



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

MİNİMAL AKIMLI ANESTEZİNİN OKSİDATİF VE
NÖROENDOKRİN STRES YANITA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal DENİZ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Asım ESEN

MART 2025

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

**MİNİMAL AKIMLI ANESTEZİNİN OKSİDATİF VE NÖROENDOKRİN
STRES YANITA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal DENİZ

**Bu tez, Bezmialem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından
20240502 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Asım ESEN

MART 2025

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Hilal DENİZ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Minimal Akımlı Anestezinin Oksidatif ve Nöroendokrin Stres Yanıtı Etkisi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Asım ESEN

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Sedat AKBAŞ

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Harun UYSAL

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi İsmail SÜMER

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Yedek Üyeler : Doç. Dr. Hayrettin DAŞKAYA

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Serdar YEŞİLTAŞ

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : 25/04/ 2025

Savunma Tarihi : 07/03/ 2025



BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Minimal Akımlı Anestezinin Oksidatif ve Nöroendokrin Stres Yanıtı Etkisi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Asım ESEN sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Hilal DENİZ

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca yol gösteren, mesleki bilgi ve deneyimi ile örnek aldığım, tezimin belirlenmesi ve tamamlanması süresince emek veren tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Asım ESEN'e teşekkür ederim.

Eğitim sürecimde engin bilgi birikim, tecrübeleriyle ve anlayışlı tutumuyla yanımda olan değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kazım KARAASLAN'a teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince bilgi ve beceri kazanmamızda desteklerini esirgemeyen ve meslek anlayışımıza yön veren Prof. Dr. Murat HALİLOĞLU'na, Doç. Dr. Hayrettin DAŞKAYA'ya, Doç. Dr. Sedat AKBAŞ'a, Doç. Dr. Harun UYSAL'a, Doç. Dr. Serdar YEŞİLTAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÇALIM'a, Dr. Öğr. Üyesi İsmail SÜMER'e, Öğr. Gör. Dr. Sinan YILMAZ'a, Uzm. Dr. Ayşe KARATAŞ'a ve Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ'a teşekkür ederim.

Tezimde emeği ve desteğini esirgemeyen, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZER, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalından Doç. Dr. Özge PASİN ve tüm Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ekibine teşekkür ederim.

İlk günden bugüne kadar birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, her birinden kendime farklı şeyler kattığım, güzel anılar deneyimlediğim ve ayrıca tez süreci boyunca da desteğini hissettiğim ve başta, Dr. Monira RAHİM, Dr. Muhammed Çağrı SARIASLAN, Dr. Kübra DOLAPOĞLU, Dr. Zeynep GÖKTEKİN ÇOBAN, Dr. İbrahim Afşin GÜNEY olmak üzere tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beş yıllık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum, iyi bir ekip arkadaşı olmanın ne demek olduğunu öğrendiğim tüm mesai arkadaşlarıma, anestezi teknikeri, hemşire ve yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

Bu çalışmada kullanılan bilgiye ve materyallere katkılarından dolayı, OpenAI tarafından geliştirilen ChatGPT yapay zekâ destekli dil modeline teşekkür ederim

Hayatım boyunca her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan, geldiğim noktada büyük emekleri olan sevgili annem Fatma DENİZ, sevgili babam Yaşar DENİZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hilal DENİZ

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU	4
ÖNSÖZ	5
İÇİNDEKİLER	6
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	9
TABLolarIN LİSTESİ.....	11
KISALTMALAR	12
ÖZET.....	14
SUMMARY	16
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	18
2. GENEL BİLGİLER	20
2.1. Genel Anestezinin Tanımı.....	20
2.2. İnhalasyon Anestezisi.....	20
2.2.1. Tanım	20
2.2.2. Tarihçe.....	21
2.2.3. İnhaler Anesteziklerin Farmakokinetiği.....	21
2.2.3.1 Alınım	21
İnspiratuar Konsantrasyon (F_i).....	21
Alveoler Konsantrasyon (F_A).....	22
Arteriyel konsantrasyon (F_a)	24
2.2.3.2 Dağılım.....	24
2.2.3.3 Eliminasyon.....	25
2.2.4. İnhaler anesteziklerin etki mekanizması	26
2.2.5. Anestezi derinliği ve minimum alveoler konsantrasyon (MAK).....	27
2.3. Sevofluran	29
2.3.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	29
2.3.2. Farmakokinetik	30
2.3.3. Biotransformasyon	30
2.3.4. Kardiyovasküler sistem etkinlik.....	31
2.3.5. Solunum sistemi etkinlik.....	32
2.3.6. Santral sinir sistem etkinlik.....	32
2.3.7. Renal etkileri	32
2.3.8. Hepatik etkileri.....	33
2.3.9. Nöromusküler etkileri	33

2.3.10.	Anestezi immünmodülasyonu.....	33
2.3.11.	Kontrendikasyonları.....	33
2.4.	Anestezi İş İstasyonu.....	34
2.4.1.	Solutma sistemleri.....	35
2.4.1.1	Teknik özelliklerine göre solutma sistemleri.....	35
2.4.1.2	İşlevlerine göre solutma sistemleri.....	36
2.4.1.3	Halka sistemleri.....	37
2.4.2.	Karbondiyoksit (CO ₂) absorbanları.....	38
2.5.	Düşük ve Minimal Akımlı Anestezi.....	40
2.5.1.	Minimal akımlı anestezi uygulaması.....	42
2.5.1.1	Teknik gereksinimler.....	42
2.5.1.2	Düşük ve minimal akımlı anestezinin uygulanışı.....	43
2.5.2.	Düşük ve minimal akımlı anestezi uygulamasının avantajları.....	44
2.5.2.1	Isı ve nemlendirme.....	44
2.5.2.2	Maliyette azalma.....	46
2.5.2.3	Çevre koruması.....	47
2.5.3.	Düşük ve minimal akımlı anestezide dikkat edilmesi gereken durumlar.....	48
2.5.3.1	Hipoksi.....	48
2.5.3.2	Volatil anestezi dozunun ayarlanması.....	49
2.5.3.3	Karbondiyoksit birikimi.....	50
2.5.3.4	Hipoventilasyon.....	51
2.5.3.5	Zararlı gazların birikimi.....	51
2.5.3.6	Bakteriyel kontaminasyon.....	52
2.5.3.7	Havayolu direncinde artış.....	52
2.5.4.	Düşük ve Minimal Akımlı Anestezinin Kontrendikasyonları.....	53
	Göreceli Kontrendikasyonları.....	53
	Mutlak Kontrendikasyonları.....	54
2.6.	Nöroendokrin Stres Yanıt.....	54
2.6.1.	İnterlökin-6.....	56
2.6.2.	Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol.....	58
2.7.	Oksidatif Stres.....	60
2.7.1.	Total oksidatif seviye (TOS).....	61
2.7.2.	Total antioksidatif seviye (TAS).....	63
2.7.3.	Total antioksidan seviye (TAS) / Total oksidatif seviye (TOS) ölçülmesi.....	64
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	66
3.1.	Çalışma Protokolü.....	66

3.2.	Hastaların Değerlendirilmesi	66
3.2.1.	Çalışmaya dahil edilme kriterleri;	66
3.2.2.	Çalışmadan dışlanma kriterleri;	66
3.3.	Çalışma Tasarımı ve Randomizasyon	67
3.4.	Çalışma Planı	67
3.5.	Laboratuvar Ölçüm Teknikleri	71
3.6.	Birincil ve İkincil Çıktılar	73
3.7.	Örneklem Büyüklüğü Belirleme ve Güç Analizi	74
3.8.	İstatistiksel Analizi	74
4.	BULGULAR	75
5.	TARTIşMA	89
6.	LİMİTASYONLAR	96
7.	SONUÇ	97
8.	KAYNAKLAR	98

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1. Düşük çözünürlüklü ve yüksek çözünürlüklü ajanların F_A/F_i oranlarının yükseliş hızının kıyaslanması.....	22
Şekil 2. Perfüzyona göre dokulardaki gazların parsiyel basıncı.....	25
Şekil 3. Sevofluranın ana metabolitleri inorganik florür ve sonrasında glukuronidasyona uğrayan hekzafloroizopropanol (HFIP).....	31
Şekil 4. Anestezi İş istasyonu	34
Şekil 5. Halka sistemi, APL valv	37
Şekil 6. Karbondioksit absorbanı.....	39
Şekil 7. Taze gaz akım miktarının maliyete etkisi.....	46
Şekil 8. İndüksiyonda TGA'nın yüksek akım (6 L/dk) ve düşük akım (0,5-1 L/dk) olarak ayarlanması ile istenen MAK düzeyine ulaşma süreleri ve anestezi ajan tüketim oranları karşılaştırılması.....	50
Şekil 9. Cerrahi ile indüklenen immünolojik yanıt.....	57
Şekil 10. Nöroendokrin yanıtın hipotalamik aktivasyonu	59
Şekil 11. Stres yanıtın hipotalamus, sempatoadrenal ve sempatorenal yanıt ile entegrasyonu	60
Şekil 12. Oksidatif stresin hücre içi moleküllere etkisi	62
Şekil 13. Vizüel Ağrı Skalası (VAS).....	70
Şekil 14. Çalışmanın akış şeması.....	76
Şekil 15. IL-6'nın her iki grupta zamana göre değişimi	78
Şekil 16. TAS'ın her iki grupta zamana göre değişimi.....	79
Şekil 17. TOS'un her iki grupta zamana göre değişimi.....	80
Şekil 18. OSI'nin her iki grupta zamana göre değişimi.....	81
Şekil 19. ACTH'nin her iki grupta zamana göre değişimi	82
Şekil 20. Kortizolün her iki grupta zamana göre değişimi	83
Şekil 21. Bulantı ve kusmanın zaman içinde iki gruptaki değişimi.....	83
Şekil 22. KAH'nin her iki grupta zaman içinde değişimi.....	84
Şekil 23. OAB'nin her iki grupta zaman içinde değişimi.....	85
Şekil 24. SPO ₂ 'nin her iki grupta zamana göre değişimi	86
Şekil 25. Vücut sıcaklığının her iki grupta zamana göre değişimi	87
Şekil 26. Her iki grupta Aldrete Skorunun değişimi.....	87
Şekil 27. Her iki grupta VAS'ın değişimi.....	88



TABLoların LİSTESİ

Tablo 1. İnhaler anesteziğin partiyon katsayıları.....	23
Tablo 2. Buhar basıncı ve MAK değeri	28
Tablo 3. MAK'ı Etkileyen Faktörler	29
Tablo 4. Sevofluranın fiziksel özellikleri	30
Tablo 5. Soda-lime'in oluşturduğu kimyasal tepkime	38
Tablo 6. Baker'in anestezi devrelerindeki taze gaz akış hızlarını sınıflandırması	41
Tablo 7. Anestezi makinelerinde güvenlik özellikleri.....	43
Tablo 8. Düşük/minimal akımlı anestezide alarm sınırları	43
Tablo 9. Yaygın inhalasyon anesteziğin atmosferde kalış süreleri.	47
Tablo 10. Radikal ve radikal olmayan bileşikler.....	62
Tablo 11. Bulantı-Kusma Numerik Rank Skoru	70
Tablo 12. Boezaart Skalası	70
Tablo 13. Cerrahi Memnuniyet Anketi	71
Tablo 14. Modifiye Aldrete Skoru	71
Tablo 15. Demografik Veriler	77
Tablo 16. Grupların IL-6 değeri'nin karşılaştırılması	77
Tablo 17. Grupların TAS değeri'nin karşılaştırılması.....	78
Tablo 18. Grupların TOS değeri'nin karşılaştırılması.....	79
Tablo 19. Grupların OSI değeri'nin karşılaştırılması.....	80
Tablo 20. Grupların ACTH değeri'nin karşılaştırılması	81
Tablo 21. Grupların Kortizol değeri'nin karşılaştırılması	82
Tablo 22. Nicel Değişkenler.....	84

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenocorticotropic Hormone, Adrenokortikotropik Hormon
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ASA	: American Society of Anesthesia, Amerikan Anestezi Cemiyeti
CRH	: Corticotropin-Releasing Hormone, Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DNA	: Deoxyribonucleic Acid, Deoksiribonükleik Asit
EEG	: Elektroensefalogram
EKG	: Elektrokardiyografi
EtCO₂	: End-Tidal Carbon Dioxide, Soluk sonu Karbondioksit
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FiCO₂	: İnspiryumdaki Karbondioksit Yüzdesi
FiO₂	: İnspiryumdaki Oksijen Yüzdesi
GABA	: Gama amino bütirik asit
GKS	: Glasgow Koma Skoru
HFIP	: Heksafluoroizopropanol
IL-6	: İnterlökin-6
İv	: İntravenöz
KAH	: Kalp Atım Hızı
LMA	: Laringal mask airway, Laringeal hava yolu maskesi
MAK	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
NMDA	: N-metil d-aspartat
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PEEP	: Positive End-Expiratory Pressure, Ekspiryum Sonu Pozitif Basıncı
RAS	: Retiküler Aktive Edici Sistem
ROS	: Reactive Oxygen Species, Reaktif Oksijen Türleri
RNS	: Reactive Nitrogen Species, Reaktif Nitrojen Türleri

SIRS : Systemic İnflammatory Response Syndrome, Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

SKA : Serebral kan akımı

SKB : Sistolik Kan Basıncı

SMH : Serebral metabolizma hızı

SpO₂ : Pulse Oksimetre

TNF-a : Tümöt Nekroz Faktör-a

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

5-HT : Serotonin

ÖZET

Minimal akımlı Anestezinin Oksidatif ve Nöroendokrin Stres Yanıtına Etkisi

Giriş ve Amaç: Minimal akımlı anestezi, hastaya fizyolojik fayda sağlayan, aynı zamanda ekonomik ve çevresel açıdan önemli avantajlar sunan güvenli ve etkili bir anestezi yöntemidir. Modern anestezi cihazları, bu tekniğin güvenli bir şekilde uygulanmasına olanak tanıyacak şekilde geliştirilmiştir. Cerrahi sırasında kullanılan anestezi tekniği, cerrahinin süresi ve uygulanış şekli bağışıklık fonksiyonlarını etkileyerek reaktif oksijen türlerinin artışına neden olabilir. Ayrıca cerrahi travma, sempatik sinir sistemi aracılığıyla inflamatuvar belirteçlerin ve stres hormonlarının salınımını tetikleyerek postoperatif komplikasyonlara yol açabilir. Oksidatif stres ve nöroendokrin stres yanıtın azaltılması, iyileşme sürecini hızlandırabilir ve postoperatif komplikasyonları en aza indirebilir. Bu nedenle, anestezi ajanlarının cerrahi stres üzerindeki etkileri büyük önem taşımaktadır. Bu prospektif randomize çalışmada, septorinoplasti operasyonu geçiren hastalarda minimal akımlı (0,4-0,5 L/dk) ve yüksek akımlı (4 L/dk) anestezinin interleükin-6 (IL-6) seviyeleri, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, total antioksidatif seviye (TAS), total oksidatif seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) değerleri, hemodinamik parametreler, cerrahi saha kanama düzeyi ve derlenme skorları açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız elektif septorinoplasti operasyonu geçirecek 18-65 yaş arasında, American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru 1-2 olan hastalarda yapılacak randomize kontrollü prospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışmamıza 35 hasta dahil edildi. Tüm hastalarımıza standart anestezi indüksiyonu uygulandı. Randomize olarak 2 gruba ayrıldı; Yüksek akım grubu (4 L/dk, Grup YA, n=18) ve minimal akım grubu (0,5 L/dk, Grup MA, n=17). Her iki grup için sevofluran anestezisi MAK 1,0-1,2 aralığında olacak şekilde ayarlandı. Tüm hastalara remifentanil infüzyonu uygulandı. Hastalardan indüksiyon sonrasında (t₁), operasyon sonunda (t₂), postoperatif altıncı saat (t₃) ve postoperatif on sekizinci saat (t₄) zaman noktalarında kan örnekleri alındı. Birincil çıktı olarak t₁, t₃ ve t₄ zaman noktalarında IL-6 seviyeleri analiz edildi. ACTH, kortizol, TAS, TOS ve OSI değerleri, intraoperatif sevofluran kullanım miktarı, intraoperatif 30 dk aralıklarla ölçülen kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, periferik pulse oksimetre ve vücut sıcaklığı, cerrahi saha kanama düzeyi (Boezaart Skorlaması ve cerrahi memnuniyet anketi), postoperatif bakım ünitesinde, altıncı ve on sekizinci saatlerde bakılan vizüel ağrı skorları ve

bulantı-kusma şiddeti ikincil çıktı olarak değerlendirildi. Hastalar postoperatif bakım ünitesinde 30 dakika boyunca takip edildi; vizüel ağrı skorları, Aldrete skorları ve bulantı-kusma skorları kaydedildi.

Bulgular: Gruplara ait demografik veriler (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi), sigara kullanımları, yandaş hastalıklar, cerrahi ve anestezi süreleri, intraoperatif ve postoperatif hemodinamik parametreler birbirine benzerdi. İki grup IL-6, ACTH ve kortizol düzeyleri tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak benzerdi. Grup MA'da t₁ TOS seviyesi (8,65), Grup YA'ya (6,18) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,035). Her iki grupta t₂ ve t₃ TAS seviyeleri t₁ zaman noktasına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Grup YA; p>0,001, p=0,008, Grup MA; p<0,001, p=0,005). Grup MA'da t₃ zaman noktasında TOS seviyesi (35,5) t₄'e (8,12) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,002). YA grubunda t₁ ACTH seviyesi (17,83), t₃ (7,45) ve t₄ (5,94) zaman noktalarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,001, p=0,004). MA grubunda t₁ ACTH seviyesi (27,89), t₃ (11,12) ve t₄ (9,93) zaman noktalarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001, p<0,001). YA grubunda t₁ (18,67) kortizol seviyesi t₂ (7,13), t₃ (6) ve t₄ (3,06) zaman noktalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,034, p=0,003, p<0,001). MA grubunda t₁ (21,57) kortizol ortalaması, t₃ (3,96) ve t₄ (2,47) zaman noktalarından anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,017, p<0,001).

Grupların Boezaart Skorlaması ve cerrahi memnuniyet skalası arasında anlamlı fark saptanmadı. Sevofluran tüketim miktarı Grup MA'da anlamlı şekilde düşük bulundu (Grup YA: 20,93 ml, Grup MA: 25,62 ml, p<0,001). Taze gaz oksijen yüzdesi MA grubunda anlamlı şekilde yüksek bulundu (Grup YA: 4L/dk, Grup MA: 0,41 L/dk, p<0,001). Grupların ilk 24 saatteki Aldrete skorları (p>0,05), bulantı-kusma skorları (p=0,72) ve vizüel ağrı skorları (p=0,44) arasında anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: Minimal akımlı anestezinin nöroendokrin stres (IL-6, ACTH, kortizol) ve oksidatif stres belirteçleri (TAS, TOS ve OSI değerleri) açısından yüksek akımlı anestezi ile benzer etkilere sahip olduğu görüldü. Minimal akımlı anestezinin stres belirteçleri, hemodinamik ve solunum özellikleri, cerrahi memnuniyet ve derlenme skorları açısından güvenli olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnterlökin-6, Minimal akımlı anestezi, nöroendokrin stres yanıt, oksidatif stres, sevofluran

SUMMARY

Effect of Minimal Flow Anesthesia on Oxidative and Neuroendocrine Stress Responses

Introduction and Aim: Minimal flow anesthesia is a safe and effective technique that provides physiological benefits while offering significant economic and environmental advantages. Modern anesthesia devices are designed to ensure the safe administration of this technique. The anesthesia method used during surgery, along with the duration and approach of the procedure, can influence immune function and lead to an increase in reactive oxygen species (ROS). Additionally, surgical trauma triggers the release of inflammatory markers and stress hormones via the sympathetic nervous system, potentially contributing to postoperative complications. Reducing oxidative stress and the neuroendocrine stress response can accelerate recovery and minimize postoperative complications. Therefore, understanding the effects of anesthetic agents on surgical stress is of critical importance. This prospective randomized study aimed to compare minimal flow (0.4-0.5 L/min) and high-flow (4 L/min) anesthesia in patients undergoing septorhinoplasty in terms of interleukin-6 (IL-6) levels, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI) values, hemodynamics, surgical field bleeding levels, and recovery scores.

