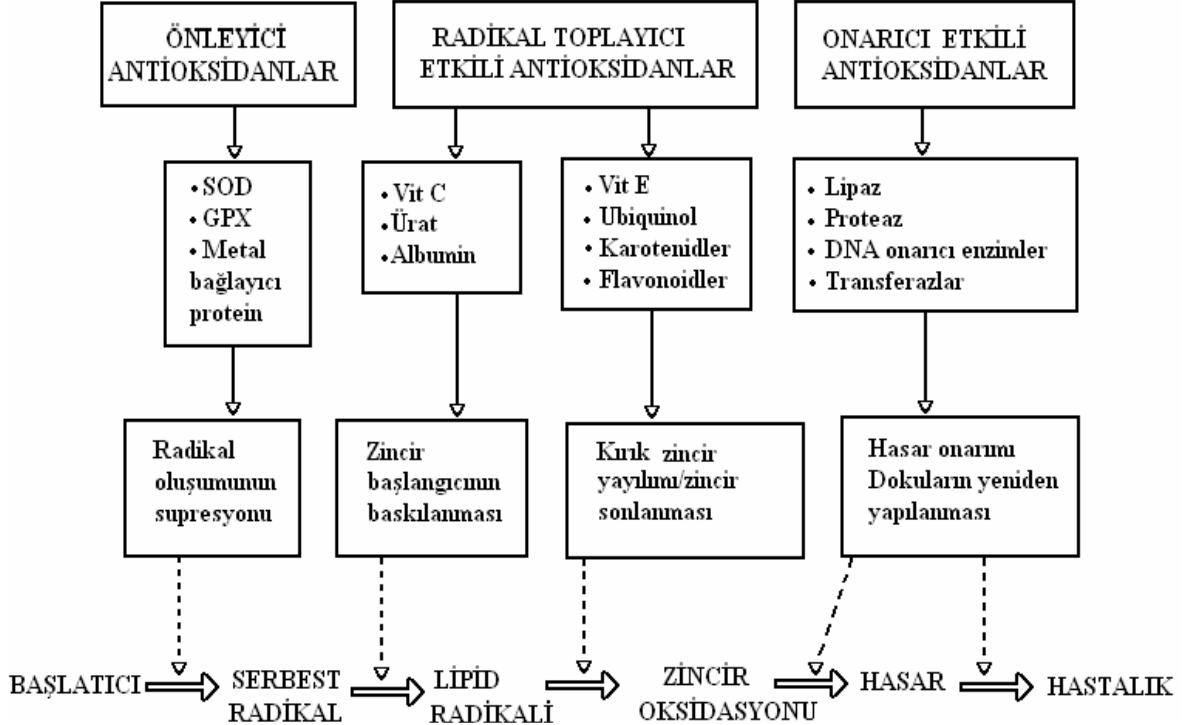
3. Çözünürlüklerine göre;

- Suda çözünenler
- Lipidlerde çözünenler

4. Yerleşimlerine göre;

- Hücre içinde bulunanlar
- Plazma ve diğer ekstrasellüler sıvılarda bulunanlar

Şekil 6 : Antioksidan gruplar ve görevleri (97,98)



2.5.5.1. Enzim Karakterli Antioksidanlar

2.5.5.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD, EC 1.15.1.1.)

Süperoksit Dismutaz, 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanmıştır. Bu enzim; süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Hidrojen peroksit, daha sonra glutatyon peroksidaz ve katalaz enzimi aracılığı ile etkisiz hale getirilmektedir (Şekil 4) (103).

Organizmada SOD'un iki tipi bulunmaktadır. Bunlar, sitozolde bulunan dimerik, Cu ve Zn ihtiva eden izomer (Cu-Zn SOD) ile mitokondride bulunan tetramerik Mn ihtiva eden izomerlerdir (Mn SOD). Genel olarak hücrede bol bulunan izomer sitozolik Cu-Zn SOD'dur. Cu-Zn SOD, 21. Kromozomda, Mn SOD ise 6.kromozomda lokalizedir (104).

SOD enziminin fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku paO_2 artışı ile artar. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit radikali üretimi olmasına rağmen bu enzim sayesinde hücre içi süperoksit düzeyi düşük tutulur. SOD'un hücre dışı aktivitesi çok düşüktür (104).

SOD, fagosite edilmiş bakterilerin hücre içinde etkisiz hale getirilmesinde de rol oynar. Bu yüzden SOD, granülosit fonksiyonu için çok önemlidir. Lenfositlerde de granülositlerden daha fazla miktarda SOD bulunmaktadır. SOD enziminin yüksek katalitik aktivitesi nedeniyle hücrelerde süperoksit birikimine izin verilmez. Ancak çeşitli patolojik durumlarda süperoksit yapımının artması durumunda, süperoksite özgü tepkimeler görülmeye başlar (104).

Süperoksit metal iyonlarını indirgeyerek bağlı oldukları proteinlerden salınımına neden olur, kofaktörlerin oksidasyon düzeylerini bozar, metal iyonlarının katıldığı hidroksil radikali yapım tepkimelerini hızlandırır. Diğer radikallere göre daha az reaktif olsa da, süperoksit; indirgenmiş nükleotidleri, bazı amino asitleri ve antioksidan bileşikleri (glutatyon, askorbik asit, tokoferol) oksitler (104).

Süperoksitin, hücre zarı hidrofobik ortamında daha uzun ömürlü ve çözünürlüğü daha fazladır. Zar fosfolipidleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidroperoksit radikalini (H_2O_2) oluşturur. Bu radikal de çok reaktif olup, hücre zarında lipid peroksidasyonunu başlatabilir ve tokoferol gibi antioksidanları oksitleyebilir (104,105,106,107).

Cu-Zn SOD'un spesifik aktivitesi, Down sendromlu hastaların eritrositlerinde yüksek, prematürelere ve yaşlıların eritrositlerinde ve psöriyazisli hastaların lökositlerinde ise düşük bulunmuştur.

Birçok çalışmada SOD seviyesinin değişkenlik gösterdiği bulunmuştur. Kalavacherla ve arkadaşları (108) ile Bae ve arkadaşları (109), düşük SOD seviyeleri; Olivieri ve arkadaşları (110) ise değişmemiş SOD seviyeleri bulmuştur.

2.5.5.1.2. Katalaz (EC, 1.11.1.6)

Katalaz, 4 tane hem grubu bulunduran hemoproteindir. Her alt birim ayrıca bir molekül NADPH içerir. Bu molekül enzimin kararlılığında rol oynamaktadır. Enzim, sitokrom sistemi içeren oksijenli solunum yapan tüm hücrelerde mevcuttur. Katalaz esas olarak peroksizomlarda olmak üzere endoplazmik retikulum ve sitozolde yoğundur.

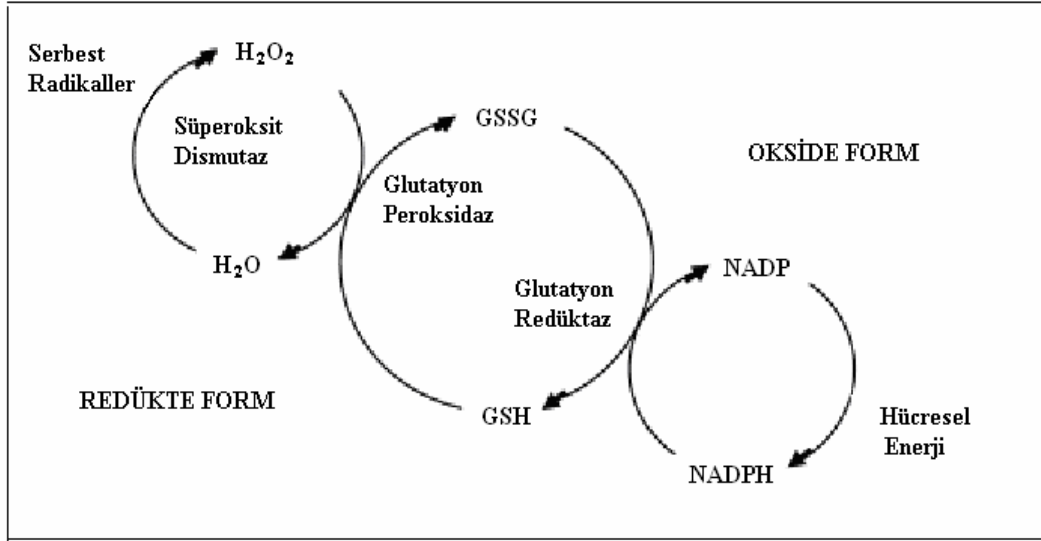
Aktivitesi; karaciğer, böbrek, miyokard, çizgili kaslar ve eritrositlerde yüksektir. Görevi, hidrojen peroksiti oksijen ve suya parçalamaktır. Peroksidaz aktivitesine sahip oluşuna ek olarak; bu enzim bir molekül hidrojen peroksiti elektron verici bir substrat olarak kullanırken, diğer hidrojen peroksiti de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanır (111).

2.5.5.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px, EC 1.11.1.9)

Glutasyon Peroksidaz enzimi (GSH-Px), hidrojen peroksit ve lipit hidroperoksitlerinin parçalanmasını (lipit peroksidasyonunda zincir kırıcı etki) katalizler. Glutasyon peroksidaz enzimi reaksiyon esnasında redükte glutasyonu (GSH) elektron akseptörü olarak kullanır ve sonuçta oluşan okside glutasyon (GSSG) NADPH bağımlı glutasyon redüktaz enzimi tarafından rejenere edilir.

Glutasyon (γ -glutamil sisteinil glisin, GSH); serbest sülfidril gruplu bir tripeptittir. Glutasyon peroksidazın katalizlediği reaksiyonla, membran lipitlerinin ve hemoglobinin peroksitlerle oksidasyonuna karşı koyulur. Bu reaksiyon hemoglobinin methemoglobine oksidasyonunu azaltarak eritrositin ömrünü uzatır (112,113).

Şekil 7 : Glutasyon Döngüsü (98)



Fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLGSH-Px), membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E'nin yetersizliğinde membranı peroksidasyona karşı korur. GSH-Px'in fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önler.

GSH-Px, eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır.

Eritrosit GSH-Px aktivitesi yaşlılarda ve Down sendromlu hastalarda yüksek, prematürelde ise düşük bulunmuştur. Lökosit GSH-Px aktivitesi yaşlılarda ve hipertansiyonlu hastalarda yüksek bulunmuştur.

2.5.5.1.4. Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksitin vazodilatör, platelet adhezyonu ve agregasyonu, sınırlı nötrofil aktivasyonu etkileri vardır. Süperoksitin düşük hücre düzeylerinde etkilidir. Endotelial yüzey ile lökositler arasındaki adhezyonu azaltır. NO'nun hemproapoptotik hem de antiapoptotik etkileri olduğu bildirilmiştir.

Güçlü bir oksidan ajan olan peroksinitrit ($OONO^-$), NO'nun O_2^- ile reaksiyona girmesi ile oluşur. $OONO^-$, nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerinde apoptozise yol açar. NO, molekülü inflamatuvar bozukluklarda ve nörodejeneratif durumlarda artar. NO, fizyolojik ve patolojik süreçlerin önemli bir biyolojik habercisidir. L-arginin'den NOsentaz yardımıyla NADPH ve O_2^- 'ye bağlı süreçlerde meydana gelir (114,115).

2.5.6. Kilolu ve Obezlerde Oksidatif Stres

Obezlerde oksidatif stres oluşturan birçok olası mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar hiperglisemi, yükselmiş lipit düzeyleri, yetersiz antioksidan enzim seviyeleri, kronik enflamasyon, aşırı lökosit infiltrasyonu ve aktivasyonu, endotelial SOR üretimi, aşırı Renin-Anjiotensin Sistem hormon üretimi ve hiperleptinemi gibi durumların her birinde ya direkt SOR artışına ya da antioksidan seviyesini azaltarak oksidatif strese yol açarlar. Obezite, bunların bir kısmına veya tamamına katkıda bulunmasına bağlı olarak sistemik oksidatif strese sebep olur (116).

Birçok çalışmada oksidatif stres ve obezite arasında pozitif doğrusal bir ilişki gösterilmiştir. Hem BMI hem de bel çevresi direkt olarak plazma ve idrar oksidatif stres belirteç düzeyleri ile ilişkilidir (116,117).

Özellikle santral obezite, sistemik oksidatif stresle ilişkilidir. Obez bireyler, obez olmayan bireyler ile karşılaştırıldığında obez bireylerin trigliserid, insülin, sistolik kan basıncı gibi kümelenmiş kardiyovasküler risk faktörlerine sahip oldukları saptanmış, oksidatif stres belirteçlerinin her iki cinsten de önemli ölçüde yükselmiş olduğu bulunmuştur (116,118)

Obez hastalarda oksidatif stresi düşürücü ve potansiyel hastalığı engelleyici müdahalelere ihtiyaç vardır. Bunlar arasında diyet, farmakolojik yaklaşım ve obezite cerrahisi bulunmaktadır. Ancak en etkin müdahale obezite cerrahisidir. Obezite cerrahisi, yağ oranını azaltarak egzersiz kapasitesini artırıp glisemik kontrolü sağlaması, enflamatuvar sitokinleri ve kan lipitlerini azaltarak oksidatif stresi azaltır (116,117).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Verilerin Toplanması

Bu çalışmada, Fakülte Etik Kurulu onayı (30.11.2015, Karar no:08, Protokol no:215) alınarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Ameliyathanesi'nde Kasım 2015 - Kasım 2016 tarihleri arasında standart genel anestezi altında laparoskopik cerrahi işlem geçirecek hastaların mide sıvısı pH'nın ölçülmesi, volümün belirlenmesi ve mide sıvısında antioksidan enzimlerden Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Katalaz (CAT) ve Süperoksit Dismutaz (SOD) düzeylerinin ölçülmesi planlandı.

Belirtilen tarihler arasında laparoskopik cerrahi işlem geçirecek hastalar, rastgele yöntemle seçildi. Hastalara araştırmanın amacı, yöntemi ve beklenen yararları hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapıldı. Bilgilendirme Onam Formu'nu imzalayan gönüllü hastalar çalışmaya alındı. Çalışmayı reddeden ve cerrahi komplikasyon gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Araştırmada oluşturulan çalışma formuna olguların yaşı, boyu, kilosu, Tablo 4'e göre BMI'si, açlık süresi, ASA grubu, geçirecekleri laparoskopik cerrahi işlem, operasyon süresi ve uygulanan premedikasyonlar kaydedildi.

Tablo 4 : BMI sınıflandırılması

BMI Sınıflandırılması		
BMI	Normal	18-24,9 kg/m ²
	Kilolu	25-29,9 kg/m ²
	Obez (Sınıf 1)	30-34,9 kg/m ²
	Obez (Sınıf 2)	35-39,9 kg/m ²
	Morbid Obez	> 40 kg/m ²

Mide sıvısı alınamayan hastaların; mide sıvı volümleri, pH değerleri ve antioksidan enzim düzeyleri "0" olarak kabul edildi ve bu şekilde değerlendirmeye alındı.

3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Premedikasyon türüne göre Tablo 5’te gösterildiği şekilde gruplara ayrıldı;

Tablo 5 : Premedikasyon türüne göre hastaların gruplandırılması

Hasta Grupları		
Hasta Grubu	1.Grup	Metoklopramid+Famotidine
	2.Grup	Metoklopramid+Pantoprazol
	3.Grup	Pantoprazol
Kontrol Grubu	4.Grup	Premedikasyon Uygulanmayan

3.2.1. Hasta Grubu

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde elektif laparoskopik cerrahi işlem geçirecek olan, ASA (Amerikan Anestezi Derneği) 1-2 grubu, BMI>25 kg/m² olan, 18-65 yaşlarındaki erkek ve kadın toplam 75 hasta çalışmaya dahil edildi. ASA 3 ve üzeri olan hasta grubu, genel anestezi alamayacak hastalar, beraberinde başka batın cerrahisi geçirecek hastalar, sepsis ve/veya peritoniti olan hastalar ve majör kanama ve/veya pıhtılaşma bozukluğu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta grubunun yaş ortalaması 43,21±13,226’dır.

3.2.2. Kontrol Grubu

Elektif laparoskopik cerrahi işlem geçirecek olan, ASA (Amerikan Anestezi Derneği) 1-2 grubu, BMI>25 kg/m² olan, 18-65 yaş erkek ve kadın, premedikasyon uygulanmayan 25 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Kontrol grubunun yaş ortalaması 43,80±11,143’tür.

3.3. Örneklerin Alınması

Bilgilendirilmiş, onamlı ve gönüllü hastalara standart genel anestezi uygulanmasını takiben orogastrik veya nazogastrik sonda takılarak entübasyon sonrasında ve operasyon bitiminde olmak üzere iki kez mide içeriği aspire edilerek saklama kabına alındı. Alınan

tüm örnekler, bekletilmeksizin gerekli analizlerin yapılması için biyokimya laboratuvarına gönderildi.

