

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ANESTEZİ İNDÜKSİYONU ÖNCESİ STRES VE SIVI
KISITLAMASININ HASTA KLİNİĞİ, ENDOKRİN
YANITLAR VE NESFATİN DÜZEYİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa KAHRAMAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN**

**ELAZIĞ
2014**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ömer L. ERHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ömer L. ERHAN

Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR

Doç. Dr. Ayşe Belin ÖZER

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalındaki ihtisas sürecim boyunca her konuda sabır ve içtenlikle desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ömer L. ERHAN'a sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Tezimin istatistik aşamasında sabırla bana yardımcı olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa K. BAYAR'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm yetişmemde emeği geçen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL, Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ, Doç. Dr. Ayşe B. ÖZER, Yrd. Doç. Dr. İsmail DEMİREL'e sonsuz teşekkür ederim. Bu çalışmanın oluşumunda ve ilerlemesinde büyük katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nevin İLHAN hocama ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ameliyathane, Anestezi Yoğun Bakım ve Algoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme, sevgili eşime ve biricik kızıma teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada anestezi indüksiyonu öncesi stres ve sıvı kısıtlamasının hasta kliniği, endokrin yanıtlar ve yeni bir peptid yapılı hormon olan nesfatin düzeyine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Fırat Üniversitesi Hastanesi ameliyathanesinde Haziran-Kasım 2013 tarihleri arasında ameliyat olacak erişkin, psikiyatrik, kardiyovasküler ve metabolik bozukluğu olmayan, 18–60 yaş arası, ASA I-II risk grubundan toplam 100 hasta çalışmamızın materyalini oluşturdu. Hastalar sıvı kısıtlaması yapılan (Grup 1) ve sıvı kısıtlaması yapılmayan grup (Grup 2) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Bu gruplar da kendi içerisinde premedikasyon yapılan (Grup 1A, Grup 2A) ve yapılmayan (Grup 1B, Grup 2B) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Bağımsız bir araştırmacı tarafından operasyondan önce tüm hastalara durumluluk ve sürekli anksiyeteyi gösteren State Trait Anxiety Inventory testi uygulandı. Tüm hastalardan operasyondan 6-8 saat, 1 saat ve indüksiyondan hemen önce kan örneği alınarak serum insülin, glukoz, epinefrin, norepinefrin, kortizol ve nesfatin düzeylerine bakıldı.

Çalışmada preoperatif anksiyete için yapılan her iki test skoru ortalama 44 olarak bulunmuştur. Serum insülin düzeylerinde, gruplar arası değişiklik gözlenmez iken serum glukoz düzeyleri, grup 1A'da diğer gruplara göre yüksekti ($88,60 \pm 29,55$ mg/dl). Serum epinefrin düzeyi grup 1A'da yüksek ($76,79 \pm 16,61$ pg/ml) bulundu. Serum norepinefrin düzeyleri 2. dönem hariç tüm dönemlerde yüksek ($753,48 \pm 188,72$ pg/ml) bulundu. Serum kortizol düzeyleri grup 2B'de daha yüksekti ($12,78 \pm 4,58$ µg/dl). Serum nesfatin 1 düzeyleri ise grup 2A'da yüksek ($21,08 \pm 6,20$ pg/ml) olduğu bulundu.

Sonuç olarak ameliyatın preoperatif anksiyeteye neden oluşturması yanında nesfatin 1 ve anksiyete arasındaki korelasyonun açık olarak ortaya konulabilmesi için başka çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ameliyat, premedikasyon, sıvı kısıtlaması, anksiyete, nesfatin-1

ABSTRACT

BEFORE THE INDUCTION OF ANESTHESIA IN PATIENTS SCHEDULED FOR ELECTIVE SURGICAL STRESS AND FLUID RESTRICTION TO INVESTIGATE THE EFFECT OF PATIENT'S CLINIC, ENDOCRINE RESPONSES AND LEVEL OF NESFATIN

The objective of the present study was to assess the effects of stress and fluid restriction before anesthesia induction on the clinical picture, endocrine responses, and levels of a newly defined peptide hormone, nesfatin.

A total of 100 ASA I-II adult patients between 18 and 60 years of age with no psychiatric, cardiovascular or metabolic disorders and undergoing surgery at Firat University Hospital between June and November 2013 were included in this study. Patients were categorized into fluid restriction (Group 1) and no-fluid restriction (Group 2) groups. These groups were further sub-categorized as those receiving pre-medication (Group 1A and Group 2A) and those receiving no pre-medication (Group 1B and Group 2B). State Trait Anxiety Inventory was administered to all patients by an independent member of the research team before the surgical procedure. Also, blood samples 6-8 hours, 1 hour, and just before the induction were obtained in order to measure insulin, glucose, epinephrine, norepinephrine, cortisol and nesfatin levels.

In both groups, the test score for the pre-operative anxiety was 44. While there were no differences serum insulin levels between the study groups, serum glucose levels were higher in Group 1A than in other groups (88.60 ± 29.55 mg/dl). Also, serum epinephrine level was higher in Group 1A (76.79 ± 16.61 pg/ml). Except for the 2nd stage of anesthesia, serum norepinephrine levels were elevated in all stages (753.48 ± 188.72 pg/ml). Serum cortisol levels were higher in Group 2B (12.78 ± 4.58 µg/dl), while serum nesfatin 1 levels were higher in Group 2A (21.08 ± 6.20 pg/ml).

In conclusion, in addition to preoperative anxiety induced by surgery, further studies are warranted before firmer conclusions can be drawn regarding the association between nesfatin-1 and anxiety.

Keywords: Surgery, premedication, fluid restriction, anxiety, nesfatin-1

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Preoperatif Değerlendirme	3
1.1.1.1. Preoperatif değerlendirmenin tanımı	3
1.1.1.2. Preoperatif değerlendirmenin amaçları	4
1.1.1.2.1. Psikolojik Değerlendirme	5
1.1.1.3 Preoperatif Anksiyete	6
1.1.1.3.1. Preoperatif Anksiyeteyi Etkileyen Faktörler	8
1.1.1.3.2. Bilgi ve bilgilendirmenin preoperatif anksiyeteye etkisi	9
1.1.2. Premedikasyon	10
1.1.2.1. Premedikasyon tanımı	10
1.1.2.2. Premedikasyon amaçları	10
1.1.2.3. Premedikasyonda Farmakolojik Hazırlanma	11
1.1.2.3.1. Premedikasyonda Kullanılan İlaç Ve Doz Seçimi	11
1.1.2.3.2. Premedikasyon amacı ile kullanılan ilaçlar	12
1.1.2.4. Premedikasyonda Psikolojik Hazırlanma	14
1.1.3. Stres	15
1.1.3.1. Stres Kavramı Ve Tarihçesi	15
1.1.3.2. Stres İle İlgili Bazı Tanımlar	16
1.1.3.3. Organizmanın Strese Karşı Tepkisi	16
1.1.3.4. Stres Ölçüm Yöntemleri	17
1.1.3.4.1. Durumluluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği -State-Trait Anxiety Inventory- (STAI)	17

1.1.3.5. Strese endokrin yanıt	19
1.1.3.4.1. Kortizon	24
1.1.3.4.1.1. Akut ve kronik stres durumlarında kortizol	24
1.1.3.4.1.1.1. Akut stres durumları	24
1.1.3.4.1.1.2. Kronik stres durumları	25
1.1.3.4.2 İnsülin	26
1.1.3.4.3 Glukoz	27
1.1.3.4.4. Katekolaminler (Epinefrin, Norepinefrin)	28
1.1.4. Nesfatin	29
1.1.4.1. Nesfatin-1'in Yapısı	29
1.1.4.2. Nesfatin-1'in İştah Üzerine Etkisi	30
1.1.4.3. Nesfatin-1 ve insülin veya glukoz	31
1.1.4.4. Nesfatin-1 ve Obezite	33
1.1.4.5 Nesfatin ve anksiyete	34
2. GEREÇ VE YÖNTEM	36
2.1.İstatistiksel değerlendirme	37
3. BULGULAR	38
3.1. Hastaların demografik verileri	38
3.2. Hastaların hemodinamik değişiklikleri	38
3.3. Biyokimyasal değişiklikler	41
3.3.1. Serum Glukoz	41
3.3.2. Serum İnsülin	41
3.3.3. Serum Kortizol	42
3.3.4. Serum Katekolamin	43
3.3.4.1. Serum Epinefrin	43
3.3.4.2. Serum Norepinefrin	44
3.3.5. Serum Nesfatin-1	45
3.3.4. STAI testi (durumluluk ve sürekli kaygı ölçeği)sonuçları	46
4. TARTIŞMA	48
5. KAYNAKLAR	55
6. ÖZGEÇMİŞ	69

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Premedikasyonda Kullanılan İlaçlar	14
Tablo 2. STAI FORM TX-1 (durumluluk kaygı ölçeği).	18
Tablo 3. STAI FORM TX-2 (sürekli kaygı ölçeği).	19
Tablo 4. Hipotalamo-Hipofizer Aks ve Otonom Sinir Sisteminden Salınan Hormonlar	21
Tablo 5. Hastaların demografik verileri (ort±sd)	38
Tablo 6. Hastalardaki hemodinamik değişiklikler (ort±sd)	40
Tablo 7. Hastalarda elde edilen biyokimyasal değişiklikler (ort±sd)	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	Stres hormonlarının salınımı	20
Şekil 2.	Kortizol ve adrenelinin fizyolojik etkileri	22
Şekil 3.	Hipotalamohipofizer-adrenal aks	26
Şekil 4.	Nesfatin-1'in aminoasit dizilimi	30
Şekil 5.	Nesfatin 1'in rolü	31
Şekil 6.	Nesfatin-1'in muhtemel etki mekanizması	33
Şekil 7.	Gruplar arası sistolik kan basıncı sonuçları	38
Şekil 8.	Gruplar içi diyastolik kan basıncı sonuçları	39
Şekil 9.	Gruplar içi kalp hızı sonuçları	40
Şekil 10.	Gruplar arası glukoz sonuçları	41
Şekil 11.	Gruplar içi insülin sonuçları	42
Şekil 12.	Gruplar arası ve grup içi kortizol sonuçları	42
Şekil 13.	Gruplar arası ve grup içi epinefrin sonuçları	43
Şekil 14.	Gruplar arası ve grup içi norepinefrin sonuçları	44
Şekil 15.	Gruplar arası ve grup içi nesfatin-1 sonuçları	45
Şekil 16.	Gruplar arası STAI testi sonuçları	47

KISALTMALAR LİSTESİ

A	: Adrenalin
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
AKT	: Protein kinaz B
ASA	: American Society of Anesthesiologists
BMI	: Vücut kitle indeksi
CO₂	: Karbondioksit
CRH	: Kortikotropik Releasing Hormon
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
FSHRH	: Follicle Stimulating Hormone Releasing Hormone
GAD	: Generalized Anxiety Disorder
GH	: Growth Hormon
GHRH	: Growth-Hormone-Releasing Hormone
GLUT4	: Glucose Transport Protein
hGH	: İnsan Büyüme Hormonu
HPA	: Hipotalamo-Pituitar Adrenal Aks
IL-1	: İnterlökin 1
İM	: İntramusküler
LH	: Luteinizan Hormon
LHRH	: Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone
MİF	: Melanosit İnhibitör Faktördür
NA	: Noradrenalin
NUCB2	: Nucleobindin 2
O₂	: Oksijen
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PHQ	: Patient Health Questionnaire skalası
PİF	: Prolaktin İnhibitö Faktör
PO	: Peroral
PRL	: Prolaktin
SIRS	: Systemic İnflammatory Respons Syndrome

SIF	: Somatotropin Inhibitor Faktor
STAI	: State-Trait Anxiety Inventory
Tip1 DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
Tip2 DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TRH	: Thyrotropin-Releasing Hormone
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone

1. GİRİŞ

Vücut homeostazını devam ettirmek amacıyla zararlı uyarılara karşı verilen endokrin, otonom, metabolik ve immünolojik yanıtlar stres olarak adlandırılır. Bu yanıtlar travmalarda, sepsiste ve açlıkta ortaya çıkabilmektedir. Vücudun strese verdiği endokrin ve metabolik yanıt, yaşamın esasını oluşturan koruyucu bir işlemdir. İnsan organizması farklı streslerden etkilenir ve bu yanıtlar cerrahlar ve anestezi uzmanları için son derece önemlidir (1, 2).

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

Hipofizden strese yanıtı adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid stimulan hormon (TSH), growth hormon (GH), prolaktin (PRL), folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve antidiüretik hormon-vasopressin (ADH) salınımı şeklindedir. Hipofizer hormonların uyarısı ile kortizol, glukagon ve katekolaminler gibi katabolik hormonlar artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonlar inhibe olmaktadır. Bu değişiklikler glikoneogenezis, glikogenolizis ve protein sentezi için gerekli maddeleri sağlayarak yaşama yardımcı olur (5).

Bununla birlikte emosyonel stresin suprarenal medulladan adrenal (A) ve noradrenalin (NA) salınımına neden olduğu da bilinmektedir (2).

Stres anında salınan bu hormonların etkisi ile sistem ve organların çalışması değişebilmektedir. Böylece kalp atışının hızlanması, gerginlik, kan basıncı yükselmesi, bağışıklık sistemlerinin baskılanması, tromboemboliler, stres ülserleri, kalbin artan oksijen (O₂) ihtiyacı ve yükü sonucu kalp yetmezliği, pulmoner infarkt ve yetmezlik gibi bazı kardiyovasküler komplikasyonlar oluşabilir (1).

Anestezi hazırlığının önemli noktalarından birini elektif cerrahi girişim uygulanacak hastalara açlık uygulaması oluşturmaktır ve genellikle kabul gördüğü gibi rutin olarak uygulanmaktadır (6). Amaç, anestezi uygulaması sırasında aspirasyon riskini azaltmak olmasına karşın, açlık ve operasyon günü operasyon saatine kadar aç olarak bekleme süreci hastayı metabolik, fizyolojik ve psikolojik

olarak sıkıntıya sokabilmektedir (7). Bu nedenle perioperatif uygun yönetim için, olası preoperatif açlık süresinin kabul edilebilir güvenilir sınırlar içerisinde mümkün olduğu kadar kısa tutulmasının önemli olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda, operasyondan üç saat öncesine kadar su içilmesine izin verilmesinin, katı kurallar halinde uygulanan gece boyu süren ve operasyon öncesine kadar olan açlık uygulamasına oranla gastrik içeriği artırmadan preoperatif susuzluk hissi ve anksiyeteyi azalttığı, kişilerin kendilerini daha iyi hissetmelerini sağladığı, ancak metabolizma ya da karbonhidrat rezervleri üzerine etkili olmadığı belirtilmiştir (8-11).

Nesfatin-1 yakın geçmişte tanımlanmış olan, hipotalamusta bir doygunluk molekülü gibi adlandırılan bir molekül olup, multipl endokrin fonksiyonları için artan görevi vardır (12,13).

Nesfatin-1'in stres içindeki ratlarda CRH (kortikotrop relazing hormonu) stimüle ve aynı zamanda noradrenalin ve seretonini serbestleşmesini stimüle ettiği gösterilmiştir (14).

Plazma nesfatin-1 düzeyinin yüksek anksiyeteli hastalarda düşük anksiyeteli hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Plazma nesfatin-1 düzeyi ile total stres skoru ve depresyon skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı yüksek bir korelasyon görülmüştür (14).

Preoperatif anksiyete organizma için nöroendokrin fonksiyonları etkileyen bir stres olarak algılanmakta, anestezi yönetimini ve postoperatif iyileşmeyi olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle preoperatif anksiyetenin ölçülmesi ve anksiyete nedenlerinin belirlenmesi hastanın endişelerinin giderip operasyona hazırlamada önemli bir adımdır. Anksiyetenin ölçülmesi için değişik testler kullanılmaktadır.

Çalışmamızda sıvı kısıtlanması yapılan, yapılmayan premedikasyon yapılan, yapılmayan hastaların anksiyete ölçümünde standart test olan State-Trait Anxiety Inventory (STAI) testini kullandık. Sıvı kısıtlanması ve ameliyata bağlı anksiyete ile değişen adrenalin, noradrenalin, insülin, glukoz, kortizol yanında yeni bir hormon olan nesfatinin değişimini ölçmeyi amaçladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Preoperatif Değerlendirme

1.1.1.1. Preoperatif değerlendirmenin tanımı

Preoperatif değerlendirme, cerrahi olan veya olmayan girişimler için uygulanacak anestezi öncesinde anesteziyoloğun sorumluluğunda olan bir klinik incelemedir (15). Anesteziyologlar preoperatif değerlendirme ile hastanın tıbbi durumunu değerlendirmek, anestezi planını yapmak ve hastaları bu plan hakkında bilgilendirmekle sorumludur (16). Anesteziyologlar hastanın gerçek durumunu preoperatif vizitte yeterli değerlendirebilirlerse, yapılacak girişimi ve eşlik edecek sedasyon veya anestezi planını da daha güvenli ve daha iyi planlayabilirler (15, 17).

Yeterli hazırlığın ve gereken perioperatif düzenlemelerin yapılabilmesi için bütün hastaların cerrahi girişim öncesi değerlendirilmesi gerekir. Preoperatif değerlendirme sırasında hastalar ve tıbbi kayıtları görülür, ayrıntılı fizik muayene yapılır, yaşına, hastalığın ve cerrahinin özelliklerine göre laboratuvar tetkikleri istenir ve değerlendirilir (18).

Değerlendirme sonuçlarına göre hastanın fiziksel ve psikolojik durumu belirlenir, operasyon gününe kadar hangi ilaçlara devam edeceğine, hangilerinin ne zaman kesilmesi gerektiğine karar verilir böylece medikal durumu optimal hale getirilmeye çalışılır ve anestezi riski saptanır. Bütün bunların amacı hastanın hem anestezi hem de cerrahi açıdan güvenli bir şekilde ameliyat olmasını sağlamaktır (18).

Preoperatif değerlendirme hastanın hekimle tanışması ve hekimine olan güvenini sağlamak ve hasta-hekim ilişkisini güçlendirmek açısından da önem taşımaktadır (15).

Bu değerlendirmelerin sonucunda gerektiğinde ilgili branşlardan konsültasyonlar istenebilir. Başka disiplinler tarafından yapılan konsültasyonlar anestezi için yol göstericidir. Hastanın mevcut kliniğine göre anestezi alıp alamayacağını, hangi anestezi tekniğinin uygulanacağına ve operasyonun ertelenmesini gerektiren patolojilere olguların aciliyetini de göz önüne alarak anestezi karar verirler. Hastanın var olan risklerinin de operasyondan göreceği yararlarla karşılaştırılarak değerlendirilmesi gerekir (18).

Günümüzde birçok hasta, hastanede yatış süresinin azaltılarak maliyetlerin düşürülmesi, ev ortamından ayrı kalacakları sürenin kısaltılması gibi nedenlerle operasyon günü hastaneye yatırılmaktadır. Bu da hastaların preoperatif değerlendirilmelerinde sorunlar yaratmaktadır. Operasyon sabahı görülen hastalarda ileri tetkik ihtiyacı olduğunda operasyonun ertelenmesi gerekmekte, bu da ameliyat masalarının boş kalmasına ve hasta psikolojisinin olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. Bu nedenle birçok merkezde anestezi poliklinikleri açılmıştır. Böylece hastaneye yatmadan önce anestezi polikliniğinde değerlendirilen hastadan, gerektiğinde ileri tetkikler ve konsültasyonlar istenebilmekte, bunların tamamlanabilmesi için zaman kazanılmış olmaktadır (18).

Preoperatif değerlendirme, iyi planlanmalı ve organize olmalıdır. Hastaya anestezi ekibi tanıtılıp, preoperatif değerlendirmenin nedeni açıklandıktan sonra, amacına uygun olarak gerekli bilgi sırayla, düzenli bir şekilde alınmalı ve kaydedilmelidir. Hastanın psikolojik ve fiziksel olarak cerrahi sırasındaki stresi tolere edip edemeyeceği, cerrahinin hastanın daha rahat tolere edeceği şekilde planlanması, sedasyon gerekip, gerekmeyeceği, ne tür anestezi gerekeceği ve uygulanacak ilaçlara bir kontrendikasyon olup olmayacağı preoperatif değerlendirmenin temelini oluşturur (17).

1.1.1.2. Preoperatif değerlendirmenin amaçları (15, 17, 18)

Preoperatif değerlendirmenin amaçları şu şekilde sıralanmaktadır;

1. Cerrahi ve anestezi ile ilgili riskleri azaltmak,
2. Perioperatif bakımın kalitesini arttırmak, masrafını azaltmak,
3. Hastayı istenen fonksiyon düzeyine döndürmek,
4. Hastanın anestezi için onamını almak,
5. Hastanın psikolojik ve fizik durumunu değerlendirmek,
 - a. Psikolojik değerlendirme ve hazırlık,
 - b. Fizik durumun değerlendirilmesi,
 - c. Laboratuvar incelemeleri.
6. Farmakolojik durumunun değerlendirilmesi,
 - a. Önemli ilaç etkileşimleri,
 - b. Alışkanlıklar.

7. Anestezi riskinin belirlenmesi ve
8. Premedikasyon verilmesi şeklindedir.

Preoperatif değerlendirmenin en önemli gerekçesi, preoperatif morbidite ve mortalitenin önceden var olan ciddi bir hastalığın varlığında artması olup perioperatif yaklaşımın planlanması ile optimal preoperatif morbiditenin azaltılması sağlanır. Öncelikle her hastaya ayrıntılı bir özgeçmiş sorgulaması yapılmalıdır. Acil girişimlerde bile, kısa da olsa, bu sorgulamanın hasta veya hasta sahibinden yapılması gerekir. Özgeçmişte öncelikle hastanın genel durumu değerlendirilmelidir. Hastanın bugünkü probleminin yanı sıra, geçmişteki bütün tanı ve tedavilerinin, aldığı ilaçların, alkol ve sigara kullanımının, önceki anestezi deneyimlerinin öğrenilmesi gerekir. Özellikle kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi hastalıkları açısından egzersiz kapasitesi, egzersiz dispnesi, paroksizmal nokturnal dispne, ortopne ve angina araştırılmalıdır. Ayrıca kladikasyon, artrit gibi aktiviteyi kısıtlayan diğer faktörler de sorgulanmalıdır (15,17-19).