Materials and Methods: This study was designed as a randomized controlled prospective study involving patients aged 18-65 years with an American Society of Anesthesiologists (ASA) score of 1-2 who were scheduled for elective septorhinoplasty. A total of 35 patients were included, all of whom received standard anesthesia induction. Patients were randomly assigned into two groups: the high-flow group (4 L/min, Group HF, n=18) and the minimal-flow group (0.5 L/min, Group MF, n=17). Sevoflurane anesthesia was maintained at a minimum alveolar concentration (MAC) of 1.0-1.2 in both groups, and all patients received remifentanyl infusion. Blood samples were collected at four time-points: after induction (T1), at the end of the operation (T2), at postoperative 6th hour (T3), and at postoperative 18th hour (T4). The primary outcome was the analysis of interleukin-6 (IL-6) levels at t₁, t₃, and t₄. Secondary outcomes included adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), and oxidative stress index (OSI) values, intraoperative sevoflurane consumption, hemodynamics (heart rate, mean

arterial pressure, SpO₂, body temperature), surgical field bleeding scores (Boezaart Scoring System and surgical satisfaction survey), postoperative visual pain scores, and nausea-vomiting severity at postoperative 6th and 18th hours. Patients were monitored in the postoperative care unit for 30 minutes, during which visual pain scores, Aldrete scores, and nausea-vomiting scores were recorded.

Results: Demographics (age, gender, BMI), smoking history, comorbidities, durations of anesthesia and surgery, as well as intraoperative and postoperative hemodynamic parameters were similar between the groups. IL-6, ACTH, and cortisol levels did not show statistically significant differences between the groups at any time-point. The TOS level at t₁ was significantly higher in Group MF (8.65) than in Group HF (6.18) (p=0.035). TAS levels at t₂ and t₃ were significantly higher than at t₁ in both groups (Group HF: p<0.001, p=0.008; Group MF: p<0.001, p=0.005). In Group MF, TOS levels at t₃ (35.5) were significantly higher than at t₄ (8.12) (p=0.002). In Group HF, ACTH levels at t₁ (17.83) were significantly higher than at t₃ (7.45) and t₄ (5.94) (p=0.001, p=0.004). In Group MF, ACTH levels at t₁ (27.89) were significantly higher than at t₃ (11.12) and t₄ (9.93) (p<0.001, p<0.001). In Group HF, cortisol levels at t₁ (18.67) were significantly higher than at t₂ (7.13), t₃ (6.00), and t₄ (3.06) (p=0.034, p=0.003, p<0.001). In Group MF, cortisol levels at t₁ (21.57) were significantly higher than at t₃ (3.96) and t₄ (2.47) (p=0.017, p<0.001). No significant differences were found in Boezaart scores or surgical satisfaction surveys between groups. Sevoflurane consumption was significantly lower in Group MF (Group HF: 20.93 ml, Group MF: 25.62 ml, p<0.001). The fresh gas oxygen percentage was significantly higher in Group MF (Group HF: 4 L/min, Group MF: 0.41 L/min, p<0.001). No significant differences were observed between groups in Aldrete scores (p>0.05), nausea-vomiting scores (p=0.72), or VAS scores (p=0.44) within the first 24 hours.

Conclusion: Minimal flow anesthesia demonstrated similar effects to high-flow anesthesia regarding neuroendocrine stress markers (IL-6, ACTH, and cortisol) and oxidative stress parameters (TAS, TOS, and OSI). Minimal flow anesthesia is safe method in terms of stress markers, hemodynamic and respiratory parameters, surgical satisfaction, and recovery scores.

Keywords: Interleukin-6, Minimal flow anesthesia, oxidative stress, neuroendocrine stress response, sevoflurane

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Cerrahi ve anesteziye bağılı gelişen akut stres cevabı; nöroendokrin-metabolik sistem ve inflamatuvar-immün sistem ile bağılantılıdır. Cerrahi travma sonucunda inflamasyon markerları ve stres hormonları sempatik sinir sistemi yardımı ile salınır. Organizma, homeostatik dengeyi sağlamak için adaptasyon yanıtları oluşturur, ancak ortaya çıkan süreç kas kaybı, immün sistemde bozulma, yara iyileşmesinin gecikmesi ve organ disfonksiyonları gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir [2].

Hücrelerin normal fonksiyonları sırasında açığa çıkan oksijen radikalleri, bu hücrelerin doğal antioksidan sistemleriyle etkisiz hale getirilir. Cerrahi travmada serbest radikal oluşum hızı antioksidan sistemin yok etme gücünü aşar ve denge bozulur. Böylece serbest radikallere bağılı oksidatif stres ortaya çıkar. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına, hücre ölümüne neden olurlar. Yapılan çalışmalar birçok hastalığın patogenezinde rol aldıklarını, göstermiştir [3].

Genel anestezinin başlangıç aşamasından sonra en sık kullanılan idame anestezi yöntemi inhalasyon anestezisidir. Günümüz pratiğinde tercih edilen inhaler ajanlar izofluran, desfluran ve *sevoflurandır*.

Düşük akımlı anestezi terimi, yarı-kapalı yeniden solutmalı bir sistemle uygulanan ve yeniden solutma oranının en az %50 olduğu inhalasyon anestezisi tekniğini tanımlar ve daha az inhaler ajan kullanılmasını ifade eder [4]. Yeniden solutma oranını belirleyen en önemli etken taze gaz akım hızıdır.

İlk kez 1952 yılında Foldes tarafından taze gaz akımının 1 L/dk'ya kadar düşürülebileceği söylenerek düşük akımlı anestezi [5], 1974 yılında ise Virtue tarafından akımın 0.5 L/dk'ya düşürülmesiyle oluşan '*minimal akımlı anestezi*' kavramı tanımlanmıştır [6]. Minimal akımlı anestezi, fizyolojik avantajları yanı sıra ekonomik ve çevresel faydalar sunan güvenli bir anestezi tekniğidir. Günümüz anestezi cihazları, bu tekniğin güvenli bir şekilde uygulanmasına olanak tanıyacak şekilde geliştirilmiştir [7-9].

Cerrahi sırasında kullanılan anestezi tekniği, cerrahinin süresi ve uygulanış

şekli bağışıklık fonksiyonlarını etkileyerek reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına neden olabilir. Ayrıca cerrahi travma, sempatik sinir sistemi aracılığıyla inflamatuvar belirteçlerin ve stres hormonlarının salınımını tetikleyerek postoperatif komplikasyonlara yol açabilir. Oksidatif stres ve nöroendokrin stres yanıtının azaltılması, iyileşme sürecini hızlandırabilir ve postoperatif komplikasyonları en aza indirebilir. Bu nedenle, anestezi ajanlarının cerrahi stres üzerindeki etkileri büyük önem taşımaktadır.

Septorinoplasti fonksiyonel ve estetik olarak günümüzde en yaygın uygulanan cerrahilerdendir. Septorinoplasti nispeten küçük doku travmasına neden olduğu için postoperatif ortaya çıkan oksidatif ve nöroendokrin stres etkisinin seviyesi major cerrahilere göre daha düşüktür. Bu sebeple anestezi uygulamasının oksidatif ve nöroendokrin stres yanıtına etkisini bu cerrahi tipinde daha iyi değerlendirilebiliriz.

Minimal akımlı anestezi, hastanın maruz kaldığı inhalasyon ajanı miktarını, oksijen oranını ve solunan soğuk-kuru havayı azaltarak daha az siliyer disfonksiyona neden olarak fizyolojinin korunmasını sağlar. Minimal akımlı anestezi ile hastanın maruz kaldığı anestezi ajanı, oksijen miktarı ve soğuk-kuru hava daha azdır. Böylece minimal akımlı anestezi oksidatif stres seviyesini ve nöroendokrin stres yanıtı yüksek akıma kıyasla farklı etkileyebilir. Literatürde, yüksek akımlı sevofluran anestezisinin total intravenöz anesteziye göre daha belirgin bir nöroendokrin stres yanıtına neden olabileceği gösterilmiş olsa da [10, 11] minimal akımın bu açıdan araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır.

Bu prospektif randomize klinik çalışmada, doku travması nispeten az olan septorinoplasti operasyonu geçiren hastaların minimal akımlı (0,4-0,5 L/dk) ve yüksek akımlı (4 L/dk) anestezinin interlökin-6 (IL-6) seviyeleri, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, total antioksidatif seviye (TAS), total oksidatif seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) değerleri, hemodinamik parametreler, cerrahi saha kanama düzeyi ve derlenme skorları açısından karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Anestezinin Tanımı

Genel anestezi; bilinç kaybı, amnezi (hafıza kaybı), analjezi, hareketsizlik ve fizyolojik stabilitenin korunmasını içeren, ilaçla indüklenen geri dönüşümlü bir durumdur [12]. Bu durum, intravenöz olarak verilen hipnosedatifler, opioidler, nöromusküler blokörler ve inhalasyon anesteziği ile sağlanır [13].

2.2. İnhalasyon Anestezisi

2.2.1. Tanım

İnhalasyon anestezisi, sıvı halde bulunan anesteziği ajanların buharlaştırıcı (vaporizatör) yardımıyla gaz formuna dönüştürülerek hastaya kontrollü bir şekilde verilmesi ve genel anestezinin sağlanmasını ifade eder. Solunum yoluyla alınan bu gaz karışımı öncelikle alveollere, ardından dolaşıma geçerek dokulara ulaşır. Santral sinir sisteminde belirli bir parsiyel basınca ulaşıldığında, anesteziği etki oluşur.

Günümüzde inhalasyon anesteziği, genel anestezinin hem indüksiyonu hem de idamesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik uygulamalarda en sık tercih edilen inhalasyon anesteziği izofluran, desfluran ve sevoflurandır. İnhalasyon anestezisi genellikle yüz maskesi, laringeal maske (LMA) veya endotrakeal tüp aracılığıyla uygulanmaktadır. Tüm inhalasyon anesteziği amnezi ve hareketsizlik sağlarken, nitroz oksit (N₂O) ayrıca analjezik özellik göstermektedir. Çoğunlukla intravenöz ajanlarla başlatılan genel anestezinin sürdürülmesinde inhalasyon anesteziği tercih edilir [14]. Bunun yanı sıra, yoğun bakım ünitelerinde sedasyon, dirençli bronkospazm ve antikonvülzan ilaçlara yanıt vermeyen status epileptikusun kontrolünde inhaler anesteziğiden yararlanır [13].

2.2.2. Tarihçe

Ağrıyı ortadan kaldırmaya yönelik ilk girişimler Hipokrat ve Galen tarafından ‘mandrake kökü’ ve ‘alkol’ kullanılarak, afyona batırılmış süngerler kullanılarak yapılmıştır [15].

Joseph Priestley’in 1774 yılında oksijeni, 1776 yılında nitroz oksidi tanımlaması ile gerçek anestezi tarihi başlamıştır [15]. 1844 yılında Horace Wells ilk kez diş çekimi sırasında nitroz oksidi kullanmıştır. 1846’da William Thomas Green Morton tıp fakültesinde iken topluluk önünde eter anestezisi uygulamasını göstermiştir. 1848 yılında ilk kez kloroform inhalasyon anestezisi Amerika-Meksika savaşındaki yaralı askerlerin cerrahi girişiminde kullanılmıştır [16].

John Snow ise eterin inhalasyon anestezisinde kullanımını kolaylaştırmış ve verilen anestezinin miktarını ölçmek gerektiğini, oksijen eksikliğinde oluşabilecek sorunlara ve karbondioksitin (CO_2) yol açabileceği problemlere dikkat çekmiştir [16].

1950’lerden itibaren eter ve siklopropan terkedilerek modern anestezi ajanları sentez edilmeye ve kullanılmaya başlansa da nitroz oksit modern anestezide yerini korumuştur. Halotan kullanıma girdikten bir süre sonra postanestezik hepatik nekrozlar bildirilmesi ile yeni anesteziklerin araştırılması hız kazanmıştır [16].

2.2.3. İnhaler Anesteziklerin Farmakokinetiği

2.2.3.1 Alınım

İnspiratuar Konsantrasyon (F_i)

Anestezi makinesine verilen taze gaz, hastanın akciğerine ulaşmadan önce anestezi devresindeki gazlarla karışır. Bunun sonucunda hastaya ulaşan gaz karışımındaki anestezik ajan içeriği, vaporizatör üzerinde ayarlanmış olan konsantrasyonda olmayacaktır. Solunan gazın anestezik ajan konsantrasyonu (F_i); taze gaz akımına, anestezi devresinin hacmine ve anestezi makinesinin ya da anestezi devresinin absorpsiyon kapasitesine bağlıdır. Taze gaz akımı arttıkça, anestezi devresi hacmi azaldıkça ve devrenin absorpsiyonu azaldıkça solunan gazın konsantrasyonu taze gaz konsantrasyonuna o kadar yakın olacaktır [1].

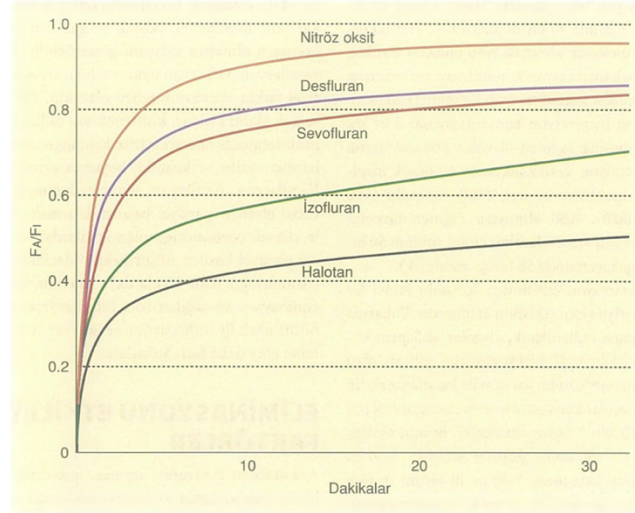
Alveoler Konsantrasyon (F_A)

1. Alınım

Anestezik ajanlar indüksiyon sırasında pulmoner dolaşıma geçerken alveolar konsantrasyon (F_A), inspire edilen konsantrasyondan (F_i) düşük kalır ($F_A/F_i < 1.0$). Ajanın dokulara hızlı alınması, alveoler konsantrasyonun yavaş artmasına ve indüksiyon hızının azalmasına neden olur. Alveolar parsiyel basınç, kandaki ve beyindeki ajan konsantrasyonunu belirler. Bu konsantrasyon, ajanın klinik etkilerini belirleyen temel faktördür. Dolayısıyla, alveolar parsiyel basıncın hızla yükselmesi, istenen klinik etkiye ulaşmada önemlidir [17].

Anesteziklerin kapiller kana alınması üç faktöre bağlıdır: kandaki çözünürlük, alveolar kan akımı ve alveolar-venöz kan arasında gazın parsiyel basınç farkıdır [1].

Anestezik ajanların kanda ve dokulardaki *çözünürlükleri*, *partisyon katsayısı* (Tablo 1) olarak ifade edilir. *Partisyon katsayısı*, bir gazın iki farklı kompartmandaki parsiyel basınçları eşit olduğu anda o kompartmanlar arasında gazın miktar olarak birbirine oranını ifade eder. Kan/gaz partisyon katsayısı yüksek olan ajanlar, kan içinde daha fazla çözünür ve pulmoner dolaşım tarafından daha fazla alınır. Bu nedenle, alveolar parsiyel basıncı daha yavaş yükselir (Şekil 1). Sonuç olarak, çözünürlüğü yüksek ajanlar, düşük olanlara kıyasla kan tarafından daha fazla alınma maruz kaldığı için, bu ajanlarla indüksiyon daha yavaş gerçekleşir [1].



Şekil 1. Düşük çözünürlüklü ve yüksek çözünürlüklü ajanların F_A/F_i oranlarının yükseliş hızının kıyaslanması

Tablo 1. İnhaler anesteziklerin partiyon katsayıları

İnhaler Anestezikler	Kan/gaz partiyon kat sayısı	Beyin/kan partiyon katsayısı	20 C'de Buhar Basıncı (mmHg)
Desfluran	0,45	1,3	669
Sevofluran	0,65	1,7	170
N ₂ O	0,47	1,1	-
İzofluran	1,4	1,6	240
Halotan	2,4	1,9	244

Anesteziklerin alınmasını etkileyen diğer faktör, *alveolar kan akımıdır* ve pulmoner şantın yokluğunda bu akım kardiyak debi ile eşittir. Kardiyak debi arttıkça, anestezik ajanın kan tarafından alınımı artar; bu durum alveolar parsiyel basınç artışını yavaşlatır ve anestezi indüksiyonu geciktirir. Kardiyak debi düşük çözünürlüklü anestezikler üzerinde daha az etkilidir, çünkü bu ajanların vücut tarafından alınımı minimaldir. Kardiyak debi düşük olduğunda, alveoler anestezik gaz konsantrasyonu hızla yükselebilir ve yüksek çözünürlüklü ajanlarla bu durum doz aşımına yol açabilir. Bu yüzden, yüksek çözünürlüklü ajanlar kullanılırken kardiyak debi değişikliklerine karşı dikkatli olunmalıdır [1].

Anesteziklerin pulmoner dolaşım tarafından alınmasını etkileyen üçüncü faktör ise *venöz ve alveolar parsiyel basınç farkıdır*. Bu fark, anestezik ajanın dokular tarafından alınması sonucunda ortaya çıkar. Doku tarafından anestezik alımı devam ettiği sürece, venöz ve alveoler basınç farkı korunur ve pulmoner dolaşıma alınma devam eder [1].

2.Ventilasyon

Alveolar parsiyel basıncın alım ile azalması, alveolar dakika ventilasyonun artırılmasıyla dengelenebilir. Yüksek çözünürlüklü anesteziklerde bu yöntem, F_A/F_i oranını daha fazla etkilerken, çözünürlüğü düşük olanlarda ventilasyonun artırılmasının etkisi minimaldir. Bu nedenle, farklı çözünürlüklere sahip ajanlar arasında anestezi yönetiminde farklı stratejiler uygulanır [1].

3.Konsantrasyon

İndüksiyon sürecinde alveolar gazın alınımıyla oluşan yavaşlamayı dengelemek için inspire edilen anesteziğin konsantrasyonu artırılabilir. Bu yöntem ayrıca alveolar parsiyel basıncın artış hızını (F_A/F_I oranının artışı) da yükselterek indüksiyon süresini kısaltır. Özellikle çözünürlüğü yüksek anesteziğin alveolar basınç artışı daha belirgindir [1].

