



T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**KONTROLLÜ HİPOTANSİYON UYGULAMASINDA
KULLANILAN ESMOLOL VE REMİFENTANİLİN
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hülya KAŞIKARA

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Rüveyda İrem DEMİRCİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER	ii
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Burun anatomisi	4
2.2. Septorinoplasti Cerrahisi	5
2.3. Kulak anatomisi	6
2.4. Timpanoplasti	8
2.5. Kontrollü hipotansiyon	8
2.5.1. Tanım ve tarihçe	8
2.5.2. Fizyolojik esaslar	9
2.5.3. Arteriyel kan basıncını etkileyen faktörler	11
2.5.4. Hipotansif anestezinin sistem ve organ fonksiyonlarına etkisi	11
2.5.4.1. Santral sinir sistemine etkisi	12
2.5.4.2. Kardiyovasküler sisteme etkisi	13
2.5.4.3. Solunum sistemine etkileri	13
2.5.4.4. Üriner sisteme etkileri	14
2.5.4.5. Hepatik sisteme etkileri	15
2.5.4.6. Diğer	15
2.5.5. Sempatoadrenerjik yanıt	16
2.5.6. Kontrollü hipotansiyonun endikasyonları	17

2.5.7. Kontrollü hipotansiyonun kontrendikasyonları	18
2.5.8. Kontrollü hipotansiyonun komplikasyonları	19
2.5.9. Uygulama yöntemleri	19
2.6. Esmolol	23
2.6.1. Farmakokinetik özellikler	24
2.6.2. Farmakodinamik özellikler	26
2.6.3. Endikasyonlar ve uygulama	26
2.6.4. Kontrendikasyonlar	28
2.6.5. Yan etkiler	28
2.7. Anesteziye kullandığımız ilaçlar	29
2.7.1. Sevofluran	29
2.7.1.1. Tarihçesi	29
2.7.1.2. Fiziko-kimyasal özellikleri	29
2.7.1.3. Minimum Alveoler Konsantrasyon Değeri (MAC)	30
2.7.1.4. Farmakokinetik özellikleri	30
2.7.1.5. Metabolizması	30
2.7.1.6. Sistemlere etkileri	31
2.7.2. Rokuronyum	34
2.8. Remifentanil	34
2.8.1. Farmakolojik özellikleri	35
2.8.2. Farmakokinetik özellikleri	36
2.8.3. Farmakodinamik özellikleri	37
2.8.4. Kardiyovasküler sisteme etkileri	38
2.8.5. Solunum sistemine etkileri	38
2.8.6. Santral sinir sistemi üzerindeki etkileri	39
2.9. Serbest radikaller	40
2.9.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri	41
2.9.2. Moleküler oksijen (O ₂)	43
2.9.3. Süperoksit Anyon Radikali (O ₂ ^{•-})	43
2.9.4. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	44
2.9.5. Hidroksil Radikali (OH [•])	45

2.9.6. Singlet Oksijen (1O_2)	46
2.9.7. Nitrik Oksit (NO^*)	46
2.9.8. Peroksinitrit ($ONOO^-$)	46
2.9.9. Oksidan enzimlerin reaksiyonları	46
2.9.10. Mitokondriyal elektron transferi	47
2.9.11. Mikromozal membran elektron transferi zincirleri	48
2.9.12. Araşidonik asit metabolizması	48
2.9.13. Endojen serbest radikal kaynakları	49
2.9.14. Ekzojen serbest radikal kaynakları	49
2.9.15. Serbest radikallerin etkileri	51
2.9.16. Lipitlere etkileri	52
2.9.17. Proteinlere etkileri	52
2.9.18. Karbonhidratlara etkileri	52
2.9.19. DNA'ya etkileri	53
2.9.20. Antioksidanlar	53
2.9.21. Antioksidanların etki mekanizması	53
2.9.22. Antioksidanların sınıflandırılması:	54
2.9.23. Bazı önemli antioksidanlar	54
2.9.23.1. Enzim olan antioksidanlar	54
2.9.23.2. Enzim olmayan antioksidanlar	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM	57
3.1. İstatiksel değerlendirmeye alınan parametreler	59
3.2. Power analizi	60
3.3. İstatistiksel analiz	60
4. BULGULAR	62
4.1. Hemodinamik Değerlerin Karşılaştırılması	63
4.1.1. Ortalama Arteriyel Basınç (OAB)	63
4.2. Kalp atım hızı (KAH)	66
4.3. END-TİDAL CO₂: (EtCO₂)	67
4.2. Oksidatif stres parametrelerine ait sonuçlar	68
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	76
6. KAYNAKLAR	88

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her fırsatta sunan ve yol gösteren, bizlerin en iyi şekilde yetişmesini sağlayan, her konuda desteklerini esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Sayın dekanımız Mikdat BOZER'e, Bilimsel Araştırmalar Proje Sorumlusu sayın Prof.Dr. Mehmet GÜNDÜZ'e, Bölüm başkanımız Doç. Dr. Muhammet GÖZDEMİR'e, Yard. Doç. Dr. Safinaz KARABAYIRLI'ya, Yard. Doç. Dr.Bünyamin MUSLU'ya, Doç. Dr. Burhaneddin USTA'ya ve Doç. Dr. Hüseyin SERT'e,

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin her aşamasında bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve danışmanım Doç. Dr. Rüveyda İrem Demircioğlu'na,

Tez çalışması sürecinde yardım ve katkılarını esirgemeyen biyokimya anabilim başkanı Prof. Dr. Ramazan Yiğitoğlu başta olmak üzere Doç. Dr. Hüsamettin Erdamar'a, Yard. Doç. Dr. Mehmet Namuslu ve Yard. Doç. Dr. Tuğrul Çelik'e, Kulak Burun Boğaz kliniğinde görevli olan hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca bu zorlu süreçte bana güç veren, tüm sıkıntılarında yanımda olan ve hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan çok değerli eşim Hasan Kaşıkara'ya ve canım anneme, oğullarım Azmi ve Davut'a,

Berber çalışmaktan büyük zevk duyduğum ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen asistan ve teknisyen arkadaşlarıma ve tüm ameliyathane ekibine en içten teşekkürlerimi sunarım.

04.04.2013

Dr. Hülya KAŞIKARA

ÖZET

Bu çalışmada, burun ve orta kulak cerrahisinde remifentanil ve esmolol ile sağlanan kontrollü hipotansiyonun oksidatif stres parametreleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya; septorinoplasti, rinoplasti, timpanoplasti planlanan, 25'şer kişilik gruplardan toplam 75 hasta dahil edildi. Hastalar rastgele remifentanil grubu, esmolol grubu ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Esmolol ve remifentanil grubunda ortalama arter basıncında 55-65 mmHg olarak hedeflenen değerlere ulaşmaya kadar ilaçların infüzyon dozlarında ayarlama yapılabilirdi. Preoperatif ve postoperatif olarak periferik venden alınan kan örneklerinde Malonilaldehit (MDA), Süperoksitdismutaz (SOD), Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) bakıldı.

Hipotansiyon uygulanmayan kontrol grubunda pre-op'a göre post-op TOS düzeyinde anlamlı azalma, SOD düzeyinde ise anlamlı artış görülmüştür. Remifentanil grubunda pre-op'a göre post-op TAS düzeyinde anlamlı artış görülmüştür. Remifentanil ve kontrol grupları içerisinde pre-op'a göre post-op OSİ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken esmolol grubunda pre- ve post-op medyan OSİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Sonuç olarak; remifentanil grubunda TAS düzeyi yüksek bulunmuş olmakla birlikte remifentanil ve esmolol kullanılarak kontrollü hipotansiyon uygulanan gruplarda TOS düzeyinde değişiklik gözlenmemiş, kontrollü hipotansiyon uygulanmayan grupta oksidatif stres daha düşük bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kontrollü hipotansiyon, esmolol, remifentanil, total antioksidan seviye, total oksidan seviye

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the effects of the controlled hypotension provided by the use of remifentanil and esmolol on oxidative stress parameters during the middle ear and the nasal surgery.

75 patients scheduled for septorhinoplasty or tympanoplasty surgery were enrolled in this study. Patients were randomly divided into three groups: remifentanil group, n = 25, esmolol group, n = 25 and control n = 25. In esmolol and remifentanil group, infusion doses of this agents were adjusted until we reached the target value of mean arterial pressure 55-65 mmHg. Preoperative and postoperative blood samples obtained from the peripheral vein and Malonildealdehit (MDA), Superoxide dismutase (SOD), total oxidant level (TOL), total antioxidant level (TAL), oxidative stress index (OSI) were measured.

In control group, we observed a significant decrease in TOL levels and a significant increase in SOD levels postoperatively when compared to preoperative levels. In the remifentanil group, there was a significant increase in TAL postoperatively. In the remifentanil and control groups, we observed a statistically significant decrease in the level of OSI postoperatively, whereas there was no significant differences between the preoperative and postoperative ODI levels in the esmolol group.

As a result, although total antioxidant level (TAL) was high in remifentanil group, there was no change in total oxidant level (TOL) in the groups by which controlled hypotension was done by use of remifentanil and esmolol. Oxidative stress was lower in the control group.

Key Words: Controlled hypotension, esmolol, remifentanil, total oxidant level, total antioxidant level

KISALTMALAR

ASA	American Society of Anesthesia
CAT	Katalaz
DAB	Diastolik Arter Basıncı
EKG	Elektrokardiyografi
Et-CO ₂	Endtidal- CO ₂
GPX	Glutasyon Peroksidaz
GSH	Glutasyon
IPPV	Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon
KAH	Kalp Atım Hızı
MAC	Minimum Alveoler Konsantrasyon
MDA	Malonildealdehit
OAB	Ortalama Arter Basıncı
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
PaCO ₂	Parsiyel Arteryel CO ₂ Basıncı
Peep	Pozitif End-Ekspiratuar Pressure
PaO ₂	Parsiyel Arteryel Oksijen Basıncı
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SOD	Süperoksit Dismutaz
TAS	Total Antioksidan Seviye
TOS	Total Oksidan Seviye

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Kontrollü hipotansiyon için kullanılan ilaçlar.....	21
Tablo 2. Beta-blokörlerin ortak özellikleri	23
Tablo 3. Sevofluranın yaş ile değişen MAC (%) değerleri	30
Tablo 4. Reaktif oksijen türleri	42
Tablo 5. Serbest radikallerin hücredeki başlıca zararlı etkileri	51
Tablo 6. Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri	62
Tablo 7. İzlem Zamanlarına Göre OAB Düzeyleri.....	64
Tablo 8. Başlangıca Göre Ardışık Diğer İzlem Zamanlarında OAB Düzeyindeki YüzdeseL Azalma Miktarları	65
Tablo 9. İzlem Zamanlarına Göre KAH Düzeyleri.....	66
Tablo 10. İzlem Zamanlarına Göre EtCO ₂ Düzeyleri	67
Tablo 11. Gruplar İçerisinde Pre- ve Post-op TOS, TAS, SOD, MDA ve OSİ Düzeyleri.....	69
Tablo 12. Pre-op'a Göre Post-op TOS, TAS, SOD ve MDA Düzeylerindeki Değişim Miktarları.....	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 1. Burun anatomisi.....	4
Şekil 2. Kulak anatomisi	6
Şekil 3. Orta kulak yapıları.....	7
Şekil 4. Esmololün kimyasal yapısı	24
Şekil 5. Sevofluranın kimyasal yapısı	29
Şekil 6. Remifentanilin kimyasal yapısı ve karboksilik asid metaboliti oluşumu.....	35
Şekil 7. Moleküler oksijenden hidroksil radikali oluşum basamakları.....	43

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 1.	Ortalama kan basıncı izlem zamanı	64
Grafik 2.	Gruplara Göre Pre- ve Post-op TOS Düzeyleri	71
Grafik 3.	Gruplara Göre Pre- ve Post-op TAS Düzeyleri.....	72
Grafik 4.	Gruplara Göre Pre- ve Post-op SOD Düzeyleri.....	73
Grafik 5.	Gruplara Göre Pre- ve Post-op MDA Düzeyleri.....	74
Grafik 6.	Gruplara Göre Pre- ve Post-op OSİ Düzeyleri	75

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi girişim sırasında kan kaybının kontrol altına alınması eskiden beri araştırma konusu olmuştur. Kontrollü hipotansif anestezi, perioperatif dönemde cerrahi kanamayı azaltmak amacıyla klinik uygulamada 50 yılı aşkın süredir yer almaktadır (1). 1917 yılında Harvey Cushing, operasyon ve anestezi uygulamasında kontrollü hipotansiyonun yararlarını açıklamıştır. Tampon, turnike ve bunlara ek olarak vazokonstriktör ilaçlar, soğuk veya sıcak kompresyon ve pozisyon uygulamaları ile kanamayı kontrol altına alma çalışmalarından sonra, kontrollü hipotansiyon uygulaması yaygınlaşmaya başlamıştır.

Hipotansif anestezi ilk olarak 1946'da Gardner tarafından arteriotomi sırasında arteriyel kan basıncını düşürmek için uygulanmıştır. O tarihten itibaren özellikle kulak burun boğaz, ortopedi ve nöroşirurji operasyonlarında hipotansiyon sağlanmasına ilişkin muhtelif teknikler kullanılmıştır. Ağız, çene ve yüz cerrahisinde bu teknik ilk olarak Schaberg ve arkadaşları tarafından 1976'da kullanılmıştır (2,3).

Yapılan araştırmalarda, hipotansif anestezi kullanımı önerilirken potansiyel komplikasyonlarının dikkate alınması gerektiği belirtilmektedir (4). Cerrahi kanamanın fazla olması operasyonun teknik başarısını azalttığı gibi, kan transfüzyonu gereksinimini artırarak istenmeyen sonuçlara yol açmaktadır (5). Hipotansif anestezinin, intraoperatif kan kaybını azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen uzun süreli hipotansiyon sırasında hayati organların hipoperfüzyon riski bazı çalışmalarda gösterilmiştir (2,6-12) ve birçok

araştırmacı özellikle beyin, kalp, böbrek ve karaciğer olmak üzere hipoperfüzyon nedeniyle hayati organlara zarar verme potansiyelini vurgulamışlardır (2).

Cerrahi girişimlerde, metabolizmada serbest radikallerin oluşumuna neden olan durumlar arasında anestezinin tipi, süresi, uygulanan cerrahi girişim ve bazı durumlarda (açık kalp cerrahisi, toraks cerrahisi; tek akciğer ventilasyonu, turnike kullanılan ekstremite ameliyatları, organ transplantasyonları) meydana gelen iskemi-reperfüzyon hasarı sayılabilir. Hücrelerin normal fonksiyonları sırasında açığa çıkan ve bu hücrelerin doğal antioksidan sistemleriyle yok edilen serbest oksijen radikalleri, vücutta oksidatif bir denge halindedirler. Bu oksidatif denge sağlandığı sürece, organizma bu bileşiklerin zararlı etkilerinden korunmuş olur. Serbest radikal oluşum hızı antioksidan sistemin yok etme gücünü aştığında, denge bozulur ve serbest radikallere bağlı oksidatif stres ortaya çıkar (13).

Daha önce yapılan çalışmalarda, farklı cerrahi prosedürlerde inhalasyon anestezikleri, genel anestezikler ve opioidlerin oksidatif stres parametreleri üzerine etkileri araştırılmıştır (14-18).

Ayrıca perioperatif olarak çeşitli antioksidanlar (vitamin C, vitamin E, carnitin, N-Asetil sistein vs.) verilerek postoperatif oksidatif stres üzerindeki etkiler araştırılmıştır (19-21).

Kontrollü hipotansif anestezi ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda intraoperatif hemodinamik stabilite, postoperatif derlenme ve kognitif fonksiyonlar, bu yöntem için farklı anestezi yöntemleri ve ilaçların kullanımı karşılaştırılarak değerlendirilmiş (22-24), ancak farklı ajanlarla uygulanan

hipotansif anestezi yöntemlerinin metabolizmada meydana getirdiği oksidatif değişiklikler araştırılmamıştır.

Bu çalışmada, burun ve orta kulak cerrahisinde remifentanil ve esmolol ile sağlanan kontrollü hipotansiyonun oksidatif stres parametreleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca kontrol grubu ile bu iki grup karşılaştırılarak oksidatif stres parametreleri değişiminin gösterilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Burun anatomisi

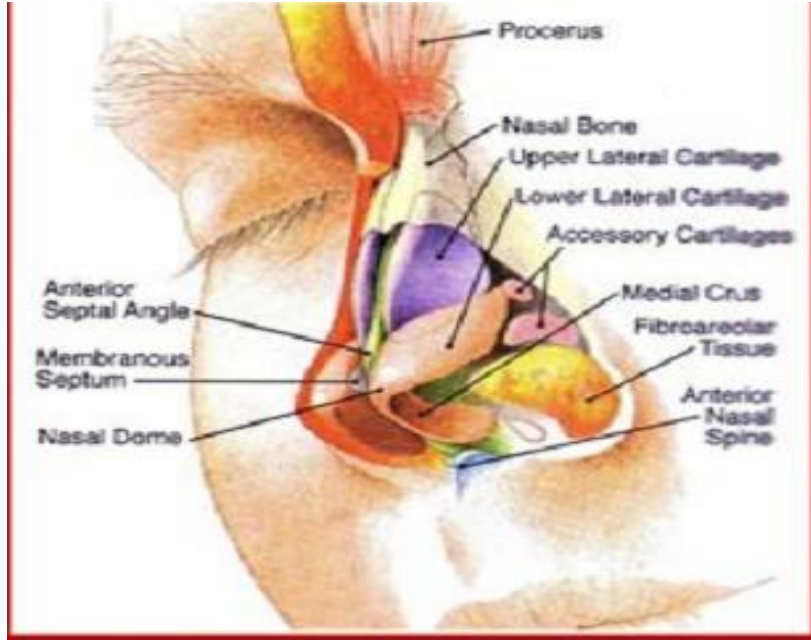
Burun, kemik ve kıkırdak iskelet olmak üzere iki bölümden meydana gelir. Kemik yapıyı nazal kemikler, frontal kemiğin nazal çıkıntısı, etmoidin lamina perpendikularisi ve vomer meydana getirir. Kıkırdak yapı ise üst lateral kıkırdaklar, alar kıkırdaklar ve septal kıkırdak tarafından oluşturulur (25-27).

Nazal septumun kanlanması, eksternal ve internal karotid arterlerden köken alan 5 arter aracılığı ile sağlanır (28).

İnternal Karotid Arter => 1. Anterior etmoid arter 2. Posterior etmoid arter

Eksternal Karotid Arter => 1. Sfenopalatin arter 2. Majör palatin arter

3. Süperior labial arter



Şekil 1. Burun anatomisi

Nazal kavitenin genel duyusu, 5. kranial sinirin birinci ve ikinci dalları tarafından sağlanır (29).

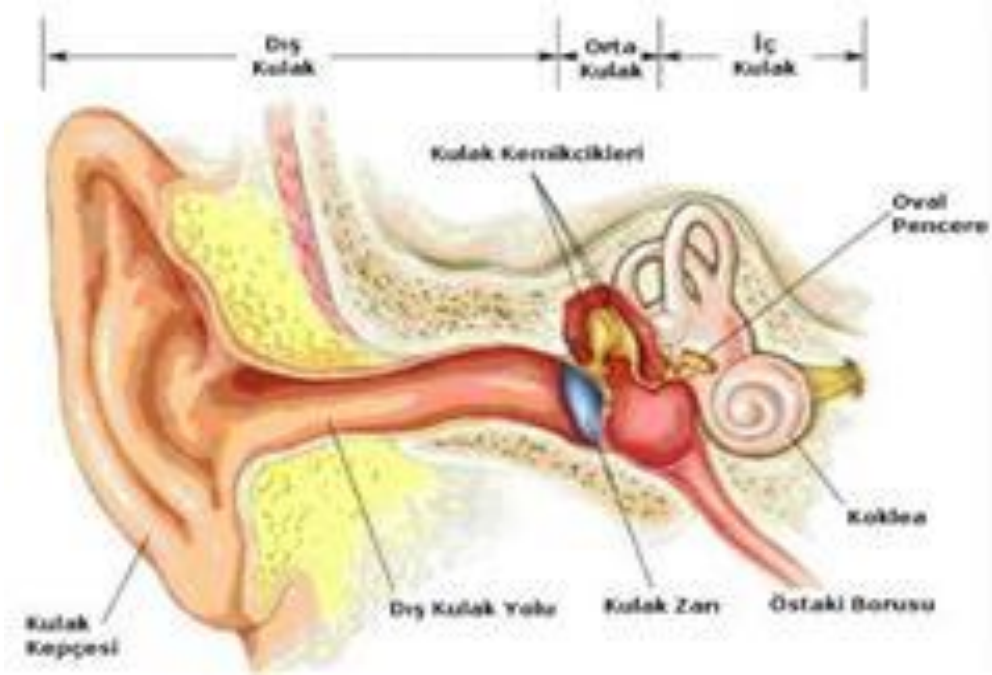
2.2. Septorinoplasti Cerrahisi

Nazal septal cerrahi, sadece burun tıkanıklığına yol açan septum deviasyonunun düzeltilmesi amacıyla değil, perforasyon onarımı, paranasal sinüs drenajı, burun kanaması sırasında girişim kolaylığı sağlanması, rinoplasti sırasında kırıldak greft elde edilmesi, osteomeatal bölgeyi etkileyen deviasyonların düzeltilmesinde, nazal travma sonrasında, nazal deformitenin düzeltilmesi sırasında ve hipofiz cerrahisinde yaklaşım yolu olarak da kullanılmaktadır (30). Fonksiyonel septorinoplastide amaç nazal fonksiyonu tehlikeye atmaksızın, yeterli hava yolunu koruyarak veya restore ederek hastada estetik olarak hoş bir burun oluşturup yüzde uyum sağlamaktır (31, 32).

Genel anestezi yapılan hastalarda deviyen septum ve konka hipertrofisi ile beraber hastada obezite ve kraniofasial anormallikler varsa, indüksiyon sırasında maske ile ventilasyonunda güçlüklerle karşılaşılabilir. İntraoperatif kan kaybını azaltmak için operasyonun başında lokal anestezi infiltrasyonu yapılması, hafifçe baş-yukarı pozisyonun sağlanması ve kontrollü hipotansiyon önemlidir. Günümüzde genel anestezi altında kontrollü hipotansiyon sağlanması amacıyla en sık tercih edilen ajanlardan biri remifentanildir. Esmolol ise yine bu amaçla kullanılan diğer bir ajandır (33,39,40).

2.3. Kulak anatomisi

Bir işitme ve denge organı olan kulak brakial arklar ve ektodermden gelişir. Birinci ve ikinci brakial arkın farklılaşması sonucu da orta kulak oluşur. İç kulak ise ektodermden gelişir. Anatomik ve fonksiyonel özellikleri göz önüne alındığında, kulak birbirinden farklı üç bölümden oluşur.



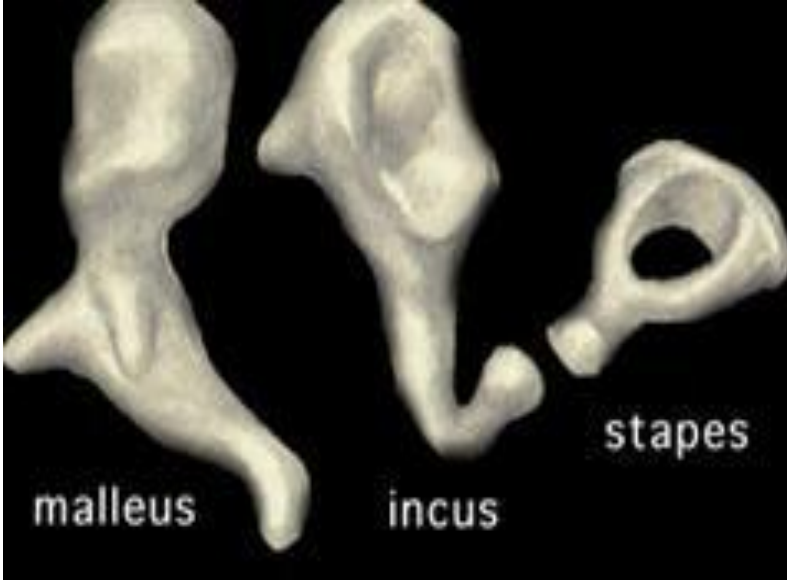
Şekil 2. Kulak anatomisi

1- Dış kulak: Auricula, Dış kulak yolu

2- Orta kulak:

- 1-Östaki Borusu: Erişkinlerde ~3.5cm uzunluğundadır. Nazofarenksten orta kulak kavitesine doğru uzanır. Orta kulak basıncının, dış atmosferik basınç ile dengelenmesini sağlar
- 2-Kulak Zarı (Timpanik Membran):Timpan kemiğın içine oturmuş ~8-9mm çapında bir zardır. İşitmede 25 dB'lik bir artış sağlar.

