

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

**İNHALASYON VE TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ  
UYGULANAN HASTALARDA HEMODİNAMİK, ENDOKRİN  
YANITLAR VE NESFATİN-1'İN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ahmet AKSU**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç.Dr. İsmail DEMİREL**

**ELAZIĞ  
2016**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

### DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

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

Doç. Dr. İsmail DEMİREL \_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## 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 saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ömer L. ERHAN' a sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması sırasında beni cesaretlendiren, her türlü destek ve yardımını esirgemeyen, danışmanı olduğu ilk tez öğrencisi olmakla gurur duyduğum Doç. Dr. İsmail DEMİREL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm yetişmemde emeği geçen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL, Prof. Dr. Azize BEŞTAŞ, Doç. Dr. Ayşe B. ÖZER, Yrd. Doç. Dr. Eşef BOLAT, Yrd. Doç. Dr. Aysun YILDIZ ALTUN ve Yrd. Doç. Dr. Sibel ÖZCAN' a 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.

Tezimin örnek toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen başta Arş. Gör. Dr. Ramazan AKEL ve Arş. Gör. Dr. Kevser TUNCER KARA olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme, sevgili eşime ve biricik oğlum Muhammed Kayra'ya teşekkür ederim.

## ÖZET

Bu çalışmada, farklı anestezi tekniklerinin cerrahi stres yanıtı ve yeni bir peptid yapılı hormon olan nesfatin-1 düzeylerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Fırat Üniversitesi Hastanesi ameliyathanelerinde Mart-Haziran 2015 tarihleri arasında septorinoplasti ameliyatı olacak ve ameliyatı en az iki saat sürecek, psikiyatrik, kardiyovasküler ve metabolik bozukluğu olmayan, 18–60 yaş arası, premedikasyon uygulanmamış, ASA I-II risk grubunda 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar; Desfluran + N<sub>2</sub>O (Grup 1), Desfluran + Remifentanil (Grup 2) ve Propofol + Remifentanil (Grup3) uygulananlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplardaki hastalardan indüksiyondan hemen önce, postoperatif derlenme odasında 30. dakikada ve postoperatif 24. saatte olmak üzere 3 kez en az 5 ml venöz kan örneği alınarak serum insülin, glukoz, adrenalin, noradrenalin, kortizol ve nesfatin-1 düzeylerine bakıldı.

Çalışmamızda sistolik kan basınçları, kalp atım hızları, glukoz, serum noradrenalin, adrenalin ve serum nesfatin-1 düzeyleri yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Serum insülin düzeylerinde 3.dönemde Grup 1’de Grup 3’e göre anlamlı yükseklik tespit edildi ( $p<0.05$ ). Serum kortizol düzeylerinde ise Grup 3’te 2.dönemde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulundu ( $p<0.05$ ).

Hastalara uyguladığımız farklı anestezi tekniklerinin, benzer hemodinamik ve endokrin yanıtlar oluşturması yanında, nesfatin-1 ve cerrahi stres arasındaki korelasyonun açık olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Cerrahiye stres yanıtı, TİVA, İnhalasyon anestezisi, Nesfatin-1

## ABSTRACT

### THE EVALUATION OF HEMODYNAMIC, ENDOCRINE RESPONSE AND NESFATIN-1 IN PATIENTS WHO APPLIED WITH INHALATION AND TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA

In this study, it is aimed to analyze the effect of various anesthesia techniques on surgical stress response and the levels of nesfatin-1 which is a peptide hormone.

In operating rooms of Firat University Hospital 90 patients in the risk group of ASA I-II who will have septorhinoplasty surgery between March and June 2015, whose surgery will last at least for two hours, who do not have psychiatric, cardiovascular and metabolic disorders, who are between the ages of 18 and 60, who are unmedicated were included in the study. The patients were divided into three groups as receiving Desfluran + N<sub>2</sub>O (Group 1), receiving Desfluran + Remifentanyl (Group 2) and receiving Propofol + Remifentanyl (Group3). By taking at least 5 ml venous blood samples three times, in the 30th minute in postoperative recovery room and in postoperative 24th hour from the patients in all groups shortly before induction, the levels of serum insulin, glucose, adrenalin, noradrenalin, cortisol and nesfatin-1 were analyzed.

In our study, there was not a significant difference among the groups in terms of systolic blood pressure, pulse rates, the levels of glucose, serum adrenalin, noradrenalin and serum nesfatin. A significant increase in serum insulin levels in Group 1 in the third period was determined when compared to Group 3 ( $p < 0.05$ ). As for serum cortisol levels, a statistically significant increase in Group 3 in the second period in comparison with the other groups ( $p < 0.05$ ).

As a conclusion, it was agreed that we need more extensive studies so as to clearly reveal the correlation between nesfatin-1 and surgical stress besides the fact that the various anesthesia techniques we apply to the patients have similar hemodynamic and endocrine responses.

**Key Words:** Stress response to surgery, TIVA, inhalation anesthesia, Nesfatin-1

## İÇİNDEKİLER

|   |            |
|---|------------|
| <b>BAŞLIK SAYFASI</b>                                   | <b>i</b>   |
| <b>DEKANLIK ONAYI</b>                                   | <b>ii</b>  |
| <b>TEŞEKKÜR</b>   | <b>iii</b> |
| <b>ÖZET</b>   | <b>iv</b>  |
| <b>ABSTRACT</b>   | <b>v</b>   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                                      | <b>vi</b>  |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                                    | <b>x</b>   |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                                    | <b>xi</b>  |
| <b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>                              | <b>xii</b> |
| <b>1. GİRİŞ</b>   | <b>1</b>   |
| 1.1. Genel Bilgiler                                     | 2          |
| 1.1.1. Stres  | 2          |
| 1.1.1.1. Stres Kavramı ve Tarihçesi                     | 2          |
| 1.1.1.2. Organizmanın Strese Yanıtı                     | 3          |
| 1.1.1.3. Strese Endokrin Yanıt                          | 3          |
| 1.1.1.3.1. Kortizol                                     | 7          |
| 1.1.1.3.1.1. Akut ve Kronik Stres Durumlarında Kortizol | 8          |
| 1.1.1.3.1.1.1. Akut Stres Durumları                     | 8          |
| 1.1.1.3.1.1.2. Kronik Stres Durumları                   | 8          |
| 1.1.1.3.2. İnsülin                                      | 9          |
| 1.1.1.3.3. Glukoz                                       | 10         |
| 1.1.1.3.4. Katekolaminler (Epinefrin, Norepinefrin)     | 11         |
| 1.1.2. Nesfatin-1                                       | 12         |
| 1.1.2.1. Nesfatin-1'in Yapısı                           | 12         |
| 1.1.2.2. Nesfatin-1 ve Glukoz                           | 13         |
| 1.1.2.3. Nesfatin-1 ve Stres Yanıt                      | 15         |
| 1.2. Genel Anestezi                                     | 17         |
| 1.2.1. TİVA (Total İntravenöz Anestezi)                 | 17         |
| 1.2.1.1. TİVA' nın Avantajları                          | 18         |
| 1.2.1.2. TİVA' nın Sakıncaları                          | 18         |
| 1.2.1.3. TİVA'da Kullanılan İlaçların İdeal Özellikleri | 19         |

|  |    |
|--|----|
| 1.2.1.4. TİVA'nın İnhalasyon Anestezisine Üstünlükleri             | 19 |
| 1.2.1.4.1. Bilinç Kaybı  | 19 |
| 1.2.1.4.2. Kardiyovasküler Etkiler                                 | 20 |
| 1.2.1.4.3. Solunumsal Etkiler                                      | 20 |
| 1.2.1.4.4. Renal Etkiler   | 20 |
| 1.2.1.4.5. Hepatik Etkiler   | 20 |
| 1.2.1.4.6. Serebral Etkiler  | 21 |
| 1.2.1.4.7. Diğer Etkiler   | 21 |
| 1.2.2. Propofol  | 21 |
| 1.2.2.1. Farmakokinetik Özellikleri                                | 22 |
| 1.2.2.2. Metabolizma ve Eliminasyon                                | 23 |
| 1.2.2.3. Uygulama  | 23 |
| 1.2.2.4. Farmakolojik Etkiler                                      | 24 |
| 1.2.2.4.1. Kardiyovasküler Etkiler                                 | 24 |
| 1.2.2.4.2. Solunumsal Etkiler                                      | 25 |
| 1.2.2.4.3. Diğer Etkiler   | 25 |
| 1.2.3. Remifentanil  | 26 |
| 1.2.3.1. Farmakokinetik Özellikleri                                | 26 |
| 1.2.3.2. Uygulama  | 27 |
| 1.2.3.3. Farmakolojik Etkiler                                      | 27 |
| 1.2.3.3.1. Kardiyovasküler Etkiler                                 | 27 |
| 1.2.3.3.2. Solunumsal Etkiler                                      | 28 |
| 1.2.3.3.3. Serebrovasküler Etkiler                                 | 28 |
| 1.2.3.3.4. Diğer Etkileri  | 28 |
| 1.2.4. İnhalasyon (Volatil) Anestezisi                             | 28 |
| 1.2.4.1. İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakokinetiği:              | 29 |
| 1.2.4.1.1. İnspiratuvar Konsantrasyon (FI)' u Etkileyen Faktörler  | 29 |
| 1.2.4.1.2. Alveoler Konsantrasyon (FA)' u Etkileyen Faktörler      | 29 |
| 1.2.4.1.3. Arteriyel Konsantrasyonu Etkileyen Faktör               | 30 |
| 1.2.4.1.4. Gazların Kandan Dokuya Geçiş Hızını Etkileyen Faktörler | 30 |
| 1.2.4.1.5. Gazların Eliminasyonu                                   | 30 |
| 1.2.4.2. İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakodinamiği               | 30 |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.2.4.2.1. Minimum Alveoler Konsantrasyon (MAK)    | 30        |
| 1.2.5. Desfluran                                   | 31        |
| 1.2.5.1. Sistemler Üzerine Etkileri                | 33        |
| 1.2.5.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri        | 33        |
| 1.2.5.1.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri | 33        |
| 1.2.5.1.3. Sempatik Sinir Sistemi Etkileri         | 33        |
| 1.2.5.1.4. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri  | 33        |
| 1.2.5.1.5. Nöromusküler Sistem Üzerine Etkileri    | 34        |
| 1.2.5.2. Metabolizma ve Toksikite                  | 34        |
| 1.2.5.3. Desfluranın Kontrendikasyonları           | 34        |
| 1.2.6. Azot protoksit (N <sub>2</sub> O)           | 34        |
| 1.2.6.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler           | 34        |
| 1.2.6.2. Sistemik Etkileri                         | 34        |
| 1.2.6.3. Etkileşimleri                             | 35        |
| 1.2.6.4. Eliminasyon                               | 35        |
| 1.2.6.5. Yan etkiler                               | 35        |
| 1.2.6.6. Kontrendikasyonları                       | 36        |
| 1.2.6.7. Toksikite                                 | 36        |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                          | <b>38</b> |
| 2.1. İstatistiksel Değerlendirme                   | 40        |
| <b>3. BULGULAR</b>                                 | <b>41</b> |
| 3.1. Hastaların Demografik Verileri                | 41        |
| 3.2. Hastaların Hemodinamik Değişiklikleri         | 41        |
| 3.2.1. Sistolik Kan Basıncı (SKB) Sonuçları        | 41        |
| 3.2.2. Diyastolik Kan Basıncı (DKB) Sonuçları      | 42        |
| 3.2.3. Kalp Atım Hızı (KAH)                        | 42        |
| 3.3. Biyokimyasal Değişiklikler                    | 43        |
| 3.3.1. Serum Glukoz                                | 43        |
| 3.3.2. Serum İnsülin                               | 44        |
| 3.3.3. Serum Kortizol                              | 45        |
| 3.3.4. Serum Katekolamin                           | 45        |
| 4.3.4.1. Serum Adrenalin                           | 45        |

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| 3.3.4.2. Serum Noradrenalin | 46        |
| 3.3.5. Serum Nesfatin-1     | 46        |
| <b>4. TARTIŞMA</b>          | <b>48</b> |
| <b>5. KAYNAKLAR</b>         | <b>56</b> |
| <b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>          | <b>73</b> |



## TABLO LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1.</b> Hipotalamo-hipofizer aks ve otonom sinir sisteminden salınan hormonlar | 5  |
| <b>Tablo 2.</b> Hastaların demografik verileri (ort±sd)                                | 41 |
| <b>Tablo 3.</b> Hastalardaki hemodinamik değişiklikler (ort±sd)                        | 43 |
| <b>Tablo 4.</b> Hastalarda elde edilen biyokimyasal değişiklikler (ort±sd)             | 47 |



## ŞEKİL LİSTESİ

|                  |  |    |
|------------------|--|----|
| <b>Şekil 1.</b>  | Stres hormonlarının salınımı                               | 4  |
| <b>Şekil 2.</b>  | Kortizol ve adrenalinin fizyolojik etkileri                | 6  |
| <b>Şekil 3.</b>  | Hipotalamo hipofizer-adrenal aks                           | 9  |
| <b>Şekil 4.</b>  | Nesfatin-1'in aminoasit dizilimi                           | 12 |
| <b>Şekil 5.</b>  | Nesfatin 1'in rolü   | 14 |
| <b>Şekil 6.</b>  | Nesfatin-1'in muhtemel etki mekanizması                    | 15 |
| <b>Şekil 7.</b>  | Grup içi sistolik kan basıncı sonuçları                    | 41 |
| <b>Şekil 8.</b>  | Gruplar arası ve grup içi diyastolik kan basıncı sonuçları | 42 |
| <b>Şekil 9.</b>  | Grup içi kalp hızı sonuçları                               | 43 |
| <b>Şekil 10.</b> | Grup içi glukoz sonuçları                                  | 44 |
| <b>Şekil 11.</b> | Gruplar arası ve grup içi insülin sonuçları                | 44 |
| <b>Şekil 12.</b> | Gruplar arası ve grup içi kortizol sonuçları               | 45 |
| <b>Şekil 13.</b> | Gruplar arası ve grup içi adrenalin sonuçları              | 45 |
| <b>Şekil 14.</b> | Gruplar arası ve grup içi norepinefrin sonuçları           | 46 |
| <b>Şekil 15.</b> | Gruplar arası ve grup içi Nesfatin-1 sonuçları             | 46 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <b>A</b>              | : Adrenalin                                     |
| <b>ACTH</b>           | : Adrenokortikotropik Hormon                    |
| <b>ADH</b>            | : Antidiüretik Hormon                           |
| <b>AKT</b>            | : Protein kinaz B                               |
| <b>ASA</b>            | : American Society of Anesthesiologists         |
| <b>ATP</b>            | : Adenozin Trifosfat                            |
| <b>BMI</b>            | : Vücut kitle indeksi                           |
| <b>CART</b>           | : Kokain-Amfetamin Regüle Transcript            |
| <b>cGMP</b>           | : Cyclic Guanosine Monophosphate                |
| <b>CO<sub>2</sub></b> | : Karbondioksit                                 |
| <b>CRH</b>            | : Kortikotropik Releasing Hormon                |
| <b>DKB</b>            | : Diyastolik Kan Basıncı                        |
| <b>DM</b>             | : Diyabetes Mellitus                            |
| <b>DNA</b>            | : Deoksiribonükleik Asit                        |
| <b>EEG</b>            | : Elektroensefelografi                          |
| <b>EKG</b>            | : Elektrokardiyografi                           |
| <b>FSH</b>            | : Folikül Stimüle Edici Hormon                  |
| <b>FSHRH</b>          | : Folikül Stimüle Edici Hormon Releasing Hormon |
| <b>Fİ</b>             | : İspiratuvar Konsantrasyon                     |
| <b>FA</b>             | : Alveolar Konsantrasyon                        |
| <b>GABA</b>           | : Gama Amino Butirik Asit                       |
| <b>GH</b>             | : Growth Hormon                                 |
| <b>GHRH</b>           | : Growth Hormon Releasing Hormonu               |
| <b>GLUT4</b>          | : Glukoz Transport Protein-4                    |
| <b>hGH</b>            | : İnsan Growth Hormonu                          |
| <b>H</b>              | : Hidrojen                                      |
| <b>HPA</b>            | : Hipotalamo-Pituitar-Adrenal Aks               |
| <b>IL-1</b>           | : İnterlökin-1                                  |
| <b>İM</b>             | : İntramusküler                                 |
| <b>İV</b>             | : İntravenöz                                    |

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>K</b>                | : Potasyum                                |
| <b>KAH</b>              | : Kalp Atım Hızı                          |
| <b>LH</b>               | : Luteinize Edici Hormon                  |
| <b>LHRH</b>             | : Luteinize Edici Hormon Releasing Hormon |
| <b>MAK</b>              | : Minimum Alveolar Konsantrasyon          |
| <b>MİF</b>              | : Melanosit İnhibitör Faktör              |
| <b>MSS</b>              | : Merkezi Sinir Sistemi                   |
| <b>NA</b>               | : Noradrenalin                            |
| <b>NaCl</b>             | : Sodyum Klorür                           |
| <b>NİAB</b>             | : Nabız İçi Arteriyel Basınç              |
| <b>NO</b>               | : Nitröz Oksit                            |
| <b>NUCB2</b>            | : Nükleobindin 2                          |
| <b>N<sub>2</sub>O</b>   | : Azot Protoksit                          |
| <b>O<sub>2</sub></b>    | : Oksijen                                 |
| <b>OAB</b>              | : Ortalama Arter Basıncı                  |
| <b>OSS</b>              | : Otonom Sinir Sistemi                    |
| <b>PaCO<sub>2</sub></b> | : Parsiyel CO <sub>2</sub> Basıncı        |
| <b>PİF</b>              | : Prolaktin İnhibitör Faktör              |
| <b>POBK</b>             | : Postoperatif Bulantı Kusma              |
| <b>POMC</b>             | : Propiomelanokortin                      |
| <b>PRL</b>              | : Prolaktin                               |
| <b>SIRS</b>             | : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu    |
| <b>SİF</b>              | : Somatotropin İnhibitör Faktör           |
| <b>SKB</b>              | : Sistolik Kan Basıncı                    |
| <b>SpO<sub>2</sub></b>  | : Periferik Oksijen Satürasyonu           |
| <b>SSS</b>              | : Santral Sinir Sistemi                   |
| <b>TİVA</b>             | : Total İntravenöz Anestezi               |
| <b>TOF</b>              | : Train Of Four                           |
| <b>TRH</b>              | : Tirotropin Releasing Hormon             |
| <b>TSH</b>              | : Tiroid Stimüle Edici Hormon             |
| <b>5-HT</b>             | : 5-Hidroksitriptamin                     |

## 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 işlevdir. İnsan organizması farklı streslerden etkilenir ve bu yanıtlar cerrahlar ve anestezi uzmanları için son derece önemlidir (1, 2).

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

Hipofiz stres yanıtı adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid stimüle edici hormon (TSH), growth hormon (GH), prolaktin (PRL), folikül stimüle edici 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 glikoneoenezis, 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 (6).

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 (O<sub>2</sub>) ihtiyacı ve yükü sonucu kalp yetmezliği, pulmoner infarkt ve yetmezlik gibi bazı kardiyovasküler komplikasyonlar oluşabilir (1).

Nesfatin-1, hipotalamusta doygunluk molekülü olarak adlandırılan bir molekül olup, multipl endokrin fonksiyonları için artan görevi vardır (7, 8).

Nesfatin-1'in stres oluşturulan ratlarda, kortikotrop relasing hormonu (CRH) ve aynı zamanda noradrenalin ve serotoninin serbestleşmesini stimüle ettiği gösterilmiştir (9).

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 ilişki olduğu görülmüştür (9).

Çalışmamızda hastalara uygulanan farklı anestezi tekniklerinin, hemodinamik ve endokrin yanıtlar ile yeni bir peptid yapılı hormon olan nesfatin-1 düzeylerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Stres**

#### **1.1.1.1. 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 (10).

Bugünkü anlamda stresi ilk tanımlayan Hans Selye stresi, “organizmanın her türlü değişmeye karşı özel olmayan tepkisi” olarak tanımlamıştır (11).

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 (12).

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 bilgiden yola çıkarak bazı araştırmacılar stresin aslında kötü bir durum olmadığını, stresten kaçınmanın mümkün olmadığını hatta stresin motivasyon, değişim ve gelişim için şart olduğunu bildirmişlerdir (13).

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 (14).

#### **1.1.1.2. Organizmanın Strese Yanıtı**

Stres anında bedende pek çok fizyolojik değişiklik ortaya çıkar. Bu değişiklikler aşağıda sıralanmıştır (15).