Plazmada çözünebilir bir gazın (örneğin N_2O) alveollerden kana hızlı geçişinin, alveollerdeki diğer gazların (örneğin volatil anesteziğin) konsantrasyonlarını göreceli olarak artırması ve plazmaya geçişini hızlandırması ile *ikincil gaz* etkisi gözlenir. Bu, anesteziğin daha çabuk başlamasını sağlar [17, 18].

Arteriyel konsantrasyon (F_a)

Anesteziğin arteriyel parsiyel basıncı alveolar parsiyel basınçtan daha düşüktür. Bu farkın sebepleri arasında, alveolar ölü boşluk ve alveolar gazın arteriyel kana tam olarak geçememesi yer alır. *Ventilasyon-perfüzyon (V/P) uyumsuzluğu* da bu süreci etkiler [19]. V/P uyumsuzluğu, yüksek çözünürlüğe sahip anesteziğin arteriyel parsiyel basıncı artırırken, düşük çözünürlüğe sahip ajanlar için arteriyel parsiyel basıncın daha fazla düşmesine neden olur. Bu da indüksiyon hızını ve anestezi derinliğini etkileyebilir [1]. Ayrıca, bazı durumlarda difüzyon sınırlamaları da bu farkı etkiler, ancak daha az belirgin bir etkidir [20].

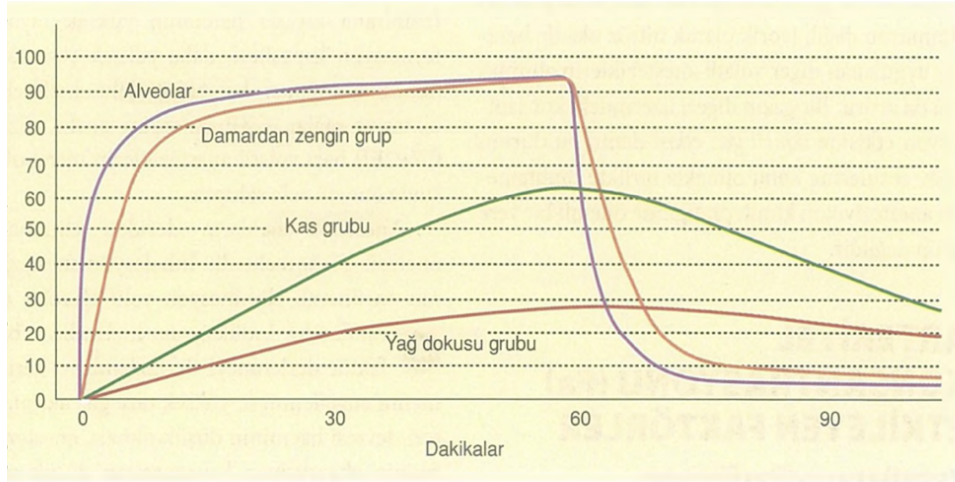
2.2.3.2 Dağılım

İnhalasyon anesteziğinin alınımı ve dağılımını dokular arasındaki çözünürlük ve kan akımı farkına göre dört gruba ayırılır (Şekil 2). Damardan zengin yüksek perfüzyonlu doku grubu (beyin, kalp karaciğer, böbrek ve endokrin organlar) önemli ölçüde anestezi ile karşılaşan ilk gruptur. Bu doku grubu aynı zamanda ilk kararlı hacme ulaşan gruptur [1].

Kas grubu iyi perfüze olmaz, dolayısıyla alınması daha yavaştır. Aynı zamanda bu grup yüksek hacim nedeniyle daha yüksek kapasiteye sahiptir ve alınması saatler boyu sürecektir [1].

Yağ grubunun perfüzyonu kas grubuna neredeyse eşittir, ancak anesteziğin yağdaki yüksek çözünürlüğü kararlı duruma varması günler süren bir total kapasiteye (doku/kan çözünürlüğü x doku hacmi) sebebiyet verir [1].

Damardan fakir grubun (kemik, ligament, diş, sa, kıkırdak) minimal perfüzyonu önemsiz bir alınma yaratır [1].



Şekil 2. Perfüzyona göre dokulardaki gazların parsiyel basıncı (inspire edilen basıncın % 'si)[1]

2.2.3.3 Eliminasyon

Anesteziden derlenme aşaması anestezi ajanının beyin dokusundaki konsantrasyonunun azalmasına bağlıdır. Anestezikler *biyotransformasyonla, deriden kayıpla ve ekshalasyon* ile elimine edilebilirler.

İnhalasyon anesteziklerinin en önemli eliminasyon yolu *alveolar membran* yoluyla *ekshale edilmesidir*. Sevofluranın %95 ila %98'i akciğerler yoluyla atılır. Bu eliminasyonun itici gücü, inspire edilen gaz karışımı ile pulmoner kapillerdeki kan arasındaki parsiyel basınç farkıdır.

Biyotransformasyonun en etkili olduğu alan metabolizmaya uğrayan çözünür ajanlar üzerinedir. CYP izoenzim grubu (CYP2E1) bazı volatil anesteziklerin metabolizmasında önemli role sahiptir [21]. Anestezik ajanların deriden eliminasyonu ise önemsiz kabul edilmektedir [1].

İndüksiyonu hızlandıran faktörler derlenmeyi de hızlandırır, bunlar: *geri solumanın engellenecek kadar yüksek taze gaz akımı, anestezi devresi hacminin düşük olması, anestezi devresinin absorpsiyon kapasitesinin düşük olması, çözünürlüğün az olması, serebral kan akımının fazla olması ve ventilasyon artışı* olarak sayılabilir [1]. Ventilasyon/perfüzyon oranının düşük olması da eliminasyonu yavaşlatır [22].

Derlenme hızı, indüksiyona kıyasla genellikle daha hızlıdır. Kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmamış dokular; alveolar parsiyel basınç, doku parsiyel

basıncının altına düşene kadar anestezi ajanı bünyesine almaya devam edecektir. Bu redistribüsyon uzun süreli anestezi uygulamaları sonrası faydalı değildir, çünkü anestezi ajan uygulaması kesildiği zaman yağ dokusundaki ajanın parsiyel basıncı, arteriyel parsiyel basınca yakın bir seviyededir. Bu nedenle derlenme hızı anestezi ajan uygulama süresiyle de ilişkilidir [1].

Difüzyon hipoksisi

Difüzyon hipoksisi, idame anestezide nitroz oksit (N_2O) kullanılması durumunda gözlenebilir. İnhaler ajan ve N_2O sonlandırıldıktan sonra, N_2O 'in yüksek çözünürlüğe sahip olması nedeniyle dokulardan hızlı çıkışı ve sonrasında alveollere akışı alveolar oksijeni seyreltebilir. Oksihemoglobin desatürasyonu ortaya çıkabilir. Anestezi ajan sonlandırıldıktan sonraki ilk 5-10 dakika içinde yüksek oksijen inspirasyonu bu durumu engelleyecektir. Bu sürede oksijenizasyon yakından izlenmelidir [17].

2.2.4. İnhaler anesteziğin etki mekanizması

İnhalasyon anesteziği, santral sinir sisteminde terapötik konsantrasyona ulaştığında etkilerini gösterir. Temelde, inhalasyon anesteziği, eksituar sinaptik iletimi baskılar. Bunun için presinaptik olarak glutamat (eksituar) salınımını azaltır ve glutamat tarafından aktive edilen eksituar iyonotropik postsinaptik reseptörleri inhibe eder. Bu etki, klorür kanalları (gama amino bütirik asit -GABA- reseptörleri) ve potasyum kanallarına sinyalleri artırarak ve eksituar nörotransmisyon yollarını inhibe ederek çalışır. Bu yollar, asetilkolinin muskarinik ve nikotinik reseptörlerini, glutamat, N-metil d-aspartat (NMDA) veya serotonin (5-HT) reseptörleri dahil olmak üzere birçok bileşeni içerir [14, 23].

Anestezi ajanların farklı klinik sonuçları olması, etki yerleri ile ilgilidir. Bilinç düzeyindeki değişiklikler ve amnezi anesteziğin kortikal düzeydeki etkileriyle, ağrılı uyarandan istemli kaçınma hareketinin engellenmesi ise spinal kord ve beyin sapı gibi subkortikal yapıların baskılanması ile ilişkilidir. İnhalasyon anesteziğinin etki gösterdiği spesifik beyin bölgeleri arasında retiküler aktive edici sistem (RAS), serebral korteks, nükleus kuneatus, olfaktör korteks ve hipokampus sayılsa da tüm santral sinir sistemi boyunca etki gösterirler. Özellikle ağrı yolağındaki etkileri, spinal kordda dorsal internöron seviyesinde eksitör iletiyi deprese etmeleri ile ortaya çıkar [1]. Sevofluranın talamus ve korteksi, özellikle de frontal korteksi fonksiyonel olarak ayırdığı gösterilmiştir [17].

Anesteziklerin beyindeki etkileri, genç yetişkinlerin elektroensefalogramında (EEG) yavaş-delta osilasyonları (0,5- 4 Hz) ve alfa osilasyonları (8–12 Hz) olarak gözlemlenebilir. Yavaş-delta osilasyonları, korteks ve talamustaki hiperpolarizasyonu gösterir ve bu etkiler, korteks ile talamusta piramidal nöronların inhibisyonuyla oluşur. Anestezikler ayrıca, GABA reseptörleri aracılığıyla beyin sapından gelen uyarıları azaltarak yavaş-delta dalgalarının güçlenmesine katkıda bulunur [24].

2.2.5. Anestezi derinliği ve minimum alveoler konsantrasyon (MAK)

1840'lar ve 1960'lar arasında yeni inhaler ajanların keşfedilmesi ile anestezik potansiyelleri ölçmek, karşılaştırmak ve dozajın yeterliliğini belirlemek için objektif yöntemlere ihtiyaç duyuldu. Anestezi derinliğini ölçmek daha önce klinik gözlemlere dayanıyordu. Guedel, anestezi aşamalarını solunum, kas tonusu, göz bebeği çapı, gözyaşı ve göz kapağı refleksindeki değişikliklere göre tanımlarken [25], Woodbridge'in 'nothria' kavramındaki anestezi derinliği; duyuşal değişiklikler, hareket, refleksler ve zihinsel aktivitedeki değişiklikler gibi klinik bulgulara göre değerlendirilmiştir [26].

1965 yılında, Eger ve arkadaşları, inhalasyon anesteziklerinin konsantrasyonu veya parsiyel basıncını “cerrahi bir uyarıya karşı hareketsizlik” ile ilişkilendirerek *minimum alveolar konsantrasyon (MAK)* kavramını ortaya attılar [27]. Buna göre minimum alveolar konsantrasyon (MAK), deniz seviyesinde, standart bir cerrahi uyarıya yanıt olarak hastaların %50'sinde istemli hareketi engelleyen alveoldeki anestezik ajan konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır [28].

MAK nicelikselidir ve bütün inhaler anestezikler için soluk sonu gaz karışımında kolaylıkla ölçülebilir. Bu sebeple inhaler anestezik potenslerinin karşılaştırılması için standart indeks olarak görülmektedir [29].

MAK, anestezik gazın alveolar parsiyel basıncını ve buna bağılı olarak da beyindeki parsiyel basıncını yansıtır. Farmakokinetik çalışmalar, parsiyel basınçların alveollerde, beyinde ve diğere dokularda, anestezik ajanın fiziksel özelliklerine bağılı olarak değışen hızlarda dengeye geldiğini bildirmektedir [1].

İnhaler anestezik ajanlar proteinlere bağlanmasına rağmen, Meyer-Overton ilişkisine göre anestezik etkinlikleri lipid çözünürlüğü ile değışir. MAK ve lipid çözünürlüğünün çarpımı sabittir; lipid çözünürlüğü azaldıkça, MAK artar. Bu nedenle, inhaler anestezigin MAK' ı yükseldikçe daha az güçlü ve daha az çözünür olduğunu söyleyebiliriz.

MAK = k x 1.82 (atmosfer), burada; k = yağ/gaz partiyon katsayısıdır.

Tablo 2. Buhar basıncı ve MAK değerleri

Ajan	% MAK	Buhar Basıncı
Nitröz Oksit	105	-
Halotan	0,75	243
İzofluran	1,2	240
Desfluran	6,0	681
Sevofluran	2,0	160

MAK 1.0'in üzerindeki veya altındaki her 0.1 dozluk değişim standart sapma artışına veya azalmasına karşılık gelir. Hastaların %50'si 1,0 MAK' de hareket etmezken, %68'i 1,1 MAK' ta, %95'i 1,2 MAK' ta ve %99.7 1,3 MAK' ta hareket etmez [14]. MAK değerinin 0,3-0,4 olması anesteziden derlenme ile (MAK_{uyanıklık}) ilişkilidir [30].

Hareketsizlik dışında, MAK klinik olarak bilinçsizlik, amnezi, göz açma ve otonomik yanıtları değerlendirmek için kullanılabilir. MAK_{uyanıklık}, hastaların %50'sinde sözel komuta (örneğin, göz açma) istemli yanıtı baskılayacak anestezik konsantrasyon olarak tanımlanır. Genellikle kullanılan inhalasyon anestezisinin MAK değerinin üçte biri kadardır [31].

MAK_{amnezi}, zararlı bir uyarının hatırlanmasını ve belleğin baskılanmasını sağlayacak anestezik konsantrasyonu ifade eder. İleriye dönük amnezi (anterograd amnezi) yaklaşık 0,25 MAK'de elde edilirken, bilinçsizlik genellikle 0,5 MAK'de sağlanır [31].

Hastaların %50'sinin sorunsuz bir şekilde entübe edilebildiği MAK değeri, MAK_{EI} olarak tanımlanır. Sevofluran için MAK_{EI}/MAK oranı çocuklarda yaklaşık 1,3, yetişkinlerde ise 3,0'tür. Yetişkinlerde entübasyon yapılabilmesi için gereken volatil anestezik konsantrasyonu çok yüksek olacağından, nöromusküler blokör ve opioidler ile birlikte kullanılır [30].

MAK_{BAR} (blocks autonomic response) kavramı, %50 hastada cerrahi insizyonlara karşı otonomik yanıtları bloke eden MAK değeri olarak tanımlanmıştır. MAK_{BAR}'ı tanımlamak için yaygın olarak kullanılan otonomik yanıtlar arasında göz bebeği genişlemesi, kalp hızı ve kan basıncındaki değişiklikler yer alır. MAK_{BAR},

venöz kanda katekolamin düzeyi ölçülerek belirlenmiştir ve yaklaşık 1,5 MAK olarak hesaplanmıştır [29].

MAK değerleri çeşitli fizyolojik ve farmakolojik değişkenlerden etkilenebilir. Bunlardan göze en çok çarpan ise, volatil anesteziye bağımsız olarak MAK değerinin her on yaş için %6 düşmesidir. MAK değeri; tür, cinsiyet ve anestezi süresinden göreceli olarak bağımsızdır [1].

Tablo 3. MAK'ı Etkileyen Faktörler

Faktör	Etkisi
Yaş	MAK 6 aylıkken zirve yapar, yaşlandıkça her on yılda %6 azalır.
Vücut Sıcaklığı	Vücut sıcaklığı düştükçe MAK %4-5 azalır; hipertermi (>42 C°) MAK'ı artırır.
Gebelik	Gebelik sırasında MAK gereksinimi %30 azalır, bu etki doğum sonrası 72 saat devam eder
Farmakolojik Ajanlar	Sedatif-hipnotikler, lokal anesteziye ajanlar, lityum, verapamil, a ₂ -agonistler ve opioidler MAK'ı azaltır; kokain ve efedrin gibi uyarıcılar MAK'ı artırır.
Patolojik Durumlar	Hipoksi (pO ₂ <40 mmHg), hiperkarbi (pCO ₂ >95 mmHg), metabolik asidoz, hiponatremi, hiperkalsemi gibi durumlar MAK'ı azaltırken; hipernatremi MAK'ı artırır.

2.3. Sevofluran

Sevofluran ilk kez 1960'ların sonlarında R.F. Wallin, M.D. Napoli ve B.M. Regan isimli farmakologlar tarafından Baxter-Travenol laboratuvarlarında sentezlenmiştir. 1988 yılında Japon firması Maruishi Farmasötik (Osaka) sevofluran ile yaptığı klinik çalışmalar sonucu ilacı güvenli, hızlı etkili ve kullanıcı dostu olarak tanımlamıştır. Bessler ise 1990'da Amerika'da başlattığı çalışmalarda sevofluran ile izofluranı karşılaştırarak sevofluranın daha hızlı uyanma sağladığını ve benzer kardiyovasküler etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Japonya, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki klinik uygulamalar sonucunda sevofluran, mevcut anesteziye karşı kullanışlı bir alternatif olduğunu göstermiştir [32].

2.3.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Sevofluran florometil 2,2,2-trifloro-1-[triflormetil]etil eter olarak bilinen bir metil izopropil eterdir. Renksiz, uçucu ve yanıcı olmayan, kendine özgü hoş kokuya sahip bir sıvıdır. Bu yapı, solunum yollarında tahrişe neden olmadan anestezi indüksiyonunu

mümkün kılar [33]. Cilt insizyonu sırasında hastaların %50'sinde istemli hareketi önlemek için gereken yüzde oranı, MAK, %2.05'tir [34].

Tablo 4. Sevofluranın fiziksel özellikleri

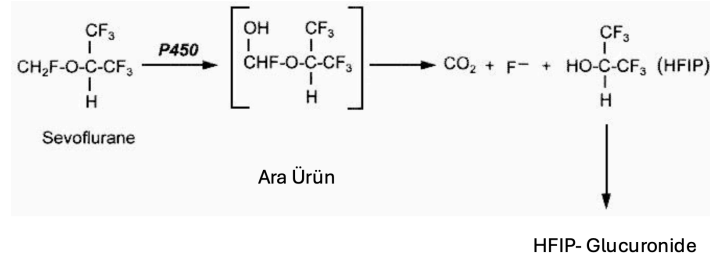
Özellik	Değer
Kaynama noktası (760 torr)	58.5 °C
Sıvı yoğunluğu (d ₂₃)	1.505 g/ml
Buhar basıncı (hesaplanmış)	
20 °C'de	160 mm Hg
25 °C'de	200 mm Hg
Dağılım katsayıları (37 °C)	
Kan/gaz	0.60 ± 0.07
Su/ gaz	0.36 ± 0.01
Yağ/gaz	47,2
Alevlenebilirlik	
Havada	Yanıcı değil
Oksijen	hacim %70
Azot protoksit	hacim %70

2.3.2. Farmakokinetik

Genel olarak, bir inhaler anesteziğin kan/gaz partiyon katsayısı ile alveolar ve inspiratuar konsantrasyonların dengeye ulaşması için gereken süre arasında zıt bir ilişki vardır. Sevofluran düşük bir kan/gaz partiyon katsayısına (0.69) sahiptir, bu da alveolar-inspirasyon oranı (F_A/F_I) izofluranla kıyaslandığında daha hızlı indüksiyon ve derlenme, ancak N₂O ve desflurana kıyasla daha yavaş indüksiyon ve derlenme gösterir [35]. Sevofluranın çocuklarda ve yetişkinlerde hızlı indüksiyon sağladığı gösterilmiştir [36].