3.4. Örneklerin Analizi

Tüm hasta gruplarından alınan örnekler, pH'ları ölçülünceye kadar +4°C'de muhafaza edildi. pH metre (HI 255 pH meter/mV EC/TDS/NaCl) ile pH'ları ölçülüp kaydedildi. Daha sonra uygun şartlarda iki ayrı Ependorf tüpüne konulup -80 °C'de çalışma zamanına kadar bekletildi. Tüm örnekler toplandıktan sonra hepsi analiz öncesi +4 °C'de erimeye bırakıldı. Eriyen örnekler, ısı dereceleri muhafaza edilerek cam tüplere konuldu. Örnekler soğuk %1.15 M KCl eklendi. Örnekler 16.000 devir/dakika hızda 3 dakika süreyle homojenize edildi. Enzim aktivite kaybı olmaması için örnekler buz dolu küvete yerleştirildi. Daha sonra homojenatlar 14.000 x rpm'de +4°C 45 dakika soğuk santrifüj edilerek süpernatantlar ependorf tüplere ayrıldı. Bu ayrılan süpernatantlardan SOD, GPx, CAT enzim parametreleri çalışıldı.

3.4.1. Kullanılan araç gereçler

1. Buzdolabı (Profilo, Germany)
2. Derin Dondurucu (New Brunswick Scientific-C54285, USA®)
3. pH metre (HI 255 pH meter/mV EC/TDS/NaCl)
4. Biyokimya Otoanalizörü (Abbott Architect c16000, USA®)
5. UV-1601 Spektroformetre (Shimadzu Corp.,Kyoto,Japan)
6. Triton X-100 (Sigma-Aldrich)
7. 0,066 M Hidrojen Peroksit (H₂O₂, Fosfat Tampon Solüsyonlu)
8. NBT (Nitro Blue Tetrazolium Chloride)
9. Otomatik multipipetler (Gilson, Germany)
10. 5 cc enjektörler

3.4.2. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px/GPx) Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi

Glutatyon Peroksidaz enzim aktivitesi için yapılan testin prensibi, NADPH'nın 340 nm'de NADP⁺ye oksidasyonunun azalan absorbansta izlenmesi esasına dayanır. Oksidasyon sonucu oluşan NADP⁺, indirekt olarak Glutatyon Peroksidaz enzim aktivitesini vermektedir.

Glutasyon Peroksidaz enzim aktivitesi; Glutasyon Redüktaz, Glutasyon ve NADPH içeren karışıma H₂O₂ eklenmesiyle gerçekleşen enzimatik reaksiyonla ölçüldü. Testte NADPH'ın NADP⁺'ye oksitlenme oranı direkt olarak Glutasyon Peroksidaz enzim aktivitesi ile ilişkilidir. Absorbanstaki değişim Shimatzu UV-1601 Spektrofotometre kullanılarak monitörize edildi (119).

Sonuçlar Ünite/mililitre olarak belirtildi.

3.4.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi

Süperoksit dismutaz (SOD), oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin H₂O₂ ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Bu yöntem, ksantin ve ksantin oksidaz (XO) kullanılarak oluşturulan süperoksit radikallerinin Nitro Blue Tetrazolium Chloride (NBT) ile meydana getirdiği kırmızı renkli formazan boyasının 505 nm dalga boyunda verdiği OD'nin (optik dağılım) okunması esasına dayanmaktadır. Sonuçta oluşan kırmızı rengin OD' si SOD yokluğunda oluşan renge göre azalır. Bu aradaki farkın belirlenmesiyle SOD aktivitesi ölçülür (120).

Elde edilen sonuçlar Ünite/mililitre olarak belirtildi.

3.4.4. Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi

Beutler metoduna göre spektrofotometrik olarak 240 nm dalga boyunda hidrojen peroksit (H₂O₂) yoğunluğunun azalması esasına dayanan bir yöntemdir.

Fosfat tamponu içerisinde (pH:7.40'da) hazırlanıp 240 nm absorbans veren H₂O₂çözeltisinin içine numune ilave edildiğinde, numunede bulunan Katalaz (CAT) enzimi H₂O₂'yi parçalayarak moleküler oksijen ve su oluşturur. Bu arada absorbans azalması monitörden takip edilip grafiğin eğiminden aktivite hesabı yapılır. Hidrojen Peroksit yoğunluğunda azalma direkt olarak Katalaz (CAT) enzim aktivitesini ifade eder. Absorbanstaki değişim Shimatzu UV-1601 Spektrofotometre kullanılarak monitörize edildi (121).

Sonuçlar Ünite/mililitre olarak belirtildi.

3.5. Postoperatif Takip ve Gözlem

Ekstübasyon sonrası tüm hastalar ameliyat odasında ve postoperatif bakım odasında olası postoperatif yan etkiler açısından gözlemlendi ve gelişen yan etkiler kaydedildi. Postoperatif bulantı kusmanın değerlendirilmesi açısından tüm hastalarda Tablo 6'daki

Postoperatif Bulantı Kusma Skalası (PONV Scale) kullanıldı ve bu skalaya göre hastalar postoperatif 10., 20., 30. ve 60. dakikalarda değerlendirildi ve sonuçlar kaydedildi.

Tablo 6 : Bulantı Kusma Skalası (PONV Scale)

Bulantı Kusma Skalası (PONV Scale)	
<i>Bulantı yok</i>	0
<i>Hafif bulantı</i>	1
<i>Orta Şiddetli Bulantı</i>	2
<i>Saatte 2'den Az Kusma</i>	3
<i>Saatte 2'den Fazla Kusma</i>	4

3.6. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statics Version 20 paket programı kullanıldı. Analizin tanımlayıcı verilerinin hazırlanmasında frekans, yüzdeler, ortalama, standart sapma parametreleri, minimum ve maksimum değerler kullanıldı.

Biyokimyasal tetkiklerin analizinde F testi, Tamhane's T₂ testi ve Scheffe testi; ortalamaların karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

Bütün analizlerde;

Sign değeri 0,05'ten küçük ise gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu kabul edildi.

($p < 0,05$) (sonuç önemli).

Sign değeri 0,05'ten büyük ise gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı kabul edildi.

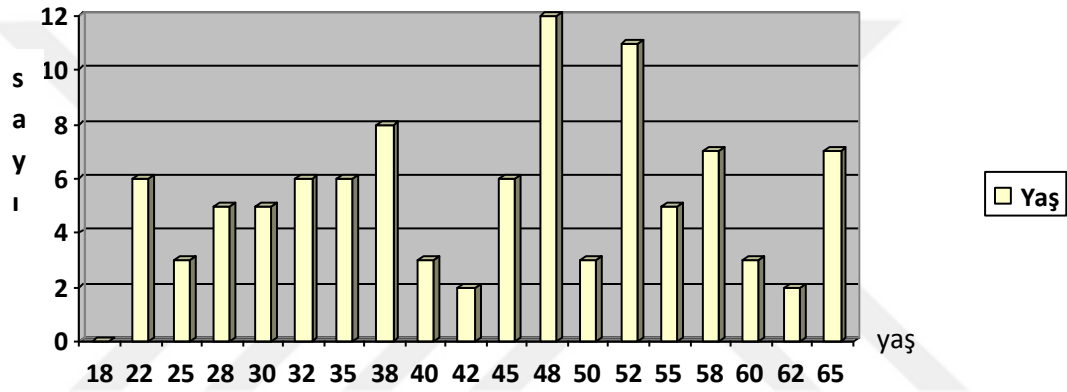
($p > 0,05$) (sonuç önemsiz).

4. BULGULAR

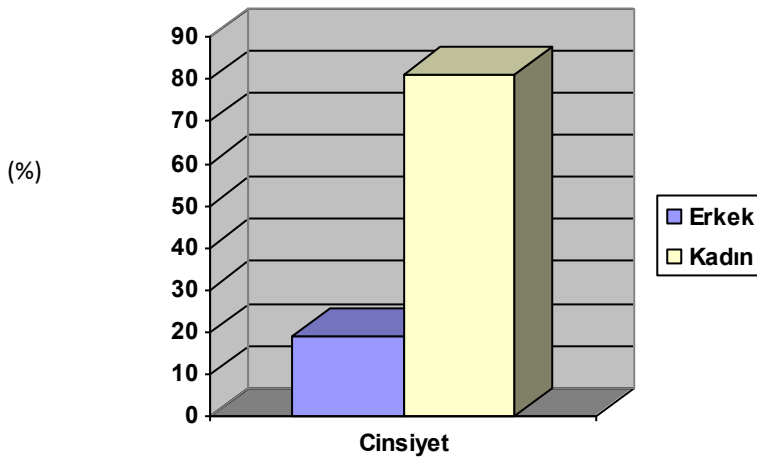
4.1. Demografik Bulgular

Standart genel anestezi altında elektif laparoskopik cerrahi operasyon geçirecek olan gönüllü 75 hasta çalışma grubu olarak, 25 hasta da kontrol grubu olmak üzere toplamda 100 hasta çalışıldı. Hastaların cinsiyet, yaş, BMI'si; ASA grubu, yapılan ameliyatlara, operasyon süreleri, kullanılan premedikasyon ilaçları kaydedildi. Bu verilere ait demografik istatistikler bilgiler Grafik 1,2,3,4,5 ve Tablo 7,8'de gösterilmiştir.

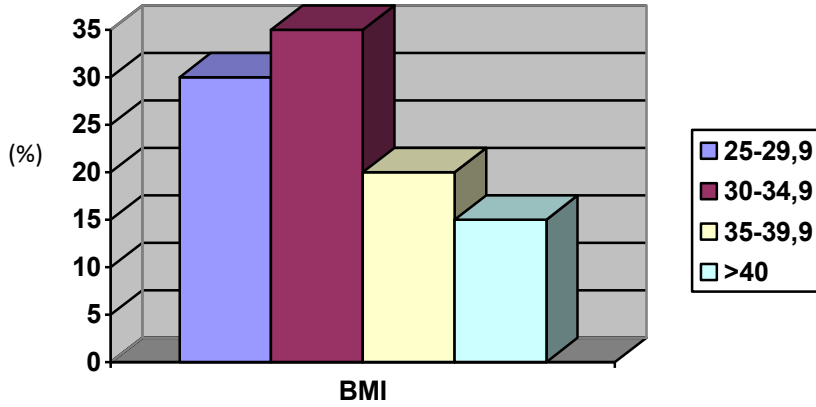
Grafik 1 : Yaşlara göre dağılım



Grafik 2 : Cinsiyete göre dağılım



Grafik 3 : BMI'ye göre dağılım

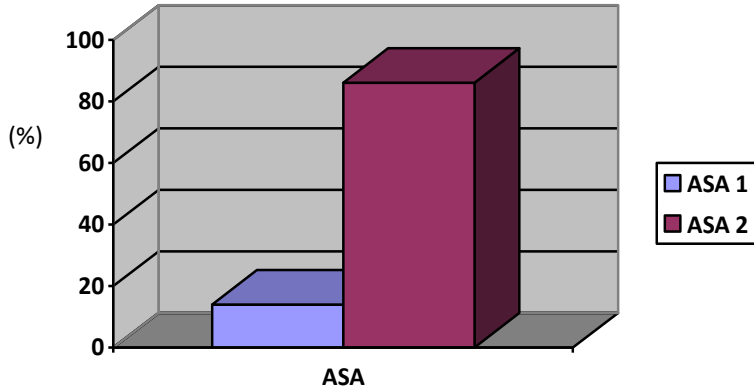


Tüm hastalar için yaş ortalaması $43,36 \pm 12,685$ olup Grafik 1'de gösterilmiştir.

Grafik 2'de gösterildiği üzere tüm gruplarda kadın hastaların sayısı (n=81), erkek hastaların sayısından (n=19) fazla olup kadın erkek oranı (K/E) 4,26'dır.

Grafik 3'te gösterildiği şekilde BMI'si $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ olan hastaların sayısı 30 olup tüm hastaların %30'unu oluştururken, bu oran $30-34,9 \text{ kg/m}^2$ olanlar %35'ünü (n=35), $35-39,9 \text{ kg/m}^2$ olanlarda %20'sini (n=20) ve $>40 \text{ kg/m}^2$ olanlar ise %15'ini (n=15) oluşturmaktadır.

Grafik 4 : ASA grubuna göre dağılım



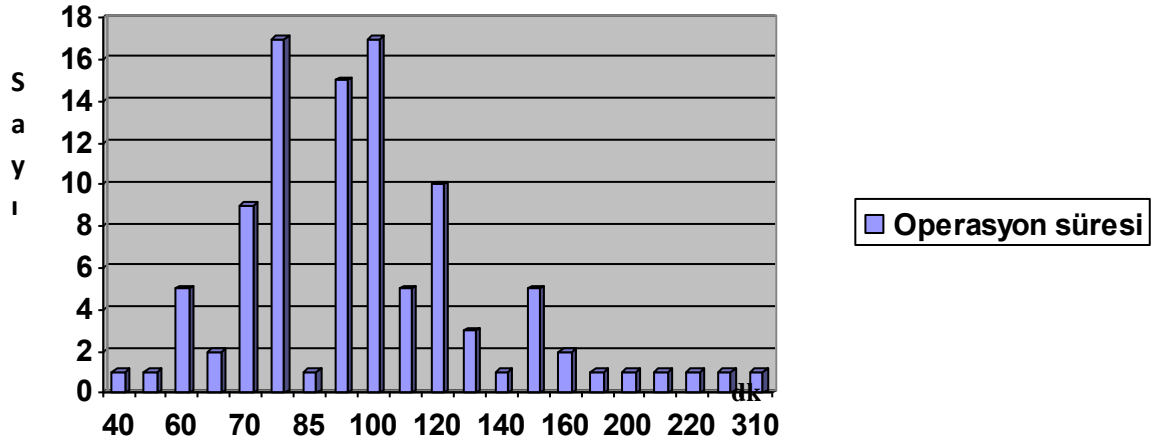
Acil cerrahi vakalar, ASA 3 ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastalarda Grafik 4'te gösterildiği gibi ASA 2 grubu olan hasta sayısı 86, ASA 1 grubu olan hastaların sayısı ise 14 olup ASA 1/ASA 2 oranı 0,16'dır.

Tablo 7 : Operasyon türüne göre dağılım

Ameliyatlar	Hastalar	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Lap.Kolesistektomi	49	49
Lap.Sleeve Gastrektomi	17	17
Diagnostik Laparoskopi	9	9
Lap.Kistektomi	7	7
Lap.Sürrenalektomi	3	3
Lap.Tubal Blokaj	2	2
Lap.Nissen Fundoplikasyonu	2	2
Lap.Histerektomi	2	2
Lap.Appendektomi	1	1
Lap.Bilateral Ooferektomi	1	1
Lap.Gastrektomi	1	1
Lap.İnsizyonel Herni	1	1
Lap.Nefrektomi	1	1
Lap.Salfenjektomi	1	1
Lap.TAH+BSO	1	1
Lap.Tubal Rekanalizasyon	1	1
Lap.Üreterolitotomi	1	1

Laparoskopik kolesistektomi işlemi yapılan hastalar (n=49), tüm hastalar içerisinde en çok yer alan (%49) hastalar olup bunu Laparoskopik Sleeve Gastrektomi (n=17, %17) yapılan hastalar takip etmektedir. Bunların dışında daha az sıklıkta Tablo 7’de sayı ve yüzdeleri belirtilen diğer operasyon türleri yer almaktadır.

Grafik 5 : Operasyon süresine göre dağılım



Tüm hastalarda yapılan cerrahi işlemlerin süresi Grafik 5’te gösterilmiştir. Operasyon sürelerine baktığımızda en kısa süren işlem 40 dakika, en uzun süren cerrahi işlem ise 310 dakika olmuştur. Ortalama operasyon süresi $103,40 \pm 40,657$ dakikadır.

Tablo 8 : Tüm hasta gruplarına ait demografik bilgiler

	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup
Cinsiyet (E/K)	4/21	4/21	4/21	7/18
Yaş (yıl)	40,36±12,45	46,92±12,63	42,36±14,18	43,80±11,14
BMI (kg/m²)	36,33±9,00	34,26±9,51	32,66±8,17	33,31±10,12
Operasyon süresi (dk)	101,40±51,18	108,40±37,85	107,60±34,79	96,20±38,11

Demografik veriler değerlendirildiğinde, tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

4.2. Biyokimyasal Bulgular

4.2.1.pH değerleri

Tüm hasta gruplarında entübasyonda alınan mide sıvısında ölçülen pH değeri pH₁, ekstübasyonda alınan mide sıvısında ölçülen pH değeri pH₂ olarak tanımlanmış olup Tablo 9, 10, 11, 12 ve Grafik 6’de gösterilmiştir. Mide sıvısı alınamayan hastalarda pH değeri “0,00” kabul edilip bu şekilde değerlendirmeye alındı.

Tablo 9 : Gruplara göre tüm hastaların pH₁ değerlerinin dağılımı

pH ölçümleri	n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Ölçülen	
					Minimum	Maximum
<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	25	3,7912	3,83497	0,00	4,00	8,49
<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	25	2,3172	3,50881	0,00	5,77	9,05
<i>Pantoprazol</i>	25	3,8496	3,30440	0,00	5,03	8,44
<i>Kontrol</i>	25	2,2632	0,86706	0,00	1,20	4,00

*p=0,116

1) 2.Gruptaki hastaların 17’sinde (%68), 1.Gruptaki hastaların 12’sinde (%48), 3.Gruptaki hastaların 10’unda (%40) mide sıvısı alınamadığından pH₁ değeri “0,00” kabul edildi. Bu nedenle tüm hastaların pH’ları ortalamaya dahil edildiğinde, ortalama pH₁ değerlerinde belirgin düşme görülmektedir.