1.1.1.2.1. Psikolojik Değerlendirme

Preoperatif değerlendirmede hastanın korku ve anksiyetesi açıkça sorgulanmalıdır. Hastanın daha önceki olumlu ya da olumsuz deneyimleri, hastanın anksiyetesi ve korkusunun anlaşılmasına yardımcı olabilir. Hastanın yapılacak girişimi korkuları ve anksiyetesi nedeniyle sedasyon ve anestezi altında yapılmasını istediği durumlar karşımıza sıklıkla çıkmaktadır. Hastanın neden korktuğu ortaya çıkarılmalıdır. Hastalar çoğunlukla işlem sırasında ağrı duymaktan korkmaktadırlar. Anksiyeteli bir hasta ile karşılaşıldığında daha önceki girişimlerdeki tepkileri konusunda iyi bir hikaye alınmalıdır. En önemlisi, hastaya işlem sırasında ve sonrasında ağrısının nasıl kesileceği ayrıntılı güven sağlanarak anlatılabilirse, anksiyeteleri azaltılabilir (16).

Preoperatif değerlendirmede hastanın psikolojik durum değerlendirmesi ve viziti yapan hekimin önerileri ayrıntılı olarak preoperatif değerlendirme formuna kaydedilmelidir (15). Kayıt tutulması hem preoperatif değerlendirmeyi yapan hekim ile anestezi verecek hekimin farklı olduğu durumlarda hem de daha sonraki anestezilerinde yol gösterici olmaktadır (16). Preoperatif dönemde hastaların

bilgilendirilmesinin anksiyete ve analjezik gereksinimini azalttığı, memnuniyeti arttırdığı gözlenmiştir (20, 21).

Özellikle yazılı materyalin hasta eve döndükten sonra hasta ve yakınları için bir başvuru kaynağı olabileceği, bu yüzden onların kolay anlayabileceği önemli bilgilerin sık tekrarlarla vurgulandığı içerikte, kolay bir biçimde okunabilir olması gerektiği belirtilmektedir (22).

1.1.1.3 Preoperatif Anksiyete

Ameliyat olması gerektiği kendisine bildirilen hasta, artık bir stres durumuyla karşı karşıyadır ve bu stres yıllar boyunca gelişmiş olan başa çıkma mekanizmalarını zorlamaktadır. Duygusal açıdan güçlü olan bir birey için bile cerrahi acı, ağrı, güç kaybı veya ölüm olasılıklarıyla yüzleşmek zorunda kaldığı ciddi bir yaşamsal streştir (23).

Preoperatif anksiyetenin derecesi tanı ile tutulan organ ve sistem ile operasyonun zorluk ve risk derecesi ile hastanın buna ilişkin önyargılarıyla ilişkilidir. Bunun yanı sıra hasta, cerrah ilişkisinin niteliği de belirleyici rol oynar. Bazı hastalar cerraha güvensizlik yaşarlar. Bu güvensizliğin altta yatan düşünce bozukluğu, depresyon ya da bilişsel bozukluktan kaynaklanma olasılığı göz ardı edilmemelidir. Bunun yanısıra cerrahın tutumu da anksiyeteye neden olabilir (24).

Ameliyat öncesi anksiyete hastalarda özellikle preoperatif hazırlık odasında maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Elli iki hasta üzerinde mizaç profili testi uygulanarak yapılan bir çalışmada preoperatif hazırlık odasındaki anksiyete düzeyinin bir gün önceki anksiyete seviyesi arasında anlamlı fark bulunamamıştır (25).

Literatürde değişik oranlarda olmak üzere preoperatif anksiyete nedenleri, ameliyat sırasında uyanmak, ameliyat sonrası uyanamamak, ameliyat sonrası ağrı, bulantı-kusma, yoğun bakımda kalmak, anesteziğin bilgi ve deneyim eksikliği, anesteziğin ameliyat odasında bulunmaması, anesteziğin tavırları, anestezi sırasında anlamsız konuşmak ve ameliyat sırasında ağrı duymak olarak bildirilmiştir (26).

Zvara ve ark.(27) ile Shevde ve ark.(28) tarafından yapılan çalışmalarda hastaların anestezi konusundaki temel endişeleri kullanılacak olan anestezi ilaç,

indüksiyon metodu ve ameliyat sonrası bu işlemlerin yan etkileri olarak sıralanmaktadır.

Anesteziye bağlı anksiyetenin en sık nedenini Ramsay (29) yaptığı çalışmada anesteziyenin uyanamama olarak bildirmiştir. Chew ve ark. (30) en önemli anksiyete nedenlerini ağrı ve ameliyat sonrası uyanamamak olarak bildirirken, Hume ve ark. (26) ise ameliyat sırasında uyanmayı da bir başka korku nedeni olarak bildirmiştir. Günöbirlik cerrahi hastalarında genel anestezi uygulanacak olanlarda endişenin daha fazla olduğu görölmüştür (31).

Bu durum anestezinin tipinin önemli olduğunu vurgulamaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da anesteziyenin uyanamama endişesinin sık göröldüğü bildirilmiştir. Bu konuda etkin olan medyada anestezi ile ilgili çıkan olumsuz haberlerin varlığıdır (23, 32, 33).

Sheffer ve ark.'na (34) göre hastaların anesteziye karşı duydukları anksiyetenin nedeninin kısmen anestezi hastası ilişkisindeki eksiklikten kaynaklandığını ve bunun temel nedeninin yetersiz iletişim ve zaman eksikliği olduğunu vurgulamışlardır.

Ameliyat kararı ve bekleme süreci çoğu hastada tedaviyi aksatmayacak ölçüde anksiyeteye neden olabilmekte genel cerrahi hastalarının %5'inde tedavi reddine neden olacak düzeyde anksiyete olduğu bulunmuştur (24).

Hasta, ameliyat olacağını bildiği ve sonrasını bilmediği için korkabilir ve anksiyete duyabilir. Ameliyat olacak hastalarda gerginlik, bağımlılık, çaresizlik ve öfke duyguları daha yoğundur. Bu tepkiler, cerrahi girişimin büyüklüğü ya da küçüklüğü, planlı ya da acil olmasıyla doğrudan ilgili olup, hasta ve ailesinde psikolojik travmaya neden olabilmektedir. Psikolojik travma sonucu en yaygın yaşanan sorun anksiyetedir. Ameliyat öncesinde hastanın anksiyete düzeyini, yapılacak işlemler hakkında bilgi sahibi olmaması, hastanın kişisel özellikleri, yaşı, daha önceki anestezi ve cerrahi deneyimi, yapılacak operasyonun tipi etkilemektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hastada anksiyeteye neden olan durumlar bilinmeyen korkusu, ağrı, kanser olma olasılığı, organ kaybı, ölüm ve anestezi tehlikesi, işini kaybetme, sevdiği kişi ve etkinliklerden uzak kalma korkusu şeklinde belirtilmektedir (35, 36).

Psikodinamik kuramcıların preoperatif anksiyeteyi açıklayan varsayımlarının bazıları şunlardır:

1. Bazı hastaların bilinç dışı nedenlerle cerrahi bir tür cezalandırılma, cerrahı da bir tür agresör olarak algılaması,
2. Tutulan organ ve sistemin birey için sembolik önemi ve
3. Hastanın daha önce benzer işlem uygulanan bir başkasıyla özdeşim yapması (bu tür hastalarda yıl dönümü tepkileri de sık görülür, bu yıl dönümlerinde anksiyete tepkisi daha fazla görülür) (24).

Bilişsel kuramcılar preoperatif anksiyeteyi bazı hatalı bilişsel şemalarla açıklarlar bunlar:

- 1-Postoperatif kazanç/kayıp dengesinin hatalı algılanması,
- 2- Olası kayıplar üzerinde aşırı durulması ve
- 3-Önceki deneyimler konusunda bellek çarpıtılması (hastanın önceki hastalık ve ameliyatlarında kullandığı baş etme biçimleri mutlaka sorgulanmalıdır) (24).

Anksiyete organizmada çeşitli metabolik ve hormonal değişimlere neden olur. Pituitar-hipotalamik ve adrenal-kortikal sistemi olduğu kadar, sempato-adrenal yolu da aktive eder. Bunun sonucu olarak da mukus ve tükürük gibi sekresyonlarda, gastrik asiditede, gastrointestinal tonus ve motilitede ve katekolamin salınımında artışlar görülür. Anestezi indüksiyonu öncesi adrenalin miktarı % 40 artar ve bu anksiyetenin artışı ile orantılıdır. Operasyondan önceki gece rahat uyuyan hastalarda plazma kortizol düzeyi 16 µg/ 100 ml iken rahat uyumayan hastalarda 20 µg/ 100 ml civarındadır. Preoperatif anksiyete laringoskopi ve entübasyon sırasında refleks sempatik aktivasyon artışı ile taşikardi, aritmi ve hipertansiyona neden olur (37).

1.1.1.3.1. Preoperatif Anksiyeteyi Etkileyen Faktörler

Demografik değişkenler, geçirilmiş olumlu veya olumsuz anestezi ve cerrahi deneyimler, geçirilecek ameliyatın cinsi, ameliyata neden olan patolojinin malign veya selim oluşu, bilgilendirilme yapılması hastalarda preoperatif dönemde duyulan endişeyi değiştirebilmektedir. Ülkemizde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada yaşın preoperatif endişeyi etkilemediği bildirilmiştir (38). Anksiyetenin; gençlerde, kadınlarda, ilk kez operasyon geçirecek olanlarda, daha önce kötü anestezi tecrübe

yaşayanlarda ve ölüm korkusu olanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (31, 39, 40).

Hastanın anksiyete durumu klinik seyri etkilemektedir denirse de bu çok güçlü verilerle desteklenmemiştir. Postoperatif ağrı, hospitalizasyon süresi ve alınan analjezik miktarı ölçülerek hastanın postoperatif klinik seyri takip edilmiş ve hem hastanın kişiliğinden kaynaklanan hem de çevreden kaynaklanan anksiyetenin bu seyri etkilemediği anlaşılmıştır (41).

Cerrahi girişim doğrudan fiziksel tehdit altında hissetme ve bir yaşam krizine neden olur. Bu kriz kanser cerrahisi girişimlerinde en ileri düzeydedir. Alttaki hastalığın malignite olmasının yarattığı kaygı ve belirsizliklere organ kaybına bağlı endişeler eşlik eder (37).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada malignitesi olan hastaların korku, endişe ve anksiyetelerinin diğer hastalardan farklı olmadıklarını saptamışlardır. Bunun nedenini ise hastaların yeterince bilgi sahibi olmamalarına veya kültürel düzeylerine bağlamaktadırlar (42). Başka bir çalışmada ise orta büyüklükte bir ameliyat geçirecek hastalarda kaygı küçük bir ameliyat geçirecek hastalara göre daha yüksek bulunmuş ve ameliyat türünü kaygı nedeni olarak belirlemişlerdir (43). Koroner by-pass cerrahisi öncesinde hem hastaneye kabulden önce daha erken bir dönemde, hem de yatış sonrası eğitici bilgi verilen hastalarda, yalnızca hastaneye yatış sonrası rutin ameliyat öncesi bilgi verilen hasta grubuna kıyasla bilgi düzeyinin arttığı, yaklaşımlarının daha olumlu, fiziksel iyileşmelerinin daha iyi olduğu görülmüştür (44).

1.1.1.3.2. Bilgi ve bilgilendirmenin preoperatif anksiyeteye etkisi

Birçok çalışmada bilgilendirme ile hastaların preoperatif anksiyetelerinin azaldığı gösterilmişken (45), bir grup araştırmada ise etkilenmediği (46), bir grup araştırma da ise bilgilendirmenin anksiyeteyi artırdığı gösterilmiştir (47, 48).

Bu noktada bilgilendirmenin niteliğini sorgulamak gerekmektedir. Hastalar daha önce bilmedikleri konuları duyduklarında, bu onlarda endişe nedeni olabilmektedir. Hastaların anestezi ve cerrah tarafından bilgilendirilmesi hastalarda kaygı, korku ve depresyon gelişimini, ameliyat sonrası analjezik gereksinimini ve

bulantı, kusma gibi postoperatif komplikasyonları azalttığı, hastanede yatış süresini kısalttığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (37, 49, 50).

Hastaların hastalıkları ve tedavisi hakkında detaylı bilgilendirildiklerinde kendilerini daha mutlu ve huzurlu hissettikleri ve hatta memnuniyetlerinin arttığı gösterilmiştir (51). Çünkü bilgilendirme ile sadece bilgileri artmamakta, beraberinde onlara daha fazla zaman ayrılmakta ve önemsendikleri hissettirilmektedir. Ayrıca bazı ülkelerde örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaların olabilecek her şeyi bilmek istedikleri saptanmıştır (52). Altmışsekiz çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde preoperatif eğitim verilen hastaların postoperatif sonuçlarının eğitim verilmeyenlere göre %20 oranında daha iyi olduğu bildirilmiştir (53). Dolayısı ile gerektiğinde bilgi kişiselleştirilerek, hastaya uygun dille anlatılmalı ve preoperatif endişeler olabildiğince giderilmeli ve hastada güven duygusu uyandırmış empati kuran anestezi uzmanının hasta memnuniyetini önemli oranda arttırdığı saptanmıştır (54).

1.1.2. Premedikasyon

1.1.2.1. Premedikasyon tanımı

Preoperatif medikasyon (premedikasyon) cerrahi girişim öncesinde çeşitli amaçlara yönelik olarak hastalara uygulanan ve anestezi uygulamalarının önemli bir aşamasını oluşturan psikolojik ve farmakolojik hazırlığı içerir (55)

1.1.2.2. Premedikasyon amaçları (56)

Premedikasyon, anestezi ve ameliyat öncesinde aşağıdaki hedefleri amaçlayan bir tedavi şeklidir:

1) Premedikasyonun en önemli amacı korku, heyecan ve endişeyi gidermek, sükunet, mental rahatlık, öfori, hafif uyku hali ve amnezi sağlamaktır. Ancak bilinç kaybına varacak derecede depresif etki olmamalıdır.

2) İstenmeyen refleks aktivitenin azaltılması: Bulantı, öğürme, kusma, kardiyak aritmiler, solunum bozuklukları, laringeal ve bronşiyal spazm, tükürük ve üst solunum yolu sekresyonlarında artma gibi.

3) Metabolik aktiviteyi yavaşlatarak gerekli anestezi dozunu azaltma, sakin bir uyanma, rahat bir anestezi sonrası dönem ve amnezi sağlama.

4) Anesteziklerin potansiyalize edilmesi nedeniyle daha az derecede kullanılmaları, yan etkilerinin azaltılması ve solunum yollarında sekresyonların azaltılması.

5) Lokal veya bölgesel anesteziden önce heyecanı gidermek, ağrı eşliğini yükseltmek, lokal anestezik etkisini potansiyalize etmek, toksisite reaksiyonlarını kontrol etmek gibi faydalar sağlar.

Premedikasyon amacıyla birçok ilaç kullanılmaktadır, ancak standart bir ilaç kombinasyonu bulunmamaktadır. Her uygulamada hastayı ayrıntılı olarak değerlendirilip en uygun ilaç veya ilaç kombinasyonunu seçmek önemlidir. Premedikasyon uygulamasında her hastayı kendi şartlarında değerlendirmek ve premedikasyonun her hastaya belirli bir kalıp halinde uygulanmaması gerekir (20). Örneğin gününbirlik cerrahi girişim için uygulanacak premedikasyon, hastanın operasyon sonrasında taburcu olmasına engel olmayacak şekilde olmalıdır. Bununla beraber major cerrahi operasyonu geçirecek koroner arter hastalarında seçilecek ilaç kalp hızı ve kan basıncında artış ile iskemiye yol açmamalıdır (25).

1.1.2.3. Premedikasyonda Farmakolojik Hazırlanma

Farmakolojik premedikasyonda genellikle ilaçlar anestezi indüksiyonundan bir-iki saat önce peroral (po), rektal veya intramusküler (im) olarak uygulanmaktadır. Her hastada farmakolojik premedikasyonun amaçlarına ulaşmak için pek çok farklı sınıftan ilaç mevcuttur (57).

1.1.2.3.1. Premedikasyonda Kullanılan İlaç ve Doz Seçimi (25)

Premedikasyonda kullanılan ilaç ve doz seçimi aşağıdaki kriterler göz önüne alınarak yapılmaktadır:

- Hastanın yaşı ve ağırlığı,
- ASA (American Society of Anesthesiologists) skoru,
- Anksiyete seviyesi,
- Depresan ilaçlara tepkisi,
- Daha önce uygulanan premedikasyonlarda görülen yan etkiler,
- İlaç alerjisi,
- Elektif veya acil operasyon,
- Mevcut diğer hastalıkları ve

- Kullanmakta olduğu ilaçlar.

Anksiyetenin azaltılması ve sedasyon; indüksiyon sırasında anesteziyologun işini kolaylaştırmakta, anestezi ilaç ihtiyacını azaltmakta ve hemodinaminin stabil kalmasına yardım etmektedir (58).

İdeal olarak tüm hastalar operasyon öncesi dönemde anksiyete yaşamadan, sedatize ancak kolay uyarılabilir ve tamamiyle koopere şekilde girmelidir (57). Bu nedenle operasyon öncesinde hastalara uygulanan premedikasyon psikolojik ve farmakolojik hazırlığı içerir (59).

1.1.2.3.2. Premedikasyon amacı ile kullanılan ilaçlar (60)

Premedikasyon amacı ile kullanılan ilaçları şu başlıklar altında toplamak mümkündür; (Tablo 1)

Hipnotik ve sedatifler (barbituratlar), antihistaminikler, trankilizanlar (fenotiazinler) butirofenonlar, benzodiazepinler, opioidler (narkotikler) dir. Premedikasyonda en sık kullanılan narkotikler morfin, meperidin ve fentanildir. Antiemetikler, antidopaminerjikler (Klorpromazin HCL, Dehidrobenzoperidol, Trietilperazin dimaleat, Trifluproperazin, Metoklopramid hidroklorür). Antihistaminikler: Dimenhidranat, Hidroksizin HCL, Buklizin HCL, Meklozin HCL, Sinarezin. Serotonin reseptör antagonistleri: Ondansetron, Tropisetron, Granisetron Antikolinergikler: Atropin, Glikopirrolat, Skopolamin. Aspirasyon riskini azaltan ilaçlar: Antiasitler, H₂ reseptör blokörleri. α -2 adrenerjik reseptör agonistler: Klomidin, Deksmetomidin HCL.

Benzodiazepinler elektif cerrahilerde sedasyon oluşturmak ve anksiyeteyi azaltmak için en çok kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar güçlü sedasyon ve kardiopulmoner depresyon yapmayacak dozlarda beynin ilgili bölgelerine etki ederek selektif anksiyolitik etki oluştururlar. Ayrıca bu ilaçlardan özellikle midazolam ve lorazepam, uygulama sonrasında, anterograd amnezi (olayları hatırlamada baskılama) sağlarlar (57). Midazolam, diazepam, lorazepam bu grup içerisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır (61).

Ameliyat olacak hastalarda, özellikle çocuklarda, ameliyattan hemen önce yapılanları hatırlamak, hastalar için psikolojik travmaya sebep olabilir. Bu nedenle olayların hatırlanmaması hem hasta, hem de doktor tarafından arzu edilen bir

durumdur. Retrograt amnezi istenmeyen bir durum olduğu için, amnezi antegrat olarak sağlanmalıdır. Amnezi birkaç ilaçla sağlanabilse de en çok kullanılan ilaç grubu benzodiazepin grubudur (62).

Premedikasyonda dikkate alınacak bir diğer nokta cerrahi geçirecek hastanın gastrik aspirasyon açısından risk altındadır. Bu riski azaltmak için hastalar ameliyat öncesinde sekiz saat aç bırakılırlar. Fakat iki saat önce su alımı gastrik pH'yı yükseltir ve midenin boşaltımını kolaylaştırır. Ama yine de ağızdan hiçbir şey almama kuralında birlik vardır. Mide sıvısı miktarını azaltmak ve mide pH'ı sını arttırmak amacıyla hastaya H₂ reseptör antagonistleri, antiasitler, proton pompa inhibitörleri, dopamin antagonistleri verilebilir. Dopamin antagonisti, metoklopramid alt özofagial sfinkter basıncını artırır, mide boşalmasını hızlandırır, bulantı kusmayı önler. Bulantı belki de cerrahiden sonra en sık görülen komplikasyondur. Phoenix'te yapılan bir çalışmada hastaların % 30'un da postoperatif bulantı, % 20'sinde de kusma olduğu tesbit edilmiştir. Kadınlarda daha sık görülür. Yapılan başka bir çalışmada kadınların % 81'in de, erkeklerin % 43'ün de bulantı saptanmıştır. Başka bir çalışmada kadınların % 55'in de ve erkeklerin % 23'ün de bulantı görülmüştür (63).

Premedikasyon için verilen ilacın postoperatif bulantı ve kusmayı artırmaması ve önlemesi gerekir. Bulantı ve kusmayı önlemek maksadıyla premedikasyonda metaklopramid, droperidol, skopolamin, proklorperazin, hidroksizin, perfenazin, benzokinamid, promazin, trimetobenzamid ve ondansetron gibi ilaçlar kullanılabilir. Premedikasyonda antikolinergiklerin uygulanmasının en sık nedenleri; antisiyalog etki oluşturmak, sedatif ve amnezik etki oluşturmak ve refleks bradikardiyi önlemektir. Skopolaminin antisiyalog etkisi atropinden üç kat daha güçlü olup bu yüzden skopolamin hem antisiyalog etki hem de sedasyon istendiğinde premedikasyonda tercih edilmektedir. Premedikasyonda kullanılan bir başka ilaç olan klonidin antihipertansif etki gösteren santral etkili bir α_2 adrenerjik reseptör agonistidir. α_2 agonistler premedikasyonda uygulandığında sedasyon ve preoperatif anksiyete ve cerrahi stres ile ilişkili otonom sinir sistemi refleks cevaplarını (hipertansiyon, taşikardi, katekolamin salınımı) azaltır (57).