2.3.3. Biotransformasyon

İnsanlarda, emilen sevofluran dozunun %2 ila %5'i karaciğer tarafından metabolize edilerek inorganik florür ve organik florür metaboliti olan heksafluoroizopropanolün (HFIP) oluşumuna yol açar. HFIP (Şekil 3), glukuronik asit ile konjuge edilir ve renal yolla atılır. Sevofluranın biotransformasyonu esas olarak CYP izoenzim grubu (CYP2E1) tarafından gerçekleşir [37]. (HFIP)[38], şu ana kadar tanımlanan tek organik florür metabolitidir. Florür ve HFIP eş mol miktarlarda oluşur.



Şekil 3. Sevofluranın ana metabolitleri inorganik florür ve sonrasında glukuronidasyona uğrayan hekzafloroizopropanol' dur (HFIP)[37].

HFIP' nin daha fazla deflorinasyon veya oksidatif (Faz I) metabolizmaya uğradığına dair bir kanıt yoktur. HFIP, glukuronik asit ile konjugasyona (Faz II metabolizması) uğrayarak idrarla atılan HFIP-glukuronid oluşturur [38]. Klinik olarak üretilen konsantrasyonlarda HFIP toksisitesine dair bir kanıt yoktur ve HFIP, Ames testinde mutajenik değildir (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL' deki veriler).

Sevofluran anestezisi diğer inhalasyon anesteziklerine kıyasla postoperatif 24 saatte ölçülen daha yüksek pik florür seviyelerine yol açar. Ancak diğer anestezik ajanlara göre daha fazla böbrek yetmezliğine neden olmaz [39].

Alkali karbondioksit (CO₂) absorbanları (kalsiyum hidroksit hariç) ile temas ettiğinde, sevofluran bozunmaya uğrar. En önemli bozunma ürünü, nefrotoksik olan ve 'Compound A' olarak bilinen florometil-2,2- fluoro-1-(trifluorometil) vinil eterdir. Deneysel çalışmalarda, Compound A'nın ratlar üzerinde nefrotoksik olduğu görülmüş ancak insanda böyle bir klinik sonuç izlenmemiştir [1, 40, 41].

Sevofluran metabolizması sonucunda trifluoroasetillenmiş karaciğer proteinleri ve anti-trifluoroasetillenmiş protein antikoru oluşmaz. Anestezikler arasında klinik çapraz duyarlılığı provoke eden neoantijenler ortaya çıkmaz [21].

Sevofluranın ana metabolitleri olan florür ve HFIP kararludur ve biyotransformasyonu ile oluşan başka reaktif ara ürünler de tanımlanmamıştır [21].

2.3.4. Kardiyovasküler sistem etkinlik

Sevofluran miyokardiyal kontraktileti hafifçe deprese eder. Sistemik vasküler rezistansı ve arteriyel kan basıncını düşürme etkisi izofluran ve desflurana göre daha azdır. Kalp hızında minimal artış yapar ya da hiç yapmaz. Dolayısıyla kardiyak debi korunamaz. Sevofluran QT aralığını uzatabilir. Bu etki infantlarda anesteziden derlenme döneminde 60 dakikaya kadar sürebilir [1].

2.3.5. Solunum sistemi etkinlik

Sevofluran intravenöz hipno-sedatifler gibi solunum hızını azaltmadığı için gerçek anlamda solunum depresan değildir. Tidal hacimleri azaltır ancak solunum hızı artar. Bu denge eşit olmadığı için; dakika ventilasyon hacmi azalabilir [14].

2.3.6. Santral sinir sistem etkinlik

Sevofluran beyin metabolizmasını doza bağımlı olarak suprese eder. Ayrıca vasküler düz kasları etkileyerek intrinsik serebral vazodilatasyona neden olur. Serebral kan akımı (SKA) üzerindeki net etkisi; serebral metabolizma hızının (SMH) baskılanmasının neden olduğu SKA'da azalma ile vazodilatasyonun neden olduğu SKA artışı arasındaki bir dengedir. 0,5 MAK dozunda SMH baskılanması ile SKA uyanık duruma göre net azalır. 1,0 MAK konsantrasyonunda SMH' da azalma ve vazodilatasyon dengede olduğundan SKA değişmeden kalır. MAK 1,0'ın üzerinde iken vazodilatör aktivite baskındır ve SMH azalmış olsa bile SKA önemli ölçüde artar [42].

Yaygın olarak kullanılan inhaler anesteziğin vazodilatasyon potansinin sıralaması şöyledir: halotan >> desfluran=izofluran >sevofluran [43].

2.3.7. Renal etkileri

Sevofluran ile yapılan çoğu çalışmada, nefrotoksisite gösterilememiştir [39, 44]. Ancak sevofluran kullanımı sonrası hafif böbrek fonksiyon bozukluğu hakkında bazı tartışmalı raporlar, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından sevofluranın böbrek hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmasına yönelik bir öneriye yol açmıştır [45].

Sevofluran renal kan akımını hafifçe düşürür. Renal tübül disfonksiyonuna neden olabilir [1]. Sevofluran CO₂ absorbanıyla reaksiyon sonucu Compound A, B, C, D, E, F diye adlandırılan bileşiklerin oluşumuna yol açabilir. Compound A bileşiğinin sıçanlarda renal hasarı indükleyen kortikomedüller nekroza neden olduğu gösterilmiştir. Compound A'nın insanlar üzerinde bir yan etkisi görülmemiştir [41].

Sevofluran kullanımının diğer ajanlara kıyasla postoperatif böbrek yetmezliğine neden olmadığı göz önüne alınarak, alışagelmış yüksek taze gaz akımı önerisinin bilimsel dayanağı tekrar gözden geçirilmelidir [39].

2.3.8. Hepatik etkileri

Sevofluran portal venöz kan akımını azaltırken hepatik arter kan akımını artırarak total hepatik kan akımını ve oksijen sunumunu korur [46]. Sevofluran, iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etki gösterir. Bu koruma, oksidatif stresin azaltılması, inflamatuvar yanıtın baskılanması ve hepatosit apoptozunun azaltılması ile ilişkilidir [47].

2.3.9. Nöromusküler etkileri

Sevofluran, nöromusküler blokörlerin etkisini ve bunlara duyarlılığı artırarak belirgin etkiler gösterir. Bu etkiler, nöromusküler blokajın süresinin uzaması, kas gevşeticilerin daha düşük dozlarda etkili olması ve sugammadeks ile iyileşmenin gecikmesi gibi çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkar [48, 49].

Sevofluran inhalasyon indüksiyonu sonrası entübasyon için yeterli kas gevşemesi sağlar ancak yetişkinlerde entübasyon için çok yüksek konsantrasyonlar gerekeceğinden hemodinamiyi koruma amacıyla, nöromusküler blokör ve opioidler, dengeli anestezinin bir parçası olarak entübasyonu kolaylaştırmak için yaygın olarak kullanılır [1].

2.3.10. Anestezik immünmodülasyon

İnhalasyon anesteziklerinin immün sistemi baskılayıcı etkileri gösterilmiştir. Bu immün supresif etkiler bazı inflamatuvar durumlarda (örneğin akciğer inflamasyonu) klinik olarak tolere edilebilirken, onkolojik hastalarda olumsuz sonuçlara yol açabilir. Bu sebeple kanser hastalarının perioperatif yönetiminde inhalasyon anestezikleri yerine (opioidler hariç) intravenöz ajanlar tercih edilebilir [1].

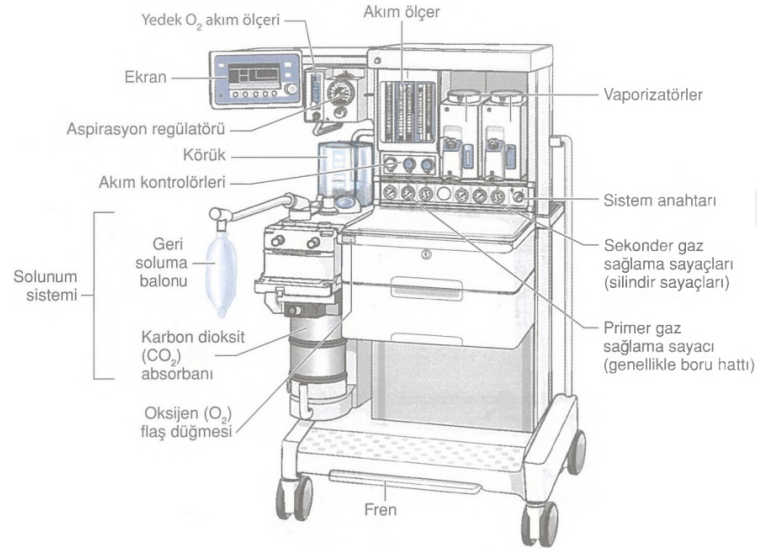
2.3.11. Kontrendikasyonları

1. Malign hipertermi öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.
2. Yüksek intrakranial basınçta, normokarbik hastalarda serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı hafifçe artırabileceğinden dikkatli olunmalıdır.
3. Hipovolemik şoktaki hastalar sevofluranın vazodilatör etkisini tolere edemeyebilir bu yüzden dikkatli kullanılmalıdır.

2.4. Anestezi İş İstasyonu

Temel haliyle anestezi makinesi, tıbbi gazları bir gaz kaynağından alır, akımı kontrol eder ve istenen gazların basıncını güvenli bir seviyeye düşürür, inhaler anestezikleri nihai gaz karışımına buharlaştırır ve ortak gaz çıkışındaki gazları, hastanın hava yoluna bağlı solunum devresine iletir. Solunum devresine bir mekanik ventilatör bağlanır, ancak spontan veya manuel (balon) ventilasyon sırasında bir anahtarla devre dışı bırakılabilir. Bir yedek oksijen kaynağı ve aspiratör regülatörü de genellikle iş istasyonuna yerleştirilmiştir.

Modern anestezi makineleri, tüm bileşenleri entegre edip izleyebilen birçok yerleşik güvenlik özelliği ve cihazı, monitör ve birden fazla mikro işlemciyi bir araya getirerek çok karmaşık hale gelmiştir. Modüler makine tasarımları, aynı ürün hattı içinde çeşitli konfigürasyonlar eklenmesine izin verir. Bu nedenle modern anestezi makineleri için “*Anestezi İş İstasyonu*” terimi kullanılabilir [50] (Şekil 4).



Şekil 4. Anestezi İş İstasyonu

Taşıyıcı gazlar, kendilerine özel hatlarla anestezi makinesinin girişindeki basınç regülatörlerinden geçer. Solunum devresine akışları, elektronik flowmetreler (akımölçerler), tarafından kontrol edilir.

Akım-ölçerlerden gelen birleşik gaz akımına, vaporizatör tarafından hassas bir şekilde volatil anestezik madde eklenir. Kalibre edilmiş tek bir kontrol düğmesi ile istenen yüzde ayarlanır. Tüm anestezi makinelerinde birden fazla vaporizatörün aynı anda kullanılmasını önleyen bir kilitleme veya hariç tutma mekanizması

bulunmaktadır. Bu sistemler sayesinde birden fazla inhaler ajanın birarada verilmesi engellenir [50]. Günümüzdeki vaporizatörler, anestezi makinesinin taze gaz akımı (TGA) değiştirildiğinde, akımdan bağımsız olarak sabit bir ajan konsantrasyonu sağlayabilir [51].

2.4.1. Solutma sistemleri

Solutma sistemleri, inhalasyon anestezi ajanlarının hastaya verilmesini, ventilasyonun sağlanmasını, karbondioksitin (CO₂) uzaklaştırılmasını, ısı ve nemi koruyarak uygun fizyolojik şartların oluşmasını sağlar. Anestezi makinelerinde en sık kullanılan solunum sistemi halka sistemidir. Ortak gaz çıkışındaki gaz karışımı akımölçerler ve vaporizatör ayarlamalarıyla hassas ve hızlı bir şekilde kontrol edilebilir. Buna karşılık solunum devresindeki gaz karışımı; volatil anestezi konsantrasyonu, hastanın akciğerlerindeki anestezi alımı, dakika ventilasyonu, toplam taze gaz akımı, solunum devresinin hacmi ve gaz kaçaklarının varlığı gibi diğer faktörlerden önemli ölçüde etkilenir.

2.4.1.1 Teknik özelliklerine göre solutma sistemleri

1-Gaz rezervuarı olmayan sistemler: Bilinen ilk anestezi sistemleridir. Anestezi gaz konsantrasyonu denetlenemez ve ventilasyonun kontrolü hastaya bağımlıdır. Schimmelbusch maskesi adı verilen, anestezi ajanın doğrudan atmosfere dağıldığı anestezi tekniği bu sınıftadır [52]. Eter ve kloroform gibi ajanlar bu yöntemle kullanılır.

2-Yeniden solutmasız sistemler: Yeniden solutmasız sistemler hastanın ekspirasyonu ile oluşan gaz karışımının tekrar solumadan atmosfere verilmesini sağlar ve sistem taze gaz akışıyla tekrar doldurulur. Yeniden solutmasız sistemler akım kontrollü ve valf kontrollü olmak üzere ikiye ayrılır.

A. Akım kontrollü yeniden solutmasız sistemlerde taze gaz akımıyla ile ekspirasyon havası zıt yönlüdür. En yaygın kullanımını Mapleson devreleridir [53].

B. Valf kontrollü yeniden solutmasız sistemlerde ekspirasyon havasının tamamı atmosfere verilir. İnspirasyon havası ve ekspirasyon havası bir valf yardımı ile birbirinden ayrılır.

3-Yeniden solutmalı sistemler: Ekspirasyon sonucu çıkan gaza bir miktar taze gaz karıştırılarak, oluşan karışımın tekrar hastaya verildiği solutma sistemleridir. Sistemdeki gaz karışımı içine düzenli olarak anestezi ajan verilmesiyle anestezi

derinliği kontrollü olarak sağlanır. Yeniden solutma yapıldığı için sistemdeki fazla CO₂'i uzaklaştıracak absorbanlar kullanılmasını gerektirir [54].

A. To-and-Fro absorbsiyon sistemlerinde inspirasyon ve ekspirasyon gazları sistem içinde karışır ve absorbandan geçtikten sonra tekrar hastaya verilir. Hastayla sistem arasında valf yoktur. Absorban havayolu birleşimine çok yakın olduğu için absorban partiküllerinin inspire edilme riski bulunur [55].

B. Absorbsiyonlu halka sistemlerinde ekspirasyon havası ve taze gaz, tek yönlü akıma izin veren bir halka sisteminde karıştırılır. Tek yönlü akışlar sistemdeki valfler ile sağlanır. Ekspirasyon havası, sisteme geçmeden önce CO₂ absorbanından geçirilerek CO₂'in temizlenmesi sağlanır [56].

2.4.1.2 İşlevlerine göre solutma sistemleri

1-Açık solutma sistemleri: Hastanın solunum yolları, hem inspiyum hem de ekspiryum sırasında atmosfer havasıyla temas eder, bu nedenle anestezi ajan kaybı yüksektir. Bu sistemlerde, anestezi ajan hastaya spontan solunumla verilir. Genellikle pediatrik hastalarda kullanılan insuflasyon yöntemi ve geçmişte uygulanan açık damla anestezi bu sistem grubuna girer [56].

2-Yarı açık solutma sistemleri: Ekspirasyon havası tamamen dış ortama verilir ve hastaya taze gaz akımıyla anestezi ajan sağlanır. Bu sistemde yeniden solutma yapılmaz ve bunu önlemek için taze gaz akımının hastanın dakika ventilasyonu kadar veya daha yüksek olması gerekir. Mapleson devreleri bu sistemin örneklerindedir.

3-Yarı kapalı solutma sistemleri: Ekspirasyon havasının bir kısmı atmosfere verilir, geri kalan kısmı CO₂ absorbanından geçip taze gazla karışarak hastaya yeniden solutulur. Yeniden solutma sayesinde gaz ve anestezi ajan kullanımı, açık sistemlere göre daha verimli hale gelir. Taze gaz akımı, hastanın dakika ventilasyonundan daha düşük ayarlanarak yeniden solutma oranı artırılabilir [57]. Bu sistemler, modern anestezi uygulamalarında en çok kullanılanlardır.

4-Kapalı solutma sistemleri: Ekspirasyon valfi kapalı tutulup taze gaz akımı uygun şekilde azaltılırsa yarı kapalı sistem, kapalı sisteme dönüşür. Kapalı sistemde, solunum yolları ve rezervuar balon, inspirasyon ve ekspirasyonda tamamen atmosfere kapalıdır. Ekspirasyon havası, CO₂ absorbanı tarafından tutulan CO₂ hariç tekrar tamamen inspire edilir. Kapalı sistemlerde ısı ve nem korunumu maksimumda olur ve

anestezik ajan kullanımını daha verimlidir [58]. Ayrıca, atmosfere gaz salınımı olmadığı için çevre ve ortam kirliliği minimal düzeye iner.

2.4.1.3 Halka sistemleri

Karbondioksitin (CO_2) geri solunmasını önlemek için gerekli olan yüksek taze gaz akımı, anestezi ajanının israfına, ameliyathane ortamının kirlenmesine, ayrıca hastada ısı ve nem kaybına neden olmaktadır [9]. Bu sorunlardan kaçınmak amacıyla halka sistemine daha fazla bileşen eklenmiştir.

Halka sisteminin bileşenleri şunlardan oluşur (Şekil 5):

Karbondioksit (CO_2) absorbanı

Taze gaz girişi

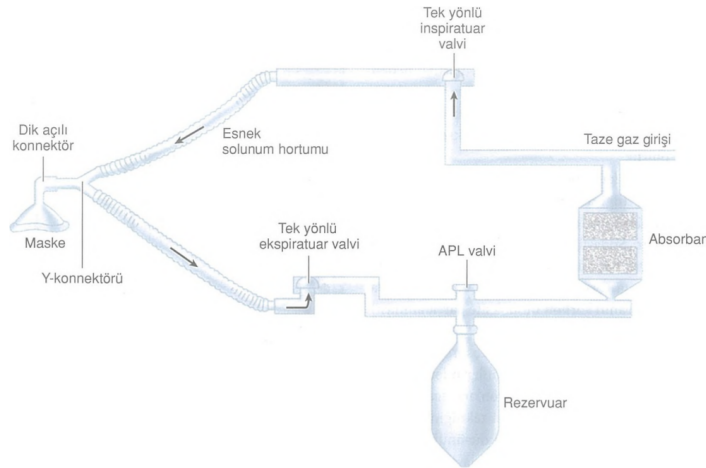
İnspiratuar tek yönlü valv ve solunum hortumu: Tek yönlü valvler, devrede bir kaçak gelişmesi durumunda inspirasyon koluna geri akışı önler.

Y konnektörü: İnspirasyon kolu ve ekspirasyon kolunu birleştiren bağlantıdır ve bir ucu endotrakeal tüpe bağlanır.

Ekspiratuar tek yönlü valv ve ekspiratuar solunum hortumu : Belli bir basınca gelince açılarak akciğerdeki havanın çıkışını sağlayan ve geri hastaya dönmesini engelleyen valvdir.

Ayarlanabilir basınç sınırlayıcı valvi [59]: APL tek yönlü bir valvdir. Anestezi devresi içinde değişken bir basınca izin verir. Hastanın havayolu basıncının kontrolünü sağlayarak barotravmayı önler. Valfin açılma basıncının üzerindeki bir basınçta sistemden gaz sızıntısına izin verir. Bu basınç minimum 1 cm H_2O dur.

Rezervuar balonu: Ekshalasyonla TGA'nın toplanmasına izin verir. Yeniden solumayı önlemek için gereken taze gaz miktarını en aza indirir.