2) Ortalama pH₁ değerlerine bakıldığında, Grup 3’te pH:3,8496±3,30 ile pH₁ düzeyi en yüksek (alkali) ölçülürken, bunu sırasıyla pH:3,7912±3,83 ile 1.Grup, pH: 2,3172±3,50 ile 2.Grup takip etti, 4.Grupta ise pH:2,2632±2,26 ile en düşük (asidik) düzeyde ölçüldü.

3) Tüm hastalar ortalamaya alındığında; ortalama pH₁ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak pH₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,116).

Tablo 10 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda pH₁ değerlerinin dağılımı

pH ölçümleri		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
pH ₁	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	13	7,4446	0,9919	5,00	8,49
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	8	7,2413	1,2089	5,77	9,05
	<i>Pantoprazol</i>	15	6,4160	1,0373	5,03	8,44
	<i>Kontrol</i>	24	2,3575	0,7433	1,20	4,00

* p=0,018

1) Mide sıvısı alınan tüm gruplarda ölçülen pH₁ değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

2) Ortalama pH₁ değerlerinin; 1.Grupta pH:7,4446±0,99 ile pH₁ düzeyi en yüksek (alkali) ölçülürken, bunu sırasıyla pH:7,2413±1,20 ile 2.Grup, pH:6,4160±1,03 ile 3.Grup takip etti, 4.Grupta ise pH:2,3575±0,74 ile en düşük (asidik) düzeyde ölçüldü.

3) 1., 2. ve 3.Grup kendi içinde karşılaştırıldığında; ortalama pH₁ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak pH₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,257).

4) Tüm hastalar ortalamaya alındığında; ortalama pH₁ değerleri açısından Kontrol grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak pH₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,018).

Tablo 11 : Gruplara göre tüm hastaların pH₂ değerlerinin dağılımı

pH ölçümleri		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Ölçülen Minimum	Maximum
pH ₂	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	25	2,5204	3,75769	0,00	7,30	8,44
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	25	3,4100	3,94968	0,00	7,03	8,73
	<i>Pantoprazol</i>	25	3,7632	3,57316	0,00	5,20	8,22
	<i>Kontrol</i>	25	1,7776	1,49399	0,00	1,53	5,56

* p=0,154

1) 1.Gruptaki hastaların 17'sinde (%68), 2.Gruptaki hastaların 14'ünde (%56), 3.Gruptaki hastaların 11'inde (%44) mide sıvısı alınmadığından pH₂ değeri "0,00" kabul edildi. Bu nedenle tüm hastaların pH₂'ları ortalamaya dahil edildiğinde, ortalama pH₂ değerlerinde belirgin düşme görülmektedir.

2) Ortalama pH₂ değerlerine bakıldığında; 3.Grupta pH:3,7632±3,57 ile pH₂ düzeyi en yüksek (alkali) ölçülürken, bunu pH:3,4100±3,94 ile 2.Grup, pH: 2,5204±3,75 ile 1.Grup takip etti, 4.Grupta ise pH:1,7776±1,49 ile en düşük (asidik) düzeyde ölçüldü.

3) Tüm hastalar ortalamaya alındığında; ortalama pH₂ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak pH₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,154).

Tablo 12 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda pH₂ değerlerinin dağılımı

pH ölçümleri		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
pH ₂	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	8	7,8762	0,4493	7,30	8,44
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	11	7,7500	0,6644	7,03	8,73
	<i>Pantoprazol</i>	14	6,9486	0,9944	5,20	8,22
	<i>Kontrol</i>	17	2,4847	0,7065	1,53	3,53

* p=0,008

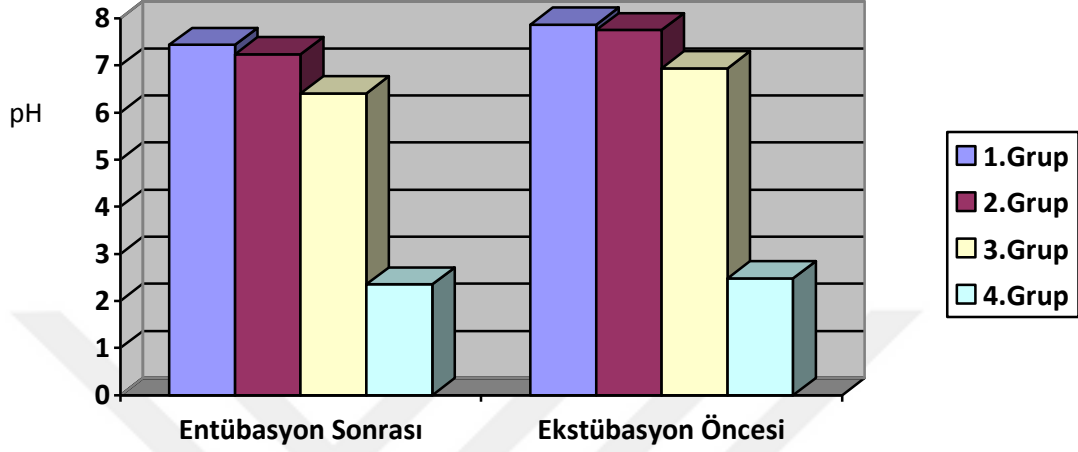
1) Mide sıvısı alınan tüm hasta gruplarında ölçülen pH₂ değerleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

2) Ortalama pH₂ değerleri; 1.Grupta pH:7,8762±0,44 ile pH₂ düzeyi en yüksek (alkali) ölçülürken, bunu sırasıyla pH:7,7500±0,66 ile 2.Grup, pH:6,9486±0,99 ile 3.Grup takip etti, 4.Grupta ise pH:2,4847±0,70 ile en düşük (asidik) düzeyde ölçüldü.

3) 1., 2. ve 3.Grup kendi içinde karşılaştırıldığında; ortalama pH₂ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak pH₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,431).

4) Tüm hastalar ortalamaya alındığında; ortalama pH₂ değerleri açısından Kontrol grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak pH₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,008).

Grafik 6 : Graplara göre pH değışimleri



4.2.2. Mide sıvısı volümüne ilişkin değerler

Tüm hasta gruplarında entübasyonda alınan mide sıvısı miktarı Volüm₁, ekstübasyonda alınan mide sıvısı miktarı Volüm₂ olarak tanımlanmış olup Tablo 13, 14 ve Grafik 7’de gösterilmiştir.

Tablo 13 : Graplara göre Volüm₁ miktarının dağılımı

Volüm değerleri (cc)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Volüm ₁	Metoklopramid+ Famotidin	25	4,28	4,920	0,00	14
	Metoklopramid+ Pantoprazol	25	2,88	5,578	0,00	20
	Pantoprazol	25	6,36	8,902	0,00	40
	Kontrol	25	15,96	9,213	0,00	40

* p=0,000

1) Ortalama Volüm₁ değerlerine bakıldığında; 4.Grupta 15,96±9,21 cc ile Volüm₁ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 6,36±8,90 cc ile 3.Grup, 4,28±4,92 cc ile 1.Grup takip etti, 2.Grupta ise 2,88±5,57 cc ile en düşük düzeyde ölçüldü.

2) 1., 2. ve 3.Grup kendi içinde karşılaştırıldığında; ortalama Volüm₁ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak Volüm₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,118).

3) Tüm hastalar ortalamaya alındığında; ortalama Volüm₁ değerleri açısından kontrol grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak Volüm₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,000).

Tablo 14 : Gruplara göre Volüm₂ miktarının dağılımı

Volüm değerleri (cc)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Volüm ₂	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	25	4,56	7,422	0,00	20
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	25	5,68	6,963	0,00	20
	<i>Pantoprazol</i>	25	6,04	6,949	0,00	25
	<i>Kontrol</i>	25	13,72	15,813	0,00	60

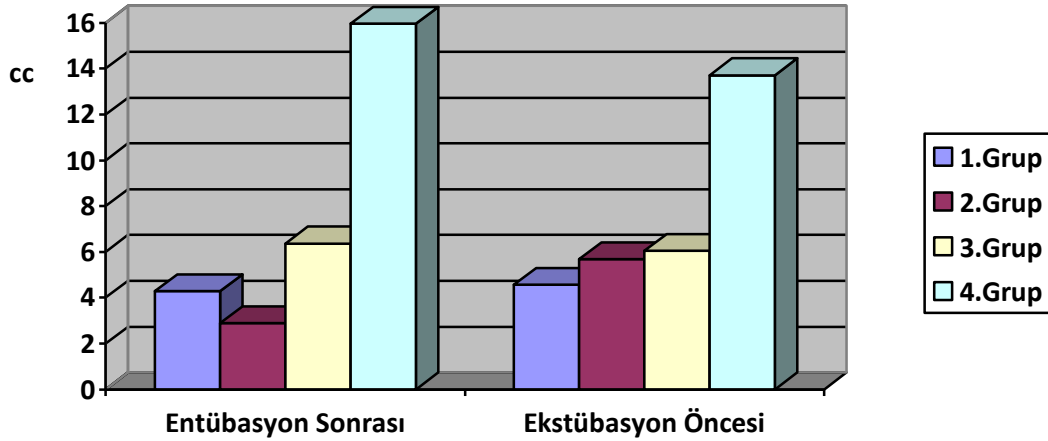
* p=0,007

1) Ortalama Volüm₂ değerlerine bakıldığında; 4.Grupta 13,72±15,81 cc ile Volüm₂ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 6,04±6,94 cc ile 3.Grupta, 5,68±6,96 cc ile 2.Grup takip etti, 1.Grupta ise 4,56±7,42 cc ile en düşük düzeyde ölçüldü.

2) 1., 2.ve 3.Grup kendi içinde karşılaştırıldığında; ortalama Volüm₂ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak Volüm₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,709).

3) Tüm hastalar ortalamaya alındığında; ortalama Volüm₂ değerleri açısından kontrol grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak Volüm₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,007).

Grafik 7 : Gruplara göre Volüm değişimleri



4.2.3. Operasyon sürelerine ilişkin pH ve Volüm değerleri

Grafik 5’te gösterilen operasyon sürelerine baktığımızda en kısa süren cerrahi işlem 40 dakika, en uzun süren cerrahi işlem 310 dakika olup ortalama operasyon süresi ise $103,40 \pm 40,657$ dakikadır. 90 dakikadan kısa ve 90 dakikadan uzun süre operasyon geçiren hastalara ait mide pH ve volüm değerleri sırasıyla Tablo 15, 16 ve Grafik 8, 9’da gösterilmiştir.

Tablo 15 : Operasyonu 90 dakikadan kısa süren hastalara ait mide pH ve volüm değerleri

90 dakikadan kısa		n	pH ₁	pH ₂	Volüm ₁	Volüm ₂
pH Volüm	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	14	$7,28 \pm 1,11$	$7,86 \pm 0,46$	$3,78 \pm 4,57$	$4,85 \pm 8,09$
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	11	$6,73 \pm 0,55$	$7,88 \pm 1,20$	$0,45 \pm 1,50$	$2,18 \pm 4,93$
	<i>Pantoprazol</i>	10	$6,51 \pm 1,21$	$7,16 \pm 0,95$	$4,70 \pm 4,85$	$6,30 \pm 4,83$
	<i>Kontrol</i>	16	$2,25 \pm 0,71$	$2,51 \pm 0,70$	$15,18 \pm 8,78$	$13,62 \pm 14,63$
				p=0,000	p=0,000	p=0,000

1) Ortalama pH₁ değerlerine bakıldığında; 1.Grupta pH: $7,28 \pm 1,11$ ile pH₁ düzeyi en yüksek (alkali) ölçülürken, bunu sırasıyla pH: $6,73 \pm 0,55$ ile 2.Grup, pH: $6,51 \pm 1,21$ ile 3.Grup takip etti, 4.Grupta ise pH: $2,25 \pm 0,71$ ile en düşük (asidik) düzeyde ölçüldü.

2) 1., 2. ve 3.Grup kendi içinde karşılaştırıldığında; ortalama pH₁ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak pH₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,501).

3) Tüm hastalar ortalamaya alındığında; ortalama pH₁ değerleri açısından Kontrol grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak pH₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,000).

4) Ortalama pH₂ değerlerine bakıldığında; 2.Grupta pH:7,88±1,20 ile pH₂ düzeyi en yüksek (alkali) ölçülürken, bunu sırasıyla pH:7,86±0,46 ile 1.Grup, pH:7,16±0,95 ile 3.Grup takip etti, 4.Grupta ise pH:2,51±0,70 ile en düşük (asidik) düzeyde ölçüldü.

5) 1., 2. ve 3.Grup kendi içinde karşılaştırıldığında; ortalama pH₂ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak pH₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,361).

6) Tüm hastalar ortalamaya alındığında; ortalama pH₂ değerleri açısından Kontrol grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak pH₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,000).

7) Ortalama Volüm₁ değerlerine bakıldığında; 4.Grupta 15,18±8,78 cc ile Volüm₁ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 4,70±4,85 cc ile 3.Grup, 3,78±4,57 cc ile 1.Grup takip etti, 2.Grupta ise 0,45±1,50 cc ile en düşük düzeyde ölçüldü.

8) 1., 2. ve 3.Grup kendi içinde karşılaştırıldığında; ortalama Volüm₁ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak Volüm₁ miktarları arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,045).

9) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama Volüm₁ değerleri açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak Volüm₁ miktarları arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,000).

10) Ortalama Volüm₂ değerlerine bakıldığında; 4.Grupta 13,62±14,63 cc ile Volüm₂ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 6,30±4,83 cc ile 3.Grup, 4,85±8,09 cc ile 1.Grup takip etti, 2.Grupta ise 2,18±4,93 cc ile en düşük düzeyde ölçüldü.

11) 1., 2. ve 3.Grup kendi içinde karşılaştırıldığında; ortalama Volüm₂ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak Volüm₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,332).

12) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama Volüm₂ değerleri arasında Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak Volüm₂ miktarları arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,021).

Tablo 16 : Operasyonu 90 dakikadan uzun süren hastalara ait mide pH ve volüm değerleri

90 dakikadan uzun		n	pH ₁	pH ₂	Volüm ₁	Volüm ₂
pH Volüm	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	11	7,62±0,89	7,88±0,50	4,90±5,48	4,18±6,83
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	14	7,31±1,28	7,72±0,60	4,78±6,84	7,14±5,78
	<i>Pantoprazol</i>	15	6,35±0,97	6,66±1,05	7,46±10,83	6,20±8,91
	<i>Kontrol</i>	9	2,55±0,80	2,38±0,79	17,33±10,31	13,88±18,67
				p=0,000	p=0,000	p=0,007

1) Ortalama pH₁ değerlerine bakıldığında; 1.Grupta pH:7,62±0,89 ile pH₁ düzeyi en yüksek (alkali) ölçülürken; bunu sırasıyla pH:7,31±1,28 ile 2.Grup, pH:6,35±0,97 ile 3.Grup takip etti, 4.Grupta ise pH:2,55±0,80 ile en düşük (asidik) düzeyde ölçüldü.

2) 1., 2. ve 3.Grup kendi içinde karşılaştırıldığında; ortalama pH₁ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak pH₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,073).

3) Tüm hastalar ortalamaya alındığında; ortalama pH₁ değerleri açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak pH₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,000).

4) Ortalama pH₂ değerlerine bakıldığında; 1.Grupta pH:7,88±0,50 ile pH₂ düzeyi en yüksek (alkali) ölçülürken, bunu sırasıyla pH:7,72±0,60 ile 2.Grup, pH:6,66±1,05 ile 3.Grup takip etti, 4.Grupta ise pH:2,38±0,79 ile en düşük (asidik) düzeyde ölçüldü.

5) 1., 2. ve 3.Grup kendi içinde karşılaştırıldığında; ortalama pH₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak pH₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,030).

6) Tüm hastalar ortalamaya alındığında; ortalama pH₂ değerleri açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak pH₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,000).

7) Ortalama Volüm₁ değerlerine bakıldığında; 4.Grupta 17,33±10,31 cc ile Volüm₁ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 7,46±10,83 cc ile 3.Grup, 4,90±5,48 cc ile 1.Grup takip etti, 2.Grupta ise 4,78±6,84 cc ile en düşük düzeyde ölçüldü.

8) 1., 2. ve 3.Grup kendi içinde karşılaştırıldığında; ortalama Volüm₁ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak Volüm₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,672).