-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,

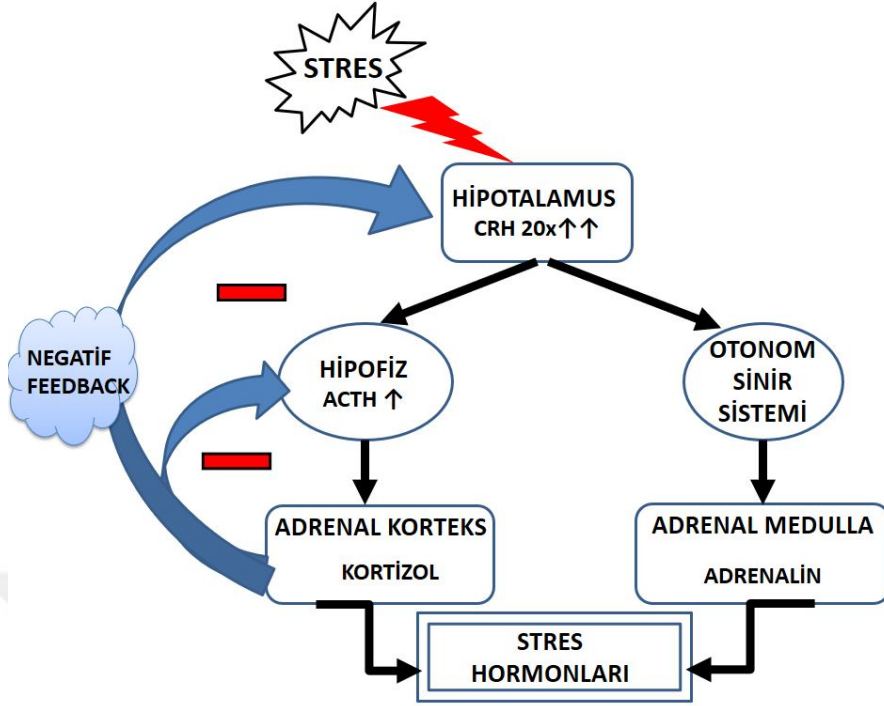
-Vücudun eski ısısına dönmesi için kişi daha çok terler ve

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

#### **1.1.1.3. Strese Endokrin Yanıt**

Strese endokrin yanıt veya reaksiyon çeşitli zararlı uyaranlar tarafından baslatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı dolayısıyla yaşamını sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıtıdır. Zararlı uyaranlar korku, ağrı, travma, enfeksiyon, yanık, açlık, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) veya sepsis gibi durumlardır (1, 16).

Uyaranlara verilen cevap olarak, 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, gama-aminobutirik asiterjik (GABA), dopaminerjik ve opiat peptidler gibi maddelerin önemli rolleri vardır (17, 18) (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 (19).

Hipofiz bezi hipotalamusun kontrolünde endokrin fonksiyonları düzenleyen bir bezdir. Adenohipofizden salınan hormonlar insan büyüme hormonu (hGH), ACTH, TSH, PRL, FSH, LH'dur. Nörohipofizden salınan hormonlar ise oksitosin ve ADH'dır.

Oksitosin ve vazopressin hormonlarının salınımı nöral mekanizmayla, ön lob hormonlarının salınımı ise hipotalamustan salınan releasing faktörlerce olmaktadır. Hipotalamustan salınan releasing faktörler; Growth hormon releasing hormon (GHRH), Tirotropin releasing hormon (TRH), Folikül stimüle edici hormon releasing hormon (FSHRH), Luteinize edici hormon releasing hormon (LHRH), CRH'dır (20). Bunların dışında hipotalamustan salınan en az üç tane inhibitör faktör mevcuttur. Bunlar içinde en önemlileri prolaktin inhibitör faktör (PİF), somatotropin inhibitör faktör (SİF) ve melanosit inhibitör faktördür (MİF). Hipofiz hormonlarından ACTH,

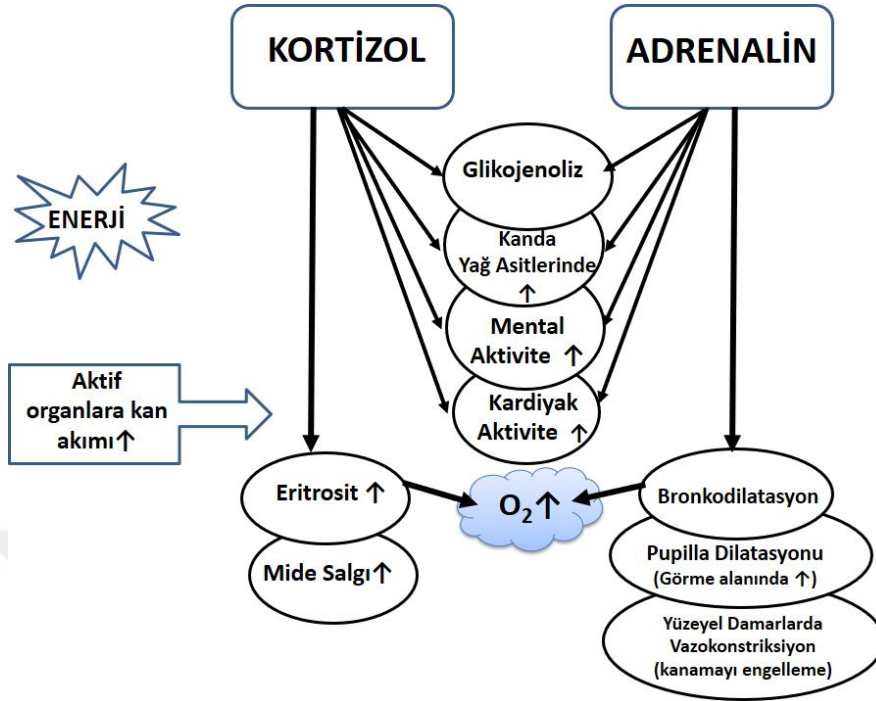
FSH, LH ve TSH geri bildirim mekanizması ile kontrol edilmektedir. Stres sırasında inhibitör hormonların etkisi zayıfladığından hipofiz hormonlarının salınımı artmaktadır. Hipotalamus-hipofiz bağlantısının kesilmesi durumunda bütün hipofiz hormonlarının salınımı ileri derecede azalır, sadece PRL artar (19).

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 (16) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hipotalamo-hipofizer aks ve otonom sinir sisteminden salınan hormonlar

| Hipotalamus | Hipofiz           |                     | Otonom Sistem     |
|-------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| CRH         | <i>Ön Hipofiz</i> | <i>Arka Hipofiz</i> | 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 uyarımın şiddeti ve süresine göre protein homeostazında değişiklikler olmakta, negatif nitrojen dengesi oluşmaktadır. Organizmada strese karşı oluşan bütün bu değişikliklerin boyutu nitelik ve nicelik yönünden uyarımın şiddeti ve süresi ile doğrudan orantılıdır (19) (Şekil 2).



**Şekil 2.** Kortizol ve adrenalinin fizyolojik etkileri

Parasempatik aktivite anksiyetede izlenen gastrointestinal ve genitoüriner sistemle ilgili belirtilerin ortaya çıkmasında rol oynar (21). 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 (1, 16).

Homeostazda ortaya çıkan her değişim bir uyandır 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 (22, 23).

Bir refleksin ortaya çıkabilmesi için uyarının reseptör tarafından algılanması ve santral sinir sistemine elektrik akımı olarak ulaşması gerekir. Nöroendokrin refleksin başlatılmasını sağlayan çok sayıda uyarandır (1, 16)

Bunlar;

- 1-Effektif dolaşım hacminde değişmeler,
- 2-O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> ve kan-doku H<sup>+</sup> yoğunluklarında değişmeler,
- 3-Ağrı,
- 4-Emosyonel uyarılar (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 değişikliklerdir.

Hipotalamus organizmanın bütünlük ve homeostazını düzenleyen, gelen bilgilerin toplandığı bir merkez görevi gören çok önemli bir organdır. Ayrıca hipotalamus, organizmadaki bütün vejetatif ve endokrin süreçleri regüle eder. Hipotalamusta, termoreseptörler, osmoreseptörler ve kan hormon düzeylerine duyarlı reseptörler bulunmaktadır (16, 19).

#### **1.1.1.3.1. Kortizol**

Strese yanıtta majör mediyatör olarak düşünülen kortizolün birçok etkisi vardır. Kortizol, adenohipofiz üzerinden ACTH uyarısı ile adrenal korteksten salınmakta ve bu salınım gün içinde değişiklikler göstermekte, en yüksek düzeyine sabahın erken saatlerinde ulaşmaktadır. Akşamın geç vaktinde ise düşüktür. Buna 'diüurnal ritm' 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 CRH-ACTH üzerinden olmakta ve negatif geri besleme etkisiyle kontrol edilmektedir (19). 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 (24).

Kortizol salınımını arttıran başlıca faktörler, travma, enfeksiyon, cerrahi uyarı, anestezi, psişik ve emosyonel stresler, hipotermi, hiperkarbi, hipoksemi ile epinefrin veya norepinefrin gibi semptomimetik ajanların kullanılmasıdır (19). Böbrek üstü bezi çıkarılmış hayvanlarda ve Addison Sendromlu (adrenokortikal yetmezlik) hastalarda strese karşı yanıtın zayıf olduğu gösterilmiştir (16).

### **1.1.1.3.1.1. Akut ve Kronik Stres Durumlarında Kortizol**

#### **1.1.1.3.1.1.1. Akut Stres Durumları**

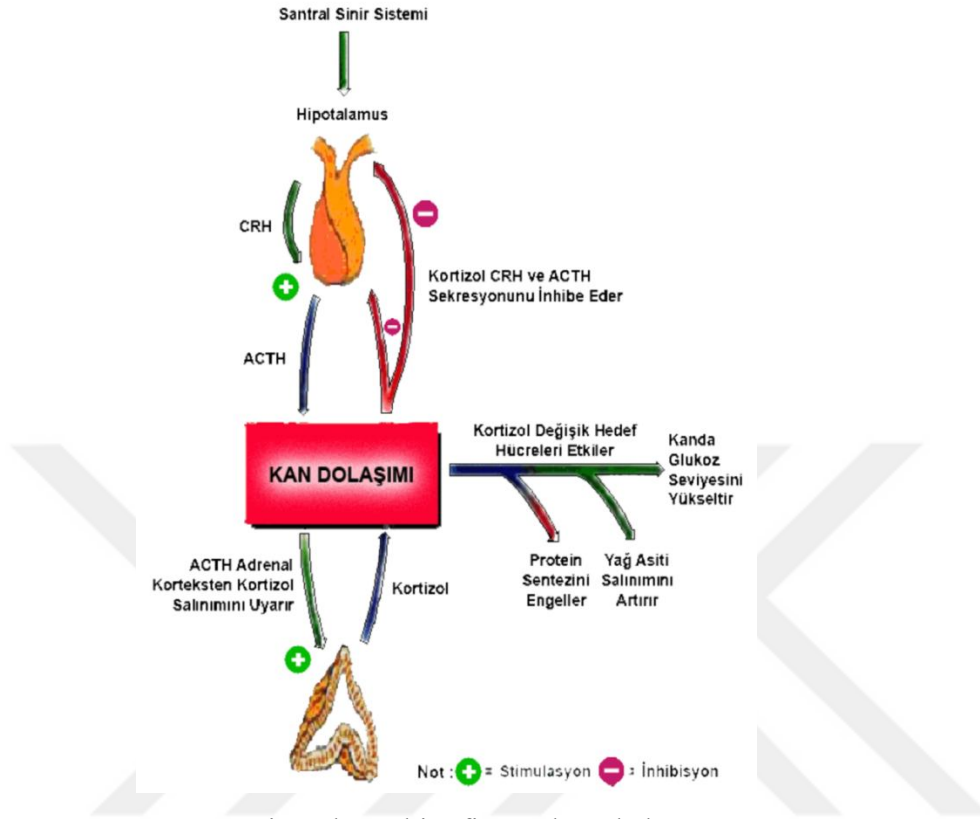
Akut stres durumunda HPA aks eksenindeki aktivasyona bağlı olarak, plazma kortizol yoğunluğunda geçici bir artış izlenirken, glukokortikoid reseptörlerinde hızlı bir duyarlılık sayı azalması "down" regülasyon ile ilgili, oluşan kortizolün oluşturduğu geri bildirim inhibisyonuna bağlı kısmi direnç görülür. Stresin bitmesinden sonra glukokortikoid düzeyi düşer ve glukokortikoid reseptör düzeyinin artmasıyla da geribildirim duyarlılığı normale döner (18, 25 ).

#### **1.1.1.3.1.1.2. 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 (25).

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 arttırır. Protein katabolizması sonucu oluşan aminoasitler ve artmış yağ metabolizması sonucu ortaya çıkan yağ asitleri karaciğerde glukozaya dönüştürülmek üzere glukoneogeneziste kullanılır. Kortizolun yağ dokusundaki net etkisi lipoliz ve glukoz alınıminin 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 (16, 19, 26) ( Şekil 3).



Şekil 3. Hipotalamo hipofizer-adrenal aks

#### 1.1.1.3.2. İnsülin

İnsülin, pankreastaki beta-adacık hücrelerinden salınır. Salınımın temel uyarımı glukozdur. Diğer uyarımlar 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 interleokin-1(IL-1)'dir. İnsülin salınımının baskılanmasının net sonucu hiperglisemidir (22).

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 (26, 27).

### 1.1.1.3.3.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 (19);

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 (19).

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.

#### 1.1.1.3.4. 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 (19, 28 ).

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 (19, 22, 28, 29).

Kardiyovasküler, respiratuvar, gastrointestinal, renal sistemler ve endokrin fonksiyonlar bazal durum ve stres boyunca sempatik ve parasempatik uyarıya maruz kalmaktadır. Sempatik sistem aktivasyonu ile noradrenalin salınımı sonucu taşikardi, takipne, terleme ve solukluk gibi 'fight or flight' olarak adlandırılan "dövüş veya kaçış" belirtileri gözlenir. Lenfoid organlar başlıca noradrenerjik sinir lifleri tarafından innerve edilmektedir ve immün sistem bu yüzden sempatik sinir sistemi ve katekolaminler tarafından bölgesel, lokal ve sistemik seviyelerde kontrol edilmektedir. Örneğin lenfositler adrenerjik reseptörler ekspres eder ve katekolamin uyarımına yanıt olarak lenfositoz gelişip lenfosit trafiği, dolaşımdaki miktarı ve sitokin üretimleri etkilenir. Sempatik disregülasyon juvenil romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (30).

### 1.1.2. Nesfatin-1

Nesfatin-1 ilk olarak Oh ve ark. (31) 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.

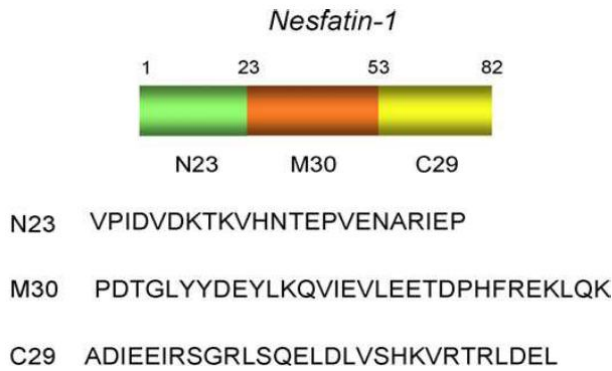
Nesfatin-1'in insanda özellikle orta beyinde Edinger- Westphal çekirdeğinde lokalize olduğu Goebel ve ark. (32) tarafından 2012 yılında belirtilmiştir. Nesfatin-1 kan beyin bariyerini doğrudan geçebilmektedir (33, 34).

Shimizu ve ark. (35) 2009 yılında nesfatin-1'in adipoz dokudan salgılandığını göstermişlerdir. Stengel ve ark. (36) nesfatin-1'in gastrik mukozadan beyindekinden 10 kat daha fazla salındığını göstermiş olup, dolaşımdaki nesfatin-1'in ana kaynağının mide mukozası olduğunu belirtmişlerdir. Foo ve ark. (37) ile Gonzalez ve ark. (38) spesifik beyin nükleusları yanında ratlarda ve farelerdeki mide ve pankreas ile birlikte periferik organlardan da salgılandığını göstermişlerdir. Aydın (39) tarafından yapılan çalışmada insan sütünde nesfatin bulunduğu tespit edilmiştir.

#### 1.1.2.1. Nesfatin-1'in Yapısı

Nesfatin-1, 82 aminoasitli olup nükleobindin-2 (NUCB2) geninden oluşan protein derivativesidir. NUCB2, 396 aminoasitten oluşan bir proteindir ve 24 aminoasitlik bir sinyal peptidini oluşturur (7, 35, 40, 41).

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 (36, 42). Nesfatin-1'in aminoasit dizilimi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4) (43).



**Şekil 4.** Nesfatin-1'in aminoasit dizilimi

Nesfatin-1 santral sinir sistemi (SSS)'nde beslenme düzenlemesinde rol alan hipotalamik paraventriküler nükleus, arcuat nükleus, supraoptik nükleus ve lateral hipotalamik alanda yer almaktadır (44). Ayrıca yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda Nesfatin-1'in beslenme ile ilişkili olan CRH, Oksitosin, Propiomelanokortin (POMC) ve kokain-amfetamin ile regüle olan transkript (CART) ile aynı alanda lokalize olduğu saptanmıştır (45-47).

#### **1.1.2.2. Nesfatin-1 ve Glukoz**

Nesfatin-1 antihiperglisemik özellik gösterdiği ve periferik nesfatin-1'in glukoz homeostazisinde etkin rolü olduğu belirtilmiştir (7).

Nesfatin-1 artışı pankreatik beta hücrelerinden glukozun stimüle ettiği insülini salgılatmaktadır (48, 49).

Diyabetik insanlarda plazma nesfatin-1 düzeyinin glukoz düzeyi ile ters korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir (50).

Foo ve ark. (37) çalışmalarında İV verilen nesfatin-1'in doza ve zamana bağlı olarak hiperglisemi oluşturulmuş 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.

Li ve ark. (50) yaptıkları çalışmalarında açlık plazma nesfatin-1 seviyelerini tip 1 DM, tip 2 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.

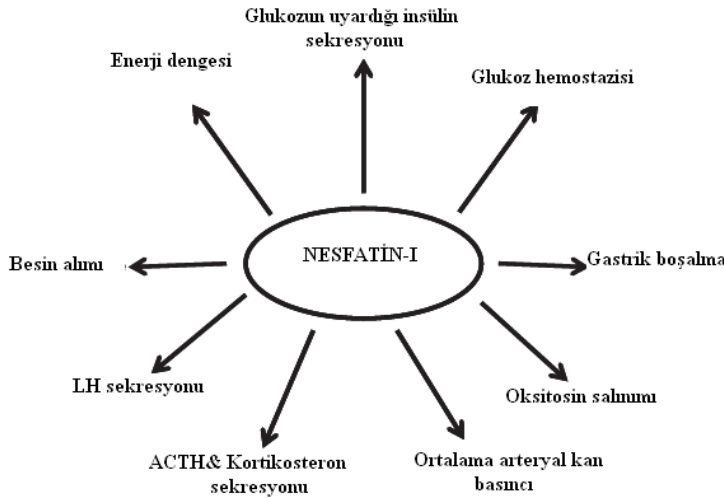
Nesfatin-1 glukoz metabolizmasının doğrudan periferik mekanizmayla insülin sekresyonunda artış yaparak ve aynı zamanda protein kinaz B (AKT) fosforilasyonu ve glukoz transport proteini (GLUT4) membran translokasyonu ile insülin sensitivitesini iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerde değiştirerek etkiler. Periferik nesfatin-1'in glukoz metabolizmasını karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası üzerinden etkilediği şeklinde olduğu belirtilmiştir (51).