Şekil 5. Halka sistemi, APL (ayarlanabilir basınç sınırlayıcı) valv

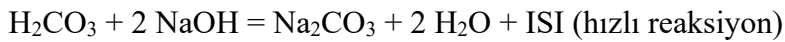
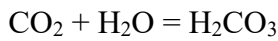
Halka sistemlerinde absorban sayesinde, düşük taze gaz akımlarında (<1 L/dk) ve kapalı halka sisteminde ekshalasyon ile çıkan anestezi gazlar ve oksijen tekrar solunurken CO₂'in geri solunmasını önlenir. Yüksek taze gaz akımında, yeniden soluma CO₂ absorbanına gerek duyulmayacak kadar minimum orandadır.

Düşük ve minimal taze gaz akımlarında oksijen ve inhaler ajanların, taze gaz karışımı ile inspirasyon gazındaki konsantrasyonları arasında belirgin farklar görülür. İnspire edilen gaz, taze gaz ile absorbandan geçen ekspirasyon havasının bir karışımıdır. Taze gaz akımı yükseldikçe, taze gaz anestezi konsantrasyonundaki bir değişikliğin, inspirasyon gazına yansıma süresi azalacaktır. Yüksek taze gaz akımları indüksiyonu ve derlenmeyi hızlandırır, ayrıca devredeki kaçaqları telafi edebilir [50].

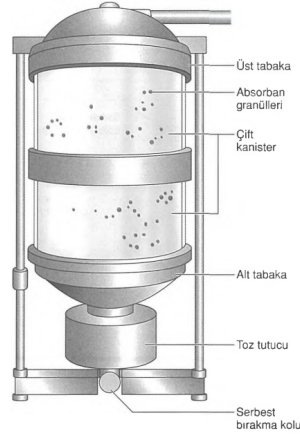
2.4.2. Karbondioksit (CO₂) absorbanları

Alveolar gazın yeniden solunması ısı ve nemi korur. Ancak, hiperkapniyi önlemek için ekshale edilen gazdaki CO₂ ortadan kaldırılmalıdır. Karbondioksit su ile kimyasal tepkimeye girerek karbonik asit oluşturur. Karbondioksit absorbanları (örn. Sodalime veya kalsiyum hidroksit-lime gibi) karbonik asidi nötr edebilen hidroksit tuzları içerir. Tepkimenin son ürünleri arasında, ısı (nötralizasyon ısısı), su ve kalsiyum karbonat bulunur (Tablo 5).

Tablo 5. Soda-lime'in oluşturduğu kimyasal tepkime



Absorban granülleri, kanister içinde üst ve alt plakalar arasında sıkıca yerleşmiş şekilde bulunur. Bu birim absorbe edici olarak adlandırılır (Şekil 6). İndikatör boya rengi, kanisterin şeffaf yapısı sayesinde dışarıdan gözlenebilir. Hidrojen iyon konsantrasyonu arttığında ve absorban tükendiğinde bir pH indikatör boyası (örn. etil viyole) rengini beyazdan mora değiştirir. Absorban %50 ile %70 oranında renk değiştirdiğinde yenilenmelidir. Tükenen granüller dinlendirildiğinde orijinal renklerine dönebilse de absorpsiyon kapasitesinde iyileşme olmaz. Absorbe edicinin tabanında bulunan tuzak yapısı toz ve nemi toplar [50].



Şekil 6. Karbondioksit absorbanı

Volatil anesteziklerin parçalanmasından sodyum hidroksit (NaOH) ve potasyum hidroksit (KOH) gibi güçlü bazlar sorumlu tutulmaktadır. Bu absorbanlar kullanılırken sevofluran bozulma ürünü olan pentafluoroizopropenil florometil eter (Compound A) maddesi ortaya çıkabilir. Compound A sıçanlarda renal toksisite yapabilmesine rağmen, klinik koşullarda insanlarda olumsuz böbrek etkileri gösterilmemiştir [56]. Compound A; yüksek konsantrasyon, uzun süreli maruziyet, düşük akımlı anestezi, yüksek absorban ısı ve absorban tipine bağlı olarak artabilir. İnhaler anestezik ajanlar kuru absorbanlar ile uygulandığında karbon monoksit parçalanabilir. Karbon monoksit oluşumu desfluran ile en fazla orandadır; sevofluran ile ise daha yüksek sıcaklıklarda oluşur [60].

Toksik ürünlerin birikme olasılığını azaltan yeni karbondioksit absorbanları geliştirilmiştir. Güçlü alkali içermeyen absorbanlar, normal nem seviyelerinde Compound A üretmezler ve tamamen kurutulmuş halleriyle sadece subklinik konsantrasyonda üretirler [4].

Amsorb bunlardan biridir, kalsiyum hidroksit ve kalsiyum klorürden oluşur. Soda-lime'a göre daha fazla inertliğe sahip olduğundan inhaler anesteziklerin daha az parçalanma reaksiyonu ile daha az toksik ürün oluşturmaya neden olur [61].

Litholyme ise kalsiyum hidroksit ve bir katalizör olarak lityum klorür (LiCl) içerir, NaOH veya KOH içermez ve Compound A ya da CO üretmediği bildirilmiştir [4].

Sodalime, kalsiyum hidroksit (%80), sodyum hidroksit, su ve az miktarda potasyum hidroksitten oluşur. Sodalime ne kadar kuru olursa, volatil anestejik ajanı o kadar absorbe eder ve parçalar. Piyasada bulunan sodalime %14-19 arasında su içerir.

Compound A ve CO üretimini neredeyse tamamen ortadan kaldıran yeni absorbanlar ile taze gaz akımı kısıtlamaları gereksiz hale gelmektedir. Bu nedenle, kullanılan reaktif soda kireci ürünleri reaktif olmayan formülasyonla değiştirilmelidir.

2.5. Düşük ve Minimal Akımlı Anestezi

Taze gaz akım (TGA) hızına bağlı olarak, '*yeniden soluma(rebreathing)*' yarı açık, yarı kapalı veya kapalı sistemlerde yapılabilir. Taze gaz akımı, hastanın dakika ventilasyon hacminden daha fazla olursa ekshale edilen gazın tamamına yakını sistemden atıldığı için yeniden solutmadan bahsedilemez. Bu sistemlerde, dışarı atılan gaz karışımının önemli bir kısmı, taze gaz akım hızı azaltıldığında akciğerlere geri döner. Taze gaz akımı dakika ventilasyon hacminin ne kadar altına düşerse yeniden solutma oranı o kadar artacaktır [62].

'*Düşük akımlı anestezi*', başlangıçta yeniden solutma sistemi kullanılarak dışarı atılan havanın en az %50'sinin karbondioksit emiliminden sonra akciğerlere geri dönmesini sağlayan teknik olarak tanımlanmıştır [62].

Baker tarafından 1994 yılında tanımlanan taze gaz akım hızı sınıflandırması, anestezi dünyasında geniş kabul görmüştür (Tablo 6). Bu sınıflandırmaya göre, 1 L/dk'nın altındaki gaz akışları düşük akımlı, 250-500 ml/dk arasındaki akımlar minimal akımlı anestezi olarak tanımlanmaktadır. Düşük akımlı anestezi teknikleri uzun süredir biliniyor olsa da uzmanlık eğitimi sırasında bu tekniklerin kullanımına yönelik yeterli eğitim verilmemesi ve istenilen anestezi derinliğinin sağlanmasına ilişkin endişeler, bu tekniklerin yaygın şekilde kullanılmasını sınırlamıştır.

Düşük akımlı anestezi -yeniden solutma- tekniğinin avantajları, 1924 yılında Ralph Waters tarafından, ısı ve nem kaybının azalması, anestezi gazlarının ekonomik kullanımı ve ameliyathane kirliliğinin azaltılması olarak gündeme getirilmiştir [63]. Asıl olarak asetilen ve siklopropan gibi patlayıcı anestezi maddelerinin tanınması, '*yeniden soluma*' tekniğinin benimsenmesini ve bu teknikle CO₂ absorban sistemlerinin kullanımını teşvik etmiştir [62].

İlk kez 1952 yılında Foldes tarafından akımın 1 L/dk'ya düşürülmesiyle düşük akımdan bahsedilmiştir[5]. 1974 yılında ise Virtue tarafından akımın 0.5 L/dk'ya düşürülmesiyle oluşan '*minimal akımlı anestezi*' kavramı tanımlanmıştır [6].

Düşük akımlı anestezi, 20. yüzyılın ortalarında düşük taze gaz akımına uygun olmayan eski anestezi cihazlarının güvenlik sorunları ve monitörizasyon eksikliği

nedeniyle büyük ölçüde terk edilerek, yüksek taze gaz akımı kullanımını birçok ülkede rutin bir uygulama haline gelmiştir [62].

Baum ve Atikenhead'in, 1995 yılındaki çalışması [7], düşük akımlı anestezinin modern cihazlarla güvenli bir şekilde uygulanabileceğini ve bunun ekonomik ve ekolojik faydalar sağladığını vurgulamasından sonra düşük akımlı anestezi tekrar popüler hale geldi. Düşük (0.5-1 L/dak) ve minimal (250-500 ml/dak) akım anestezi tekniklerinin yeniden ilgi görmesi; anestezi makinelerindeki teknolojik ilerlemeler, gelişmiş güvenlik standartları, solunum fizyolojisine olan olumlu katkılarının farkedilmiş olması, inhaler anestetik ajanlar hakkında farmakokinetik ve farmakodinamik bilgilerin artışı, yüksek teknolojiye sahip monitörlerin ve uyarı sistemlerinin geliştirilmesi, sevofluran ve desfluran gibi düşük doku çözünürlüğüne sahip olan pahalı inhalasyon anestetiklerinin kullanıma girmesi, çevre kirliliği, ekonomik kaygılar ve anestezi uygulayıcılarının eğitimlerine katkıları gibi nedenlere bağlı olabilir.

Tablo 6. Baker'in anestetik devrelerdeki taze gaz akış hızlarını sınıflandırması

Metabolik akım	<250 ml/dak
Minimal akım	250-500 ml/dak
Düşük akım	500-1000 ml/dk
Orta akım	1-2 L/dak
Yüksek akım	2-4 L/dak
Çok yüksek akım	>4 L/dak

Baker tarafından önerilen sınıflandırma, sistematik bir çerçeve sağlayarak anestezi uygulamalarının, bireysel hasta ihtiyaçlarına ve prosedürel gereksinimlere göre uyarlanmasına yardımcı olur ve anestetik yönetiminin hassasiyetini artırır [64].

Yeniden solutma sistemlerinin kapasiteleri ile ilgili olumsuz önyargılar düşük akımlı anestezi uygulamasının önündeki en büyük engel olabilir. Çünkü günümüzde anestezi makinelerinin hemen hepsi metabolik akımın dahi güvenle uygulanmasını sağlayacak teknik donanım ve kapasiteye sahiptir.

2.5.1. Minimal akımlı anestezi uygulaması

2.5.1.1 Teknik gereksinimler

Minimal akımlı anestezi uygulamasında da yüksek akımlı da olduğu gibi standart anestezi monitörizasyonu sağlanmalı, etkinliği kontrol edilmeli ve hastaya uygun alarm sınırları belirlenmelidir. Günümüz pratiğinde mevcut cihazların ve bağlantılarının güvenlik standartları Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Dünya Anestezi Dernekleri Federasyonu (WFSA) tarafından geliştirilen Uluslararası Güvenli Anestezi Uygulama Standartları ile belirlenmiştir [65].

1998 yılında ‘Anestezi Makineleri ve Modülleri – Temel Gereksinimler’ başlıklı ortak Avrupa Teknik Standardı EN-740’ın yürürlüğe girmesiyle birlikte tüm Avrupa Birliği ülkelerindeki ulusal farkların ortadan kaldırılması hedeflenmiş ve anestezi makinelerinde bulunması zorunlu olan standart güvenlik araçları belirlenmiştir. Belirtilen bu standartlar diğer anestezi yaklaşımlar gibi minimal akımlı anestezinin de klinik pratikte güvenle kullanılmasını sağlar [66] (Tablo 7).

Standart monitörizasyona (pulse oksimetre, elektrokardiyografi, kan basıncı, vücut ısısı) ek olarak; endtidal (soluk sonu) karbondioksit ($EtCO_2$), inspire edilen oksijen yüzdesi (FiO_2), endtidal volatil anestezi ve oksijen analizörü, karbondioksit absorbanı, 1 L/dk akış altına kalibre edilmiş akış sensörleri bulunması gerekmektedir [67].

Minimal akımlı anestezinin uygulaması sırasında endotrakeal tüp veya laringeal maske kullanılmalıdır. Karbondioksit absorbanları ve anestezi ajan monitörleri gibi ekipmanlar, güvenli ve maliyet etkin minimal akım tekniğinin uygulanmasına olanak tanır [7]. Gelecekte, anestezi ajanların geri kazanımı gibi yenilikler, bu tekniğin daha yaygın ve etkili bir şekilde kullanılmasına olanak tanıyabilir.

Tablo 7. Anestezi makinelerinde güvenlik özellikleri [Avrupa ortak standardı EN-740 şartlarına göre]

⇒ Enerji yetersizlik alarmı
⇒ Oksijen desteği yetersizlik alarmı
⇒ Azotprotoksit akımı durdurucusu
⇒ Oksijen bypass valfi
⇒ Oksijen oranı denetleyicisi
⇒ Tek bir vaporizatör çalışmasını güvenceye alan cihaz
⇒ İnspire edilen oksijen konsantrasyon (FiO_2) takibi
⇒ Havayolu basınç takibi (bağlantı ayrılma ve tıkanıklık alarmı ile)
⇒ Ekspire edilen gaz hacmi takibi
⇒ İnspire edilen CO_2 konsantrasyonu ($FiCO_2$) takibi
⇒ Volatil anestezi ajan konsantrasyonunun takibi

2.5.1.2 Düşük ve minimal akımlı anestezinin uygulanışı

İndüksiyon: Düşük/minimal akımlı anestezi uygulamalarında premedikasyon ve indüksiyon için uygulanması gereken farklı bir protokol yoktur. İndüksiyon öncesinde anestezi cihazının alarm limitleri belirlenir (Tablo 8). Uygulanan premedikasyondan sonra hasta %100 oksijen ile preoksijenize edilir. Daha sonra uygulayıcının tercihine göre opioid, anestezi ajan ve nöromusküler blokör ile indüksiyon yapıldıktan sonra, hava yolu güvenliği (endotrakeal entübasyon, laringeal maske) sağlanır ve hasta anestezi cihazına bağlanır.

Tablo 8. Düşük/minimal akımlı anestezide alarm sınırları

Alarm	Sınır
FiO_2 alt sınırı	%30
Bağlantı ayrılma alarmı	Tepe basıncından 5 cm H_2O daha aşağı
Yüksek basınç alarmı	30 cm H_2O
Dakika ventilasyon hacmi alarmı	Dakika hacminin 0,5 L/dk daha aşağı
Kaçak testi (30 cm H_2O basınçta)	150 ml/dk altında

Başlangıç ve düşük akıma geçiş: Entübasyondan sonra kısa bir süre hastaya yüksek akımla anestezi ajan ve oksijen/hava karışımı verilir. Bu süreçte amaç, yeterli anestezi derinliğini sağlayacak uygun MAK değerine ulaşmaktır. Bu şekilde hastanın anestezi derinliği operasyon başlamadan sağlanmış olur. Bunun için 4 L/dk taze gaz akımı %2,5-3,5 sevofluran ile ventilasyon yapılarak yaklaşık olarak 6-8 dakika sonra uygun MAK değerine ulaşılır ve sonrasında minimal akıma başlanabilir [68]. Taze gaz akımının azaltılmasına bağlı olarak sisteme verilen anestezi gaz miktarı ve oksijen konsantrasyonunun düşeceği öngörülerek, inhaler gaz yüzdesi ve FiO₂ artırılmalıdır [68].

İdame: Bu aşamada anestezi hastayı yakından gözlemlemelidir. Düşük akım isteniyorsa akım 0,5-1 L/dk, minimal akım isteniyorsa akım 0,25-0,5 L/dk olacak şekilde ayarlanmalıdır (Tablo 6). Hastanın inspire ettiği oksijen (FiO₂) %30'un altına düşmemelidir. Yeterli anestezi derinliğini sağlamak için hastaya ve cerrahiye özel MAK değeri uygun aralıkta takip edilir. Karbondioksit monitörizasyonu yakından takip edilmeli FiCO₂ %3'ü geçmemelidir.

Sonlandırma ve derlenme: Cerrahi sürenin bitmesine 15-20 dakika kaldığında anestezi ajan kapatılabilir. Bu dönemde hem cerrahi işleme bağlı ağırlı uyaranların azalması, hem de düşük akımlı anestezideki uzun zaman sabiti nedeniyle sistemde var olan anestezi ajanının atılımı uzun sürecek ve anestezi derinliği yeterli seviyede kalacaktır. Ekstübasyondan 5 dakika öncesinde yüksek akıma geçilir ve %100 oksijen uygulanır, böylece anestezi gaz sistemden temizlenir [66, 68]. Bu uygulama hasta için daha yumuşak bir uyanış ve derlenme sağlar.

2.5.2. Düşük ve minimal akımlı anestezi uygulamasının avantajları

Düşük/minimal akımlı anestezi, herhangi bir süre boyunca yapılan cerrahi prosedürler için kullanılabilir, ancak avantajları süre uzadıkça artar.

2.5.2.1 Isı ve nemlendirme

Hastanelerde hava, oksijen ve azotprotoksit ameliyathane dışında bulunan büyük depolama ünitelerinde çok düşük ısı ve yüksek basınç altında sıvı halde depolanır. Bu nedenle hastalara gelen taze gaz soğuk ve kuru bir gazdır. Ortam havası soluyan kişilerde, solunan hava üst solunum yollarında ısıtılır ve nemlendirilir. Trakeal entübasyon ve yüksek taze gaz akımı, bu doğal nemlendirme mekanizmasını devre dışı bırakarak alt hava yollarını kuru (10 mg H₂O/L) ve soğuk gazlarla karşı karşıya bırakır.

Alt solunum yollarının uzun süre bu havaya maruz kalması siliyer disfonksiyona yol açar [50].

Mukosilyer klirens, akciğerlerin savunma mekanizmasının ayrılmaz bir parçasıdır ve inhalasyonla alınan partiküllerin ve mikroorganizmaların solunum yolundan uzaklaştırılmasına yardımcı olur [69]. Mukosilyer klirensin bozulması, sekresyonların birikip koyulaşmasına, atelektaziye, alt solunum yolu enfeksiyonlarına ve ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu gibi ciddi pulmoner komplikasyonlara yol açabilir [70].

Düşük/minimal akımlı anestezide hali hazırda ısıtılmış ve nemlendirilmiş gaz karışımının büyük bir kısmı tekrar solutulduğu için; hastada ısı ve nem kaybı daha az olur. Bu sayede mukosilyer klirens iyileşir ve solunum epitelinin zarar görme riski azalır [71].

Gazların ısınması ve özellikle kuru gazların nemlendirilmesi için suyun buharlaşması, vücut ısısının kaybedilmesine neden olur. Suyun buharlaşma ısısı 560 kalori/g'dir. Bu ısı kaybı, genellikle basınçlı-hava ısıtıcı battaniyelerle dengelenebilir. Ancak inhale edilen gazların nemlendirilmesi ve ısıtılması, özellikle pediatrik hasta grubu ve ciddi akciğer hastalığı (örneğin kistik fibrozis) olan yaşlı hastalar için çok daha önemlidir [50].