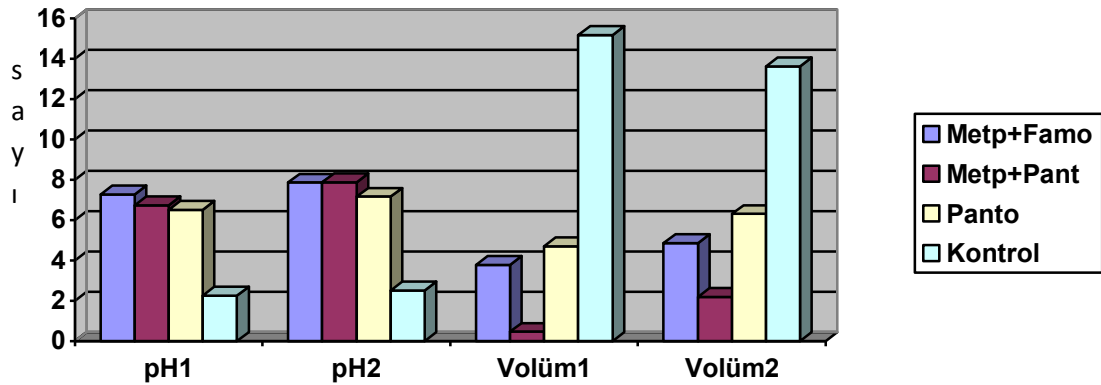
9) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama Volüm₁ değerleri açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak Volüm₁ miktarları arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,007).

10) Ortalama Volüm₂ değerlerine bakıldığında; 4.Grupta 13,88±18,67 cc ile Volüm₂ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 7,14±5,78 cc ile 2.Grup, 6,20±8,91 cc ile 3.Grup takip etti, 4.Grupta ise 4,18±6,83 cc ile en düşük düzeyde ölçüldü.

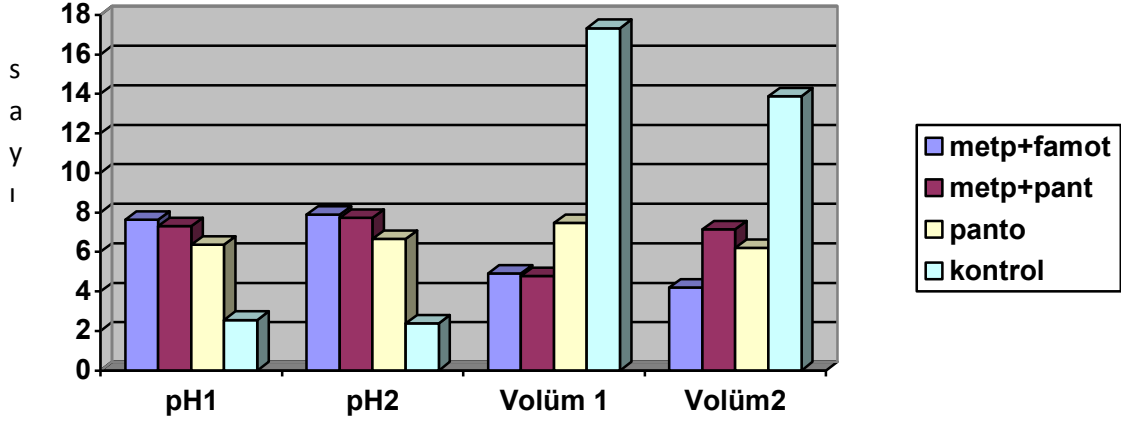
11) 1., 2. ve 3.Grup kendi içinde karşılaştırıldığında; ortalama Volüm₂ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak Volüm₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,607).

12) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu, kontrol grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak Volüm₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,201).

Grafik 8 : Operasyonu 90 dakikadan kısa süren hastaların mide pH ve volüm değerleri



Grafik 9 : Operasyonu 90 dakikadan uzun süren hastaların mide pH ve volüm değerleri



4.2.4. Antioksidan enzimler

4.2.4.1. Glutatyon Peroksidaz'a (GSH-Px/GPx) ilişkin değerler

Tüm hasta gruplarında entübasyonda alınan mide sıvısında ölçülen GPx miktarı, GPx₁; ekstübasyonda alınan mide sıvısında ölçülen GPx miktarı, GPx₂ olarak tanımlanmış olup Tablo 17, 18, 19, 20 ve Grafik 10'da gösterilmiştir. Mide sıvısı alınamayan hastalarda GPx miktarı "0,00" olarak alındı.

Tablo 17 : Tüm gruplara göre GPx₁ miktarının dağılımı

GPx miktarı (U/ml)	n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Ölçülen Minimum	Maximum
<i>Metoklopramid+</i>	25	2,0580	2,11770	0,00	2,36	5,55
<i>Famotidin</i>						
<i>Metoklopramid+</i>	25	1,1008	1,74497	0,00	2,28	5,05
<i>Pantoprazol</i>						
<i>Pantoprazol</i>	25	1,7392	1,69505	0,00	1,00	4,57
<i>Kontrol</i>	25	3,0548	1,42773	0,00	1,23	5,45

p=0,01

1) 2.Gruptaki hastaların 17'sinde (%68), 1.Gruptaki hastaların 12'sinde (%48), 3.Gruptaki hastaların 10'unda (%40) mide sıvısı alınmadığından GPx₁ değeri "0,00" kabul edildi. Bu nedenle tüm hastaların GPx değerleri ortalamaya dahil edildiğinde, ortalama değerleri düşürdüğü görülmektedir.

2) Ortalama GPx₁ değerlerine bakıldığında; 4.Grupta 3,0548±1,42 U/ml ile GPx₁ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 2,0580±2,11 U/ml ile 1.Grup, 1,7392±1,69 U/ml ile 3.Grup takip etti, 2.Grupta ise 1,1008±1,74 U/ml enzim düzeyi ile en düşük ölçüldü.

3) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama değerler arasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü.Sonuç olarak GPx₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,01).

Tablo 18 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda GPx₁ değerlerinin dağılımı

GPx miktarı (U/ml)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
GPx ₁	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	13	3,9577	0,90796	2,36	5,55
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	8	3,4400	1,11507	2,28	5,05
	<i>Pantoprazol</i>	15	2,8987	1,15086	1,00	4,57
	<i>Kontrol</i>	24	3,1821	1,30553	1,23	5,45

p=0,18

1) Sadece mide sıvısı alınan tüm hasta gruplarında ölçülen GPx₁ miktarları Tablo 18'de gösterilmiştir.

2) Ortalama GPx₁ değerlerine bakıldığında; 1.Grupta 3,9577±0,90 U/ml ile GPx₁ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 3,4400±1,11 U/ml ile 2.Grup, 3,1821±1,30 U/ml ile 4.Grup takip etti, 3.Grupta ise 2,8987±1,15 U/ml enzim düzeyi ile en düşük ölçüldü.

3) 1., 2. ve 3.Grup ortalamaya alındığında; ortalama GPx₁ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak GPx₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,188).

4) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu, kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak GPx₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,18).

Tablo 19 : Tüm gruplara göre GPx₂ miktarının dağılımı

GPx miktarı (U/ml)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Ölçülen Minimum	Maximum
GPx ₂	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	25	1,1960	1,83293	0,00	3,05	5,18
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	25	1,6120	2,12247	0,00	2,40	7,92
	<i>Pantoprazol</i>	25	2,0548	2,04939	0,00	2,21	6,36
	<i>Kontrol</i>	25	2,6528	2,12708	0,00	2,12	6,52

P=0,100

1) 1.Gruptaki hastaların 17'sinde (%68), 2.Gruptaki hastaların 14'ünde (%56), 3.Gruptaki hastaların 11'inde (%44) mide sıvısı alınmadığından GPx₂ değeri "0,00" kabul edildi. Bu nedenle tüm hastaların GPx₂'leri ortalamaya dahil edildiğinde, GPx₂ değerlerinin ortalamasının düşük düzeyde kaldığı görüldü.

2) Ortalama GPx₂ değerlerine bakıldığında; 4.Grupta 2,6528±2,12 U/ml ile GPx₂ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 2,0548±2,04 U/ml ile 3.Grup, 1,6120±2,12 U/ml ile 2.Grup takip etti, 1.Grupta ise 1,1960±1,83 U/ml enzim düzeyi ile en düşük ölçüldü.

3) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu, Kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak GPx₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,100).

Tablo 20 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda GPx₂ değerlerinin dağılımı

GPx miktarı (U/ml)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
GPx ₂	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	8	3,7375	0,81421	3,05	5,18
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	11	3,6636	1,59488	2,40	7,92
	<i>Pantoprazol</i>	14	3,6693	1,17223	2,21	6,36
	<i>Kontrol</i>	17	3,9012	1,26973	2,12	6,52

p=0,21

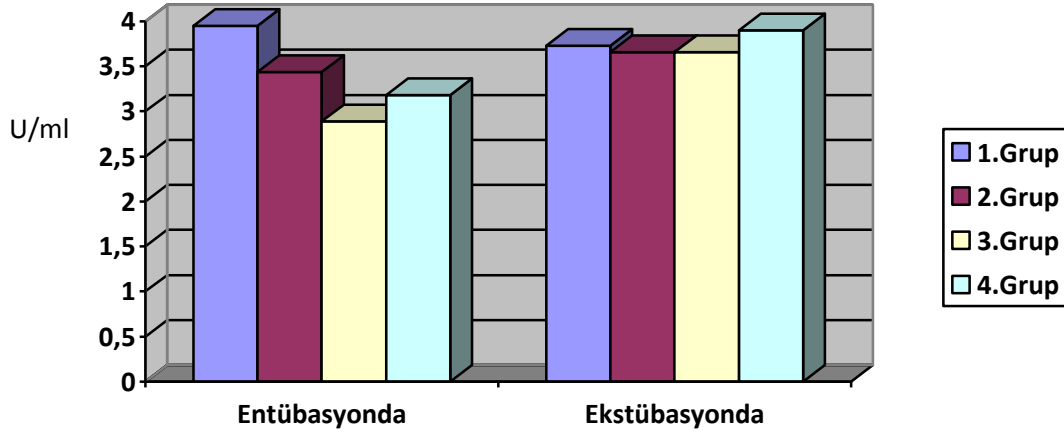
1) Sadece mide sıvısı alınan tüm gruplarda ölçülen GPx₂ miktarları Tablo 20'de gösterilmiştir.

2) Ortalama GPx₂ değerlerine bakıldığında; 4.Grupta 3,9012±1,26 U/ml ile GPx₂ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 3,7375±0,81 U/ml ile 1.Grup, 3,6693±1,17 U/ml ile 3.Grup takip etti, 2.Grupta ise 3,6636±1,59 U/ml enzim düzeyi ile en düşük ölçüldü.

3) 1., 2. ve 3.Grup ortalamaya alındığında; ortalama GPx₂ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak GPx₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,353).

4) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu, kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak GPx₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,21).

Grafik 10 : Gruplara göre GPx değerleri



4.2.4.2.Süperoksit Dismutaz (SOD)'a ilişkin değerler

Tüm hasta gruplarında entübasyonda alınan mide sıvısında ölçülen SOD miktarı SOD₁, ekstübasyonda alınan mide sıvısında ölçülen SOD miktarı SOD₂ olarak tanımlanmış olup Tablo 21, 22, 23, 24 ve Grafik 11’de gösterilmiştir. Mide sıvısı alınamayan hastalarda SOD miktarı “0,00” olarak alındı.

Tablo 21 : Gruplara göre SOD₁ miktarının dağılımı

SOD miktarı (U/ml)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Ölçülen Minimum	Maximum
SOD ₁	Metoklopramid+ Famotidin	25	16,546	18,4482	0,00	15,05	52,21
	Metoklopramid+ Pantoprazol	25	7,810	12,5984	0,00	17,66	40,43
	Pantoprazol	25	19,676	20,9959	0,00	16,01	72,81
	Kontrol	25	32,076	26,9906	0,00	12,95	141,15

p=0,01

1) 2.Gruptaki hastaların 17'sinde (%68), 1.Gruptaki hastaların 12'sinde (%48), 3.Gruptaki hastaların 10'unda (%40) mide sıvısı alınamadığından SOD₁değeri "0,00" kabul edildi. Bu nedenle tüm hastaların SOD₁ değerleri ortalamaya dahil edildiğinde, SOD₁ değerlerinin ortalamasının düşük düzeyde kaldığı görüldü.

2) Ortalama SOD₁ değerlerine bakıldığında; 4.Grupta 32,076±26,99 U/ml ile SOD₁ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu 19,676±20,99 U/ml ile 3.Grup, 16,546±18,44 U/ml ile 1.Grup takip etti, 2.Grupta ise 7,810±12,59 U/ml enzim düzeyi ile en düşük ölçüldü.

3) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama değerler arasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak SOD₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,01).

Tablo 22 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda SOD₁ değerlerinin dağılımı

SOD miktarı (U/ml)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
SOD ₁	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	13	31,8200	12,4165	15,05	52,21
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	8	24,4087	9,0095	17,66	40,43
	<i>Pantoprazol</i>	15	32,7940	17,1697	16,01	72,81
	<i>Kontrol</i>	24	33,4125	26,7127	12,95	141,15

p=0,15

1) Sadece mide sıvısı alınan tüm hasta gruplarında ölçülen SOD₁ miktarı Tablo 22'te gösterilmiştir.

2) Ortalama SOD₁ değerlerine bakıldığında; 4.Grupta 33,4125±26,71 U/ml ile SOD₁ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 32,7940±17,16 U/ml ile 3.Grup, 31,8200±12,41 U/ml ile 1.Grup takip etti, 2.Grupta ise 24,4087±9,00 U/ml enzim düzeyi ile en düşük ölçüldü.

3) 1., 2. ve 3.Grup ortalamaya alındığında; ortalama SOD₁ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak SOD₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,075).

4) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu, Kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

olmadığı görüldü. Sonuç olarak SOD₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,15).

Tablo 23 : Gruplara göre SOD₂ miktarının dağılımı

SOD miktarı (U/ml)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Ölçülen Minimum	Maximum
SOD ₂	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	25	13,7488	30,5427	0,00	17,32	129,85
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	25	14,7800	18,8698	0,00	15,15	71,57
	<i>Pantoprazol</i>	25	23,5448	32,6185	0,00	17,26	138,94
	<i>Kontrol</i>	25	25,2016	28,2962	0,00	14,88	112,63

p=0,393

1) 1.Gruptaki hastaların 17'sinde (%68), 2.Gruptaki hastaların 14'ünde (%56), 3.Gruptaki hastaların 11'inde (%44) mide sıvısı alınmadığından SOD₂ değeri "0,00" kabul edildi. Bu nedenle tüm hastaların SOD₂'ları ortalamaya dahil edildiğinde, SOD₂ değerlerinin ortalamasının düşük düzeyde kaldığı görüldü.

2) Ortalama SOD₂ değerlerine bakıldığında; 4.Grupta 25,2016±28,29 U/ml ile SOD₂ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 23,5448±32,61 U/ml ile 3.Grup, 14,7800±18,86 U/ml ile 2.Grup takip etti, 1.Grupta ise 13,7488±30,54 U/ml enzim düzeyi ile en düşük ölçüldü.

3) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu, kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak SOD₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,393).

Tablo 24 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda SOD₂ değerlerinin dağılımı

SOD miktarı (U/ml)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
SOD ₂	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	8	42,9650	41,9973	17,32	129,85
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	11	30,7917	15,4607	15,15	71,57
	<i>Pantoprazol</i>	14	42,0443	33,5652	17,26	138,94
	<i>Kontrol</i>	17	37,0612	27,0926	14,88	112,63

p=0,253

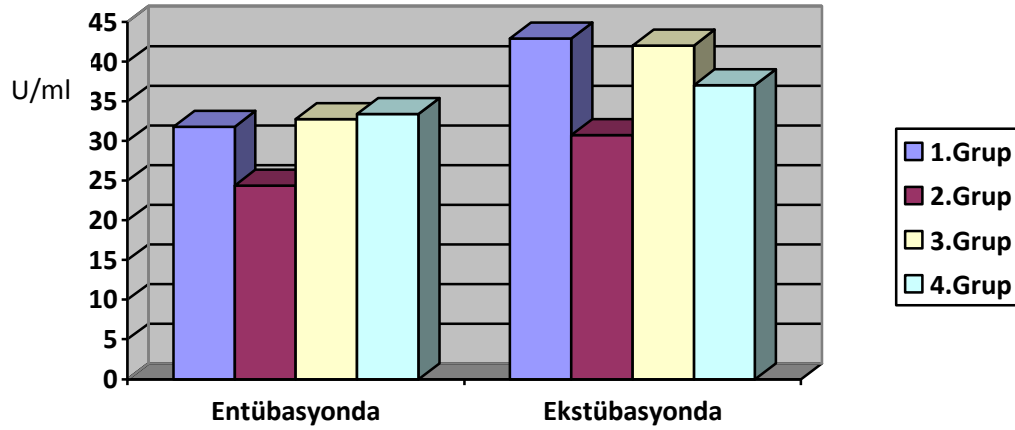
1) Sadece mide sıvısı alınan tüm hasta gruplarında ölçülen SOD₂ miktarları Tablo 24'te gösterilmiştir.

2) Ortalama SOD₂ değerlerine bakıldığında; 1.Grupta 42,9650±41,99 U/ml ile SOD₂ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 42,0443±33,56 U/ml ile 3.Grup, 37,0612±27,09 U/ml ile 4.Grup takip etti, 2.Grupta ise 30,7917±15,46 U/ml enzim düzeyi ile en düşük ölçüldü.