Buna göre;

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

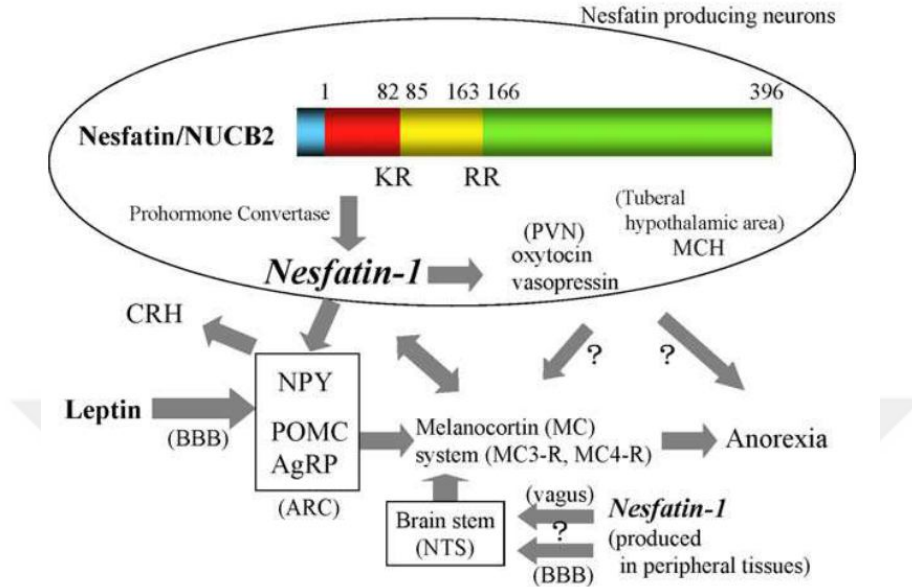
Nesfatin-1 yemek alımı üzerine santral etkili iken antihiperglisemik etkisinin periferik etkiyle oluştuğu tespit edilmiştir. Nesfatinin antihiperglisemik etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekle birlikte insülin sinyal yoluyla etkileşim gösterdiği tahmin edilmektedir (7).

Multifonksiyonel olarak (hem stimülatör hemde inhibitör) memelilerde nesfatin 1'in rolünü yukardaki şekil özetlemektedir. Havuz balığında nesfatin 1'in gıda alımını düzenlediği bilinmektedir (8) (Şekil 5).



**Şekil 5.** Nesfatin 1'in rolü

Enerji homeostazında anahtar regülatuar rolün birkaç hipotalamik nükleus ve onların ürettiği leptin-melanokortin sinyal kaskadının olduğu bilinmektedir (52, 53) (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 homeostazında rol aldığı gösterilmiştir (54).

### 1.1.2.3. Nesfatin-1 ve Stres Yanıt

Nesfatin-1 davranış stresi ile ilişkilidir (55). Genel anksiyete durumu olan normal kilodaki erkeklerde nesfatin-1 düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir. Nesfatin-1 ile emosyonel stres ve nutrisyonel durum arasındaki ilişki bilinmektedir (56).

Nesfatin-1 emosyonel ve davranışsal durumların düzenlenmesinde rol alır. Deneysel hayvan modellerinde psikolojik stres oluşturulan rat beyinde nesfatin-1'in aktive edildiği gösterilmiştir (57). İntraserebroventriküler olarak enjekte edilen nesfatin-1'in dozuyla bağlantılı olarak anksiyete ve korku davranışını arttırdığı Merali ve ark. (55) tarafından tesbit edilmiştir. Nesfatin-1'in stres oluşturulmuş ratlarda kortikotropin relasing hormonu stimüle ettiği, aynı zamanda noradrenalini ve serotonini serbestleşmesini uyardığı gösterilmiştir (58).

Pek çok çalışma Nesfatin-1'in stres yanıtla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Nesfatin-1 traktus solitarius, lokus cereleus, raphe pallidus nükleusu yanı sıra paraventriküler nükleusta dahil olmak üzere stres ile alakalı bölgelerde yer almaktadır. Bundan başka, nesfatin-1'in Paraventriküler nükleusta CRH ve beyin sapında ise noradrenalin ile 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörleri ile birlikte lokalize olduğu saptanmıştır (59).

Stres yanıtta HPA'nın aktive olması ile birlikte paraventriküler çekirdeklerden salınan CRH, ACTH ve Kortikosteronun salınımına yol açar, NA ve 5-HT ise HPA'yı düzenler. 5-HT<sub>2C</sub> agonistinin periferik enjeksiyonuyla hipotalamusta NUCB2 mRNA artar (60).

Nesfatin-1'in çeşitli hayvan modellerinde merkezi yönetiminde anoreksijenik ve korku ile ilgili davranışlara yol açtığı saptanmıştır (55).

Nesfatin-1'in stres yanıtta melanokortin yolunu aktive edilmesinde rol oynadığı saptanmıştır (61).

Nesfatin-1'in intraserebroventriküler enjeksiyonu HPA'nın temel unsurları olan hem ACTH hem de kortikosteron düzeylerini arttırdığı rapor edilmiştir. Buna ek olarak, çift taraflı adrenaektomide paraventriküler nükleus bölgesindeki NUCB2 mRNA ekspresyonunda artış olmaktadır. Bu bilgiler santral nesfatin-1'in stress aksı kontrolüne katıldığını, NUCB2/nesfatin-1 negatif feedback mekanizmasını ve adrenal bezin ana salgı ürünlerini düzenlediğini göstermektedir (31, 43, 62, 63). Nesfatin-1'in intraserebroventriküler enjeksiyonundan sonra ortalama arterial basınç artışı örneğinde olduğu gibi beyindeki NUCB2/nesfatin-1 sinyalinin stres adaptasyonunda kardiyovasküler yanıtların modülasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (64). Nesfatin-1'in bu hipertansif etkilerinin merkezi bir oksitosin-melanokortin yolu ile meydana geldiği öne sürülmüştür (43, 44, 62, 63).

Yoğun egzersiz ile nesfatin-1 düzeyinin akut olarak etkilendiği belirtilmiş olmasına karşın (65, 66) akut egzersiz ile anorektik peptitler konusunda yapılan bir çalışma bulunamamıştır (40).

#### **1.1.2.4. Nesfatin-1'in Kan Basıncına Etkileri**

Nesfatin-1 noradrenalin veya 5-HT üzerine bir etkisi olmamakla birlikte, kan basıncını hipotalamusta yer alan melanokortin reseptörü aracılığıyla artırır (62, 67, 68). Bu hormon siklik guanozin monofosfat (cGMP) ve 8-bromo cGMP üzerinde

etkili değildir. Ayrıca NUCB2/nesfatin-1 major etkilerini direk olarak traktus solitariusun medial nükleusunu depolarize ya da hiperpolarize ederek ortaya çıkarmaktadır (68). Ratlarda Nesfatin-1'in traktus solitariusun medial nükleusu içine enjeksiyonu kan basıncı ve kalp hızını anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur (68, 69). Ayrıca nesfatin-1 sodyum nitroprussit'in indüklediği mezenter arterdeki düz kas gevşemesini anlamlı olarak inhibe eder (68).

## **1.2. Genel Anestezi**

Genel anestezi, geçici bilinç kaybı, tüm vücudu kapsayan analjezi, amnezi ve farklı derecelerde kas gevşemesiyle oluşan değişik bir fizyolojik durumdur (70). Bu durum, genel anestezi etkili ilaçların SSS' de yaptığı, kortikal ve psişik merkezlerden başlayan, bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis sırasını izleyen inisiyatif bir baskılanmanın sonucudur. Bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanması yanında, analjezi de genel anestezinin önemli bir bileşeni olup üçü birlikte genel anestezi triadını oluşturur (71).

Genel anestezi ajanları hastaya sıklıkla gaz veya buhar halinde inhale ettirilerek ya da intravenöz enjeksiyonla verilir. Daha nadir olarak da intramusküler, oral veya rektal yol kullanılır. Son yıllarda bazı yeni uygulama yolları ve sistemleri de alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında nazal (insülin, alfentanil, midazolam, ketamin) ve bukkal aerosol veya enjeksiyon şeklinde preparatlar, oral jel, pastil veya lolipler (fentanil), transdermal preparatlar (nitrogliserin, skopolamin, klonidin, fentanil) sayılabilir (71).

### **1.2.1. Total İntravenöz Anestezi (TİVA)**

Total intravenöz anestezi uygulaması, hipnotik etkinin intravenöz ajanın infüzyon şeklinde verilmesiyle sağlandığı dengeli bir genel anestezi şeklidir. İnhalasyon anesteziklerinin toksik etkileri, tekrarlanan uygulamalarının sakıncalı olması, ortam havasını kirleterek çalışanları etkilemeleri gibi dezavantajları dikkate alınarak büyük ve uzun süreli cerrahi girişimlerde de intravenöz anestezi uygulaması yaygınlaşmaktadır. Bu yöntem hızlı, kolay, güvenilir bir anestezi sağlarken genellikle daha ekonomik de olmaktadır (71).

### **1.2.1.1. TİVA'nın Avantajları (72)**

1. TİVA'da indüksiyon hızlı ve düzgün olarak sağlanabilir.
2. Maske ile inhalasyondaki boğulma hissi, anestezi ajanının hoş gitmeyen kokusu, bilincin yavaş olarak kalkması, indüksiyonun uzun sürmesi gibi hastayı rahatsız eden sakıncalar olmaz.
3. TİVA'da kullanılan iv ajanların patlama ve yanma riski yoktur.
4. TİVA'da kullanılan ilaçların çoğu spesifikdir. Çünkü bunlar volatil anesteziğin neden olduğu sanılan yaygın hücresel etkilerden çok reseptör bölgelerine etki ederler. Reseptör bölgelerine etki eden ilaçların etkileri sınırlıdır ve doz yanıt ilişkisi tahmin edilebilir.
5. Kalbi katekolaminlere karşı hassaslaştırmazlar. Daha iyi bir kardiyovasküler stabilite sağlarlar. Ventriküler aritmi, myokardiyal depresyon görülme olasılığı azdır.
6. Ketamin hariç iv anestezi ajanları serebral kan akımını ve serebral oksijen kullanımını azaltırlar. İntrakranial basıncı düşürürler.
7. TİVA'da derlenme daha hızlı ve düzgündür.
8. Postoperatif bulantı kusma insidansı düşüktür.
9. Vücuttan atılmaları pulmoner fonksiyona bağlı değildir.

### **1.2.1.2. TİVA'nın Sakıncaları (71)**

1. İV indüksiyon yapılırken ilaç yavaş olarak ve uyku sağlayacak en düşük dozda verilerek yan etkileri en aza indirilmelidir.
2. İlacın plazma düzeyi hızla yükselir ve bir kez verildikten sonra plazma düzeyini düşürmek mümkün değildir. Bu özellikle genel durumu düşük hastalarda önemlidir.
3. İndüksiyon sırasında ilaç vital merkezlere hızla ulaştığından apne ve hipotansiyon gibi etkiler inhalasyon ajanlarından daha belirgindir. Bu özellikle kardiyovasküler rezervi sınırlı hastalarda önemlidir.
4. Özefagusta kardiyak sfinkter ve diğer koruyucu refleksler de hızla deprese olduğundan, İV anesteziyle regürjitasyon ve aspirasyon olasılığı fazladır.
5. İlacın kendisi veya katkı maddesi iritan olabilir.
6. Tromboflebit, ekstravasküler veya intraarteriel enjeksiyonlarda ciddi sorunlar olabilir.

7. İstemsiz kas hareketleri, öksürük, hıçkırık, laringospazm gelişebilir.
8. Ayrıca İV enjeksiyonların kendisine ait sorunları görülebilir.
9. TİVA'da ilacı düzenli ve kontrollü bir infüzyon şeklinde verebilmek için dereceli infüzyon seti, infüzyon pompası veya enjektör pompası gibi aletler gerekir.

### **1.2.1.3. TİVA'da Kullanılan İlaçların İdeal Özellikleri (71,73)**

1. Suda eriyebilmeli.
2. Tercihen sudaki solüsyonu bulunmalı, solüsyonu stabil olmalı, solüsyon ışığa maruz kalınca bozulmamalı.
3. Kullanılan enjektör ve setlere absorbe olmamalı.
4. İntraarteriel veya damar dışına verildiğinde doku hasarı yapmamalı, iv enjeksiyon yerinde ağrı, flebit, trombozise yol açmamalı
5. Hızlı, düzgün ve güvenilir bir uyku ve uyanma sağlamalı, etkisini bir kol-beyin zamanı içinde göstermeli.
6. Etki süresi kısa olmalı, karaciğer, kan veya damardan zengin diğer organlar tarafından metabolize edilerek inaktive olmalı.
7. Metabolitleri inaktif olmalı, toksik olmamalı, suda eriyebilmeli.
8. Vital fonksiyonlar üzerine etkisi minimal olmalı.
9. Kümülatif etki göstermemeli.
10. Aşırı duyarlılık yapmamalı.
11. Teratojenik olmamalı.
12. Postoperatif psişik reaksiyonlara neden olmamalı
13. İndüksiyonda istemsiz kas hareketlerine, rijiditeye ve hıçkırığa neden olmamalıdır.

### **1.2.1.4. TİVA'nın İnhalasyon Anesteziye Üstünlükleri**

#### **1.2.1.4.1. Bilinç Kaybı**

TİVA uygulamasının inhalasyon anesteziye göre en önemli avantajlarından biri indüksiyonun ve uyanmanın çok belirgin olarak kısa olmasıdır (74). Aynı zamanda bilinç kaybının derinleştirilmesi ve yüzeyleştirilmesi TİVA uygulamasında daha hızlı gerçekleştirilebilir.

#### **1.2.1.4.2. Kardiyovasküler Etkiler**

Total intravenöz anestezide kardiyovasküler stabilite genelde inhalasyon anestezisine göre daha iyidir. TİVA'da aritmi daha nadirdir, negatif kardiyak inotropi ise her iki teknikte de karşılaşılabilecek bir komplikasyondur.

#### **1.2.1.4.3. Solunumsal Etkiler**

Çoğu anestezi ajan solunumu deprese eder. Eğer kas paralizisi ve kontrollü solunum uygulanacaksa solunum depresyonu sadece operasyon sonrası dönemde devam ederse problem oluşturur. Hem intravenöz hem de volatil anestezi ajanları bilinç döndükten sonra da hafif derecede solunumu deprese edebilirler. Fakat modern İV anestezi ajanlarının kullanımı sonucu uyanma çok hızlı olmakta ve operasyon sonrası solunum depresyonu çok seyrek görülmektedir. Bu iki grup anestezi ajanları arasındaki en önemli farklardan birisi de volatil anestezi ajanlarının obstrüksiyona karşı solunum yollarını iyi kontrol edememeleridir. Oysa İV anestezi uygulamasının sonunda ekstübasyon genelde sorunsuz olur, larenks ve farenksin kontrolü daha kolaydır.

Total intravenöz anestezi uygulamasında opioid kullanımı postoperatif solunum depresyonuna yol açabilir. Bu durum kısa etki süreli opioid kullanılarak veya opioid antagonize edilerek önlenebilir.

Volatil anestezi ajanlarının siliyer hareketi inhibe etmesine bağlı olarak postoperatif akciğer enfeksiyonu görülme insidansını artırması da klinik önem taşır.

#### **1.2.1.4.4. Renal Etkiler**

Volatil anestezi ajanları idrar çıkışında azalmayla sonuçlanan renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında düşmeye neden olurlar. Bu etkinin mekanizması temel olarak hemodinamik ve otonom sinir sistemi değişiklikleridir. Bazı volatil anestezi ajanlarının kullanımı sonucu inorganik florid toksisitesi de görülebilir.

#### **1.2.1.4.5. Hepatik Etkiler**

Anestezi sırasında hepatic kan akımı % 20-25 oranında azalır. Bu temel olarak perfüzyon basıncında düşme ve splanknik vasküler rezistansta değişime bağlıdır. Karaciğer perfüzyonuna olan etki volatil anestezi ajanlarında daha belirgindir. Volatil anestezi ajanları, periferik vazodilatasyon yapma ve miyokardiyal inotropiyi azaltmalarına bağlı olarak gelişen hipotansiyon sonucu hepatic perfüzyon basıncını direkt olarak düşürürler.

Volatil anesteziğin hepatotoksitesisi iyi bilinen fakat seyrek görülen bir yan etkidir. Trifloraasetik asit haptene immün cevap; obez ve bayan hastalarda, hipoksi, enzim indüksiyonu veya tekrarlanan halotan anestezi koşullarında gelişebilir. İzofluran ve enfluranda daha nadir olmak üzere tüm volatil anesteziğin potansiyel hepatotoksitesite riski vardır.

#### **1.2.1.4.6. Serebral Etkiler**

Volatil anesteziğin serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı artırır ki bu durum özellikle kafa travmalı hastalarda tehlikeli sonuçlar doğurabilir. TİVA genellikle beyin metabolizmasını azaltır ve böylece intrakraniyal basıncı düşürür.

#### **1.2.1.4.7. Diğer Etkiler**

Total intravenöz anesteziğin inhalasyon anesteziğine tercih edilmesinin diğer nedenleri; özellikle bulantı kusma olmak üzere yan etkilerinin daha az olması, operasyon odası personelinin sağlık ve performansını etkileyen atmosfer kirliliği yapmamasıdır. TİVA ayrıca küçük ve basit araçlarla uygulanabilir.

Volatil anesteziğin stres kaynaklı metabolik değişiklikleri başlatabilirler ve genellikle değişik derecelerde asit-baz bozukluklarına yol açabilirler. TİVA her iki soruna da yol açmaz, hatta cerrahi strese bağlı hormonal ve metabolik yanıtı da metabolize eder.

Total intravenöz anesteziğin kullanılan ajanların yanma ve patlama gibi riskleri yoktur. TİVA malign hiperpreksi yatkınlığı olan hastalarda güvenle kullanılabilir. Oysa volatil anesteziğin bu fatal durumu tetikleyebilirler.

Total intravenöz anestezi uygulamasında farmakokinetik özellikleri ve yan etki profili açısından en çok tercih edilen anesteziğin ajanları; propofol ve midazolam olup sıklıkla alfentanil ile kombine olarak kullanılırlar.

#### **1.2.2. Propofol**

Propofol diğer hipnotik maddelerle yapısal benzerliği olmayan çabuk ve güvenilir hipnoz oluşturan, GABA reseptörleri üzerinden etkili olan bir ajandır. Son yıllarda kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Aynı zamanda benzodiazepinlerin bağlandığı yerden daha uzak bir bölgede GABA ile düzenlenen geçişi artırması son zamanlarda tespit edilmiştir (75).

Hızlı indüksiyon sağlaması, etki süresinin kısa olması, toksik metabolitlere dönüşmemesi ve birikim yapmaması gibi özellikleri ile etkili bir iv anestezi ajanı olduğu gösterilmiştir (76, 77).

Propofolün bir özelliği de antiemetik etki göstermesidir. Propofolün bu özelliği GABA reseptörlerindeki etkisi ile area postrema'da oluşturduğu serotonini azaltıcı etki ile açıklanabilir. Antiemetik etki oluşturan median propofol konsantrasyonu 343 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu konsantrasyona 10-20 mg'lık bolusu takiben 10 µg/kg/dk 'lık infüzyonla ulaşılabilir. Anestezi idamesinde kullanılan propofolün, Postoperatif bulantı kusma (POBK)' nın önlenmesinde, anestezinin sonunda eklenen propofolden (sandviç tekniği) üstünlüğü çalışmalarla gösterilmiştir (77).

Postoperatif bulantı kusmanın önlenmesinde idame infüzyonunun sandviç tekniğine üstünlüğü, sandviç tekniğinde ajanın konsantrasyonu hızla düşerken, idame infüzyonunda ajan sonlandırıldıktan sonra da konsantrasyonun önce hızlı azalarak hastanın uyanmasına imkan vermesi fakat daha sonra plazma konsantrasyonunun yavaş azalması ve saatlerce terapötik konsantrasyonun üzerinde kalmasıdır (77)

Propofolün pH'ı 6-8,5, sudaki pKa'sı 11'dir. ICI 35868, disoprol ve disoprivan diğer isimleri olup ilk kez Kay ve Rolly tarafından 1977'de çabuk etki gösteren bir iv anestezi ajanı olarak tanımlanmıştır (78).

Kimyasal yapısı; 2,6 diizopropilfenol, 2,6 1-metil-etil fenoldür (79). Bugün kullanılan formu, %10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 yumurta fosfolidlerinden elde edilen aköz emülsiyonun %1'lik solüsyonudur (80, 81).

Kimyasal açıdan barbitürat, steroid imidazol gibi ajanlara benzemeyen, alkil fenol kategorisinden anestezi ajanıdır. Propofol, yüksek derecede lipofiliktir. %98 oranında proteinlere bağlanır. Alkol fenol derivesi olduğundan suda erimez (82).

#### **1.2.2.1. Farmakokinetik Özellikleri**

Propofol, yüksek oranda lipofilik olması nedeniyle İV yoldan verilmesini takiben beyin gibi yüksek perfüzyonlu dokulara hızlı ve yaygın olarak dağılır (83).

Anestezi başlangıcı tiyopental ve metoheksitale benzer biçimde, kol-beyin dolaşımı içinde sağlanır (79, 83).

Propofolün ilk dağılım yarı ömrü 2-8 dakika, eliminasyon yarı ömrü ise 1-3 saattir (77).