Amerikan Solunum Bakımı Derneği'nin yayımladığı kılavuzlara göre, uzun süreli mekanik ventilasyon için minimum nemin 30 mg/L olması gerektiği belirtilmiştir [72]. Kleemann, düşük taze gaz akımında solunan gazların vücut sıcaklığı ve nemi koruma üzerindeki faydalarını göstermiş [73] ve farklı taze gaz akımlarını karşılaştırırken, minimal akım tekniğinin (0,5 L/dk) anestezisi sistemlerindeki gazların ısı (28–32°C) ve nem (20–27 mg H₂O/L) koşullarını iyileştirdiğini rapor etmiştir [74].

Nem ve sıcaklık artışlarının yeterli seviyelere ulaşması belirli bir latent dönemden sonra gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda inspiryum gazındaki nem artışının büyük ölçüde 60 dakikadan sonra gerçekleştiği gözlenmiştir [75]. Bengtson ve arkadaşları, 0,5 L/dk taze gaz akım hızında 60 dakika sonra inspiryum gazının neminin 28 mg/L olduğunu ve gaz sıcaklığının 28.5°C olduğunu bildirmiştir [76].

Bilgi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada postoperatif dönemde sakarin geçiş süresindeki ortalama artışını, yüksek akımlı gruba kıyasla düşük akımlı grupta daha düşük bulmuştur. Bu sonuç, yüksek akımlı anestezide kıyasla düşük akımlı anestezide sağlanan ortamın mukosilyer klirensi daha iyi koruyabileceğini göstermiştir [75].

Düşük/minimal akımlı anestezide vücut sıcaklığının korunması kolaylaşır ve

anestezi sırasında daha iyi sıcaklık homeostazı sağlanır [77]. Ayrıca pulmoner fonksiyonların intraoperatif dönemde daha iyi korunması sağlanarak postoperatif solunum komplikasyonu riski azaltılabilir [75, 78].

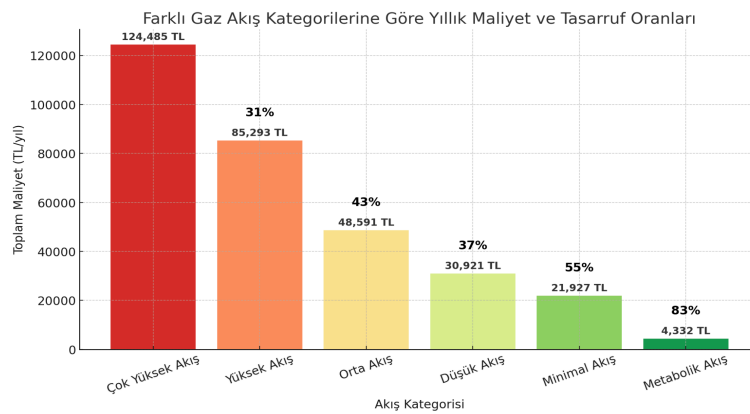
2.5.2.2 Maliyette azalma

Sağlık hizmetlerinin maliyetleri artmaya devam etmekte ve bu durum, tasarruf sağlanabilecek uygulama alanlarına olan dikkati artırmaktadır. Anestezi uygulamaları, son yıllarda önemli ölçüde gelişmiş olup, hasta bakımını, maliyet etkinliğini ve çevresel sürdürülebilirliği optimize etmeye giderek daha fazla odaklanmıştır.

Anestezi alanında, maliyetlerin düşürülmesine yönelik önemli ilerlemelerden biri, genel anestezi sırasında düşük/minimal taze gaz akımı kullanılmasıdır [64]. Çalışmalar desfluran ve sevofluranın, düşük taze gaz akım uygulaması ile maliyetinin düştüğünü göstermektedir. Ayrıca, yayınlanmış literatür, sevofluranın yeni nesil karbondioksit absorbanları kullanıldığında daha düşük taze gaz akımlarına izin verildiğini ortaya koymuştur [75, 79].

Minimal akımlı anestezi, anestezi ilaç harcamalarını azaltarak önemli ölçüde tasarruf sağlar. Bu, özellikle yeni inhalasyon anesteziğlerinin yüksek maliyetleri göz önüne alındığında önemlidir [77]. Taze gaz akımı düştükçe tasarruf oranı artacaktır (Şekil 7).

Yapılan çalışma sonuçlarına göre, düşük akımlı anestezinin idame aşamasındaki maliyetine etkileri açıktır. Yaş arttıkça ve MAK azaldıkça, anestezi maliyeti azalacaktır çünkü daha az anesteziğ kullanılacaktır. Anesteziğ dozunu, hastanın gereksinimlere göre ayarlanması gerekir. Bu durum, rasyonel uygulama seçimleri için maliyetlerin tam olarak anlaşılmasının önemli olduğunu desteklemektedir [80].



Şekil 7. Taze gaz akım miktarının maliyete etkisi

2.5.2.3 Çevre koruması

İklim değişikliği, dünyanın karşı karşıya olduğu temel çevresel sorunlardan biridir. Avustralya'nın toplam karbon ayak izinin %7'si sağlık hizmetlerine atfedilirken, Birleşik Krallık'ta toplam sağlık hizmetleri karbon ayak izinin %5'i inhalasyon ajanlarına atfedilmektedir.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan tüm modern inhalasyon anestezi ajanları, çevre üzerinde olumsuz etkiler gösteren sera gazları olarak tanınmaktadır. İnhalasyon anestezi ajanlarının çevresel etkilerini açıklamak ve karşılaştırmak için ozon tabakasına zarar verici etkiler, küresel ısınma potansiyeli (GWP) ve atmosferde kalma ömrü kullanılmaktadır (Tablo 9). GWP, bir gazın atmosferde ısıyı karbondioksit ile kıyaslandığında ne kadar süre tutabildiğini ifade eder. Atmosferik yaşam süresi ise gazın dengelenmeden önce atmosferde ne kadar süre kaldığını gösterir.

Tablo 9. Yaygın inhalasyon anestezi ajanlarının atmosferde kalış süreleri, GWP: Küresel ısınma potansiyeli.

Ajan	Ozon tüketici etkiler	100 yıllık GWP	Atmosferde kalma süresi
Desfluran	Yok	2540	14 yıl
İzofluran	Yok	510	3,2 yıl
N₂O	Evet	265	121 yıl
Sevofluran	Evet	130	1,1 yıl

Taze gaz akım hızı, hastanın dakikadaki ventilasyonuna yaklaştığında, karbondioksit ve anestezi ajanının çoğu devreden atık gaz sistemi ile dışarı atılır. Bu şekilde atılan gazlar atmosfere yayılmış olur. Düşük ve minimal anestezi uygulamalarında ekspirasyon gazının çoğu tekrar solunduğu için bu miktar çok düşüktür.

Anestezi uygulamasının karbon ayak izi; desfluran ve azot protoksit kullanımının azaltılması, ideal olarak tüm inhaler anestezi ajanlarının kullanımından kaçınılması, inhaler ajan israfının engellenmesi ve kapalı devre düşük akımlı inhalasyon anestezi kullanımı yoluyla azaltılabilir [81].

Modern ameliyathaneler, anestezi makinesine bağlı atık gaz sistemleri ve zorunlu havalandırma sistemleri sayesinde yeterli hava kalitesi sağlar. Ancak, yüksek anestezi ajan konsantrasyonlarına sahip çevresel hava düzeylerini gösteren çalışmalar

da bulunmaktadır. Bu durum, kısmen de olsa önerilen rutin uygulamalara uymayan anestezi personelinin ihmeline bağlanmıştır [82].

Taze gaz akımının azaltılması ameliyathane hava kalitesi üzerine faydalı bir etkisi sağlar. Buharlaşabilecek, dolaşabilecek ve ortam havasını kirletebilecek toplam inhaler ajan miktarını azaltmak için anestezi cihazı ve atık gaz sistemi güvenli bir şekilde korunmalı ve hava yolu ekipmanı etrafındaki gereksiz sızıntılardan kaçınılmalıdır. Bu şekilde çevresel kirlilik azaltılarak ameliyathane ortamında anestezi gazlarının birikmesi önlenmiş olacaktır [9].

2.5.3. Düşük ve minimal akımlı anestezide dikkat edilmesi gereken durumlar

Minimal akımlı anestezi, taze gaz akımının 250-500 ml/dk seviyesine düşürüldüğü bir anestezi tekniğidir. Bu teknikteki endişeler hastaya hipoksik gaz karışımı sunulması, yetersiz anestezi derinliği ve karbondioksit birikmesi gibi risklerdir. Günümüzde rutinde kullanılan uygun gaz analizörleri, monitörler ve alarm sistemleri ile bu riskler önlenabilir [77].

Düşük akımlı anestezinin uygulamasında taze gaz akımı ne kadar düşürülürse yeniden solutma oranı o kadar artar [83]. Bu durum uygulama esnasında bazı konularda daha dikkatli olunmasını gerektirir.

2.5.3.1 Hipoksi

Taze gaz akımı azaldıkça, gaz karışımı içindeki O₂ konsantrasyonu ile inspire edilen O₂ (FiO₂) konsantrasyonu arasındaki fark giderek artar. Baum'a göre, anestezi indüksiyonu sonrasında O₂ tüketimi, anestezi öncesi seviyenin %15-30 altına düşmektedir. Anestezi süresince O₂ tüketimi çeşitli faktörlerden etkilenirken, ateletazi gelişimi hipoksiye yatkınlığı artırmaktadır [84]. Bu sebeple olası hipokseminin önlenmesi ve sürekli yeterli oksijen sunumu için FiO₂ seviyesi en az %30 olacak şekilde O₂ konsantrasyonunun artırılması ve alarm sınırları FiO₂ %30'un altına düşmeyecek şekilde ayarlanmalıdır [66, 85].

Hipoksi riski, yalnızca düşük akım anestezisine özgü bir özellik değildir. Bu yüzden tüm genel anestezi uygulamaları için uluslararası standartlara göre FiO₂'nin monitörize edilmesi zorunludur. Taze gaz akımının düşük olması nedeniyle uzamış olan zaman sabiti, ventilasyon değerleri için bir güvenlik aracı olarak değerlendirilebilir. Uzun zaman sabiti nedeniyle hipoksik karışımın akciğerlere ulaşma süresi önemli ölçüde artar. Ayrıca bu tür değişikliklere yönelik *reaksiyon*

süresi (alarmın tanımlanması ve düzeltici önlemlerin başlatılması için geçen süre) daha uzundur ve problemin -hipoksinin- düzeltilmesi için de daha uzun bir zaman olacaktır [62].

Oksijen tüketimine dayalı, düşük akımlı anestezi ile yapılan bir çalışmada; hastanın genel perfüzyonu etkilenmeden uygulanabilir olduğu, hipoksiye yol açmadığı ve maliyet açısından etkili olduğu gözlemiştir [86].

Minimal akımlı anestezi, oksijen tüketiminin sürekli izlenmesi ve alarm sınırlarının kontrolü ile güvenli bir şekilde uygulanabilir. Bu yöntem, cerrahi sırasında anestezinin yeterliliğini ve güvenliğini sağlamaktadır [87].

2.5.3.2 Volatil anestezi dozunun ayarlanması

Zaman sabiti (time constant), inhalasyon anestezisi sırasında solunum devresindeki hacmin, gaz akışıyla ne kadar sürede değişeceğini hesaplayarak, gaz değişim hızını ve etkisini tanımlar. Zaman sabiti, anestezi cihazındaki gaz karışımının değişim sürecini optimize etmek için dikkate alınan bir faktördür.

$$\text{Zaman sabiti} = \text{Devre hacmi (L)} / \text{Gaz akış hızı (L/dk)}$$

Bir zaman sabiti, devredeki gaz karışımının yaklaşık %63'ünün değişmesi için gereken süreyi ifade eder. İki zaman sabitinde %86'sı, üç zaman sabitinde %95'i değişerek devredeki ajan konsantrasyonu büyük ölçüde değişmiş olur.

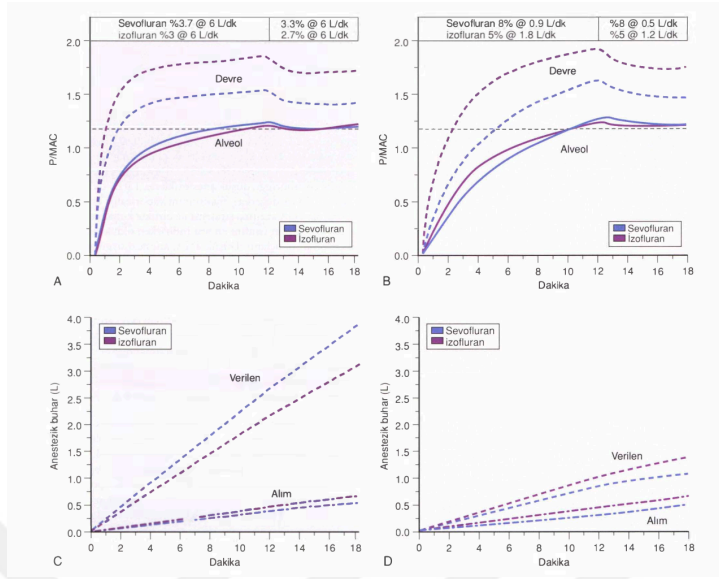
Düşük ve minimal akımlı anestezi uygulamalarında, dışarıdan verilen gazın miktarı daha az olduğundan gaz karışımının değişim süresi uzar ve uzun zaman sabitesi görülür (Şekil 8). Bu durum, tehlikeli değişiklikler meydana gelmeden önce hatalı ayarların tespit edilmesine olanak tanır.

Değişiklikler daha geç olacağı için yüksek akımlı anesteziye göre daha güvenlidir. Gerekli durumlarda sistemden anestezi ajanı uzaklaştırmak için akımın yükseltilmesi yeterli olacaktır [85]. Düşük/minimal akımlı anestezide indüksiyonda ve uyanma aşamasında zaman sabitinin uzun olduğu göz önüne alınmalıdır

Anestezi cihazlarındaki end-tidal kontrol teknikleri, manuel kontrollü olanlara göre minimal akımlı anestezi uygulanması açısından daha üstün olabilir, çünkü oksijen ve anestezi gazlarının son ekspirasyon konsantrasyonlarını sürekli ayarlayarak güvenliği artırabilir [88].

İnhalasyon anesteziiklerinin monitörizasyonu günümüz anestezi uygulamalarında zorunludur. Monitör alarm ayarlarının kontrol edilmesi ve hastanın yakından takip edilmesi, olası yüksek miktarda anestezi ajan verilmesinin veya ajanın

düşük miktarda verilerek operasyon esnasında farkındalık oluşmasının engellemesinde yeterli olacaktır [85].



Şekil 8. İndüksiyonda TGA'nın yüksek akım (6 L/dk) ve düşük akım (0,5-1 L/dk) olarak ayarlanması ile istenen MAK düzeyine ulaşma süreleri ve anestezi ajan tüketim oranları karşılaştırılmıştır [17].

2.5.3.3 Karbondioksit birikimi

Taze gaz akımı yüksek iken karbondioksit (CO₂) absorbanına daha az ihtiyaç duyulur. Düşük/minimal akımlı anestezi uygulamalarında yeniden soluma oranı arttıkça sistemdeki CO₂ miktarı artar. Yeniden solutma oranının yüksek olması karbondioksit absorban tüketimini de artırır.

Karbondioksit monitörizasyonu entübe edilen tüm hastalarda zorunludur. Genel anestezi uygulanan tüm hastalarda CO₂ absorbanının azalması veya tükenmesi halinde, solunumdaki CO₂ fraksiyonu (FiCO₂) artar. Düşük akım uygulamalarında FiCO₂ oranının %3'ü geçmeyecek şekilde alarm ayarlarının yapılması, kanisterlerin sık aralıklarla değiştirilmesi ve absorbandaki renk değişikliğinin yakından takip edilmesi CO₂'in yeniden solutulmasını önlemede yeterli olacaktır [66]. Vaka içinde FiCO₂ %3'ü geçerse yine absorbanın değiştirilmesi gerekir [85, 89].

Modern anestezi makineleri CO₂ absorbanları ve anestezi ajan monitörleri gibi ekipmanlar ile donatılmıştır. Bu durum minimal akımlı anestezi tekniğinin güvenli ve maliyet etkin şekilde uygulanmasına olanak tanır [7].

2.5.3.4 Hipoventilasyon

Hava yolu yönetimi, endotrakeal entübasyon, laringeal maske veya yüz maskesi gibi yöntemlerle sağlanabilir. Rezervuar balonu veya ventilatör körükleri, devredeki gazın hacmini gösterir. Minimal akımlı anestezide, taze gaz akımının azalması tidal volümde azalmaya ve negatif basınç oluşumuna neden olabilir. Ancak, rezervuar torbası eklenmiş anestezi ventilatörleri, taze gaz akımından bağımsız bir tidal volüm sağlamada etkili bir yöntemdir [90].

Taze gaz akımı, herhangi bir sızıntıdan daha azsa, rezervuar balonu veya körükler her nefesle biraz daha sönecektir, bu sebeple taze gaz akımı hastanın kullanımından ve sistem kaçaklarından daha az olmamalıdır [67].

Düşük/minimal akımlı anestezi için cihazın kaçak testinden geçmiş olması gereklidir. Uluslararası standartlara göre anestezi sistemlerinde kaçak miktarı 150 ml/dk'yı geçmemelidir [66]. Modern cihazlarda sistem kaçakları rezervuardan yerine konduğu için düşük akımlı anestezi uygulamaları daha güvenli hale gelmiştir [91].

Anestezi cihazları ve solutma sistemlerinin kaçak ve basınç testlerinin düzenli yapılması ve operasyon esnasında hacim ve basınç monitörizasyonuna dikkat edilmesi, hipoventilasyon riskini en aza indirir [85].

2.5.3.5 Zararlı gazların birikimi

Düşük akımlı anestezi uygulamalarında sisteme giren taze gaz miktarı az olacağı için sistem içinde gazın tekrar kullanımına bağlı olarak zararlı gaz birikimi görülebilir. Özellikle hasta tarafından alınmayan ya da kimyasal olarak emilebilen maddelerin birikimi risk oluşturabilir. Solunum sisteminde birikebilecek toksik gazlar, inhaler anestezinin içerdiği yan ürünler, karbondioksit absorbanının reaksiyonuna bağlı oluşan ürünler ve hasta kaynaklı ürünlerden oluşabilir.

Birikebilecek zararlı gazlar nitrojen, aseton, alkol, karbonmonoksit, argon, metan ve haloalkenler olarak sayılabilir [85].

1985 yılında F. Foldes ve Duncalf yeterli *denitrojenasyonun* sağlanabilmesi için akımı azaltmadan önce başlangıçta 10 dakika süre ile yüksek taze gaz akımını uyguladıktan sonra 1L/dk standart taze gaz akımına düşürülmesini önermiştir [84].

Uzun süreli açlık ve kontrolsüz diabetes mellitus durumlarında serbest yağ asitlerinin oksidatif metabolizmasına bağlı olarak oluşan *aseton* miktarı artar. Bu hastaların genel anestezi alması durumunda kapalı solunum devresinde aseton

birikmesi riski artar. Sudaki ve yağıdaki çözünürlüğü fazla olduğu için yıkama yapılarak temizlenmesi mümkün değildir. Aseton birikme riski olan hastalarda akım 1 L/dk'nın altına düşürülmemelidir ve aseton oluşumunu azaltmak için düşük glukoz içerikli sıvılar kullanılmalıdır [85].