3) 1., 2. ve 3.Grup ortalamaya alındığında; ortalama SOD₂ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak SOD₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,377).

4) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu, Kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak SOD₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,253).

Grafik 11 : Gruplarına göre SOD değerleri



4.2.4.3. Katalaz (CAT)'a ilişkin değerler

Tüm hasta gruplarında entübasyonda alınan mide sıvısında ölçülen CAT miktarı CAT₁, ekstübasyonda alınan mide sıvısında ölçülen CAT miktarı CAT₂ olarak tanımlanmış olup Tablo 25, 26, 27, 28 ve Grafik 12’de gösterilmiştir. Mide sıvısı alınamayan hastalarda CAT miktarı “0,00” olarak alındı.

Tablo 25 : Tüm gruplara göre CAT₁ miktarının dağılımı

CAT miktarı (U/ml)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Ölçülen Minimum	Maximum
CAT ₁	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	25	46,5780	61,5667	0,00	34,08	190,66
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	25	10,0384	20,3465	0,00	10,56	87,29
	<i>Pantoprazol</i>	25	17,9240	24,1277	0,00	8,44	80,94
	<i>Kontrol</i>	25	29,6652	23,6807	0,00	8,44	86,00

p=0,034

1) 2.Gruptaki hastaların 17'sinde (%68), 1.Gruptaki hastaların 12'sinde (%48), 3.Gruptaki hastaların 10'unda (%40) mide sıvısı alınmadığından SOD₁ değeri "0,00" kabul edildi. Bu nedenle tüm hastaların SOD₁ değerleri ortalamaya dahil edildiğinde, ortalama değerlerde belirgin düşme görülmektedir.

2) Ortalama CAT₁ değerlerine bakıldığında; 1.Grupta 46,5780±61,56 U/ml ile CAT₁ düzeyi en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 29,6652±23,68 U/ml ile 4.Grup, 17,9240±24,12 U/ml ile 3.Grup takip etti, 2.Grupta ise 10,0384±20,34 U/ml enzim düzeyi ile en düşük ölçüldü.

3) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama değerler arasında Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak CAT₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,034).

Tablo 26 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda CAT₁ değerlerinin dağılımı

CAT miktarı (U/ml)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
CAT ₁	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	13	89,5731	58,3848	34,08	190,66
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	8	31,3700	25,5850	10,56	87,29
	<i>Pantoprazol</i>	15	29,8733	24,8093	8,44	80,94
	<i>Kontrol</i>	24	30,9013	23,3517	8,44	86,00

p=0,007

1) Sadece mide sıvısı alınan tüm hasta gruplarında ölçülen CAT₁ miktarları Tablo 26'da gösterilmiştir.

2) Ortalama CAT₁ değerlerine bakıldığında; 1.Grupta 89,5731±58,38 U/ml CAT₁ düzeyi ile en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 31,3700±25,58 U/ml ile 2.Grup, 30,9013±23,35 U/ml ile 4.Grup takip etti, 3.Grupta ise 29,8733±24,80 U/ml enzim düzeyi ile en düşük ölçüldü.

3) 1., 2. ve 3.Grup ortalamaya alındığında; ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak CAT₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,005).

4) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama değerler arasında Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak CAT₁ değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,007)

Tablo 27 : Gruplara göre CAT₂ miktarının dağılımı

CAT miktarı (U/ml)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Ölçülen Minimum	Maximum
CAT ₂	Metoklopramid+ Famotidin	25	35,3952	70,3061	0,00	26,75	273,66
	Metoklopramid+ Pantoprazol	25	58,4028	97,6112	0,00	33,08	325,95
	Pantoprazol	25	37,9528	49,5130	0,00	24,64	168,96
	Kontrol	25	51,0276	92,2102	0,00	15,26	336,00

p=0,41

1) 1.Gruptaki hastaların 17'sinde (%68), 2.Gruptaki hastaların 14'ünde (%56), 3.Gruptaki hastaların 11'inde (%44) mide sıvısı alınmadığından CAT₂ değeri "0,00" kabul edildi. Bu nedenle tüm hastaların CAT₂'leri ortalamaya dahil edildiğinde, ortalama değerlerde belirgin düşme görülmektedir.

2) Ortalama CAT₂ değerlerine bakıldığında; 2.Grupta 58,4028±97,61 U/ml CAT₂ düzeyi ile en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 51,0276±92,21 U/ml ile 4.Grup, 37,9528±49,51 U/ml ile 3.Grup takip etti, 1.Grupta ise 35,3952±70,30 U/ml enzim düzeyi ile en düşük ölçüldü.

3) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu, kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak CAT₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,41).

Tablo 28 : Gruplara göre mide sıvısı alınan hastalarda CAT₂ değerlerinin dağılımı

CAT miktarı (U/ml)		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
CAT ₂	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	8	110,6100	86,2512	26,75	273,66
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	11	132,7336	109,6095	33,08	325,95
	<i>Pantoprazol</i>	14	70,9407	45,0283	24,64	168,96
	<i>Kontrol</i>	17	75,0406	104,1130	15,26	336,00

p=0,37

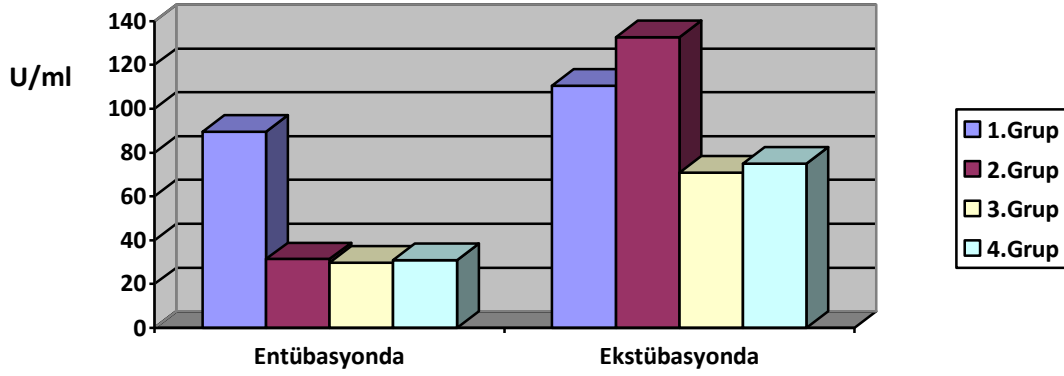
1) Sadece mide sıvısı alınan tüm hasta gruplarında ölçülen CAT₂ miktarları Tablo 28'de gösterilmiştir.

2) Ortalama CAT₂ değerlerine bakıldığında; 2.Grupta 132,7336±109,60 U/ml CAT₂ düzeyi ile en yüksek ölçülürken, bunu sırasıyla 110,6100±86,25 U/ml ile 1.Grup, 75,0406±104,11 U/ml ile 4.Grup takip etti, 3.Grupta ise 70,9407±45,02 U/ml enzim düzeyi ile en düşük ölçüldü.

3) 1., 2.ve 3.Grup ortalamaya alındığında; ortalama CAT₂ değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak CAT₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,537).

4) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; ortalama CAT₂ değerlerin birbirine yakın olduğu, Kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak CAT₂ değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,37).

Grafik 12 : Gruplara göre CAT değerleri



4.2.5. Yan etkilere ilişkin değerler

Ekstübasyon sonrası tüm hasta grupları ameliyat odasında ve postoperatif uyandırma odasında gözlemlendi ve Tablo 29'daki yan etkiler kaydedildi. Gelişen yan etkiler; 0 (yan etki yok)'den 3 (Desatürasyon)'e kadar numaralandırıldı. Çıkan sonuçlar Tablo 30'da gösterildi.

Tablo 29 : Postoperatif yan etkilerin dağılımı

Gözlenen Yan Etkiler	
<i>Yan etki yok</i>	0
<i>Bulantı</i>	1
<i>Kusma</i>	2
<i>Desatürasyon</i>	3

Tablo 30 : Yan etkilerin hasta gruplarına göre dağılımı

Yan Etkiler		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Yan Etki	<i>Metoklopramid+ Famotidin</i>	25	0,16	0,374	0	1
	<i>Metoklopramid+ Pantoprazol</i>	25	0,08	0,277	0	1
	<i>Pantoprazol</i>	25	0,24	0,436	0	1
	<i>Kontrol</i>	25	0,80	0,816	0	3

p=0,000

1) Ortalama yan etkilere bakıldığında; 4.Grupta $0,80 \pm 0,816$ ortalama ile yan etki en fazla gözlenirken, bunu sırasıyla $0,24 \pm 0,436$ ortalama ile 3.Grup, $0,16 \pm 0,374$ ortalama ile 1.Grup takip etti, 2.Grupta ise $0,08 \pm 0,277$ ortalama ile yan etkinin en az geliştiği gözlemlendi.

2) 1., 2. ve 3.Grup ortalamaya alındığında; yan etkiler açısından ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak yan etkiler arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,300).

3) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; yan etkiler açısından kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak yan etkiler arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,000).

4.2.6. Bulantı Kusma Skalası (PONV Scale)'na ilişkin değerler

Postoperatif bulantı kusmanın değerlendirilmesi açısından tüm hasta gruplarında Tablo 7'de gösterilen Bulantı Kusma Skalası (PONV Scale) kullanıldı ve bu skalaya göre hastalar postoperatif 10., 20., 30. ve 60.dakikalarda değerlendirildi. Sonuçlar; Tablo 31, 32, 33 ve 34'te gösterildi.

Tablo 31 : PONV skalası 10.dakikasının hasta gruplarına göre dağılımı

PONV Skalası		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
PONV 10.dk.	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	25	0,20	0,500	0	2
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	25	0,08	0,277	0	1
	<i>Pantoprazol</i>	25	0,24	0,523	0	2
	<i>Kontrol</i>	25	0,88	0,927	0	3

p=0,000

1) PONV Skalası 10.dakikasında değerlendirildiğinde, 4.Grupta $0,88 \pm 0,927$ ortalama ile bulantı kusma en fazla gözlenirken, bunu sırasıyla $0,24 \pm 0,523$ ortalama ile 3.Grup, $0,20 \pm 0,500$ ortalama ile 1.Grup takip etti, 2.Grupta ise $0,08 \pm 0,277$ ortalama ile bulantı kusma en az gözlendi.

2) 1., 2. ve 3.Grup ortalamaya alındığında; PONV Skalası 10.dakikası açısından ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak PONV Skalası 10.dakikası değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,425).

3) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; PONV Skalası 10.dakikası açısından kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak PONV Skalası 10.dakikası değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,000).

Tablo 32 : PONV skalası 20.dakikasının hasta gruplarına göre dağılımı

PONV Skalası		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
PONV 20.dk.	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	25	0,16	0,374	0	1
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	25	0,00	0,000	0	0
	<i>Pantoprazol</i>	25	0,16	0,374	0	1
	<i>Kontrol</i>	25	0,52	0,510	0	1

p=0,000

1) PONV Skalası 20.dakikasında değerlendirildiğinde, 4.Grupta $0,52\pm 0,510$ ortalama ile bulantı kusma en fazla gözlenirken, bunu sırasıyla $0,16\pm 0,374$ ortalama ile 1. ve 3.Grup takip etti, 2.Grupta ise $0,00\pm 0,00$ ortalama ile bulantı kusma gözlenmedi.

2) 1., 2. ve 3.Grup ortalamaya alındığında; PONV Skalası 20.dakikası açısından ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak PONV Skalası 20.dakikası değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir (p=0,109).

3) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; PONV Skalası 20.dakikası açısından kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak PONV Skalası 20.dakikası değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir (p=0,000).

Tablo 33 : PONV Skalası 30.dakikasının hasta gruplarına göre dağılımı

PONV Skalası		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
PONV 30.dk.	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	25	0,00	0,000	0	0
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	25	0,00	0,000	0	0
	<i>Pantoprazol</i>	25	0,00	0,000	0	0
	<i>Kontrol</i>	25	0,20	0,408	0	1

p=0,001

1) PONV Skalası 30.dakikasında değerlendirildiğinde, 4.Grupta $0,20 \pm 0,408$ ortalama ile bulantı kusma gözlenirken, 1., 2. ve 3.Grupta $0,00 \pm 0,000$ ortalama ile bulantı kusma gözlenmedi.

2) 1., 2. ve 3.Grup ortalamaya alındığında; PONV Skalası 30.dakikası açısından ortalama değerlerin aynı olduğu, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak PONV Skalası 30.dakikası değerleri arasındaki farklılıklar önemli değildir ($p > 0,05$).

3) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; PONV Skalası 30.dakikası açısından kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Sonuç olarak PONV Skalası 30.dakika değerleri arasındaki farklılıklar önemlidir ($p = 0,001$).

Tablo 34 : PONV skalası 60.dakikasının hasta gruplarına göre dağılımı

PONV Skalası		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
PONV 60.dk.	<i>Metoklopramid+</i> <i>Famotidin</i>	25	0,00	0,000	0	0
	<i>Metoklopramid+</i> <i>Pantoprazol</i>	25	0,00	0,000	0	0
	<i>Pantoprazol</i>	25	0,00	0,000	0	0
	<i>Kontrol</i>	25	0,00	0,000	0	0

p=.

1) PONV Skalası 60.dakikasında değerlendirildiğinde bulantı kusma, tüm gruplarda gözlemlenmemiştir.

2) Tüm hasta grupları ortalamaya alındığında; PONV Skalası 60.dakikası açısından kendi aralarında/kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuç olarak PONV Skalası 60.dakika değerleri arasındaki farklılıklar önem değildir ($p = .$).

5. TARTIŞMA

Her geçen gün yapılan cerrahi işlemlerin sayısı artış göstermekle birlikte laparoskopik cerrahi işlemlere ilgi gitgide artmaktadır. Bununla birlikte laparoskopide yeterli görüntü elde edilmesinde ve cerrahi sahanın açığa çıkartılmasında midenin boş olması önemlidir. Dolayısıyla genel anestezi altında regürjite olan mide sıvısı ve sekresyonlarla hava yollarında daralma, laringospazm, bronkospazm ve aspirasyon pnömonisi gibi komplikasyonlarla karşılaşılmaktadır. Bu oluşan havayolu harabiyetinde aspire edilen mide sıvı hacmi ve en önemlisi de sıvının asitlik derecesi önemli rol oynamaktadır.

Operasyona hazırlık aşamasında hastanın operasyon saatine kadar aç olarak bekleme süreci de, hastayı metabolik, fizyolojik ve psikolojik olarak sıkıntıya sokabilmektedir (4). Bu stres ortamının mide asiditesini ve içeriğini artırma yönünde etkisi olduğu bilinmektedir.

Bu nedenlerle hastalarda mide sıvısı hacmi ve asiditesini azaltan ve de midenin boşalmasını sağlayan ilaçların premedikasyon amacıyla profilaktik olarak kullanımı bu tür komplikasyonların gelişmesini engellemede ve giderilmesinde faydalı olabilir.

Çalışmamızda;

Genel anestezi altında laparoskopik cerrahi işlem geçirecek olan hastalara anestezi indüksiyonundan 1 saat önce 1.Grupa IV olarak 10 mg Metoklopramid ve 40 mg Famotidin, 2.Grupa 10 mg Metoklopramid ve 40 mg Pantoprazol, 3.Grupa 40 mg Pantoprazol verildi (Tablo 5). 4.gruba (Kontrol grubu) ise premedikasyon uygulanmadı. Bu ilaçların mide pH'ı ve volümü üzerine olan etkilerini kendi aralarında ve kontrol grubu (4.Grup) ile karşılaştırdık.

Mide sıvısı alınan hastalarda ortalama pH değerlerine bakıldığında; entübasyonda 1.Grupta $7,44 \pm 1,00$; 2.Grupta $7,24 \pm 1,20$; 3.Grupta $6,41 \pm 1,03$ ve kontrol grubunda $2,35 \pm 0,74$ bulundu. Ekstübasyonda ise 1.Grupta $7,87 \pm 0,44$; 2.Grupta $7,75 \pm 0,66$; 3.Grupta $6,94 \pm 0,99$ ve kontrol grubunda $2,48 \pm 0,70$ idi. Famotidin uygulanan hasta grubunda Pantoprazol uygulanan hasta grubuna göre mide pH'sı daha yüksek bulunurken istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,257$, $p=0,431$). 1., 2. ve 3.Grup, mide pH'ları açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p=0,018$, $p=0,008$).

Ortalama volüm değerlerine bakıldığında; entübasyonda 1.Grupta 4,28±4,92 cc; 2.Grupta 2,88±5,57 cc; 3.Grupta 6,36±8,90 cc ve kontrol grubunda 15,96±9,21 cc; ekstübasyonda ise 1.Grupta 4,56±7,42 cc; 2.Grupta 5,68±6,96 cc; 3.Grupta 6,04±6,94 cc ve kontrol grubunda 13,72±15,81 cc idi. Entübasyonda 2.Grupta 17'si (%68), 3.Grupta 10'u (%40), 1.Grupta 12'sinde (%48); ekstübasyonda 1.Grupta 17'si (%68), 2.Grupta 14'ü (%56), 3.Grupta 11'inde (%44) ve 4.Grupta ise 8'inde (%32) mide sıvısı alınamadı. Entübasyonda ve ekstübasyonda Metoklopramid uygulanan 1. ve 2. Grupta, Pantoprazol uygulanan 3.Gruba göre volüm daha düşük çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p=0,118, p=0,709). Prokinetik ajan olarak değerlendirilmeyen Pantoprazol'un de volüm azaltıcı etkisinin olduğunu gözledik. 1., 2. ve 3.Grup, volüm açısından 4.Gruba göre arada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu (p=0,000, p=0,007).