Propofolün dokulara dağılımı 3 kompartmanlıdır. Tek doz uygulama sonrası 3 adet yarılanma ömrü söz konusudur. Birinci yarılanma ömrü, 1,8-4,1 dakikadır. İkinci yarılanma ömrü 35-40 dakika olup kandan metabolik temizlenmesi ile ilgilidir. İlk ikisi perfüze olan dokulara dağılımı yansıtır. Üçüncü ya da terminal yarılanma ömrü ise 262-309 dakika kadardır. Kötü perfüze olan dokulardan propofolün geri dönüşünü yansıtır (77, 84).

#### **1.2.2.2. Metabolizma ve Eliminasyon**

Propofolün metabolizması oldukça hızlı olup 30 dakika içinde %80 oranında metabolitlerine dönüşür. Çocuklardaki metabolizması ise daha hızlıdır (85).

Propofol, karaciğer tarafından hızla glukronid ve sülfata konjuge edilerek suda çözünen ve böbrekten itrah edilen bileşikler oluşturulur. Propofolün %1'den azı idarla değişmeden, sadece %2'si ise feçesle atılır (77).

Intravenöz verilen dozun yalnızca %20'si kanda değişmeden kalır. Propofol vücut klirensinin, hepatik kan akımı değerlerinin üzerinde olması, ekstra hepatik mekanizmaların metabolik klirens katkıda bulunduğunu, propofolün karaciğer dışında da metabolize olduğunu veya atıldığını göstermektedir. Bu organ muhtemelen akciğerdir. Hızlı metabolizma ve yüksek klirens oranı çabuk uyanmayı açıklamaktadır (77, 86).

Bakteriyel kontaminasyonda çok iyi bir besi yeri olması ve uzun süreli infüzyonlarda metabolitlerinin etkilerinin kestirilememesi gibi dezavantajları vardır. İlaç 25°C'nin altında, donmayacak şekilde saklanmalı, ampüller kullanılmadan önce çalkalanmalıdır (87).

#### **1.2.2.3. Uygulama**

Propofol tek doz bolus olarak verildiğinde, anestezinin başlaması hem doza hem de enjeksiyonun yapılış hızına bağlıdır. Yapılan bir çalışmada propofol 2 mg/kg dozda 60 saniyenin üzerinde verildiğinde ortalama indüksiyon zamanı 50,5 saniye olarak bulunmuştur. Ancak ilacın veriliş süresi 5 saniyeye düşürüldüğünde, indüksiyon zamanı 21,5 saniye olarak tespit edilmiştir (88).

Yaş ile propofolün indüksiyon dozu arasında belirgin bir ilişki vardır. Propofolün erişkinlerde indüksiyon için en az 2.25 mg/kg bolus dozu gerekliken,

yaşlılarda propofole hassasiyet arttığından 1.25-1.75 mg/kg'lık dozlar yeterli olmaktadır (86, 88). Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise 2-2.5 mg/kg'lık propofol dozlarının yetersiz kaldığı görülmüştür (87).

Enjeksiyon sırasında ağrıya yol açabilir ve nadiren de olsa uygulandığı vende tromboflebit gelişebilir. Enjeksiyon sırasındaki ağrı tiyopentalden daha fazla, etomidatdan daha az veya eşit, metoheksital ile aynı miktardadır. Enjeksiyon sırasındaki ağrı geniş bir ven kullanılması, el sırtındaki venlerden kaçınılması veya propofolün içine lidokain eklenmesi ile azaltılabilir (77).

Propofol, ideal iv indüksiyon ajanı özelliklerine sahip olduğu için bolus ve infüzyon şeklinde, oksijen, azotprotoksit ve opioidlerle birlikte kombine edilerek genel anestezide, sedasyon amacıyla yoğun bakım ünitelerinde kullanılır (89).

Genel anestezinin idamesinde kullanım dozu cerrahinin tipi ve birlikte kullanıldığı ilaca bağlı olmak üzere, 3-15 mg/kg/saat arasında değişir. İlk 20-30 dk süresince 12 mg/kg/saat, daha sonraki 20-30 dk süresince 9 mg/kg/saat, daha sonra da 6 mg/kg/saat'lik bir infüzyon hızı önerilebilir (1).

#### **1.2.2.4. Farmakolojik Etkiler**

##### **1.2.2.4.1. Kardiovasküler Etkiler**

Propofolün en belirgin etkisi anestezi indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncındaki azalmadır. 2-2,5 mg/kg'lık bir indüksiyon dozu sistolik kan basıncında %25-40'lık bir azalmaya neden olur. Benzer değişiklikler ortalama ve diyastolik kan basınçlarında da görülür (77).

Propofolün indüksiyon dozundan sonra sistemik basınçtaki azalma vazodilatasyona ve muhtemelen miyokardiyal depresyona bağlıdır. Propofolün vazodilatör etkisi sempatik aktivitede azalma, düz kaslarda intrasellüler kalsiyum mobilizasyonuna direkt etki, endotel hücrelerinde prostasiklin sentezi inhibisyonu, anjiotensin-II aracılığı ile olan kalsiyum girişinin azalması, potasyum ATP kanallarının aktivasyonu ve nitrik oksit stimülasyonuna bağlı gibi görünmektedir (77).

Propofolün indüksiyon dozundan sonra kalp hızında belirgin değişiklik gözlenmez. Propofolün hipotansiyona taşikardik yanıtı inhibe etme şeklinin barorefleks mekanizmasının tekrar ayarlanması veya inhibisyonu yolu ile olduğu öne sürülmüştür (77).

Opioidler ile premedikasyon yapılmış hastalarda ortalama kan basıncındaki düşüş daha belirgindir. Propofol endotrakeal entübasyona hemodinamik cevabı tiyopentalden daha büyük oranda baskılar (90).

Propofol; atım hacminde, kardiak indekste, sistemik vasküler rezistansta azalma yaparak, sol kalbin işini önemli derecede azaltır. Anestezi induksiyonunda görülen hipotansiyon dozun ayarlanması ile minimuma indirilebilir. Propofole bağlı olarak gelişen hemodinamik değişiklikler yaşlı ve kardiovasküler performansı bozuk hastalarda, özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş olanlarda daha belirgindir. Ayrıca propofolün verilmiş hızı ve dozu, hastanın postürü ve hidrasyon durumu da hemodinamde önemli rol oynar (91).

Propofol normal ventilasyonda (normokapni) serebral kan akımını %51 oranında azaltır, serebral vasküler dirençte %55 artma yapar ve sonuçta serebral oksijen tüketiminde %36 azalma olur (92).

#### **1.2.2.4.2. Solunumsal Etkiler**

Bolus doz propofol uygulamasını takiben ilk görülen solunumsal değişiklikler önce tidal volümde belirgin azalma ve takipne ardından da apne gelişimidir. Propofolün induksiyon dozu %25-30 insidansla apne ile sonlanır. Apnenin insidansı ve süresi doza, uygulama hızına ve eş zamanlı olarak uygulanan premedikasyona bağlı olarak değişebilir (77).

Propofol, solunum merkezinin karbondioksit olan duyarlılığını deprese eder, hipoksiye solunum yanıtını baskılar, aynı zamanda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun boyutunu da azaltır (77).

Propofol, larengeal refleksi deprese eder. Yüzeysel anestezide bile airway genellikle tolere edilebilmekte ve laringospazm nadir görülmektedir (92).

#### **1.2.2.4.3. Diğer Etkiler**

Propofolün karaciğer üzerine minimal etkisi olmakla beraber, böbreklerin fonksiyonunu etkilemez (93).

Propofol kafa içi basıncı normal veya artmış hastalarda kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı normal olan hastalarda kafa içi basıncındaki azalma (%30) serebral perfüzyon basıncında küçük bir artışla birlikte. Non depolarizan veya depolarizan kas gevşeticilerle oluşan bloğu potansiyalize etmez (77).

Malign hipertermiyi tetiklemez ve bu durumdaki hastalarda seçilecek ajandır (1,77). Propofolün düşük dozlarda belirgin antiemetik etkisi bulunmaktadır (77).

Propofol polimorfonükleer kemotaksisi azaltır fakat adherens, fagositoz ve öldürme üzerinde etkisi yoktur (77).

Porfirialı hastalarda güvenle kullanılabilir (94).

### **1.2.3. Remifentanil**

ABD’de remifentanilin klinik kullanımı, Temmuz 1996’da onaylanmıştır. Bu yeni opioid artık dünyanın birçok ülkesinde düzenli olarak klinik kullanıma girmiştir (95).

Remifentanil genel anesteziye destekleyici olarak kullanımda, ilk ultra kısa etkili opioiddir. Şu anda mevcut olan formu glisin içerir, bu nedenle epidural veya intratekal kullanımı kontrendikedir (77).

Tüm opioidler gibi POBK insidansını arttırma özelliği olmakla beraber strabismus cerrahisi uygulanan çocuklarda sevofluran ve remifentanil kombinasyonu fentanil ile kıyaslandığında POBK’nın daha az olduğu fakat postoperatif ağrı skorunun arttığı saptanmıştır (77).

Bir, 2 ve 5 mg’lık flakonlar halinde piyasada mevcut olup, 25 veya 50 µg/ml solüsyonlar halinde uygulanması tavsiye edilir. Bu şekilde hazırlandığında, pH’sı  $\pm 3,0$  ve pKa’sı 7.07’dir. Solüsyonun pH’sı 4’den küçük olduğunda 24 saat stabil olarak kalır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %92’dir (96).

Remifentanilin,  $\mu$  reseptörlerine  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerine nazaran daha fazla afinitesi olduğu gösterilmiştir. Kompetitif olarak naloksan tarafından antagonize edilebilir. Ana metaboliti remifentanil asittir. Remifentanil asit, benzer şekilde  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerine bağlanır, fakat afinitesi remifentanilden daha azdır. Aynı zamanda çalışmalar bu metabolitin potensinin remifentanile göre 800–1200 kat daha az olduğunu göstermiştir (97).

Kan ve doku nonspesifik esterazları tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı farmakokinetik profil sağlamaktadır (77).

#### **1.2.3.1. Farmakokinetik Özellikleri**

Remifentanilin yapısında, diğer piperidin derivesi olan opioidlerden farklı olarak, kan ve diğer dokulardaki nonspesifik esterazlarca yıkılmasını sağlayan ester bağı mevcuttur (77, 97).

Remifentanil hızlı etki başlangıcına, düşük dağılım hacmine ve hızlı redistribüsyon özelliğine sahiptir. Terminal yarı ömrü 8.8-40 dk olarak tespit edilmiştir (97). Farmakokinetiği renal ve hepatik yetmezlikten fark edilebilir derecede etkilenmemektedir. Remifentanil psödokolinesteraz için substrat değildir ve bu nedenle psödokolinesteraz defektinden etkilenmez (77).

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

Diğer piperidin sınıfındaki opioidler gibi plasentaya geçer, buna rağmen diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder (97).

### **1.2.3.2. Uygulama**

Remifentanilin etki süresi çok kısadır ve opioid etkisini sürdürebilmek için ilk infüzyon dozundan önce veya hemen sonra idame infüzyonun başlatılması zorunludur. Dengeli anestezi için remifentanil infüzyon oranı 0,1-1 µg/kg/dk'dır (99).

Postoperatif ağrı kontrolü düşük doz remifentanil infüzyonu ile başarılı bir şekilde sağlanır. 0,05-1 µg/kg/dk sürekli infüzyonu operasyon sonrasında yeterli analjezi sağlar (100).

### **1.2.3.3. Farmakolojik Etkiler**

#### **1.2.3.3.1. Kardiyovasküler Etkiler**

Remifentanilin kalp atım hızını ve kan basıncını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hemodinamik değişiklikler glikopirolat premedikasyonuyla azaltılabileceği gibi, iv adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir (99).

Uygulama sırasında görülen bradikardi ve hipotansiyon doz bağımlı değildir ve kan basıncındaki düşüşler daha çok bradikardi varlığında ortaya çıkar. Oluşan bradikardi ve hipotansiyon; remifentanil infüzyon hızının azaltılması, kullanılan

diğer anestezi ajanlarının azaltılması, iv sıvı replasmanı ve vazopresör ajanlar ile düzeltilebilir (101, 102).

Remifentanilin 5 µg/kg altındaki dozlarda histamin salıverilmesine yol açmadığı gösterilmiştir (101).

#### **1.2.3.3.2. Solunumsal Etkiler**

Remifentanil doza bağımlı olarak solunumu deprese eder. Diğer fentanil analoglarının tersine, remifentanilin solunumu deprese edici etkisi uygulama süresinin artması ile değişmez (98).

Diğer anestezi ajanlarının yokluğunda, kan konsantrasyonu 4-5 µg/ml olduğunda respiratuar değişiklikler görülür. Genel anestezi alan hastalarda solunumsal iyileşmenin hızı, kullanılan diğer anestezi ajanlara bağlıdır (99).

#### **1.2.3.3.3. Serebrovasküler Etkiler**

İzofluran-nitrozoksit anestezisi altında 0,5-1 µg/kg remifentanil infüzyonu intrakranial basınç değişikliğine sebep olmamıştır. Remifentanil ve nitrozoksit kullanılan hastalarda karbondioksite verilen serebrovasküler yanıt sabit kalmıştır. 8 µg/kg doza kadar remifentanil uygulanan hastalarda elektroensefelografi (EEG)'de epileptik değişiklikler görülmemiştir (102).

#### **1.2.3.3.4. Diğer Etkileri**

Remifentanil doza ve uygulama hızına bağlı olarak kas rijiditesine sebep olmaktadır. Düşük dozlarda ise periferik kas rijiditesi meydana gelebilir. Hipnotik ajanlar ve nöromusküler blokerler kullanıldığında kas rijiditesi görülme sıklığı azalmaktadır. İnfüzyon hızının azaltılması veya kesilmesi, nöromusküler ajan kullanılması ile kas rijiditesi engellenebilir (103).

Remifentanil, 30 µg/kg dozda uygulanması halinde bile plazma histamin seviyelerini artırmadığı gösterilmiştir (101).

Remifentanil uygulanmasından sonra intraoküler basınç değişikliği görülmemiştir (101).

#### **1.2.4. İnhalasyon (Volatil) Anestezisi**

Solunum yolu ile alınan anestezi gaz ve buharlar alveollere, oradan da kana difüze olur. Beyne ulaşan anestezi ajan miktarı belirli seviyeye ulaştığında da genel anestezi meydana gelir (98).

#### **1.2.4.1. İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakokinetiği:**

İnhalasyon anesteziklerinin etki mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamasına karşın son etkilerinin beyindeki doku konsantrasyonlarına bağlı olduğu düşünülmektedir (98).

Beyindeki anestezik ajan basıncı, genellikle arteriyel kandaki anestezik ajan basıncına çok yakındır (104).

Bir anestezik ajanın vaporizatörden verilmesinden beyine ulaşmasına kadar aşması gereken birçok basamak vardır.

##### **1.2.4.1.1. İnspiratuvar Konsantrasyonu (FI) Etkileyen Faktörler**

Taze gaz akım hızı, solunum sistemi volümü ve makine veya solunum devresinin absorpsiyon oranıdır. Bunların klinik yansıması hastanın hızlı uyuması veya uyanmasıdır (38).

##### **1.2.4.1.2. Alveoler Konsantrasyonu (FA) Etkileyen Faktörler (71, 98)**

Anestezik ajanın alınımı, ventilasyon ve inspire edilen gaz konsantrasyonudur.

**Anestezik ajanın alınımı:** Anestezik ajanın alınımı arttıkça inspirasyon ve alveoler konsantrasyonlar arasındaki fark büyür ve indüksiyon hızı yavaşlar. Anestezik ajanın alınımını üç faktör etkiler; kanda çözünürlük, alveoler kan akım hızı ve alveoler ile venöz kandaki gazın parsiyel basınç farkları. Bir anestezik ajanın kan/gaz partiyon katsayısı ne kadar büyükse çözünürlüğü o kadar fazladır ve pulmoner dolaşım tarafından o kadar fazla miktarda alınımına uğrar. Bu yüksek çözünürlüğün sonucu olarak alveoler parsiyel gaz basıncı daha yavaş yükselir ve uzamış indüksiyona yol açar.

**Ventilasyon:** Anestezik ajanın alınımı sonucu düşen alveoler parsiyel gaz basıncı ventilasyon artırılarak yükseltilebilir. Ventilasyon artışı etkisini en belirgin olarak FA/FI oranı artışı ile gösterir.

**Konsantrasyon:** İgnore edilen havadaki gaz konsantrasyonu artışının, alveollerdeki gaz konsantrasyonunu daha yüksek oranlarda artırmasına konsantrasyon etkisi denir. Bir anestezik gazın konsantrasyonu artırılarak diğer bir anestezik gazın absorpsiyonunu artırmaya ise ikinci gaz etkisi adı verilir.

#### **1.2.4.1.3. Arteriyel Konsantrasyonu Etkileyen Faktör**

Ventilasyon/perfüzyon oranının bozuk olmasıdır. Bu oran bozukluğu alveoler–arteriyel anestezi gaz parsiyel basınç farkının artışına neden olur (104).

#### **1.2.4.1.4. Gazların Kandan Dokuya Geçiş Hızını Etkileyen Faktörler**

Gazın dokudaki eriyebilirliği, doku kan akımı ve anestezi ajanının doku ile kandaki parsiyel basınç farklarıdır. En önemlisi ajanın, yağ dokusu/kan partiyon katsayısıdır. Bu katsayı 2.3 (azot protoksit) ile 60 (halotan) arasında değişir. Yani anestezi gazın kan ve yağ dokusundaki parsiyel basınçlarının eşitlenmesi için yağ dokusunda daha fazla anestezi madde, örneğin halotan için yağ dokusunda kandan 60 kat fazla bulunmalıdır. Yağ dokusunun bu çok büyük anestezi madde tutma kapasitesinin klinik önemi, anestezinin derinliğinin artması ve uyanmanın gecikebilmesidir (71).

#### **1.2.4.1.5. Gazların Eliminasyonu**

Biotransformasyon, transkutanöz kayıp veya ekshalasyon ile gerçekleşir. İnhalasyon anesteziplerinin eliminasyonunun en önemli yolu alveollerdir (98). Eliminasyonu etkileyen faktörler, alımında etkili olan faktörlere benzemektedir. Pulmoner ventilasyon, kan akımı, anestezi gazın kan ve dokulardaki eriyebilirliğine bağlı olarak; anestezi madde verilmesi kesildikten sonra anestezi gaz dokulardan venöz kana, oradan da alveollere ve dışarı atılır. Bu atılımın hızına bağlı olarak hasta değişik ajanlarla değişik hızlarda uyanır (71).

#### **1.2.4.2. İnhalasyon Anesteziplerinin Farmakodinamiği**

İnhalasyon anesteziplerinin SSS’ deki etkilerini açıklamak için pek çok teori ileri sürülmüştür. Yağda erirlik, protein, membran permeabilitesi, sellüler ve kapı kontrol teorileri gibi. Bu teorilerin bir kısmı ajanın fiziksel ve kimyasal özelliklerine, bir kısmı ise hücresel ve nörofizyolojik özelliklere dayandırılmıştır. Ancak hiçbirisi etki mekanizmalarını tek başına açıklamak için yeterli değildir (105).

##### **1.2.4.2.1. Minimum Alveoler Konsantrasyon (MAK)**

Hastaların % 50’sinde standart bir uyarıya (örn; cerrahi insizyon) cevapsızlık oluşturan alveoler konsantrasyon olarak tanımlanmaktadır (98). Sedatif, hipnotik ve narkotikler, verapamil, sistemik olarak kullanılan lokal anestezipler ve SSS’ de katekolamin düzeyini düşüren ilaçlar, transkutan sinir stimülasyonu MAK değerini

azaltır (71). SSS' deki katekolamin düzeyini yükselten ilaçlar ise MAK değerini ve anestezi ajan gereksinimini artırır. Yaş ilerledikçe anestezi ajan gereksinimi azalır. Hipoksi, aşırı hipotansiyon, hipotermi, parsiyel CO<sub>2</sub> basıncında aşırı düşme ve gebelik de MAK değerinde düşmeye neden olur (106).

### 1.2.5. Desfluran

Tessel tarafından 1960'ların başında sentezlenmiştir. İnhalasyon ajanı üretebilmek için sentezlenen 700 maddeden 653'üncüsüdür. Orjinal adı I.653'tur. I.653 florla tamamen halojenlenmiştir ve kanda çözünür olmadığı düşünülmüştür. Kimyasal sentezindeki zorluklar ve buhar basıncının 1 atmosfere yakın olması I.653'un gelişimini engellemiştir. Hastanedeki günü birlik cerrahi vakaları artırma çabaları nedeniyle I.653 yeniden incelenmiş ve desfluran adıyla 1992 yılında klinik kullanıma girmiştir (107).