Tablo 1. Premedikasyonda Kullanılan İlaçlar (60)

Hipnotik ve sedatifler

Barbitüratlar

Antihistaminikler

Kloral derivelere

Ketamin

Tranklizanlar

Fenotiyazinler

Butirofenonlar

Benzodiazepinler

Opiyoid analjezikler

Morfin

Dolantin

Fentanil

Buprenorfin

Antikolinerjikler

Atropin

Skopolamin

Glikopirrolat

Antiemetikler

Antikolinerjikler

H1 reseptör antagonistleri

Dopamin antagonistleri

H2 Reseptör antagonistleri

Simetidin

Ranitidin

1.1.2.4. Premedikasyonda Psikolojik Hazırlanma

Psikolojik hazırlanma, anestezi hastası ve ailesi ile operasyon öncesi görüşmesi ile sağlanmaktadır. Görüşme yapılan hastalarda, görüşme yapılmadan sadece ilaç verilen hastalara göre anksiyete insidansı daha az olduğu görülmüştür (57). Preoperatif vizitin amacı sadece hastayı ameliyata hazırlamak değil aynı

zamanda hastayı sakinleştirmektir. Anksiyeteyi azaltmada non-farmakolojik teknikler oldukça etkilidir. Yapılan bir çalışmada anesteziyoloğun preoperatif viziti, anksiyeteyi azaltmada barbitürat verilmesinden daha etkili olmuştur. Ameliyat konusunda maksimum bilgi içeren kitapçık verilen hastalarda minimum bilgi içeren kitapçık verilen hastalardan daha az anksiyete görülmüştür (20). Anestezi dışındaki ekibin hastaya bilgi vermesi de anksiyeteyi azaltmıştır. Odio-vizual bilgi verilmesi de yine anksiyetenin azaltılmasında etkili olmuş ancak hiç birisi anesteziyoloğun preoperatif viziti kadar etkili bulunamamıştır (64).

1.1.3. Stres

1.1.3.1. Stres Kavramı ve Tarihçesi

Stres kavramının kökeni Latince'de "Estrictia", eski Fransızca'da "Estrece" sözcüklerinden gelmektedir. Kavram 17. yy.'da felaket, bela, musibet, dert, keder, elem anlamlarında kullanılmıştır. 18. ve 19. yy.'da ise kavramın anlamı değişmiş ve güç, baskı, zor gibi anlamlarda objelere, kişiye, organa ve ruhsal yapıya yönelik olarak kullanılmıştır (65).

Bugünkü anlamda stresi ilk tanımlayan Hans Selye (66) stresi, “organizmanın her türlü değişmeye karşı özel olmayan tepkisi” olarak tanımlamıştır.

İlerleyen yıllarda Folkman ve Lazarus ise stresi kişi-çevre etkileşiminde, kişinin uyumunu tehlikeye sokan ve mevcut kaynakları zorlayan ya da aşan çevre talepleri olarak tanımlamışlardır (67).

Yapılan çeşitli tanımlar incelendiğinde çoğunlukla stresin olumsuz ve zararlı bir anlamda ele alındığı görülmektedir. Kişiyi zora sokan, uyumunu bozan hatta acı veren stres, baş edilebildiğindeyse aksine kişiyi ileriye, mutluluğa, başarıya da götürebilmektedir. Bu bilgidен yola çıkarak bazı araştırmacılar stresin aslında kötü bir durum olmadığını, stresten kaçınmanın mümkün olmadığını hatta stresin motivasyon, değişim ve gelişim için şart olduğunu bildirmişlerdir (68).

Yaşadığımız yüzyılda insanlar, hangi işi yaparlarsa yapsınlar, yaşamlarının büyük bir bölümünü kendi yeteneklerini ve sınırlarını zorlayarak sürdürmektedirler, 20. yüzyıl, insanlara öteki yüzyıllarla ölçülmeyecek oranda hareketlilik ve hız kazandırmış, bu ise insanların sürekli bir yarış ve değişim içerisinde çalışmalarını, böyle bir çevre içinde yaşamlarını sürdürmeleri sonucunu doğurmuştur. Çağdaş

sanayi ve iş yaşamının ortaya çıkardığı birçok sorunun yanında stres kavramı giderek yöneticilerin, bilim adamlarının ve araştırmacıların daha çok ilgisini çeker olmuştur. Gerek bireyler, gerekse organizasyonlar, çalışma hayatının özündeki stres unsurunu bilinçli ve amaçlı bir şekilde planlayarak aşabilirlerse imkan ve kazanç elde etmeleri mümkün olur (69).

1.1.3.2. Stres İle İlgili Bazı Tanımlar (70)

Stres: Organizmanın üstesinden gelmesi gereken yeni koşullar karşısında verdiği tepki durumudur.

Kaygı: Kaynağı belirsiz olan korkudur.

Durumluluk kaygı: Durumdan duruma yoğunluğu değişen, sürekli olmayan durumlara bireyin gösterdiği geçici reaksiyonlardır.

Süreklilik kaygı: Stres yaratan durumun tehlikeli ya da tehdit edici olarak algılanması ve bu tehlikelere karşı durumluluk duygusal reaksiyonların frekansının ve yoğunluğunun artması ve süreklilik kazanmasıdır.

Başa çıkma: Lazarus ve Folkman'a göre başa çıkma, "kişinin kaynaklarını aştığını değerlendirdiği, spesifik içsel ve dışsal taleplerin üstesinden gelmek için sürekli değişen bilişsel ve davranışsal çabalar" dır (67).

1.1.3.3. Organizmanın Strese Karşı Tepkisi

Stres anında bedende pek çok fizyolojik değişiklik ortaya çıkar. Bu değişiklikler aşağıda sıralanmıştır (70).

-Stres yaratan durum algılandığı anda, adrenal medulladan adrenal salgılanır; bu da birçok fiziksel değişiklik ortaya çıkarır,

-Pupillalarda göze daha çok ışık girmesi ve kişinin daha iyi görebilmesi için midriyazis oluşur,

-Gastrointestinal salgıların azalması, ağız kuruluğu ve bunun sonucu olarak sindirim sisteminde hipomotilite oluşur. Bu şekilde gastrointestinal sistem kan hacmi kaslara ve beyine yönelir,

-Harekete geçmeye hazırlık için boyun ve omuz kaslarının tonusu artar,

-Kaslara daha çok oksijen gitmesini sağlamak için takipne olur,

-Vücudun eski ısısına dönmesi için kişi daha çok terler ve

-Karaciğerde kaslara ani bir enerji akımı sağlamak için glikoneogenez artar.

1.1.3.4. Stres Ölçüm Yöntemleri

Stresin ortaya konmasında bir takım ölçekler kullanılmaktadır. Biyolojik (kantitatif) ölçekler: Kalp atım hızı, kan basıncı, kortizol ölçümü (kan, idrar ve tükürükte), göz kırpması sayısı ölçümü, cilt iletkenlik düzeyi ölçümü olarak sayılabilir. Gözlemsel (kalitatif) ölçeklerden ise (State-Trait Anxiety Inventory; Durumluluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği) STAI örnek gösterilebilir (71).

1.1.3.4.1. Durumluluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği -State-Trait Anxiety Inventory- (STAI)

Speilberger ve Gorsuch tarafından 1964 yılında geliştirilmeye başlanmış olan ölçek ile normal ve hasta bireylerdeki durumluluk ve sürekli kaygı düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmıştır (72). Türk toplumunda geçerliliği gösterilmiştir ve türkçeye durumluluk-sürekli kaygı envanteri olarak çevrilmiştir (73).

STAI bireyin kendi kendine yanıtlayabileceği, uygulanması kolay bir ölçektir. Zaman sınırlaması yoktur, ortaokul, okuma- yazma düzeyindeki bireyler her iki ölçeği 10 dakikada yanıtlayabilirler. Her biri 20'şer maddelik durumluluk kaygı ve sürekli kaygı ölçekleri olmak üzere iki ayrı ölçekten oluşur.

1. Durumluluk Kaygı Ölçeği: Bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini belirler (Tablo 1).

2. Sürekli Kaygı Ölçeği: Bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini belirler (Tablo 2). Durumluluk kaygı ölçeğinin yanıtlanmasında; maddelerin ifade ettiği duyuş, düşünce ya da davranışların şiddet derecesine göre **hiç, biraz, çok, tamamıyla** şıklarından birinin seçilmesi gerekir. Sürekli kaygı ölçeğinin yanıtlanmasında ise; maddelerin ifade ettiği duyuş, düşünce ya da davranışların sıklık derecesine göre, **hemen hiçbir zaman, bazen, çok zaman ve hemen her zaman** şıklarından birinin seçilmesi ve işaretlenmesi istenir.

Ölçeklerde 'doğrudan (olumsuz)' ve 'tersine çevrilmiş (olumlu)' ifadeler vardır. Değerlendirmede olumlu duyguları dile getiren 'ters' ifadeler puanlanırken 1 ağırlık değerinde olanlar 4'e, 4 ağırlık değerinde olanlar 1'e dönüştürülür. Olumsuz duyguları dile getiren doğrudan ifadelerde 4 değerindeki yanıtlar kaygının yüksekliğini gösterir. Tersine çevrilmiş ifadelerde ise 4 değerindeki yanıtlar düşük, 1

değerindeki yanıtlar yüksek kaygıyı gösterir. Durumluluk Kaygı ölçeğinde 10 tane (1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 ve 20. maddeler), Sürekli Kaygı Ölçeği'nde ise 7 tane (21, 26, 27, 30, 33, 36 ve 39. maddeler) tersine çevrilmiş ifade bulunmaktadır. Doğrudan ifadeler için elde edilen toplam ağırlıklı puandan, ters ifadelerin toplam ağırlıklı puanı çıkartılır ve bu sayıya değişmeyen bir değer eklenir. Bu değer Durumluluk Kaygı Ölçeği için 50, Sürekli Kaygı Ölçeği için ise 35'dir. Her iki ölçekten elde edilen toplam puan değeri 20 ile 80 arasında değişebilmektedir (72).

Tablo 2. STAI FORM TX-1 (durumluluk kaygı ölçeği)

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamıyla
1. Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Su anda sinirlerim gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başıma geleceklerden endişe ediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Şu anda kaygılıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
10. Kendimi rahat hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendime güvenim var	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Şu anda asabım bozuk	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Şu anda halimden memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Şu anda endişeliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Şu anda sevinçliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Şu anda keyfim yerinde	(1)	(2)	(3)	(4)

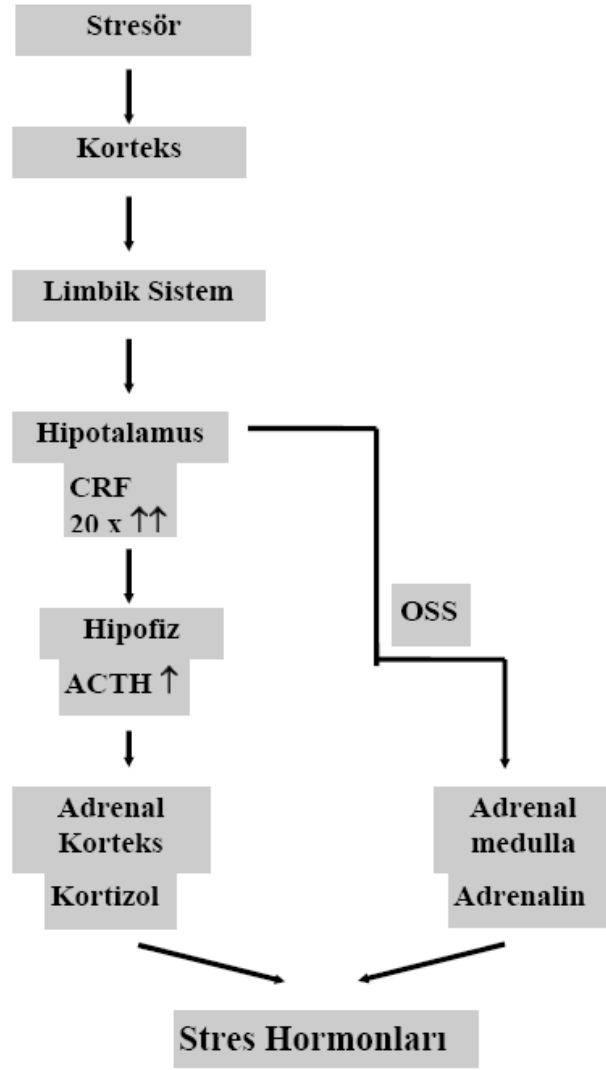
Tablo 3. STAI FORM TX-2 (sürekli kaygı ölçeği)

	Hemen hemen hiçbir zaman	Baz en	Çok zaman	Hemen her zaman
21. Genellikle keyfim yerindedir	(1)	(2)	(3)	(4)
22. Genellikle çabuk yorulurum	(1)	(2)	(3)	(4)
23. Genellikle kolay ağlarım	(1)	(2)	(3)	(4)
24. Başkaları kadar mutlu olmak isterim	(1)	(2)	(3)	(4)
25. Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıırım	(1)	(2)	(3)	(4)
26. Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
27. Genellikle sakin, kendine hâkim ve	(1)	(2)	(3)	(4)
28. Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini	(1)	(2)	(3)	(4)
29. Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
30. Genellikle mutluyum	(1)	(2)	(3)	(4)
31. Her şeyi ciddiye alır ve endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
32. Genellikle kendime güvenim yoktur	(1)	(2)	(3)	(4)
33. Genellikle kendimi emniyette hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
34. Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan	(1)	(2)	(3)	(4)
35. Genellikle kendimi hüzünlü hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
36. Genellikle yaşantımdan memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
37. Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	(1)	(2)	(3)	(4)
38. Hayal kırıklıklarımı öylesine ciddiye alırım ki hiç	(1)	(2)	(3)	(4)
39. Akli basında ve kararlı bir insanım	(1)	(2)	(3)	(4)
40. Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin ediyor	(1)	(2)	(3)	(4)

1.1.3.5. Strese endokrin yanıt

Strese endokrin yanıt veya reaksiyon çeşitli zararlı uyarılar tarafından baslatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı dolayısıyla yaşamını sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıtıdır. Zararlı uyarılar korku, ağrı, travma, enfeksiyon, yanık, açlık, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) veya sepsis gibi durumlardır (56, 74).

Uyarılara verilen uyanıklık artması, enerji depolarının boşalması, kardiyovasküler işlev artışı gibi adaptif yanıtlarda, hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) ekseninde, sempatik ve parasempatik otonom sinir sisteminin uyum işlevi rol oynar. Bu nörokimyasal sistemde noradrenerjik, serotonerjik, GABA (gaba-aminobutirik asit)'erjik, dopaminerjik ve opiat peptidler gibi maddelerin önemli rolleri vardır (75, 76) (Şekil 1).



Şekil 1. Stres hormonlarının salınımı

Stres ve tehlike uyarılarına karşı verilen biyolojik yanıtlar uygunsuz ya da kronik şekilde uzun süreli ise, bu uyum güçlüğü anksiyete oluşumuna neden olmaktadır.

Organizmadaki bütün vejetatif ve endokrin süreçleri regüle eden hipotalamusta, termoreseptörler, osmoreseptörler ve kan hormon düzeylerine duyarlı reseptörler bulunmaktadır (77).

Hipofiz bezi hipotalamusun kontrolünde endokrin fonksiyonları düzenleyen bir bezdir. Adenohipofizden salınan hormonlar (insan büyüme hormonu) hGH, Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyroid stimulating hormone (TSH), Prolaktin (PRL), Follicle-stimulating hormone (FSH), Luteinizing hormone (LH)

'dur. Nörohipofizden salınan hormonlar ise oksitosin ve (Anti diüretik hormon) ADH' dir.

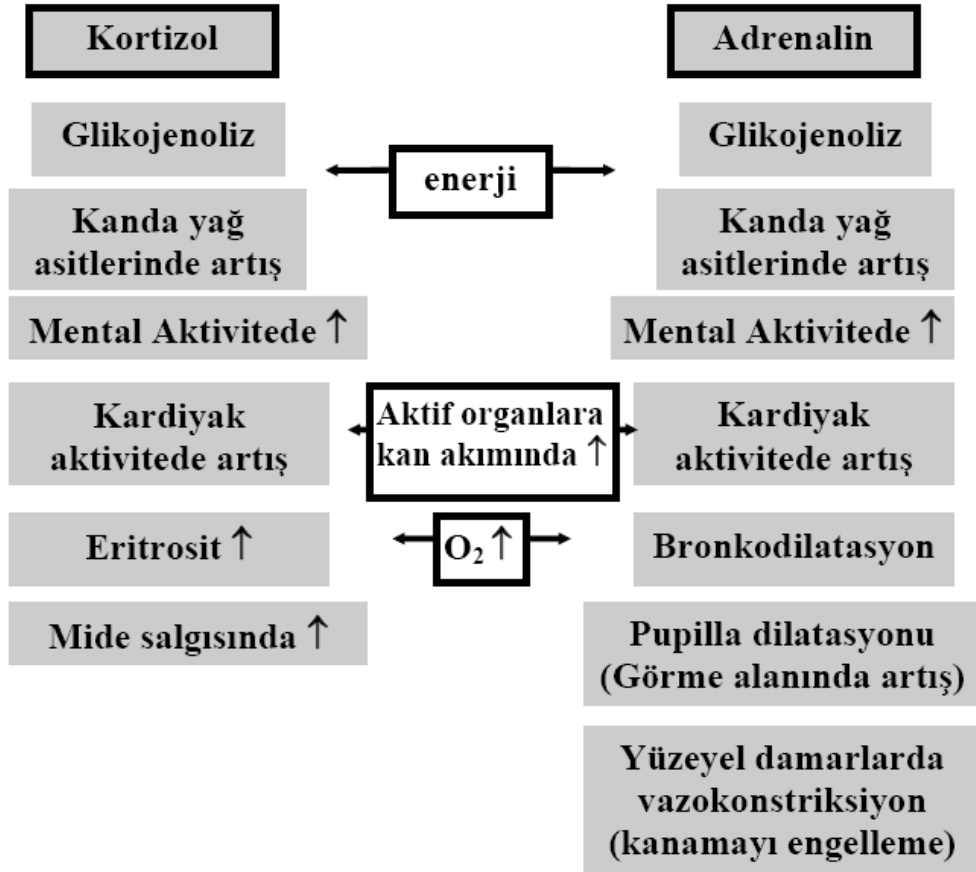
Oksitosin ve vazopressin hormonlarının salınımı nöral mekanizmayla, ön lob hormonlarının salınımı ise hipotalamustan salınan releasing faktörlerce olmaktadır. Hipotalamustan salınan releasing faktörler; Growth-hormone-releasing hormone (GHRH), Thyrotropin-releasing hormone (TRH), Follicule stimulating hormone releasing hormone (FSHRH), Luteinizing-hormone-releasing hormone(LHRH), kortikotropik releasing hormon (CRH)' dir (75). Bunların dışında hipotalamustan salınan en az üç tane inhibitör faktör mevcuttur. Bunlar içinde en önemlileri prolaktin inhibitör faktör (PIF), somatotropin inhibitör faktör (SIF) ve melanosit inhibitör faktördür (MIF). Hipofiz hormonlarından ACTH, FSH, LH ve TSH geri bildirim mekanizması ile kontrol edilmektedir. Stres sırasında inhibitör hormonların etkisi zayıfladığından hipofiz hormonlarının salınımı artmaktadır. Hipotalamus-hipofiz bağlantısının kesilmesi durumunda bütün hipofiz hormonlarının salınımı ileri derecede azalır, sadece PRL artar (77).

Stres reaksiyonu sırasında hipofiz hormonlarının artmasının anlamı henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, nosiseptif uyarılar, hipotalamo-hipofizer aktivitede artışa yol açmaktadır. Bu da hipotalamustan salınan releasing hormonların etkisiyle ACTH, GH, FSH, LH, TSH, prolaktin ve ADH salınımına yol açmaktadır. Bunlara bağlı olarak salınan kortizol, glukagon ve tiroksinin kan şekerini yükselterek insülin sekresyonunu baskılaması söz konusudur (74) (Tablo 4).

Tablo 4. Hipotalamo-Hipofizer Aks ve Otonom Sinir Sisteminden Salınan Hormonlar

Hipotalamus	Hipofiz		Otonom Sistem
CRH	Ön Hipofiz	Arka Hipofiz	Norepinefrin
TRH	ACTH	Vazopressin	Epinefrin
GHRH	TSH	Oksitosin	Aldosteron
LHRH	GH		Glukagon
	FSH/LH		İnsülin
	Prolaktin		Renin Anjiotensin
	Endorfinler		Enkefalinler
	IGF		

Stres yanıt olarak hipotalamus üzerinden salgılanan hipofiz hormonları ve paralel olarak artan sempatik aktivite, vücudun hemodinamik ve metabolik anlamda yeni bir denge durumuna geçmesine yol açar. Bu nedenle kalp dakika (dk) volümü ve doku perfüzyonu artırılmakta ve vücut ısısı yükselmektedir. Ayrıca karşı düzenleyici dediğimiz kortizol, adrenalin ve glukagon gibi insüline ters etkiler gösteren hormonların artışıyla kan glukozu yükseltilmekte; glikoliz, glukoneogenez, lipoliz artmaktadır. Artmış vazopressin ve aldosteron da sodyum ve su tutulumunu sağlayıp potasyum (K^+) atılımını artırarak homeostaza katkıda bulunmaktadır. Ayrıca uyarının şiddeti ve süresine göre protein homeostazında değişiklikler olmakta, negatif nitrojen dengesi oluşmaktadır. Organizmada strese karşı oluşan bütün bu değişikliklerin boyutu nitelik ve nicelik yönünden uyarının şiddeti ve süresi ile doğrudan orantılıdır (77) (Şekil 2).