- 3-Orta kulak kemikçikleri: kulak zarı ile iç kulak arasında bulunur. En dışta malleus (çekiç),ortada incus (örs),en içte stapes (üzengi) bulunur. Kemikçikleri orta kulağa bağlayan 4 bağ, 2 kas bulunmaktadır;
 - 4-Bağlar; Ön malleus, dış malleus, üst malleus, incusun lig posterior bağı
 - 5-Kaslar; Musculus stapedius, musculus tensor timpani
- 3- İç kulak: İç kulak petröz kemiğin içinde bulunmaktadır.
- Cochlea: işitme organı
 - Vestibül: Denge organı



Şekil 3. Orta kulak yapıları

2.4. Timpanoplasti

Timpanoplasti kronik otitis media ve sekellerinde uygulanan, orta kulağa yönelik cerrahi girişimlere verilen genel addır. Orta kulaktaki hastalığa veya hastalığa bağlı gelişen harabiyetin türlerine göre, yapılan cerrahi girişim de değişir. Orta kulak ve mastoid sistemdeki patoloji mukozanın ve orta kulaktaki kemikçiklerin tamamen kuru olduğu santral bir kulak zarı perforasyonundan, tüm zarın, orta kulaktaki kemikçiklerin harap olduğu, hatta kimi zaman fasial paralizi, labirent fistülü, menenjit, beyin absesi gibi komplikasyonların gözleendiği kolesteatoma kadar değişebilir. İlk durumda sadece perfore kulak zarının onarıldığı basit bir miringoplasti (en basit timpanoplasti tipi) yeterli iken, ikinci durumda orta kulak ve dış kulak mastoid sistemin tek bir boşluk haline getirildiği radikal masteidektomi zorunlu olabilir.

2.5. Kontrollü hipotansiyon

2.5.1. Tanım ve tarihçe

Kontrollü hipotansiyon arteriyel kan basıncının istemli ve geri dönüşümlü olarak doku perfüzyonunu bozmayacak düzeylere düşürülmesi ve bu düzeyde sürdürülmesi işlemidir. Hedeflenen değerler sistolik arteriyel basınç (SAB) için 80–90 mmHg, Ortalama Arter Basıncı (OAB) için 50–65 mmHg veya kontrole göre %20-30 azaltılması olarak tanımlanmıştır (1).

Hipotansif anestezide, cerrahi girişime bağlı kanama miktarının azaltılmasıyla operasyon alanı görüş alanı için uygun hale getirilerek daha iyi cerrahi sonuçlar sağlanmış olur. Bununla beraber hastanın dokuları kanama kontrolü için yapılan travmatik işlemlere daha az maruz kalacağından damarsal

yapılar ve sinir köklerinin korunması ve olası kan transfüzyonu ve buna bağlı transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi kontrollü hipotansiyonun diğer hedefleri arasında bulunmaktadır (1, 5).

Kontrollü hipotansiyonun tarihçesi, 1917'de Cushing tarafından intrakranial cerrahi girişimler için önerilmesiyle başlamaktadır. İlk klinik uygulama 1946'da Gardner tarafından gerçekleştirilmiştir. Griffiths ve Gillies'in ileri sürdükleri yüksek spinal anestezi ile sempatik blokaj tekniği 1948'de oldukça popülerite kazanmıştır. Aynı yıl Enderby arteriyel kan basıncını azaltmak için bir ganglion blokörü olan pentametonyum'u başarıyla kullanmıştır. 1960 ve 1970'li yıllarda ise ganglion blokörleri ve direkt etkili vazodilatatörlerin sürekli infüzyonu popüler olmuştur (34).

Günümüze kadar yeni volatil anestezipler, narkotikler ve antihipertansif ajanların uygulamaya girmesiyle hipotansif anestezi yöntemleri hızla gelişen komplike cerrahi tekniklere uyum sağlamıştır.

2.5.2. Fizyolojik esaslar

Kan basıncı, damarlardaki akım ve direnç ile orantılı olarak değişen bir sonuçtur. Sistolik basınç da kardiyak pompalama ve periferik damarlardaki direncin bir sonucudur. Herhangi birinde veya her ikisindeki azalma arteriyel tansiyonun düşmesiyle sonuçlanacaktır.

Hastanın postürü, total kan hacmi, venlerin tonusu, intratorasik basınç gibi etkenler kalbin kan pompalama miktarını değiştirirler.

Operasyon sırasındaki hasta vücut konumunun (örneğin baş seviyesinin kalp seviyesinden yukarıda tutulması, ters trendelenburg pozisyonu)

değiştirilmesi yerçekiminin etkisiyle baş-boyun bölgesinde hipotansiyon sağlar ve kanlanmayı azaltır. Sadece postür ve adrenalin içeren lokal anestezi ilaçları ile hastaların bir kısmında yeteri kadar uygun bir cerrahi ortam sağlanabilir.

Pozitif basınçlı ventilasyon da hipotansiyona katkıda bulunabilir. Bunu intratorasik basıncı artırarak ve kalbe olan venöz dönüşü engelleyerek sağlar. Periferik direncin azalması da hipotansiyona neden olur. Bu direnç değişiklikleri otonom sinir sistemi ve lokal dokudaki etkenlere (metabolitler, artmış ısı) bağlı olarak değişir. Klinik deneyimler kontrollü hipotansiyonun ne seviyeye kadar sürdürülebileceği konusunda anesteziye yol gösterir. Sağlıklı ve genç insanlarda OAB, 50-60 mmHg'ya kadar düşürülebilir. Kronik hipertansiyonlu hastalarda ise %25-30'dan fazla düşürülmemelidir.

Öte yandan, arteriyel basıncın düşük tutulması kalp, böbrek ve beyin kan akımının azalması ile sonuçlanabilir. Kontrollü hipotansiyonda başta bu organlar olmak üzere tüm dokuların oksijen alımının bozulmaması, asidoz ve hipoventilasyon gelişmemesi gerekir. Uzun süren hipotansiyonda arteriyel oksijen konsantrasyonu azaldığından, oksijen verilmesi ihtiyacı doğabilir (35, 36).

Kardiyak pompalama gücünü ve periferik direnci azaltmak için postür değişikliğinin yanında inhalasyon anestezisinin derinleştirilmesi mümkünse de günümüzde bu yöntem eskisi kadar sık kullanılmamaktadır. Daha çok periferik direnci azaltan nitrogliserin, sodyum nitroprusid, beta blokerler tercih edilmektedir.

Sistolik ve diyastolik basınçlar arasındaki fark normalde 50 mmHg kadardır ve nabız basıncı olarak adlandırılır. Bir de kalp döngüsü sırasındaki

tüm basınçların ortalaması anlamına gelen ortalama arteriyel basınç vardır ve yaklaşık olarak diyastolik basınç ile nabız basıncının üçte birinin toplamı şeklinde hesaplanabilir.

Arteriyel basınç kalp debisi ile periferik direncin çarpımı olarak hesaplandığından, bu parametrelerden herhangi biri veya ikisini birden etkileyen durumlarda değişmektedir. Genel olarak kalp debisindeki azalmalar sistolik basıncı azaltırken, periferik dirençteki azalmalar ise diyastolik basıncı azaltır(37).

2.5.3. Arteriyel kan basıncını etkileyen faktörler

- a. Primer: Kardiyak debi, sistemik vasküler rezistans, kan volümü, vasküler elastisite, kanın viskozitesi
- b. Sekonder: Otonom sinir sistemi, medüller ve kortikal kardiyak alanlar, kardiyak reseptörler
- c. Tersiyer: Stres hormonları, vücut postürü

Perioperatif kanama miktarını belirleyen temel faktörün hangi fizyolojik mekanizmaya bağlı olduğu henüz aydınlatılamamıştır.

2.5.4. Hipotansif anestezinin sistem ve organ fonksiyonlarına etkisi

Kan basıncı her koşulda dokulara yeterli perfüzyonu sağlarken, damar sistemine özellikle arter intimasına zarar vermeyecek şekilde dar bir aralıkta kontrol edilmektedir. Özellikle uzun süreli ve kontrolsüz hipotansiyonda oksijen sunumu, talebi karşılayamadığından organ ve sistem fonksiyonları olumsuz yönde etkilenmektedir (5).

Hipotansif anestezi sırasında hayati organların hipoperfüzyon riski bazı çalışmalarda gösterilmiştir (7, 38).

Genel anestezi altında kan basıncının istemli olarak düşürülmesi metotları arasında; uygun hasta pozisyonu, pozitif basınçlı ventilasyon ve hipotansif ajanların uygulanması, anestezinin derinleştirilmesi, potent volatil ajanlar, narkotikler vardır.

Pozisyon verme, yarada kan basıncını düşürmek için cerrahi bölgenin yükseltilmesidir. Pozitif basınçlı ventilasyona eşlik eden toraks içi basınç yükselmesi venöz dönüşü, kardiyak debiyi ve ortalama arter basıncını azaltır. Kontrollü hipotansiyon için kan basıncı monitorizasyonu ve ST segment analizi olan elektrokardiyografi (EKG) önerilmektedir (39). Kontrollü hipotansiyona bağlı fizyolojik değişiklikleri araştıran birçok araştırma hipotansif anesteziyi özellikle beyin, kalp, böbrek ve karaciğer olmak üzere hipoperfüzyon nedeniyle hayati organlara zarar verme potansiyeli olarak kaydetmiştir(2).

2.5.4.1. Santral sinir sistemine etkisi

Beyin kan akımı, OAB'nın 60-130 mmHg değerleri arasında regüle edilir. OAB<60 mmHg olduğunda otheregölasyon bozulur. Sistemik kan basıncındaki değişiklikler beyin kan akımına aynen yansır. Sistemik kan basıncı ile kafa içi basıncı arasındaki fark olan beyin perfüzyon basıncı (BPB)normalde 80-100 mmHg arasındadır. OAB<50 mmHg olduğunda serebral kan akımı yeterli oksijen taşıyamayarak, serebral hipoksi belirtileri ortaya çıkabilir (5, 34).

Daha önce yapılmış ve benzer sonuçların elde edildiği çalışmalardan birtanesinde dentofasiyal deformiteleri düzeltici cerrahi için izofluran anestezisi

ile kontrollü hipotansiyon uygulanan 10 hastada beyin omurilik sıvısında serebral fonksiyon bozukluğunun belirteci olan adenilat kinaz aktivitesi bakılmış, operasyon sonrasında, preoperatif değere kıyasla%400 artış tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (4, 7, 38).

2.5.4.2. Kardiyovasküler sisteme etkisi

Kontrollü hipotansiyon sırasında en fazla dikkat edilmesi gereken nokta miyokarda yeterli oksijen sunumunun sağlanmasıdır. Normal koroner dolaşım, basınç-akım ilişkisine dayalı bir otheregölasyona sahiptir (5, 34). Diyastolik basınç düşüklüğü ve taşikardinin birlikte olduğu direkt vazodilatatörlerle oluşturulan kontrollü hipotansiyonda, miyokardial perfüzyon bozulmaktadır (3, 34).

Hipotansiyon sırasında miyokardiyal iskemi gelişip gelişmemesi miyokardın metabolik ihtiyacındaki eşzamanlı değişikliklere de bağlıdır. Metabolik ihtiyacı azaltan ilaçlar (anestezikler ve β -blokorler, kardiyak glikozitler gibi) kalbi iskemiden koruyabilir. Nitrogliserin iskemik alanlarda perfüzyonu artırdığından avantajlıdır. Genel bir kural olarak, iskemik kalp hastalığı olan veya olduğu düşünülen hastalarda uygun monitorizasyon sağlanmadıkça kontrollü hipotansiyon uygulanmamalıdır (40, 41).

2.5.4.3 Solunum sistemine etkileri

Septorinoplasti cerrahisinde hastanın başı daha yukarıda olacak şekilde pozisyon verilir, bu durum ölü boşluğu artırır. Pozitif basınçlı ventilasyona eşlik eden toraks içi basınç yükselmesi venöz dönüşü, kardiyak debiyi ve ortalama

arter basıncını azaltır. Yüksek havayolu basıncı etkisi ile kardiyak outputta düşme olduğunda ve verilen pozisyon nedeniyle ölü boşluk ve şant oranı artarak PaCO₂'de yükselme, PaO₂'de düşme olabilir (40).

2.5.4.4 Üriner sisteme etkileri

Renal kan akımı kardiyak debi'nin yaklaşık olarak %20-25'i kadardır. Renal arteriollerin istirahat tonusu zaten düşük olduğu için, hipotansif ilaçlarla belirgin bir genişleme olmaz ve böbrek kan akımı korunur. OAB<75 mmHg oluncaya kadar glomerüler filtrasyon hızı etkilenmez. OAB,70 mmHg olduğunda oligüri görülmesine rağmen metabolik ihtiyaçlar için perfüzyon yeterlidir (5).

OAB'nın 50-75 mmHg altına düşmesine neden olan kontrollü hipotansiyon glomerüler filtrasyonu azaltır ve atılımı böbreklere bağlı ilaçların etkisinde uzamaya neden olabilir

Thompson ve arkadaşları, hipotansif anestezi sırasında böbrek kan akımında kısa sürelerle görülen düşmenin böbrek fonksiyonları üzerinde etkisi olmadığını göstermişlerdir (42). Choi ve arkadaşları tarafından yapılan literatür taramasında hipotansif anestezinin renal etkileri ile ilgili 22 makale gözden geçirilmiş ve bunlar arasında sadece 3 makalede hipotansiyon süresince üriner akışın azaldığı bildirilmiştir. Serum kreatinin ve kreatinin klirensinde de anlamlı bir değişiklik gösterilmemiştir (2).

2.5.4.5. Hepatik sisteme etkileri

Basınç-akım oto regülasyonunun hepatic arteriyel alanda kısıtlı olması ve portal venöz sistemde olmaması nedeni ile hipotansif anestezi sırasında karaciğer perfüzyonunda değişiklikler oluşabilir. Karaciğer kan akımının ekstrensek yolla kontrolü α -1 vazokonstrüksiyon ile olmaktadır.

Baroreseptör aktivite, cerrahi stres, vazopressörler karaciğer kan akımını azaltır.

Hipotansiyon çok şiddetli olmadığı takdirde karaciğer kan akımı iyi korunur (42).

Suttner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hipotansif anestezinin karaciğer fonksiyonları üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Cerrahi sonrası ve operasyondan 2 saat sonra bakılan karaciğer enzim markırlarından alfa-glutasyon S-transferazda bazal değerlere göre anlamlı yükseklik görülmüştür. Bu durumun hepatoselüler bütünlükte geçici bir bozulmaya yol açtığı rapor edilmiştir (43).

2.5.4.6. Diğer

Kardiyak cerrahi ve pron pozisyonda uygulanan spinal cerrahi girişimlerde, hipotansif anestezi sonrası postoperatif tek ya da çift taraflı tam görme kaybı oluşabileceği literatürde yer almaktadır (34). Suçlanan mekanizma hipoksiye bağlı optik sinirin aksonal bütünlüğünün bozulmasıyla iskemik optik nöropati oluşumudur (3). Ayrıca; göze giden kan akımı ve göz içi basıncı, ortalama arter basıncındaki düşmeye paralel olarak düşer. Postoperatif dönemde görme bulanıklığı gelişebilir.

Piper ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları bir kontrollü hipotansiyon çalışmasında hastalardan alınan kan örneklerinde pankreatit ilişkili protein ve pankreatik lipaz bakılmıştır. Cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası değerler karşılaştırıldığında anlamlı yükseklik bulunmuştur ancak hastaların hiçbirinde pankreatitin klinik bulguları saptanmamıştır (44).

2.5.5. Sempatoadrenerjik yanıt

İndüklenmiş hipotansiyonda refleks adrenerjik mekanizmalarla plazma renin aktivitesinin arttığı Keeton ve Pettinger tarafından ratlarda yapılan araştırmayla gösterildikten sonra (45), hipotansiyona sekonder stres yanıt birçok klinik araştırma ile desteklenmiştir (45-47).

Hipotansiyonun karotid baroreseptörlerce algılanmasıyla başlayan regülatuar mekanizmalar, sempatik sinir terminallerinden ve adrenal medulladan katekolaminlerin aşırı miktarda salınımını içeren global sempatoadrenerjik yanıtı neden olur.

Hipotansiyon oluşumuyla dakikalar içinde renin anjiotensin aldosteron sistemi aktive olur, arginin vazopressin sekresyonu artar. Hem anjiotensin II, hem arginin vazopressin, potent arterioler vazokonstriktördürler. Sistemik vasküler direnci düzenleyerek kan basıncının regülasyonuna katılırlar (37, 48, 49).

Newton ve arkadaşları orta kulak cerrahisinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, stres yanıtın hipotansif anestezi tekniklerinden bağımsız olarak oluştuğunu ve indüksiyonda uygulanan propranololun bu yanıtın süresini ve şiddetini renin inhibisyonu yaparak azalttığını göstermişlerdir (50).

Normalde organizmayı korumaya yönelik gelişen ve cerrahi travmanın şiddetine paralel olan stres yanıt, aşırı düzeylerde birçok istenmeyen sonuçlar doğurabilir, örneğin rezervler aşırı şekilde mobilize olur, metabolizma katabolik hale kayar, oksijen tüketimi artar, negatif nitrojen dengesi ve tuz-su retansiyonu oluşur.

2.5.6. Kontrollü hipotansiyonun endikasyonları (51)

1. Nöroanestezi; anevrizma, arteriyovenöz malformasyon, tümör cerrahisi, laminektomi girişimleri.
2. Plastik cerrahide; rekonstrüktif baş- boyun cerrahisi, rinoplasti, mikrovasküler cerrahi
3. KBB de; orta kulak cerrahisi, septorinoplasti, FESC, larenjektomi, paratiroidektomi girişimleri.
4. Periferik vasküler cerrahide; aort koarktasyonu.
5. Ortopedide; kalça protezi, skolyoz cerrahisi.
6. Genel cerrahide; hepatobiliyer, pankreatik, aortik ve kolorektal girişimler.
7. Kardiyak cerrahide; koroner arter by-pass cerrahisinden sonra gelişen sistemik hipertansiyon ve pulmoner ödeme neden olabilen pulmoner hipertansiyonun kontrolünde.
8. Feokromastoma cerrahisinde
9. Uygun kan bulunmasında güçlük olan ve/veya transfüzyon gereksinimi azaltmak istenilen girişimlerde.

2.5.7. Kontrollü hipotansiyonun kontrendikasyonları (51)

1. Ciddi kardiyak hastalık
2. Miyokardiyal iskemi
3. Böbrek ve karaciğerin parankimal hasarı
4. Santral sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları
5. Addison hastalığı
6. Gebelik
7. Kontrol edilmemiş hipertansiyon
8. Hipovolemi
9. Ciddi anemi
10. Kontrolsüz glokom
11. Klodikasyonun eşlik ettiği periferik damar hastalıkları

Tedavi altındaki hipertansif hastalar için kesin kontrendikasyon olmamakla birlikte, bu hastaların kardiyovasküler kontrol mekanizmalarının düzenli çalışmadığını, antiadrenerjik ve vazodilatör ilaçlara normotansiflerden daha hassas olduğunu daima göz önünde bulundurmak gerekir (3).

Kontrollü hipotansiyon uygulamalarında yapılması planlanan cerrahi girişimin özelliğine göre hipotansiyonun derecesi belirlenmelidir. Plastik, maksillofasiyal ve KBB ameliyatlarında reaksiyonel kanama olabildiğinden yavaş olarak başlayan ve normale dönen hafif derecede hipotansiyon tercih edilmelidir. İzlemde özellikle hipotansif anestezi amacıyla kan basıncının düşürülmesi planlanan hastalarda invaziv arteriyel monitorizasyon yapılmalıdır. Premedikasyonda atropinden kaçınılmalı, indüksiyonda taşikardi yapıcı kas gevşetici ilaçlar kullanılmamalıdır.

2.5.8. Kontrollü hipotansiyonun komplikasyonları (51)

Komplikasyonlar, hipotansiyonun derece ve süresi ile artar. Genellikle 1-1,5 saati geçmeyen, sistolik arter basıncı (SAB)'nın 80 mmHg'nın altına düşmediği hipotansiyon iyi tolere edilir. Ancak hipotansiyonun aşırı olduğu durumlarda; beyin ve miyokardiyal kan akımının azalması ile kalıcı iskemik hasar gelişebilir. Kan basınçları ve EKG'nin yakından izlenmesi ile iskemik hasar önlenir. Bazen de, istenen düzeyde hipotansiyon elde edilemez ve daha fazla ilaç verilerek, bu ilaçların istenmeyen yan etkileri ile karşılaşılır. Düşük kan basıncı; beyin trombozisi, hemipleji, akut tübüler nekroz, masif hepatik nekroz, miyokard infarktüsü, kardiyak arrest ve körlüğe neden olabilir (51).

Doku hipoperfüzyonu ve hipoksisi riskine rağmen, uzun süreli kontrollü hipotansiyon (OAB<50 mmHg) uygulanmış olgularda spesifik bir komplikasyon varlığına rastlanmamıştır. En sık gözlenen morbidite unsurları; başarısız kanama kontrolüne bağlı kanama, anesteziden derlenme süresinde uzama, serebral ve koroner arterlerde tromboz, postoperatif oligüri ya da anüri, serebral disfonksiyon olarak gösterilmiştir (3, 34, 52).

2.5.9. Uygulama yöntemleri

- **Fizyolojik yöntemler:** Normal koşullarda venöz dönüşün önemli kısmı, intratorasik basıncın negatif olduğu inspiryum sırasında gerçekleşir. Aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) uygulanırken intratorasik basınç pozitif olup, venöz dönüş güçleşir. Bu nedenle kullanılan IPPV efektif bir hipotansiyona katkıda bulunurken, ilaçların dozunun azaltılmasına da olanak verir. PEEP eklenmesi venöz dönüşü daha da azaltacaktır. Hiperventilasyon ile sağlanan

hipokapni de vazokonstrüksiyon ile kanamayı azaltabilir. Ancak bu vazokonstrüksiyon çok fazla olduğunda, özellikle başyukarı pozisyonda serebral perfüzyonu bozabilir (1). Cerrahi girişim yerinin kalp seviyesinin üzerine kaldırılması ile o bölgenin kan akımı azaltılabilir. Baş aşağı pozisyon, venöz dönüşü artırdığı için kalp seviyesi altındaki girişimlerde pek uygun değildir. Baş yukarı pozisyonda, özellikle spontan soluyan hastada ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu olabilir. Bu nedenle kontrollü hipotansiyon uygulandığında yüksek oranda oksijenle IPPV yapılmalıdır (3, 34, 52).

-Farmakolojik yöntemler: Bu yöntemler santral sinir sisteminden başlamak üzere değişik düzeylerdeki etkileri ile temelde sempatik blokajla etkili olurlar. Vazodilatasyon yapan yöntemlerin kanamayı azaltması çelişkili görülebilse de burada önemli olan OAB'ın düşürülmesidir. Bu şekilde lokal kan akımı da azalmaktadır.

Pek çok farmakolojik ajan kan basıncını azaltabilir. Bu amaçla; volatil anestezikler, opioidler, sempatik antagonistler, kalsiyum kanal blokörleri, beta-adrenerjik reseptör blokörleri, periferik vazodilatatörler kullanılabilir. Günümüzde bu amaçla sodyum nitroprussid, nitrogliserin, hidralazin, trimetafan, adenozin, fenoldopam, α_2 agonistler gibi çeşitli hipotansif ilaçlar da kullanılmaktadır(44, 53). Epidural ve spinal blok ile yüksek sempatik blok yapılması da hipotansiyon oluşturur (39).