Operasyon sürelerine ilişkin pH ve volüm değerlerine bakıldığında, operasyonu 90 dakikadan kısa süren hastalarda entübasyonda ve ekstübasyonda tüm gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; pH ve volüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,021). Metoklopramid, Famotidin ve Pantoprazol'un bu süre içinde etkili olarak mide pH'ını yükselttiği ve mide sıvı volümünü azalttığını gözlemledik. Sonuçta pH ve volüm değerleri arasındaki farklılıklar önemliydi. Bu husus, premedikasyonun 90 dakika boyunca kararlı kan konsantrasyonunu sürdürdüğü şeklinde yorumlanabilir.

Operasyonu 90 dakikadan uzun süren hastalarda ise entübasyonda ve ekstübasyonda tüm gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (p=0,000, p=0,000). Volüm değerlerine bakıldığında ise entübasyonda tüm gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (p=0,007); ancak ekstübasyonda tüm gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda mide volümü daha düşük ölçülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p=0,201). Metoklopramid, Famotidin ve Pantoprazol; 90 dakikayı aşan sürede, entübasyonda etkili bir şekilde mide pH'ını yükseltirken, mide sıvı volümünü de etkili bir şekilde düşürdüğünü gözledik ancak ekstübasyon aşamasında ise mide sıvı volümünü etkili bir şekilde düşürmediği halde mide pH'ını yükselttiğini gözledik.

Famotidin ve Pantoprazol'e bir prokinetik ajan olan Metoklopramid'in eklenmesiyle uygulanan premedikasyonun laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda uygulanması, hem mide sıvısının azaltılmasında hem de mide pH'nın yükseltilmesinde tüm gruplarda kontrol

grubuna göre daha üstün bulunduğundan bu premedikasyonun regürjitasyona bağlı aspirasyon pnömonisi gibi havayolu komplikasyonlarını azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Literatür eşliğinde mide pH ve volüm verilerini incelediğimizde;

H.Dobrucalı ve arkadaşlarının (5) yaptıkları 80 hastayı içeren bir çalışmada, opere olacak hastalara anestezi induksiyonundan 2 saat önce oral 20 mg Omeprazol, 40 mg Famotidin, 150 mg Ranitidin verilmiş, gastrik pH ve volümleri karşılaştırılmıştır. Anestezi induksiyonu ve ekstübasyonda alınan mide sıvı volümleri, çalışmamızda da olduğu gibi kontrol grubunda diğer 3 gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, aynı şekilde çalışmamızla uyumlu olarak peroperatuar ve derlenme döneminde ölçülen mide sıvı pH'ları ise kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuş. Dolayısıyla aspirasyon riski kontrol grubunda diğer 3 gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Sonuçta, anestezi sırasındaki asit aspirasyonu profilaksisinde Famotidin, Ranitidin ve Omeprazol'un güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceği gözlemlenmiş. Böylelikle aspirasyon riski kontrol grubunda diğer 3 gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup çalışmamızla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

S.Göksu ve arkadaşlarının (122) yaptıkları çalışmada, elektif cerrahi için ASA 1 ve ASA 2 grubu 50 erişkin hasta 2 grup halinde çalışmaya alınmış. Premedikasyonda 1.gruba 40 mg Omeprazol+5 mg Diazepam; 2.gruba ise sadece 5 mg diazepam kullanılmış. İndüksiyondan sonra mide sıvısı alınıp pH ve volüm ölçülmüş. Omeprazol uygulanan hastalarda çalışmamıza benzer şekilde daha yüksek ortalama pH (4.80) ve daha az volüm (11.7 cc) ölçülmüş. Diazepam uygulanan grupta ise ortalama pH 2.2 ve volüm de 27.4 cc ölçülmüş. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş ($p<0,001$). Sonuç olarak 40 mg omeprazol kullanımının induksiyonda aspirasyon pnömonisi riskini azalttığı belirtilmiş. Çalışmamızda Pantoprazol uygulanan gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pH ve volüm açısından ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak farklılıklar anlamlıdır ($p=0,018$, $p=0,008$, $p=0,000$, $p=0,007$). Çalışmamızla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Kennedy ve arkadaşlarının (123) yapmış oldukları pulmoner hasar etyolojisine yönelik hayvan deneyi çalışmasında; pulmoner hasar oluşmasında, aspire edilen mide içeriği pH'nın daha önemli bir etken olduğunu gösterilmiş.

Escalano ve arkadaşlarının (124) yaptıkları 80 hastayı içeren çalışmada, elektif cerrahi girişim geçirecek hastalara anestezi indüksiyonundan önce tek doz verilen Omeprazol, Famotidin ve Ranitidin'in, kontrol grubuna göre mide sıvısı pH'ını artırdığı ve volümünü düşürdüğünü istatistiksel olarak göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda benzer sonuçlar elde ettik.

Cruickshank ve arkadaşlarının (125) yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada hastalara anestezi indüksiyonundan 1-3 saat önce 40 mg IV Omeprazol verilmiş. 1 saat önce uygulanan Omeprazol ile daha yüksek pH ve daha düşük volüm miktarları elde edilmiştir. Çalışmada araştırmacılar, 3 saat önceden ilaç kullanılan gruptaki görülen tedavi etkinliğindeki azalma görülmüş, premedikasyonun anestezi indüksiyonundan 50-100 dakika önce uygulanması ile en iyi sonuca ulaşılabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, anestezi indüksiyonundan 1 saat önce uyguladığımız premedikasyonda tüm grupları, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda benzer olumlu sonuçlar elde ettik.

Bouly ve arkadaşları (126) yapmış oldukları çalışmada, ameliyat olacak hastalara ameliyat öncesi gece ve ameliyat günü sabahı 40 mg Omeprazol ve 80 mg Simetidin verilerek karşılaştırılmış. Simetidin'in mide asit pH'nı yükseltmede Omeprazol'e nazaran daha etkin bulunmuş. Mide volümünü azaltmada her iki ilacın aynı derecede etki olduğu görülmüş. Omeprazol uygulanan hastalarda aspirasyon riskinin devam ettiği belirtilmiş. Bizim çalışmamızda ortalama pH ve volüm değerleri açısından Famotidin uygulanan grup ile Pantoprazol uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,257$, $p=0,431$, $p=0,118$, $p=0,709$). Pantoprazol ve Famotidin'i benzer şekilde etkin bulduk.

Levack ID ve arkadaşlarının (127) yapmış olduğu çalışmada, opere olacak 222 hastaya operasyon öncesi akşam ve operasyon günü sabah 40 mg Omeprazol ve 150 mg Ranitidin verilmiş. Omeprazol'ün gastrik asit profilaksisinde daha etkin rol oynadığı gösterilmiş.

Gouda BB ve arkadaşlarının (128) elektif cerrahi yapılacak 75 hastada yaptıkları çalışmada, hastalara preoperatif uygulanan 60 mg Omeprazol ve 150 mg Ranitidin'in mide volümünü azalttığı ve gastrik pH'ı 2,5'un üzerine çıkardığını ve böylece pulmoner aspirasyon riskini azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda Famotidin ve Pantoprazol uygulanan hastalarda entübasyon ve ekstübasyonda $pH > 2,5$ olduğunu, premedikasyon yapılmayan kontrol grubunda ise $pH < 2,5$ olduğunu gözledik. Benzer şekilde, kontrol grubunun aspirasyon riski taşıdığı kanaatine vardık. Çalışmamıza ait bulgular ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Memiş D. ve arkadaşlarının (129) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, 90 elektif cerrahi yapılacak hastaya pantoprazol 40 mg, ranitidin 50 mg ve kontrol grubuna 5 ml serum fizyolojik IV verilerek gastrik volüm ve pH üzerine etkilerini incelemişler. IV pantoprazol ve Ranitidin'in cerrahiden 1 saat önce verildiğinde gastrik volüm ve pH'ı azalttığını saptamışlardır. Çalışmamızda benzer şekilde premedikasyonda kullandığımız ilaçların gastrik volüm ve pH'yı azalttığını saptadık.

Loubert ve arkadaşlarının (130) yaptıkları sezaryen seksio olacak obez gebelerde pulmoner komplikasyonlara yönelik çalışmada, genel anestezi uygulanması ve obezitenin gastrik reflü ve aspirasyon açısından önemli bir risk faktörü olduğu, yüksek BMI'ne sahip olmanın gastrik reflü ve aspirasyonu kolaylaştırabileceği belirtilmiştir. Gerek zor doğum, gerek eksplorasyondaki güçlük, gerekse komplikasyonların cerrahi süresini de uzatarak aspirasyona yatkınlığı artırdığı ifade edilmiştir. Özellikle BMI>40 kg/m² olan hastalarda anestezi öncesi mutlaka asit profilaksisi yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Benzer çalışmalarda da gösterildiği gibi premedikasyonun, özellikle morbid obez hastalarda aspirasyon riskine karşı kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Visvonathan ve arkadaşlarının (131) genel anestezi alan 4000 hastada komplikasyonlara yönelik yapmış oldukları çalışmada, 189 hastada laringospazm geliştiği rapor etmişler. Laringospazmı presipite eden faktörler olarak hava yolu manüplasyonları, regürjitasyon, kusma, sekresyonlar, hastanın hareket etmesi, cerrahi stimulus ve volatil anestezik ajanlar gösterilmiş. Bu olguların %60'ında desatürasyon, %6'sında bradikardi, %4'ünde pulmoner ödem, %3'ünde pulmoner aspirasyon geliştiği bildirmişler. Yapılacak olan etkin asit profilaksisinin laringospazmı azaltabileceği belirtmişlerdir. Çalışmamızda kontrol grubunda %8 oranında hafif bulantı, %8 oranında orta şiddette bulantı, %12 oranında kusma ve %8 oranında maske oksijen tedavisiyle düzelen desatürasyon görüldü. Çalışma gruplarında ise %2 oranında hafif bulantı görüldü, kusma ve desatürasyon görülmedi. Böylece bu çalışmaya benzer şekilde asit profilaksisinin komplikasyonları azalttığı ve olumlu sonuçlara katkıda bulunduğunu gözlemledik.

Sonuçta; premedikasyonda etkin asit profilaksisi, mide asiditesi ve içeriğini azaltıp havayolu irritasyonuna bağlı komplikasyonları önleyebilir. Böylelikle cerrahi ve/veya anesteziye bağlı mortalite ve morbidite üzerine olumlu etki ederek hasta konfor ve güvenliğini artırabilir.

Literatür eşliğinde mide sıvısında antioksidan enzim düzeylerini incelediğimizde;

Serbest oksijen radikallerinin (SOR), strese bağlı doku hasarının patogeneğinde önemli rolü vardır. Stres esnasında SOR'un dolaşımdaki artmış seviyelerinin, endotel hasarına neden olup arterioller vazodilatasyonda bozulma nedeniyle organ arteriyel kan akımında azalma ve vasküler geçirgenliğin artması sonucu gastrik mukozal hasara neden olduğu gösterilmiştir (132). Gastrik asit sekresyonunda artma, gastrik mukozal kan akımı azalması, prostaglandin sentezinde azalma, bikarbonat sekresyonunun azalması, mukus yapımının azalması ve gastrik mukozal bariyerin bozulması stresin yol açtığı gastrik lezyonlardan sorumlu patolojik mekanizmalar olarak kabul edilmektedir (133).

Travma, cerrahi hasar, şok, yanık, sepsis, pankreatit gibi olgularda ortaya çıkan hipovolemi ile iskemi ve bu durumların düzeltilmesi ile de reperfüzyon hasarı ortaya çıkmaktadır (134,135). Travmalarda ve travma cerrahilerinde hipovolemi ya da kanama kontrolü nedeniyle yapılan klemp, tampon uygulamaları iskemiye neden olur iken, resüsitasyon sonrası mutlak bir reperfüzyon ile yine iskemi-reperfüzyon hasarı oluşabilmektedir (134,135). Özetle neredeyse bütün cerrahi işlemler sırasında dokuların iskemisi ve sıklıkla bunu izleyen bir reperfüzyon periyodu vardır (134).

Laparoskopik prosedürler, minimal invazif prosedür olarak kabul edilir ve geleneksel açık laparotomiye oranla daha az doku hasarınayol açarlar. Bununla birlikte bu işlemler esnasında oluşturulan pnömoperitona bağlı artan intraabdominal basınç, splanknik alanda iskemiye neden olabilmektedir (136,137,138,139). Batın deflasyonu sonrasında intraabdominal basınç ve splanknik alanda kan akımı normalleşir ve reperfüzyon oluşur. Reperfüzyon sırasında oluşan SOR'un endotel üzerindeki hasarlayıcı etkisi, endotel kaynaklı endotelin sentezinde artış ve NO sentezinde azalma gibi faktörler ciddi endotel disfonksiyonuna neden olur. Reperfüzyon döneminde dokuda nötrofil infiltrasyonu, kompleman sisteminin aktivasyonu, kalsiyum aracılı proteazların aktivasyonu, araşidonik asit metabolizması gibi pek çok sistem, SOR oluşumunu artırarak, doku ve organ hasarına neden olmaktadır.

Laparoskopik cerrahi esnasında daha az travma ve minimal doku lezyonları durumunda daha az oksidatif stres oluşabileceği öne sürülebilir, fakat SOR üretiminde laparoskopik cerrahideki iskemi-reperfüzyon hasarının etkisi hala bilinmemektedir. SOR'un sistemik stres yanıtı üzerindeki kesin rolü bilinmemekle beraber aşırı SOR üretimine bağlı meydana gelebilecek lipid peroksidasyonunun çeşitli metabolik yollar ve doku hasarına inflamatuvar yanıt üzerinde önemli etkileri olabilmektedir (137).

Bizim çalışmamızda;

GPx düzeyleri açısından, hem entübasyonda hem de ekstübasyonda, tüm gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,18$, $p=0,21$).

SOD düzeyleri açısından, hem entübasyonda hem de ekstübasyonda tüm gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,15$, $p=0,25$).

CAT düzeyleri;

- Entübasyonda 1.Grupta, diğer gruplar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,007$). 2. ve 3.Grup ise, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,27$).

- Ekstübasyonda tüm gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,37$).

Literatür eşliğinde mide sıvısında antioksidan enzim düzeylerini incelediğimizde;

Literatürde, BMI > 25 kg/m² olup laparoskopik cerrahi işlem geçiren hastalarda, gastroprotektif ajanların, gastrik (mide sıvısında) antioksidan enzim düzeylerine etkileri üzerine yapılmış yeterli insan çalışması yoktur. Ancak yapılmış deneysel rat çalışmaları mevcuttur.

H.E.Eroğlu ve arkadaşlarının (140) yapmış olduğu deneysel rat çalışmasında; Etanol ile oluşturulan deneysel ülser modelinde Omeprazol, Famotidin, Misoprostol ve Trimetazidin'in koruyucu etkileri karşılaştırılmış, Omeprazol ve Famotidin uygulanan ratlarda SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu, ancak kendi aralarında ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu ve anlamlı farklılığın olmadığı görülmüş. CAT aktivitesi artışının ise Omeprazol uygulanan grupta daha düşük olduğu, Famotidin, Misoprostol, Trimetazidin uygulanan gruplarda ise CAT aktivitesi artışının kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmış. Sonuç olarak histopatolojik ve biyokimyasal analizlere göre (MDA, SOD ve CAT düzeyleri) Omeprazol, etanolün oluşturduğu strese karşı en koruyucu ajan olarak bulunmuş. Çalışmamızda ise

entübasyonda GPx ve SOD düzeyleri açısından tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,18$, $p=0,15$). CAT miktarı ise 1.Grupta $89,5731\pm 58,38$ U/ml ile en yüksek düzeyde ölçüldü. CAT açısından gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında 1.Grupta diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu görüldü ($p=0,007$). 2. ve 3.Grup, kendi içinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,27$). Ekstübasyonda GPx, SOD ve CAT düzeylerinde tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,21$, $p=0,25$, $p=0,37$).

Biswas ve arkadaşlarının (141) yapmış olduğu deneysel rat çalışmasında; gastrik OH⁻ radikalinin temizlenerek gastrik ülser oluşumunun önlenmesinde Omeprazol ve Lansoprazol'un antiapoptotik rolü ve antioksidan etkinliği araştırılmış. Her iki ajanın stres sonucu oluşan OH⁻ radikalini temizleyerek membran lipid-proteinlerinin serbest radikallerle oluşan DNA hasarını engellediği ve böylece ülserasyon süresince hücre ölümüne engel olduğu saptanmış. Sonuç olarak bu iki ilacın antiapoptotik molekül ve güçlü bir antioksidan ajan olarak mide koruma üzerine önemli bir rolü olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda Pantoprazol uygulanan 2. ve 3.grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antioksidan enzimler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,25$).