Şekil 2. Kortizol ve adrenalinin fizyolojik etkileri

Parasempatik aktivite anksiyetede izlenen gastrointestinal ve genitoüriner sistemle ilgili belirtilerin ortaya çıkmasında rol oynar (78). Zararlı uyaran ne olursa olsun ortaya çıkan yanıtlar, derecesi dışında birbirine benzerdir. Stres uyaranlar karşısında oluşan metabolik yanıtlar; protein homeostazında değişme, karbonhidrat metabolizmasında değişme, sodyum ve su retansiyonu, hipermetabolizma ve artmış lipolizle karakterizedir. Bu değişiklikler enerji depolarının mobilizasyonuna yöneliktir. Ayrıca artmış sempatik aktivite hemodinamik stabiliteyi ve hayati organların perfüzyonunu sağlamaya çalışmaktadır. Homeostazı sağlamak için oluşan bu reaksiyon her zaman yararlı olmayabilir. Bu nedenle cerrahi strese karşı verilen yanıtların azaltılması veya baskılanması homeostazın sağlanmasında çok önemlidir (56, 74).

Homeostazda ortaya çıkan her değişim bir uyarandır ve bu konuda özelleşmiş reseptörler tarafından algılanır. Reseptörlerde uyaran, bir nöral girdiye çevrilir ve özel sinir yollarıyla santral sinir sistemine ulaştırılır. Santral sinir sisteminde çok sayıda reseptörden çıkan sinyaller derlenir, yorumlanır ve bir nöral çıktıya çevrilir. Bu sinyaller organizmadaki çok sayıda nöroendokrin uygulayıcıya uyarma veya baskılama olarak ulaşır. Homeostazdaki bozukluğu giderecek değişimler bu uygulayıcıların doğrudan etkisi veya katkısıyla, son organlarda meydana getirilir (79, 80).

Bir refleksin ortaya çıkabilmesi için uyarının reseptör tarafından algılanması ve santral sinir sistemine elektrik akımı olarak ulaşması gerekir. Nöroendokrin refleksin başlatılmasını sağlayan çok sayıda uyaran vardır (56, 74).

Bunlar;

- 1-Effektif dolaşım hacminde değişmeler,
- 2-O₂, CO₂ ve kan-doku H⁺ yoğunluklarında değişmeler,
- 3-Ağrı,
- 4-Emosyonel uyaranlar (korku, heyecan, endişe),
- 5- Kan glukoz düzeyi değişiklikleri,
- 6-Vücut ve çevre sıcaklığında değişmeler,
- 7-Sepsis,
- 8-Cerrahi özellikler,
- 9-Parsiyel açlık ve dehidratasyon,

10-İmmobilizasyon ve

11-Diüurnal ritimdeki değışikliklerdir.

Hipotalamus organizmanın bütünlük ve homeostazını düzenleyen, gelen bilgilerin toplandığı bir merkez görevi gören çok önemli bir organdır. Ayrıca hipotalamus, organizmadaki bütünlük ve endokrin süreçleri regüle eder. Hipotalamusta, termoreseptörler, osmoreseptörler ve kan hormon düzeylerine duyarlı reseptörler bulunmaktadır (74, 77).

1.1.3.4.1. Kortizol

Strese yanıtta majör mediyatör olarak düşünölen kortizolün birçok etkisi vardır. Kortizol, adenohipofiz üzerinden ACTH uyarısı ile adrenal korteksten salınmakta ve bu salınım gün içinde değışiklikler göstermekte, en yüksek düzeyine sabahın erken saatlerinde ulaşmaktadır. Akşamın geç vaktinde ise düşüktür. Buna ‘diüurnal ritim’ denilmektedir. Bu siklus, kan kortizol düzeylerinin ölçüm yapılan saatlere göre değerlendirilmesi gereğinden dolayı önem taşır. Kanda kortizol konsantrasyonu ortalama 12 mg/100 ml ve salgılanma hızı ortalama 15-20 mg/gün’dür. Kortizol salınımı CRF-ACTH üzerinden olmakta ve negatif geri besleme etkisiyle kontrol edilmektedir (77). Gerek fiziksel, gerekse psikolojik kökenli stresler ACTH ve dolayısıyla kortizolün büyük ölçüde artmasına neden olmaktadır. Diğer taraftan sempatik hiperaktivite sonucu norepinefrin ve epinefrin düzeylerinin artması ACTH salınımını artırarak kortizol salınımını büyük ölçüde artırmaktadır (81).

Kortizol salınımını arttıran başlıca faktörler, travma, enfeksiyon, cerrahi uyarı, anestezi, psişik ve emosyonel stresler, hipotermi, hiperkarbi, hipoksemi ile epinefrin veya norepinefrin gibi sempatomimetik ajanların kullanılmasıdır (77). Böbrek üstü bezi çıkarılmış hayvanlarda ve Addison Sendromlu (adrenokortikal yetmezlik) hastalarda strese karşı yanıtın zayıf olduğu gösterilmiştir (74).

1.1.3.4.1.1. Akut ve kronik stres durumlarında kortizol

1.1.3.4.1.1.1. Akut stres durumları

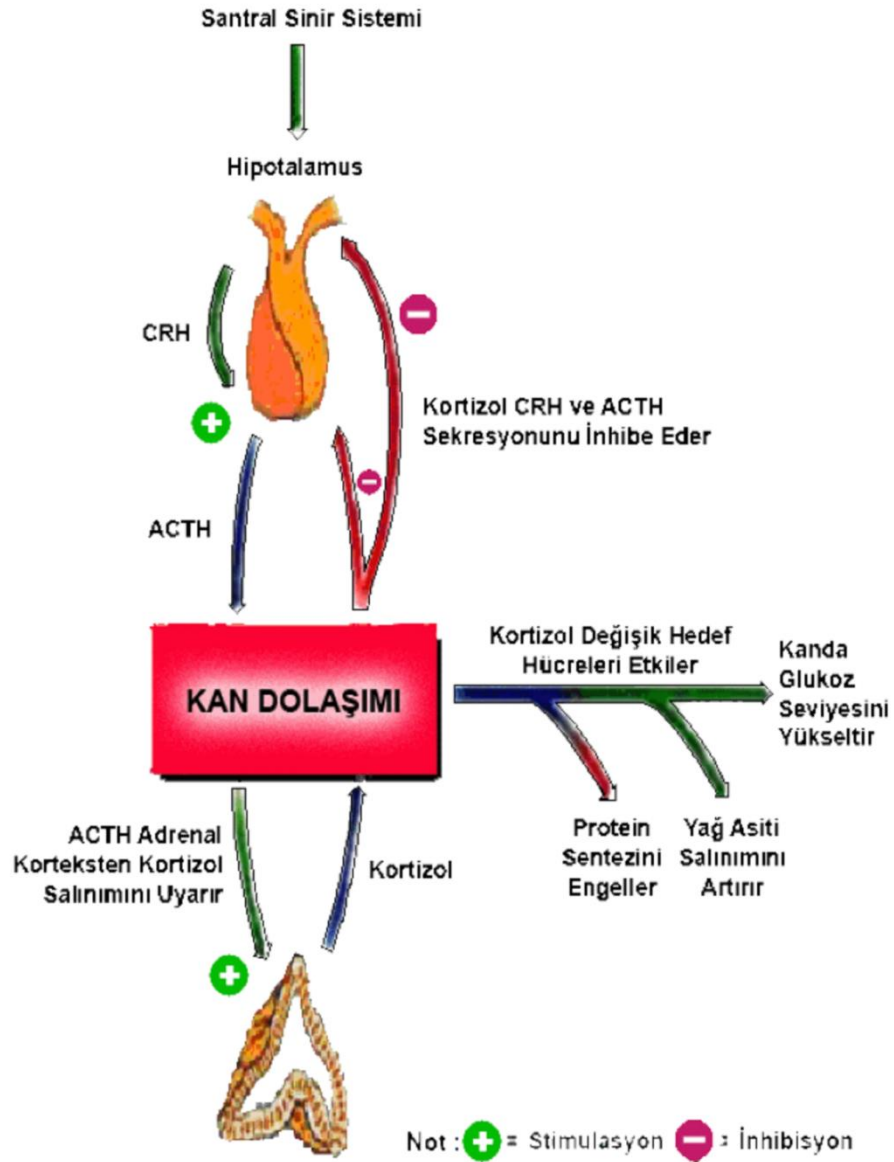
Akut stres durumunda HPA (hipotalamo- pituiter adrenal) aks eksenindeki aktivasyona bağlı olarak, plazma kortizol yoğunluğunda geçici bir artış izlenirken,

glukokortikoid reseptörlerinde hızlı bir duyarlılık sayı azalması "down" regülasyon ile ilgili, oluşan kortizolün oluşturduğu geri bildirim inhibisyonuna bağlı kısmi direnç görülür. Stresin bitmesinden sonra glukokortikoid düzeyi düşer ve glukokortikoid reseptör düzeyinin artmasıyla da geribildirim duyarlılığı normale döner (76, 82).

1.1.3.4.1.1.2. Kronik stres durumları

Burada ise ACTH ve kortikosteroid yoğunlukları akut stresten daha az yükselir; ACTH ve kortikosteroid salgılanmasında uyumsal değişiklikler izlenir. Öte yandan, daha önce yaşanmış stres deneyimlerinden sonraki deneyimlerde de kortikosteroid yanıtı artmaktadır (82).

Kortizol, metabolizmanın major efektörüdür. Epinefrin ve glukagonun etkilerini potansiyelize ederek hiperglisemiye neden olur. Karaciğerde glukoneogenezi aktive eder. Periferde yağ dokusu ve kaslarda insülinin reseptörlerine bağlanmasını engeller. İskelet kasında proteolizi indükler ve laktat salınımını artırır. Protein katabolizması sonucu oluşan aminoasitler ve artmış yağ metabolizması sonucu ortaya çıkan yağ asitleri karaciğerde glukozla dönüştürülmek üzere glukoneogeneziste kullanılır. Kortizolün yağ dokusundaki net etkisi lipoliz ve glukoz alınımının baskılanmasıdır. Tüm bu proseslerin sonucunda kan glukozu yükselerek hayati organlara gerekli enerjiyi sağlamaya çalışır. Kortizol ayrıca katekolaminlerin salınım ve etkisini artırarak kardiyovasküler stabilizeyi sağlamaya yardımcı olur (74, 77, 83) (Şekil 3).



Şekil 3. Hipotalamo hipofizer-adrenal aks

1.1.3.4.2 İnsülin

İnsülin, pankreastaki beta-adacık hücrelerinden salınır. Salınımın temel uyarımı glukozdur. Diğer uyarılar ise aminoasitler, serbest yağ asitleri ve keton cisimleridir. Bu substratlar dışında otonom sinir sistemi de kan insülin düzeyini kontrol eder. Stres sırasında değişen hormonal ve nöral etkiler, insülinin normal seyrini bozar. Epinefrin ve sempatik uyarı insülin salınımını inhibe eder. Streste insülin salınımını azaltan diğer hormonlar glukagon, somatostatin, betaendorfin ve

interlökin 1'dir (IL-1). İnsülin salınımının baskılanmasının net sonucu hiperglisemidir (79).

İnsülinin vücuttaki temel etkisi anabolizmayı artırmasıdır. İnsülin, bilinen en önemli anabolik hormondur. Glukozun insülin duyarlı dokulara alınmasını sağlayıp, karaciğerde glukoz sentezini baskılar. Glikogenez ve glikolizi artırır, tüm vücut dokularında glukozun hücre içine girmesini sağlar, protein sentezini destekler. Yağ dokusunda lipogenezi artırır (83, 84).

1.1.3.4.3 Glukoz

Normal bir kişide kan glukoz düzeyi çok dar sınırlarda tutulur. Sabahları aç karnına kan glukoz düzeyi 80-90 mg/dl' dir. Bu düzey bir öğünü izleyen ilk saatte 120-140 mg/dl' ye yükselirse kan glukoz düzeyini kontrol eden feed-back sistemler ile karbonhidratların son emilimini izleyen 2 saat içinde glukoz düzeyini normal seviyelerine düşürülür. Bu feedback mekanizmalardan (77).

1- Karaciğer önemli bir kan glukoz kontrol sistemi olarak işlev yapar.

2- Normal kan glukoz düzeyi sürdürülmesinde hem insülin hem de glukagon önemli bir feedback denetim sistemi olarak fonksiyon görür. Glukoz düzeyi çok yükseldiğinde insülin salgılanır ve kan glukoz düzeyini normale düşürür. Aksine, kan glukoz düzeyi düşmesi glukagon sekresyonunu uyarır ve glukagon da glukozu normale yükseltecek yönde fonksiyon görür. Normalde insülin feedback mekanizması glukoz mekanizmasından daha önemli ise de, açlık durumunda ya da glukozun egzersiz ve diğer streslere bağlı aşırı tüketilmesi durumunda glukagon mekanizması değer kazanır.

3- Şiddetli hipoglisemide, düşük kan glukozunun hipotalamus üzerine doğrudan etkisi sempatik sinir sistemini uyarır. Sonuçta böbreküstü bezinden salınan adrenalin karaciğerden daha fazla glukozun serbest bırakılmasını sağlar.

4-Uzun süre devam eden hipoglisemiye yanıt olarak hem büyüme hormonu hem de kortizol salgılanır.

Kan glukoz düzeyinin düzenlenmesinin önemi glukozun normalde beyin, retina ve gonadların germinal epiteli tarafından kullanılabilen tek besin maddesi olmasından kaynaklanmaktadır. Öte yandan kan glukoz düzeyinin çok yüksek düzeylere çıkmaması dört nedenle önemlidir (77).

1- Glukoz hücre dışı sıvılara büyük bir osmotik basınç uyguladığından, kan glukoz düzeyi çok yükselecek olursa bu olay hücre dehidratasyonuna yol açar.

2- Kan glukoz düzeyinin çok yükselmesi glukozun idrarla kaybına neden olur.

3- Bu olay da böbreklerden ozmotik diürece ve vücuttan sıvı-elektrolit kaybına neden olur.

4- Kan düzeyinde uzun süreli yükselme kan damarları başta olmak üzere birçok dokuda hasara neden olur.

1.1.3.4.4. Katekolaminler (Epinefrin, Norepinefrin)

Katekolaminlerin stres yanıtta önemli fizyolojik etkileri vardır. Travmanın hemen peşinden gelişen hipermetabolik tablodan adrenerjik aktivite sorumludur. Major katekolamin olan epinefrin ve norepinefrin, travmadan sonraki ilk dakika içinde plazmadaki normal düzeyinin birkaç katına çıkar. Tepe değerlere 24-48 saatte ulaşır ve daha sonra yavaş bir hızla normal değerlere doğru azalır. Her iki katekolaminin travma sonrası paternleri birbirine paraleldir. Norepinefrin bir nörotransmitterdir. Plazmadaki norepinefrinin çoğu sempatik sinir sistemi aktivitesi sırasında sinapslardan sızar. Plazmadaki miktarı artınca hormon gibi fonksiyon görür. Epinefrin ise adrenal medulladaki kromaffin hücrelerden salınır ve bir hormon olarak görev yapar (77, 85).

Katekolaminler; çeşitli hücre popülasyonlarını metabolik, hormonal ve hemodinamik olarak etkiler. Katekolamin salınımına yol açan çok sayıda uyarıcı vardır. Bunlar, hipovolemi, hipoglisemi, hipoksemi, ağrı ve korku gibi faktörlerdir. Katekolamin salınımıyla en iyi korelasyonu hipovolemi gösterir. Katekolaminlerin karaciğerde glikojenoliz (alfa-1 reseptörleri aracılığıyla), glukoneogenez (alfa-1 reseptörleri aracılığıyla), lipoliz (beta-1 reseptörleri aracılığıyla) ve ketogenezi aktive eder. Bunun da nedeni insülini düşürüp glukagonun yükselmesini sağlamasıdır. Epinefrin adipoz dokuda lipolizi uyarır ve iskelet kasının insülin aracılıklı glukoz alımını inhibe eder. Sonuçta strese bağlı hiperglisemi meydana gelir (77, 79, 85, 86).

Kardiyovasküler, respiratuvar, gastrointestinal, renal sistemler ve endokrin fonksiyonlar bazal durum ve stres boyunca sempatetik ve parasempatetik uyarıya maruz kalmaktadır. Sempatik sistem aktivasyonu ile noradrenalin salınımı sonucu

taşıkardi, takipne, terleme ve solukluk gibi ‘fight or flight’ olarak adlandırılan “dövüş veya kaçış” belirtileri gözlenir. Lenfoid organlar başlıca noradrenerjik sinir lifleri tarafında innerve edilmektedir ve immun sistem bu yüzden sempatik sinir sistemi ve katekolaminler tarafından bölgesel, lokal ve sistemik seviyelerde kontrol edilmektedir. Örneğin lenfositler adrenerjik reseptörler eksprese eder ve katekolamin uyarımına yanıt olarak lenfositoz gelişip lenfosit trafiği, dolaşımdaki miktarı ve sitokin üretimleri etkilenir. Sempatik disregülasyon juvenil romatoid artrit gibi otoimmun hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (87).

1.1.4. Nesfatin

Nesfatin 1 ilk olarak Oh ve ark. (88) tarafından 2006 yılında tanımlanmış olup, nesfatin 1’in hipotalamustaki melanokortin sinyalleriyle ilişkili doygunluk molekülü olduğu, ayrıca da iştahı kontrol eden hipotalamik nükleuslardan biri olan paraventriküler nükleustan salgılandığı belirtilmiştir.

Nesfatin 1’in insanda özellikle orta beyinde Edinger- Westphal çekirdeğinde lokalize olduğu Goebel ve ark. (89) tarafından 2012 yılında belirtilmiştir. Nesfatin-1 kan beyin bariyerini doğrudan geçebilmektedir (90, 91).

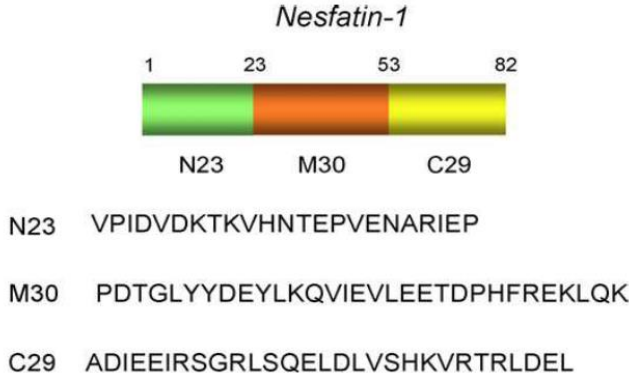
Shimizu ve ark. (92) 2009 yılında nesfatin-1’in adipoz dokudan salgılandığını göstermişlerdir. Stengel ve ark. (93) nesfatin-1’in beyindekinden 10 kat daha fazla gastrik mukozadan salındığını göstermiş olup, dolaşımdaki nesfatin-1’in ana kaynağının mide mukozası olduğunu belirtmişlerdir. Foo ve ark. (94) ile Gonzalez ve ark. (95) spesifik beyin nükleusları yanında ratlarda ve farelerdeki mide ve pankreas ile birlikte periferik organlardanda salgılandığı göstermişlerdir. Aydın. (96) tarafından yapılan çalışmada insan sütünde nesfatin bulunduğu tespit edilmiştir.

1.1.4.1. Nesfatin-1’in Yapısı

Nesfatin 1 yakında zamanda keşfedilen 82 aminoaside sahip olup nucleobindin 2 (NUCB2) geninden oluşan protein derivesidir. NUCB2 396 aminoasitten oluşan bir proteindir ve 24 aminoasitlik bir sinyal peptidini oluşturur (12, 92, 97, 98).

Bu 82 aminoasitli nesfatin-1’in orta segmenti (24-53 aminoasit) biyolojik olarak aktif olup, periferik enjeksiyondan sonra gıda alımını azaltır, oysaki N-23 ve C-29 aminoasit terminal parçaları inaktiftir (93, 99).

Nesfatin-1'in aminoasit dizilimi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4) (100).

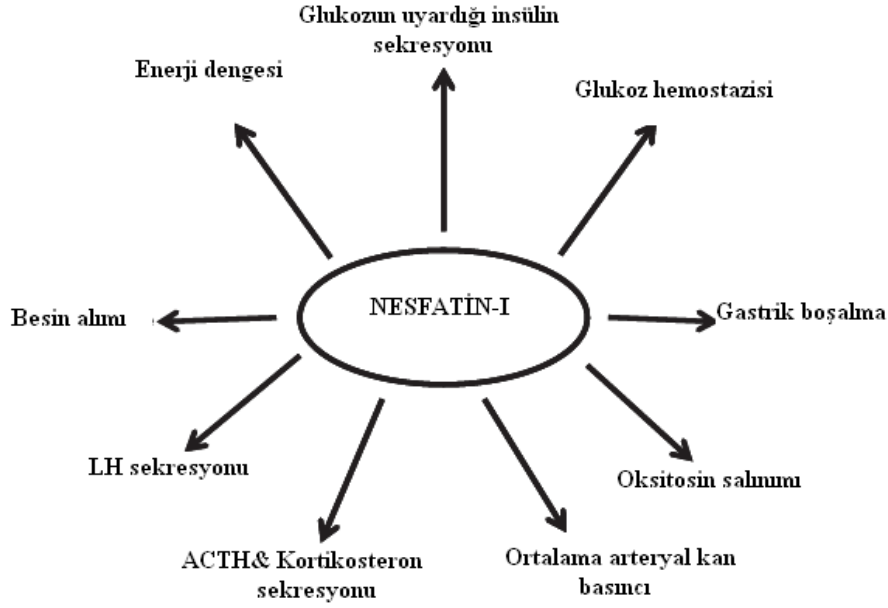


Şekil 4. Nesfatin-1'in aminoasit dizilimi

1.1.4.2. Nesfatin-1'in İştah Üzerine Etkisi

Nesfatin-1 gıda alımının modülatörü olup anoreksijenik olarak Oh ve ark. (88) tarafından 2006'da tariflenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar nesfatinin farklı doku lokalizasyonunu ve anorektik etkisini ortaya koymakla beraber nesfatinin yalnızca doygunluk molekülü olan bir protein olduğunda söylenmiştir (88, 101,102).