Desfluran (CF<sub>3</sub>-CFH-O-CF<sub>2</sub>H) moleküler ağırlığı 168 olan yüksek oranda florillenmiş metiletillerdir. Desfluranın izoflurandan farkı alfa etil karbonunda klor yerine flor bulunmasıdır (35). Bu değişiklik desfluranın kan gaz çözünürlüğünü N<sub>2</sub>O'e eşit değerlere düşürür. Her ne kadar desfluranın iki optik izomeri varsa da ikisinin de biyolojik aktivitesi eşittir (107, 108).

Florinizasyonun kullanılması buhar basıncını artırır. Bir atmosfer basıncı, 23°C sıcaklıkta 680 mm/Hg olması nedeniyle sevofluran, izofluran ve enfluran için kullanılan vaporizator teknolojisi desfluran için uygun değildir. Desfluran ısıtılarak gaz haline getirilir ve sonra taze gaz akımı ile karıştırılır. Sonuç olarak desfluran vaporizatorleri daha karışık ve daha fazla kontrol mekanizmasına sahip pahalı vaporizatörlerdir (107).

Desfluranın MAK'ı 30–60 yaş arası için 6,0±0,09 olarak belirlenmiştir. Bazı moleküler faktörler inhalasyon ajanının solübilitesini etkiler. Bunlar molekül büyüklüğü, halojen ilavesi genişliği ve kullanılan halojenleri kapsar. Tam halojen ilavesi olması veya halojen ilavesi olmaması anestezide pek kullanışlı olmayan çok düşük solübilite ile sonuçlanır. Tam halojen ilavesi potent olmayan bileşikler oluşturur ve halojen ilavesi olmaması da yetersiz potans ile birlikte patlayıcılıkla sonuçlanır. Benzer olarak küçük ve büyük moleküllerde optimum potansi sunamayabilir. Son olarak daha hafif atomlarla yapılan halojen ilavesi hem solübilite,

hem de potansi azaltır. Desfluran ( $CF_2H-OCFH-CF_3$ ) tüm bunlara en güzel örnektir (109).

Metil etil eter iskeleti, makul büyüklüğü ve 2 H'nin eklenmesi ile desflurana uygun potansi sağlar. Florillenmesi ile daha düşük solübilite ve patlayıcılık özelliğini kaybetmesi, seçkin kullanım özelliği sunar. Desfluran'da izofluran'dan ( $CF_2H-O-CCIH-CF_3$ ) farklı olarak  $\alpha$  etil karbonunda klor yerine flor vardır. Desfluran'ı oluşturan bu değişim solübilite 3 kez ve potansi 5 kez azaltır. Ayrıca desfluran 3 kat daha fazla buhar basıncı ve 10 kat daha fazla invitro ve invivo degradasyona direnç gösterir (109).

Desfluran oldukça stabil bir bileşiktir. Diğer halojenli anesteziyelere göre en az indirgenebilen ajandır. Sadece sodalime ile izofluranın 1/10'u indirgenebilir (109, 110).

Kuru  $CO_2$  absorban varlığında ve yüksek sıcaklıkta ( $45^\circ C$ ) izoflurana göre 15 kat daha fazla Karbonmonoksit( $CO$ ) üretir. Yüksek gaz akımı  $CO_2$  absorbanın kurumasına ve  $CO$  üretiminin artmasına neden olmakla birlikte, düşük gaz akımında veya kapalı sistem anesteziğinde böyle bir etki gösterilmemiştir (111). Bütün soda tuzları, anestezi cihazı 24 saatten fazla kullanıldığında değiştirilmelidir. Günün ilk vakasından en az bir dakika önce anestezi makinesi %100  $O_2$  ile temizlenmelidir (107).

Eş potent konsantrasyonlarda desfluran ve enfluran diğer anesteziyelere göre daha fazla  $CO$  üretir. İzofluran yıkımı ile az miktarda, sevofluran ve halotan ile ihmal edilebilir düzeyde  $CO$  oluşur.  $CO$  üretimini etkileyen faktörler sıcaklık, absorban kuruluşu, absorban tipi, anestezi seçimi ve anestezi konsantrasyonudur (112).

Desfluran ile anestezi indüksiyonu hızlıdır. Ancak respiratuar irritasyon yaptığı için inhalasyon yoluyla indüksiyon yöntemi yaygın kabul görmemektedir (113).

Desfluranın keskin kokusu sekresyon artışı, öksürük ve nefes tutmaya neden olur. Bu durum çocuklarda hipoksemiye neden olabilir. Bu nedenle pediatrik hastalarda inhalasyon yoluyla indüksiyon anesteziğinde desfluran önerilmez. Keskin koku desfluranla olan anesteziğin devamında problem yaratmaz (107, 109).

Anesteziiden çıkış sırasında da desfluranın alveolar konsantrasyon düzeyi diğer ajanlardan daha hızlı düşer. İnsanlarda otuz dakikalık anesteziyi takiben,

desfluranın kesilmesinden 5 dakika sonra alveoler konsantrasyon düzeyi anestezik maddenin sonlandırılmasında hemen önceki alveolar konsantrasyonun %12'sine düşer. On dakika sonra bu oran %10, 30 dakika sonra ise %3 olur (114).

### **1.2.5.1. Sistemler Üzerine Etkileri**

#### **1.2.5.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Desfluran da diğer volatil ajanlar gibi doz bağımlı solunum depresyonu yaparak tidal volümü ve CO<sub>2</sub> yanıt eğrisini baskılar. Solunum hızını artırır, fakat bu artış tidal volümdeki azalmayı karşılamaya yetmediğinden, etki net olarak parsiyel CO<sub>2</sub> basıncı (PaCO<sub>2</sub>)'nda artışa yol açar. 1,5–2 MAK düzeyinde apne görülür (115).

#### **1.2.5.1.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Desfluranın kardiyovasküler sistem üzerine etkileri izoflurana benzemektedir. Desfluranın ortalama arter basıncı (OAB)'nı, sistemik vasküler direnci, kardiyak outputu ve miyokardiyal kontraktiliteyi doza bağımlı düşürdüğüne dair genel bir görüş vardır (116). Aslında bu değişiklikler aynı MAK'taki izoflurana göre daha azdır. Köpeklerde desfluranın miyokardiyal kan akımını halotan veya izoflurana göre daha iyi sağladığı, fakat koroner steal mekanizması ile kollateral kan akımını %20 azalttığı görülmüştür. Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda desfluranın koroner steal fenomenine yol açıp açmadığı halen tartışmalıdır (109).

#### **1.2.5.1.3. Sempatik Sinir Sistemi Etkileri**

Desfluran konsantrasyonundaki hızlı artışın beyindeki medüller merkezleri direkt olarak etkilemesi de olasıdır. Medüller aktivitedeki artış sempatik aktiviteyi artıracak ve bu da geçici olarak kardiyovasküler stimulasyona yol açacaktır. Klonidin, fentanil, esmolol, propofol, etomidat ve deksmedetomidine bu yanıtı tam olarak baskılayamaz. Bu yanıtın büyüklüğü göz önüne alınarak taşikardi ve hipertansiyonun istenmediği hasta grubunda desflurandan kaçınılması tavsiye edilmektedir (107).

#### **1.2.5.1.4. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

Desfluran doza bağımlı olarak EEG aktivitesini azaltır, genel anestezi düzeylerinde elektriksel sessizliğe neden olur. Anestezinin hiç bir düzeyi diken aktivitelere veya konvülfif aktiviteye neden olmaz. Desfluran serebral damar direncini azaltır ve serebral kan akımını artırır. Desfluranın 0,8 MAK'a kadar olan

konsantrasyonlarında kafa içi basıncı az etkilenir ama daha yüksek konsantrasyonlar kafa içi basıncını arttırabilir (107).

#### **1.2.5.1.5. Nöromusküler Sistem Üzerine Etkileri**

Desfluran nöromusküler fonksiyonları potent olarak baskılar ve 1,5 MAK üzerinde Train of Four (TOF) yanıtında azalmaya yol açabilir. Bu, ilacın kavşak öncesi etkisine bağlı olabilir. Desfluran hem depolarizan, hem de nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini arttırır. Malign hipertermiye yol açabilir fakat halotana nazaran daha geç görülür (107).

#### **1.2.5.2. Metabolizma ve Toksikite**

Desfluranda bulunan karbonflorit bağı, klorillenmiş analogu olan izoflurana nazaran desfluranı biyodegradasyona daha dayanıklı kılar. Desflurana uzun süreli maruz kalma sonunda serum ve idrar florid düzeyinde artış olmaz (117). Minimal biodegradasyona uğraması ve çok hızlı eliminasyonu nedeniyle hepatotoksik değildir (107).

#### **1.2.5.3. Desfluranın Kontrendikasyonları**

Hipovolemi, malign hipertermiye eğilim, intrakranial hipertansiyon.

#### **1.2.6. Azot protoksit (N<sub>2</sub>O)**

Azot protoksit genel anestezi uygulamalarında volatil olarak kullanılan tek inorganik bileşiktir (118). Analjzik etkisi ilk defa Humphry Davy tarafından gösterilmiştir (119).

#### **1.2.6.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler**

Azot protoksit kontrollü bir şekilde ısıtılan Amonyum Nitrat'tan oluşur. Azot protoksit solunum yollarını irrite etmeyen renksiz ve kokusuz bir gazdır. Kaynama noktası -8,5°C, molekül ağırlığı 44 gr/mol'dür. Oda ısısında buhar basıncı 50 atmosferdir. Yanıcı değildir, fakat 450°C 'nin üzerinde azot ve O<sub>2</sub>'ye ayrılarak yanmayı kolaylaştırır. Kan-gaz dağılım katsayısı [0.47] ve kanda erirliği düşüktür. Bu özellik, etkisinin hızlı başlayıp hızlı sonlanmasıyla ve anestezinin daha kolay kontrol edilebilmesiyle sonuçlanır (120).

#### **1.2.6.2. Sistemik Etkileri**

Serebral kan akımı ve serebral kan volümünü arttırarak kafa-içi basıncında hafif yükselme yapar. Serebral oksijen tüketimini de artırır. Doğrudan etkiyle

miyokard depresyonuna neden olur. Bu etki sağlıklı bireylerde sempatik aktivitenin artışı ile dengelenir. Bu mekanizma, koroner arter hastalığı ya da ciddi hipovolemisi olanlarda yetersiz kalabilir. Azot protoksit endojen katekolaminleri artırdığı için epinefrin kökenli disritmiler sık görülebilir. Solunum sayısını artırır, tidal volümü azaltır. Diğer inhalasyon ajanları gibi önemsiz derecede kas gevşemesi oluşturur. Hepatik ve renal kan akımını azaltır. Muhtemelen medulla oblongatada yer alan kusma merkezinin ya da kemoreseptör trigger zonu uyarmasına bağlı olarak, postopratif bulantı kusmaya neden olduğu düşünülmektedir (121).

#### **1.2.6.3. Etkileşimleri**

Azot protoksit MAK değerinin yüksek olması nedeniyle genellikle daha güçlü volatil anesteziklerle birlikte kullanılır. Azotprotoksitin inspiratuar gaz karışımı içerisinde %65 konsantrasyonunda kullanılması ile volatil anesteziklerin MAK değerini yaklaşık olarak %50 azaltır (118).

#### **1.2.6.4. Eliminasyon**

Derlenme sırasında, N<sub>2</sub>O' in çok büyük bir kısmı ekspirasyonla elimine edilir ve çok küçük bir kısmı da deri yoluyla atılır (121).

#### **1.2.6.5. Yan etkiler**

Azot protoksit, vitamin B<sub>12</sub>' deki kobalt atomunu geri dönüşümsüz bir biçimde okside ederek inaktive eder. Azot protoksitin hücre fonksiyonlarına toksik etkisi, vitamin B<sub>12</sub>'nin inaktivasyonu yoluylaadır. Vitamin B<sub>12</sub> ile etkileşerek metiyonin sentetazı inhibe etmesi, plazma total homosistein konsantrasyonunda yükselme ile sonuçlanır. Hiperhomosisteinemi ise serebrovasküler hastalık ve koroner hastalık için bir risk faktörüdür. Geri dönüşümsüz metiyonin sentetaz inaktivasyonu, megaloblastik anemiye ve medulla spinaliste subakut kombine dejenerasyona da neden olabilir (120).

Miyelin oluşumu için gerekli olan metionin sentetaz ve deoksiribonükleik asid (DNA) sentezi için gerekli olan timidilat sentetaz enzimini de geri dönüşümsüz bir biçimde inaktive eder. Azot protoksite uzun süre anestezik konsantrasyonlarda maruz kalma, kemik iliği depresyonu, megaloblastik anemi, nörojenik yetersizlik periferik nöropati ve pernisiyöz anemi ile sonuçlanır (122). Ayrıca, polimorfonükleer lökositlerin hareketlerini ve kemotaksisi etkileyerek infeksiyonlara immünolojik

yanıtları da değiştirebilir (121). Yapılan çalışmalarda, ratlarda N<sub>2</sub>O'in nörolojik dokuya toksik etki yaptığı ve bu etkinin GABAerjik inhibisyonu artıran ilaçlarla önlenebildiği gösterilmiştir (120).

#### **1.2.6.6. Kontrendikasyonları**

İleus, pnmoensefali, pnömotoraks, staki borusu tıkanıklığı ve hava embolisi gibi boşlukların içine kolayca difüze olur. znrlğ fazla olduğu için vücut doku ve boşluklarında havanın hapsoldüğü tüm durumlarda kontrendikedir. Uzun süren batın ameliyatlarında N<sub>2</sub>O' in gaz içeren alanlara difüzyonu barsak distansiyonuna, barsak işlevinin geri dönüşünde gecikmeye ve cerrahi koşulların olumsuz etkilenmesine yol açar (123).

Azot protoksitin hem normal hem de kafa-içi patolojisi olan bireylerde indirekt vazodilatator etki ile kafa-içi basıncını artırdığı bilinmektedir (120).

Azot protoksitin koroner perfüzyonu bozulmuş olan hastalarda kullanılması, sol ventrikül diyastol sonu basıncında artış ile miyokard kontraktilitesinin belirgin şekilde azalmasına neden olur. Ağır kalp hastalığı ve latent miyokard yetersizliği olan hastalarda N<sub>2</sub>O kullanımından kaçınılması gerekir (124).

İlk iki trimesterdeki gebe kadınlarda, in vitro fertilizasyonda ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda DNA sentezinde kanıtlanmış zararlı etkileri nedeniyle, kontrendike olarak kabul edilir (125, 126).

#### **1.2.6.7. Toksisite**

Hayvan deneylerinde embriyotoksik ve teratojenik etkileri bulunmuş olmasına rağmen, N<sub>2</sub>O'e eser miktarlarda kronik maruz kalınmasının ameliyathane personeli için gerçekten tehlikeli olup olmadığı konusu bilimsel olarak tartışmalıdır. Pek çok ülkede, çalışma ortamında bulunabilecek N<sub>2</sub>O konsantrasyonu için izin verilen bir eşik değer belirlenmiştir ve belli aralıklarla yasal ölçüm zorunluluğu vardır. Ameliyathane atmosferi için izin verilen en yüksek N<sub>2</sub>O konsantrasyonu ülkelere göre 25-100 ppm arasında değişmektedir (125, 127).

Azot protoksit, ozonu nitrik oksit üreterek azaltır ve böylece küresel ısınmaya da katkıda bulunur. Anestezi, küresel nitröz oksit salınımının %1' den daha azından sorumludur (128).

Vücut homeostazını sağlamak ve sürdürmek amacıyla zararlı uyarılara 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 hastalara uygulanan farklı anestezi tekniklerinin hemodinamik ve endokrin yanıtlar ile yeni bir peptid yapılı hormon olan nesfatin düzeyine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (17.06.2014 tarih ve 12-05 karar no) gerekli etik kurul izni alındıktan sonra Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP)'ne sunulmuş olup FÜBAP tarafından (TF.14.55 no) kabul edilmiştir. Bu çalışma Fırat Üniversitesi Hastanesi ameliyathanelerinde Mart-Haziran 2015 tarihleri arasında septorinoplasti ameliyatı olan ve ameliyatı en az iki saat süren, psikiyatrik, kardiyovasküler ve metabolik bozukluğu olmayan, 18-60 yaş arası, premedikasyon yapılmamış, ASA I-II risk grubunda 90 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların Fırat Üniversitesi 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 30'ar kişilik gruptan oluşacak şekilde 90 hasta olarak belirlendi. Hastalar gelişigüzel üç eşit gruba ayrılıp gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu;

**Grup I (n=30):** Desfluran, N<sub>2</sub>O ve O<sub>2</sub> uygulanacak hasta grubu,

**Grup II (n=30):** Desfluran, remifentanil, O<sub>2</sub> ve kuru hava uygulanacak hasta grubu,

**Grup III (n=30):** Propofol, remifentanil, O<sub>2</sub> ve kuru hava uygulanacak hasta grubu.

Operasyon masasına alınan hastaların elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), noninvaziv arter basıncı (NİAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) ile monitorize edildi. Hastalara 20 G branül ile damar yolu ile % 0.9 NaCl infüzyonu başlandı.

Grup I'de yer alan hastalarda (n=30) induksiyon öncesinde 3 dakika % 100 O<sub>2</sub> ile preoksijenizasyon yapıldıktan sonra 2 mg/kg propofol (Propofol<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, Almanya) intravenöz yoldan yapıldı. Kirpik refleksinin kaybı gözlemlendikten sonra 0.1 mg/kg vekuronyum (Blok-L<sup>®</sup>, Mustafa Nevzat İlaç, Türkiye) uygulandı. Vekuronyum uygulamasından yaklaşık 2-3 dakika sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi, %50 O<sub>2</sub>+ %50 N<sub>2</sub>O+ %6 konsantrasyonda desfluran (Suprane<sup>®</sup>, Baxter, ABD) ile sürdürüldü. Operasyon bitiminde cilt

sütürasyonu tamamlandığında desfluran inhalasyonu kesildi ve hastalar %100 oksijen ile solutuldu. Spontan solunum gayreti başlayan hastalarda nöromüsküler blok 0.5 mg atropin+2 mg neostigmin ile geri döndürüldü. Spontan solunumu yeterli olan hastalar ekstübe edildi.

Grup II'de yer alan hastalarda (n=30) induksiyon öncesinde 3 dakika % 100 O<sub>2</sub> ile preoksijenizasyon yapıldıktan sonra başlangıçta 0.5 mcg/kg remifentanil (Ultiva<sup>®</sup>, Glaxo-Wellcome, ABD) intravenöz bolus olarak uygulandı. Daha sonra 2 mg/kg propofol intravenöz yoldan yapıldı. Kirpik refleksinin kaybı gözlemlendikten sonra 0.1 mg/kg vekuronyum uygulandı. Vekuronyum uygulamasından yaklaşık 2-3 dakika sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi, %50 O<sub>2</sub> + %50 kuru hava+ %6 konsantrasyonda desfluran ile sürdürüldü. Remifentanil 0.3 µg/kg/dk olacak şekilde infüzyona devam edildi. Operasyon bitiminde cilt sütürasyonu tamamlandığında desfluran inhalasyonu kesildi ve hastalar %100 oksijen ile solutuldu. Spontan solunum gayreti başlayan hastalarda nöromüsküler blok 0.5 mg atropin+2 mg neostigmin ile geri döndürüldü. Spontan solunumu yeterli olan hastalar ekstübe edildi.

Grup III'te yer alan hastalarda (n=30), induksiyonda başlangıçta 0.5 mcg/kg remifentanil intravenöz bolus olarak uygulandı. 8 lt/dk O<sub>2</sub> ile 20 mg/kg/saat propofol, 0.3 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu başlanacaktır. Kirpik refleksi ve bilinç kaybı sonrası 0.1 mg/kg vekuronyum intravenöz olarak verildi. Vekuronyum uygulanmasından 2-3 dk sonra hasta entübe edildi. İdamede %50 kuru hava ve %50 oksijen ile beraber propofol 3 mg/kg/saat, remifentanil 0.3 µg/kg/dk olacak şekilde infüzyona devam edildi. Operasyon bitiminden 5 dakika önce propofol infüzyonu, son cilt sütürundan sonra da remifentanil infüzyonu kesildi ve hastalar %100 oksijen ile solutuldu. Spontan solunum gayreti başlayan hastalarda nöromusküler blok 0.5 mg atropin+2 mg neostigmin ile geri döndürüldü. Spontan solunumu yeterli olan hastalar ekstübe edildi.