Tablo 1. Kontrollü hipotansiyon için kullanılan ilaçlar

İlaçlar	Etki yeri	Predominant Etki	Majör dezavantaj
Anestezikler			
Bupivakain (spinal) Ropivakain (epidural)	Medulla	Sempatik blokaj	Vazokonstriktör ihtiyacı
İnhalasyon ajanları	Venler	Alfa-resep.blokajı	Rezistans. Yüksek Adjuvan İhtiyacı
Opioidler	Kalp	Sempatik blokaj	Yok
Vazodilatatörler			
Nitroprusid	Rezistan- kapasitans damarlar	Doğrudan etki	Siyanid toksisitesi Tolerans gelişimi
Nitrogliserin	Kapasitans damarlar	Doğrudan etki	Tolerans gelişimi
Adenozin	Rezistans damarlar	Doğrudan etki	Türkiye'de yok
PGE	Rezistans damar, kalp	Doğrudan etki	Yüksek maliyet
Kalsiyum kanal blokörleri	Rezistan damar, kalp	Doğrudan etki	Yok
Fenoldopam	Rezistan damarlar	Dopamin reseptör agonist	Yok, yüksek maliyet
Otonom Sinir Sistemi İnhibitörleri			
Trimetafan Klonidin	Ven, arter, kalp MSS	Gangliyon blokajı Presinaptik, alfa-2 res. agon.	Histamin salınımı, bronşiyal spazm, Ciddi bradikardi, rebant hipertansiyon
Fentolamin, Urapidil	Venler	Postsinaptik alfa resep. antagonisti	
Labetolol	Kalp, venler	Alfa-Beta reseptör antag.	Etki başlangıcı yavaş
Esmolol	Kalp	Beta- resep. antag.	Rezistans, kalp yetmezliği
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri			
Kaptopril, enapril	Venler	Anjiyotensin II inhibitörü	Etki süresi uzun

β -adrenerjik reseptör blokörleri: Bu grupta bulunan ilaçlar beta adrenerjik reseptörleri geri dönüşümlü bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun ve β -mimetik ilaçların etkilerini kompetitif şekilde antagonize ederler (54) (55). β reseptörlerin 2 ana tipi (β_1 ve β_2) vardır. Kalpte sempatoadrenerjik tonusun oluşmasında β_1 reseptörler aracılık ederler. Bu nedenle β_1 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara kardiyoselektif ilaçlar adı verilir. β_1 ve β_2 reseptörlere karşı aynı derecede yüksek afinite gösteren ve her ikisini de aynı derecede bloke eden ilaçlara selektif olmayan (non selektif) ilaçlar denir.

Propranolol, karteolol, pindolol, penbutolol, timolol, nadolol, sotalol gibi ilaçlar non-selektif beta blokerlerdir(54, 55). Buna karşılık bisoprolol, atenolol, asebutolol, betaksolol, metoprolol ve nebivolol β_1 reseptörlere karşı β_2 reseptörlere kıyasla daha yüksek afinite gösterirler. Bundan dolayı, mutad dozlarda β_2 reseptörlerin blokajı ile oluşan etkileri belirgin bir derecede oluşturmaksızın kalpte yeterli derecede bloke edici etki oluştururlar.

Nonselektif β -blokörler total periferik damar rezistansını arttırmalarına rağmen kalp debisini düşürdükleri için kan basıncını da hafif derecede azaltırlar.

Beyin damarları hariç koronerler ve böbrekler dahil bütün damar yataklarında kan akımını azaltırlar. Bronş ve bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon yapar ve zorlu ekspiryum hacmini azaltırlar. Antitrombotik etkinlikleri vardır. Henüz kesinlik kazanmamış mekanizmalar ile trombositlerin adezyon ve agregasyon yeteneğini azaltırlar (56-59).

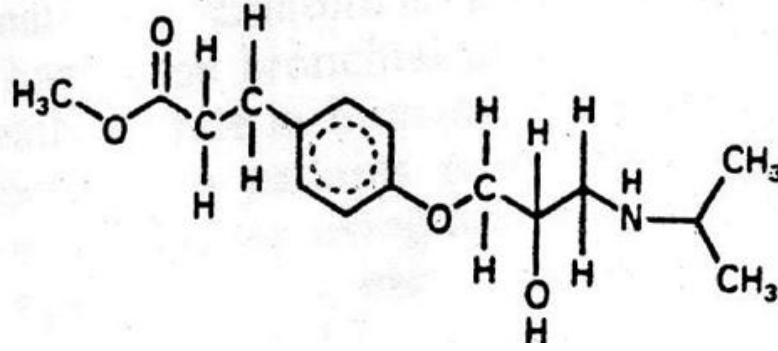
Renin salgılanması jukstaklomerüler aparatın sempatik sinir sistemi tarafından beta reseptör aracılığıyla uyarılmasıyla gerçekleşir. Bu nedenle beta blokörler renin salgısını inhibe ederler.

Tablo 2. Beta-blokörlerin ortak özellikleri

Ajan	Selektivite	Parsiyel agonist aktivite	Lokal anestezik etki	Yağda çözünürlük	Eliminasyon yarı ömrü
asetabulol	Beta-1	+	+	düşük	3-4 saat
betaksolol	Beta-1	-	Az	Düşük	14-22 saat
bisoprolol	Beta-1	-	-	Düşük	9-12 saat
karvedilol	--	-	-	Veri yok	6-8 saat
esmolol	Beta-1	-	-	Düşük	10 dakika
labetolol	--	+	+	Orta	5 saat
metoprolol	Beta-1	-	+	Orta	3-4 saat
nadolol	--	-	-	Düşük	14-24 saat
pindolol	--	+	+	Orta	3-4 saat
propranolol	--	-	+	Yüksek	3.5-6 saat
sotalol	--	-	-	Düşük	12 saat

2.6. Esmolol

Esmolol hidroklorür (CHNO); 331.8 kD molekül ağırlığına sahip bir fenoksipropanolamin çekirdeğinden oluşmaktadır. Kimyasal ismi metil 3-4 (2-hidroksi-3- (isopropilamino) propoksifenil) propiyanathidroklorür'dür. Etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan β_1 selektif adrenerjik blokördür.



Şekil 4. Esmololün kimyasal yapısı

2.6.1. Farmakokinetik özellikler

Suda çözünürlüğü çok fazla olan ve alkolle serbestçe çözünen esmolol Hidroklorür hidrofilik bir bileşiktir ve PH 7.2 deki partiyon katsayısı 0.42'dir. Esmolol yapı olarak metoprolole benzer. Aromatik halkada para pozisyonu metoprolol gibi kardiyoselektivite özelliğini kazandırır. Para pozisyonundaki ester grubu ise metabolik stabilite ve kısa etki süresinden sorumludur (60) (61, 62).

Esmolol, ester bağlarının eritrosit sitozolündeki esterazlar tarafından hidrolizi ile hızla metabolize olur. Plazma kolinesterazları ve eritrosit membranındaki asetilkolinesterazlar hidrolizden sorumlu değildir. Metabolizması hepatic ya da renal kan akımından etkilenmez. Esmololün metabolizması sonucu serbest asit ve metanol ortaya çıkar (61, 63). Asit metaboliti esmolol aktivitesinin 1/1500'üne sahip olsa da kandaki düzeyleri beta blokaj etkisi göstermez. Metanol kan düzeyi toksisite sınırının yarısından çok daha az seviyelerde kalır. Diğer ester içeren ilaçların aksine, plazma kolinesterazlarından etkilenmez. 2 dk'lık hızlı bir dağılım yarı ömrü ve yaklaşık 9 dk'lık eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Terapotik dozlarda intrensek sempatomimetik veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. Esmolol

hidroklorür kalp kasında bulunan β 1 reseptörleri inhibe etmekle birlikte yüksek dozlarda bronş ve damar kaslarında bulunan β 2 reseptörleri de inhibe eder.

Esmolol hidroklorür insan plazma proteinlerine (albümin) %50 oranında, asit metaboliti %10 oranında bağlanır. Santral kompartmanlara perifer kompartmanlardan daha fazla dağılım afinitesi gösterir. Bolus dozun (500 μ g.kg-1.dk-1) 1 dk içinde uygulanması ile sabit kan düzeyine (1.59 μ g.mL -1) ulaşılmaktadır. Kalp hızı üzerine pik etkisi 1.dk'da ortaya çıkarken, kan basıncı üzerine olan etki 2. dk'da başlar (62).

Bolus yükleme dozunu takiben infüzyonu ile 5. dk'da %90 kararlı düzeye ulaşılır. Yükleme dozu uygulanmadığında ise kararlı düzeye 30 dk'da ulaşılmaktadır. Kandaki kararlı düzeyleri infüzyon süresince korunur ancak infüzyonun sona ermesinden sonra hızla azalır. İnfüzyonun sonlanmasından sonra tam olarak β -blokajın etkisinden kurtulma süresi 18 -30 dk'dır (54). Eliminasyon, dozdan bağımsızdır ve total vücut klirensi 285 ml/dk'dır.

Metabolizma ve eliminasyonunda karaciğer ve böbrek görev almadığından, bu organların yetmezliklerinde farmakokinetik özellikleri değişmez (61, 63). Ancak asit metaboliti renal yolla elimine olduğundan, böbrek yetmezliğinde yarı ömrü çok uzayabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde bu metabolitin seviyesi kanda yüksek bulunmuştur. Kısa süreli etki için 0.2-0.5 mg/kg bolus doz yeterli olur. Uzun süreli etki, 0.5 mg/kg yükleme dozu 1 dk içinde verildikten sonra 50-300 μ g/ kg/dk hız aralığında infüzyonu ile elde edilir (54, 64). Anestezik ajanlar esmololun kardiyak depresan etkilerini artırır. Ayrıca katekolamin tüketen ilaçlarla beraber verildiğinde aditif etki oluşturabilir.

İlacın cilt altına ekstrevasyonu ile cilt hasarı ve nekroz gelişebilir.

2.6.2. Farmakodinamik özellikler

Esmolol diyastolik arter basıncını, sistolik arter basıncına göre daha az düşürür. Dinlenme ve egzersiz sırasında kalp atım hızını azaltır. Esmolol infüzyonu sırasında diğer β - blokörler gibi, kalp hızı, aortik basınç, kardiyak indeks ve sol ventrikül stroke work indeks azalır ancak sistemik vasküler rezistans artar. Sinüs siklusu süresini artırır ve sinoatriyal nod recovery süresini sinoatriyal iletimi etkilemeden uzatır. Bu etkilerin sinüs ve atriyoventriküler nodlarda direk membran etkisinden çok sempatik tonus blokajının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Esmololun his-purkinje iletimine ve ventrikül miyokardı üzerine herhangi bir etkisi gösterilememiştir (60). Esmolol primer olarak kardiyak miyositlerde lokalize olan β_1 reseptörleri inhibe eder. Ancak bu tercihlili etkisi önerilen dozların 40 -100 katı gibi yüksek dozlarda kullanıldığında bronşial ve vasküler düz kaslardaki β_2 reseptörleri de bloke etmesi nedeniyle kaybolabilmektedir (64).

2.6.3. Endikasyonlar ve uygulama

-Supraventriküler aritmiler: Esmolol kalp hızını kontrol etmede propranol kadar etkin bulunmuştur (65). Esmolol kalp hızı artışının spesifik müdahale gerektirdiği non-kompansatuvar sinüs taşikardisi için endikedir (66, 67).500 μ g/kg yükleme dozu iv olarak 1 dk içinde verilir ve 4 dk boyunca 50 μ g/kg/dk hızda infüzyona devam edilir.

Atriyal fibrilasyon veya atriyal flutteri olan hastalarda ventrikül hızının ve dekompanzasyona yol açan sinüs taşikardisinin kontrolü gibi acil durumlarda,

kullanılabilir. Esmolol atriyal fibrilasyonu sinüs ritmine döndürmede verapamilden daha etkilidir.

- **Akut miyokardial iskemi (AMİ):** Esmolol kardiyoselektif ve intrinsik semptomimetik etkisi olmayan diğer β -blokörler gibi, mortalite oranını azalttığı kesin olarak gösterildiğinden akut miyokard enfarktüsü (AMİ) geçiren tüm hastalarda süresiz olarak endikedir (62).

- **Perioperatif taşikardi ve hipertansiyon:** Esmolol perioperatif dönemde profilaktik veya terapötik amaçlı kullanılmaktadır.

Stres yanıt sırasında ortaya çıkan kalp hızı değişiklikleri kardiyak β 1 reseptörleri aracılığıyla oluşmaktadır (68, 69). Laringoskopi, entübasyon ve ekstübasyon dönemlerinde oluşan stres yanıtının tedavisinde, intraoperatif taşikardilerin tedavisinde, ekstübasyon dönemindeki hipertansiyon ve taşikardinin önlenmesinde ve postoperatif dönemde hemodinaminin sağlanmasında esmolol'un etkinliği ve güvenliği kapsamlı şekilde gösterilmiştir (69). Kafa travması veya intrakranial kanamada artan sempatik aktiviteyi azaltmak için kullanılabilir. Ayrıca yeni greftlerin zarar görmesini engellemek ve kan basıncının kontrolü gereken hipertansif ataklarda, esmolol hem kan basıncının ve hem de kalp hızının kontrolünü sağlayarak kalbin yükünü azaltmaktadır (70-73).

2.6.4. Kontrendikasyonlar

- Semptomatik bradikardi veya hipotansiyon,
- Hasta sinüs sendromu,
- 2-3.derece AV blok,
- Ciddi dekompanze kalp yetmezliği,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda titre edilerek dikkatle kullanılabilir fakat aktif bronkospazm durumunda infüzyonu hemen durdurulmalıdır.

2.6.5. Yan etkiler

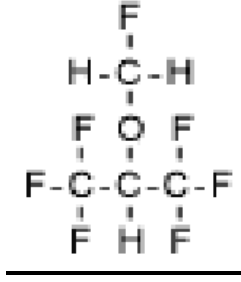
Esmolol infüzyonuna bağlı en sık gözlenen yan etki asemptomatik hipotansiyondur. Esmolol metoprolol ve propranolol'den daha sık olarak hipotansiyona yol açmaktadır. Suçlanan mekanizma esmolol'un β 1 reseptör blokajıyla kan basıncını düşürerek plazma renin aktivitesini daha fazla baskılıyor olma olasılığıdır (74,75,76).

Bradikardi ve konjestif kalp yetmezliği, β -blokörler için ortak yan etkiler olsa da, bolus dozlarda uygulanan esmolol için sık görülmeyen yan etkilerdir. Diğer β -blokörlerde olduğu gibi, infüzyonun aniden kesilmesi, ventriküler aritmi, anjinada artma, miyokard infarktüsü, hatta ölüme neden olabilecek çekilme sendromuna yol açabilir (64,77).

2.7. Anesteziye kullandığımız ilaçlar

2.7.1. Sevofluran

Sevofluran, yeni geliştirilmiş metil eter türevi inhalasyon anesteziğidir. Kimyasal adı; fluorometil -2,2,2-trifluoro-1- (trifluorometil) etil eterdir. 1951 yılında Suckling tarafından halotanın sentezlenmesiyle, florin içeren anestezi ajanların klinik kullanım dönemi başlamıştır.



Şekil 5. Sevofluranın kimyasal yapısı

2.7.1.1. Tarihçesi

Sevofluran 1960 yılında Regan Wallib tarafından sentez edilmiş, 1970'de Japonya'da kullanılmaya başlanmıştır. 1990'larda Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasaya sürülmüştür (78-81).

2.7.1.2. Fiziko-kimyasal özellikleri

Sevofluranın kaynama noktası 58.6°C, buhar basıncı 20 °C'de 160mmHg dir. Kan/gaz çözünürlük katsayısı 0.65, beyin/gaz çözünürlük katsayısı 1.7, yağ/kan çözünürlük katsayısı 48'dir.

2.7.1.3. Minimum Alveoler Konsantrasyon Değeri (MAC)

Yetişkinlerde sevofluranın MAC değeri oksijen içerisinde %2 iken, %60 azotprotoksit ile %0.66 olarak bulunmuştur. Çocuklarda ise oksijende %2.6, nitrozoksit-oksijen karışımında ise %1.98'dir.

Tablo 3. Sevofluranın yaş ile değişen MAC (%) değerleri

Yaş	MAC (Sevofluran / O ₂)
1–6 ay	% 3.3
1–12 yaş	%2.6
30–55 yaş	%2.0

2.7.1.4. Farmakokinetik zellikleri

Sevofluran hızlı bir anestezi indüksiyonu için hem çocuklarda hem erişkinlerde kullanılabilir. Salivasyon, nefes tutma, öksürük veya laringospazm insidansı halotandan daha dūřüktür veya onunla karşılaştırılabilir. Sevofluran, inhalasyon anestezisi indüksiyon teknikleri için uygun bir anestezi gazıdır. Maske ile inhalasyon indüksiyonu, intravenöz indüksiyon kadar hızlı ve yumuşak uygulanabilir. İndüksiyon hızına etki eden faktörler kan/gaz çözünürlüğü, alveoler ventilasyon, kalp atım hacmi, inspire edilen ajan yüzdesi ve hava yolu irritasyonunun derecesidir.

2.7.1.5. Metabolizması

Bütün inhalasyon ajanları bir derecede metabolik dönüşüme uğrarlar. Sevofluranın biyotransformasyonunun saptanmış metabolik ürünleri

heksafloroizopropanol (HFIP) ve inorganik florürdür (F-). Sevofluranın metabolizma hızı %5 veya izofluranın 10 misli kadardır. Heksafloroizopropanol hızla glukuronik asit ile konjuge edilerek idrar metaboliti olarak elimine edilir. İnorganik flor sevofluran anestezisinden sonra 2-3 saatte doruk yapmakta, genellikle anesteziden 48 saat sonra bazal konsantrasyonlara yaklaşmaktadır. Nefrotoksisite ya da renal tübüler disfonksiyonda florid iyonu rol oynar.

Sevofluranın sodalime, barolime gibi CO₂ absorbanlarıyla etkileşimi sonucu (78, 80-83) oluşan bileşik A'nın ratlarda toksik olduğu gösterilmiştir. Bileşik A birikimi özellikle düşük akımlı anestezi, kuru baryum hidroksil absorbanı kullanılması, yüksek sevofluran konsantrasyonu ve uzun süren anestezi uygulanması ile artar. Birçok çalışmada sevofluran ile bağlantılı renal toksisite saptanmamış olmasına rağmen bazı klinisyenler birkaç saatten daha uzun süren anestezilerde 2lt/dk'dan daha az taze gaz akımı kullanılmamasını ve daha önceden renal fonksiyon bozukluğu olanlarda sevoflurandan kaçınılmasını önerirler

2.7.1.6. Sistemlere etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Sevofluran, dolaşım sistemini ve miyokardiyal kontraktileti deprese eder. Sistemik vasküler rezistans ve arteriyel kan basıncında, izofluran ve desflurana göre daha az düşüş olur. Bunun nedeni, kalp hızı ve kardiyak debiyi fazla değiştirmeden etki göstermesidir. Hem (-) inotropik hem de (-) lusitropik bir ajandır. Sistemik vazodilatasyon yapar. Koroner kan akımını %29 oranında artırır. İskemi sırasında bile koroner kan akımı sevofluran anestezi sırasında korunur ve

koroner steal sendromu tanımlanmamıştır. Disritmik etkisi olmadığı ileri sürülmektedir (78).

Solunum sistemine etkileri: Sevofluran, diğer inhalasyon ajanları gibi doza bağlı solunum depresyonu yapar. Doza bağlı olarak tidal volümde ve dakika ventilasyonda azalma, buna karşılık solunum frekansında artma meydana getirir. Sonuçta, PaCO₂ artar ve CO₂'deki bu artışa solunum cevabı azalır. Sevofluranın solunum depresyonu yapması; medüller solunum nöronların santral depresyonu, diyafragmanın fonksiyon ve kontraktilesinin depresyonu sonucudur. Sevofluranın bronş düz kasında relaksasyon meydana getirdiği ileri sürülmektedir. Ayrıca hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Sevofluran diğer inhalasyon ajanlarına benzer bronkodilatasyon meydana getirir (78, 83, 84).

Santral sinir sistemine etkileri: Sevofluran, normokarbide serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı önemsiz derecede artırır. Sevofluranın yüksek konsantrasyonları (>1.5 MAC) serebral otheregölasyonu bozabilir. serebral metabolik oksijen gereksinimi azalır (78).

Karaciğer üzerine etkileri: Sevofluran metabolizması trifluoroasetik üzerinden olmadığından hepatotoksik yan etkisinin olmadığı düşünölmektedir. Albümin, transferin ve fibrinojen sentezini %60–70 oranında azalttığı gösterilmiştir. Sevofluran sitooksijenaz aktivitesini baskıladığı için trombosit agregasyonunu

azaltır. Sevofluran portal ven kan akımını azaltır fakat hepatik arter kan akımını artırır. Böylece total karaciğer kan akımı ve oksijen sunumu korunur (78).

Böbrekler üzerine etkileri: Sevofluran anestezisi sırasında, inorganik fluoride düzeyi yükselse de böbrekte defluorinizasyon az olması nedeniyle nefrotoksisite görülmediği bildirilmiştir. Sevofluran metabolizması ürünlerinden bileşik A (Compound A), soda lime ile etkileşerek böbrek korteks-medulla bileşkesindeki hücrelerde mikroskobik hasar oluşturmaktadır. İdrar konsantrasyon yeteneğini etkilediği bildirilmemiştir (85, 86).

Nöromüsküler sisteme etkileri: Sevofluran, kaslarda gevşeme meydana getirir. Ek olarak sevofluran non depolarizan nöromüsküler blokerlerin etkisini de potansiyelize eder.

Sevofluranın başlıca üstünlükleri, hoş ve nonirritan kokusu ile maske indüksiyonunda minimal respiratuvar irritasyon yapması, anestezisi derinliğinin diğer ajanlara göre daha iyi kontrol edilebilmesi, desfluran haricindeki diğer tüm volatil anesteziklerden daha hızlı indüksiyon ve derlenme sağlaması ve stabil kardiyovasküler etkileridir (87).

Sevofluranın anestezisi, düşük kan/gaz çözünürlüğü ve düşük respiratuvar irritabilite nedeni ile pediatrik indüksiyonda tercih edilmektedir. Anestezisi idamesinde, sevofluranın inspire edilen gaz /alveolar gaz konsantrasyon oranı, isofluran ile elde edilenden dört kat daha düşüktür. Bu da anestezisi derinliğinin kontrolünde büyük güven sağlamaktadır (88, 89).

2.7.2. Rokuronyum

Vekuronyumun monoquarternal steroid analogu olan rokuronyum, hızlı etki başlama süresine sahip nondepolarizan bir kas gevşeticidir. Orjinal adı ORG 9426'dır. Rokuronyum, süksinilkoline benzer etki başlama süresine sahip (60-90 saniye) tek nondepolarizan kas gevşeticidir. Bu da ilacın dağılım hacminin az olmasına ve daha az güçlü olmasına bağlıdır. Bu özellik onu hızlı indüksiyon için uygun kılar. Vekuronyum veya atrakuryum ile karşılaştırıldığında orta dereceli bir etki süresine sahiptir. Vekuronyumdan daha fazla vagolitik etkiye sahiptir, histamin salınımına yol açmaz ve metabolitleri farmakodinamik açıdan aktif değildirler (90).

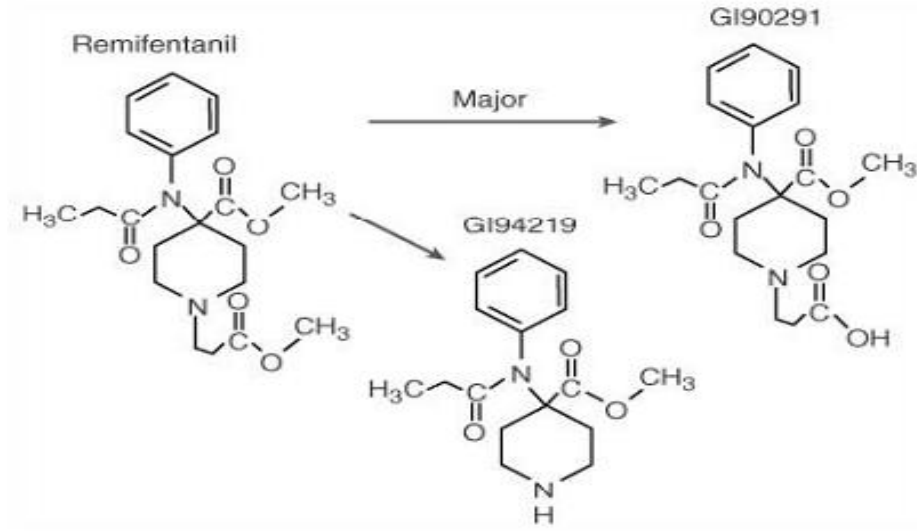
Plazma proteinlerine %30 oranında bağlanır. Rokuronyum metabolize olmadan, esas olarak karaciğerden ve daha az oranda böbreklerden elimine olur. Etki süresi böbrek hastalıklarında belirgin olarak etkilenmezken, karaciğer yetmezliğinde ise dağılım hacminin ve yarılanma ömrünün artmasından dolayı uzar.

Entübasyon için 0.45-0.9 mg/kg ve idamesi için 0.15 mg/kg bolus dozu gerekmektedir (90).

2.8. Remifentanil

Remifentanil; Amerika Birleşik Devletleri'nde Temmuz 1996'dan itibaren klinik kullanımı olan piperidin türevi, potent ve kısa etkili μ opioid reseptör agonisti bir sentetik opioid ilaçtır. Kanda ve dokularda bulunan nonspesifik esterazlar tarafından hidrolize olan ester bağları içermesi ona diğer opioidlerden farklı bir

farmakokinetik profil kazandırmaktadır. Bu da etkisinin, uygulama süresinden bağımsız olarak hızla ortaya çıkıp, hızla kaybolmasını sağlar(91).