Etanol çözünürlüğü yüksek olduğu için solunum sisteminde birikir. Alkol kullanan hastaların acil olarak alındığı vakalarda birikimi gözlenebilir. Çözünürlüğü yüksek olduğu için yıkama ile temizlenemez. Bu nedenle etanol birikiminden endişe duyulan vakalarda akım 1 L/dk'nın altına düşürülmemelidir [85].

Normal şartlarda organizmadaki *karbonmonoksit (CO)* miktarı çok düşüktür. Aşırı sigara kullanımı, anemi, porfiria veya hemoliz, kan transfüzyonu gibi durumlarda artabilir. Karbonmonoksitin hemoglobine afinitesi çok yüksek olduğundan sistemdeki karbonmonoksitin temizlenmesi için yüksek akımla yıkama yapılması yeterli olmayacaktır. Absorbanın yeterince su içermesi ve sodyum hidroksit ve potasyum hidroksit içermeyen absorbanların kullanımı CO seviyelerinin düşmesine yardımcı olur. Düşük akımlı anestezi uygulaması tek başına CO zehirlenmesi için ek risk oluşturmaz [85].

Solutma sistemlerinde oksijen yoğunlaştırıcı olarak bulunan *argon*, fizyolojik koşullarda bağırsakta oluşan *metan gazı* ve fizyolojik koşullarda akciğerden atılan *hidrojen gazı*, düşük akımlı anestezi uygulamasında sistemde birikebilir ancak hastaya zarar verecek kadar yüksek konsantrasyonlara ulaşmazlar ve rutin takipleri önerilmez [85].

Haloalkenler, inhaler anesteziklerin yıkımıyla veya absorbanla etkileşiminden oluşan yan ürünlerdir. Yapılan çeşitli çalışmalarda hasta için risk oluşturmadığı gösterilmiştir [92].

2.5.3.6 Bakteriyel kontaminasyon

Devrelerin rutin olarak hasta aralarında değiştirilmesi ve/veya anestezi ekipmanları aracılığıyla nazokomiyal enfeksiyonları önlemek için devreyi ve absorbanı koruyan bakteri/virüs filtrelerin kullanımı dikkate alınmalıdır. Bunların kullanımı, taze gaz akım hızlarından bağımsız olarak yeterli koruma sağlar [67].

2.5.3.7 Havayolu direncinde artış

Düşük akımlı anestezi uygulamalarında, solutma sistemlerinde bulunan valflerde ve absorbanlarda ısı ve nem düzeylerindeki artışa bağlı olarak yapışma ve genişleme

görülebilmektedir. Buna bağlı olarak gaz akışında direnç artışı görülebilir. Ancak modern anestezi cihazlarında bu risk bulunmamaktadır [93].

Yeniden solutma arttığı için solunum devresinde ısı ve nem miktarı cerrahi süreyle doğru orantılı olarak artar. Ameliyathane ortamında ısı daha düşük olduğundan solunum devresinde nem yoğunlaşarak su birikmesine neden olabilir. Bunun sonucunda havayolu basıncında artış ve basınç eğrisinde dalgalanmalar görülebilir. Bu durumda *-su tuzağı olmayan devre kullanılıyorsa-* fark edildiğinde devre hastadan ayrılmalı ve içinde biriken su boşaltılmalıdır [85].

2.5.4. Düşük ve Minimal Akımlı Anestezinin Kontrendikasyonları

Göreceli Kontrendikasyonları

1-Çok kısa sürecek vakalarda düşük akım uygulamak uygun değildir.

- a. Yetersiz denitrojenasyon,
- b. Yetersiz anestezi derinliği,
- c. Gaz hacmi eksikliği nedeniyle oluşabilecek hipoventilasyon

2- Kullanılan araç ve gereç teknik ön koşulları sağlamıyorsa düşük akım uygulamak uygun değildir.

- a. Solutma sistemi ya da ventilatörün sızdırmazlığının yeterli olmaması
- b. Gaz akım ayarlarının düşük akıma uygun yapılamaması
- c. Yüz maskesi ile anestezi uygulaması (LMA'da uygulanabilir.)
- d. Rijid bronkoskopi işlemi
- e. Kafsız endotrakeal tüp kullanımı
- f. Yeniden solutmasız sistemlerin kullanımı
- g. Sistemdeki gaz hacminin korunmasının mümkün olmadığı gaz rezervuarı olmayan eski tip anestezi cihazları

3-Olası tehlikeli eser gaz birikimi riskinde bir artış varsa, sürekli yıkama etkisini güvence altına almak için, taze gaz akımını en az 1L/dk olmalıdır.

- a. Kontrolsüz diyabet (aseton birikimi)
- b. Uzun süreli açlık durumu
- c. Akut alkol zehirlenmesi
- d. Kronik alkol kullanımı
- e. İleri derecede sigara kullanımı

Mutlak Kontrendikasyonları

1- Zehirli gazların sistemden uzaklaştırılması gereken durumlar ya da hastaya özgü durumdan kaynaklı yüksek alınımlı olması beklenen durumlarda düşük akımlı anestezi uygulanmamalıdır.

- a. Duman ya da zehirli gaz intoksikasyonu
- b. Septisemi
- c. Malign hipertermi
- d. Pulmoner hastalık nedeniyle yüksek akımlı oksijen ihtiyacı

2- Hasta güvenliğini sağlamada teknik altyapının yetersiz olduğu durumlarda yeniden solutmalı teknikler mutlak kontrendikasyondur.

- a. Karbondioksit absorbanının tükenmesi veya uygun olmaması
- b. Oksijen, karbondioksit veya anestezi ajan monitörizasyonunda yetersizlik

2.6. Nöroendokrin Stres Yanıt

Cerrahi stres yanıtı, doku hasarına bağlı olarak ortaya çıkar ve organizmada homeostazı yeniden sağlamak için çeşitli fizyolojik mekanizmaları harekete geçirir. Bu süreç, hormon seviyelerinin artışı (ACTH, kortizol, katekolaminler), kompleman sisteminin aktivasyonu, inflamasyon bölgesine lökosit göçü ve sitokin salınımı (ör. interlökinler) gibi immünolojik yanıtları içerir ve süperoksit radikalleri, proteazlar ve büyüme faktörleri gibi hücre salımlarıyla birlikte ortaya çıkar. Uygun bir enflamatuar yanıt, doku onarımı için hayati öneme sahiptir [94].

Cerrahi müdahale, doğrudan veya dolaylı olarak hücre hasarına neden olabilir. Doğrudan hasar; manipülasyon, doku mobilizasyonu, eksizyon ve diseksiyon gibi işlemlerle vücut bariyer fonksiyonlarını bozarak enflamatuar mediyatörlerin ve sitokinlerin salınımına yol açar. Dolaylı hasar ise kan kaybı, perfüzyon değişiklikleri, kapiller bozulmalar ve hemoglobinin konsantrasyonu, kardiyak debi ve arteriyel oksijen saturasyonunu etkileyebilen anestezi teknikleri gibi faktörlerden kaynaklanabilir [95].

Cerrahinin büyüklüğü, invazivliği ve süresi, vücudun stres yanıtının derecesini belirler. Vücudun cerrahi sırasında homeostazı koruma çabası, sistemik enflamatuar yanıt sendromu (SIRS), hipermetabolizma ve hiperkatabolizmaya neden olabilecek adaptasyon yanıtlarını tetikleyebilir. Bu süreç, kas kaybı, bağışıklık fonksiyonunun bozulması, yara iyileşmesinde gecikme ve organ yetmezliği riskine yol açabilir [2].

Cerrahi alandan kalkan afferent uyarılar hipotalamik ve sempatik sistemleri aktive eder. Artmış hipotalamo-hipofizer aktivite ile plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid stimulan hormon (TSH), growth hormon (GH), follikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve prolaktin düzeyleri artmaktadır. Sempatoadrenal aktivitenin yükselmesiyle plazma kortizol, tiroksin, epinefrin, glukagon, norepinefrin düzeyleri artmakta; insülin düzeyleri düşmekte; hiperglisemi, negatif nitrojen balansı ve katabolizma ortaya çıkmaktadır [96].

Doku hasarı, nosiseptörler tarafından algılanarak üretilen elektriksel impuls, myelinli A δ lifleri ve myelinsiz C lifleri aracılığıyla medulla spinalisin dorsal boynuzuna iletilir. Merkezi sinir sisteminin aktivasyonu, serebral korteks ve talamusa gönderilen uyarı ile sağlanır ve ani bir sempatik nörolojik yanıtı tetikler [97] ve β_2 -adrenerjik reseptörler aracılığıyla homeostatik düzenlemeleri yönetir. Sempatik sinir sisteminin kontrolü, hemodinamik bozulmayı, aşırı enflamasyonu, koagülopatiyi, immün fonksiyon bozukluğunu, hipermetabolizmayı veya hiperkatabolizmayı ve hipotermiyi önlemek açısından kritik öneme sahiptir [98, 99].

Paraventriküler nükleus (PVN), strese yanıt olarak merkezi bir rol oynayan hipotalamustaki bir grup nöronudur. PVN, hipotansiyon ve inflamasyon gibi fizyolojik değişiklikleri algılayabilir. Cerrahi hasara bağlı afferent sinyalleri limbik sistem ve beyin sapı çekirdekleri aracılığıyla iletir. PVN'den çıkan lifler, doğrudan arka hipofize ulaşır ve çeşitli ön hipofiz fonksiyonlarını kontrol eder. Hipotalamik aktivasyon, sempatik otonom sinir sisteminin uyarılmasına neden olarak adrenal medulladan katekolaminlerin salgılanmasını ve presinaptik sinir uçlarından norepinefrin salınımını artırır [100]. Karaciğer, pankreas gibi bazı visseral organların fonksiyonları, doğrudan sempatik uyarı veya dolaşımdaki artan katekolaminler tarafından değiştirilebilir [100]. Artan sempatik aktivite, taşikardi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler etkilere neden olur. Karaciğer ve kaslarda lipoliz ve glikojen yıkımı artar, bu da hiperglisemiye yol açar. Hücresel metabolik aktivite ve koagülopati artar [2].

Anestezi yönetiminin, immün sistem hücre fonksiyonlarını modüle ederek immün sistemi uyaran veya baskılayan mekanizmaları tetikleyebileceği, intravenöz ajanlar veya rejyonel anestezi yoluyla stres yanıtı azaltılabileceği giderek daha fazla kabul görmektedir. Anestezi tekniği seçimi, pro/anti-enflamatuvar yanıtlar arasındaki dengeyi etkileyebilir ve bu da klinik sonuçları potansiyel olarak değiştirebilir [94].

Homeostazı sürdüren birçok değişiklik hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı tarafından kontrol edilir. Otonom-adrenal yanıt genellikle hızlı gerçekleşirken,

hipotalamus-hipofiz yanıtı daha yavaş ve uzun süreli etkiler gösterir. Sitokin sentezi ve salınımı, doku hasarına verilen yanıtın en erken aşamalarını oluşturur. Cerrahi stres yanıtında en sık incelenen sitokinler arasında IL-6 gelir. İnflamatuar mediyatör konsantrasyonları, perioperatif stresin doğrudan göstergeleri olarak kabul edilirken, hemodinamik değişiklikler bu yanıtın dolaylı göstergeleri olarak değerlendirilir. Elektif cerrahi geçiren hastalarda stres yanıtını modifiye etmek için birçok anestezi tekniği tanımlanmıştır [101].

Cerrahi strese verilen yanıtın, artan metabolizma, katabolizma ve diğer fizyolojik değişikliklerin miyokard enfarktüsü, pulmoner enfeksiyon ve tromboembolizm gibi ciddi postoperatif komplikasyonlara yatkınlığı artırdığı bildirilmiştir [102]. Cerrahi stres yanıtının baskılanması, iyileşme süresinin ve cerrahi sonrası hastanede kalış süresinin kısalmasını sağlayarak hastane maliyetlerini azaltabilir. Bu durum özellikle yaşlı, malnütre ve immün suprese hastalar için büyük önem taşımaktadır [103].

2.6.1. İnterlökin-6

Sitokinler, interlökinler ve interferonları içeren düşük moleküler ağırlıklı proteinler grubudur. Aktive olmuş lökositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından doku hasarına erken yanıt olarak üretilirler. Cerrahi, travma ve ağrı mekanizmalarına karşı gelişen inflammatuar yanıtta önemli bir rol oynarlar. Sitokinler, birçok farklı hedef hücrenin yüzey reseptörleri üzerinde etki gösterir ve nihayetinde bu hücrelerde protein sentezini etkileyerek yanıt oluştururlar [100].

Cerrahiye stres yanıtında hem doğal hem de adaptif immün hücreler rol oynar. İlk cevap spesifik değildir. Aktive olan makrofaj, nötrofil ve natural killer (NK) hücrelerinden sitokinler salınır. Sitokinler doku hasarına lokal inflammatuar yanıtı aracılık ederler. İnflamatuar kaskatın başında proinflammatuar sitokinler (IL-6, IL-1b, IL-8 ve TNF-a) salınır [104] (Şekil 9).

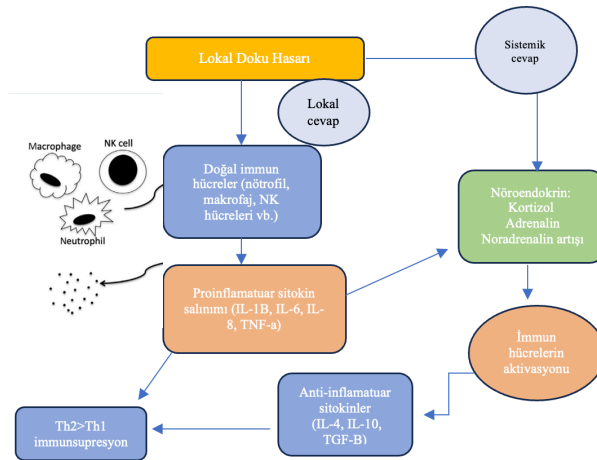
Doku hasarına karşı inflammatuar yanıtı düzenleyerek sürdüren lokal etkilerinin yanı sıra, bazı sistemik değişiklikleri de başlatırlar. Büyük cerrahi işlemler sonrasında en çok salınan sitokinler; interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve interlökin-6'dır (IL-6) [105].

İnterlökin-6, 26 kDa ağırlığında bir protein ve akut faz yanıtı olarak bilinen sistemik değişiklikleri başlatan ana sitokindir. Cerrahinin başlamasından 30–60 dakika sonra IL-6 seviyeleri artmaya başlar ve bu değişiklik 2–4 saat sonra anlamlı hale gelir.

Sitokin üretimi, doku travmasının derecesini yansıtır; dolayısıyla, sitokin salınımı en az invaziv ve travmatik prosedürlerde, örneğin laparoskopik cerrahide, en düşük seviyededir. Buna karşılık, IL-6 seviyelerindeki en büyük artış, eklem protez ameliyatları, majör vasküler girişimler ve kolorektal cerrahi gibi büyük prosedürler sonrasında gözlenir. Bu tür cerrahi girişimler sonrasında sitokin konsantrasyonları yaklaşık 24. saatte en yüksek seviyeye ulaşır ve postoperatif 48–72 saat boyunca yüksek kalır [106].

İnterlökin-1 ve IL-6, izole hipofiz hücrelerinde ACTH sekresyonunu artırarak kortizol salınımını yükseltebilir. Bununla birlikte, glukokortikoidler, sitokin üretimini inhibe eden bir negatif feed-back mekanizmasıyla bu süreci düzenler. Cerrahiye yanıt olarak oluşan kortizol salınımı, IL-6 konsantrasyonlarını baskılayacak düzeydedir. Bu nedenle, cerrahi stres yanıtını kontrol altına almak amacıyla uygun ajanların dikkatle seçilmesi, inflamatuvar sürecin modüle edilmesini sağlayabilir [100, 105].

İnterlökin-6, cerrahi hasar durumunda en belirgin olarak artan sitokindir ve inflamatuvar yanıtın bir göstergesidir. Karaciğer hepatositlerinde, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları üretimini tetikler; kemik iliğinde nötrofil üretimini uyarır ve IL-17 üreten T-helper hücrelerinin farklılaşmasına yardımcı olur. Makrofajlar; dentritik hücreler, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından patojenle ilişkili moleküler paternlere, IL-1 ve TNF'ye yanıt olarak üretilir. Bu maddelerin plazma seviyeleri, stres seviyesine orantılı olarak artar. Mitokondriyal disfonksiyona, glikokaliks bozulmasına ve endotel disfonksiyonuna yol açarak morbidite ve mortalitenin artmasına neden olur. Sonuç olarak plazma IL-6 cerrahi travmanın boyutunu gösterir ve bunların plazma kinetikleri ile ilişkisini yansıtır [107, 108].



Şekil 9. Cerrahi ile indüklenen immünolojik yanıt, TGF; transforming growth factor [2]

Yapılan hayvan çalışmalarında adrenal bezlerin stresle ilgili IL-6 tepkisinde önemli bir rol oynadığını ve IL-6'nın, adrenal bezlerden akut faz proteinlerini ve glukokortikoidlerin salınımını indüklediğini göstermektedir [109]. İmmün sistem üzerindeki adrenerjik etki, endokrin-metabolik değişiklikleri belirler ve nöronal, glandular ve immün sistem arasındaki etkileşimi gösterir. Bu nedenle, cerrahi hasarın tedavisinde ağrıdan ziyade nöroinflamatuvar bir yaklaşım benimsenmesi daha iyi bir sonuç ortaya koyabilir [94].

2.6.2. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol

Hipotalamik paraventricüler nukleusun parvosellüler bölümü, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) nöronlarının ana yeridir ve nöro-hormonal sistemi ve inflamatuvar yanıtı aktive eden adaptif yanıtlar için önemli bir alanı oluşturur. Cerrahi travma ile sempatik afferent uyarılar, medulla oblongatadaki noradrenerjik nöronlara (nukleus traktus solitarius—NTS) ulaşır ve bunun sonucunda salınan CRH ile hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) aksın aktivasyonu gerçekleşir [110, 111].

CRH, ön hipofizden ACTH salınımını uyarır. Kortikotropin (ACTH), hipofizde proopiomelanokortinden üretilen 39 amino asitlik bir peptittir. ACTH; adrenal korteksin fasikülât bölgesinde bulunan tip 2 melanokortin reseptörlerine bağlanarak birincil stres hormonları olan glukokortikoidlerin (kortizol) sentezini ve salınımını tetikler. Böylece dolaşımdaki kortizol seviyesinin yükselmesini sağlar. Cerrahi travma, ACTH ve kortizol salgısının en güçlü aktivatörlerinden biridir [100].