Nesfatin-1 enerji harcanması üzerine otonomik ve endokrin etkiye sahip olup beslenme alışkanlığını etkilemektedir (82, 94). Nesfatin-1'in santral ve periferik enjeksiyonları gıda alımında azalmaya neden olmaktadır. Aynı zamanda su alımını da azalttığı rodentlerde gösterilmiştir (89, 92, 98, 103-105). Nesfatin-1'in farklı dozlarda verilmesi erkek ratlarda doza bağlı olarak gıda alımını azaltmıştır. Bu anoreksijenik etki uygulamadan 25 saat sonra ortaya çıkmış ve 8 saat devam etmiştir (98). Dolaşımdaki nesfatin-1'in düzeyi 24 saat aç bırakılan ratlarda düşük bulunmuş olup bu durum beslenme ile ilişkilendirilmiştir (101). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ratların haricinde balıklarda da nesfatin-1'in anoreksijenik etkisinin olduğu gösterilmiştir (99, 105).



Şekil 5. Nefstatin 1'in rolü

Multifoksiyonel olarak (hem stimülatör hemde inhibitör) memelilerde nefstatin 1'in rolünü yukardaki şekil özetlemektedir. Havuz balığına nefstatin 1'in gıda alımını düzenlediği bilinmektedir (13) (Şekil 5).

Aç bırakılmış ratlarda nefstatin-1'in intraserebral olarak ventriküle verilmesi ile gastrik boşalmanın doza bağlı olarak suprese olduğu ve gıda alımını azalttığı gösterilmiştir (93, 106).

Nefstatin-1'in anoreksik etkisinin enjeksiyondan 1 saat sonrasında olduğu Woods tarafından gösterilmiştir (107). Yapılan deneysel çalışmalarda 24 saat aç bırakılma sonucu gastrik NUCB2 mRNA ve NUCB2 nefstatin-1'in ratlardaki plazma düzeylerinde azalma olduğu bunun da periferik nefstatin-1'in etkisi yanında diğer barsak peptidlerinin de rolünün olabileceği söylenmiştir (88, 93, 108).

Ghanbari ve ark. nefstatin-1'in anorektik etkisinin muhtemel mekanizması üzerine çalışmışlardır (97).

1.1.4.3. Nefstatin 1 ve insülin veya glukoz

Nefstatin-1 antihperglisemik özellik gösterdiği ve periferik nefstatin-1'in glukoz hemostazında etkin rolü olduğu belirtilmiştir (12, 104).

Nefstatin-1 artışı pankreatik beta hücrelerinden glukozun stimüle ettiği insülini salgılatmaktadır (109, 110).

Ratlarda ve diabetik insanlarda plazma nesfatin-1 düzeyinin glukoz düzeyi ile ters korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir (111).

Foo ve ark. (94) çalışmalarında iv. verilen nesfatin-1'in doza ve zamana bağlı olarak hiperglisemik ratların (tip 2 DM) kan glukoz düzeyini düşürdüğünü göstermekle beraber yapılan başka bir çalışmada glukozun intraperitoneal olarak verilmesinden 30 dakika sonra nesfatin-1 düzeyinin düştüğü de gösterilmiştir.

Li ve ark. (111) yaptıkları çalışmalarında açlık plazma nesfatin-1 seviyelerini tip1 DM, tip2 DM ve kontrol grupları arasında karşılaştırmışlardır. Tip 1 DM'de kontrol grubuna göre yüksek, tip 2 DM'de, tip 1 ve kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuş, açlık plazma nesfatin seviyelerinin diyabetik hiperfajinin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini, bunun nedeni olarak tip 2 DM'li hastaların genel olarak obez olmaları ve bir diğer nedeninin de insülin direnci olmasına bağlamışlardır (111).

Nesfatin-1 glukoz metabolizmasının doğrudan periferik mekanizmayla insülin sekresyonunda artış yaparak ve aynı zamanda AKT (protein kinaz B) fosforilasyonu ve glucose transport protein (GLUT4) membran translokasyonu ile insülin sensitivitesini iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerde değiştirerek etkiler. Periferik nesfatin-1'in glukoz metabolizmasını karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası üzerinden etkilediği şeklinde olduğu belirtilmiştir (112). Buna göre;

1. Sürekli nesfatin-1 infüzyonu glukoz toleransı ve insülin sensitivitesi yapar (hem normal diyetle hemde yağlı diyetle).
2. Nesfatinin 3. ventriküle injeksiyonu gece gündüz glukoz toleransını etkilemez.
3. Nesfatin-1 invivo olarak insülin sekresyonunu arttırır.
4. Nesfatin-1 iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdeki insülinle AKT fosforilasyonunu arttırır.
5. Nesfatin-1 bu dokularda hem bazal şartlarda hemde insülinin sitümilasyonu altında GLUT4 salgılanışı ve adipoz dokuya geçişini arttırdığı sonucuna varılmıştır.

Nesfatin-1 yemek alımı üzerine santral etkili iken antihiperglisemik etkisinin periferik etkiyle oluştuğu tespit edilmiştir. Nesfatinin antihiperglisemik etki

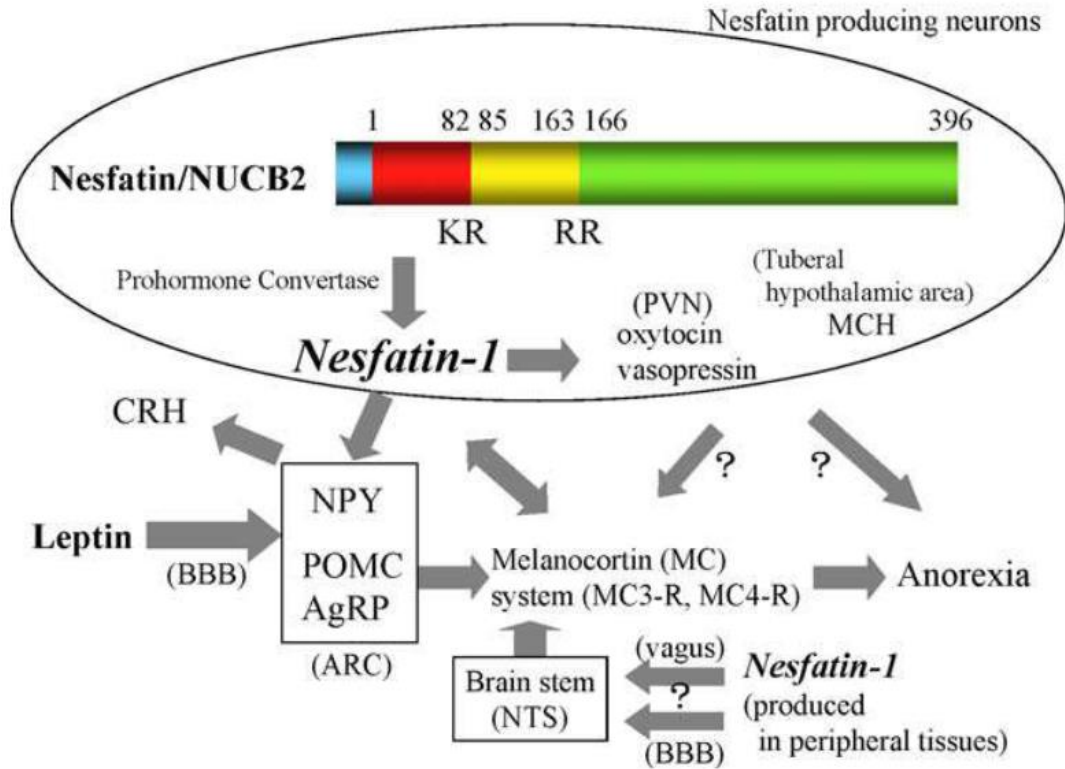
mekanizması halen tam olarak bilinmemekle birlikte insülin sinyal yoluyla etkileşim gösterdiği tahmin edilmektedir (12).

1.1.4.4. Nesfatin-1 ve Obezite

Obezite medikal ve ekonomik sorun olarak dünya çapında yaygınlaşmıştır. Obezitede glukoz toleransı, insülin direnci ve tip 2 DM'ye gidiş olduğu bilinmektedir (113-115).

Nesfatin'in insan obesitesindeki etiyolojik rolü ise geniş çapta araştırılmamıştır. Zegers ve ark. (115) yaptıkları çalışma sonucunda çalışmacıların NUCB2 geninin nadir genetik varyasyonunu obez bireylerde % 0,2 sıklığında göstermekle beraber bunun enerji homeostazının ve gıda alımının düzenlenmesinde görevli olabileceğini belirtmişlerdir.

Enerji hemostazında anahtar regülatuar rolün birkaç hipotalamik nükleus ve onların ürettiği leptin-melanokortin sinyal kaskadının olduğu bilinmektedir (116, 117). Şekil 6.



Şekil 6. Nesfatin-1'in muhtemel etki mekanizması (14)

Ghrelin ve nesfatin-1 oreksijenik ve anoreksijenik hormon olduğu ve midenin X/A-like endokrin hücrelerinden sekrete edildiği bilinmekle beraber, enerji balansı, metabolizma hızı ve glukoz hemeostazında etkinliği gösterilmiştir (118).

Tsuchiya ve ark. (117) nesfatin-1 ve (vücut kitle indeksi) BMI arasında negatif bir korelasyonun olup bunun nesfatin-1'in enerji hemeostazına katkı sağladığı yönünde olduğunu belirtmiştir. BMI ile anoreksik kadın hastalarda nesfatin-1'in düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (118). Buna karşın Tsuchiya ve ark. (117) negatif korelasyonun olduğunu söylemişlerdir.

1.1.4.5 Nesfatin ve anksiyete

Nesfatin-1 davranış stresi ile ilişkilidir (119). Genel anksiyete durumu olan normal kilodaki erkeklerde nesfatin-1 düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir. Obesite ve olumsuz emosyon (depresyon ve anksiyete gibi) arasında ilişki bulunmaktadır. Nesfatin-1 ile emosyonel stres ve nutrisyonel durum arasındaki ilişki bilinmektedir (120). Obezler için depresyon yüksek bir risk faktörüdür (121, 122).

Anksiyete ve obezite arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır (123-126). Nesfatin-1 emosyonel ve davranışsal durumların düzenlenmesinde de görev sahibidir. Deneysel hayvan modellerinde psikolojik streste rat beyinde nesfatin-1'in aktive edildiği gösterilmiştir (127). İntraserebroventriküler olarak enjekte edilen nesfatin-1'in dozuyla bağlantılı olarak anksiyete ve korku davranışını arttırdığı Merali ve ark. (119) tarafından tesbit edilmiştir. Nesfatin-1'in stres içindeki ratlarda kortikotropin relazing hormonu stimüle ettiği, aynı zamanda noradrenalin ve serotonini serbestleşmesini uyardığı gösterilmiştir (128).

Hofmann ve ark. (129) 18 yaş üzeri bariyatik cerrahi için hazırlanan ve konvansiyonel tedaviden yararlanmayan BMI 30-70 kg/m² olan 86 kadın hastada üzerinde klinik bir çalışma yapmışlardır. Vakalara psikometrik sorgulama testi olarak Patient Health Questionnaire (PHQ) skalası, genel anksiyete için Generalized Anxiety Disorder (GAD-7) ve PHQ-9 uygulanmıştır. Düşük ve yüksek anksiyete olarak iki grupta toplam 77 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Plazma nesfatin-1 düzeyi yüksek anksiyeteli grupta düşük anksiyeteli hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Plazma nesfatin-1 düzeyi ile total stres skoru ve depresyon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmüştür.

Ayrıca bu çalışmada BMI ile nesfatin-1 arasında pozitif korelasyon gözlenmemiştir. Hofmann ve ark. (129) çalışmalarında açlık, doyunluk, rahatlık ve stresin etkilerinin daha fazla araştırılması gerektiğini söylemişlerdir.

Yoğun egzersiz ile nesfatin-1 düzeyinin akut olarak etkilendiği belirtilmiş olmasına karşın (130, 131) akut egzersiz ile anorektik peptitler konusunda yapılan bir çalışma bulunamamıştır (97). 2010 yılında yapılan bir çalışmada ise plazma growth hormon (GH) düzeyi egzersiz ve dinlenme döneminde yüksek bulunmuş olup kortizol düzeyi ise egzersiz süresince ve 45 dakikalık dinlenme dönemi sonrasında yüksek seyretmiş, plazma insülin düzeyi ise egzersiz sonrası yüksek kalmış ve 45 dakika sonrasında da egzersiz öncesine göre yüksek bulunmuştur. Kısa süreli sıkı egzersizin glukoregülatuar hormonlar ve bu hormonların metabolitlerinin nesfatin-1 düzeyini etkilemediği anlaşılmıştır. Egzersiz sonrasındaki kortizol düzeyindeki artış gıda alımındaki artışla ilgili bulunmuştur (97).

Vücut homeostazını sağlamak ve sürdürmek amacıyla zararlı uyaranlara karşı otonom, endokrin, metabolik ve immünolojik yanıtlar oluşturmaktadır ve bu yanıtlar stres olarak isimlendirilmektedir. Organizmanın strese verdiği endokrin ve metabolik yanıt, hayatın esasını oluşturan koruyucu bir işlevdir. İnsan organizması birçok stresten etkilenir ve bu stres yanıtları cerrahlar ve anestezi uzmanları için son derece önemlidir. Bu çalışmada anestezi induksiyonu öncesi stres ve sıvı kısıtlamasının hasta kliniği, endokrin yanıtlar ve yeni bir peptid yapılı hormon olan nesfatin düzeyine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 01. 11.2012/18-02 tarih-karar no ile gerekli etik kurul izni alındıktan sonra Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP)'ne sunulmuş olup FÜBAP tarafından TF.13.03 no ile kabul edilmiştir. Bu çalışma Fırat Üniversitesi Hastanesi ameliyathanesinde Haziran-Kasım 2013 tarihleri arasında ameliyat olacak erişkin, psikiyatrik, kardiyovasküler ve metabolik bozukluğu olmayan, 18–60 yaş arası, ASA I-II risk grubunda 100 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların Fırat Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon polikliniğinde ayrıntılı anamnezleri alınıp sistemik muayeneleri yapılmıştır.

Çalışma sonrası elde edilen verilere göre yapılan testin gücü power analizi ile hesaplandı. Power analizi sonucunda %87'lik spesifikliği oluşturacak gruptaki toplam hasta sayısı 25'er kişilik gruptan oluşacak şekilde 100 hasta olarak belirlendi. Hastalar gelişigüzel iki eşit gruba ayrılıp gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu;

Grup 1 (n=50): Preoperatif aç bırakılan ve sıvı kısıtlaması yapılan grup olup, bu gruptaki hastalara preoperatif dönemde induksiyondan 4-6 saat önce sıvı kısıtlaması yapıldı.

Grup 1A (n=25): Premedikasyon yapılan grup olup, bu gruptaki hastalara midazolam, 0.07 mg/kg dozunda intramusküler (i.m) ve atropin sülfat 0.01 mg/kg dozunda intravenöz (i.v) olarak uygulandı.

Grup 1B (n=25): Premedikasyon yapılmayan grup.

Grup 2 (n=50): Preoperatif aç bırakılan ve sıvı kısıtlaması yapılmayan grup olup, bu gruptaki hastalara preoperatif dönemde induksiyondan 1 saat önce sıvı kısıtlaması yapıldı.

Grup 2A (n=25): Premedikasyon yapılan grup olup, bu gruptaki hastalara midazolam, 0.07 mg/kg dozunda i.m ve atropin sülfat 0.01 mg/kg dozunda i.v olarak uygulandı.

Grup 2B (n=25): Premedikasyon yapılmayan grup olup.

Tüm gruptaki hastalardan operasyondan 6-8 saat önce, 1 saat önce ve induksiyondan hemen önce 3-5 ml venöz kan örneği alındı. Hastalardan alınan kan

örnekleri 4000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumları alınarak çalışma gününe kadar -80°C saklandı. Serum Nesfatin-1 düzeylerine (Human Nesfatin1(Nes-1) ELISA Kit, CK-E 90098- Hangzhou Eastbiobhaerm Co. Ltd. China) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim dalı çalışma laboratuvarında ELISA (Biotek Elx-50) yöntemi ile bakıldı. Serum katekolamin (Eureka lab division, Z10110, Italy) düzeylerine Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında High-Performance Liquid Chromatography (Shimadz 4 prominen c, LC-2010HT, US) yöntemi ile bakılmıştır. Kortizol ve insülin düzeyleri Kemilüminesan yöntemi (ADVIA Centaur XP, Siemens, Germany) ile glukoz seviyeleri ise spektrometrik olarak ölçülmüştür.

Bağımsız bir araştırmacı tarafından operasyondan önce tüm hastalara durumluluk ve sürekli anksiyeteyi gösteren (STAI) State Trait Anxiety Inventory testi uygulandı. STAI testi 20’şer soruluk iki bölümden oluşmaktadır. Test soruları ve hastaların verdiği yanıtların değerlendirilmesinde kullanılan parametreler Tablo I ve Tablo II’de belirtilmiştir (71).

Operasyon odasına getirilen hastalar monitörize edilerek sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ve kalp atım hızı (KAH) kaydedildi.

2.1. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel incelemede SPSS 12.0 (The Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, ABD) programı kullanıldı. Elde edilen veriler, ortalama±SD olarak kaydedildi. Parametrik testlerin analizinde varyasyon analizi (ANOVA), gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark saptandığında post Tukey HSD testi uygulandı. Tekrarlayan ölçümlerin grup içi karşılaştırılmasında paried t testi uygulandı. Hastaların nesfatin düzeyleri ile duygu durum ve kaygı bozuklukları arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Hastaların demografik verileri

Hastaların demografik özelliklerine göre yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre gruplar arası bir farklılık gözlenmedi (Tablo 5).

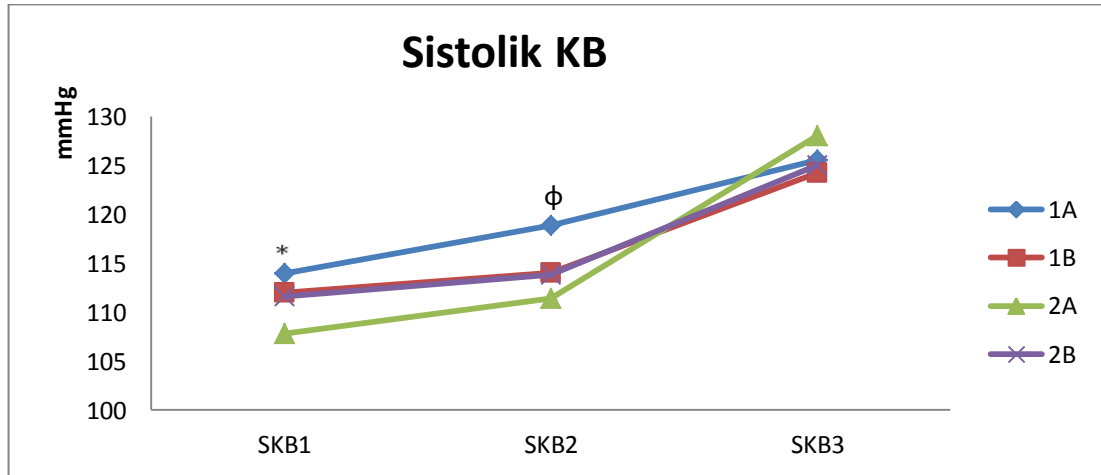
Tablo 5. Hastaların demografik verileri (ort±sd)

	Grup 1		Grup 2	
	Grup 1A (n=25)	Grup 1B (n=25)	Grup 2A (n=25)	Grup 2B (n=25)
Cinsiyet (E/K)	17/8	16/9	17/8	17/8
Yaş (yıl)	30,16±10,78	32,84±12,12	26,48±5,59	27,72±7,80
Ağırlık (kg)	73,32±9,24	67,80±7,83	70,36±6,89	73,00±9,26

3.2. Hastaların hemodinamik değişiklikleri

3.2.1. Sistolik kan basıncı sonuçları

Gruplar arası değerlendirmede dönemsel olarak istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Grup içi değerlendirmede ise tüm gruplar için 1. döneme göre 3. dönemdeki değerlerin istatistiki olarak anlamlı yükseldiği ($p<0,05$) ve grup 1A hariç diğer gruplarda gene 2. döneme göre 3. dönemdeki SKB ölçümlerinin istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Şekil 7) (Tablo 6).



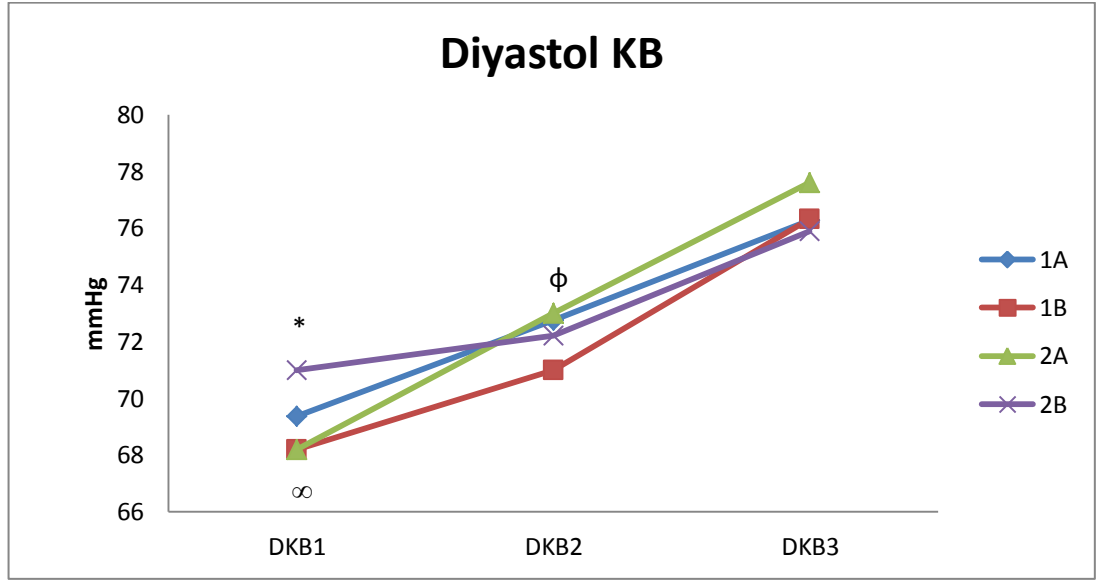
Grup içi: * → Grup 1A, 1B, 2A, 2B → Sis1-Sis3 φ → Grup 1B, 2A, 2B → Sis2-Sis3

Şekil 7. Gruplar arası sistolik kan basıncı sonuçları

3.2.2 Diyastolik kan basıncı sonuçları

DKB değerlendirilmesinde dönemsel olarak istatistiki anlamlı değişiklik görülmezken ($p>0,05$), grup içi değerlendirilmede DKB'nın 2. dönemdeki değerleri tüm gruplar için 1. döneme göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Ayrıca grup1B'de 3. dönemdeki değer 2. döneme göre ve grup2A'da 2. dönemdeki değer 1. döneme göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 8) (Tablo 6).