Sasaki ve arkadaşlarının (142) deneysel rat çalışmaları üzerine yapmış oldukları derlemede, birçok ilacın antioksidan etkilerini karşılaştırmışlar. Bazı histamin reseptör antagonistlerinin (Simetidin vs..) parietal hücrelerden asit sekresyonunu inhibe ederek gastrik mukozal lezyonlara sebep olan iskemi-reperfüzyon hasarından koruyucu bir etkisi olduğunu belirtmektedirler. Buna karşın Seno ve arkadaşlarının (143) yapmış olduğu deneysel rat çalışmasında ise mide asiditesindeki bu değişimlerin iskemi-reperfüzyon hasarıyla lokalize mide lezyonlarında önemli bir rolünün olmadığını öne sürmüşler. Kitano ve arkadaşlarının (144) yapmış olduğu deneysel rat çalışmasında ise Simetidin'in gastrik mukosal hasarlara karşı koruyucu etkisinin sadece asid sekresyonunu inhibe etmesinden kaynaklanmadığını aynı zamanda yüksek intragastrik dozlarda antioksidan özelliklerinden de kaynakladığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda Famotidin uygulanan 1.grup, kontrol grubu ve diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında entübasyonda CAT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu ($p=0,007$), SOD ve GPx açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı ($p=0,21$, $p=0,25$) gözlenmiştir.

J.W.Song ve arkadaşlarının (145) yapmış oldukları deneysel rat çalışmasında, Etanol ile gastrik ülser oluşturulan ratlarda antiinflamatur etkisi olan Manassatin A maddesini, 20

mg/kg Omeprazol ile karşılaştırılarak koruyucu etkileri araştırmışlar. Elde edilen sonuçlar, kontrol grubu (ilaç ve etanol uygulanmayan) ve Etanol uygulanan grup ile karşılaştırılmış. Omeprazol uygulanan gruplarda CAT aktivitesinde, kontrol grubuna göre yakın değerler elde edildiği, etanol uygulanan gruba göre ise anlamlı olarak arttığı ($p<0,05$); SOD aktivitesinde, kontrol grubuna göre yakın değerler elde edildiği, etanol uygulanan gruba göre ise anlamlı olarak arttığı ($p<0,05$); MDA düzeyinde, kontrol grubuna göre yakın değerler elde edildiği, etanol uygulanan gruba göre ise anlamlı olarak azaldığı ($p<0,01$); gastrik ülserasyon alanını, etanol uygulanan hasta grubuna göre %57 oranında azalttığı ($p<0,01$) saptamışlar. Böylelikle Omeprazol'un gastrik ülserli ratlarda ülser alanını azaltan güçlü bir protektif ajan olduğu belirtilmiş. Çalışmamızda Pantoprazol uygulanan 2. ve 3.grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antioksidan enzimler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,25$).

J.M.Götz ve arkadaşlarının (146) 63 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada H.Pylori enfeksiyonu tedavisinde kullanılan Omeprazol ve Ranitidin'in gastrik mukozal SOD düzeyine etkileri araştırılmış. Uygulanan tedaviden 8 hafta sonra hastaların mide antrum ve korpusundan örnekler alınmış. Eradikasyon sağlanan hastalar ile eradikasyon sağlanamayan hastalar karşılaştırılmış. Başarısız tedavi sonrası hastalarda hem Mn-SOD hem de CuZn-SOD düzeylerinde artış görülmüş. Başarılı tedavi sağlanan hastalarda Mn-SOD düzeyinde; Omeprazol uygulanan grupta daha anlamlı olmak üzere her iki grupta azalma; CuZn-SOD düzeyinde ise her iki grupta artış saptanmış. Böylelikle başarılı tedavi sonrası her iki grupta akut/kronik inflamasyonda anlamlı olarak ($p<0,001$) azalma gözlenmiş. Sonuç olarak H.Pylori enfeksiyonunun Omeprazol ve Ranitidin ile başarılı tedavisiyle Mn-SOD ve CuZn-SOD düzeyi ve aktivitesini tersine çevirerek olası gastrik malignite riskini azaltabileceği düşünülmüş. Çalışmamızda Pantoprazol ve Famotidin uygulanan 1., 2. ve 3.grup, SOD açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,25$) bulunamamıştır .

M.Kesmiova ve arkadaşlarının (147) yapmış oldukları deneysel rat çalışmasında, Difenhidramin ve Famotidin'in farklı dokularda antioksidan enzimler üzerine etkileri araştırılmış. Her iki ilaç uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre gastrik mukozada lipit peroksidasyonu üzerine benzer sonuçlar elde edilmiş, anlamlı farklılık bulunamamış. 5.0 mM Famotidin uygulanan grup, gastrik mukozal SOD düzeyini, kontrol grubu ve 5.0 mM Difenhidramin uygulanan gruba göre anlamlı olarak ($p<0,01$) artırmış. CAT düzeyini ise, 5.0 mM Famotidin uygulanan grup ile 5.0 mM Difenhidramin uygulanan grup, kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p<0,01$) azaltmış. Sonuçta özellikle Famotidin'in bir

antioksidan olarak SOR'ları temizleyerek hasarı önlediği düşünülmüş. Çalışmamızda Famotidin uygulanan 1.grup, SOD açısından kontrol grubu ve diğer hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamazken ($p=0,25$); CAT açısından entübasyonda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş ($p=0,007$) ekstübasyonda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,37$).

G.O.Dengiz ve arkadaşlarının (148) yapmış olduğu deneysel rat çalışmasında; indometazin (IND) ile gastrik ülser oluşturulan ratlarda Montelukast'ın gastrik ve antioksidan etkileri araştırılmış. Montelukast'ın etkileri; lansoprazol, famotidin ve ranitidin ile karşılaştırılmış. Buna göre gastrik ülser alanında, lansoprazol uygulanan grupta %100 ($p<0,005$), famotidin uygulanan grupta %97 ($p<0,005$) ve ranitidin uygulanan grupta %72 ($p<0,01$) oranında azalma saptanmış. CAT aktivitesinin; Lansoprazol uygulanan grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre ($p<0,01$) ve sadece IND ile hasar oluşturulan gruba göre ($p<0,05$) anlamlı olarak arttığı; Ranitidin uygulanan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre ($p<0,05$) ve sadece IND ile hasar oluşturulan gruba göre ($p<0,01$) anlamlı olarak azaldığı gözlenmiş, Famotidin uygulanan grupta anlamlı farklılık bulunamamış. SOD aktivitesinin; Lansoprazol uygulanan grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre ($p<0,05$) anlamlı olarak azaldığı, sadece IND ile hasar oluşturulan gruba göre ($p<0,01$) anlamlı olarak arttığı; Ranitidin uygulanan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre benzer sonuçlar elde edildiği, sadece IND ile hasar oluşturulan gruba göre ($p<0,01$) anlamlı olarak arttığı gözlenmiş, Famotidin uygulanan grupta anlamlı farklılık bulunamamış. Sonuç olarak Montelukast, Lansoprazol, Famotidin ve Ranitidin'in ülser yan etkilerini azalttığı ve antioksidan enzimler üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmiş. Çalışmamızda Pantoprazol uygulanan 2.ve 3.grup, SOD ve CAT açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,25$, $p=0,37$). Famotidin uygulanan 1.grup, SOD açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamazken ($p=0,25$), CAT açısından entübasyonda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu ($p=0,007$) ekstübasyonda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı gözlenmiştir ($p=0,37$).

Çalışmamızda laparoskopik cerrahi işlem geçiren hastalarda farklı gastroprotektif ajanların mide sıvısında antioksidan enzim düzeylerine (GPx, SOD, CAT) olan etkileri araştırıldı. Tüm gruplar, kontrol grubu karşılaştırıldığında entübasyonda CAT düzeyi dışında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Böylece hastalarda mide sıvısında antioksidan enzim düzeylerini yükseltecek yeterli oksidatif stres ortamının oluşmadığı düşünüldü. Bu durum, laparoskopik cerrahinin daha az travma ve

minimal doku hasarı oluşturarak daha az oksidatif strese neden olduğu hususunu destekler niteliktedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Elektif laparoskopik cerrahi işlem yapılan, BMI > 25 kg/m² olup rutin açlık prosedürü uygulanan hastalarda premedikasyonda uyguladığımız gastroprotektif ilaçlar olan Metoklopramid, Famotidin ve Pantoprazol'un; mide sıvı hacmi, asidite ve antioksidan enzim düzeylerine etkisine bakıldığında;

- Entübasyon ve ekstübasyonda mide pH'ını kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselttiği,
- Entübasyon ve ekstübasyonda mide sıvısını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığı,
- Postoperatif yan etkileri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığı,
- PONV Skalasına göre postoperatif bulantı kusmayı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığı,
- Entübasyonda CAT düzeyi dışında entübasyon ve ekstübasyonda mide sıvısında GPx, SOD ve CAT düzeylerinde kontrol grubuna göre benzer değerler elde edildiği gözlemlendi.

Özellikle premedikasyonda kullanılan gastroprotektif ilaçların, mide sıvısında antioksidan enzim düzeylerine etkisi üzerine daha fazla klinik ve deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, kilolu ve obez hastalarda (BMI>25 kg/m²) premedikasyonda asit aspirasyonu profilaksisinde Metoklopramid, Famotidin ve Pantoprazol'un güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceği kanaatine vardık.

7. KAYNAKLAR

- 1) Öztaş T, Rızalar R. Farklı yaş gruplarında laparoskopik cerrahi ve laparotominin postoperatif oluşturduğu immün yanıtın incelenmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Samsun 2008; s.1-4
- 2) Erdemoğlu E, Koca D. Laparoskopide ergonomi, cerrah kas gücü değişimi ve yorgunluğunun değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Isparta 2013; s.1-9
- 3) Nishiyama T, Yamashita K, Yokoyama T. Stres hormone changes in general anesthesia of long duration: isoflurane - nitrous oxide vs sevoflurane - nitrous oxide anesthesia. J Clin Anesth 2005; 17: 586- 591.
- 4) Erhan ÖL, Kahraman M. Anestezi induksiyonu öncesi sıvı kısıtlamasının hasta kliniği, endokrin yanıtlar ve nesfatin düzeyine etkisinin analizi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, Elazığ 2014; s.1-7.
- 5) Dobrucalı H, Kılınç LT. Elektif cerrahi girişim uygulanacak hastalarda oral omeprazol, ranitidin ve famotidinin mide sıvısı volüm ve pH üzerine etkilerinin karşılaştırılması. İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Bülteni, 2007; 41: 4
- 6) Ballentyne GH. Robotic surgery, telerobotic surgery, telepresence and telementoring. Surg Endosc 2002; 16: 1389- 1402.
- 7) Feldman M. Gastric secretion: Normal and abnormal. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia. Saunders Co, 1998: 587-604
- 8) Demir A, Kaya C. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların yan etkileri üzerine proton pompa inhibitörleri ve H₂ reseptör Blokörlerinin etkisinin değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Konya 2006; s.6-7
- 9) Pace, F, Porro, GB. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease. Am J Gastroenterol 2004; 9
- 10) Mıstık S, Başaran AÖ. Gastroözefagiyal reflü hastalığında beş proton pompa inhibitörünün etkinliğinin semptom indeksleri ve yaşam kalitesi anketleri kullanılarak değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, Kayseri 2015; s.10-16

- 11) Sampliner R, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 1028–1032
- 12) Galmiche JP, Scarpignato C. Esophageal pH monitoring. In: *Functional Evaluation in Esophageal Disease*, Scarpignato C, Galmiche JP (Eds), *Front Gastrointest Res* 1994; 22:71
- 13) DeVault, KR, Castell, DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190
- 14) Çelebi A, Aydın D. Dört farklı proton pompa inhibitörünün gastrik asit salınımı üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi*, Kocaeli 2009; s.9-11
- 15) Johanson JF. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries. *Am J Med*.2000; 108 Suppl 4a: 99-103.
- 16) Orlando R. Current understanding of the mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Drugs* 2006; 66: 1-5.
- 17) Aksu O, Songür Y. Gastroözefagiyal reflülü hastalarda interstisyel akciğer hastalığı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi*, Isparta 2009 ; s.5-7
- 18) Dobrucalı A. Özefagus hastalıkları, *Cerrahpaşa İç Hastalıkları Ders Kitabı*; Hamuryudan V, Sonsuz A. İstanbul Medikal Yayıncılık 2005; s.742-782.
- 19) Minami H, McCallum W. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology* 1984; 86: 1592-1610.
- 20) Günal S, Yıldız H, Yılmaz G. Oral carbohydrate supplementation reduces preoperative discomfort in laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Investigative Surgery*, 2013; 26: 89–95
- 21) Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 10th edu. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000.
- 22) Miller M, Wishart HY, Nimmo WS. Gastric contents at induction of anaesthesia a 4-hour fast necessary. *BrJ Anaesth* 1983; 55: 1185-1188.
- 23) Maltby JR, Koehli N, Ewen A, Shaffer EA. Gastric fluid volume, pH, and emptying in elective inpatients. Influences of narcotic-atropine premedication, oral fluid and ranitidine. *Can J Anaesth* 1988b; 35: 562-566.
- 24) Eriksson LI, Sandin R. Fasting guidelines in different countries. *Acta Anaesth Scand* 1996; 40: 971-974.

- 25) Fasting S, Soreide E, Raeder JC. Changing preoperath'e fasting policies. Impact of a national consensus. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 1188-1191.
- 26) Lorson CP, Jr: Laringospazm-the best treatment. *Anesthesiology* 1998; 89: 1293.
- 27) Altunkan ZÖ, Sarı İ. Genel anesteziye ilişkin komplikasyonların retrospektif değerlendirilmesi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi Mersin 2007; s.17-30
- 28) Dolinski SY, Mac Gregor DA, Scuden PE: Pulmonary hemorrhage associated with negative-pressure pulmonary edema. *Anesthesiology* 2000; 93: 888.
- 29) Bishop MJ, Bedford RF, Kil HK: Physiologic and pathophysiologic responses to Intubation. In Benumof JL (ed): *Airway Management: Principles and Practice*. St Louis, Mosby-Year Book 1996; 102-117.
- 30) Warner DO, Warner MA, Barnes RD, et. al., Perioperative respiratory complications in patients with asthma. *Anesthesiology* 1996; 85: 460-467.
- 31) Lerman J: Allergic diseases. In Katz J, Steward DJ (eds): *Anesthesia and Uncommon Pediatric Diseases*, ed 2. Philadelphia, WB Saunders 1993; 613-628.
- 32) Kumeta Y, Hattori A, Mimura M, et. al., A survey of perioperative bronchospasm in 105 patients with reactive airway disease, *Masui* 1995; 44: 396.
- 33) Hurford WE: The bronchospastic patient. *Int Anesthesiol Clin* 2000; 38: 77.
- 34) Lumb A, Nunn JF: *Nunn's Applied Respiratory Physiology* 5th ed, Butterworth-Heinemann 2000; 524-655.
- 35) Benumof J: *Anesthesia and Uncomman Diseases*. 4th ed. WB Saunders and Company 1997; 680-699.
- 36) Cohen MM, O'Brian-Pallas LL, Copplestone C, et al: Nursing work load associated with adverse events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 1999; 91;1882.
- 37) Warner DO: Airway pharmacology. In Benumof JL (ed): *Airway Management: Principles and Practice*. St. Louis, Mosby-Year Book 1996; 74-101.
- 38) Pedersen T, Viby-Mogensen J, Ringsted C: Anaesthetic practice and postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 812-818.
- 39) Rose DK, Byrick RJ, Cohen MM, et. al., Planned and unplanned postoperative admissions to critical care for mechanical ventilation. *Can J Anaesth* 1996; 43: 333-340.
- 40) Gal TJ: Bronchial hyperresponsiveness and anesthesia: Physiologic implications and therapeutic perspectives. *Anesth Analg* 1994; 78: 559-573.