Tüm gruplardaki hastalardan induksiyondan hemen önce, postoperatif derlenme odasında 30. dakikada ve postoperatif 24. saatte olmak üzere 3 kez en az 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'de saklandı. Serum Nesfatin-1 düzeylerine (Human NES1 (Nesfatin 1) ELISA Kit, E-EL-H2373-

Elabscience Biotechnology Co.,Ltd. China) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim dalı çalışma laboratuvarında ELISA (Biotek Elx-50) yöntemi ile bakıldı. Serum katekolamin (Eureka lab division, Z25010, Italy) düzeylerine Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında High-Performance Liquid Chromatography (Shimadzu 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.

### **2.1. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel incelemede SPSS 21.0 (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.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Hastaların Demografik Verileri

Grup içi ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

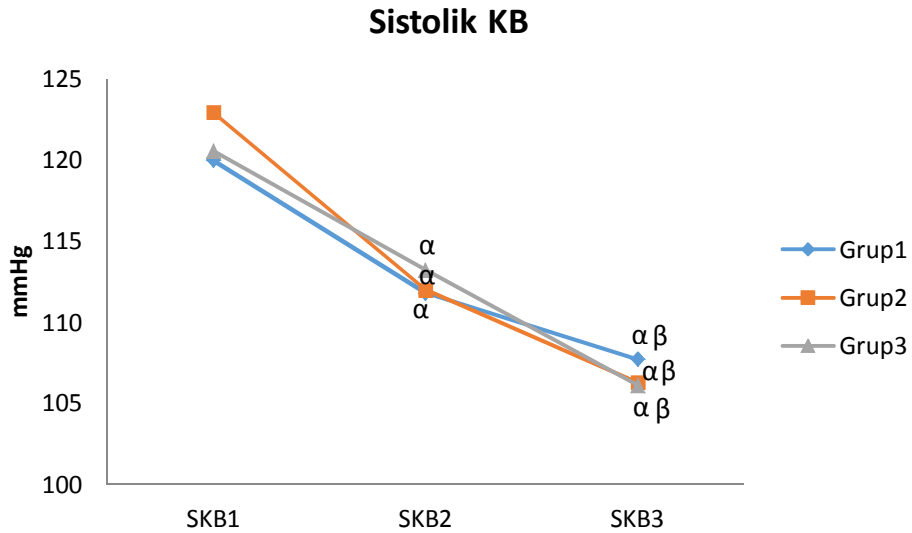
**Tablo 2.** Hastaların demografik verileri (ort±sd)

|                | Grup 1<br>(n=30) | Grup 2<br>(n=30) | Grup 3<br>(n=30) |
|----------------|------------------|------------------|------------------|
| Cinsiyet (E/K) | 12/18            | 10/20            | 14/16            |
| Yaş (yıl)      | 27,36±7,11       | 23,13±5,73       | 25,93±7,06       |
| Ağırlık (kg)   | 68,40±10,21      | 62,70±10,13      | 64,96±10,17      |

#### 3.2. Hastaların Hemodinamik Değişiklikleri

##### 3.2.1. Sistolik Kan Basıncı (SKB) Sonuçları

Gruplar arası değerlendirmede dönemsel olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Grup içi değerlendirmede ise tüm gruplar için 2. ve 3. dönemdeki değerler 1. dönemdeki değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p=0,001$ ). Tüm gruplarda yine 2. döneme göre 3. dönemdeki SKB ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ) (Şekil 7) (Tablo 6).

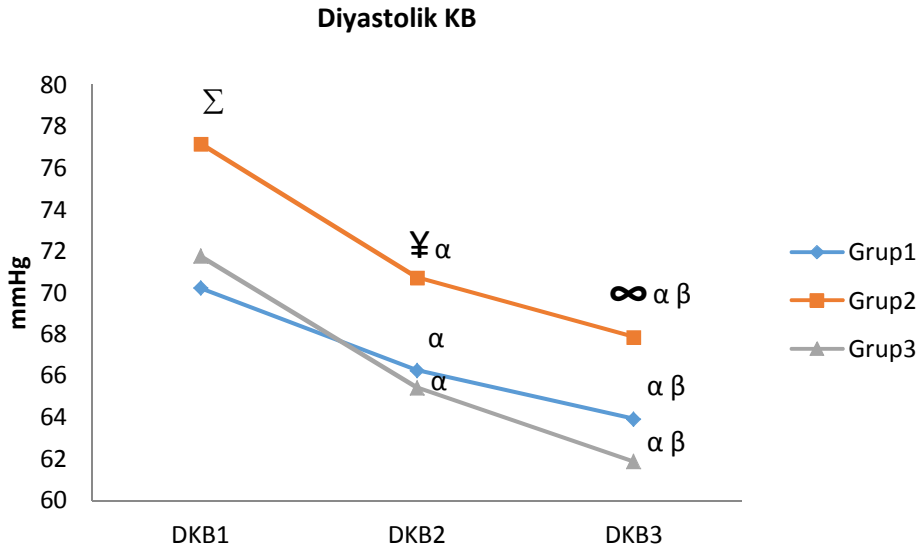


Grup içi : $\alpha$  →SKB1 ile karşılaştırıldığında,  $\beta$  →SKB2 ile karşılaştırıldığında

**Şekil 7.** Grup içi sistolik kan basıncı sonuçları

### 3.2.2 Diyastolik Kan Basıncı (DKB) Sonuçları

DKB değerlendirilmesinde 1. dönemde Grup 2’de ölçülen değer, Grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur( $p<0.05$ ). 2. ve 3. dönemlerde Grup 2’de ölçülen değerler Grup 3’te ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur( $p<0,05$ ). Grup içi değerlendirmede tüm gruplarda 2. ve 3. dönemdeki değerler 1. dönemdeki değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Ayrıca tüm gruplarda 3. dönemdeki değer 2. döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Şekil 8) (Tablo 6).



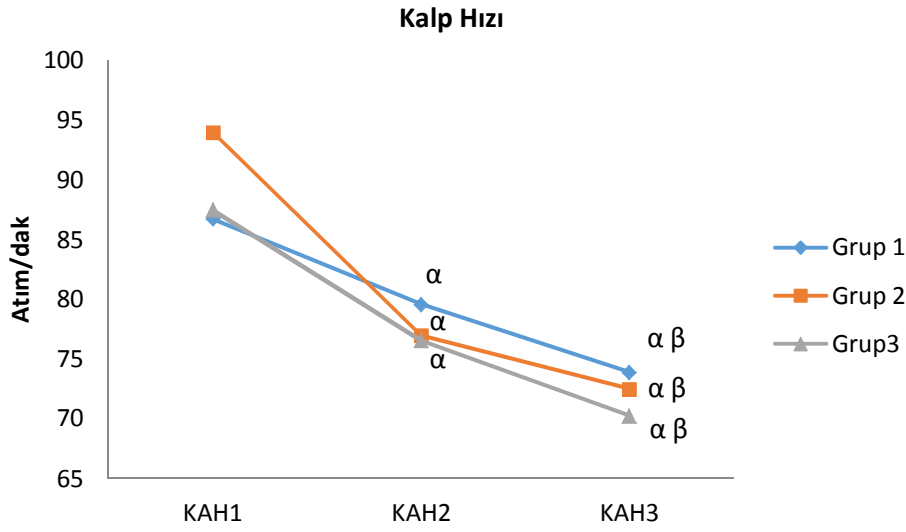
Gruplar arası:  $\Sigma$  →Grup1 ile karşılaştırıldığında,  $\text{¥}$  →Grup3 ile karşılaştırıldığında;  $\infty$ →Grup 3 ile karşılaştırıldığında

Grup içi  $\alpha$  →DKB1 ile karşılaştırıldığında,  $\beta$  →DKB2 ile karşılaştırıldığında

**Şekil 8.** Gruplar arası ve grup içi diyastolik kan basıncı sonuçları

### 3.2.3. Kalp Atım Hızı (KAH)

Gruplar arası değerlendirmede dönemsel olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Grup içi değerlendirmede ise tüm gruplar için 2. ve 3. dönemdeki değerler 1. dönemdeki değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p=0,001$ ). Tüm gruplarda yine 2. döneme göre 3. dönemdeki KAH ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ) (Şekil 9) (Tablo 6).



Grup içi: α →KAH 1 ile karşılaştırıldığında, β →KAH2 ile karşılaştırıldığında

**Şekil 9.** Grup 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 özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Hastalardaki hemodinamik değişiklikler (ort±sd)

|                                      | Dönem | Grup 1<br>(n=30)            | Grup 2<br>(n=30)            | Grup 3<br>(n=30)            |
|--------------------------------------|-------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Kalp Hızı (atım/dk)</b>           | 1     | 86,73±20,42 <sup>* β</sup>  | 94,00±20,41 <sup>* β</sup>  | 87,46±18,81 <sup>* β</sup>  |
|                                      | 2     | 79,56±12,68 <sup>α</sup>    | 76,96±10,25 <sup>α</sup>    | 76,53±13,05 <sup>α</sup>    |
|                                      | 3     | 73,86±9,74                  | 72,50±8,52                  | 70,23±9,97                  |
| <b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>   | 1     | 120,00±11,62 <sup>* β</sup> | 122,97±12,03 <sup>* β</sup> | 120,57±13,83 <sup>* β</sup> |
|                                      | 2     | 111,80±7,29 <sup>α</sup>    | 112,00±11,75 <sup>α</sup>   | 113,23±9,58 <sup>α</sup>    |
|                                      | 3     | 107,73±6,27                 | 106,30±8,57                 | 106,13±7,13                 |
| <b>Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)</b> | 1     | 70,23±10,30 <sup>* β</sup>  | 77,16±9,55 <sup>* β γ</sup> | 71,76±11,28 <sup>* β</sup>  |
|                                      | 2     | 66,26±6,95 <sup>α</sup>     | 70,73±8,58 <sup>α∞</sup>    | 65,43±6,90 <sup>α</sup>     |
|                                      | 3     | 63,93±5,99                  | 67,86±7,54 <sup>∞</sup>     | 61,86±5,67                  |

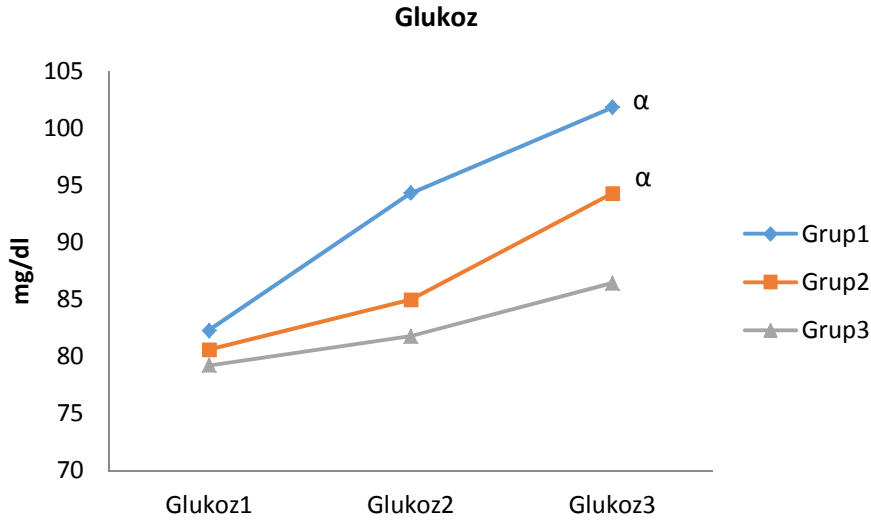
Dönem 1; İndüksiyondan hemen önce, 2; Derlenme odasında 30.dakika, 3; Postoperatif 24.saat. <sup>γ</sup> p <0.05 Grup 2 ile Grup 1 arasında. <sup>∞</sup> p <0.05 Grup 2 ile Grup 3 arasında. \* p <0.05 Dönem 1 ile Dönem 2 arasında. <sup>β</sup> p <0.05 Dönem 1 ile Dönem 3 arasında. <sup>α</sup> p <0.05 Dönem 2 ile Dönem 3 arasında.

### 3.3. Biyokimyasal Değişiklikler

#### 3.3.1. Serum Glukoz

Gruplar arası değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Grup içi değerlendirmede ise grup 1 ve grup 2’de 3. dönemdeki değerler 1.

dönemdeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Şekil 10).

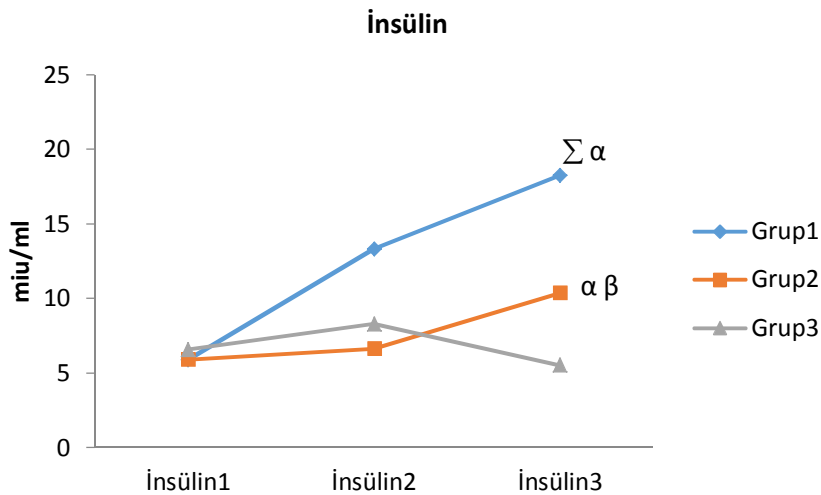


Grup içi : $\alpha$  → Glukoz1 ile karşılaştırıldığında

Şekil 10. Grup içi glukoz sonuçları

### 3.3.2. Serum İnsülin

Gruplar arası değerlendirmede insülin düzeyi 3. dönemde Grup 1’de Grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Grup içi değerlendirmede Grup 1’de 3. dönem değeri 1. dönem değerine göre, grup 2’de ise 3.dönem değeri 1. ve 2.dönem değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Şekil 11).



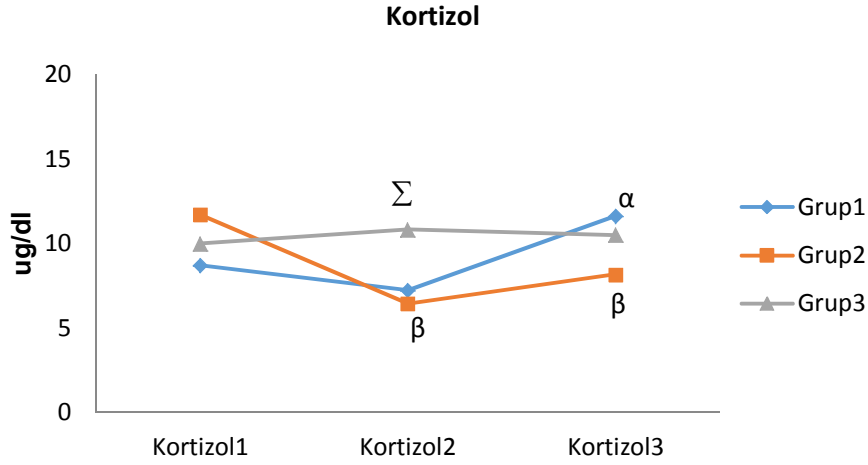
Gruplar arası:  $\Sigma$  → Grup 3 ile karşılaştırıldığında

Grup içi : $\alpha$  → Grup 1 → İnsülin1 ile karşılaştırıldığında  $\beta$  → İnsülin 2 ile karşılaştırıldığında

Şekil 11. Gruplar arası ve grup içi insülin sonuçları

### 3.3.3. Serum Kortizol

Gruplar arası değerlendirmede 2. dönemde grup 3'te ölçülen kortizol değeri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Grup içi değerlendirme yapıldığında grup 1'de 3. dönemde ölçülen kortizol değerinin 2. döneme göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Grup 2'deki 2. ve 3. dönem değerlerinin 1. dönem değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ) (Şekil 12).



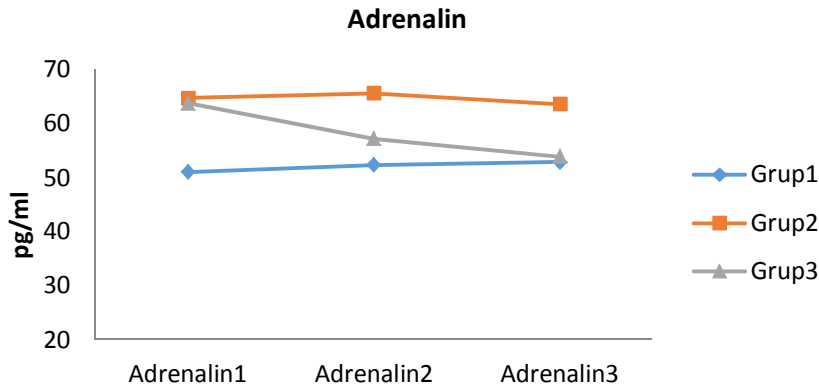
Gruplar arası:  $\Sigma \rightarrow$  Grup1 ve Grup 2 ile karşılaştırıldığında  
Grup içi :  $\alpha \rightarrow$  Kortizol 2 ile karşılaştırıldığında  $\beta \rightarrow$  Kortizol1 ile karşılaştırıldığında

Şekil 12. Gruplar arası ve grup içi kortizol sonuçları

### 4.3.4. Serum Katekolamin

#### 4.3.4.1. Serum Adrenalin

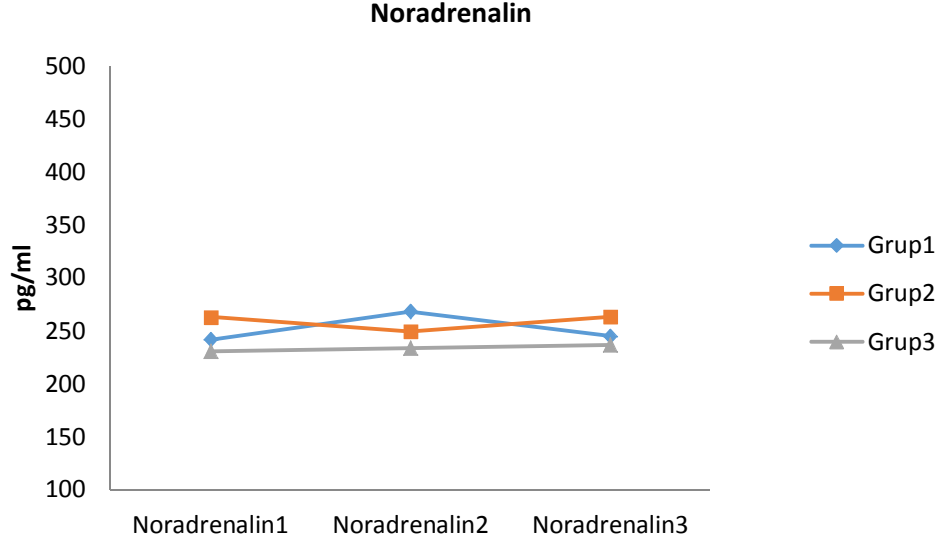
Grup içi ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 13).



Şekil 13. Gruplar arası ve grup içi adrenalin sonuçları

### 3.3.4.2. Serum Noradrenalin

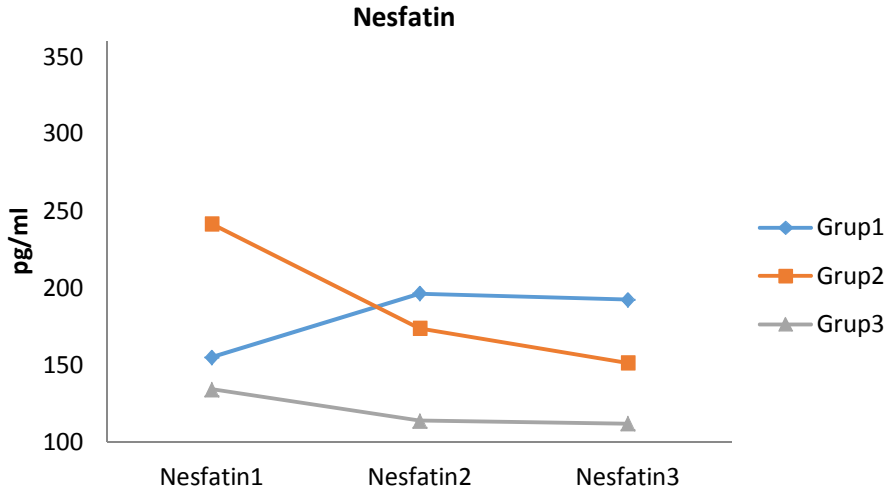
Grup içi ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 14).



Şekil 14. Gruplar arası ve grup içi norepinefrin sonuçları

### 3.3.5. Serum Nesfatin-1

Grup içi ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 15).