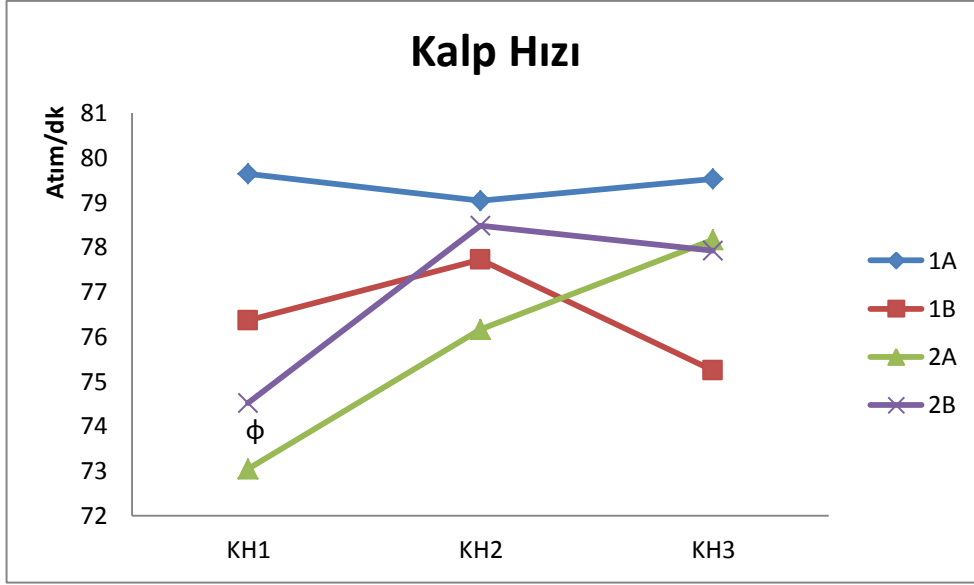


Grup içi: *→ Grup1A,1B,2A,2B→ Dia1-Dia3 φ→Grup1B→ Dia2-Dia3 ∞→Grup2a→Dia1-Dia2

Şekil 8. Gruplar içi diyastolik kan basıncı sonuçları

3.2.3. Kalp hızı

Gruplar arası değerlendirmede dönemsel olarak istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Grup içi değerlendirmede ise yalnızca KAH yönünden dönem 1'e göre dönem 2'deki değerlerin istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Şekil 9) (Tablo 6).



Grup içi: φ → Grup 2A,2B → KH1-KH2

Şekil 9. Gruplar içi kalp hızı sonuçları

Tüm gruplar arasında yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre hastaların sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı değişimlerini içeren hemodinamik parametreleri Tablo 6'da özetlemiştir.

Tablo 6. Hastalardaki hemodinamik değişiklikler (ort±sd)

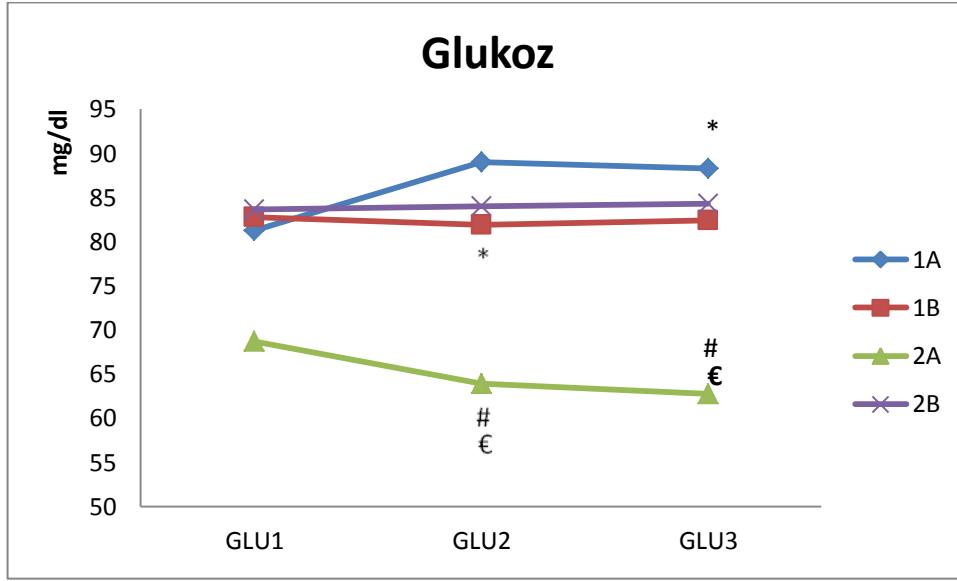
Dönem		Grup 1		Grup 2	
		Grup 1A (n=25)	Grup 1B (n=25)	Grup 2A (n=25)	Grup 2B (n=25)
Sistolik	1	113,96±12,10*	112,00±11,18*	107,80±10,51*	111,60±7,46*
Kan	2	118,84±13,67	114,00±8,03 ^φ	111,40±9,41 ^φ	113,80±10,82 ^φ
Basıncı	3	125,56±11,80	124,24±8,83	128,04±13,22	125,00±8,83
Diyastolik	1	69,36± 7,17	68,20± 9,00	68,20± 8,88 ^{&}	71,00± 7,50
Kan	2	72,76± 10,74	71,00± 8,03	73,00± 7,77	72,20± 6,62
Basıncı	3	76,28± 8,65	76,32± 8,57	77,60± 10,17	75,88± 6,85
Kalp Hızı	1	79,64± 9,30	76,36± 9,18	73,04± 5,70 ^{&}	74,52± 7,26 ^{&}
(atım/dk)	2	79,04± 13,47	77,72± 7,19	76,16± 6,23	78,48± 9,06
	3	79,52± 10,13	75,24± 13,89	78,16± 10,12	77,92± 11,60

Dönem 1; İndüksiyondan 6 saat önce, 2; İndüksiyondan 1 saat önce, 3; İndüksiyondan hemen önce. * p<0,05 Dönem 1 ile Dönem 3 arasında. & Dönem 1 ile Dönem 2 arasında. ^φ p<0,05 Dönem 2 ile Dönem 3 arasında.

3.3. Biyokimyasal değişiklikler

3.3.1. Serum Glukoz

Gruplar arası değerlendirmede 2. dönemdeki sonuçlar grup 1A'da aynı dönemde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). 3. döneme ait değerlendirmede ise grup 1A'da grup 2A'ya göre, grup 1B'de grup 2A'ya göre ve grup 2B'de grup 2A'ya göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 10).

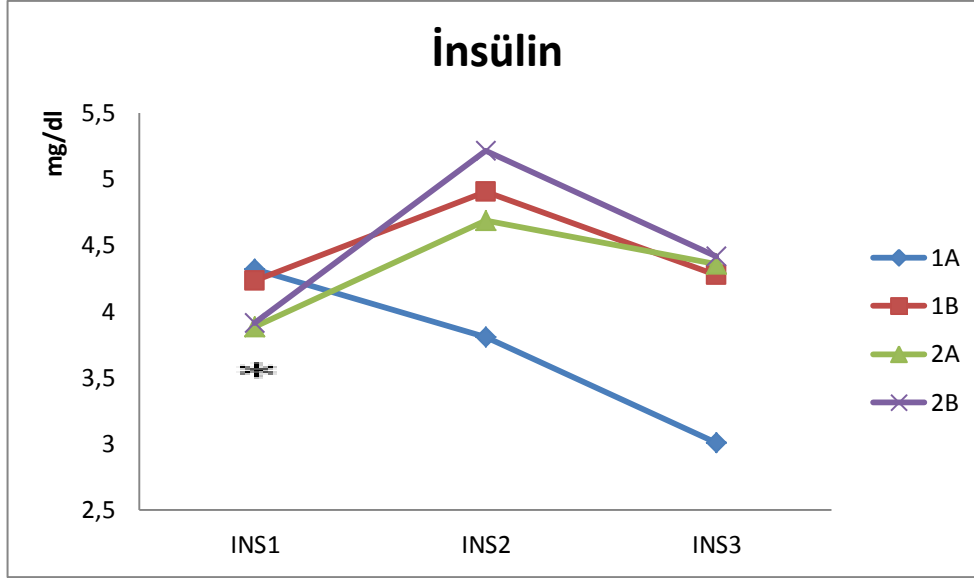


Gruplar Arası: Glukoz2 → * 1A-2A, # 1B-2A, € 2A-2B Glukoz3 → *1A-2A, #1B-2A, €2A-2B

Şekil 10. Gruplar arası glukoz sonuçları

3.3.2. Serum İnsülin

İnsülin düzeyi grup 2A'da 1. döneme göre 2. dönemde istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Gruplar arası ve grup içi değerlendirmede istatistiki olarak değişiklik bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 11).

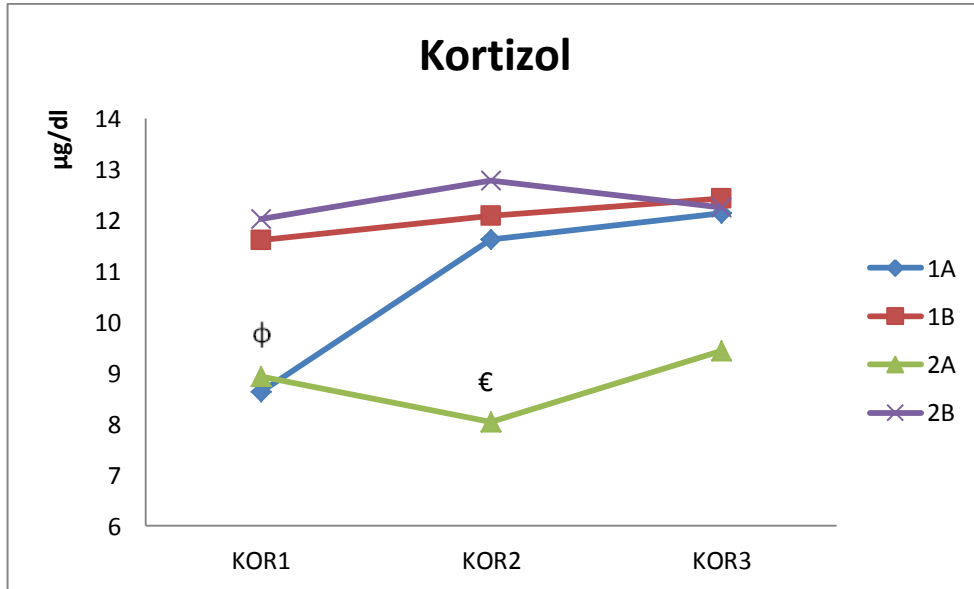


Grup içi: *Grup 2A → Ins1-Ins2

Şekil 11. Gruplar içi insülin sonuçları

3.3.3. Serum Kortizol

Gruplar arası değerlendirmede grup 2A'ya göre grup 2B'deki kortizol düzeyi istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Grup içi değerlendirme yapıldığında yalnızca grup 1A'daki 2. ve 3. dönem değerlerinin 1. döneme göre istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) (Şekil 12).



Gruplar Arası: € → Grup2A-Grup2B **Grup içi:** φ → Grup1A → Kor1-Kor2, Kor1-Kor3

Şekil 12. Gruplar arası ve grup içi kortizol sonuçları

3.3.4. Serum Katekolamin

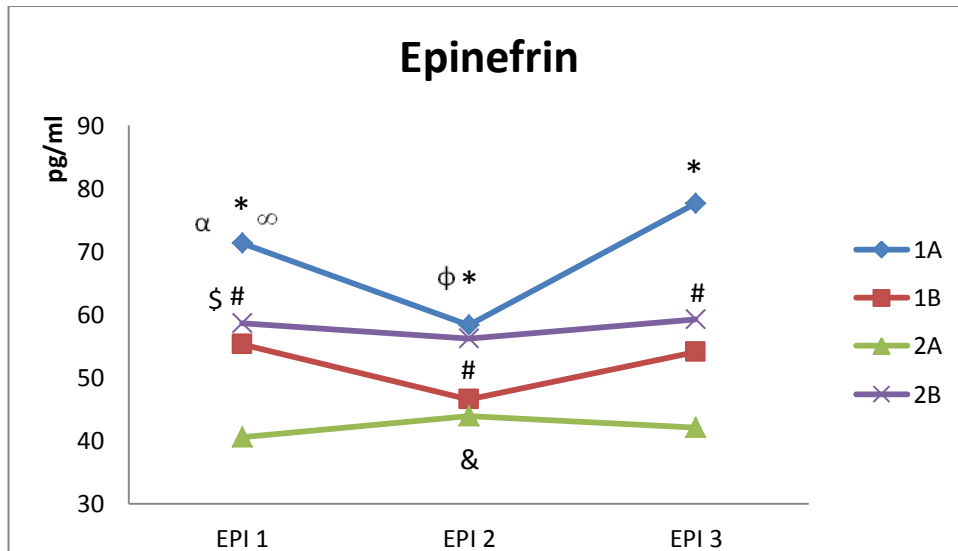
3.3.4.1. Serum Epinefrin

Gruplar arası değerlendirme yapıldığında 1. dönemdeki epinefrin değerleri diğer gruplara göre grup 1A'da istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğu tesbit edilmiştir ($p<0,05$).

Aynı şekilde 2. dönemdeki epinefrin değerlerinin grup 1A'da, grup 1B ve grup 2A'ya göre yüksek seyrettiği, grup 2B'deki değer grup 1B'ye göre yüksek olduğu, gene grup 2B'deki değer grup 2A'ya göre daha yüksek olmasının istatistiki olarak anlamlı olarak değerlendirildiği görülmüştür ($p<0,05$). Ayrıca 3.döneme ait epinefrin değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesinde grup 1A'daki değer diğer grupların tümüne göre istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğu ($p<0,05$) ve aynı şekilde grup 1B'deki değer grup 2A'ya göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Grup içi değerlendirme yapıldığında grup 1A ve grup 1B'de 1. döneme göre 2. dönemdeki epinefrin düzeyinin istatistiki olarak anlamlı şekilde düşme gösterdiği ve grup 2A'da ise 2. dönem değerinin 1. döneme göre istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Ayrıca 1. döneme göre 3. dönemdeki sonuçların grup 1A'da istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 13).



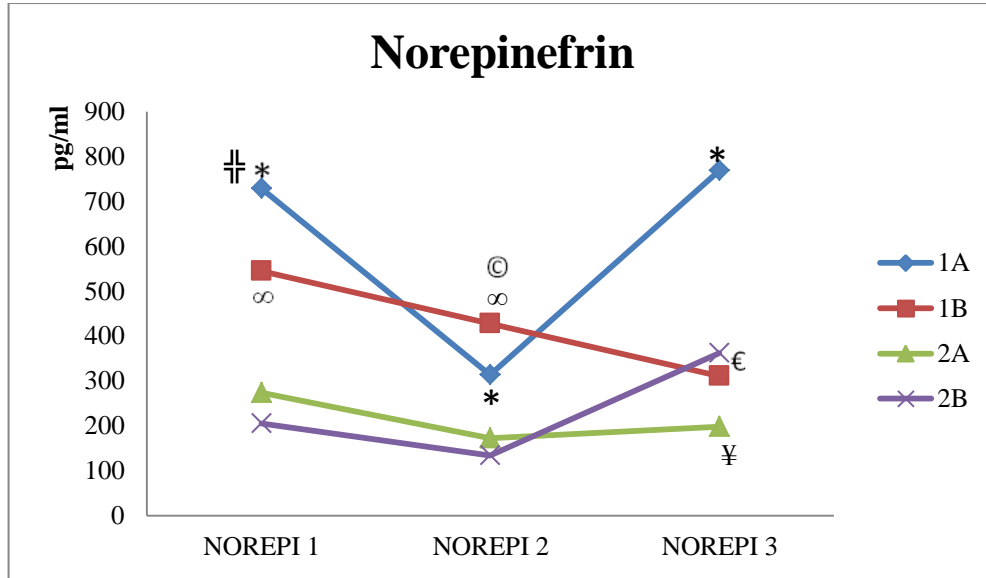
Gruplar arası: Epi1 → * 1A - 1B, 2A, 2B # 1B-2A, 2A-2B Epi2 → * 1A - 1B, 2A # 1B-2B & 2A-2B Epi3 → * 1A-1B, 2A, 2B # 1B-2A, 2A-2B

Grup içi: α Grup 1A, 1B, 2A → Epi1-Epi2 φ Grup 1A, 1B, 2A → Epi2-Epi3 ∞ Grup 1A → Epi1-Epi3

Şekil 13. Gruplar arası ve grup içi epinefrin sonuçları

3.3.4.2. Serum Norepinefrin

Gruplar arası değerlendirilmede tüm dönemlerde grup 1A'daki norepinefrin değeri istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p<0,05$), grup 1B'deki değer 1. ve 2. dönemlerde 2A ve 2B gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Gene 3. dönemdeki ölçümlerde ise grup 1A'ya göre grup 1B'de ve grup 2B'ye göre grup 2A'daki norepinefrin düzeyleri istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Grup içi değerlendirme yapıldığında tüm gruplarda 1. döneme göre 2. dönemde anlamlı düşme ($p<0,05$) bulunurken 2. döneme göre ve 3. dönemdeki norepinefrin değerleri grup 1B hariç istatistiki olarak anlamlı yükselme göstermiştir ($p<0,05$) (Şekil 14).



Gruplar arası: * Grup 1A-1B, 1A-2A, 1A-2B → Nor1-2-3 ∞ Grup 1B-2A, 1B-2B → Nor1-2

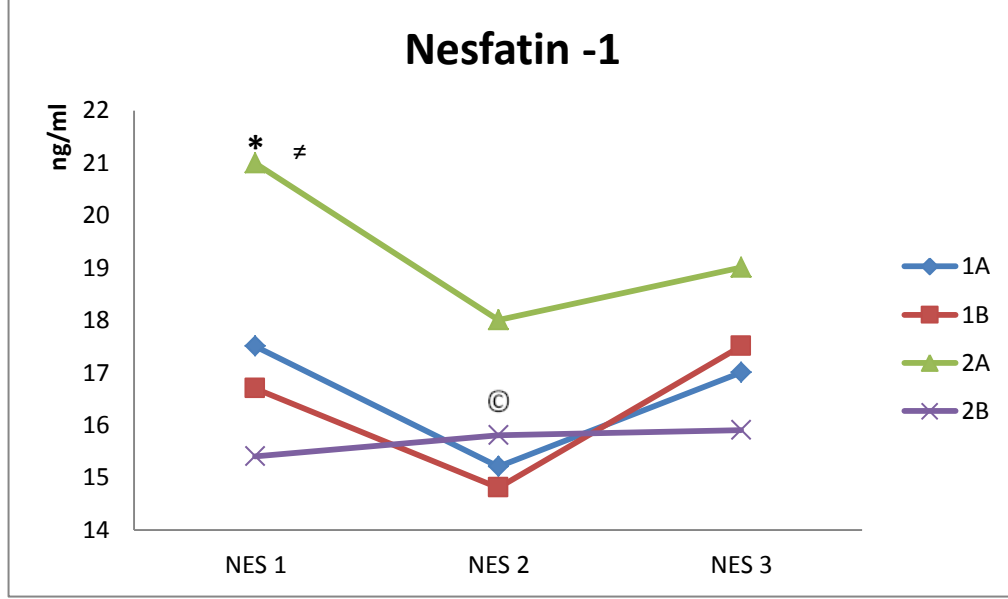
¥ Grup 1B-2A → Nor3 € Grup 2A-2B → Nor3

Grup içi: ‡ Grup 1A, 1B, 2A, 2B, Nor1-Nor2, Nor1-Nor3 © Grup 1A, 1B, 2A, 2B, Nor2-Nor3

Şekil 14. Gruplar arası ve grup içi norepinefrin sonuçları

3.3.5. Serum Nesfatin-1

Gruplar arası değerlendirmede yalnızca grup 2A değerinin grup 2B'ye göre anlamlı yüksek olduğu ($P<0,05$), grup içi değerlendirmede ise grup 2A'daki nesfatin1 düzeyinin 2. dönemde ve grup1A'daki nesfatin1 düzeyinin ise 3. dönemde 2. dönemdeki değerine göre istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Şekil 15).



Gruplar arası:* Grup 2A-2B **Grup içi:** ≠ Grup 2A →Nes1-Nes2 © →Grup 1A →Nes2-Nes3

Şekil 15. Gruplar arası ve grup içi Nesfatin-1 sonuçları

Tüm gruplar arasında yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre hastaların biyokimyasal parametrelerindeki değişimler Tablo 7'de özetlemiştir.