- 41) Pizov R, Brown RH, Weiss YS, et. al., Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. *Anesthesiology* 1996; 82: 1111-16.
- 42) Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anaesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 52: 191-205.
- 43) Kallar SK, Everett LL. Potential risks and preventive measures for pulmonary aspiration new concepts in preoperative fasting guidelines. *Anesth Analg* 1993; 77: 171-182.
- 44) De Paso WJ: Aspiration pneumonia. *Clin Chest Med* 1991; 12: 269-284.
- 45) Olsson G L, Hallen B, Hambraeus-Jonzon K. Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185358 anaesthetics. *Acta Anaesth Scand* 1986; 30: 84-92.
- 46) Maltby JR, Elliou RH, Wamell I, Fairbrass M, Sutherland LR, Shaffer EA. Gastric fluid volume and pH in elective surgical patients: triple prophylaxis is not superior to ranitidine alone. *Can J Anaesth* 1990; 37: 650-655
- 47) Maltby JR, Reid CRG, Hutchinson A. Gastric iluid volume and pH in elective inpatients. Part LL: coffee or orange juice with ranitidine. *Can J Anaesth* 1988a ; 35: 16-19.
- 48) Varner RG, O'Dwyer JP, Pryle BJ, Reynolds F. Upper oesophageal sphincter pressure and the effect of cricoid pressure. *Anaesthesia* 1992; 47: 95-100.
- 49) Engelhardt T, Webster NR. Pulmonary aspiration of gastric contents. *Br J. Anaesth* 1999; 83: 453-460.
- 50) Young PJ, Ridley SA, Downward G. Evaluation of a new design of tracheal tube cuff to prevent leakage of fluid to the lungs . *Br. J. Anaesth* 1998; 80: 796-799.
- 51) Özcengiz D. Özbek H. *Anestezi El Kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri*, 1998, s:168.
- 52) Egbert LD, Battit GE, Turndorf H et al. The value of the preoperative visit by an anaesthetists. *JAMA* 1963; 185: 553.
- 53) Şentürk Y, Öztürk S. Düşük akım sevofluran anestezisinde premedikasyonda uygulanan Deksmetomidin'in hemodinamik parametreler ve uyanma kriterlerine etkilerinin araştırılması. *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi*, Eskişehir 2011; s.3-7
- 54) Miller Ronald D. *Psychological preperation and preoperatif medication in Anesthesia 4th edition*, Churchill Livingstone Pub.1994; 1015

- 55) Lichtor JL, Johonson CE, Mhoon D. Et al: Preoperative anxiety:does anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery?. *Anesthesiology* 1987; 65: 595
- 56) Domer AD, Everett MM, Keller MG; Preoperative anxiety: is it a predictable entity? *Anesthesia Analgesia*.1989; 69: 763
- 57) Sabuncu C, Genç MÖ. Batın cerrahisi uygulanacak vakalarda premedikasyonda IM olarak verilen α_2 agonist Deksmetodomidin ve Midazolam'ın hemodinamik parametreler üzerine olan etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2007; s.13-17
- 58) Cheney FW, Posner R.A, Caplan RA, et al. Standart of care and anesthesisability *JAMA* 1989; 261: 1599
- 59) Dawson B, Reed WA. Anesthetic for day-care surgery. *Anesthesia for adult Surgical out-patients. J Anesthesia*, 1980; 27: 409
- 60) Kayhan Z. Ameliyat öncesi değerlendirme ve hazırlık. *Klinik Anestezi* 3. baskı, Logos Yayıncılık Tic. AŞ. 2004; s.16-36.
- 61) Fagot D, Emami S, Chastre E, Bawab W, Gespach C. Pharmacological control of the histamine H₂ receptor-adenylate cyclase system by famotidine and ranitidine in normal and cancerous human gastric epithelia. *Agents Actions*. 1988; 23: 293–6.
- 62) Langtry HD, Grant SM, Goa KL. Famotidine. An updated review of its parmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs*. 1989 Oct; 38(4): 551–90.
- 63) Kayaalp O. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji* 2000, Cilt-2; s.1604-1610.
- 64) Raju GS, Bardhan KD, Royston C, Beresford J. The management of refractory gastric ulcer using H₂-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Jun; 10(3): 387–96
- 65) Campoli-Richards DM, Clissold SP. Famotidine, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and a preliminary review of its therapeutic use in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs* 1986; 32: 197–221.
- 66) Smith JL. Clinical pharmacology of famotidine. *Digestion* 1985; 32: 15–23.
- 67) Hayakawa A, Nishihara S, Ohma H, Misawa T. Effect of cimetidine o endocrine functions-- prolactin. *Gastroenterology* 1982; 17: 102–108. *Gastroenterol Jpn*. 1982 Apr; 17(2): 102–8.

- 68) Adachi K, Komazawa Y, Mihara T, Azumi T, Fujisawa T, Katsube T et al. Comparative study of the speed of acid-suppressing effects of oral administration of cimetidine and famotidine. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jul; 20(7): 1012–5
- 69) Lauritsen K, Laursen LS, Rask-Madsen J. Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases (Part1). *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 11–31.
- 70) Echizen H, Ishizaki T. Clinical pharmacokinetics of famotidine. *Clin Pharmacokinet.* 1991 Sep; 21(3): 178–94.
- 71) Segal R, Russell WL, Oh T, Ben-Joseph R. Use of IV cimetidine, ranitidine, and famotidine in 40 hospitals. *Am J Hosp Pharm.* 1993 Oct; 50(10): 2077–81.
- 72) Furuta S, Kamada E, Suzuki T, Sugimoto T, Kawabata Y, Shinozaki Y, Sano H. Inhibition of drug metabolism in human liver microsomes by nizatidine, cimetidine and omeprazole. *Xenobiotica* 2001; 31: 1-10.
- 73) Eland IA, Alvarez CH, Stricker BH, Rodriguez LA. The risk of acute pancreatitis associated with acid-suppressing drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 473-478.
- 74) Daphan ÇE, Polat M. Kolon anostomozu yapılan hastalarda nizatidinin anastomoz iyileşmesine etkisi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2011; s.18-24
- 75) Popat MT, Dyar OJ, Blogg CE. Comparison of the effects of oral nizatidine and ranitidine on gastric volume and pH in patients undergoing gynaecological laparoscopy. *Anaesthesia* 1991; 46: 816-819
- 76) Jahr JS, Burckart G, Smith SS, Shapiro J, Cook DR. Effects of famotidine on gastric pH and residual volume in paediatric surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1991; 35: 457-160.
- 77) Knadler MP, Bergstrom RF, Callaghan JT, Rubin A. Nizatidine, and H₂-blocker: its metabolism and disposition in man. *Drug Metab Dispos* 1986; 14: 175-182.
- 78) Physicians Desk Reference. Medical Economics Company, pp. 1984; 984-86.
- 79) Langman MR, A Henry, Bell, et al.: Cimetidine and ranitidine in duodenal ulcer. *Br. Med.* 1980; 281: 473-4.
- 80) Farley A, D Levesque, P Pare, et al.: A comparative trial of ranitidine 300 mg at night with ranitidine 150 mg twice daily in the treatment of duodenal and gastric ulcer. *Am. J. Gastroenterol.* 1985; 80: 665-668.
- 81) Koch-Weser J, JZ Zeldis, LS Friedman, K Isselbacher: Ranitidine: A new H₂ receptor antagonist. *N. Eng. Med.* 1983; 309: 1368-73,

- 82) Thomas JM, G Misiewicz: Histamine H₂ receptor antagonists in the short and long-term treatment of duodenal ulcer. *Clinicis in Gastroenterology* 1984; 2: 509-41.
- 83) Miyoshi A, Muto V, Mori H, Miwa T, Nakazawa S, Ohe K, et al. Famotidine: summary of overall safety from japanese clinical studies. *Italian journal of Gastroenterology*. 1984; 16: 177–178.
- 84) Wade EE, Rebuck JA, Healey MA, Rogers FB. H₂ antagonist-induced thrombocytopenia: is this a real phenomenon? *Intensive Care Med*. 2002 Apr; 28(4): 459–65.
- 85) Koh YI, Park HS, Choi IS. Ranitidine-induced anaphylaxis: detection of serum specific IgE antibody. *Allergy* 2006 Feb; 61(2): 269–70.
- 86) Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (Suppl 2): 2–8
- 87) Yalçın O, Köse H, Köksöy F. Deneysel stres ülserasyonu profilaksisinde omeprazol ve antiasitlerin etkisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1992; 6: s.235-237.
- 88) Hamamoğlu E. Peptik ülser tedavisinde yeni bir ilaç: Omeprazol. *Türk İlaç ve Tedavi Dergisi* 1990; 3: 517-519.
- 89) Kurt N, Akyol H. Omeprazol, lansoprazol ve pantoprazolun karaciğer rejenerasyonu üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, İstanbul* 2005, s.10-12.
- 90) Robinson M. Review article: pH, healing and symptom relief with rabeprazole treatment in acid-related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl 6): 30–37
- 91) Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1507– 1514
- 92) Tolman KG, Täubel J, Warrington S, et al. Comparison of the effects of single and repeated oral doses of lansoprazole and rabeprazole on ambulatory 24-hour intragastric pH in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 21–28
- 93) Miner P, Katz PO, Chen Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2616–2620
- 94) Röhss K, Wilder-Smith C, Kilhamn J, et al. Suppression of gastric acid with intravenous esomeprazole and omeprazole: results of 3 studies in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 345–354

- 95) Hartmann D, Eickhoff A, Damian U, et al. Effect of intravenous application of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in healthy adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 133–137
- 96) Baber JR, Dayton OH, Ramesh K. Gastroenterology Fellow, Wright State University, Boonshoft School of Medicine. Primary Care Reports Volume 19/ Number 3 / 2013 March.
- 97) Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004; 44: 275–295
- 98) Halifeođlu İ, Telo S. Meme kanseri oluşturulan ratlarda ısırđan otunun antioksidan enzim üzerine etkilerinin incelenmesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Biyokimya Uzmanlık Tezi, Elazığ 2006; s.32-43
- 99) Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J* 2009; (417): 1–13
- 100) Fang Y., Yang S., Guoyao W., Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition, Department of Animal Science, Texas A&M University, Nutrition. 2002; (18): 872–879
- 101) Sies H., Oxidative Stress: Oxidants And Antioxidants, *Experimental Physiology* 1997: 291-295
- 102) Yıldız H, Yardımcı C. Rejyonel sinir blokajında kullanılan iğnenin keskin ya da kúnt uđlu olmasının oluşabilecek sinir hasarı üzerine etkisi. Kahramanmaraş Sútçü İmam Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, K.Maraş 2012, s.25-30
- 103) Fridovich, I. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1983; 23: 239-57
- 104) Tekeliođlu İ, Gülcü E. Romatoid artritli hastalarda antioksidan enzim düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon Uzmanlık Tezi, Van 2010; s.53-64.
- 105) Nozik-Grayck E, Suliman HB, Piantadosi CA. Extrasellular superoxide dismutase. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37(12): 2466-71.
- 106) McCord JM, Edeas MA. SOD, oxidative stress and human pathologies: a brief history and a future vision. *Biomed Pharmacother* 2005; 59(4): 139-42.
- 107) Gutteridge JMC. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Inter* 1994; 91: 133-40.

- 108) Kalavacherla US, Ishaq M, Rao URK et al Malondialdehyde as a sensitive marker of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *J Assoc Phys India* 1994; 42: 775–776.
- 109) Bae SC, Kim SJ, Sung MK. Inadequate antioxidant nutrient intake and altered plasma antioxidant status of rheumatoid arthritis patients. *J Am Coll Nutr* 2004; 22: 311–315.
- 110) Olivieri O, Girelli D, Trevisan MT et al Red blood cell susceptibility to lipid peroxidation, membrane lipid composition and antioxidant enzymes in patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1263–1264.
- 111) Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri. MIMOZA basım, Konya 1995: s.60-61.
- 112) Halliwell B. Cellular stress and protection mechanisms. *Biochem Soc Transac* 1996; 24: 1023-7.
- 113) Yalçın A.S. Antioksidanlar, *Klinik Gelişim II* 1998; 342-6.
- 114) Sener G, Yeğen C. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi, İstanbul* 2010; 7: 5-10
- 115) Barocelli E, Ballabeni V. The selective inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents intestinal ischemia–reperfusion injury in mice, *Nitric Oxide*. *Nitric Oxide* 2006; 14: 212–218
- 116) Ersan Y, Kocael A. Laparoskopik gastrik bant tatbik edilen morbid obezlerde oksidatif DNA hasarı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, İstanbul 2010; s.29-30
- 117) Heather KV, Innes KE, Vincent KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9: 813–839
- 118) Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005; 111: 1985–1991
- 119) Levander OA, DeLoach DP, Morris VC and Moser PB: Platelet glutathione peroxidase activity as an index of selenium status in rats. *J Nutr* 1983; 113: 55-63.
- 120) Fridovich I: Superoxide dismutase. *Adv Enzymol* 1974; 41: 35-97,
- 121) Aebi H: Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984; 105: 121-126,

- 122) Göksu S, Öner Ü, Tahtacı N, Özmen E. Premedikasyonda kullanılan Omeprazolün mide sekresyonu volümüne ve pH'na etkilerinin incelenmesi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1991; 2: s.145-149
- 123) Kennedy TP, Johnson KJ, Kungel RG et all; acut aspiration lung injury in the rat: biphasic pathogenesis. Anesth İntensive Care 1988; 16: 375-9
- 124) Escalano F, Castanad J, Lopez R. et all; Effects of Omeprazol, Ranitidine, Famotidine and placebo on gastric secretion in patients undergoing elective surgery. Br J Anesth. 2012; 69: 404-406
- 125) Cruickshunk RH, Morison DA, Bamber PA. Effect of IV Omeprazole on the pH and volume of gastric pH during general anesthesia. Anesth Analg, 1992; 79: 95-8
- 126) Bouly A., Nathan N., Feiss P. Comparison of Omeprazol with Simetidine for prophylaxis of acid aspiration in elective surgery. Eur Anesth 1993; 10: 209-213
- 127) Levack ID, Bowie RA, Braid DP. Comparison of the effect the two dose schedules of oral omeprazole with oral ranitidine on gastric aspirat pH and volume in patients undergoing elective surgery. Br J Anesth.1996 Apr(76); 4: 567-9.
- 128) Gouda BB, Lydon AM, Badhe A. A Compraison of the effects of Ranitidine and Omeprazole on volume and pH of gastric contents in elective surgical patients. Eur J Anesthesiol 2004; 21: 260-4
- 129) Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, Saral P, Türe M, Pamukçu Z. The effect of intravenous pantoprazole and ranitidine for improving preoperative gastric fluid properties in adults undergoing elective surgery. Anesth Analg. 2003; 97(5): 1360-3
- 130) Loubert C, Fernando R. Cesarean delivery in the obese parturient: anesthetic considerations. Womens Health (Lond Engl). 2011; 7(2): 163-79.
- 131) Visvanathan T, Kluger MT, Webb RK, Westhorpe RN. Crisis management during anaesthesia: laryngospasm. Qual Saf Health Care 2005; 14(3): e3.
- 132) Hirota M, Inoue M, Ando Y et al. Inhibition of stress induced gastric mukosal i njury by a long acting superoxide dismutase that circulates bound to albumin. Arch Biochem Biophys. 1990; 280: 269-273.
- 133) Rees Wow, Turnberg LA. Mechanism of gastric mucosal protection: A role for mucus bicarbonate barrier. Clin Sci 1982; 62: 343-8.
- 134) Köksoy C, Cantürk Z, Sayek İ. İskemi Reperfüzyon Modelleri. Cerrahi Araştırma. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2005; 357-67.
- 135) Toyokuni S: Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. Pathol int 1999; 49: 91-102.

- 136) Çoçelli LP, Uğur BK. Jinekolojik Laparoskopik Cerrahide Spinal İle Genel Anestezinin Total Oksidan - Antioksidan Seviyeleri Üzerine Etkisi Ve Her İki Anestezik Yöntemin Birbirlerine Üstünlüklerinin Araştırılması: Prospektif Kontrollü Klinik Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, Gaziantep 2010; s.82-90
- 137) Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Tzartinoglou E. Splanchnic ischemia during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 1996; 10: 324-6.
- 138) Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaest.* 2000; 85: 109-17.
- 139) Tisi PV, Shearman CP. Ischaemia-reperfusion injury in surgery. *Curr Probl Surg.* 1995; 7: 176-81.
- 140) Eroğlu HE, Öztürk M. Etanol ile oluşturulan deneysel ülser modelinde Omeprazol, Famotidin, Misoprostol ve Trimetazidin'in koruyucu etkinliklerinin karşılaştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Yaşam Dergisi, Isparta 2009; 1(2): 7-11
- 141) Kaushik Biswas, Uday Bandyopadhyay. A Novel Antioxidant and Antiapoptotic Role of Omeprazole to Block Gastric Ulcer through Scavenging of Hydroxyl Radical. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278(13): 10993-1001
- 142) Makoto Sasaki, Takashi Joh. Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidant, protective agents. *J.Clin. Biochem. Nutr.* 2007; 40: 1-12
- 143) Seno K, Jon T, Yokohama Y, Itoh M. Role of endogenous acid in gastric mucosal injury induced by local ischemia-reperfusion in the rat. *J.Clin. Gastroenterol.* 1995; 21: 108-112
- 144) Kitano M, Wada K, Kamisaki Y, Nakamoto K. Effects on Cimetidine on acute gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion in rats. *Pharmacology*, 1997; 55: 154-164,
- 145) Song JW, Seo Chang Seob. Protective effects of Manassantin A against ethanol-induced gastric injury in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2016; 39: 221-229
- 146) Götz JM, Thio JL. Treatment of H.Pylori infection favourably affects gastric mucosal superoxide dismutases. *Gut* 1997; 40: 591-596

- 147) Kesimova M, Alexandrova A. Effects of diphenhydramine and famotidine on lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in different rat tissues. *Pharmacological Reports* 2006; 58: 221-228
- 148) Dengiz GO, Odabasoglu F, Halici Z, Cadirci E, Suleyman H. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Pharmacol Sci* 2007 Sep; 105(1): 94-102.