Şekil 6. Remifentanilin kimyasal yapısı ve karboksilik asid metaboliti oluşumu

2.8.1. Farmakolojik özellikleri

Remifentanyl bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4 ((-akspopil)-fenilamina)-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanyl hidroklorür, beyaz liyofilize toz şeklinde 1, 2 ve 5mg'lık flakonlarda satılmaktadır. Piyasadaki formülüne glisin eklenmiştir. Glisin santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olduğundan intratekal uygulama ile geri dönüşümlü motor hastalığa neden olabilir. Bu nedenle spinal ve epidural kullanımı önerilmez.(92, 93) İlaç sulandırılarak uygulanır ve hazırlandıktan sonra pH:3.0 ve pKa: 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH<4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol/su partiyon katsayısı pH:7.4 değerinde 17.9'dur.

Remifentanyl plazma proteinlerine (çoğunlukla α 1-asid glikoprotein) %92 oranında bağlanır. Remifentanilin, μ reseptörlerine δ ve κ reseptörlerine göre

daha fazla afinitesi olduğu gösterilmiştir. Nalokson remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder(94). Remifentanilin majör metaboliti, karboksilik asit metaboliti (GI90291) olan remifentanil asittir. Remifentanil asit, benzer şekilde μ , δ ve κ reseptörlerine bağlanır, fakat afinitesi remifentanilden daha azdır. Aynı zamanda çalışmalar bu metabolitin potensinin remifentanile göre 800–1200 kat daha az olduğunu göstermiştir (95).

2.8.2. Farmakokinetik özellikleri

Remifentanil hızlı etki başlangıcına, düşük dağılım hacmine ve hızlı redistribüsyon özelliğine sahiptir. Terminal eliminasyon yarı ömrü 8.8-40 dk. olarak tespit edilmiştir.(96) Klirensi 3-4L/dk'dır ve neostigmin gibi kolinesteraz inhibitörlerinin varlığından etkilenmez. Remifentanil psödokolinesteraz için iyi bir substrat değildir. Bu nedenle kolinesteraz eksikliği olanlarda farmakokinetiği etkilenmez. Remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da etki süresini değiştirmemektedir (15) (97).

Remifentanilin kandan hızla eliminasyonu nedeniyle, bu ilacın intravenöz infüzyon şeklinde ve titre edilerek uygulanmasını gerekmektedir. Yarı ömrü, klirensi ve distribüsyonu infüzyon süresinin uzunluğundan ve miktarından etkilenmez. 3 saat infüzyondan sonra bile remifentanilin plazma konsantrasyonunun %50'ye düşmesi 5-7 dk. içinde olmaktadır. Oysa bu süre alfentanilde 50-60dk. dır. İnfüzyonun kesilmesinden sonra, hiçbir rezidüel etki olmaksızın etkisinin geri dönmesi 3-6dk. sürer. Bu nedenle remifentanil kesildiğinde veya kesilmeden hemen önce analjezik verilmelidir (98).

Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir. Renal yetersizliği olan hastalarda uzun süre remifentanil infüzyonu majör metabolitinin birikimine neden olur, ancak potansi remifentanile göre çok düşük olan bu metabolitin önemli klinik etkileri yoktur(98, 99). Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentaya geçer, buna karşın diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olur (100).

Remifentanilin dağılım hacmi, klirensi ve potansi yaşla ters orantılıdır. Bu farmakokinetik ve farmakodinamik kombine etki sonucunda yaşlılarda ilaç dozu %50 veya daha fazla azalır (101, 102).

2.8.3. Farmakodinamik özellikleri

Bir opioidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder. Meperidin türevi opioidlerin gravimetrik etki güçleri morfin ve meperidine göre yüksektir. Morfinin gravimetrik gücü 1 kabul edilirse, remifentanilin 300, fentanilin 100 ve alfentanilin 15'tir (103). Remifentanilin analjezik etkisi doz bağımlı olarak artar. Gönüllü bir grup hastada yapılan çalışmalarda remifentanilin alfentanilden 20-30 kat daha potent bir analjezik olduğu gösterilmiştir (95). Remifentanil analjezik etkide doza bağlı artış sağlar. Opioidler tek doz ya da infüzyon şeklinde verilmektedir. İlacın eliminasyonundaki farklılıklar nedeniyle, ilaçların güçleri bu uygulama yöntemlerine göre önemli farklılıklar gösterebilir. Remifentanil infüzyon şeklinde titre edilerek uygulanır.

2.8.4. Kardiyovasküler sisteme etkileri

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır; 2 mcg/kg'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. Remifentanilin kalp atım hızını ve kan basıncını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hemodinamik değişiklikler, glikopirolat premedikasyonu ile azaltılabileceği gibi, intravenöz adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir (104).

2.8.5. Solunum sistemine etkileri

Remifentanil doza bağlı olarak solunumu deprese eder. Dış uyarılar olmadığında, bir grup hastada yapılan çalışmada; inspiryum havasında %8 CO₂ varlığında, 0.05-0.1 mcg/kg/dk'lık remifentanil infüzyon hızları, dakika ventilasyonlarının %50 baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır (105).

Diğer fentanil analoglarının tersine, remifentanilin solunumu deprese edici etkisi, uygulama süresinin artması ile değişmez. Diğer anestezi ajanlarının yokluğunda, remifentanilin kan konsantrasyonu 4-5 mcg/ml olduğunda solunum sistemi etkilenir. Genel anestezi sırasında solunumu deprese eden ve analjezi yapan dozlarda kullanılırken, solunumu mekanik ventilasyonla sağlanan hastalar, remifentanil infüzyonu kesildikten sonraki 10 dk. içinde spontan solunumlarına kavuşurlar. Aynı şekilde remifentanil infüzyonu sırasında spontan solunumda olan bir hastada solunum depresyonu fark edildiğinde infüzyonu azaltarak ya da keserek solunum dürtüsünün hızla (genelde 3 dakika içinde) geri geldiğini görebiliriz. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla da geri döndürülebilir (106). Herhangi bir remifentanil

dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum ve ağrı bulunması gibi çok sayıda etkene bağlıdır.

2.8.6. Santral sinir sistemi üzerindeki etkileri

Elektroensefalogramda (EEG) doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer μ opioidlerine benzer. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır (107). Gönüllülerde 2 ve 4mcg/kg/dk gibi yüksek doz remifentanil infüzyonu uygulanarak normokapni, hipokapni ve hiperkapni sırasında serebral kan akımı (SKA) ölçülmüştür. Hipokapniden hiperkapni durumuna gelindiğinde, SKA artış göstermiş ve serebrovasküler reaktivite korunmuştur (108).

Remifentanilin epileptik aktiviteyi artırdığına dair bir kanıt saptanamamıştır. Ancak bir olguda kullanımına bağlı epilepsi tanımlanmıştır (109).

Remifentanilin uygulanış hızı ve dozuna bağlı olarak kas rijiditesi gelişebilir. Santral bir mekanizma ile ventilasyona engel olacak derecede göğüs duvarında rijidite, glottisin kapanması, ekstremitelerde tonik-klonik kasılmalar görülebilir.

Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilin etkileri çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Sonuçta remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1mcg/kg'ı aşmamalıdır. Eşdeğer güçteki dozlar karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı

ve şiddeti birbirine yakındır. Düşük dozlarda ise periferik kas rijiditesi meydana gelebilir. Hipnotik ajanlar ve nöromusküler blokörler kullanıldığında kas rijiditesi görülme sıklığı azalmaktadır. İnfüzyon hızının azaltılması veya kesilmesi, nöromusküler ajan kullanılması ile kas rijiditesi engellenebilir. Yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılacaksa bolus dozu vermeyip, infüzyonla vermek daha uygundur.

2.9. Serbest radikaller

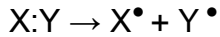
Atom, çekirdek ve bu çekirdeğin çevresinde dönen elektronlardan oluşur. Atom çekirdeğinin çevresindeki, elektronların bulunduğu boşluğa da orbital denir. Her bir orbitalde dönüşleri birbirine zıt olan iki elektron bulunur. Bu elektronlara eşleşmiş veya ortaklanmış elektronlar denir. Atom veya moleküller, yörüngelerindeki elektronlar eşleşmiş ve ters pozisyonda yer aldıklarında kararlı bir yapı gösterirler. Bu kararlı yapı eşleşmemiş elektron bulduklarında bozular. Serbest radikaller; bu şekilde atomik veya moleküler yörüngesinde bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron bulduran basit bir molekül, atom veya iyondur (110). Serbest radikaller bu ortaklanmamış elektronlarından dolayı çok reaktif maddelerdir, adeta saldırırlar. Çok kısa ömürlü olmalarına karşın çevrelerindeki atom ve moleküllere reaksiyona girip onları da radikal yapıp ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatmalarından dolayı oldukça tehlikelidirler.

Radikaller aerobik hücrelerin fizyolojik metabolizması veya patolojik durumlarda birer yan ürün olarak meydana gelebilir ve hücrelerde tersinir ya da tersinmez değişikliklere neden olabilirler. Bu değişiklikler oksidasyon, fragmentasyon, köprüleşme (disülfit bağlantısı, protein-protein bağlantısı,

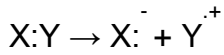
protein-lipid bağlantısı), protein sarmalında kesilme, floresans şeklinde olur. Bunun sonucunda ciddi hücre, doku ve/veya organ hasarı meydana gelebilir.

Serbest radikaller 3 yolla meydana gelir (109, 111).

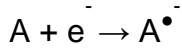
1. Kovalent bağlı normal bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi (Homolitik ayrılma ile radikal oluşumu):



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi (Heterolitik ayrılma ile iyon oluşumu):



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi veya transferi (Elektron transferi ile radikal oluşumu):



Biyolojik ortamlarda serbest radikal oluşumunda elektron eklenmesine homolitik bölünmeden daha sık rastlanmaktadır.

2.9.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşmuş radikallerdir (112).

Oksijen atomunun dış yörüngesini oluşturan p orbitalinde iki elektron eksik olmasından ötürü “diradikal” olarak değerlendirilir. Bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Radikal olmayan maddelerle ise daha yavaş reaksiyona girer. Oksijen metabolizmada en son suya indirgenirken, kısmi olarak indirgenmesi ile de çok sayıda reaktif oksijen

türleri oluşmaktadır (113). Oksijen bu kararsız yapısını giderebilmek için başka bir oksijen atomunun dış yörüngesindeki iki elektronu ortaklaşa kullanarak “Oksijen Radikallerini” oluşturur (114).

Serbest oksijen radikalleri çok kısa ömürlü ve güçlü oksidanlardır.

Bunlar:

1. Süperoksit radikali
2. Hidroksil radikali
3. Singlet oksijen
 - A. Delta singlet oksijen
 - B. Sigma singlet oksijen
4. Hidroperoksi radikali ve H_2O_2

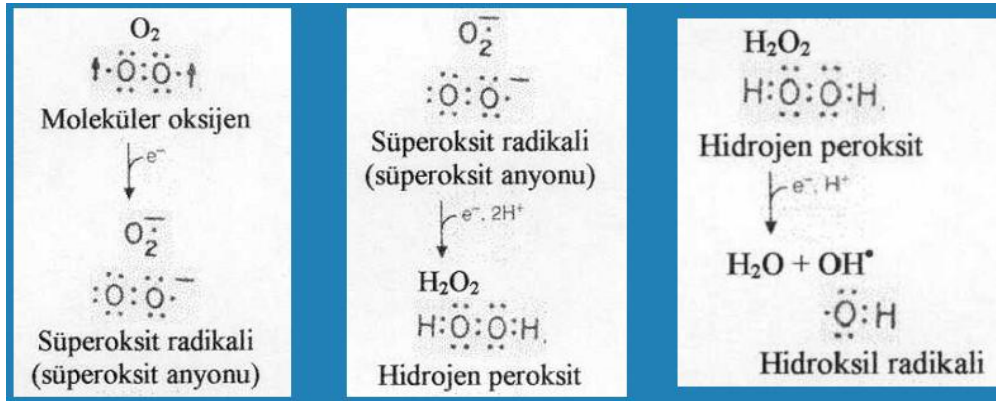
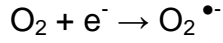
Reaktif oksijen türleri sadece serbest oksijen radikallerini içermeyip, radikal olmayıp, oksijen radikali üretiminde yer alan oksijen türlerininide içerir.

Tablo 4. Reaktif oksijen türleri

Radikaller		Radikal olmayanlar	
Süperoksit	O_2^\bullet	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	OH^\bullet	Lipid hidroperoksit	LOOH
Peroksil	ROO^\bullet	Peroksinitrit	$ONOO^-$
Alkoksil	RO^\bullet	N-Halojenli aminler	R-NH-X
Azot dioksit	NO_2^\bullet	Singlet Oksijen	1O_2
Nitrik oksit	NO^\bullet	Ozon	O_3
		Azot dioksit	NO_2

2.9.2. Moleküler oksijen (O₂)

Moleküler oksijen dış orbitallerinde paylaşılmamış iki elektron içerir. Bu elektronların spinleri paraleldir. Bu dış orbitallerden her biri birer elektron daha kabul edip kararlı hale gelir. Ancak bu olayın tek seferde gerçekleşmesi için O₂'nin dış yörüngesinde paralel spinli iki elektronu bulunan bir başka molekülle reaksiyona girmesi gerekir. Oksijen molekülündeki elektronların dağılımı spinin uyumlu bir elektron çifti almasına engeldir. Bu sebeple elektronları teker teker alır ve süperoksit anyon (O₂^{•-}) radikali meydana gelir (113).



Şekil 7. Moleküler oksijenden hidroksil radikali oluşum basamakları

2.9.3. Süperoksit Anyon Radikali (O₂^{•-})

Hem çevresel etkenler, hem de organizmalardaki enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan oksijen radikali süperoksit radikalidir. Serbest süperoksit radikal anyonu (O₂^{•-}) hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir (115).

Süperoksit radikali normalde mitokondriyal solunum esnasında oluşmaktadır. Mitokondriyal elektron transport zincirinden elektron iki yerde

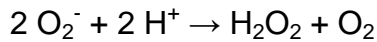
sızar. Birincisi, NADH-dehidrogenaz basamağı, ikincisi ise koenzim Q ya da ubikinon basamağıdır. En son basamakta elektronların O_2 'e taşınmasından sorumlu olan sitokrom oksidaz enzimi oksijenin %97-99'unu harcayarak suya indirger. Fakat O_2 'nin %1-3'ünden, transport zincirinden sızan elektronlarla O_2^{\bullet} oluşur.

Hücre membranındaki siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimleri lökosit membranındaki, NADH oksidaz enzimi, sitoplazmadaki ksantin oksidaz ve triptofan dehidrogenaz enzimleri, geçiş metalleri varlığında hemoglobin, flavinler ve monoaminlerin otooksidasyonu moleküler oksijenin P450 sistemince tek elektronla indirgenmesiyle moleküler oksijenden oluşabilir (110, 111, 116).

2.9.4. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit meydana gelir. Peroksit molekülü de iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi (H_2O_2) oluşturur(117).

H_2O_2 süperoksit dismutaz tarafından katalizlenen dismutasyon reaksiyonu sonucu ortaya çıkar. İki süperoksit molekülü iki proton alarak H_2O_2 ve moleküler oksijeni oluştururlar.



Reaksiyon sonucu radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden bu bir dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir.

H_2O_2 membranlardan geçebilen uzun ömürlü oksidandır. Kendisi bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Geçiş metal iyonları varlığında daha da hızla gerçekleşen bir reaksiyonla süperoksit anyon radikali ile birlikte en reaktif radikal olan hidroksil radikalini oluşturur (113).

Peroksizomlar çok önemli hücre içi H_2O_2 kaynağıdır. Bu organeldeki D-amino asid oksidaz, urat oksidaz, L-hidroksil asid oksidaz ve yağ asidi açıl- CoA oksidaz gibi oksidazlar süperoksit üretmeden, bol miktarda H_2O_2 üretimine sebep olurlar (113).

2.9.5. Hidroksil Radikali (OH[•])

Hidroksil radikali en aktif radikal olarak bilinir. İn-vivo oluşan bir OH[•] radikali yarı ömrü çok kısa olmasına rağmen hemen her moleküle saldırır ve olduğu yerde de büyük hasara neden olur(118).

Hidroksil radikali, hidrojen peroksitin geçiş metalleri varlığında indirgenmesi ile oluşan son derece reaktif bir radikaldir. Bu reaksiyona Fenton Reaksiyonu adı verilir.

Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe^{+3}), süperoksit tarafından ferro demire (Fe^{+2}) indirgenir. Sonra bu ferro demir kullanılarak “Fenton Reaksiyonu” ile hidrojen peroksitten OH⁻ ve OH[•] üretilir.

2.9.6. Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$)

Singlet oksijenin dış orbitalinde ortaklanmamış elektronu bulunmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Yüksek enerjili ve mutajeniktir.

Oksijenin eşleşmemiş elektronlardan birinin verilen enerji sonucu bulunduğu orbitalden başka bir orbitale veya kendi spininin ters yönünde yer değiştirmesiyle oluşur.

2.9.7. Nitrik Oksit (NO^\bullet)

Nitrik oksik sentaz enzimi aracılığıyla argininden sentezlenir(119). Çok kısa yarı ömre sahiptir. Nitrik oksit, süperoksit ve hidrojen peroksitle reaksiyona girerek onlardan daha oksidan olan peroksinitriti (ONOO^-) oluşturur. Antiagregan ve antiproliferatif etkisi vardır (120).

2.9.8. Peroksinitrit (ONOO^-)

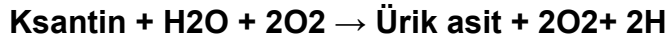
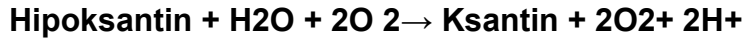
Serbest radikal değildir ancak reaktif bir moleküldür. Nitrik oksitin süperoksit ve hidrojen peroksitle reaksiyona girmesiyle oluşur (121).

2.9.9. Oksidan enzimlerin reaksiyonları

Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı birçok reaksiyonda oksijenin tek değerlikli indirgenmesiyle süperoksid anyonu meydana gelebilir. Glikojen oksidaz, ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, NADH oksidaz, diamin oksidaz, urat oksidaz gibi enzimler bunlardan bazılarıdır.

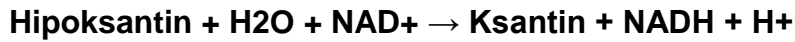
Ksantin oksidaz normalde NAD-bağımlı dehidrogenaz olarak etki eder ve herhangi bir serbest radikal üretimine sebep olmaz. Fakat in vivo olarak

oluşturulan iskemi, enzimin dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşmesine ve süperoksit radikalının üretimine sebep olur. Ksantin oksidaz enzimi oksijen varlığında hipoksantini ksantine veya ksantini ürik asite oksitler. Bu reaksiyonda elektron alıcısı moleküler oksijendir(115).



Ksantin oksidaz iskemik dokuların reperfüzyon hasarında rol alır.

Hipoksantin- ksantin arasındaki bu tepkime sonucu oluşan süperoksitin yarattığı en büyük hasar vasküler sistemdedir(116).



Ksantin oksidaz özellikle barsak, akciğer, karaciğer, böbrek gibi dokularda yaygın olarak bulunur. Aldehit oksidaz yapı itibariyle ksantin oksidaza benzer ve substratlarının çoğu aynı olup, süperoksit radikali üretir.

2.9.10. Mitokondriyal elektron transferi

Mitokondriyal solunum zinciri sırasında NADH; FADH₂ gibi indirgeyicilerin elektronlarının moleküler oksijene aktarılması sırasında, solunum zinciri taşıyıcılarının indirgenmesi sonucu serbest radikal yapısına sahip ürünler oluşmaktadır

İskemi, hemoraji, travma, enfeksiyonlar, radyoaktivite etkisi veya alerjik durumlarda mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir ve elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları daha fazla olur ve oksidan moleküllerin düzeyi artar.

2.9.11. Mikromozal membran elektron transferi zincirleri

Endoplazmik retikulum ve golgi kompleksinin yer aldığı mikrozomal membran sistemi, birçok sentez ve yıkım enzimleri yanında, flavaprotein (NADH-sit c redüktaz ve NADH-sit b5 redüktaz) ve hemoprotein (sitb5, sit p450)'lerin rol aldığı iki elektron transport sistemini içerir. Mikrozomlarda yer alan bu elektron transport sistemleri, bir yandan normal metabolizma sonucu oluşan nonpolar bileşikler hidrosillenmiş türevlerine dönüştürüp bunlara daha polar özellik kazandırırken, diğer yandan organizmaya yabancı maddeleri de metabolize ederler.

2.9.12. Araşidonik asit metabolizması

Hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi prekürsörü arşidonik asittir. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonu, plazma membranlarında arşidonik asidin salınımına yol açar.

Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu prostaglandinleri, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu ise lökotrienleri verir ve bu tepkimeler sırasında serbest radikaller oluşur. Araşidonik asit oksidasyonu başlatılmış bir serbest radikal reaksiyonudur.

Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin her ikisi de aktiviteleri için peroksitlere ihtiyaç duyarlar. Siklooksijenaz aktivitesi daha sonra prostaglandinlerin sentezi içinde gerekli olan endoperoksitlerin oluşumuyla sonuçlanır. Öte yandan lipooksijenaz lipid peroksitleri üzerinden lökotrienlerin oluşumunu katalize eder (114). Aynı zamanda bazı ksenobiyotiklerden bu

esnada reaktif ara ürünler oluşmaktadır. Bu ara ürünler hedef yapılarla etkileşerek toksisite gösterirler.

2.9.13. Endojen serbest radikal kaynakları

- Oksijen
- Nitrik oksit
- Uyarılmış nötrofiller
- Endoplazmik retikulum
- Peroksizomlar
- Plazma membranları

2.9.14. Ekzojen serbest radikal kaynakları

Organizmanın doğasından kaynaklanmayan, sadece dış etkenlerin varlığında oluşan reaksiyonlar sonucunda da serbest radikaller açığa çıkabilir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

- Antineoplastik ajanlar
- Radyasyon
- Alışkanlık yapan maddeler: Alkol ve uyuşturucular.
- Çevresel ajanlar: Hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, hiperoksi, pestisitler, sigara dumanı, solventler, anestezi maddeler, aromatik hidrokarbonlar.
- Stres: Streste katekolamin düzeyi artar. Katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal kaynağıdır.

- İskemi ve reperfüzyon hasarı: İskemi ve reperfüzyon tarafından oluşan hasar şu nedenlerden kaynaklanır: İskemik süreçteki oksijen yoksunluğu; reperfüzyon sırasında oluşan sitotoksik hadiseler (122).

Kısa iskemik periyotları takiben reperfüzyon, oksidatif hasarın asıl nedenidir. Reperfüzyon, apoptozisi veya nekrozu indükleyen yüksek miktarda reaktif moleküllerin (süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri) üretimini uyarır. İskemik periyotların uzamasıyla oluşan oksijen yoksunluğu, iskemi/reperfüzyon hasarının artmasına neden olur.

İskemi reperfüzyon hasarı (IRH), oksijenasyonu bozulmuş dokudaki kan akımının yeniden sağlanması sonucunda oluşan, bir dizi patofizyolojik değişikliklerdir. Doku hipoksisi, reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin oluşması ve inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkması IRH'nın potansiyel mekanizmasını oluşturmaktadır (1). Serbest Oksijen Radikalleri, polimorf nüveli lökositler, komplemanlar, endotel hücresi IRH'nda görev alan yapılardır

Primer iskemik hasarı, kan akımındaki azalma ve oksijenin yetersiz dağılımına bağlı olarak, anaerobik metabolizmanın son ürünlerinin ve toksik ürünlerin birikimi oluştururken; reperfüzyon hasarını ise, serbest oksijen radikalleri, doğrudan etki ile veya hücrel antioksidan sistemlerini yetersiz kılarak oluşturmaktadır (2). ATP bağımlı K kanallarının adenozinin etkisi ile aktifleşmesi sonucunda, İÖ yoluyla adaptasyon meydana gelmektedir. Deneysel çalışmalarda, IRH sırasında, aktif K kanallarının Ca⁺⁺ girişini sınırladığı bildirilmiştir. Miyawaki ve ark. (12); adenozin A1 uyarımlı İÖ ile Ca⁺⁺ yüklenmesinin azaldığını göstermişlerdir. Adenozin A1 aktivasyonu, ATP

bağımlı K kanallarını açar ve Ca⁺⁺ girişi azaltır. Böylece IRH sırasında homeostazi, reseptör aracılıklı iyon transport sistemi sağlamaktadır.

2.9.15. Serbest radikallerin etkileri

Serbest radikaller antioksidan savunma mekanizmasının kapasitesini aştıkları zaman yol açtıkları hücresel hasar sonucunda birçok hastalığın oluşmasına neden olurlar. Serebrovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, aterogenez, yaşlanma, parkinson hastalığı, retrolental fibroplazi bunlardan bazılarıdır.