Tablo 7. Hastalarda elde edilen biyokimyasal değişiklikler (ort±sd)

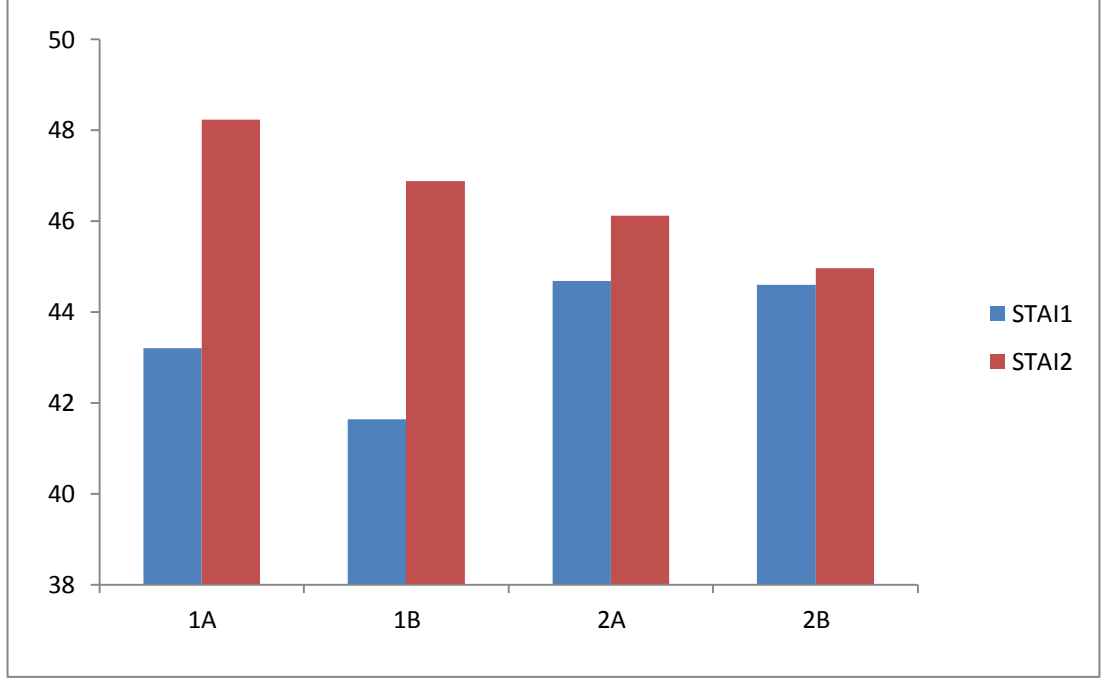
	Dönem	Grup 1		Grup 2	
		Grup 1A	Grup 1B	Grup 2A	Grup 2B
		(n=25)	(n=25)	(n=25)	(n=25)
Nesfatin 1 (pg/ml)	1	17,64 ±10,25	16,63±3,54	21,08± 6,20 [∞]	15,41± 2,64
	2	15,24± 6,11 ^Ω	14,86± 2,55	18,10± 7,60	15,88± 3,57
	3	17,78± 7,86	16,86± 6,41	19,22± 9,37	15,95± 3,63
Epinefrin (pg/ml)	1	70,67± 17,90 [*]	55,42± 7,35 [∞]	40,60± 5,93 ^{&∞Σ}	58,74± 6,75
	2	57,76±18,42 ^{*Ω}	46,21± 8,98 ^Ω	43,98± 6,60 ^Ω	56,20± 11,22 [⊙]
	3	76,79± 16,61 [*]	54,14± 8,12	42,14± 6,69 ^{&}	59,38± 7,95
Norepinefrin (pg/ml)	1	708,87±184,31 ^{*Σ}	557,28	273,08±92,57 ^Σ	205,00±56,33 ^Σ
	2	314,68±84,82 ^{*Ω}	430,36±147,21 ^α	172,40±38,33 ^Ω	133,44±30,15
	3	753,48±188,72 [*]	307,92 ±97,28	198,32±55,90 ^{&}	361,64±165,63
Kortizol (µg/dl)	1	8,85±5,20	11,61± 5,61	8,93±5,57 ^{∞Σ}	12,03± 4,25
	2	11,67± 5,02	12,09± 4,90	8,03±5,01	12,78± 4,58 [⊙]
	3	12,24± 5,35	12,42± 6,63	9,44±5,89	12,25± 4,21
Glüköz (mg/dl)	1	88,60± 29,55	82,44± 20,03	68,68± 22,00	83,64± 23,27
	2	88,36 ±28,27	82,04± 26,67	63,92± 22,27 [#]	84,04± 15,75
	3	81,68± 29,55	82,12± 17,87	62,76± 27,14 [#]	84,32± 17,08
İnsülin (mg/dl)	1	4,22±3,65	4,31±3,24	3,88±2,70 [∞]	3,91±2,86
	2	3,74±3,23	5,00±3,45	4,68±2,62	5,21±4,64
	3	3,08±2,17	4,24±2,38	4,35±2,86	4,41±3,67

Dönemler 1; İndüksiyondan 6 saat önce, 2; İndüksiyondan 1 saat önce, 3; İndüksiyondan hemen önce. Gruplar arası aynı dönem içerisinde karşılaştırıldığında; p<0,05 * Grup 1A ile 1B, 2A ve 2B; # Grup 2A ile 1A, 1B ve 2B; α Grup 1B ile 2A ve 2B; & Grup 2A ile 1B ve 2B; ⊙ Grup 2B ile 1B ve 2A. Grup içi dönemler arası karşılaştırıldığında; p<0,05^Σ Dönem 1 ile Dönem 2 ve 3 arasında. ∞ Dönem 1 ile Dönem 2 arasında. Ω Dönem 2 ile Dönem 3 arasında.

3.3.4. STAI testi (durumluluk ve sürekli kaygı ölçeği) sonuçları

STAI testi için yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre elde edilen değerlerin gruplar arasında STAI-1 değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlılık olmamasına rağmen grup 2A'da en yüksek ve grup 1B'de en düşük olduğu tesbit edilmiştir (p>0.05).

STAI-2 değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlılık olmamasına rağmen gruplar arasında grup 1A'da en yüksek iken grup 2B'de en düşük olduğu görülmüştür (p>0,05) (Şekil 16).



Şekil 16. Gruplar arası STAI testi sonuçları

4. TARTIŞMA

Vücut homeostazını devam ettirmek amacıyla zararlı uyaranlara karşı endokrin, otonom, metabolik ve immünolojik yanıtlar vermektedir. Vücudun bu yanıtları yaşamın esasını oluşturan koruyucu bir işlevdir (1,2).

Ameliyat olmak ve anestezi başlı başına metabolik ve hormonal değişikliklere neden olmaktadır. Ameliyatta vücudun yanıtı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile hipofizden katabolik ve immüsupresif hormonların salınımının artmasıyla karakterizedir (3). Bu yanıt, ameliyatın büyüklüğü, süresi, ameliyat sırasında kaybedilen kan miktarı ve ameliyat sonrasında hissedilen ağrının derecesi ile de doğrudan ilişkilidir (4).

Preoperatif değerlendirme, cerrahi olan veya olmayan girişimler için uygulanacak anestezi öncesinde anesteziyoloğun sorumluluğunda olan bir klinik incelemedir (15). Değerlendirme sonuçlarına göre hastanın fiziksel ve psikolojik durumu belirlenir, operasyon gününe kadar hangi ilaçlara devam edeceğine, hangilerinin ne zaman kesilmesi gerektiğine karar verilir böylece medikal durumu optimal hale getirilmeye çalışılır ve anestezi riski saptanır. Bütün bunların amacı hastanın hem anestezi hem de cerrahi açıdan güvenli bir şekilde ameliyat olmasını sağlamaktır (18).

Preoperatif değerlendirmede hastanın korku ve anksiyetesi açıkça sorgulanmalıdır. Hastanın daha önceki olumlu ya da olumsuz deneyimleri, hastanın anksiyetesi ve korkusunun anlaşılmasına yardımcı olabilir. Hastanın yapılacak girişimin korkuları ve anksiyetesi nedeniyle sedasyon ve anestezi altında yapılmasını istediği durumlar karşımıza sıklıkla çıkmaktadır (16). Preoperatif dönemde hastaların bilgilendirilmesinin anksiyete ve analjezik gereksinimini azalttığı, memnuniyeti artırdığı gözlenmiştir (20, 21).

Anestezi hazırlığının önemli noktalarından birini elektif cerrahi girişim uygulanacak hastalara açlık uygulaması oluşturmakta ve genellikle kabul gördüğü gibi rutin olarak uygulanmaktadır (6).

Açlık ve operasyon günü operasyon saatine kadar aç olarak bekleme süreci hastayı metabolik, fizyolojik ve psikolojik olarak sıkıntıya sokabilmektedir (7). Bu nedenle perioperatif uygun yönetim için, olası preoperatif açlık süresinin kabul edilebilir güvenilir sınırlar içerisinde mümkün olduğu kadar kısa tutulmasının önemli

olduğu bilinmektedir. Operasyondan üç saat öncesine kadar su içilmesine izin verilmesinin, katı kurallar halinde uygulanan gece boyu süren ve operasyon öncesine kadar olan açlık uygulamasına oranla gastrik içeriği artırmadan preoperatif susuzluk hissi ve anksiyeteyi azalttığı, kişilerin kendilerini daha iyi hissetmelerini sağladığı, ancak metabolizma ya da karbonhidrat rezervleri üzerine etkili olmadığı belirtilmiştir (8-11).

Bu çalışmada anestezi indüksiyonu öncesi stres ve sıvı kısıtlamasının hasta kliniği, endokrin yanıtlar ve yeni bir peptid yapılı hormon olan nesfatin-1 düzeyine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda öncelikle tüm vakalara bireyin kendi kendine yanıtlayabileceği, uygulanması kolay bir ölçek olan Durumluluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği (STAI 1- STAI 2) (72) testi uygulanmıştır. Bu çalışmamızda preoperatif STAI testi için yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi. Taşdemir ve ark. (132) yaptıkları çalışmalarında preoperatif dönemde anksiyetenin postoperatif anksiyeteden belirgin olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir. Postoperatif anksiyete skorunu yaklaşık olarak 37 iken preoperatif dönemde anksiyete skoru yaklaşık olarak 40 bulmuşlar, yine Domar ve ark. (133) yaptıkları çalışmada preoperatif anksiyete skorunu ortalama 45 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızdaki preoperatif anksiyete skoru ortalama 44 olarak bulundu. Bu da diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bir benzerlik göstermektedir.

Ameliyat kararı ve bekleme süreci çoğu hastada tedaviyi aksatmayacak ölçüde anksiyeteye neden olabilmekte, genel olarak cerrahi hastalarının %5'inde tedavi reddine neden olacak düzeyde anksiyete olduğu belirlenmiştir (24). Aslan ve ark. (35) çalışmasında hasta, ameliyat olacağını bildiği ve sonrasında bilmediği için korkabilir ve anksiyete duyabilir şeklinde bu konuyu vurgulamıştır.

Anksiyete organizmada çeşitli metabolik ve hormonal değişimlere neden olur. Pituiter-hipotalamik ve adrenal-kortikal sistemi olduğu kadar, sempato-adrenal yolu da aktive eder. Bunun sonucu olarak da mukus ve tükürük gibi sekresyonlarda, gastrik asiditede, gastrointestinal tonus ve motilitede ve katekolamin salınımında artışlar görülür (37).

Çalışmamızda sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı değişimlerini içeren hemodinamik değişiklikler için yapılan istatistiksel analize göre anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri tüm gruplarda 3. dönem olarak belirttiğimiz indüksiyondan hemen önce belirgin olarak artmıştır. Gruplar arası kalp atım hızı değerlerinde dönemsel olarak istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen grup içi değerlendirmede 2. dönem olarak belirttiğimiz indüksiyondan 1 saat önce belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu durum ameliyatın getirdiği stresin en üst düzeye çıktığının göstergesidir. Çalışmamızda premedikasyon yapılması bunu üst düzeyde engelleyememiştir.

Strese yanıt olarak hipotalamus üzerinden salgılanan hipofiz hormonları ve paralel olarak artan sempatik aktivite, vücudun hemodinamik ve metabolik anlamda yeni bir denge durumuna geçmesine yol açar. Bu nedenle kalp dakika volümü ve doku perfüzyonu artırılmakta ve vücut ısısı yükselmektedir. Ayrıca karşı düzenleyici dediğimiz kortizol, adrenalin ve glukagon gibi insüline ters etkiler gösteren hormonların artışıyla kan glukozu yükseltilmekte; glikoliz, glukoneogenez, lipoliz artmaktadır. Artmış vasopressin ve aldosteron da sodyum ve su tutulumunu sağlayıp potasyum atılımını artırarak homeostaza katkıda bulunmaktadır (77).

Çalışmamızdaki serum insülin düzeyleri; gruplar arası ve grup içi değerlendirmede istatistiki olarak anlamlı değişiklik göstermemekle beraber serum glukoz düzeyleri, gruplar arası ve dönemlere göre grup 1A (aç bırakılan, sıvı kısıtlaması yapılan ve premedikasyon yapılan grup) da diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermiştir. Preoperatif aç bırakılan, sıvı kısıtlaması ve premedikasyon yapılan grupta glukoz düzeylerinin yüksekliği muhtemel sıvı kısıtlamasının oluşturabileceği anksiyeteye bağlı olabilir. Zira çalışmamızda anksiyetenin belirgin göstergeleri kabul edilen serum epinefrin ve norepinefrin düzeyleri grup içi ve dönemlere (operasyondan 6 saat önce, 1 saat önce ve indüksiyondan hemen önce) göre değişkenlik göstermekle beraber serum epinefrin düzeyi en belirgin olarak grup 1A'da tüm dönemlere göre anlamlı yüksek bulunurken, grup 2B (aç, sıvı kısıtlaması olmayan ve premedikasyon yapılmayan grup) de en düşük seviyeye sahipti. Serum norepinefrin düzeyleri 2. dönem hariç tüm dönemlerde en yüksek şekilde seyretti. Hastanın premedikasyon yapılarak ya da yapılmayarak ameliyathaneye gönderilmek için hazırlığının başlaması en büyük

değişim nedeni olarak görülmektedir. Bu klinik ve laboratuvar bulguların varlığı, hastanın durumunu açıkça ortaya koymaktadır.

Katekolaminlerin stres yanıtta önemli fizyolojik etkileri vardır. Travmanın hemen peşinden gelişen hipermetabolik tablodan adrenerjik aktivite sorumludur. Major katekolamin olan epinefrin ve norepinefrin, travmadan sonraki ilk dakika içinde plazmadaki normal düzeyinin birkaç katına çıkar (77, 85).

Katekolaminler; çeşitli hücre popülasyonlarını metabolik, hormonal ve hemodinamik olarak etkiler. Katekolamin salınımına yol açan çok sayıda uyarıcı vardır. Bunlar, hipovolemi, hipoglisemi, hipoksemi, ağrı ve korku gibi faktörlerdir. Katekolamin salınımıyla en iyi korelasyonu hipovolemi gösterir. Katekolaminler karaciğerde glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenezi aktive eder. Bunun da nedeni insülini düşürüp glukagonun yükselmesini sağlamasıdır (77, 79, 85, 86).

Çalışmamızda serum kortizol düzeyleri önce yapılan bazı çalışmalarla tezat teşkil etmekteydi. Zira serum kortizol düzeyinin grup 1A'da artması olası bir sonuç olmasına rağmen gruplar arası değerlendirmede grup 2B'de en yüksek olarak bulundu. Buna göre serum kortizol seviyesini arttırmada premedikasyonun yapılmayışı sebep olarak gösterilebilir. Zira çalışmamızda premedikasyon yapılmayan 1B (aç, sıvı kısıtlaması yapılan ve premedikasyon yapılmayan grup) grubundaki kortizol değerleri 2B ile benzerlik göstermektedir. Görüleceği gibi stres zamanı olarak görülen dönemde kortizol ve glukozun tam bir paralel gidişat göstermesinin nedeni sıvı kısıtlanması stresi yanında premedikasyon yapılmamasıdır.

Gerek fiziksel gerekse psikolojik kökenli streslerin ACTH'ı ve dolayısıyla kortizolü büyük ölçüde arttırdığı bilinmektedir (81). Kortizol salınımını, cerrahi uyarı, anestezi, pisişik ve emosyonel streslerin arttırdığı bilinmektedir (77).

Kortizol, metabolizmanın major efektörüdür. Epinefrin ve glukagonun etkilerini potansiyelize ederek hiperglisemiye neden olur. Karaciğerde glukoneogenezi aktive eder. Periferde yağ dokusu ve kaslarda insülinin reseptörlerine bağlanmasını engeller. İskelet kasında proteolizi indükler ve laktat salınımını artırır. Protein katabolizması sonucu oluşan aminoasitler ve artmış yağ metabolizması sonucu ortaya çıkan yağ asitleri karaciğerde glukozla dönüştürülmek üzere glukoneogenezde kullanılır. Kortizolün yağ dokusundaki net etkisi lipoliz ve glukoz alınımının baskılanmasıdır. Tüm bu proseslerin sonucunda kan glukozu

yükselerek hayati organlara gerekli enerjiyi sağlamaya çalışır. Kortizol ayrıca katekolaminlerin salınım ve etkisini artırarak kardiyovasküler stabiliteyi sağlamaya yardımcı olur (74, 77, 83).

Çalışmamızda serum nesfatin1 düzeyleri; yalnızca preoperatif aç bırakılan ve sıvı kısıtlaması yapılmayıp premedikasyon yapılan hastaların yer aldığı grup 2A (aç, sıvı kısıtlaması olmayan ve premedikasyon yapılan grup)'da grup 2B'ye göre anlamlı yüksek olduğu, grup içi değerlendirmede ise grup 2A'daki nesfatin1 düzeyinin 2. dönemde ve grup1A'daki nesfatin1 düzeyinin ise 3. dönemde 2. dönemdeki değerine göre istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda sıvı kısıtlaması yapılmayıp premedikasyon yapılan grup olan grup 2A'da Nesfatin-1 düzeyinin yüksekliği serum glukoz düzeyi ve anksiyete ile ilişkili şeklinde değerlendirilmiştir. Li ve ark. (111) ratlarda ve diabetik insanlarda plazma nesfatin-1 düzeyinin glukoz düzeyi ile ters korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda nesfatin-1 düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu grup olan grup 2A'daki glukoz düzeyleri diğer gruplara göre en düşük seyretmekteydi. Su ve ark. (104) Nesfatin-1 antihiperглиsemik özellik gösterdiği ve periferik nesfatin-1'in glukoz hemostazında etkin rolü olduğu belirtilmiştir.

Li ve ark. (112) nesfatin-1 glukoz metabolizmasının doğrudan periferik mekanizmayla insülin sekresyonunda artış yaparak ve aynı zamanda AKT (protein kinaz B) fosforilasyonu ve GLUT4 membran translokasyonu ile insülin sensitivitesini iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerde değiştirerek etkiler. Periferik nesfatin-1'in glukoz metabolizmasına etkisinin karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası üzerinden etkilediği şeklinde olduğu belirtilmiştir.

Foo ve ark (94) çalışmalarında iv. verilen nesfatin-1'in doza ve zamana bağlı olarak hiperglisemik ratların (tip2 DM) kan glukoz düzeyini düşürdüğünü göstermekle beraber yapılan başka bir çalışmada glukozun intraperitoneal olarak verilmesinden 30 dakika sonra nesfatin-1 düzeyinin düştüğü de gösterilmiştir. Su ve ark. (12) nesfatin-1 yemek alımı üzerine santral etkili iken antihiperглиsemik etkisinin periferik etkiyle oluştuğu tespit edilmiştir. Nesfatinin antihiperглиsemik etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekle birlikte insülin sinyal yoluyla etkileşim gösterdiği tahmin edilmektedir.

Merali ve ark. (119) nesfatin-1'in davranış stresi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Goebel ve ark. (89) nesfatin-1'in emosyonel ve davranışsal durumların düzenlenmesinde de görev sahibi olup deneysel hayvan modellerinde psikolojik strese rat beyninde nesfatin-1'in aktive edildiğini göstermişlerdir. İntraserebroventriküler olarak enjekte edilen nesfatin-1'in dozuyla bağlantılı olarak anksiyete ve korku davranışını arttırdığı Merali ve ark. (119) tarafından tesbit edilmiştir.

Hofmann ve ark. (129) yaptıkları çalışmalarında plazma nesfatin-1 düzeyi yüksek anksiyeteli grupta, düşük anksiyeteli hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Plazma nesfatin-1 düzeyi ile total stres skoru ve depresyon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada BMI ile nesfatin-1 arasında pozitif korelasyon gözlenmemiştir. Hofmann ve ark. (129) çalışmalarında açlık, doyumluk, rahatlık ve stresin etkilerinin daha fazla araştırılması gerektiğini söylemişlerdir. Hofmann ve ark.'nın (129) sonuçları çalışmamızla tezat teşkil etmekle beraber Günay ve ark. (120) genel anksiyete durumu olan normal kilodaki erkeklerde yaptıkları çalışmalarında ise nesfatin-1 düzeyinin düşük olduğunu belirtilmişlerdir. Ayrıca Yoshida ve ark. (128) nesfatin'in stres ile stimüle olabileceğini ve hem santral hemde periferik cevaba yol açabileceğini belirtmişlerdir. Bu sonuçlara göre açlık ve sıvı kısıtlamasının varlığı kaygıyı arttırmakta ve premedikasyon işlemi yanında hastanın ameliyathaneye servisten transferinin başlaması en önemli etken olarak ortaya çıkmaktadır. Nesfatin-1'de bu periyoda STAI 1 ile uyumlu bir gidişat göstermiştir. Nesfatin-1 ve anksiyete arasında negatif veya pozitif bir korelasyon olduğu net olarak söylenememektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada;

1-Ameliyatın preoperatif anksiyeteye neden olduğu,

2-Sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin tüm gruplarda 3. dönem olarak belirttiğimiz indüksiyondan hemen önce, kalp hızı değerlerinin ise 2. dönem olarak belirttiğimiz indüksiyondan 1 saat önce belirgin olarak arttığı,

3-Serum insülin düzeylerinin, gruplar arası ve grup içi değerlendirmede istatistiksel anlamlı değişiklik göstermemekle beraber serum glukoz düzeylerinin, grup 1A'da diğer gruplara göre daha yüksek olduğu ve bunun muhtemel sıvı

kısıtlamasının oluşturabileceği anksiyeteden kaynaklandığı, glukoz ve insülin arasındaki bu tersine korelasyonun premedikasyondan ziyade sıvı kısıtlamasının getirdiği stresten ağırlıklı olarak etkilendiği,

4-Anksiyetenin belirgin göstergeleri kabul edilen serum epinefrin ve norepinefrin düzeyleri dönemlere göre değişkenlik göstermekle beraber serum epinefrin düzeyi en belirgin olarak grup 1A'da tüm dönemlere göre anlamlı yüksek bulunmuş olup, grup 2B'de en düşük seviyede olması ve serum norepinefrin düzeylerinin 2. dönem hariç tüm dönemler için en yüksek seyretmesinin sıvı kısıtlamasının önemli göstergesi olduğu,

5-Serum kortizol düzeylerinin grup 2B'de en yüksek olmasında premedikasyon yapılmayışının önemli bir sebep olabileceği yanında, kortizol ve glukoz değerlendirilmeleri arasında dönemsel bir uyum bulunduğu,

6-Nesfatin-1 ve insülin arasında 2. ve 3. dönemlerde tam bir tersine uyum gözlenirken, bu durumun glukozun dönemsel değişimine paralel olması yanında, nesfatin-1'de bu dönemde STAI 1 kaygı testi ile de uyumlu bir gidişatın olduğu ve nesfatin-1 ile anksiyete arasında negatif veya pozitif bir korelasyonun varlığı için tam olarak açıklanamadığı fakat bunun glukoz seviyeleri ile doğru orantılı olabileceği ve

7-Bulgularımıza göre klinik ve endokrin yanıtlarla beraber hastalardaki stres varlığının en üst düzeydeki yansımasının hemen indüksiyon öncesi döneme rastladığı görülmektedir. Gelecekte akut ve kısa dönemli stres oluşturan benzer durumlar için daha ileri ve ayrıntılı çalışmalarla (anksiyete ile nesfatin arasındaki patofizyolojik mekanizmaların) aydınlatılabilmesi halinde, klinikte nesfatin ile ilişkili tedavi yaklaşımlarının da denenebileceği kanaatine varılmıştır.