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 4.** Hastalarda elde edilen biyokimyasal değişiklikler (ort±sd)

|                         | Dönem | Grup 1<br>(n=30)         | Grup 2<br>(n=30)         | Grup 3<br>(n=30) |
|-------------------------|-------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| Glukoz<br>(mg/dl)       | 1     | 82,27±18,43 *            | 80,60±13,07 *            | 79,23±13,23      |
|                         | 2     | 94,30±31,20              | 84,97±13,05              | 81,77±14,42      |
|                         | 3     | 101,83±31,49             | 94,27±19,05              | 86,43±28,36      |
| Kortizol<br>(ug/dl)     | 1     | 8,70±6,00                | 11,71±5,58 <sup>*β</sup> | 9,98±3,63        |
|                         | 2     | 7,22±5,17 <sup>ε α</sup> | 6,45±3,90 <sup>∞</sup>   | 10,82±5,98       |
|                         | 3     | 11,60±6,98               | 8,17±5,96                | 10,49±5,02       |
| İnsülin<br>(miu/ml)     | 1     | 5,88±8,04 <sup>*</sup>   | 5,90±4,49 <sup>*</sup>   | 6,58±8,05        |
|                         | 2     | 13,30±32,18              | 6,64±5,44 <sup>α</sup>   | 8,29±9,98        |
|                         | 3     | 18,24±22,28 <sup>ε</sup> | 10,36±7,45               | 5,52±6,40        |
| Noradrenalin<br>(pg/ml) | 1     | 241,45±57,13             | 263,10±67,00             | 230,60±80,14     |
|                         | 2     | 263,10±67,00             | 249,37±64,90             | 233,53±83,17     |
|                         | 3     | 230,60±80,13             | 263,23±82,70             | 236,37±74,09     |
| Adrenalin<br>(pg/ml)    | 1     | 51,00±26,46              | 64,71±16,09              | 63,74±42,35      |
|                         | 2     | 52,34±29,53              | 65,60±17,98              | 57,16±19,43      |
|                         | 3     | 52,86±26,68              | 63,57±18,68              | 53,87±15,97      |
| Nesfatin<br>(pg/ml)     | 1     | 155,13±133,29            | 241,70±301,52            | 134,23±105,26    |
|                         | 2     | 196,38±271,43            | 173,83±244,40            | 114,03±87,04     |
|                         | 3     | 192,47±241,86            | 151,61±108,38            | 112,13±58,76     |

Dönem 1; İndüksiyondan hemen önce, 2; Derlenme odasında 30.dakika, 3; Postoperatif 24.saat.ε p< 0.05 Grup 1 ile Grup 3 arasında. ∞ p< 0.05 Grup 2 ile Grup 3 arasında. β p< 0.05 dönem 1 ile dönem 2 arasında. \* p< 0.05 dönem 1 ile dönem 3 arasında. α p< 0.05 dönem 2 ile dönem 3 arasında.

#### 4. TARTIŞMA

Vücut; homeostazını devam ettirmek amacıyla zararlı uyarılara karşı endokrin, otonom, metabolik ve immünolojik yanıtlar vermektedir. Vücudun bu yanıtları yaşamın devamını sağlayan koruyucu bir işlevdir (1, 2).

Cerrahi ve anestezi başlı başına metabolik ve hormonal değişikliklere neden olmaktadır. Cerrahi strese vücudun yanıtı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile hipofizden katabolik ve immünsupresif hormonların salınımının artmasıyla karakterizedir (3). Bu yanıt, hasarın derecesi, cerrahi işlemin büyüklüğü, süresi, cerrahi işlem sırasında kaybedilen sıvı ve kan miktarı ve cerrahi sonrasında hissedilen ağrının derecesi ile de doğrudan ilişkilidir (4).

Strese endokrin ve metabolik yanıt ilişkisi iki yönlü olup, anestezi ve beraberinde cerrahi, kendileri stres oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliklere neden olabilirken, bir yandan da, özellikle anestezi bu yanıtı azaltabilir, hatta önleyebilir. Anestezi altında cerrahi girişim yapılacak kişide strese verilen yanıtlar bir fayda sağlamayacağı gibi, enerji tüketimini ve miyokardın iş yükünü artırarak zararlı da olabilir. Bu nedenle stres yanıtın kontrol edilmesi postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltabilir (1). Uygulanan farklı anestezi yöntemlerinin hormonal otonom yanıtta farklı etkileri olabileceği gibi anesteziklerin farklı plazma konsantrasyonları da endokrin yanıtta farklılığa yol açabilir. Bu nedenle anestezi ve cerrahinin neden olduğu hormonal yanıtın yorumlanması ve diğer çalışmalarla karşılaştırılması zordur.

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 (19).

Çalışmamıza minör cerrahi kategorisinde yer alan, az miktarda kanama beklenen ve postoperatif dönemde çok şiddetli ağrı beklenmeyen, ASA I-II risk grubunda, septorinoplasti operasyonu geçiren hastaları dahil edildi.

Genel anestezi septorinoplasti ameliyatlarında kullanılan anestezi tekniğidir. Remifentanil yararlı bir analjezik olarak N<sub>2</sub>O'a iyi bir alternatiftir. Opioidlerin yüksek dozlarda kullanılması ağırlı uyaranlara hemodinamik yanıtı köreltir, propofol ve desfluran gibi ko-anestezik ihtiyacını azaltır ve erken derlenme ile post operatif solunum depresyonu yapmadan bunu başarır (129-131).

Cerrahi stres olmadığı dönemlerde volatil anestezikler tek başlarına plazma kortizol ve diğer stres hormonlarının seviyelerini kontrol edebilirler, ancak cerrahi stres başladığında stres kontrolünde yetersiz kaldıkları bilinmektedir. Volatil anesteziklerle intravenöz opioidlerin birlikte kullanımının, intraoperatif dönemde cerrahi stresi iyi derecede kontrol ederek plazma glukoz konsantrasyonu artışını önlediği bilinmektedir (132, 133).

Farklı anestezi tekniklerinin derlenme ve stres yanıtı üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda inhalasyon anestezisinin remifentanil ile kombine edilmesinin derlenme süresini kısaltmasının yanında strese karşı endokrin ve metabolik yanıtı da en az TİVA kadar baskıladığı gösterilmiştir (134-136).

Desfluran ortalama arter basıncı, sistemik vasküler rezistans, kardiyak atım ve miyokardial kontraktiletiyi doza bağımlı olarak azaltmaktadır (137) Desfluranın istenmeyen bu etkilerini önlemek için, premedikasyonda fentanil, alfentanil, esmolol, klonidin veya operasyonda opioid ve/veya N<sub>2</sub>O kullanılması önerilmektedir (137-139).

Adams ve ark. (140) TİVA ve inhalasyon anestezisinin endokrin stres yanıt ve hemodinami üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, her iki grup arasında cerrahi girişim esnasında hemodinamik açıdan fark gözlenmediğini, KAH'da ise TİVA grubunda inhalasyon grubuna kıyasla anlamlı düşme olduğunu göstermişlerdir.

Tavlan ve ark. (141) intrakraniyal kitle cerrahisinde Propofol-Remifentanil ile Desfluran-Remifentanil Anestezisini hemodinamik verilere dayanarak anestezi derinliğini takip ettikleri çalışmalarında hemodinamik yanıtların gruplar arasında benzer olduğu sonucuna varmışlardır.

Fruya ve ark. (142)'nın da rapor ettiği gibi hemodinamik değişiklikler stres hormonlarında ki değişikliklerin sensitif göstergesi değildir.

Çalışmamızda inhalasyon anestezisine N<sub>2</sub>O ve remifentanil eklenerek cerrahi strese karşı yanıt azaltmak amaçlanmıştır. Bununla birlikte, propofol ve desfluran kullandığımız gruplarda induksiyondan hemen önce, postoperatif derlenme ünitesinde 30. dakikada ve postoperatif 24. saat dönemlerindeki hemodinamik parametreler yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamızda hemodinamik açıdan gruplar arası farklılık saptanmamasına rağmen, grup içi değerlendirmede preoperatif, postoperatif derlenme ve postoperatif 24. saat dönemlerindeki SKB, DKB ve KAH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar her 3 grupta da saptanmıştır. Her 3 grupta da; SKB, DKB ve KAH'ın postoperatif dönemde preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı tespit edilmiştir. Söz konusu durumu, preoperatif dönemde hastalara premedikasyon uygulanmaması, hastaların belirli bir açlık süresinin olması ve buna bağlı sıvı açığının olmasına bağlı induksiyon öncesi değerlerin yüksek olmasına bağlanmıştır. Ameliyat sırasında sıvı açığının giderilmesi, analjezik gereksinimlerinin karşılanması ve anestezi derinliğinin istenen düzeyde olmasına bağlı olarak postoperatif ölçümlerin preoperatif dönem ölçümlerine göre daha düşük saptandığı düşünülmüştür.

Cerrahi insizyondan sonra katekolaminlerin yükselmesi, glikojenoliz ve glikoneogenez yoluyla, kanda glukoz konsantrasyonunu yükseltir. Perioperatif dönemde glukoz metabolizmasını etkileyen birden çok faktör vardır. Cerrahiye bağlı gelişen stresin sempatik sinir sistemi aktivitesini ve katabolik hormonların plazma konsantrasyonunu arttırdığı, insülin sekresyonunu azalttığı kanıtlanmıştır (143, 144).

Ameliyat esnasında düzenli sıvı ve İV insülin uygulanmasının yanı sıra seçilen anestezi teknik ve inhalasyon ajanının da glukoz kontrolünde önemli olduğu bildirilmektedir (145,146).

Abdominal cerrahi uygulanan hastalarda, remifentanilin sabit dozda infüzyonuyla uygulanan desfluran anestezisinde hiperglisemik epizodların azaldığı gösterilmiştir (133).

Çalışmamızda preoperatif, postoperatif derlenme ve postoperatif 24. saat dönemlerindeki glukoz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Grup 1 ve grup 2'de preoperatif döneme göre postoperatif dönemde (derlenme ve 24. saat) glukoz değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır

( $p < 0.05$ ). TİVA uygulanan grupta (Grup 3) serum glukoz düzeyleri preoperatif döneme göre postoperatif dönemde artış göstermesine rağmen, artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Tüm gruplarda 3. dönemde ölçülen değerlerin 1. dönemdeki değerlere göre yüksek olması, hastaların en az 6 saatlik açlığa sahip olmasına bağlı 1.dönem değerinin düşük olması, cerrahi boyunca artış gösteren stres hormonlarına bağlı kan glukoz seviyesinin yüksek olması, 3. dönemde hastaların rejimlerinin açık olmasına bağlı olarak alınan örneklerin postprandiyal olmasına bağlanmıştır. Grup 3'te diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan glukoz yükselmesinin TİVA'nın stres yanıtı daha iyi baskılamasından olabileceğini düşünmekteyiz.

Travmaya cevapta bir dizi reaksiyonun ve izleyen metabolik durumların merkezinde insülinin normal anabolik etkisinin azalması yani insülin direncinin gelişmesi söz konusudur (147). İnsülin vucuttaki en önemli anabolik hormondur. İnsülin sağlıklı insanlarda glikoz düzeyini çok sıkı sınırlarda tutarak glikoz metabolizmasını düzenler. İnsülin, hızlı glukoz alımını aktive etmek ve karaciğer, kas ve yağ dokusunda glikojen olarak depolamak sureti ile gıda alımından kısa süre sonra glukoz düzeyinde normalleşmeyi sağlar. Bu uptake insülin tarafından aktive edilen spesifik glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4 yolu ile gerçekleştirilir. İnsülin düzeyi cerrahi sırasında ve hemen sonrasında düşer.

Cerrahi insizyondan sonra kan şekerinin yükselmesi, insülin salgılanmasını uyarır. İnsülin anabolik etkilidir, glukozun kullanılmasını ve glikojen yapımını sağlar, lipoliz ve protein yıkımını azaltır. Travma sırasında bu mekanizma yetersiz kalabilir ve organizmada, insülin direnci olarak adlandırılan, fonksiyonel bir insülin yetmezliği ortaya çıkar (148). Çalışmalar insülin hassasiyetinin %50'lere kadar azalabildiğini göstermiştir (149).

Anesteziye bağlı olarak, özellikle inhalasyon ajanları glikoza insülin yanıtını deprese eder. Cerrahi sırası ve sonrasında insülin verilmesi kan glikoz düzeyini düşürmekte, serbest yağ asiti ve keton cisimlerini azaltmakta ve nitrojen dengesini sağlamaktadır.

Bizim çalışmamızda her 3 grupta da postoperatif derlenme ünitesinde yapılan ölçümlerde insülin düzeyinin 1.döneme göre yükselme eğiliminde olduğu saptanmıştır. Postoperatif 24. saatte alınan kan örneğinde Grup 1'de ölçülen insülin

değerinin Grup 3'e göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Yine 3. dönemde ölçülen değer Grup 1'de 1.dönemde ölçülen değere göre, Grup 2'de ise 1. ve 2. dönemde ölçülen değere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durumun, TİVA grubunda insülin rezistanlığının diğer gruplara göre daha fazla olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Gerek fiziksel gerekse psikolojik kökenli streslerin ACTH'ı ve dolayısıyla kortizolü büyük ölçüde arttırdığı bilinmektedir (24). Kortizol salınımını, cerrahi uyarı, anestezi, pisişik ve emosyonel streslerin arttırdığı bilinmektedir (19). 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. Kortizolun 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 (16, 19, 26).

Monk ve ark. (150) retropubik diseksiyon sırasında uyguladıkları TİVA anestezisinde propofol ve remifentanil infüzyonu ile plazma insülin düzeylerinde değişiklik olmamasına rağmen kortizol düzeylerinde artış kaydetmişlerdir.

Eroğlu ve ark. (151) çalışmalarında skolyoz sebebiyle opere olan hastalarda propofol-remifentanil ve sevofluran-remifentanil anestezilerini serum kortizol, norepinefrin, epinefrin düzeyleri açısından karşılaştırmışlardır. Sonuçta cerrahi insizyondan sonra serum kortizol, norepinefrin ve epinefrin düzeylerinin indüksiyondan önceki düzeylerine göre her iki grupta da anlamlı değişiklik göstermediğini bildirmişlerdir.

Brockman ve ark. (152) retinal cerrahi sırasında TİVA anestezisi uygulayarak (remifentanil 0,25mcg kg-1min-1 + propofol 4mg kg-1h-1) plazma kortizol seviyesinin düştüğünü rapor etmişlerdir. Şiddetli doku hasarı ve postoperatif plazma kortizol düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır (153).

ACTH ve kortizol fizyolojik stresin hassas göstergeleridir. ACTH plazma artışı ve buna müteakip plazma kortizol artışı cerrahi yaralanma şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir (154).

Anestezi ve cerrahiye endokrin yanıtın değerlendirilmesinde en fazla seçilen parametre kortizoldür. Anesteziden ziyade cerrahinin yeri ve büyüklüğünün kortizol cevabını büyük ölçüde değiştirdiği, özellikle üst batın ve toraks cerrahisinde hipofizer cevap göstergesi olarak bilinen kortizolün daha fazla arttığı bildirilmektedir (155, 156). Ayrıca anestezi uygulamalarının, endokrin ve metabolik yanıtta büyük değişiklik yapmadığı, cerrahi ile birlikte bu değişikliklerin ortaya çıktığı bilinmektedir (157).

Pirttikangas ve ark. (158) abdominal histerektomi sonrası ve propofol anestezisi süresince plazma kortizol konsantrasyonlarının arttığını bulmuşlardır. Murakawa ve ark. (159) propofolun tek başına anestezi induksiyonu sırasında pituiter-adrenokortikal fonksiyonu baskıladığını (kortizol), cerrahi stimulusun bu hormonlarda kademeli artışa neden olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda kortizol değerleri açısından, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık oluşmasına rağmen, tüm gruplarda ölçülen kortizol değerleri normal sınırlar içerisinde saptanmıştır. Söz konusu durum minör cerrahi kategorisinde yer alan septorinoplasti operasyonuna bağlı cerrahi stresin majör cerrahilere göre düşük olması, doku yaralanmasının şiddetinin düşük olması ve anestezinin söz konusu yanıtı belirli oranda baskılamasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

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 (19, 28).

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 karacigerde glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenezi aktive eder. Bunun da nedeni insülini düşürüp glukagonun yükselmesini sağlamasıdır (19, 22, 28, 29).

Çalışmamızda katekolamin düzeyleri açısından, grup içi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Li ve ark. (50) diabetik insanlarda plazma nesfatin-1 düzeyinin glukoz düzeyi ile ters korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir.

Su ve ark. (7) nesfatin-1'in antihiperглиsemik özellik gösterdiği ve periferik nesfatin-1'in glukoz homeostazında etkin rolü olduğu belirtilmiştir.

Li ve ark. (51) nesfatin-1'in glukoz metabolizmasının doğrudan periferik mekanizmayla insülin sekresyonunda artış yaparak ve aynı zamanda AKT (protein kinaz B) fosforilasyonu ve GLUT-4 membran translokasyonu ile insülin sensitivitesini iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerde değiştirerek ve periferik nesfatin-1'in glukoz metabolizmasına etkisinin karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası üzerinden etkilediği şeklinde olduğu belirtilmiştir.

Foo ve ark. (37) çalışmalarında iv. verilen nesfatin-1'in doza ve zamana bağlı olarak hiperглиsemi oluşturulmuş 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. (7) tarafından yapılan çalışmada 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.

Tan ve ark. (160) tarafından yapılan çalışmada plazma nesfatin-1 ve insülin düzeyleri arasında pozitif, Deniz ve ark. (161) çalışmasında ise PCOS'lu kadınlarda nesfatin-1 ile insülin düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Nesfatin-1'in intraserebrospinal enjeksiyonu arteriyel kan basıncını yükseltir (9). İntravenöz nesfatin-1 uygulaması, nitrik oksit (NO) üretiminin inhibisyonu ile vazokonstriksiyona yol açar ve yüksek kan basıncına neden olduğu gösterilmiştir (68).

Bir çalışmada nesfatin-1, pankreas beta adacık hücrelerinde L-tipi Ca kanalları aktive ederek insülin salgılanmasını arttırdığını ortaya koymuştur (162) Nesfatin-1 postprandial plazma glukoz seviyesindeki artış ile hücre içi Ca seviyesini yükseltir ve bunun sonucu olarak, glukoz tarafından uyarılan pankreas beta adacık hücrelerinde insülin salınımı artar (48).

Çalışmamızda nesfatin düzeyleri açısından her üç grupta grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Yapılan değerlendirmelerde nesfatin-1 ile glukoz ve insülin arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada;

- 1) Cerrahinin başlı başına stres kaynağı olduğu,
- 2) Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile kalp hızı değerlerinin 3. dönem olarak belirttiğimiz postoperatif 24. saatte belirgin olarak azaldığı,
- 3) Serum glukoz düzeyleri, gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken, grup içi değerlendirmede grup 1 ve 2'de, 3. dönemdeki değerler, 1. dönemdeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Üçüncü dönemde ki bu anlamlı artış cerrahi strese bağlı katabolik sürecin devam etmesine bağlı olduğunu,
- 4) Serum insülin düzeyleri 3. dönemde Grup 3'e göre Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Söz konusu durum cerrahi sonrası normal süreçte artan insülin yanıtına karşılık Grup 3 olarak adlandırdığımız TİVA grubumuzda azalmasına bağlanmıştır. Yine grup 1'de 1.döneme, Grup 2'de ise 1. ve 2. döneme göre dönem 3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Cerrahi sırasında hem katabolik hormonlarla hemde anestezinin etkisiyle baskılanan insülin üzerinde ki supressör etkinin ortadan kalkması ve glukoz artışına yanıt olarak insülin cevabına bağlı olduğu,
- 5) Çalışmamızda farklı anestezik yöntemlerin gruplar arasında serum kortizol düzeyleri açısından anlamlı fark oluşturmamasına rağmen kortizol değerlerinin normal sınırlar içinde yer alması sebebiyle minör cerrahi kategorisinde yer alan septorinoplasti operasyonunun, doku yaralanması şiddetinin düşük olmasına ve anestezik tekniklerin de stres yanıtı yeterince baskılamasına bağlı olduğu,
- 6) Çalışmamızda nesfatin-1 ile cerrahi stres parametreleri arasında korelasyon saptanmamasına rağmen, nesfatin-1'in cerrahi stres yanıt parametresi olarak kullanılabilmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Kayhan Z (ed). Metabolik/Endokrin Sistem ve Anestezi. Klinik Anestezi, Ankara: Logos Yayıncılık, 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: 1700-1705.
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. 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.
7. 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.
8. Gonzalez R, Mohan H, Unniappan S. Nucleobindins: bioactive precursor proteins encoding putative endocrinefactors? *Gen Comp Endocrinol* 2012; 176: 341-346.
9. 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.