Serbest Radikaller, hücrelerin lipit, karbonhidrat, protein ve DNA gibi biyomoleküllerini hedef alırlar (123).

Tablo 5. Serbest radikallerin hücredeki başlıca zararlı etkileri

<p>Doymamış yağlar: Kolesterol ve yağ asitlerinde oksidasyon</p> <p>Lipidlerde çapraz bağlanmalar</p> <p>Karbonhidratlar: Polisakkaritlerin depolimerizasyonu</p> <p>Nükleik asit bazları: Hidroksilasyonlar, mutasyonlar, kimyasal modifikasyonlar, şekerlerde benzer reaksiyonlar</p> <p>Kükürtlü Amino Asitler: Protein denatürasyonu ve çaprazlanma. Enzimlerde inhibisyon</p> <p>Proteinler: Peptid zincirlerinde kopma. Denatürasyon</p> <p>Nükleik asitler: Tek ve çift iplikçik kırılmaları</p> <p>Proteinlerde çapraz bağlar</p> <p>Baz içermeyen bölgeler</p> <p>Hyaluronik asit: Sinovyal sıvı akışkanlığında değişme</p>

2.9.16. Lipitlere etkileri

Serbest radikallerin ilk karşılaştıkları yapı genellikle organizmaların lipid komponentleridir. Hücre membranı bol miktarda çoklu doymamış yağ asiti içerdiğinden oksidan ajanlar için hedef olmaktadır.

Biyolojik moleküllerden bir hidrojen atomu çıkarsa geride eşleşmemiş elektron bırakır. Eğer radikaller çoklu doymamış yağ asiti ile reaksiyona girip hidrojen atomu koparırsa geride kalan kısım lipid radikalini (L[•]) oluşturur.(124, 125).

2.9.17. Proteinlere etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı lipitlere göre daha az hassastır. Bu hassasiyet içerdikleri aminoasit içeriğine bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren amino grup asitlerden (triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metiyonin, sistein gibi) meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenir. Serbest radikallerin meydana getirdiği hasar sonucunda proteinlerin yapısında bozulma meydana gelir. Enzimler protein yapısında olduklarından enzim aktivitelerinde değişiklikler meydana gelir ve görevlerini yerine getiremezler (126).

2.9.18. Karbonhidratlara etkileri

Serbest radikaller karbonhidratlara da etki eder. Protein çapraz bağlanmalarına yol açarak agrege olmalarına sebep olurlar. Serbest radikaller bu etkilerinden dolayı çok çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynarlar.

2.9.19. DNA'ya etkileri

DNA hidrosil radikallerinin oluşturduğu hasarlara karşı oldukça hassastır, hem DNA zincirinin kırılmasına hem de bazların hidrosilasyonuna neden olabilir. Bu da hücre ölümü veya mutasyonla sonuçlanabilir.

2.9.20. Antioksidanlar

Vücudumuzda serbest radikallerin oluşturduğu zararlı etkilere karşı koruyucu mekanizmalar bulunmaktadır. Bu mekanizmalar hem serbest radikal oluşumunu hem de oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemede görev alırlar. Bu koruyucu mekanizmalarda görev alan yapıların hepsine antioksidanlar denir. Antioksidanların belirgin özellikleri okside olan substratlara oranla çok daha az konsantrasyonlarda bile substratın oksidasyonunu geciktirmeleri veya inhibe etmeleridir(127, 128).

2.9.21. Antioksidanların etki mekanizması (129)

1. Temizleme (scavenging): Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olur. Bu etki enzimler tarafından yapılır.
2. Baskılama (quencher): Oksidanalara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olur. Bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.
3. Onarma
4. Zincir koparma: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olur. Bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır.

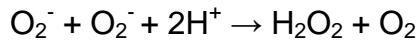
2.9.22. Antioksidanların sınıflandırılması

1. Yapılarına göre:
 - Enzimler
 - Enzim olmayanlar
2. Yerleşimlerine göre:
 - İntraselüler yerleşimli olanlar
 - Plazma ve diğer ekstraselüler sıvılarda bulunanlar
3. Çözünürlüklerine göre:
 - Suda çözünenler
 - Yağda çözünenler
4. Kaynaklarına göre: Endojen olanlar Ekzojen olanlar

2.9.23. Bazı önemli antioksidanlar

2.9.23.1. Enzim olan antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz: Süperoksit dismutaz enzimi (SOD) süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştüğü reaksiyonu katalizleyen enzimdir. SOD bir süperoksit molekülünü O_2^- molekülüne yükseltgeyip, diğer süperoksit molekülünü H_2O_2 'e indirger



Üç tür SOD vardır. Birincisi mitokondride lokalize Mn-SOD, ikincisi sitozolde lokalize Cu-Zn SOD ve üçüncüsü de Cu içeren ve plazmadaki süperoksit radikallerini metabolize eden vasküler endotele bağlı Cu-SOD'dir.

Bu dismutasyon reaksiyonu süperoksit radikalinin anyon ve katyon formlarının eşit oranda bulunduğu pH 4,8 de kendiliğinden de cereyan eder. Ancak fizyolojik şartlarda yani pH'nın 7,35- 7,45 arasında iken bu reaksiyon çok

daha yavaş olacaktır. SOD enzimi varlığında pH en az 7,4 olduğu koşullarda bu reaksiyon 4000 kat daha hızlı olur.

Oksijen kullanımı fazla olan dokularda SOD aktivitesi yüksek olup, ekstraselüler sıvılarda SOD aktivitesi düşüktür.

Katalaz

Katalaz enzimi hidrojen peroksidi moleküler oksijen ve suya katalizler. Enzim dört tane "hem" grubu içeren bir hemoproteindir. Daha çok peroksizomlarda bulunmaktadır. Enzim tüm hücrelerde bulunmakla birlikte kan, böbrek ve karaciğer ve müköz membranlarda yüksek miktarda bulunur (130).

Reaksiyon hidrojen peroksit konsantrasyonları yükseldiğinde önemlidir. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarında diğer peroksidazlar hidroperoksitlerin daha az reaktif olan alkollere ve suya parçalanmasını katalizler. Granulomatöz hücrelerde katalaz, hücreyi kendi solunumsal patlamasına karşı koruma işlevini de görür.

Glutasyon peroksidaz

Hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan bir enzimdir. Redükte glutasyon kullanarak hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerin parçalanmasında rol alır. Birbirinin aynı dört subünitten oluşur. Her subünit bir selenyum atomu içerir. Bu nedenle hücreleri çeşitli hasarlara karşı koruyan bir selenoenzim olduğu düşünülür. Glutasyon peroksidaz sitoplazmada yerleşik bir enzimdir. İntraselüler mesafede lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir.

GSH-Px in iki substratı vardır. Substratlarından biri olan peroksitler alkole indirgenirken diğler substrat olan glutatyon (GSH) yükseltgenir. Ortaya çıkan yükseltgenmiş glutatyon, glutatyon redüktaz enzimince katalizlenen başka bir reaksiyon ile tekrar indirgenmiş glutatyona çevrilir.

Glutatyon redüktaz

Glutatyon peroksidazın fonksiyonunun devamlılığı için okside glutatyon tekrar indirgenmelidir. Reaksiyon GSH redüktaz tarafından katalizlenir. Enzim NADPH bağımlı bir flavoproteindir. NADPH heksosmonofosfat yolundan elde edilir.

Glutatyon transferaz

Selenyuma bağılı olmayan glutatyon peroksidaz olarak adlandırılır. Öncelikle araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı selenyum bağımsız GSH peroksidaz gibi aktivite göstererek antioksidan etki gösterir

Sitokrom oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksidi detoksifiye eden enzimdir.

2.9.23.2. Enzim olmayan antioksidanlar

Glutatyon, E Vitamini, C Vitamini Karotenoidler, Flavonoidler, Bilirubin, (124) Albumin, Seruloplazmin, Sistein

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Fatih Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan ve hastalardan onay alınarak Nisan-Ekim 2012 tarihleri arasında, Kulak Burun Boğaz Kliniğinin elektif septorinoplasti, rinoplasti, timpanoplasti planlanan hastalarında yapıldı. Çalışmaya; yaşları 18-55, ASA I-II klasifikasyonuna uyan 25'şer kişilik gruplardan toplam 75 hasta dahil edildi.

Ortalama arter basıncı < 50 mmHg, KAH < 50 atım/dk, antikoagülan ilaç kullanan, koroner arter hastalığı olan, morbid obez, gebe ve laktasyon döneminde olan, ilaç bağımlılığı, karaciğer ve böbrek hastalığı, ciddi anemisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar rastgele Grup R (Remifentanil grubu, n=25), Grup E (Esmolol grubu, n=25) ve Grup K (Kontrol n=25) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Premedikasyon uygulanmayan hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra operasyon öncesi antekübital venden 18–20 G iv kanül ile damar yolu açılarak 10 mL/kg %0.9 NaCl solüsyonu ile infüzyona başlandı. Bütün hastalara DII, V5 derivasyonunda elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızları (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ile standart monitörizasyon (Datex Ohmeda) yapıldı. İlk değerler ölçülüp kaydedildi. Tüm hastalarda %100 oksijen ile 3 dk. süreyle preoksijenasyonu takiben anestezi indüksiyonu, iv 2mg/kg propofol (propofol flakon %1, Abbott) ve 1 mcg/kg fentanil (Fentanyl, Janssen-Cilag) ile sağlandı. Rokuronyum (Esmeron 50 mg/5 ml, 12 Flakon, Organon) iv 0.6mg/kg ile kas gevşemesi sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi idamesi ise; %2 konsantrasyonda sevoflurane ve %60 azotprotoksit+%40 oksijen karışımı solutularak (Datex

Ohmeda) sağlandı. Hastalara, indüksiyonun hemen ardından kontrollü hipotansiyon için kullandığımız remifentanil ve esmololün yükleme dozları yapıldı. Grup R'de; hastalara 100 ml İzotonik %0.9 NaCl ile dilüe edilmiş remifentanil (Ultiva 5 mg, GlaxoSmithKline); 1 mcg/kg yükleme dozu 60 saniyede uygulandıktan sonra, 0.25 mcg/kg/dk dozunda infüzyona başlandı. Grup E'de; hastalara 500 mcg/kg 1 dk içinde uygulanan yükleme dozundan sonra 150-300 µg/kg dozunda, esmolol (Brevibloc 10 mg/mL 250 mL'lik mediflex, Eczacıbaşı Baxter) infüzyonuna devam edildi. Cerrahi ekip tarafından standart dozda lidokain-adrenalin (%1 lidokain 0.5-1ml+ 1/100 000 adrenalin) infiltrasyonu yapıldı. Her iki grupta da hedeflenen OAB 55-65mmHg değerlerine ulaşmaya kadar doz ayarlaması yapılabildi.

Hastaların OAB, KAH, SpO2 değerleri indüksiyon öncesi ve end-Tidal CO2'in indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, ilk 30 dakika 5'er dakika aralıklarla, daha sonra girişim süresince 10'ar dakika aralarla ölçülüp kaydedildi. Perioperatif dönemde KAH 40 atım /dk olduğunda bradikardi olarak kabul edildi ve atropin (Atropin, Biofarma) 0,015 mg/kg iv yapılması planlandı. OAB, 55-65 mmHg civarında tutulmaya çalışıldı. Hipotansiyonun uzun süre istenilen düzeyin altında seyretmesi halinde ilaç tamamen kesildi. Bu olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma ilacı verildiği andan itibaren anestezi ve cerrahi süresi, kontrollü hipotansiyon uygulanan süre kaydedildi.

Hastalardan operasyon öncesi ve operasyon bitiminde 2 kez periferik venden kan örneği düz tüpe alınarak hastanemiz laboratuvarında santrifüj

cihazında 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar -80 santigrat derecede saklandı.

Hastaların tümüne ilaçlar kesilmeden 30 dakika önce ondansetron (zofer, Adeka) 4 mg iv, tramadol (Contramal, Abdi İbrahim) 1 mg/kg iv yapıldı. Girişimin sonlanmasıyla burun tamponlarının konması sırasında kontrollü hipotansiyon için kullanılan ilaçlar kesildi. Girişim sonlandığında %100 oksijen solutuldu. Spontan solunum hareketi başlayınca kas gevşeticinin etkisi neostigmin metilsülfat (Neostigmin, Adeka) 0,06 mg/kg, atropin 0,02 mg/kg iv kullanılarak geri döndürüldü.

Ameliyat sonrası 15 dk takip edilen hastalar servislerine gönderildi.

3.1. İstatiksel değerlendirmeye alınan parametreler

- Hastaların demografik özellikleri (yaş, ağırlık, boy, ASA Skoru, cinsiyet)
- Anestezi ve cerrahi süresi (dk)
- Toplam tüketilen esmolol ve remifentanil miktarı (mg, mcg)
- Ortalama arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı, end-tidalCO₂ bazal değer, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 100. dakikaya kadar olan kayıtlar
- Pre-operatif ve postoperatif olarak periferik venden alınan kan örneklerinde bakılan oksidatif stres parametreleri; Malonilaldehit (MDA), Süperoksitdismutaz (SOD), Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

3.2. Power analizi

Grumlardan en az ikisi arasında pre-op'a göre post-op OSİ düzeyindeki değişim yönünden en az 0.40 birimlik bir farkın %80 güç ve %5 yanılma düzeyinde istatistiksel olarak önemliliğini test edebilmek için grupların her birine en az 23'er denek alınması gerekmektedir. 0.40 birimlik fark bilgisine hem yapılan pilot çalışmadan hem de klinik deneyimlerden ulaşılmıştır. Örneklem genişliği hesaplamaları NCSS & PASS 2000 istatistik paket programında yapılmıştır.

3.3. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde post hoc Tukey HSD veya Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile incelendi. Gruplar içerisinde TOS, TAS, SOD ve MDA yönünden pre- ve post-op arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı. Hemodinamik ölçümlerin

değerlendirilmesinde Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans analizinden yararlanıldı. Greenhouse-Geisser test istatistiği kullanılarak Grup x Zaman etkileşiminin önemli olup olmadığı incelendi. Grup x Zaman etkileşiminin önemli bulunması halinde başlangıca göre ardışık diğer takip zamanlarında meydana gelen yüzdesel değişim miktarları gruplar arasında karşılaştırıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm sub-analizlerde Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

Gruplar arasında yaş ortalamaları, kadın erkek dağılımı, antropometrik ölçümler, ASA sınıflaması, anestezi ve cerrahi sürelere ait medyan değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 6. Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	Grup R	Grup E	Grup K	p-değeri
Yaş (yıl)	31,4±8,8	30,0±9,1	33,9±9,7	0,325
Cinsiyet K/E	12/13	13/12	8/17	0,321
Boy Uzunluğu (cm)	169,8±10,4	171,1±9,3	170,9±7,5	0,868
Vücut Ağırlığı (kg)	70,0±14,2	67,2±13,8	71,9±13,0	0,480
BKİ (kg/m ²)	24,1±3,6	22,8±3,5	24,6±4,0	0,220
ASA 1/2	19/6	17/8	21/4	0,416
Anestezi Süresi (dk)	160 (100-200)	140 (90-200)	130 (90-200)	0,051
Cerrahi Süresi (dk)	145 (90-190)	135 (85-180)	125 (86-185)	0,071
Remifentanil Tüketimi	60 (15-180)	-	-	-
Esmolol Tüketimi	-	90 (30-200)	-	-

K/E: Kadın / Erkek. R= Remifentanil, E= Esmolol, K= Kontrol

4.1. HEMODİNAMİK DEĞERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.1.1. Ortalama Arteriyel Basınç (OAB)

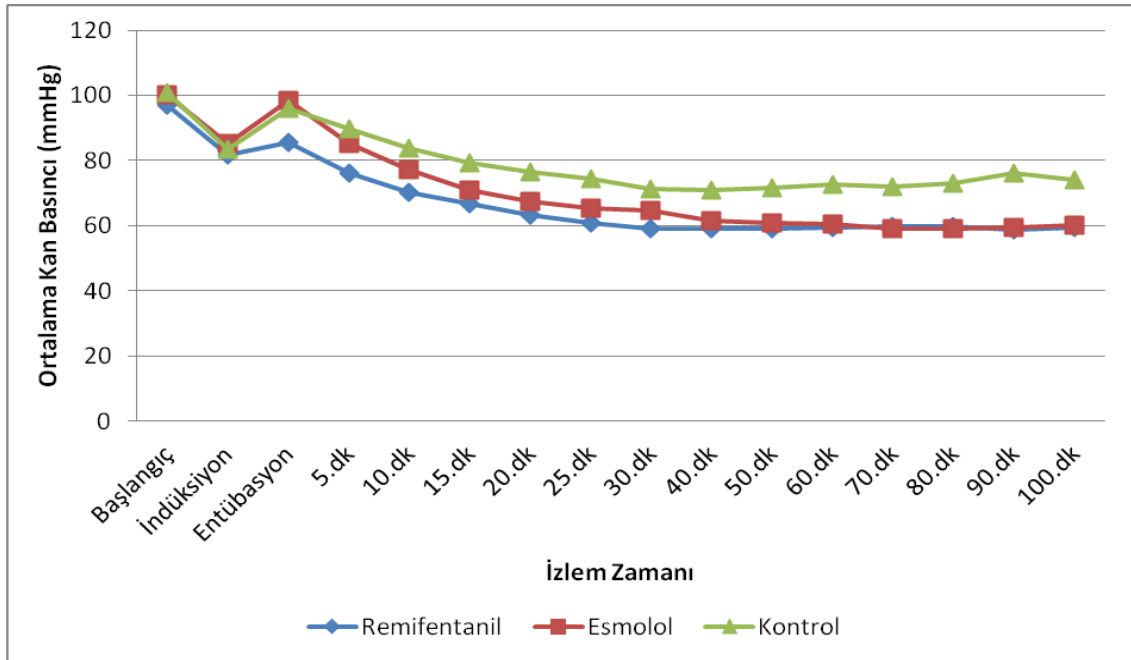
Tekrarlı Ölçümlerde Varyans analizine göre Greenhouse-Geisser test istatistiği sonucunda Ortalama kan basıncında meydana gelen değişim miktarları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($F=3,925$ ve $p<0,001$).

Hemodinamik parametrelerin takibi operasyon süresine bağlı olarak değişkenlik göstermekteydi. Bu tür çalışmalarda en fazla %20'lik veri kaybına tolerans gösterildiği için hemodinamik parametreler 100.dk'ya kadar değerlendirmeye alınmıştır

Başlangıca göre entübasyon sonrası 25.dk'dan itibaren ortalama kan basıncı kontrol grubuna göre remifentanil grubunda daha fazla azalmıştır (istatistiksel olarak anlamlı $p<0,0001$). Başlangıca göre entübasyon sonrası 40.dk'dan itibaren ortalama kan basıncı kontrol grubuna göre esmolol grubunda daha fazla azalmıştır. (istatistiksel olarak anlamlı $p<0,0001$). Remifentanil ile esmolol grubu arasında ortalama kan basıncında meydana gelen yüzdesel değişim miktarları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,0004$).

Tablo 7. İzlem Zamanlarına Göre OAB Düzeyleri

İzlem Zamanı	Grup R	Grup E	Grup K
Başlangıç	96,9±9,7	100,1±8,2	100,7±10,1
İndüksiyon Öncesi	81,6±14,2	85,1±11,2	83,5±10,7
Entübasyon	85,7±16,6	98,3±13,6	96,0±17,8
5.dk	76,3±10,2	85,2±10,3	89,9±14,8
10.dk	70,3±9,1	77,3±9,3	83,8±15,1
15.dk	66,8±7,8	70,9±10,0	79,2±11,6
20.dk	63,3±7,8	67,5±9,6	76,4±9,6
25.dk	60,7±3,9	65,5±7,8	74,4±6,6
30.dk	59,1±4,5	64,5±7,3	71,3±6,6
40.dk	59,1±4,2	61,5±5,7	71,0±5,8
50.dk	59,0±3,2	60,8±5,0	71,6±5,6
60.dk	59,4±3,9	60,6±4,1	72,7±7,3
70.dk	59,8±3,9	59,2±4,1	72,0±5,9
80.dk	59,7±2,9	59,0±4,3	73,0±6,7
90.dk	58,7±3,4	59,4±3,8	76,0±8,8
100.dk	59,3±4,0	60,0±3,3	74,2±8,5



Grafik 1. Ortalama kan basıncı izlem zamanı

Tablo 8’de, başlangıca göre diğer izlem zamanlarında ortalama kan basıncındaki yüzdesel azalma miktarları gruplar arasında kıyaslandı.Çok fazla sayıda sub-analiz (potansiyel olarak 120 farklı değişim istatistiği yapılabilir) söz konusu olduğu için Tip I hatayı (gruplar arasında fark yokken fark vardır deme hatası) kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı. Tabloda, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0004$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 8. Başlangıca Göre Ardışık Diğer İzlem Zamanlarında OAB Düzeyindeki Yüzdesel Azalma Miktarları

İzlem Zamanı	Grup R	Grup E	Grup K	p-değeri †
İndüksiyon Öncesi	-15,7±12,2	-14,5±11,2	-16,7±9,5	0,7889
Entübasyon	-11,8±12,0	-2,3±12,9	-4,0±18,4	0,0554
5.dk	-21,2±8,2	-15,0±9,3	-10,0±16,1	0,0050
10.dk	-27,2±8,7	-22,5±8,5	-15,8±17,1	0,0057
15.dk	-30,8±8,1	-29,0±9,3	-20,4±13,4	0,0018
20.dk	-34,3±8,9	-32,3±10,0	-23,3±11,3	0,0005
25.dk	-36,9±6,2 ^a	-34,1±8,7	-25,1±9,2 ^a	<0,0001
30.dk	-38,6±6,6 ^a	-34,9±9,0	-28,3±8,2 ^a	<0,0001
40.dk	-38,5±6,8 ^a	-38,2±6,5 ^b	-28,8±6,6 ^{a,b}	<0,0001
50.dk	-38,7±5,6 ^a	-38,7±7,3 ^b	-28,1±6,7 ^{a,b}	<0,0001
60.dk	-38,2±7,2 ^a	-38,8±7,6 ^b	-27,1±7,8 ^{a,b}	<0,0001
70.dk	-37,8±5,6 ^a	-40,2±7,0 ^b	-27,4±8,7 ^{a,b}	<0,0001
80.dk	-37,8±6,8 ^a	-40,2±7,4 ^b	-26,9±8,5 ^{a,b}	<0,0001
90.dk	-38,8±7,5 ^a	-40,1±6,3 ^b	-23,7±11,0 ^{a,b}	<0,0001
100.dk	-38,1±8,1 ^a	-39,6±6,1 ^b	-25,8±10,2 ^{a,b}	<0,0001

† Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0004$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. R= Remifentanil, E= Esmolol, K= Kontrol.

4.2. Kalp atım hızı (KAH)

Kalp atım hızı düzeyinde meydana gelen değişim miktarları gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (F=0,966 ve p=0,473). Başka bir ifade ile grupların kalp atım hızı üzerindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tablo 9. İzlem Zamanlarına Göre KAH Düzeyleri

İzlem Zamanı	Grup R	Grup E	Grup K
Başlangıç	85,3±9,9	83,8±9,5	84,2±10,7
İndüksiyon Öncesi	75,3±10,0	73,3±9,1	80,2±9,7
Entübasyon	80,4±13,0	83,0±15,0	87,7±11,9
5.dk	74,6±11,8	73,7±10,0	77,3±8,2
10.dk	68,8±10,7	66,3±10,9	69,5±7,0
15.dk	66,6±8,5	63,6±10,1	67,8±7,7
20.dk	62,9±8,1	61,0±10,3	66,0±8,4
25.dk	62,1±7,2	60,3±10,0	65,2±7,8
30.dk	60,1±6,6	60,1±9,9	63,4±6,6
40.dk	59,8±5,7	59,7±8,3	62,9±7,0
50.dk	59,5±5,5	58,9±8,4	63,3±7,4
60.dk	59,0±5,0	60,5±7,0	64,4±7,8
70.dk	59,6±5,3	60,7±7,1	65,0±7,5
80.dk	59,3±5,7	61,0±8,0	65,6±8,8
90.dk	60,0±5,2	61,5±8,0	66,3±8,9
100.dk	60,4±6,4	61,2±6,7	65,8±9,8

R= Remifentanil, E= Esmolol, K= Kontrol

4.3. END-TİDAL CO₂: (EtCO₂)

EtCO₂ düzeyinde meydana gelen değişim miktarları gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (F=1,270 ve p=0,260). Başka bir ifade ile grupların EtCO₂ üzerindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tablo 10. İzlem Zamanlarına Göre EtCO₂ Düzeyleri

İzlem Zamanı	Grup R	Grup E	Grup K
İndüksiyon Öncesi	27,6±4,3	28,5±3,3	27,6±3,8
Entübasyon	33,8±4,6	33,3±3,0	34,8±3,8
5.dk	34,2±3,3	33,5±2,5	35,2±3,6
10.dk	33,8±3,4	33,5±2,3	35,0±3,5
15.dk	33,7±3,1	33,5±2,3	35,0±3,2
20.dk	33,4±3,5	33,6±2,5	35,2±2,9
25.dk	33,3±3,3	33,5±2,4	35,0±2,9
30.dk	33,0±3,2	33,3±2,4	34,6±2,9
40.dk	32,7±3,6	32,9±2,7	34,6±2,7
50.dk	32,2±3,6	33,1±2,7	34,4±2,9
60.dk	32,1±3,7	33,1±2,6	34,2±2,6
70.dk	32,4±3,5	33,0±2,7	33,9±2,9
80.dk	32,6±3,2	33,0±2,6	33,7±2,6
90.dk	32,6±3,4	33,1±2,7	34,1±2,6
100.dk	32,4±3,7	32,9±3,2	34,2±2,8

R= Remifentanil,E= Esmolol,K= Kontrol

4.2. Oksidatif stres parametrelerine ait sonuçlar

Tablo 11'e göre remifentanil ve esmolol grupları içerisinde pre-op'a göre post-op TOS ve SOD medyan değerleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,017$), kontrol grubunda pre-op'a göre post-op TOS düzeyinde anlamlı azalma, SOD düzeyinde ise anlamlı artış görülmüştür ($p=0,003$ ve $p<0,001$). Esmolol ve kontrol grupları içerisinde pre- ve post-op TAS medyan değerleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,017$), remifentanil grubunda pre-op'a göre post-op TAS düzeyinde anlamlı artış görülmüştür ($p=0,003$). Grupların hiçbirinde pre- ve post-op MDA medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0,017$).