5. KAYNAKLAR

1. Kayhan Z (ed). Metabolik/Endokrin Sistem ve Anestezi. Klinik Anestezi. Logos yayıncılık, Ankara: 2004; 16: 406- 416.
2. Misiolek H, Wojcieszek E, Dyaczynska-Herman A. Comparison of influence of thiopentone, propofol and midazolam on blood serum concentration of noradrenaline and cortisol in patients undergoing non-toxic struma operation. Med Sci Monit 2000; 6: 319- 324.
3. Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, et al. Neuroendocrine Stres Response and Heart Rate Variability: A Comparison of Total Intravenous Versus Balanced Anesthesia. Anesth Analg 2005; 101: 1700- 5.
4. Nishiyama T, Yamashita K, Yokoyama T. Stres hormone changes in general anesthesia of long duration: isoflurane- nitrous oxide vs sevoflurane- nitrous oxide anesthesia. J Clin Anesth 2005; 17: 586- 591.
5. Derbyshire DR, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. Br J Anaesth 1984; 56: 725-739.
6. Lindahl, Sten G.E. Not only towards enhanced preoperative comfort. Anesthesia and Analgesia.2001; 93: 1091-1092.
7. J. Diks, D.E.C. van Hoorn, R.J. Nijveldt, P.G. Boelens, Z. Hofman, H. Bouritius, et al. Preoperative fasting: an outdated concept? J Parenter Enteral Nutr 2005; 29: 298-30
8. Henriksen MG, Hessov I, Dela F, Hansen HV, Haraldsted V, Rodt SA. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. Acta Anesthesiol Scand 2003; 47: 191-199.

9. J. Nygren, A. Thorell, M. Lagerkranser, C. Almström, F. Hammargvist, O. Ljungqvist. Safety and patient well-being after preoperative oral intake of carbohydrate rich beverage. *Clinical Nutrition* 1996; 15:30-30.
10. Splinter WM, Schaefer JD. Ingestion of clear fluids is safe for adolescents up to 3 h before anesthesia. *Br J Anaesth.* 1991; 66: 48-52.
11. Read MS, Vaughan RS. Allowing pre-operative patients to drink: effects on patients' safety and comfort unlimited oral water until 2 hours before anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 591-595.
12. Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin-1: Antihyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1039-1042.
13. Gonzalez R, Mohan H, Unniappan S. Nucleobindins: bioactive precursor proteins encoding putative endocrinefactors? *Gen Comp Endocrinol* 2012; 176: 341-346.
14. Yosten GL, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascularactions in brain: possible interaction with the central melanocortinsystem, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297: 330–336.
15. Garcia-Miguel FJ, Serrano-Aguilar PG, Lopez-Bastida J. Preoperative assessment. *Lancet* 2003; 362: 1749-1757.
16. Akıncı SB, Sarıcaoğlu F, Dal D, Aypar Ü. Preoperatif Anestetik Değerlendirme. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36: 91-97.
17. King MS. Preoperative evaluation. *Am Fam Physician* 2000; 62: 387-96.
18. Kurt N. Ameliyat öncesi değerlendirme. *Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul* 2002: 294
19. Lau L, Jan G, Chan TF. Preoperation of patients for anaesthesia-achieving quality care. *Hong Kong Medical Journal* 2002; 8: 99-105.

20. Egbert LD, Welch CE, Bartlett MK. Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients. *N Engl J Med* 1964; 270: 7.
21. Whitty PM, Goodwin DR. Patient satisfaction with general anaesthesia. *Anaesthesia* 1996; 51: 32.
22. Goldblum K. Knowledge deficit in the ophthalmic surgical patient. *Nurs Clin North Am* 1992; 27: 715-725.
23. Demir A, Akyurt D, Ergün B, Haytural C, Yiğit T, Taşoğlu İ ve ark. Kalp cerrahisi geçirecek olgularda anksiyete sağaltımı. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2010; 18: 177-182
24. Cimilli C. Cerrahide anksiyete. *Klinik Psikiyatri* 2001; 4: 182-186
25. Miller RD. Psychological preparation and preoperatif medication in *Anesthesia* 6th edition, Churchill Livingstone Pub, 2012: 927-997
26. Hume MA, Kennedy B, Asbury AJ. Patient knowledge anaesthesia and perioperative care. *Anaesthesia* 1994; 49: 715-718.
27. Zvara DA, Mathes DD, Brooker RF, McKinley AC. Video as a patient teaching tool: does it add to the preoperative anesthetic visit ? *Anesth Analg* 1996; 82: 1065–1068.
28. Shevde K, Panagopoulos G. A survey of 800 patients knowledge, attitudes, and concerns regarding anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 73: 190–198.
29. Ramsay MA. A survey of pre-operative fear. *Anaesthesia* 1972; 27: 396–402
30. Chew ST, Tan T, Tan SS, Ip-Yam PC. A survey of patients knowledge of anaesthesia and perioperative care. *Singapore Med J* 1998; 39: 399–402
31. Mitchell M. Influence of gender and anaesthesia type on day surgery anxiety. *J Adv Nurs* 2012; 68: 1014–1025

32. Ölmez D, Yıldırım H. Hastaların anestezi, anesteziist ve görevleri hakkındaki bilgi düzeyleri: Anket çalışması. SSK İzmir Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi. 2003; 9: 135–139.
33. Aras D, Çil C, Akçaoğlu A, Erbay R, Zencir M. Denizli ili Yenişehir Sağlık Ocağı bölgesinde halkın anesteziyoloji uygulamalarına ilişkin bilgi, tutum ve önceki anestezi deneyimleri. Pamukkale Tıp Dergisi 2009; 2: 76–82
34. Shafer A, Fish MP, Gregg KM, Seavello J, Kosek P. Preoperative anxiety and fear: a comparison of assessments by patients and anesthesia and surgery residents. Anesthesia and Analgesia 1996; 83: 1285–1291.
35. Aslan F, Olgun N, Candan S. Efektif cerrahi işlem geçirmekte olan hastaların aile bireylerinin anksiyete düzeylerinin belirlenmesi. Hemşire Dergisi, 1997; 18–21.
36. Alçalar N. Organ kaybının psikiyatrik ve psikososyal yönleri. İstanbul: IV. Ulusal Konsültasyon- Liyezon Psikiyatrisi Kongresi Tam Metin Kitabı, 1996.
37. Turhan Y. Elektif cerrahi operasyon planlanan hastalarda Preoperatif ve Postoperatif anksiyetenin hasta memnuniyeti ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi, 2007.
38. Yılmaz M, Sezer H, Gürler H, Bekar M. Predictors of preoperative anxiety in surgical inpatients. J Clin Nurs 2012; 21: 956–964.
39. Lichtor JL, Johnson CE, Mhoon D. Preoperative anxiety: does anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery? Anesthesiology 1987; 65: 595.
40. Hosemann W, Loew TH, Forster M, Kühnel T, Beule AG. Perioperative pain and anxiety in endoscopic sinus surgery. Laryngo-Rhino-Otologie 2011; 90: 476–480.

41. White PF, Pharmacologic and clinical aspects of preoperatif medication. *Anesthesia and Analgesia* 1986; 65: 963.
42. Duman A, Öğün C, Şahin TK, Sarkılar G. Ökesir S. Preoperatif korku ve endişeyi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *Selçuk Üniversitesi Tıp Fak. Derg.* 2003; 19: 21-26.
43. Gürsoy A. Ameliyat Öncesi Hastaların Kaygı Düzeyleri ve Kaygıya Neden Olabilecek Etmenlerin Belirlenmesi. *Hemşirelik Araştırma Dergisi* 2001; 2: 1-8.
44. Cupples SA. Effects of timing and reinforcement of preoperative education on knowledge and recovery of patients having coronary artery bypass graft surgery. *Heart & Lung J Critical Care* 1991; 20: 654–660.
45. Chan CSM, Molassiotis A. The effects of an educational programme on the anxiety and satisfaction level of parents having parent present induction and visitation in a postanaesthesia care unit. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 131–139.
46. Gillies MA, Baldwin FJ. Do patient information booklets increase perioperative anxiety ? *Eur J Anaesth* 2001; 18: 620–622.
47. Bergmann P, Huber S, Mächler H, Liebl E, Hinghofer-Szalkay H, Rehak P, et al. The influence of medical information on the perioperative course of stress in cardiac surgery patients. *Anesthesia and Analgesia* 2001; 93: 1093–1099.
48. Moores A, Pace NA. The information requested by patients prior to giving consent to anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; 58: 706.
49. Boeke S, Jelicic M, Bonke B. Pre-operative anxiety variables as possible predictors of post-operative stay in hospital. *Br J Clin Psychol* 1992; 31: 366–368.

50. Haugen AS, Eide GE, Olsen MV, Haukeland B, Remme AR, Wahl AK. Anxiety in the operating theatre: a study of frequency and environmental impact in patients having local, plexus or regional anaesthesia. *J Clin Nurs* 2009; 18: 2301–2310.
51. Shevde K, Panagopoulos G. A survey of 800 patients' knowledge, attitudes, and concerns regarding anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1991; 73: 190–198.
52. Lonsdale M, Hutchison GL. Patients desire for information about anaesthesia. Scottish and Canadian attitudes. *Anaesthesia* 1991; 46: 410–412.
53. Deyirmenjian M, Karam N, Salameh P. Preoperative patient education for open-heart patients: a source of anxiety? *Patient Education And Counseling* 2006; 62: 111–117.
54. Soltner C, Giquello JA, Monrigal-Martin C, Beydon L. Continuous care and empathic anaesthesiologist attitude in the preoperative period: impact on patient anxiety and satisfaction. *Br J Anaest* 2011; 106: 680–686
55. Fırat V, Geriatrik Olgularda Premedikasyon, Türkiye Klinikleri. *J. Anest. Reanim.* 2003;1(1):30-33
56. Kayhan Z. Metabolik-Endokrin Sistem ve Anestezi, *Klinik Anestezi*, 2. Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997: 354-360.
57. Ronald D. Miller. *Temel Anestezi* 6. Baskı Çeviri editörü: Aydın D. İzmir: Güven Kitabevi, 2010: 927-931.
58. Domer AD, Everett MM, Keller MG; Preoperative anxiety: is it a predictable entity ? *Anesth Anal* 1989; 69: 763.
59. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK; *Handbook of Clinical Anesthesia*. Preoperatif değerlendirme ve yönetim. Memiş D (Çeviren) s.475-501, *Klinik Anestezi*, İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri: 2012.

60. Morgan G. Edward – Mikhail Maged S. Klinik Anesteziyoloji. Melek T, Handan C (Çeviren) s.203-204. İstanbul, Güneş Kitapevleri, 2008.
61. O’Sullivan G, Park GR. The assesment of sedation in critically ill patients. Clin Int. Care 1991; 2: 116-122.
62. Ökten GM. Batın cerrahisi uygulanacak vakalarda, premedikasyonda intramuskuler olarak verilen alfa 2 agonist olan deksmedetomidin ve midazolamın hemodinamik parametreler üzerine olan etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir: Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 2007.
63. Dawson B, Reed WA. Anesthetic for day-care surgery. Anesthesia for adult Surgical out-patients. J Anesthesia 1980; 27: 409.
64. Cheney FW, Posner RA, Caplan RA. Standart of care and anesthesialibility JAMA 1989; 261: 1599
65. Torun A, Stres ve Tükenmişlik, 2. Baskı, Türk Psikologlar ve Kal-der Yayınları, Ankara, 1997.
66. Selye H. The Stress of life. New York: McGraw-Hill, 1984.
67. Lazarus RS, Folkman S: Stress, appraisal and coping, 1st Ed, Springer Publishing Company, New York, 1984; 11-21.
68. Levi L. The urinary output of adrenaline and noradrenaline during pleasant and unpleasant emotionalstates. Psychosom Med 1965; 27: 80-85.
69. Garipoğlu E. Stres Yönetimi ve Banka Çalışanları Üzerinde Yapılan Bir Araştırma. Yüksek Lisans Tezi, Niğde: Niğde Üniversitesi Basımevi, 2007.
70. Eroğlu H, Durumluluk-Süreklilik Kaygı Düzeyi İle Algılanan Stres, Kontrol Düzeyi ve Stresle Başa çıkma Stratejileri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi Basımevi, 2006.

71. Bieling PJ, Antony MM, Swinson RP. The State-Trait Anxiety Inventory, Traitversion: structure and content re-examined. *Behav Res Ther* 1998; 36: 777-788
72. Marteau TM, Bekker H, The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br J Clin Psychol* 1992; 31: 301-306.
73. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2006: 153-161
74. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308 - 327
75. Eşel E. Genelleşmiş anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13: 78-87.
76. Senkowski D, Linden M, Zubragel D. Evidence for disturbed cortical signal processing and altered serotonergic neurotransmission in generalized anxiety disorder. *Soc Biolog Psych* 2003; 53: 304-314.
77. Guyton AC, Hall JE. Otonom sinir sistemi ve böbreküstü (adrenal) bezi medullası. *Tıbbi Fizyoloji (Çeviri) 10. Baskı*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Sti, 2001; 697-708.
78. Sullivan GM, Coplan JD, Kent JM, Gorman JM. The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Soc Biolog Psych* 1999; 46: 1205-1218.
79. Wallash B. Trauma Shoemaker WC. *Textbook of critical care*. 4nd edition. London: WB Saunders Company 1998: 1230-1321.
80. Oh TE (ed). *Endocrine disorders. Intensive care manuel*. 4nd edition. Oxford: A division of reed educational and Professional publishing Ltd 1997: 565-614.

81. Netter FH. The ciba collection of medical illustrations endocrine system and selected metabolik diseases, second printing, coler engrovings by enbossy. New York: Photo Engroving Co 1970: 77- 80.
82. Ito C. The role of brain histamine in acute and chronic stresses. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2000; 54: 263-267.
83. Bessey PQ, Watters JM, Aoki TT. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann Surg* 1984; 200: 264-280.
84. Carpenter A, Plum B. *Cecil essentials of medicine, diabetic disorders*. 4nd Edition. London. WB Saunders Company 2000; 533-545.
85. Şahinoğlu AH. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. 2. Baskı. *Travma*. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. 2003; 311-330.
86. Malazgirt Z. Travmaya nöroendokrin, immün ve metabolik cevaplar. Şahinoğlu AH. *Yoğun Bakım sorunları ve tedavileri*. Ankara: Türkiye Klinikleri 2003; 2: 305-330.
87. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters E, Ralf P. Neuroimmunology of Stress: Skin Takes Center Stage. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1697–1704.
88. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709 –712.
89. Goebel M, Stengel A, Wang L, Taché Y. Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in miceby reducing meal size and increasing inter-meal intervals. *Peptides* 2011; 32: 36–43.
90. Pan W, Hsuchou H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood–brain barrier without saturation. *Peptides* 2007; 28: 2223–2228.

91. Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WA. Permeability of the blood–brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides* 2007; 28: 2372–81.
92. Shimizu H, Ohsaki A, Oh-I S, Okada S, Mori M. A new anorexigenic protein, nesfatin-1. *Peptides* 2009; 30: 995-8.
93. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 2009; 150: 232–238.
94. Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, Broberger C. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. *J Endocrinol* 2010; 204: 255–263.
95. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381: 643–648.
96. Aydin S. The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2010; 31: 2236-2240.
97. Ghanbari-Niaki A, Kraemer RR, Soltani R. Plasma nesfatin-1 and glucoregulatory hormone responses to two different anaerobic exercisessessions. *Eur J Appl Physiol* 2010;110: 863-868.
98. Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastro duodenal motility in mice. *Neuroreport* 2010; 21: 1008-1011.
99. Gonzalez R, Perry RL, Gao X, Gaidhu MP, Tsushima RG, Ceddia RB et al. Nutrient Responsive Nesfatin-1 Regulates Energy Balance and Induces Glucose Stimulated Insulin Secretion in Rats. *Endocrinology* 2011; 152: 3628–3637.

100. Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr J* 2009; 56: 537-543.
101. Stengel A, Taché Y. Minireview: nesfatin-1 an emerging new player in the brain-gut, endocrine, and metabolic axis. *Endocrinology* 2011; 152: 4033–4038.
102. Pałasz A, Krzystanek M, Worthington J, Czajkowska B, Kostro K, Wiaderkiewicz R, et al. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides* 2012; 46: 105–112.
103. Zhang AQ, Li XL, Jiang CY, Lin L, Shi RH, Chen JD, et al. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system, *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1735–1741.
104. Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1039–1042.
105. Gonzalez R, Kerbel B, Chun A, Unniappan S. Molecular, cellular and physiological evidences for the anorexigenic actions of nesfatin-1 in goldfish. *PLoS One*. 2010; 5: 15201
106. Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Mönnikes H, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor, *Endocrinology* 2009; 150: 4911–4919.
107. Woods SC. Gastrointestinal satiety signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: 7–13.
108. Stengel A, Goebel M, Wang L, Tache Y. Ghrelin, des-acyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cells: role as regulators of food intake and body weight. *Peptides* 2010; 31: 357–369.

109. Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca²⁺ influx through L-type channels in mouse islet beta-cells. *Endocr J* 2011; 58: 305–313.
110. Gonzalez R, Reingold BK, Gao X, Gaidhu MP, Tsushima RG, Unniappan S. Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent Insulinotropic action on mouse islet beta and MIN6 cells. *J Endocrinol* 2011; 208: 9-16.
111. Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient- related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept* 2010; 159: 72–77.
112. Li Z, Gao L, Tang H, Yin Y, Xiang X, Li Y, et al. Peripheral effects of nesfatin-1 on glucose homeostasis. *PLoS One* 2013; 8: 71513
113. Ludvik B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1121–1125.
114. Campbell PJ, Carlson MG. Impact of obesity on insulin action in NIDDM. *Diabetes* 1993;42: 405–410.
115. Zegers D, Beckers S, de Freitas F, Jennes K, Van Camp JK, Mertens IL, et al. Identification of mutations in the NUCB2/nesfatin gene in children with severe obesity. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 729-734.
116. Abbott CR, Kennedy AR, Wren AM, Rossi M, Murphy KG, Seal LJ, et al. Identification of hypothalamic nuclei involved in the orexigenic effect of melanin-concentrating hormone. *Endocrinology* 2003; 144: 3943–3949.
117. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh-I S, Ariyama Y et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 484-490.

118. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides* 2011; 32: 150-153.
119. Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 201: 115-123.
120. Gunay H, Tutuncu R, Aydin S, Dag E, Abasli D. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37: 1949-1953.
121. Blaine B. Does depression cause obesity? A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. *J Health Psychol* 2008; 13: 1190-1197.
122. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 220-229.
123. Baumeister H, Harter M. Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands. *Int J Obes (Lond)* 2007; 200731: 1155-1164.
124. Barry D, Pietrzak RH, Petry NM. Gender differences in associations between body mass index and DSM-IV mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Surveon Alcohol and Related Conditions. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 458-466.
125. Mather AA, Cox BJ, Enns MW, Sareen J. Associations of obesity with psychiatric disorders and suicidal behaviors in a nationally representative sample. *J Psychosom Res* 2009; 66: 277-285.
126. Gariepy G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 407-419.

127. Goebel M, Stengel A, Wang L, Taché Y. Reraint stress activates nesfatin-1-immunoreactive brain nuclei in rats. *Brain Res* 2009; 1300: 14-24.
128. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B et al. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging (Albany NY)* 2010; 2: 775-784.
129. Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 2502-2510.
130. King NA, Burley VJ, Blundell JE. Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 715–724.
131. King NA, Lluch A, Stubbs RJ, Blundell JE. High dose exercise does not increase hunger or energy intake in free living males. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 478–483.
132. Taşdemir A, Erakgün A, Deniz MN, Çertuğ A. Comparison of preoperative and postoperative: anxiety levels with state-trait anxiety inventory test in preoperatively informed patients. *Turk J Anaesth Reanim* 2013; 41: 44-49.
133. Domar AD, Everett LL, Keller MG. Preoperative anxiety: Is it a predictablentity? *Anesth Analg* 1989; 69: 763-767.

6. ÖZGEÇMİŞ

1968 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladıktan sonra 1987 yılında girdiğim Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1993 yılında mezun oldum. 1993- 2010 yılları arasında Elazığ merkezde pratisyen hekim olarak çalıştım. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak 2010 yılında başladığım görevime halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.