10. Torun A, Stres ve Tükenmişlik, 2. Baskı, Türk Psikologlar ve Kal-Der Yayınları, Ankara, 1997.
11. Selye H. The Stress of life. New York: McGraw-Hill, 1984.
12. Lazarus RS, Folkman S. Stress, Appraisal and Coping. 1st Ed, New York: Springer Publishing Company, 1984: 11-21.
13. Levi L. The urinary output of adrenaline and noradrenaline during pleasant and unpleasant emotional states. Psychosom Med 1965; 27: 80-85
14. Garipoğlu E. Stres Yönetimi ve Banka Çalışanları Üzerinde Yapılan Bir Araştırma. Yüksek Lisans Tezi, Niğde: Niğde Üniversitesi Basımevi, 2007.
15. 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.
16. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. Anesthesiology 1990; 73: 308-327.
17. Eşel E. Genelleşmiş anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003; 13: 78-87.
18. Senkowski D, Linden M, Zubragel D. Evidence for disturbed cortical signal processing and altered serotonergic neurotransmission in generalized anxiety disorder. Soc Biol Psych 2003; 53: 304-314.
19. Guyton AC, Hall JE. Otonom sinir sistemi ve böbreküstü (adrenal) bezi medullası. Tıbbi Fizyoloji (Çeviri) 10. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti, 2001; 697-708.
20. 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.

21. Hume MA, Kennedy B, Asbury AJ. Patient knowledge anaesthesia and perioperative care. *Anaesthesia* 1994; 49: 715-718.
22. Wallash B. Trauma Shoemaker WC. Textbook of critical care. 4nd edition. London: WB Saunders Company, 1998: 1230-1321.
23. Oh TE (ed). Endocrine disorders. Intensive care manuel. 4nd edition. Oxford: A division of reed educational and Professional publishing Ltd 1997: 565-614.
24. 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.
25. Ito C. The role of brain histamine in acute and chronic stresses. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2000; 54: 263-267.
26. Bessey PQ, Watters JM, Aoki TT. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann Surg* 1984; 200: 264-280.
27. Carpenter A, Plum B. Cecil essentials of medicine, diabetic disorders. 4nd Edition. London. WB Saunders Company, 2000; 533-545.
28. Şahinoğlu AH. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. 2. Baskı. Travma. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. 2003; 311-330.
29. Malazgirt Z. Travmaya nöroendokrin, immün ve metabolik cevaplar. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım sorunları ve tedavileri. Ankara: Türkiye Klinikleri 2003; 2: 305-330.
30. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters E, Ralf P. Neuroimmunology of Stress: Skin Takes Center Stage. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1697–1704.
31. 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.

32. Goebel M, Stengel A, Wang L, Taché Y. Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals. *Peptides* 2011; 32: 36–43.
33. Pan W, Hsueh H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood–brain barrier without saturation. *Peptides* 2007; 28: 2223–2228.
34. Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WA. Permeability of the blood – brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides* 2007; 28: 2372–2381.
35. Shimizu H, Ohsaki A, Oh-I S, Okada S, Mori M. A new anorexigenic protein, nesfatin-1. *Peptides* 2009; 30: 995-998.
36. 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.
37. 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.
38. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and nesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381: 643–648.
39. 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.
40. 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.

41. 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.
42. 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.
43. Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr J* 2009; 56: 537-543.
44. 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
45. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology* 2008; 149: 1295-1301.
46. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, and Dun NJ. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology* 2007; 148:5088-5094.
47. Foo KS, Brismar H, and Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 2008; 156: 563- 579.
48. Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca<sup>2+</sup> influx through L-type channels in mouse islet beta-cells. *Endocr J* 2011; 58: 305–313.

49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Goebel M, Stengel A, Wang L, Taché Y. Reraint stress activates nesfatin-1-immunoreactive brain nuclei in rats. *Brain Res* 2009; 1300: 114-124.
58. 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.

59. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, and Dun NJ. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology* 2007; 148:5088-5094.
60. Nonogaki K, Ohba Y, Sumii M, and Oka Y. Serotonin systems upregulate the expression of hypothalamic NUCB2 via 5-HT<sub>2C</sub> receptors and induce anorexia via a leptin-independent pathway in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372:186-190
61. Liu J, Garza JC, Truong HV, Henschel J, Zhang W, and Lu XY. The melanocortinergic pathway is rapidly recruited by emotional stress and contributes to stress-induced anorexia and anxietylike behavior. *Endocrinology* 2007; 148:5531-5540.
62. Aydin S. Role of NUCB2/nesfatin-1 as a possible biomarker. *Curr Pharm Des* 2013;19: 6986-6992.
63. Yang M, Zhang Z, Wang C, Li K, Li S, Boden G, et al. Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance. *Diabetes* 2012; 61: 1959-1968.
64. Mimee A, Smith PM, Ferguson AV. Nesfatin-1 influences the excitability of neurons in the nucleus of the solitary tract and regulates cardiovascular function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302: 1297-1304.
65. 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.
66. King NA, Lluich 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.

67. Palasz A, Krzystanek M, Worthington J, Czajkowska B, Kostro K, Wiaderkiewicz R, Bajor G. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides* 2012; 46: 105-112.
68. Yamawaki H, Takahashi M, Mukohda M, Morita T, Okada M, Hara Y. A novel adipocytokine, nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418: 676-681.
69. Tanida MM. Nesfatin-1 stimulates renal sympathetic nerve activity in rats. *NeuroReport* 2011; 22: 309-312.
70. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*, 5. Bölüm. A large medical book. Stamford, USA: Prentice- Hall International Inc, 1996: 109 –148.
71. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 2. Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., 1997: 1-46.
72. Camu F, Kay B. *Why total intravenous anaesthesia (TIVA)* 21 ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1991:1-13.
73. Morgan M. Total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 1983;38: 1-9.
74. Fourcade HF, Stevens WC, Larson CP. The ventilatory effects of forane, a new inhaled anesthetic. *Anesthesiology* 1971; 35: 26 – 31.
75. Trotoux J, Copper–Royer F, Bail I, Fould L, Margoloff B. Personal experience of anaesthesia in ear surgery. Two years study. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1982; 99: 319-323.
76. Rolly G, Versichelen L. Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia in premedicated patient. *Anesthesia* 1985; 40: 945–948.
77. Miller RD. *Miller Anestezi*. (Çev: Aydın D). 6. Baskı, İzmir: 2010: 318-412.
78. Kay B, Rolly G. A new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1977; 28: 303-326.

79. De Grood PM, Mitsukuri S, Van Egmond J, Rutten JM, Crul JF. Comparison of etomidate and propofol for anesthesia in microlaryngeal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42: 366-372.
80. Kay NH, Sear JW, Uppington J. Disposition of propofol in patients under going surgery. A comparison in men and women. *Br J Anesth* 1986; 58: 1075-1079.
81. Clarke RSJ. Intravenous anaesthetic drugs: Anaesthetic Physiology and Pharmacology. McCaughey W, Clarke RSJ, Fee JPH, Wallace WFM (eds). 1st. ed. New York: Churchill Livingstone 1997; 177–190.
82. Mackenzie N, Grant IS. Comparison of the new emulsion formulation of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day cases. *Br. J Anaesth.* 1985; 57: 725–731.
83. Suer AH, Esen H, Tatar H, Çiçek MS. Koroner arter cerrahisinde fentanil/propofol anestezisi ile alfentanil/propofol anestezilerinin hemodinamik kıyaslaması. *Türk Anestezi ve Cem Mecmuası* 1993; 51: 147–152.
84. Valtonen M, Iisalo E, Kanto J, Rosenberg P. Propofol as an induction agent in children: pain on injection and pharmacokinetics. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989; 33: 152–155.
85. Sampson IH, Plosker H, Cohen M, Kaplan JA. Comparison of propofol and maintenance of anaesthesia for outpatients surgery. *Br J Anaesth* 1988; 61: 707– 711.
86. Dundee JW, Robinson FP, McCollum JS, Patterson CC. Sensitivity to propofol in the elderly patients. *Anaesthesia* 1986; 41: 482–485
87. Cockshoot ID. Propofol pharmacokinetics and metabolism an overview. *Postgraduate Med J* 1985; 61: 45–50.
88. Rolly G, Versichelen L, Huyghe L, Mungroop H. Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. *Br J Anaesth* 1985; 57: 743–746.

89. Sbel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anaesthetic agent. *Anaesthesiology* 1989; 71: 260-277.
90. Voltonen M, Iisalo E, Kanto J, Tikkanen J. Comparison between propofol and thiopental for induction of anaesthesia in children. *Anaesthesia* 1988; 43: 696-699.
91. Stokes DN, Hutton P. Rate dependent induction phenomena with propofol: implication for the relative potency of intravenous anaesthetics. *Anaesth Analg* 1991; 72: 578-583.
92. Goodman NW, Carter JA, Black AMS. Some ventilatory effects of propofol as a sole anaesthetic agent. Preliminary studies. *Postgraduate Med J* 1985; 61: 21-22.
93. Maecos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 1985; 61: 62-63.
94. Mitterschiffthaier G, Theiner A, Hetzel H, Fuith LC. Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 1988; 60: 109–111.
95. Minto CF, Schnider TX, Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10–23
96. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: 7–14.
97. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanyl in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881–892.
98. Morgan CE, Mikhail MS. Nonvolatile anesthetic agents: *Clinical Anesthesia*. 2nd ed. Morgan CE, Mikhail MS (eds). Connecticut: Appleton & Lange, 1996: 128–148.

99. Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. *Drugs* 1996; 52: 417–427.
100. Calderón E, Pernia A, De Antonio P, Calderón-Pla E, Torres LM. A comparison of two constant-dose continuous infusion of remifentanil for severe postoperative pain. *Anesth Analg* 2001; 92: 715-719.
101. Glass PSA: Remifentanil: a new opioid. *J Clin Anesth* 1995; 7: 558–563.
102. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 348–353.
103. 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.
104. Stoelting RK (ed). One of the best discussions of the clinical pharmacology of volatile anesthetic agents. *Pharmacology And Physiology In Anesthetic Practise*, 2nd ed. Lippincott, 1991; 757- 776.
105. Üstün FE, Sarihasan B. *Anesteziyolojide ilaçlar*. Samsun: Otak Form Ofset, 1996; 34 – 39.
106. Miller RD, Way WL, Eger EI. The effects of alpha–metildopa, reserpine, guanethidine and isoniazid on minimum alveolar anesthetic requirement (MAC). *Anesthesiology* 1968; 29: 1153–1158.
107. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalation anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth* 1995; 7: 564–577.
108. Tsai SK, Lee C, Kwan WF, Chen BJ. Recovery of cognitive functions after anesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *BR J Anaesth* 1992; 69: 255–258.
109. Eger EI. New inhalational agents desflurane and sevoflurane. *Can J Anesth* 1993; 40: 5: 3-5.

110. Eger EI, Johnson BH, Strum DP, Ferrell LD. Studies of toxicity of I-653, halothane, and isoflurane in enzyme-induced, hypoxic rats. *Anesth Analg* 1987; 66: 1227–1229.
111. Woehlck HJ, Mei D, Dunning MB, Ruiz F. Mathematical modeling of carbon monoxide exposures from anesthetic breakdown.: effects of subject size, hematocrit, fraction of inspired oxygen and quantity of carbon monoxide. *Anesthesiology* 2001; 94: 457–460.
112. Fang ZX, Eger EI, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel K, Ionescu P. Carbonmonoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. *Anesth Analg* 1995; 80: 1187–1193.
113. Van Hemelrijck J, Smith I, White PF. Use of desflurane for outpatient anesthesia. A comparison with propofol and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1991; 75: 197–203.
114. Eger EI. Desflurane animal and human pharmacology: aspects of kinetics, safety, and MAC. *Anesth Analg* 1992; 75: 53–58.
115. Gilsanz F, Celemin R, Blanc G, Orts MM. Sevoflurane. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1996; 43: 243–248.
116. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Evaluation of myocardial contractility in the chronically instrumented dog with intact autonomic nervous system function: effects of desflurane and isoflurane. *Acta Anesthesiol Scand* 1993; 37: 203–210.
117. Jones RM, Koblin DD, Cashman JN, Eger EI, Johnson BH, Damask MC. Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br J Anaesth* 1990; 64: 482–487.
118. Morgan GE, Mikhail MS. *Klinik Anesteziyoloji. Klinik Farmakoloji* (Çev. Ed: Tolunay M) s.160-200. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004.

119. Sprigge JS. Sir Humphry Davy, his researches in respiratory physiology and his debt to Antoine Lavoisier. *Anaesthesia* 2002; 57: 357-364.
120. James MF. Nitrous oxide: still useful in the year 2000? *Curr Opin Anaesthesiol* 1999; 12: 461-466.
121. Eger E, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. *The Pharmacology of Inhaled Anesthetics* 2003; 3: 1-130.
122. Krajewski W, Kucharska M, Pilacik B, Fobker M, Stetkiewicz J, Nofer JR, Nofer WT. Impaired vitamin B12 metabolic status in healthcare workers occupationally exposed to nitrous oxide. *Br J Anaesth* 2007; 99: 812-818.
123. Scheinin B, Lindgren L, Scheinin TM. Perioperative nitrous oxide delays bowel function after colonic surgery. *Br J Anaesth* 1990; 64: 154-158.
124. Stowe DF, Monroe SM, Marijic J, Rooney RT, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Effects of nitrous oxide on contractile function and metabolism of the isolated heart. *Anesthesiology* 1990; 73: 1220-1226.
125. Baum JA. Düşük Akımlı Anestezi, (Çev. s. 269-280), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
126. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Weinberg CR, Savitz DA, Wilcox AJ. Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 531-538.
127. Kanmura Y, Sakai J, Yoshinaka H, Shirao K. Causes of nitrous oxide contamination in operating rooms. *Anesthesiology* 1999; 90: 693-696.
128. Logan M, Farmer JG. Anaesthesia and the ozone layer. *Br J Anaesth* 1989; 63: 645-647.
129. O'Hare R, McAtamney D, Mirakhur RK, Hughes D, Carabine U. Bolus dose remifentanil for control of hemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 283-285.

- 130.** Hall AP, Thompson JP, Leslie NA. Comparison of different doses of remifentanil on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 2000; 84: 100-102.
- 131.** Hogue CW, Bowdle TA, O’Leary C, Duncalf D, Miguel R, PittsM et al. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 279-285.
- 132.** Giesecke K, Hamberger B, Järnberg PO, Klingstedt C, Persson B. High- and lowdose fentanyl anaesthesia: hormonal and metabolic responses during cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1988; 61: 575–582.
- 133.** Schricker T, Galeone M, Wykes L, Carli F. Effect of desflurane/remifentanil anaesthesia on glucose metabolism during surgery: a comparison with desflurane/epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 169-173.
- 134.** Kaş D, Gönüllü M, Kol İÖ, Farklı Anestezi Yöntemlerinin Cerrahi Stres Yanıt Üzerindeki Etkisi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2005; 33: 471–479.
- 135.** Tüfek A, Bilgin H, Özcan B, Türker G. Remifentanil ile Kombine Edilen Sevofluran, Desfluran veya Propofol Anestezisi: Derlenme Özelliklerinin, Komplikasyonların ve Anestezik İlaç Maliyetlerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2006; 34: 103–110.
- 136.** Tavlan A, Topal A, Tuncer S, Kara İ, Otelciorlu Ş. Remifentanil ile kombine edilen propofol ve desfluran anestezisinin hemodinami ve derlenme üzerine olan etkilerini karşılaştırması *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2006,4: 95–100.
- 137.** Billard V, Servin F, Guignard B, Junke E, Bouverne MN, Hédouin M, Chauvin M. Desfluraneremifentanil- nitrous oxide anaesthesia for abdominal surgery: optimal concentrations and recovery features. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48: 355-364.
- 138.** Grundmann U, Silomon M, Bach F, BeckerS, Bauer M, Larsen B, Kleinschmidt S. Recovery profile and side effects of remifentanil-based anaesthesia with

desflurane or propofol for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 320-326.

139. Riegler R, Neumark J, Spiss CK, Draxler V. Brief anesthesia with propofol. *Anaesthesiol Reanim* 1987; 4: 207-211.
140. Adams HA, Schmitz CS, Baltes-Gotz B. Endocrine stress reaction, hemodynamics and recovery in total intravenous and inhalation anesthesia. Propofol versus isoflurane. *Anaesthesist* 1994; 43: 730-737.
141. Tavlan A, Erol A, Topal A, Dayioğlu M, Kara İ, Otelcioğlu E. İntrakraniyal kitle cerrahisinde propofol-remifentanil ile desfluran-remifentanil anesteziinin karşılaştırılması. *Turk Anest Rean Dergisi* 2006; 34: 283-289.
142. Fruya K, Shimizu R, Hirabayashi Y, Ishii R, Fukuda H: Stres hormon responses to majorintra-abdominal surgery during and immediately after sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia in elderly patients. *Can J Anaesth* 1993; 40: 435-439.
143. Oyama T, Takazawa T. Effects of halothane anaesthesia and surgery on human growth hormone and insulin level in plasma. *Br J Anaesth* 1971; 43: 573-580.
144. Diltoer M, Camu F. Glucose homeostasis and insülin secretion during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1988; 68: 880-886.
145. Ittichaikulthol W, Lekprasert V, Pausawasdi S, Suchartwatnachai P. Effect of intraoperative fluid on blood glucose level in neurosurgery. *J Med Assoc Thai* 1997; 80: 461-465.
146. Suchartwatnachai P, Kaewsing P. Effect of sevoflurane and isoflurane on blood glucose level in neurosurgery. *Thai J Anaesthesiol* 2003; 29: 198-203.
147. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. İnsulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 69-78.

148. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. Continuing education in anaesthesia. *Critical Care and Pain* 2004; 4: 144-147.
149. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schrickler T. The association of preoperative glycaemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4338-4344.
150. Monk TG, Ding Y, White PF: Total intravenous anesthesia: effects of opioid versus hypnotic supplementation on autonomic responses and recovery. *Anesth Analg* 1992; 75: 798-807.
151. Eroğlu A, Solak M, Özen İ, Aynacı O. Stress hormones during the wake-up test in scoliosis surgery. *J Clin Anesthesia* 2003; 15: 15–18.
152. Brockman C, Raasch W, Bastian C. Endocrine stress parameters during TIVA with remifentanil or sufentanil. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35: 685-691.
153. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-117.
154. Marana E, Annetta MG, Meo F, Parpaglion R, Galeone M, Maussier ML, Marana R. Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Can J Anaesth* 2003; 50: 348-354.
155. Laucoumenta S, Paterson JL, Burrin J. Effects of two different halothane concentrations on the metabolic and endocrine responses to surgery. *British Journal of Anesthesia* 1986; 58: 844-850.
156. Malatinsky J, Vidas M, Jurcovicova J. The patterns of endocrine responses to surgical stress during different types of anesthesia and surgery in man. *Acta Anesthesia Belg* 1986; 37: 23-27.
157. Kehlet H. Surgical stress: The role pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189-195.

- 158.** Pirttikangas CO, Salo M, Mansikka M, Grönroos J, Pulkki K, Peltola O. The influence of anaesthetic technique upon the immune response to hysterectomy. a comparison of propofol infusion and isoflurane. *Anaesthesia* 1995; 50: 1056-1061.
- 159.** Murakawa T, Tsubo T, Kudo T, Kodo M, Matsuki A. Effect of propofol as an agent for anesthetic induction on pituitary-adrenocortical function during anesthesia and surgery (Abstract). *Masui* 1998; 74: 1350-1357.
- 160.** Tan BK, Hallschmid M, Kern W, Lehnert H, Randeve HS. Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 669-673.
- 161.** Deniz R, Gurates B, Aydin S, Celik H, Sahin I, Baykus Y, Catak Z, Aksoy A, Citil C, Gungor S. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2012; 42: 694-699.
- 162.** Cowley MA, Grove KL. To be or NUCB2, is nesfatin the answer? *Cell Metab* 2006; 4: 421-422.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Elazığ'ın Alacakaya ilçesinde doğdum. İlkokul tahsilimi Alacakaya ilçesinde, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladıktan sonra, 2001 yılında girdiğim Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2007 yılında mezun oldum. Mezuniyet sonrası 2007-2009 yılları arasında Ağrı'nın Patnos ilçesi Merkez 1 No'lu Sağlık Ocağı'nda, 2009-2012 yılları arasında ise Elazığ 112 Acil Sağlık Hizmetleri bünyesinde pratisyen hekim olarak çalıştım. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak 2012 yılında başladığım görevime halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.