Remifentanil ve kontrol grupları içerisinde pre-op'a göre post-op OSİ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken ($p=0,003$ ve $p=0,007$), Esmolol grubunda pre- ve post-op medyan OSİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,577$).

Tablo 11. Gruplar İçerisinde Pre- ve Post-op TOS, TAS, SOD, MDA ve OSİ Düzeyleri

Değişkenler	Pre-op	Post-op	p-değeri †
TOS			
Remifentanil	0,29 (0,09-2,51)	0,23 (0,05-1,05)	0,022
Esmolol	0,42 (0,10-2,37)	0,23 (0,10-1,28)	0,563
Kontrol	0,21 (0,09-1,57)	0,16 (0,05-0,27)	0,003
TAS			
Remifentanil	0,90 (0,57-1,24)	0,95 (0,60-1,25)	0,003
Esmolol	0,98 (0,48-1,52)	1,00 (0,77-1,54)	0,495
Kontrol	1,18 (0,63-1,58)	1,06 (0,57-1,52)	0,055
SOD			
Remifentanil	2,76 (1,55-3,83)	2,60 (1,27-4,90)	0,253
Esmolol	2,52 (1,80-3,41)	2,35 (1,79-2,99)	0,019
Kontrol	2,99 (1,79-3,45)	4,01 (3,05-5,34)	<0,001
MDA			
Remifentanil	54,84 (41,94-98,39)	58,07 (38,71-838,76)	0,403
Esmolol	69,36 (50,00-138,72)	64,52 (53,23-140,33)	0,098
Kontrol	75,81 (33,87-158,07)	64,52 (40,33-191,95)	0,166
OSİ			
Remifentanil	0,30 (0,11-3,04)	0,21 (0,04-1,52)	0,003
Esmolol	0,39 (0,11-2,57)	0,21 (0,06-1,50)	0,577
Kontrol	0,18 (0,07-1,57)	0,14 (0,06-0,29)	0,007

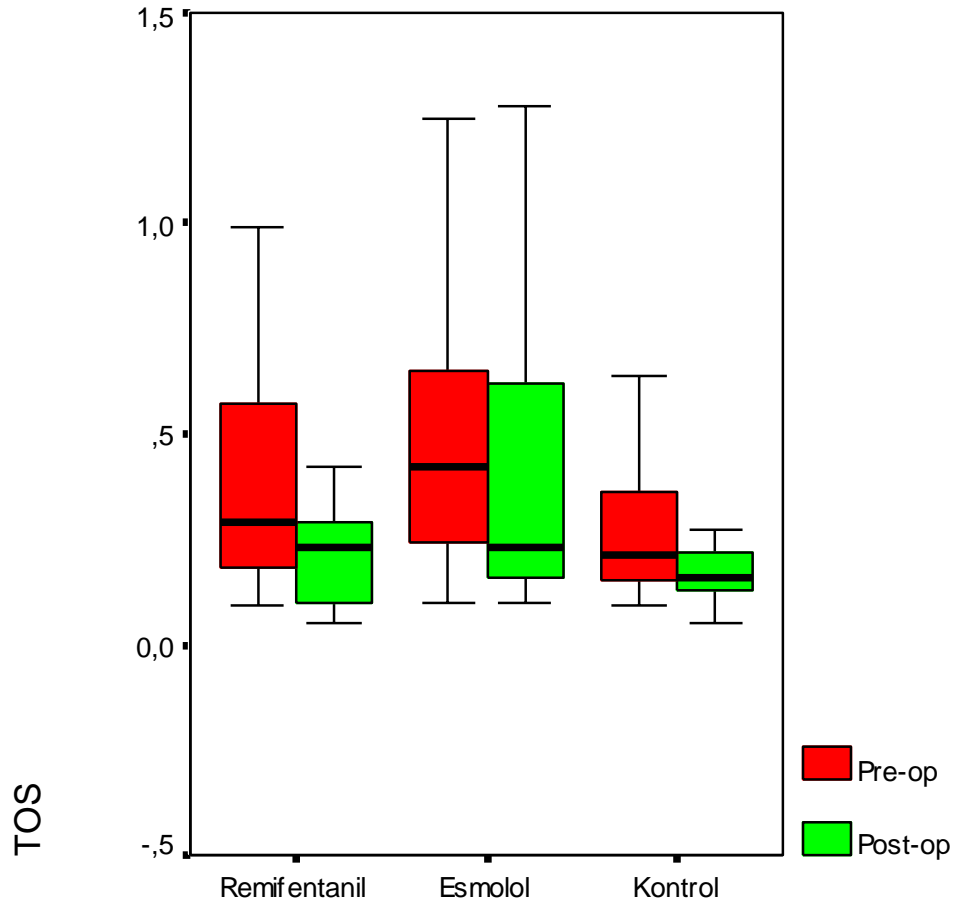
† Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. TOS: Total oksidan seviye. TAS: Total antioksidan seviye. SOD: Süperoksit dismutaz. MDA: Malonilaldehit. OSİ: (TOS/TAS. Oksidatif stres indexi).

Tablo 12. Pre-op'a Göre Post-op TOS, TAS, SOD ve MDA Düzeylerindeki Değişim Miktarları

Değişkenler	Grup R	Grup E	Grup K	p-değeri
TOS	-0,08 (-2,08 – 0,56)	-0,05 (-2,21 – 0,99)	-0,07 (-1,41 – 0,14)	0,579
TAS	0,05 (-0,43 – 0,34) ^a	0,00 (-0,34 – 0,47) ^b	-0,06 (-0,72 – 0,23) ^{a,b}	0,018
SOD	-0,05 (-1,78 – 1,97) ^a	-0,12 (-1,16 – 0,37) ^b	1,09 (0,28 – 2,51) ^{a,b}	<0,001
MDA	3,23 (-48,39 – 795,1)	-4,84 (-69,36 – 43,5)	-6,45 (-95,16 – 135,5)	0,126

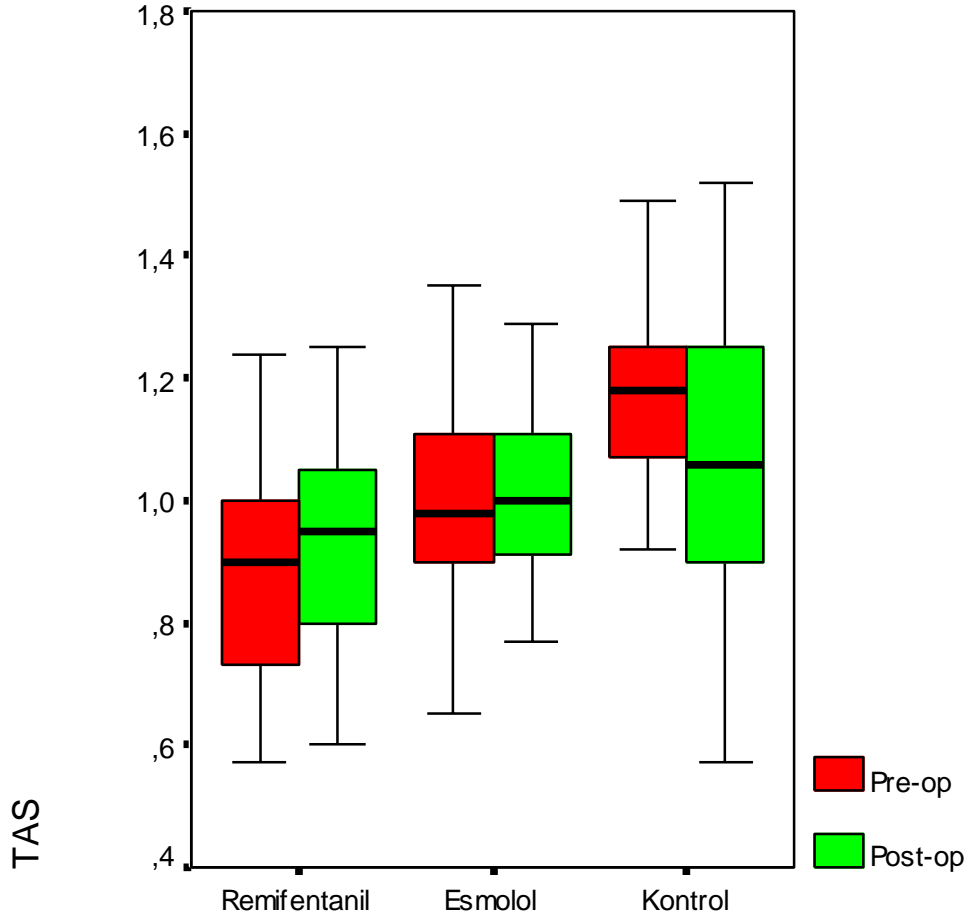
G:R=Grup Remifentanil, G:E=Grup Esmolol, G:K=Grup Kontrol. a: Remifentanil grubu ile Kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$), b: Esmolol grubu ile Kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$). TOS: Total oksidan seviye. TAS: Total antioksidan seviye. SOD: Süperoksit dismutaz. MDA: Malonilaldehit. OSI: (TOS/TAS. Oksidatif stres indexi).

Tablo 12'de pre-op'a göre post-op dönemde TOS ölçümlerinde meydana gelen değişimlere ilişkin medyan değerler gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,579$). Pre-op'a göre post-op dönemde TAS ölçümleri remifentanil ve esmolol gruplarında artarken kontrol grubunda azalmaktaydı. Kontrol grubundaki bu azalma ile remifentanil ve esmolol gruplarındaki artış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$ ve $p=0,048$). Pre-op'a göre post-op dönemde SOD ölçümleri remifentanil ve esmolol gruplarında azalırken kontrol grubunda artmaktaydı. Kontrol grubundaki bu artış ile remifentanil ve esmolol gruplarındaki azalma arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Pre-op'a göre post-op dönemde MDA ölçümlerinde meydana gelen değişimlere ilişkin medyan değerler gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,126$).



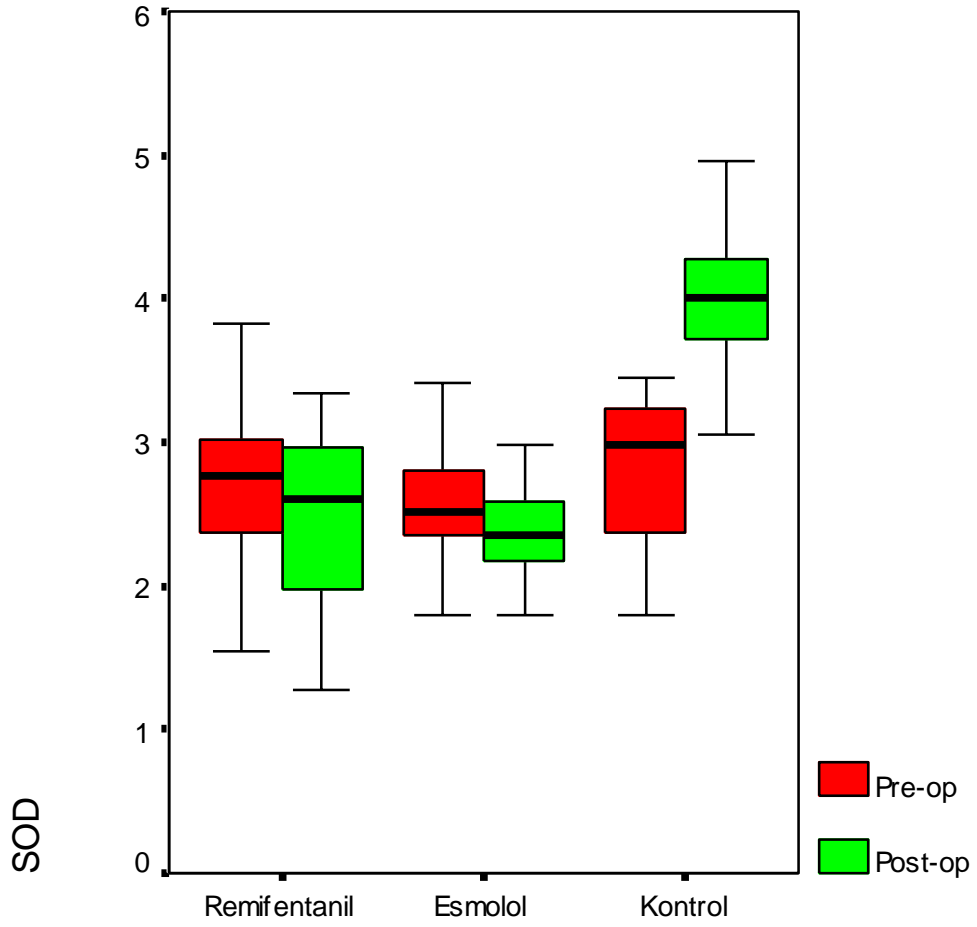
Grafik 2. Gruplara Göre Pre- ve Post-op TOS Düzeyleri

TOS:Total oksidan seviye.Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi medyan değeri (50.yüzdellik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdellik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Şekil içerisinde uzak ve aşırı değerlere sahip denekler gösterilmemiştir.



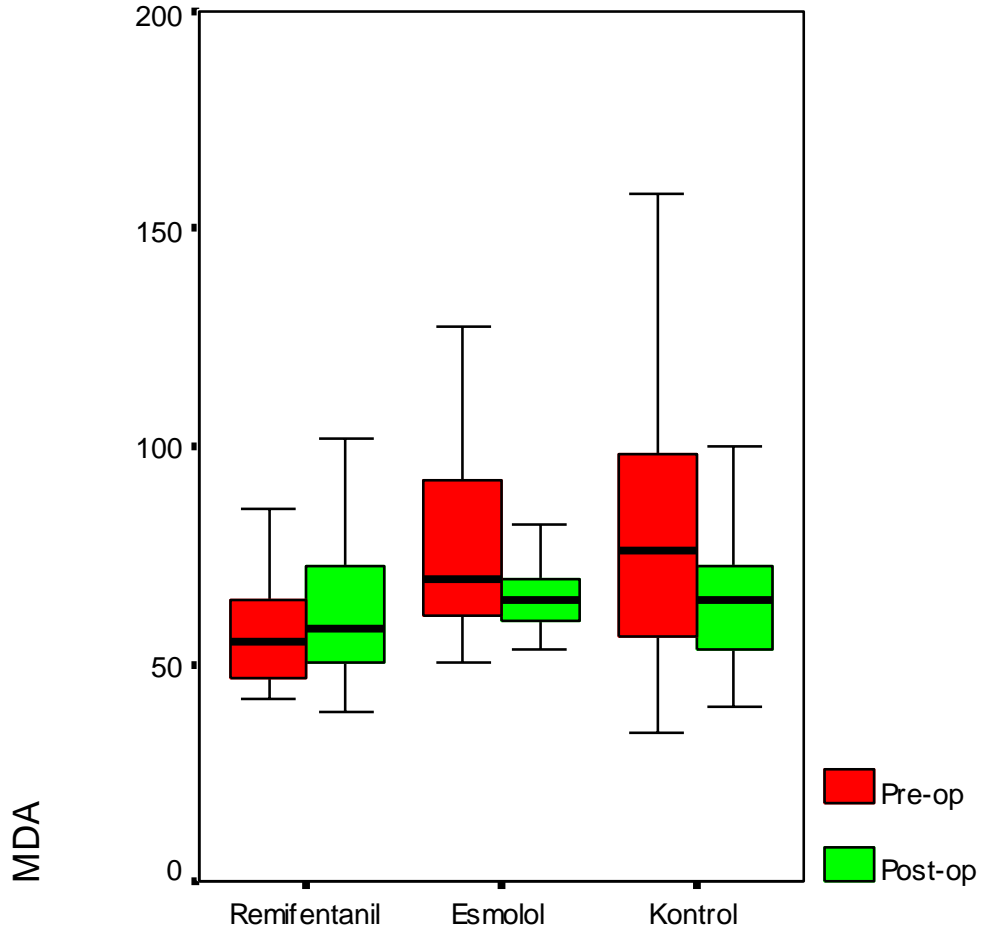
Grafik 3. Gruplara Göre Pre- ve Post-op TAS Düzeyleri

TAS: Total antioksidan seviye. Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi medyan değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Şekil içerisinde uzak ve aşırı değerlere sahip denekler gösterilmemiştir.



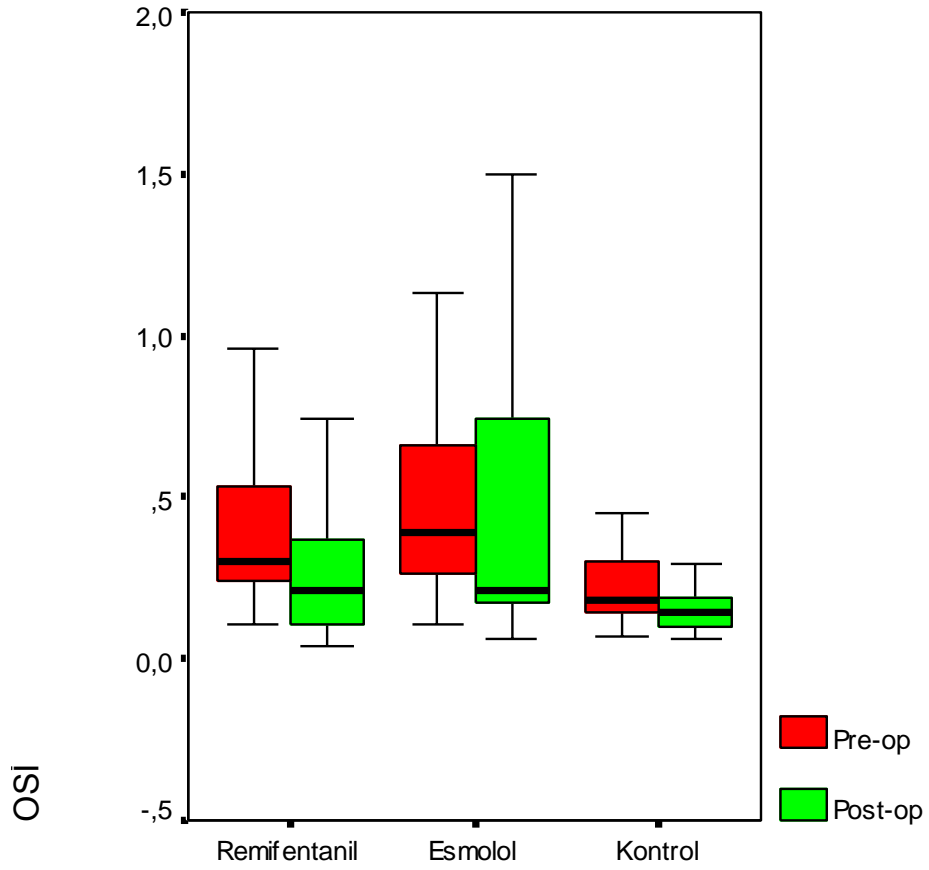
Grafik 4. Gruplara Göre Pre- ve Post-op SOD Düzeyleri

SOD: Süperoksit dismutaz. Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi medyan değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Şekil içerisinde uzak ve aşırı değerlere sahip denekler gösterilmemiştir.



Grafik 5. Gruplara Göre Pre- ve Post-op MDA Düzeyleri

Grupların hiçbirinde pre-op ve post-op MDA medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0,017$). MDA: Malonildealdehit. Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi medyan değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Şekil içerisinde uzak ve aşırı değerlere sahip denekler gösterilmemiştir.



Grafik 6. Gruplara Göre Pre- ve Post-op OSİ Düzeyleri

OSİ: (TOS/TAS. Oksidatif stres indexi). Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi medyan değeri (50.yüzdellik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdellik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Şekil içerisinde uzak ve aşırı değerlere sahip denekler gösterilmemiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Septorinoplasti ve timpanoplasti cerrahisinde uygulanan kontrollü hipotansiyon kaliteli cerrahi görüş alanı sağlar. Kanamanın azaltılması cerrahi görüşü kolaylaştırır, ameliyat süresini kısaltır ve oluşabilecek ciddi komplikasyonları önlemede büyük önem taşır (131). Ancak diğer yönüyle de istemli hipotansiyon sırasında vital organların hipoperfüzyon riski (2, 6-12) nedeniyle birçok anestezi uzmanı bu kullanımla ilgili endişe duyarak bazı durumlarda kullanılmamasını uygun görürler. Ayrıca uzun süreli uygulanan hipotansiyonun lokal iskemiye de katkı yapan bir etkisi olduğu düşünülmekte olup ortognatik cerrahi sırasında pulse oksimetri probunun yaptığı bası nedeniyle iskemik parmak yaralanması bildirilmiştir (132). Ciltte artan iskemi riskinin önlenmesi için hipotermiden kaçınılması ve havalı yastık kullanılması gibi bazı tedbirlerin alınması tavsiye edilmiştir (2).

Kontrollü hipotansif anestezi ile ilgili yapılan bütün çalışmalarda intraoperatif hemodinamik stabilite, postoperatif derlenme ve kognitif fonksiyonlar değerlendirilmiştir ancak uzun süren hipotansiyona bağlı hipoperfüzyon ve iskemi riski nedeniyle metabolizmada oluşabilecek oksidatif değişikliklerle ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda, en az 90 dakika olmak üzere genel anestezi ile septorinoplasti, timpanoplasti uygulanan hastalarda 2 farklı ajan ile kontrollü hipotansiyon oluşturularak bütün bu etkenlerin oksidatif duruma olan etkisini gözlenmemeyi hedefledik.

Antioksidan sistemler normalde bir bütünlük içinde çalışarak, hücreyi serbest oksijen radikallerinin toksik etkilerine karşı korurlar. Bunu,

organizmadaki oksidan ve antioksidan sistemleri denge halinde tutarak sağlarlar. Bu dengenin oksidan kapasite lehine bozulduğu durumlarda, inflamatuvar mediatörler ve serbest oksijen radikalleri üretilir. Bunlar da hücre membranında lipid peroksidasyonu oluşturarak DNA hasarına ve bazı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olurlar (133, 134).

Bu çalışmada özellikle remifentanil ve esmolol ile sağlanan hipotansif anestezinin oksidatif stres üzerine etkileri araştırıldı.

Remifentanil kanda ve dokularda bulunan nonspesifik esterazlar tarafından hidrolize olan ester bağları içermesi ile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profile sahiptir. Bu da etkisinin, uygulama süresinden bağımsız olarak hızla ortaya çıkıp, hızla kaybolmasını sağlar (135). Remifentanil de diğer opioidler gibi; doza bağlı olarak hipotansiyon, bradikardi, solunum depresyonu yapıcı etkilere sahiptir. Uzun süreli infüzyonlar ve tekrarlayan uygulamalardan sonra birikiminin olmamasıyla karakterizedir. Remifentanil diğer opioidlerle karşılaştırıldığında, cerrahi strese karşı daha iyi intraoperatif hemodinamik stabilite sağladığı görülmüştür (136, 137).

Laringoskopi, entübasyon ve cilt kesisi sempatik sinir sistemi uyarılmasına ve hemodinamik değişikliklere neden olduğundan, bu dönemlerde yeterli anestezi derinliğinin ve yeterli analjezinin sağlanması önemlidir.(138, 139) Opioidler anestezi indüksiyonu sırasında ve anestezinin sürdürülmesinde hipnotik veya inhalasyon ajanları ile sıklıkla uygulanırlar ve cerrahi sırasında hızla anestezi derinliğinin oluşturulmasını sağlarlar (140, 141). Yapılan çalışmalarda, remifentanilin bolus olarak verilmesini takiben sürekli infüzyonunun entübasyona, cilt insizyonuna ve tüm cerrahi uyaranlara oluşan

yanıtları etkili şekilde baskıladığı, hemodinamik stabilite sağladığı gösterilmiştir (142). Çalışmamızda remifentanil ile kontrollü hipotansiyon uyguladığımız grupta, esmolol grubuna göre, daha hızlı ve etkin bir şekilde istenen OAB'a ulaşıldı.

Opioidler cerrahi strese sempatik yanıtı gizleyebilir, bradikardi ve hipotansif atakları belirgin hale getirebilir. Remifentanil kullanımıyla klinik olarak belirgin bradikardi (<40 atım/dk) geliştiği bildirilse de (143), yaptığımız çalışmada sürekli doz ayarlaması yaparak remifentanil kullandığımız için KAH'da düşüşler gözlenmekle birlikte tedavi gerektiren bradikardi sadece 1 hastada görüldü. Ameliyat sırasında sempatik uyarının yoğun olduğu dönemlerde bile ameliyat öncesi değerlerine göre kan basınçlarında ve KAH'da artış görülmedi.

Tirelli ve arkadaşları (144) tarafından yapılan bir çalışmada FESC operasyonu için rastgele seçilen 64 hastanın 27'sine TİVA ile 37'sine ise izofluran anestezisi ile kanamayı önlemek için kontrollü hipotansiyon uygulamışlardır. Anestezi başlamadan ve başladıktan sonra 5 dk aralıklarla SAB, DAB, OAB, EtCO₂ ve SpO₂ değerleri monitörize edilerek kaydedilmiştir. OAB değerleri ameliyat boyunca 60-70 mmHg civarında tutulmuş, SAB, DAB ve OAB değerleri her iki grupta da benzer bulunmuştur. Sonuç olarak; hipotansif etkiler TİVA ve izofluran anestezisinde benzer bulunmuş, fakat kanama kontrolü TİVA grubunda daha iyi sağlanmıştır.

Eberhart ve ark. (145) tarafından yapılan bir çalışmada, FESC'de kontrollü hipotansiyon sağlamak amacıyla 90 hasta 2 gruba ayrılmış, birinci gruba propofol 5-8 mg/kg/saat ve remifentanil 10-30 mcg/kg/saat ile TİVA, ikinci

gruba ise isofluran %0.4-1 ve tekrarlayan dozlarda alfentanil 0.5-1 mg uygulanmıştır. Her iki grupta da OAB benzer olmakla birlikte, TİVA grubunda KAH daha düşük seyretmiştir. Kansız cerrahi alan sağlamada propofol-remifentanil grubu isofluran-alfentanil grubundan daha etkin bulunmuştur. Sonuç olarak; ikinci grupta istenilen OAB'nı sağlayabilmek için anestezi derinleştirilmiş, kardiyak debi düşmüş ve KAH artmıştır. Propofol ile birlikte kullanılan remifentanil, orta kulak kan akımını azaltmada ve iyi cerrahi koşul sağlamada diğer gruba göre daha etkili bulunmuş, ek hipotansif ajana gereksinim olmamıştır.

Esmolol çok kısa etkili beta-1 selektif adrenoreseptör antagonistidir. Buna göre esmolol kardiyoselektiftir. Ancak yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler düz kaslardaki beta-2 reseptörleri inhibe eder. Esmololün sürekli infüzyonlarında sabit konsantrasyona çabuk ulaşılır.infüzyon kesildiğinde ise ilacın etkisi çabuk sonlanır.Kalp hızını azaltarak kalp debisini düşürür.

Yapılan çalışmalarda çene cerrahisi sırasında kan kaybını azalttığı ve cerrahi saha kalitesini sodyum nitroprussitten daha iyi koruduğu saptanmıştır. Esmolol yalnızca eritrositlerde bulunan esterazlar tarafından hidrolize olur bu nedenle anemide etki süresi uzar (146).

Çalışmamızda, her iki grupta da indüksiyonda bolus dozu uygulanmasına rağmen, esmolol ile kontrollü hipotansiyon sağlanan grupta 5 hastada kan basıncının istenen düzeye çekilmesi daha geç olmuştur. 4 hastada operasyonun ilerleyen dakikalarında kan basıncında ve kalp hızında tedavi gerektiren düşüşler kaydedilmiştir.

Çalışmamızda, Esmolol ve remifentanil ile oluşturulan hipotansif anesteziye intraoperatif hemodinami ve hedeflenen OAB'na ulaşılması, gruplar arasında istatistiksel olarak benzer olmakla birlikte remifentanil grubunda hedeflenen hemodinamik stabilite daha kolay ve hızlı şekilde sağlandı.

Stres cevap; açlık, hipoksi, travma veya yaralanma gibi durumlarda meydana gelen hormonal ve metabolik değişiklikler için kullanılan bir terimdir. Stres yanıt üzerine ilk çalışmalar kaza sonucu yaralanan hastalarda yapılmıştır. Daha sonra dikkatler cerrahi travmaya yönelmiş ve birçok cerrahi türünde stres cevabı ile ilgili çalışmalar rapor edilmiştir (147-149).

Ruzic ve arkadaşlarının (150) 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada benign prostat hiperplazisi nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda Sistemik stres yanıtı değerlendirmek için hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Bunlar prostatı 30 gramın altında ve transüretal insizyon planlanan hastalar, prostatı 30-80 gram arası olup transüretal rezeksiyon planlanan hastalar ve prostatı 80 gram ve üzerinde olup suprapubik transvezikal prostatektomi planlanan hastalar olmak üzere ayrılmıştır. Kan örnekleri cerrahiden 1 gün önce ve cerrahiden 1 gün sonra alınmış ve kanda akut faz reaktanları ile TAS ve SOD bakılmış. Operasyon öncesi ile karşılaştırıldığında operasyon sonrası tüm çalışma gruplarında fibrinojen ve SOD düzeyinde anlamlı düşüklük, Kortizol, CRP ve TAS düzeylerinde ise anlamlı yükseklik gözlenmiştir. Sistemik stres cevabının derecesi doku hasarının derecesi ile oldukça iyi korelasyon göstermiş ve üç grupta da farklı çıkmıştır. Daha fazla doku travmasına neden olan suprapubik prostatektomi sistemik stres yanıtı güçlü şekilde tetiklerken transüretal rezeksiyon daha ılımlı

stres yanıt oluşturmuş, daha minör bir cerrahi olan trans üretral insizyon ise en az stres cevaba neden olmuştur.

Ochoa ve arkadaşları (151) tarafından cerrahi stresi değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, koroner arter bypass greftleme cerrahisi öncesi bakılan bazal değerler ile kıyaslandığında sternotomi sonrası bakılan SOD ve GPX değerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda septorinoplasti ve timpanoplasti planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Cerrahiye bağlı oksidatif stres düzeyleri bu operasyonlar arasında farklılık göstermiş olabilir ve bu durum oksidan-antioksidan kapasiteye yansımış olabilir. Ancak her grupta septorinoplasti ve rinoplasti operasyonları çoğunlukta olmak üzere, timpanoplasti operasyonları gruplar arasında birbirine yakın sayıda tutulmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda kontrol grubunda diğer gruplardan farklı olarak herhangi bir hipotansif ajan kullanılmadı. Propofol ile indüksiyon sonrası anestezi idamesi sevofluran ve nitrozoksit /oksijen ile sürdürülen bu grupta bazal değerler ile kıyaslandığında postoperatif alınan kan örneklerinde TOS'ta anlamlı azalma, antioksidan enzim aktivitesi gösteren SOD düzeyinde anlamlı artış tespit ettik.

Dikmen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; propofol/remifentanil anestezisi ile sevofluran anestezisinin insan eritrositlerindeki oksidan ve antioksidan sistem üzerine etkileri karşılaştırılmış; klinik uygulama dozlarında propofol/remifentanilin oksidatif strese etkisinin olmadığı, sevofluranın eritrositleri oksidatif strese karşı koruyabileceği tespit edilmiştir (152).

Türkan ve arkadaşları (153) tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada desfluran ile karşılaştırıldığında, sevofluran ile anestezi uygulanan hastalarda eritrositlerde, GPX tüketimi ve SOD aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. Mevcut çalışmada, sevofluran ile sürdürülen genel anestezide, antioksidan savunma mekanizmaların arttığı ve oksidatif stresin azaldığı görülmüştür.

Yapılan deneysel bir çalışmada izofluran, sevofluran veya halotana maruz bırakılan hayvan kalplerinde iskemi-reperfüzyon sonrası serbest radikal üretiminin azaldığı görülmüştür. Serbest oksijen radikallerinin oluşumundaki bu azalmanın mekanizması açıklanamamış ama intrinsik bir koruyucu etkinin başlaması sonucu olduğu düşünülmüş (154).

Bizim çalışmamızda oksidatif strese etkisi olabilecek faktörlerden bir diğeri kullanılan anestezi ajanlarıdır. Sevofluran gibi inhalasyon anestezi ajanlarının ve propofol gibi İntravenöz anestezi ajanlarının iskemi-reperfüzyon ile indüklenen yaralanmalara karşı güçlü bir koruyucu etkisi olduğuna dair literatürde bir fikir birliği vardır. Propofol, post-iskemik miyokard disfonksiyonunu, iskemik alanı ve histolojik dejenerasyonu azaltır. Ayrıca nötrofil aktivitesini baskılar, serbest radikalleri ve kalsiyum girişini azaltır, mitokondriyal geçirgenliği inhibe eder. Son zamanlarda, sevofluran gibi anestezi ajanlarının koroner vazodilatasyon üzerinden kalpte, ATP bağımlı potasyum kanalları, adenosin A1 reseptörleri ve protein kinaz C gibi hücre içi bileşenleri aktive ederek kalsiyum girişini engelledikleri gösterilmiştir (155). Bu intrasellüler olayların bir sonucu olarak Sevofluran iskemik ön şartlandırmayı taklit ederek, post-iskemik kontraktıl fonksiyonunu iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (17, 156, 157).

Yapılan çalışmaların çoğunda, oksidatif hasar yönünden, hangi grup anesteziğin daha avantajlı olduğunu araştırmak için intravenöz anesteziğin ile inhalasyon anesteziği veya inhalasyon anesteziği kendi aralarında karşılaştırılmıştır(153,158-161). Allaouchiche ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılan bir çalışmada domuzlar 3 gruba ayrılarak 4 saat boyunca 1.Grupta propofol, 2.grupta desfluran 3.grupta sevofluran ile anestezi verilmiştir. Hayvanlardan başlangıç, 2. saat ve 4. saat olmak üzere kan örnekleri ve bronkoalveoler lavaj (BAL) alınarak bu örneklerde MDA, SOD ve GPX bakılmış, propofol verilmesi sonrası MDA seviyesinde anlamlı bir azalma oluşurken desfluran uygulanması sonrası MDA seviyesinde anlamlı artış gösterilmiş, sevoflurana maruziyet sonrası anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir. Aynı sonuçlar akciğerden alınan BAL'da da bulunmuştur. Burada antioksidan aktivite gösteren GPX'a da bakılmış, propofol uygulanması sonrası anlamlı yükseklik görülürken desfluran verilmesi sonrası anlamlı düşüklük tespit edilmiş, sevofluranda ise anlamlı değişiklik görülmemiştir. SOD düzeyinde ki değişiklik grupların hiçbirinde anlamlı görülmemiştir. Bu çalışmada sevofluranın ROS üretimine neden olmadığı sonucuna varılmıştır (162).

Bizim çalışmamızda, kontrol grubunda TOS düzeyinde anlamlı düşüklük, SOD düzeyinde anlamlı bir yükseklik tespit ettik. Diğer gruplarda ise uyguladığımız hipotansif anestezinin total oksidan seviyedeki (TOS) düşüşü engelleyen bir etkisi olmuştur, dolayısıyla hipotansif anestezinin olumsuz bir katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

Türkan ve arkadaşları (163) tarafından yapılan başka bir çalışmada, ratlar 3 gruba ayrılarak karaciğer, beyin, böbrek ve akciğer dokusunda oksidatif stresi

değerlendirmek için 4 saat süreyle 1.grup sevoflurana, 2.grup desflurana maruz bırakılmış. 3.grup kontrol grubu olarak ayrılmış. Elde ettikleri bulgulara göre; antioksidan enzim aktivitesi diğer dokularda değişken iken kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sevofluran grubunda karaciğer, böbrek ve beyinde MDA, anlamlı ölçüde azalma göstermiştir.

Sedlic ve arkadaşlarının (160) 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada, desfluranla indüklenen serbest oksijen radikal üretimi ve flavoprotein oksidasyonu, sevofluran ile karşılaştırıldığında daha belirgin ve daha fazla olduğu görülmüştür.

Turan ve arkadaşları (164) tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada turnike uygulanan alt ekstremitte operasyonlarında üç farklı anestezi (intratekal, genel anestezi, TİVA) uygulamasına propofol ilavesinin turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Plazma MDA, SOD, CAT ve GPx ölçümleri için farklı zamanlarda venöz kan örnekleri alınmış. Genel anestezi grubunda indüksiyon öncesi bazal değerler ile karşılaştırıldığında, turnike açılmadan 1 dakika önce ve açıldıktan sonra 5. ve 20.dakikalardaki plazma MDA düzeylerinde anlamlı bir artma gözlemişler, sadece genel anestezi grubu'nda bazal düzey ile karşılaştırıldığında turnike açıldıktan sonraki plazma SOD ve CAT seviyelerinde anlamlı düşüklük gözlemişlerdir. İntratekal ve TİVA gruplarında bu enzimlerde anlamlı bir değişme olmamıştır. Plazma GPx düzeyleri hiçbir grupta değişmemiştir. Turnike uygulaması gerektiren alt ekstremitte cerrahisinde lipid peroksidasyonun inhibisyonu ve antioksidan enzim sisteminin aktivasyonu için propofolün tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır.

Sivacı ve arkadaşları (165) tarafından yapılan bir çalışmada laparoskopik cerrahi planlanan hastalar sevofluran-fentanil, sevofluran-N₂O, desfluran-fentanil, desfluran-N₂O, almak üzere dört gruba ayrılmıştır. Hastalardan operasyon öncesi ve operasyon sonrası alınan kan örneklerinde MDA, protein karbonil içerik ve sülfhidril bakılmış; desfluran gruplarında MDA düzeyinde anlamlı artış gözlenirken sevofluran gruplarında hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. Sonuç olarak sevofluran anestezisinin oksidatif stres üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

Tezcan ve arkadaşları (166) tarafından yapılan çalışmada koroner arter baypas greft ameliyatı geçirecek 40 hasta çalışmaya alınmış, hastalar idame için desfluran ya da sevofluran verilmek üzere 2 gruba ayrılmıştır. MDA, SOD ve GPx için kan örnekleri; bazal; anestezi indüksiyonundan önce, cerrahi insizyondan önce (yaklaşık T1den 20 dk sonra), T3; kardiyopulmoner baypastan önce (yaklaşık T2 den 60 dk sonra) alınmış. Bazal değerlere göre her iki grupta MDA, SOD ve GPx değerleri T2 ve T3 zamanlarında anlamlı artış göstermiştir. Desfluran grubundaki artışın sevofluran grubundan daha fazla olduğu görülmüştür. Koroner arter baypas greft ameliyatının hemen bitiminde desfluranın, sevoflurandan daha fazla sistemik lipid peroksidasyonuna neden olduğu sonucuna varılmıştır.

Dumaresq ve arkadaşları (12) tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada asiyanotik kalp hastalığı olan 20 çocuk için, elektif şartlarda kardiyopulmoner bypass (KPB)' ile kardiyak cerrahi planlanmış, hastalar TİVA ve sevofluran ile genel anestezi almak için 2 gruba ayrılmışlardır. Hastalardan KPB öncesi, KPB'tan 30 dakika sonra ve cerrahi bitiminde olmak üzere 3 farklı

zamanda kan örneği alınmış, grupların her ikisinde de bakılan MDA, Glutasyon, Laktat ve Piruvat seviyelerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Çalışmamızdaki asıl amacımız 2 farklı ajanla oluşturduğumuz kontrollü hipotansiyona bağlı hipoperfüzyonun özellikle oksidatif stress üzerindeki etkisini araştırmaktı. Daha önce yapılan çalışmalara baktığımızda; bir çalışmada, istemli hipotansiyon altında ortognatik cerrahi geçiren hastalar arasında serebral fonksiyon bozukluğunun kanıtı olarak beyin hücre hasarının son derece hassas bir biyokimyasal belirteci olan adenilat kinaz aktivitesi elde edilmiştir(4). Aynı zamanda reperfüzyon sonrası dönemde serbest oksijen radikallerinin oluşumu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (4, 12).

Bizim yaptığımız çalışmada esmolol grubunda postoperatif bakılan TOS ve MDA değerlerinde azalma istatikselsel olarak anlamlı değerdir. TAS değerindeki artış ise yine anlamlı değerdir. Ancak kontrol grubu ile kıyaslandığında esmolol grubunda antioksidan kapasitenin (istatistikselsel olarak anlamlı) arttığını gözlemledik. Literatüre baktığımızda esmolol ile yapılmış bir oksidatif stres çalışması mevcut değerdir.

Bizim çalışmamızda Remifentanil ile yapılan hipotansif anestezi sonucunda TAS'ta anlamlı artış gözlemledik. Bazal değerler ile kıyaslandığında postoperatif dönemde TAS ölçümleri remifentanil ve esmolol gruplarında artarken kontrol grubunda azalması istatikselsel olarak anlamlı bulundu Bu duruma göre remifentanil ile oluşturulan hipotansiyonun, metabolizmadaki antioksidan kapasiteyi artırdığını gözlemledik.

Çalışmamızda pre-op'a göre post-op dönemde SOD ölçümleri remifentanil ve esmolol gruplarında azalırken kontrol grubunda artmaktaydı.

Kontrol grubundaki bu artış ile remifentanil ve esmolol gruplarındaki azalma arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Remifentanil ve kontrol grupları içerisinde pre-op'a göre post-op OSİ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken, esmolol grubunda pre-ve post-op medyan OSİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi.

Sonuç olarak; remifentanil grubunda TAS düzeyi yüksek bulunmuş olmakla birlikte remifentanil ve esmolol kullanılarak kontrollü hipotansiyon uygulanan gruplarda TOS düzeyinde değişiklik gözlenmemiş, kontrollü hipotansiyon uygulanmayan grupta oksidatif stres daha düşük bulunmuştur.

6. KAYNAKLAR

1. Esener Z, *Klinik Anestezi.3. baskı*, s:496, LogosYayıncılık, İstanbul, 2004.
2. Choi WS and Samman N. *Risks and benefits of deliberate hypotension in anaesthesia: a systematic review*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2008. 37(8): 687-703.
3. Degoute CS., *Controlled hypotension: a guide to drug choice*. Drugs, 2007. 67(7): 1053-76.
4. Frithz G. *Brain damage caused by hypotensive anesthesia? Both the anesthetic technique and the anesthetic agent must be chosen with care*. Lakartidningen, 1999. 96(9): 1010-2.
5. Miller, ed. *Deliberate Hypotension*. In: Miller RD, eds. *Anesthesia. 5th ed*. 2000 Churchill Livingstone: Philadelphia p: 1470-90.
6. Birch AA. and Boyce WH. *Changing renal blood flow following sodium nitroprusside in patients undergoing nephrolithotomy*. Anesth Analg, 1977. 56(1): 102-9.
7. Enlund M, Mentell O, Engström C, Horneman G, Ronquist G. *Occurrence of adenylate kinase in cerebrospinal fluid after isoflurane anaesthesia and orthognathic surgery*. Ups J Med Sci, 1996. 101(1): 97-111.
8. Nishimura S, Suzuki A, Hatazawa J, Nishimura H, Shirane R, Yasui N, Yoshimoto T. *Cerebral blood-flow responses to induced hypotension and to CO2 inhalation in patients with major cerebral artery occlusive disease: a positron-emission tomography study*. Neuroradiology, 1999. 41(2): 73-9.
9. Pasch T. and Huk W. *Cerebral complications following induced hypotension*. Eur J Anaesthesiol, 1986. 3(4): 299-312.

10. Prielipp RC, Wall MH, Groban L, Tobin JR, Fahey FH, Harkness BA, Stump DA, James RL, Cannon MA, Bennett J, Butterworth J. *Reduced regional and global cerebral blood flow during fenoldopam-induced hypotension in volunteers.* Anesth Analg, 2001. 93(1): 45-52.
11. Zayas VM, Blumenfeld JD, Bading B, McDonald M, James GD, Lin YF, Sharrock NE, Sealey JE, Laragh JH. *Adrenergic regulation of renin secretion and renal hemodynamics during deliberate hypotension in humans.* Am J Physiol, 1993. 265(2): 686-92.
12. Dumaresq DM, Vasconcelos RC, Guimarães SB, Cavalcante SL, Garcia JH, Vasconcelos AR. *Metabolic and oxidative effects of sevoflurane and propofol in children undergoing surgery for congenital heart disease.* Acta Cir Bras, 2011; 26 Suppl 1: 66-71.
13. Akkuş İ. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri.s:35-96* Mimoza Yayınları, Konya, 1995,
14. Türkan H, Aydın A, Sayal A, Eken A, Akay C, Karahalil B. *Oxidative and antioxidative effects of desflurane and sevoflurane on rat tissue in vivo.* Arh Hig Rada Toksikol, 2011;62:113-119.
15. Laviolle B, Basquin C, Aguillon D, Compagnon P, Morel I, Turmel V, Seguin P, Boudjema K, Bellissant E, Mallédant Y. *Effect of an anesthesia with propofol compared with desflurane on free radical production and liver function after partial hepatectomy.* Fundam Clin Pharmacol, 2011. Dec;26(6):735-42
16. Murphy PG, Davies MJ, Columb MO, Stratford N. *Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of the erythrocyte.* Br J Anaesth, 1996. 76(4): 536-43.
17. Kevin LG, Novalija E, Riess ML, Camara AK, Rhodes SS, Stowe DF. *Sevoflurane exposure generates superoxide but leads to decreased*

- superoxide during ischemia and reperfusion in isolated hearts. Anesth Analg, 2003. 96(4): 949-55.*
18. Çiğdem A. sevofluran ve desfluran anestezisinin dna hasarı ve oksidatif stres üzerine etkisi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Şanlıurfa. 2008.
 19. Ceylan BG, Nazıroğlu M, Uğuz AC, Barak C, Erdem B, Yavuz L. *Effects of vitamin C and E combination on element and oxidative stress levels in the blood of operative patients under desflurane anesthesia. Biol Trace Elem Res, 2011. 141(1-3):16-25.*
 20. Yilmaz S. and Yilmaz E. *Effects of melatonin and vitamin E on oxidative-antioxidative status in rats exposed to irradiation. Toxicology, 2006. 222(1-2): 1-7.*
 21. Lassnigg A, Punz A, Barker R, Keznickl P, Manhart N, Roth E, Hiesmayr M. *Influence of intravenous vitamin E supplementation in cardiac surgery on oxidative stress: a double-blinded, randomized, controlled study. Br J Anaesth, 2003. 90(2):148-54.*
 22. Celebi N, Artukoglu F, Dal D, Saricaoglu F, Celiker V, Aypar U. *Effect of hypotensive anesthesia on cognitive functions. A comparison of esmolol and remifentanil during tympanoplasty. Saudi Med J, 2007. 28(9): 1357-61.*
 23. Gokce BM, Karabiyik L, and Karadenizli Y. *Hypotensive anesthesia with esmolol. Assessment of hemodynamics, consumption of anesthetic drugs, and recovery. Saudi Med J, 2009. 30(6): 771-7.*
 24. Kaygusuz K, Yildirim A, Kol IO, Gursoy S, Mimaroglu C. *Hypotensive anaesthesia with remifentanil combined with desflurane or isoflurane in tympanoplasty or endoscopic sinus surgery: a randomised, controlled trial. J Laryngol Otol, 2008. 122(7): 691-5.*

25. Brain D, Kerr AG *The nasal septum*. Scott Brown's Otolaryngology Oxford. Butterworth-Heinemann, 1997; 4(11):1-27.
26. Ballenger J. *Otorinolaringoloji Bas ve Boyun Cerrahisi (Çev. D Senocak)* Burun ve paranasal sinüslerin klinik anatomi ve fizyolojisi. Vol:15:1-18, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2000
27. Katırcıoğlu OS. *Estetik Septorinoplasti*. s:1-11, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 1997
28. VonLeden H. *The mechanism of phonation*. Otolaryngol. 74:660-676. 1960
29. Geurkink N. *Nasal anatomy, physiology and function*. J Allergy Clin Immunol, 72(2): 123-8, 1983.
30. Ecevit. *Septoplasty, Temel teknik. Güncel yaklaşım*. eylül 2006.
31. Ergin T. *Açık Teknik Septorinoplasti*. 2001.
32. Katicioğlu. *Estetik Septorinoplasti*. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 1997,
33. Ridenour CW, Fredrickson JM, Harler LA, Krause CJ, Richardson MA,. *The Nasal Septum, in Cumming's Otolaryngology Head-Neck Surgery*, 2(eds-3)921-948, Missouri, 1998.
34. Shander A, Rijhwani T, Spence RK. ed. *Controlled hypotension. In: Spiess BD, eds. Perioperative transfusion medicine*. Vol:436-447, 2006.
35. Millard RK, Hutton P, Pereira E, Prys-Roberts C. *On using a self-tuning controller for blood pressure regulation during surgery in man*. Comput Biol Med, 1987, 17(1):1-18.
36. Westenskow DR, Meline L, Pace NL. *Controlled hypotension with sodium nitroprusside: anesthesiologist versus computer*. J Clin Monit, 1987. 3(2): 80-6.

37. Nijhawan N, Warltier D., ed. *Regulation of the cardiovascular system. In: Skarvan K, Priebe HJ, eds. Cardiovascular physiology. Vol:213-38, BMJ Books, London, 2000*
38. Enlund M, Ahlstedt B, Revenäs B, Krekmanov L, Ronquist G. *Adverse effects on the brain in connection with isoflurane-induced hypotensive anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand, 1989. 33(5): 413-5.*
39. Bew SA, Bryant AE, Desborough JP, Hall GM. *Epidural analgesia and arterial reconstructive surgery to the leg: effects on fibrinolysis and platelet degranulation. Br J Anaesth, 2001. 86(2):230-5.*
40. Dietrich GV, Heesen M, Boldt J, Hempelmann G. *Platelet function and adrenoceptors during and after induced hypotension using nitroprusside. Anesthesiology, 1996. 85(6):1334-40.*
41. Fukusaki M, Maekawa T, Miyako M, Niiya S, Sumikawa K. *Acute haemodilution and prostaglandin E1-induced hypotension: effects on the coagulation-fibrinolysis system. Eur J Anaesthesiol, 1997. 14(4): 443-9.*
42. Thompson GE, Miller RD, Stevens WC, Murray WR. *Hypotensive anesthesia for total hip arthroplasty: a study of blood loss and organ function (brain, heart, liver, and kidney). Anesthesiology, 1978. 48(2): 91-6.*
43. Suttner SW, Boldt J, Schmidt CC, Piper SN, Schuster P, Kumle B. *The effects of sodium nitroprusside-induced hypotension on splanchnic perfusion and hepatocellular integrity. Anesth Analg, 1999. 89(6):1371-7.*
44. Piper SN et al., *Effects of sodium nitroprusside-induced controlled hypotension on pancreatic function assessed by pancreatitis-associated protein in patients undergoing radical prostatectomy. Eur J Anaesthesiol, 2002. 19(8): 609-13.*
45. Kehlet H., *Stress free anaesthesia and surgery. Acta Anaesthesiol Scand, 1979. 23(6):503-04.*

46. Toivonen J., *Plasma renin, catecholamines, vasopressin and aldosterone during hypotension induced by labetalol with isoflurane*. Acta Anaesthesiol Scand, 1991. 35(6):496-501.
47. Macnab MS, Manninen PH, Lam AM, Gelb AW. *The stress response to induced hypotension for cerebral aneurysm surgery: a comparison of two hypotensive techniques*. Can J Anaesth, 1988. 35(2):111-5.
48. Morgan GE, Mikhail M, Murray M. ed. *Hypotensive Agents. In Clinical Anesthesiology*. s:231-232 3. McGraw-Hill, California, 2002.
49. Silbernagl S, Lang F, *Hearth and circulation, Color Atlas of pathophysiology* Vol:176-242, Stuttgart-New York, 2000
50. Newton MC, Chadd GD, O'Donoghue B, Sapsed-Byrne SM. *Metabolic and hormonal responses to induced hypotension for middle ear surgery*. Br J Anaesth, 1996. 76(3):352-7.
51. Esener Z., *Kontrollü hipotansiyon: Klinik Anestezi.*, s:500-501, LogosYayıncılık, İstanbul, 2004
52. Shander A, Rihwani T. Controlled hypotension. In: Spiess BD, Spence RK., *Perioperative transfusion medicine.*, 2006
53. Marchal JM, Gómez-Luque A, Martos-Crespo F, Sánchez De La Cuesta F, Martínez-López MC, Delgado-Martinez AD. *Clonidine decreases intraoperative bleeding in middle ear microsurgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 2001. 45(5): 627-33.
54. Wiest D. Esmolol. A review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. Clin Pharmacokinet 1995, Vol;28:190-202.
55. Tilders FJ, Berkenbosch F, Smelik PG. *Adrenergic mechanisms involved in the control of pituitary-adrenal activity in the rat: a beta-adrenergic stimulatory mechanism*. Endocrinology, 1982. 110(1): 114-20.

56. Brass LF. ed. *The molecular basis of platelet activation*. Hematology basic principles and practice, ed: Hoffman BE. R and Shatil SJ., Elsevier Churchill Livingstone: Philadelphia, 2005
57. Korbut R, Swies J, Marcinkiewicz E, Gryglewski RJ. Thrombolytic activity of beta-adrenolytic drug, sotalol. *J Phys Pharmacol* 1998;49:51-60. *Thrombolytic activity of beta-adrenolytic drug, sotalol. J Physiol Pharmacol*, 1998. 49(1): 51-60.
58. Cruickshank JM., *Beta-blockers continue to surprise us*. *Eur Heart J*, 2000, 21(5):354-64.
59. Hjemdahl P, Larsson PT, Wallen NH. Effects of stress and beta-blockade on platelet function. *Circulation* 1991;84:44-61.
60. Sugiyama A., Takahara A. and Hashimoto K., *Electrophysiologic, cardiohemodynamic and beta-blocking actions of a new ultra-short-acting beta-blocker, ONO-1101, assessed by the in vivo canine model in comparison with esmolol*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, 34(1): 70-7.
61. Singh BN, Laddu AR. Esmolol: a novel ultra-short acting beta-adrenoreceptor blocking agent. *Ration Drug Ther.*, 1986, vol:20:1-7.
62. Thompson j., ed. *Drugs acting on the cardiovascular and autonomic nervous systems*. Textbook of Anaesthesia. 4th ed, In: Aitkenhead A, Smith G, vol:65-100., Churchill Livingstone: Philadelphia. 2001
63. Achari R, Drissel D, Matier WL, Hulse JD. *Metabolism and urinary excretion of esmolol in humans*. *J Clin Pharmacol*, 1986. 26(1): 44-7.
64. Ornstein E, Young WL, Ostapkovich N, Matteo RS, Diaz J. *Are all effects of esmolol equally rapid in onset?* *Anesth Analg*, 1995. 81(2): 297-300.
65. Abrams J, Allen J, Allin D, Anderson J, Anderson S, Blanski L, Chadda K, DiBianco R, Favrot L, Gonzalez J. *Efficacy and safety of esmolol vs*

- propranolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias: a multicenter double-blind clinical trial.* Am Heart J, 1985. 110(5): 913-22.
66. Barbier GH., Shettigar UR., and Appunn DO., *Clinical rationale for the use of an ultra-short acting beta-blocker: esmolol.* Int J Clin Pharmacol Ther, 1995. 33(4): 212-8.
67. The Esmolol Research Group. *Intravenous esmolol for the treatment of supraventricular tachyarrhythmia: results of a multicenter, baseline-controlled safety and efficacy study in 160 patients. The Esmolol Research Group.* Am Heart J, 1986, 112(3): 498-505.
68. Bernard JM, Pinaud M, Macquin-Mavier I, Remi JP, Souron R, Bainvel JV. *Impact of surgical stress on the haemodynamic profile of isoflurane-induced hypotension.* Acta Anaesthesiol Scand, 1988. 32(3): 248-52.
69. de Bruijn N, Reves JG, Croughwell N, Knopes K. *Comparison of hemodynamic responses to isoproterenol infusion and surgical stress in patients given cardioselective and noncardioselective beta-adrenergic antagonists.* Anesth Analg, 1987. 66(7): 637-42.
70. Saito S, Nishihara F, Akihiro T, Nishikawa K, Obata H, Goto F, Yuki N. *Landiolol and esmolol prevent tachycardia without altering cerebral blood flow.* Can J Anaesth, 2005. 52(10):1027-34.
71. Menkhaus PG, Reves JG, Kissin I, Alvis JM, Govier AV, *Cardiovascular effects of esmolol in anesthetized humans.* Anesth Analg, 1985. 64(3): 327-34.
72. Pilli G, Guzeldemir ME, Bayhan N., *Esmolol for hypotensive anesthesia in middle ear surgery.* Acta Anaesthesiol Belg, 1996. 47(2): 85-91.
73. O'Dwyer JP, Yorukoglu D, Harris MN. *The use of esmolol to attenuate the haemodynamic response when extubating patients following cardiac surgery--a double-blind controlled study.* Eur Heart J, 1993. 14(5): 701-4.

74. Lowenthal DT, Porter RS, Saris SD, Bies CM, Slegowski MB, *Clinical pharmacology, pharmacodynamics and interactions with esmolol*. Am J Cardiol, 1985. 56(11): 14-18.
75. Edmondson R, Del Valle O, Shah N, Wong G, Dwyer D, *Esmolol for potentiation of nitroprusside-induced hypotension: impact on the cardiovascular, adrenergic, and renin-angiotensin systems in man*. Anesth Analg, 1989. 69(2): 202-6.
76. Benfield P. and Sorkin EM., *Esmolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy*. Drugs, 1987. 33(4): 392-412.
77. Frishman WH., *Beta-adrenergic blocker withdrawal*. Am J Cardiol, 1987. 59(13): 26-32.
78. Morgan G, Mikhail M, Murray M.(çev: Tulunay M), ed. *Klinik Anesteziyoloji*. 3.basım, s:173-174. Güneş Kitabevi, Ankara, 2008,
79. Hall JE, Stewart JI, and Harmer M. *Single-breath inhalation induction of sevoflurane anaesthesia with and without nitrous oxide: a feasibility study in adults and comparison with an intravenous bolus of propofol*. Anaesthesia, 1997. 52(5): 410-5.
80. Patel SS and Goa KL., *Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia*. Drugs, 1996. 51(4): 658-700.
81. Smith I, Nathanson M, White PF. *Sevoflurane--a long-awaited volatile anaesthetic*. Br J Anaesth, 1996. 76(3): 435-45.
82. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 3.basım, s:173-174, Logos Tıp Yayıncılık, İstanbul, 2004
83. Walpole R. and Logan M. *Effect of sevoflurane concentration on inhalation induction of anaesthesia in the elderly*. Br J Anaesth, 1999, 82(1): 20-4.

84. Hatch DJ. *New inhalation agents in paediatric anaesthesia*. Br J Anaesth, 1999. 83(1): 42-9.
85. Kayhan Z., *Klinik anestezi*. 3. basım, s: 92, Logos Tıp Yayıncılık, İstanbul, 2004
86. Loscar M. and Conzen P., *Volatile anesthetics*. Anaesthesist, 2004. 53(2): 183-98.
87. Champe PC, Dirican M. and Ulukaya E., eds. *Lippincott's Illustrated reviews serisinden: Biyokimya. Glikozaminoglikanlar* 2.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1997
88. Frei B., *Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action*. Am J Med, 1994. 97(3A): 5-13.
89. Di Mascio P, Murphy ME and Sies H., *Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols and thiols*. Am J Clin Nutr, 1991. 53(1 Suppl): 194S-200S.
90. Morgan GE, Mikhail MS, Saverese SJ, ed. *Clinical Anesthesiology Lange*, (çev.Tulunay M.) 4. basım, s:224, Güneş Tıp Kitabevleri, 2002.
91. Samra SK, Lilly DJ, Rush NL, Kirsh MM. *Fentanyl anesthesia and human brain-stem auditory evoked potentials*. Anesthesiology, 1984. 61(3): 261-5.
92. Simpson P. *Perioperative blood loss and its reduction: the role of the anaesthetist*. Br J Anaesth, 1992. 69(5): 498-507.
93. Buerkle H and Yaksh TL., *Continuous intrathecal administration of shortlasting mu opioids remifentanil and alfentanil in the rat*. Anesthesiology, 1996. 84(4): 926-35.

94. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. *Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues*. J Pharmacol Exp Ther, 1991. 259(2): 712-8.
95. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D. *Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B)*. Anesth Analg, 1993. 77(5):1031-40.
96. Glass PS, Gan TJ, Howell S. Howell, *A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil*. Anesth Analg, 1999. 89(4 Suppl): 7-14.
97. Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. *Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs*. J Pharmacol Exp Ther, 1997. 281(1): 226-32.
98. Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, Howell S, Smith RL. *Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil*. Anesthesiology, 1995. 83(5): 968-75.
99. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michałowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, Martel D, Rosow CE, Muir KT, Rubin N, Glass PS. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers*. Anesthesiology, 1997. 87(3): 533-41.
100. Hughes SC, K.R., Rosen MA, et al., *Remifentanil: ultra-short acting opioid for obstetric anesthesia*. Anesthesiology 1996. 85:A 894.
101. Hertfelder HJ, Bös M, Weber D, Winkler K, Hanfland P, Preusse CJ. *Perioperative monitoring of primary and secondary hemostasis in coronary artery bypass grafting*. Semin Thromb Hemost, 2005. 31(4): 426-40.

102. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL. *Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development.* Anesthesiology, 1997. 86(1): 10-23.
103. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı, Taş Kitapçılık, Hacettepe, Ankara, 2002
104. Sebel, PS, et al., *Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil.* Anesth Analg, 1995. 80(5): 990-3.
105. McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS. *Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl.* Anesthesiology, 1993. 78(5): 864-9.
106. Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Graham CL, Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl. Anesthesiology 1993, 79: A1203
107. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, Jamerson BD. *Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy.* Anesth Analg, 1996. 83(2): 348-53.
108. Klimscha W, Ullrich R, Nasel C, Dietrich W, Illievich UM, Wildling E, Tschernko E, Weidekamm C, Adler L, Heikenwalder G, Horvath G, Sladen RN. *High-dose remifentanil does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers.* Anesthesiology, 2003. 99(4): 834-40.
109. Haber GW and Litman RS, *Generalized tonic-clonic activity after remifentanil administration.* Anesth Analg, 2001. 93(6): 1532-3,
110. Akkuş İ. *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*, Mimoza Yayınları: Konya, 1995

111. Cheeseman KH, Slater TF. *An introduction to free radical biochemistry*. Br Med Bull, 1993. 49(3): 481-93.
112. McCord JM., *The evolution of free radicals and oxidative stress*. Am J Med, 2000. 108(8): 652-9.
113. Stahl, ed. *Research Monographs*. Introduction: Reactive oxygen species. 2002.
114. Henry LEA, Halliwell B and Hall DO. ed. *The superoxide dismutase activity of various photosynthetic organisms measured by a new and rapid assay technique*. ed. F. Letters. 1976; 66: 2.
115. Evans P. and Halliwell B., *Micronutrients: oxidant/antioxidant status*. Br J Nutr, 2001;67-74,
116. Fridovich I. *Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen?* Ann N Y Acad Sci, 1999. 893: 13-8.
117. Benzie IF., *Evolution of antioxidant defence mechanisms*. Eur J Nutr, 2000. 39(2): 53-61.
118. Kawashima S., *The two faces of endothelial nitric oxide synthase in the pathophysiology of atherosclerosis*. Endothelium, 2004. 11(2): 99-107.
119. Durak I, Kacmaz M, Cimen MY, Buyukkocak U and Ozturk HS. *Blood oxidant/antioxidant status of atherosclerotic patients*. Int J Cardiol, 2001. 77(2-3): 293-7.
120. Esterbauer H, Wag G and Puh H. I, *Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis*. Br Med Bull, 1993. 49(3): 566-76.
121. Berliner JA and Heinecke JW. *The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis*. Free Radic Biol Med, 1996. 20(5): 707-27.
122. Cross CE, Traber M, Eiserich J, van der Vliet A. *Micronutrient antioxidants and smoking*. Br Med Bull, 1999. 55(3): 691-704.

123. Pryor WA. and Stone K. *Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite.* Ann N Y Acad Sci, 1993. 686: 12-27
124. Gutteridge j, *Lipid peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage* J. Clin Chem, 1995. 41(12): 18–19.
125. Castelli F, Trimbetta D, Tamonio A, Bonina F, Romeo G, Uncella N and Saija A. *Dipalmitoylphosphatidylcholine/linoleic Acid Mixed Unilamellar Vesicles as Model Membranas for Studies on Novel Free-Radical Scavengers.* Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 1997. 37: 135-149.
126. Halliwell B, *Vitamin C: antioxidant or pro-oxidant in vivo?* Free Radic Res., 1996. 25:439-54.
127. Halliwell B and Gutteridge J. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* The antioxidants of Human Extracellur Fluids Vol. 1990. 280(1):1–8.
128. Memişoğulları R. *Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi.* Düzce tıp Fakültesi Dergisi, 2005. 3:30-39.
129. Fang Y-Z, Yang S and Wu G. *Nutrition.* Free radicals, antioxidants and nutrition. 2002. Vol.18: 872-879.
130. Cheeseman, *An introduction to free radical biochemistry.* Br Med Bull. Jul., 1993. 49(3): 481-493.
131. Morgan GE, McGraw-Hill, Murray MJ ed. *In Clinical Anesthesiology.* Hypotensive Agents. p:231-232, California, 2002
132. Chemello PD, Nelson SR and Wolford LM. *Finger injury resulting from pulse oximeter probe during orthognathic surgery.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1990. 69(2): 161-3.

133. Chopineau J, Sommier MF, and Sautou V. *Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet.* J Pharm Pharmacol, 1994. 46(6): 519-20.
134. Halliwell B. *Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease.* Am J Med, 1991. 91(3C): 14-22.
135. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. *The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers.* Anesthesiology, 1993. 79(5): 881-92.
136. Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, Osnes S, Prys-Roberts C, Holder K, Chauvin M, Viby-Mogensen J, Mogensen T, Gustafson I, Lof L, Noronha D, Kirkham AJ. *A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery.* Anaesthesia, 1997. 52(4): 307-17.
137. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, Conahan TJ, Maurer W, Angel JJ, Kallar SK, Skinner EP, Jamerson BD. *Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The Remifentanil/Alfentanil Outpatient TIVA Group.* Anesth Analg, 1997. 84(3): 515-21.
138. Balakrishnan G, Raudzens P, Samra SK, Song K, Boening JA, Bosek V, Jamerson BD, Warner DS. *A comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions.* Anesth Analg, 2000. 91(1): 163-9.
139. Gesztesz Z, Mootz BL, White PF. *The use of a remifentanil infusion for hemodynamic control during intracranial surgery.* Anesth Analg, 1999. 89(5): 1282-7.
140. Newfield P, Cottrell J, editors: *Handbook of Neuroanesthesia.* 3rd edition ed, Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 1999.

141. Van Hemelrijck J, Van Aken H, Merckx L, Mulier J. *Anesthesia for craniotomy: total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil compared to anesthesia with thiopental sodium, isoflurane, fentanyl, and nitrous oxide.* J Clin Anesth, 1991. 3(2): 131-6.
142. Thompson JP, Hall AP, Russell J, Cagney B, Rowbotham DJ. *Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation.* Br J Anaesth, 1998. 80(4): 467-9.
143. DeSouza G, Lewis MC, TerRiet MF. *Severe bradycardia after remifentanil.* Anesthesiology, 1997. 87(4): 1019-20.
144. Tirelli G, Bigarini S, Russolo M, Lucangelo U, Gullo A. *Total intravenous anaesthesia in endoscopic sinus-nasal surgery.* Acta Otorhinolaryngol Ital, 2004. 24(3): 137-44.
145. Eberhart LH, Folz BJ, Wulf H, Geldner G. *Intravenous anesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery.* Laryngoscope, 2003. 113(8): 1369-73.
146. Tüzüner F, Alkış N, Aşık İ, Yılmaz A.A, ed. *ANESTEZİ YOĞUN BAKIM AĞRI.* Kontrollü Hipotansiyon, s:311-12. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2010.
147. Desborough JP, *The stress response to trauma and surgery.* Br J Anaesth, 2000. 85(1): 109-17.
148. Uzunköy A, Coskun A, Akinci OF, Kocyigit A. *Systemic stress responses after laparoscopic or open hernia repair.* Eur J Surg, 2000. 166(6): 467-71.
149. Seven R, Seven A, Erbil Y, Mercan S, Burçak G. *Lipid peroxidation and antioxidant state after laparoscopic and open cholecystectomy.* Eur J Surg, 1999. 165(9): 871-4.
150. Ruzic B, Tomaskovic I, Trnski D, Kraus O, Bekavac-Beslin M, Vrkic N. *Systemic stress responses in patients undergoing surgery for benign prostatic hyperplasia.* BJU Int, 2005. 95(1): 77-80.

151. Ochoa JJ, Vilchez MJ, Mataix J, Ibáñez-Quiles S, Palacios MA, Muñoz-Hoyos A. *Oxidative stress in patients undergoing cardiac surgery: comparative study of revascularization and valve replacement procedures.* J Surg Res, 2003. 111(2): 248-54.
152. Dikmen B, Erk G, ET G, Köş T, Horasanlı E, *Propofol / Remifentanil Anestezisi ile Sevofluran Anestezisinin İnsan Eritrositlerindeki Oksidan ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri.* Türkiye Klinikleri J Anest Reanim, 2005;3:15-20.
153. Türkan H, Aydın A, Sayal A, Karahalil B. *The effect of sevoflurane and desflurane on markers of oxidative status in erythrocyte.* Toxicol Ind Health, 2011. 27(2):181-6.
154. Novalija E, Varadarajan SG, Camara AK, An J, Chen Q, Riess ML, Hogg N, Stowe DF. *Anesthetic preconditioning: triggering role of reactive oxygen and nitrogen species in isolated hearts.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. 283(1): 44-52.
155. Hu G, Vasiliauskas T, Salem MR, Rhone DP, Crystal GJ. *Neutrophils pretreated with volatile anesthetics lose ability to cause cardiac dysfunction.* Anesthesiology, 2003. 98(3): 712-8.
156. Novalija E, Fujita S, Kampine JP, Stowe DF. *Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary flow and nitric oxide release in isolated hearts.* Anesthesiology, 1999. 91(3): 701-12.
157. Malagon I, Hogenbirk K, van Pelt J, Hazekamp MG, Bovill JG. *Effect of three different anaesthetic agents on the postoperative production of cardiac troponin T in paediatric cardiac surgery.* Br J Anaesth, 2005. 94(6): 805-9.
158. Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y, Durinck L, Thevenot A, Moktadir-Chalons N, Ruyffelaere-Moises L, Declerck N, Scherpereel P. *Recovery*

- after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. Br J Anaesth, 1999. 82(3): 355-9.*
159. Karahalil B, Yağar S, Bahadır G, Durak P, Sardaş S. *Diazepam and propofol used as anesthetics during open-heart surgery do not cause chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes. Mutat Res, 2005. 581(1-2): 181-6.*
160. Sedlic F, Pravdic D, Ljubkovic M, Marinovic J, Stadnicka A, Bosnjak ZJ. *Differences in production of reactive oxygen species and mitochondrial uncoupling as events in the preconditioning signaling cascade between desflurane and sevoflurane. Anesth Analg, 2009. 109(2): 405-11.*
161. Kudo M, Aono M, Lee Y, Massey G, Pearlstein RD, Warner DS. *Absence of direct antioxidant effects from volatile anesthetics in primary mixed neuronal-glial cultures. Anesthesiology, 2001. 94(2): 303-212.*
162. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. *Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. Anesth Analg, 2001. 93(4): 981-5.*
163. Türkan H, Aydin A, Sayal A, Eken A, Akay C, Karahalil B. *Oxidative and antioxidative effects of desflurane and sevoflurane on rat tissue in vivo. Arh Hig Rada Toksikol, 2011. 62(2): 113-9.*
164. Turan R, Yagmurdu H, Kavutcu M, Dikmen B. *Propofol and tourniquet induced ischaemia reperfusion injury in lower extremity operations. Eur J Anaesthesiol, 2004. 21(3): 217-20.*
165. Sivaci R, Kahraman A, Serteser M, Sahin DA, Dilek ON. *Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. Clin Biochem, 2006. 39(3): 293-8.*
166. Büşra Tezcan, Aslı Demir, Bahar Aydınli, Sevil Tokat, Mine and M.A. Taşlıpınar, Özcan Erdemli, *Koroner arter baypas greft öncesinde*

sevofluran ve desfluranın kısa süreli antioksidan etkileri Cumhuriyet Tıp Dergisi 2012. 34: 435-440.