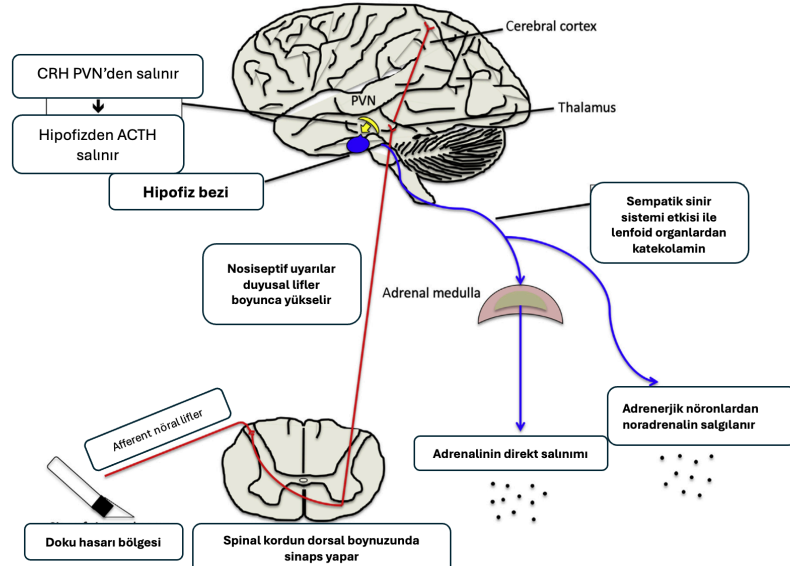
Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) aks; sirkadiyen ve ultradiyen (24 saat içinde birden fazla döngü) ritim ile karakterizedir ve cerrahi gibi stres durumlarına adaptif yanıt oluşturur. Bu şekilde sempatik sinir sistemi, endokrin ve immün sistemlerin aktivasyonunu ve etkileşimini uyarır. Cerrahiden hemen sonra, ACTH ve kortizolün ultradiyen pulsasyonları artar. Kortizol seviyeleri başlangıçta yaklaşık 400 nmol/L iken, 4-6 saat içinde maksimum seviyeye ulaşarak cerrahi travmanın şiddetine bağlı olarak >1500 nmol/L'ye çıkabilir. Kortizol yanıtı anestezi müdahalelerle değiştirilebilir [112].

Genellikle, dolaşımdaki kortizol seviyelerinin artışı, ACTH' in daha fazla salgılanmasını baskılayan bir feedback mekanizması ile düzenlenir. Ancak, bu mekanizma cerrahi sonrası etkisiz kaldığından her iki hormonun seviyeleri hemen azalmaz, kortizolün plazmadaki seviyesi yedi gün boyunca yüksek kalabilir [100].

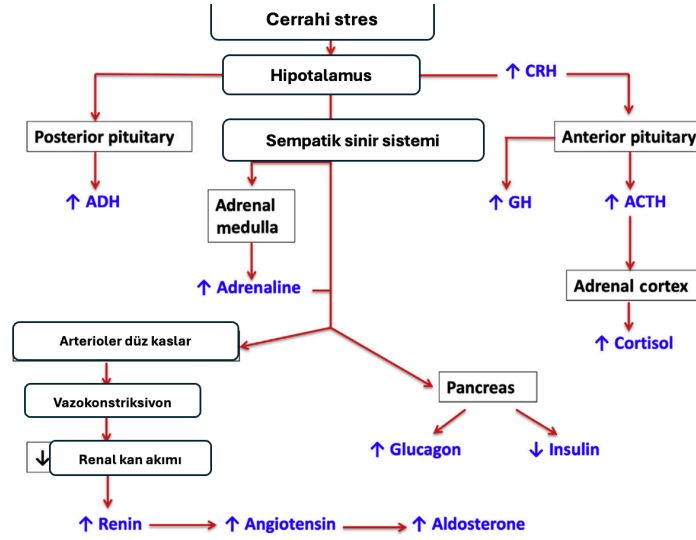
Kortizol, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkileyerek enerji dengesini düzenler. Protein yıkımını ve glukoneogenezi teşvik ederken, glukoz kullanımını baskılar ve lipolizi artırır. Bu durum enerji depolarının harekete geçirilmesini, sodyum ve su tulumu ile kan basıncının korunmasını içerir. Kollajen üzerindeki etkileri ile yara iyileşmesini geciktirir [113].

Kortizolün etkileri arasında anti-inflamatuar aktiviteler de bulunur. İnflamasyon bölgesine makrofaj ve nötrofillerin birikimini engelleyerek inflamatuvar mediyatörlerin, özellikle prostaglandinlerin sentezine müdahale edebilir [100].

Kortizol, etkilerini intranükleer G-protein-bağlı reseptörler aracılığıyla gösterir ve bu reseptörler ile mitokondriyal metabolizma, immun fonksiyonlar, inflamasyon, büyüme, bilişsel fonksiyon, üreme ve akciğer gelişimi gibi birçok genin modülasyonu ve ifadesi düzenlenir [97].



Şekil 10. Nöroendokrin yanıtın hipotalamik aktivasyonu[2]



Şekil 11. Stres yanıtın hipotalamus, sempatoadrenal ve sempatorenal yanıt ile entegrasyonu [2]

Cerrahi travmanın neden olduğu hormonal değişiklikler, stres yanıtının çeşitli fizyolojik ve patolojik etkilerini ortaya koyar. Buradaki sempatik sinir sistem yanıtı; merkezi sinir sistemi, endokrin, immün ve kardiyovasküler sistem gibi birçok sistemin arasında kompleks bir etkileşim yoluyla meydana gelir [97].

2.7. Oksidatif Stres

Serbest radikaller, hücresel metabolizmanın doğal yan ürünleri olup dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektronlar taşıdıkları için son derece reaktif ve kararsız moleküllerdir. Dengeye ulaşmak amacıyla diğer bileşiklerden elektron çalarak zincirleme reaksiyonlara yol açar ve hücresel hasara neden olurlar. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) gibi serbest radikaller, biyolojik sistemlerde hem faydalı hem de toksik roller üstlenebilirler [114].

Biyolojik sistemlerin redoks reaksiyonları kaçınılmaz olarak ROS ve RNS türevlerini üretir. Ancak bu moleküllerin yüksek konsantrasyonları, oksidatif ve nitroztatif strese yol açarak biyomoleküllere zarar verebilir. *Oksidatif stres*, bir sistemde serbest radikallerin ve aktif ara ürünlerin üretimini, anti oksidan sistemler tarafından nötralize edilemediği durumlarda ortaya çıkar. Oksidatif stres kavramı, biyokimyasal süreçleri ve hücresel metabolizmayı kapsamaktadır [115].

Serbest radikaller, lipidler, proteinler, DNA ve karbonhidratlar gibi temel biyomoleküllere zarar vererek hücresel yapıların bozulmasına ve hücre ölümüne neden olabilir. Yapılan çalışmalar, oksidatif stresin miyokard infarktüsü, nörolojik

hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit, kanser ve yaşlanma gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığını ortaya koymuştur [3, 114].

Cerrahi girişimlerde kullanılan anestezi tekniği, cerrahinin süresi ve yöntemi bağışıklık fonksiyonlarını etkileyerek metabolizmada ROS düzeylerinin artmasına neden olabilir. Bu tür moleküller, biyomoleküllere saldırarak postoperatif komplikasyonlara yol açabilirken, oksidatif stresin azaltılması iyileşme sürecini hızlandırabilir ve komplikasyon riskini azaltabilir [116]. Bu bağlamda, anestezi ajanlarının oksidan ve antioksidan aktiviteleri kritik öneme sahiptir.

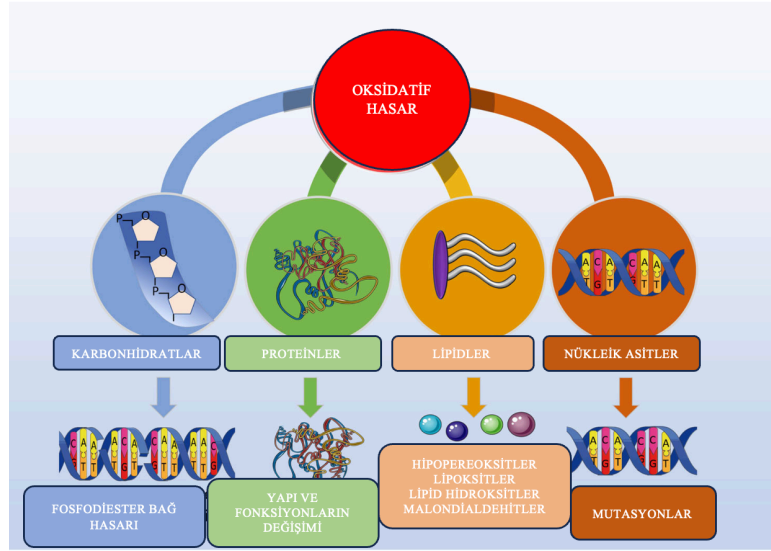
2.7.1. Total oksidatif seviye (TOS)

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS), fizyolojik koşullarda sürekli üretilir ve hücre homeostazı etkileyerek hücre bölünmesi, inflamasyon, bağışıklık fonksiyonu, otofaji ve stres yanıtı gibi hayati süreçlerde sinyal molekülleri olarak rol oynarlar [117, 118].

Bu moleküller radikal ve radikal olmayan türler olarak sınıflandırılır (Tablo 10). Radikaller, dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektron taşıyan ve yüksek reaktivite gösteren türlerdir. Elektron alışverişi yoluyla dengeye ulaşmaya çalışan radikaller, biyomoleküllerle etkileşime girerek oksidatif stres oluşturabilir. Radikal olmayan türler ise kolaylıkla radikal reaksiyonlarına dönüşebilir [114].

Organizmada serbest radikal oluşumu ile bunların detoksifikasyonu arasındaki *oksidatif denge* sağlandığı sürece hücreler serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunur. Ancak antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda oksidatif denge oksidasyon lehine bozulur ve *oksidatif stres* meydana gelir [119].

Oksidatif stres, oksidatif modifikasyonlar sonucunda DNA, proteinler ve lipitler üzerinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak biyomoleküllerin zarar görmesine neden olur. DNA'da fosfodiester omurgasının kırılması, proteinlerde fonksiyon kaybı ve lipit peroksidasyonu sonucu toksik bileşiklerin oluşumu gibi etkiler, birçok hastalığın patogenezinde rol oynar [114, 120, 121]. Ayrıca, oksidatif stresin uzun vadeli etkilerinden biri, genomda meydana gelebilecek mutasyonlardır [122] (Şekil 12).

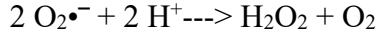
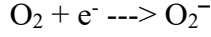


Şekil 12. Oksidatif stresin hücre içi moleküllere etkisi [122]

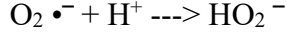
Tablo 10. Radikal ve radikal olmayan bileşikler

Radikal Olmayan	Radikal Olan
Hidrojen peroksit (H_2O_2)	Süperoksit (O_2^-)
Hipokloröz asit ($HOCl$)	Oksijen radikali (O_2)
Ozon (O_3)	Peroksi radikali (ROO^-)
Singlet oksijen (1O_2)	Nitrik oksit (NO)
Nitröz asit (HNO_2)	Azot dioksit (NO_2)
Nitrosil katyonu (NO^+)	Alkoksi radikali (RO^-)
Nitroksil anyonu (NO^-)	
Dinitrojen trioksit (N_2O_3)	
Dinitrojen tetraoksit (N_2O_4)	
Nitronyum katyonu (NO_2^+)	
Organik peroksitler ($ROOH$)	
Aldehitler ($HCOR$)	
Peroksinitrit ($ONOOH$)	

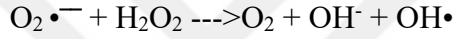
Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türlerinden biri olan süperoksit anyonu (O_2^-), oksijen metabolizması sırasında üretilen yüksek reaktif ve sitotoksik bir moleküldür (56). Süperoksit, moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. Metalloenzim ailesinden olan süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından daha az reaktif bir ürün olan hidrojen peroksite dönüştürülür [123].



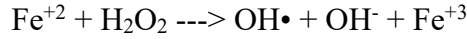
Süperoksit radikali, yüklü olduğu için hücre membranından doğrudan geçemez bu nedenle diğer radikallere göre daha az toksik etkiye sahiptir. Ancak protonlanması ile çok daha aktif bir radikal olan perhidroksil radikali (HO_2^-) meydana gelir. Perhidroksil radikali, doymamış yağ asitleri ile etkileşime girerek lipid peroksidasyonunu başlatır [124].



Hidrojen peroksit, süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici oksijen radikali olan hidroksili oluşturur. Bu reaksiyon Haber-Weiss reaksiyonu olarak adlandırılır [125]. Hidrojen peroksit, hücrelerde oksidatif stres yaratarak hücre sel yapıları, özellikle de lipitleri okside edebilir ve bu da hücre sel hasara yol açabilir [126].



Hidrojen peroksit radikal olmamasına rağmen, hidroksil radikali üretebilmesi nedeniyle ROS olarak sınıflandırılan zayıf bir okside edici ajandır. Fe ve Cu gibi geçiş metalleri hidrojen peroksitten, enzimatik olmayan Fenton tepkimesi ile hidroksil radikalinin oluşmasını katalize eder [114].



2.7.2. Total antioksidatif seviye (TAS)

Antioksidan sistem; reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonu için aerobik yaşamın temel gerekliliklerinden biridir. Non-enzimatik ve enzimatik olmak üzere geniş bir sınıfı kapsarlar [127]. Oksijen metabolitleri tarafından ortaya çıkabilecek zararları önlemek için kullandığı mekanizmaların süreçleri şunlardır:

1. **Önleme (Prevention):** Antioksidanlar, oksidanların oluşumunu baştan engelleyerek hücre sel zararı en aza indirmeye çalışırlar. Bu, serbest radikallerin oluşmasını engelleyen süreçler veya oksidanların konsantrasyonlarını azaltan enzimler aracılığıyla gerçekleşir.

2. **Yönlendirme (Diversion):** Oksidanların hücre sel bileşenlere zarar vermesini önlemek için farklı yollara yönlendirilmesi sağlanır. Örneğin, bazı antioksidanlar serbest radikallerin farklı tepkimelere girmesini sağlayarak nötralize eder.

3. **Yakalama (Interception):** Vitamin C ve E gibi düşük moleküllü antioksidanlar tarafından serbest radikallerin veya oksidanların yakalanmasını ve zararsız hale getirilmesini ifade eder.

4. **Onarım (Repair):** Oksidatif stres sonucu oluşan hücrenel zararlar, özellikle DNA ve proteinlerde izlenen hasarlar, onarım mekanizmaları aracılığıyla giderilir. Bu mekanizmalar şunlardır:

- BER (Base Excision Repair): DNA'daki hasarlı bazları düzeltir.
- NER (Nucleotide Excision Repair): DNA'daki geniş nükleotid hatalarını onarır.
- MMR (Mismatch Repair): Yanlış eşleşen baz çiftlerini düzeltir [3].

Redükte glutasyon (GSH) en önemli antioksidandır. Tiyol grubu içeren kısım esas indirgeyici bölümdür. Hücre içi GSH, selenyum içeren glutasyon peroksidaz ile yükseltgenirken hidrojen peroksit suya dönüştürülür. Okside glutasyon, pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH'yı elektron vericisi olarak kullanan glutasyon redüktaz ile tekrar redükte forma dönüşür [128].

2.7.3. Total antioksidan seviye (TAS) / Total oksidatif seviye (TOS) ölçülmesi

Reaktif oksijen ve azot türlerinin biyolojik sistemlerde tespiti genellikle zorlu bir süreçtir. Bunun nedeni, bu bileşenlerin katabolizmasında birçok hücrenel mekanizmanın (enzimatik ve non-enzimatik) rol alması, reaktivitelerinin karmaşık yapısı ve dedektör sistemlerinin sınırlı hücre içi erişim imkanındır [129].

Plazmadaki her bir antioksidan ve oksidan molekülünün ayrı ayrı ölçülmesi maliyetli ve zaman alıcıdır. Bu nedenle, plazmadaki veya başka bir dokudaki total antioksidan seviyesi ve total oksidan seviyelerinin ölçümü daha pratik bir yaklaşım olarak tercih edilmektedir. TOS ve TAS ölçümleri, çeşitli spektrofotometrik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Biyolojik sıvılardaki oksidan ve antioksidan dengenin değerlendirilmesinde TOS ve TAS değerlerinin birlikte kullanılması önerilir. Bu denge birçok hastalığın tanı ve takibinde önemli bilgiler sağlar ve oksidatif stresin biyolojik sistemlerdeki dinamik yapısını yansıtır [130].

Total oksidatif status (TOS) ölçümü, ferroz iyonların ferrik iyonlara oksidasyonu ve xyleneol orange ile ölçülmesi esasına dayanır. Bu yöntem, hidrojen peroksit ile kalibre edilerek otomatik analizörlerde uygulanabilir ve yüksek doğruluk sağlar [131]. Reaktif oksijen türlerini ölçmek için ferrisitokrom C indirgenmesi, glutasyonun redoks potansiyelinin belirlenmesi, akonitaz aktivitesi

analizi, hidroetidin oksidasyonu ile süperoksit tespiti ve kemilüminesans yöntemleri gibi çeşitli yöntemler bulunmaktadır [129].

Total antioksidan seviye (TAS) ölçümü ise, plazma ve vücut sıvılarında bulunan düşük moleküler ağırlıklı antioksidanların kümülatif etkisini ölçer. TAS ölçümünde kullanılan yöntemler arasında Ferrik İyon Azaltma Kapasitesi (FRAP), ABTS (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) radikal katyonu indirgeme ve DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazi) serbest radikal süpürme aktivitesi gibi çeşitli spektrofotometrik testler bulunur [132].

Oksidatif stres indeksi [133], (TOS) / (TAS) oranı olarak hesaplanır ve oksidatif dengenin oksidan veya antioksidan yönünde kayma eğilimini gösterir. Ayrıca, oksidatif stresin derecesini belirlemede bir gösterge olarak kullanılır. OSI seviyesi şu formüle göre hesaplanır:

$$\text{OSI} = \text{TOS} (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv. /L}) / \text{TAS} (\text{mmol Trolox equiv. / L}) [134, 135]$$

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (06.03.2024 tarih ve 05/16 karar numaralı) onayı alındıktan sonra “ClinicalTrials.gov” veritabanına #NCT06611449 numarasıyla kayıt edildi. Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından (20240205 proje numaralı) desteklenmiştir.

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi ameliyathanesinde Haziran 2024 ile Aralık 2024 tarihleri arasında, genel anestezi altında elektif septorinoplasti operasyonu yapılan hastalarda gerçekleştirildi. Operasyon öncesi katılımcılar, çalışma ve yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

3.2. Hastaların Değerlendirilmesi

3.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18- 65 yaş arası hastalar
- Genel anestezi altında elektif septorinoplasti olacak hastalar
- Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA) fiziksel durum sınıflamasına göre I, II olan hastalar
- Sabah 08:00-11:00 arasında operasyona başlanan hastalar

3.2.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- ASA III ve üzeri,
- Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) endikasyonu öngörülen,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ciddi astım,
- Kişiyeye veya aileye ait malign hipertermi hikayesi,
- Morbid obezite (VKİ>35),
- Herhangi bir bölgesinde lokal enfeksiyon,

- Hipotansiyon, hipovolemi veya sepsis bulguları,
- Endokrin veya metabolizma bozukluğu olan hastalar,
- Gebelik veya laktasyon durumunda olan kadın hastalar,
- Kardiyovasküler hastalık veya aritmi,
- Serebrovasküler hastalık,
- Hepatik veya renal disfonksiyon,
- Kullanılan anestezi ajanlarına karşı allerjisi olanlar,
- İmmün yetmezliği olanlar,
- İntraoperatif anormal hemodinamik bozukluk olanlar,
- Operasyon süresi beklenmedik şekilde uzayan hastalar,
- Kan örneklerinin kaybı ile oluşan veri kaybı yaşanan hastalar,
- Yazılı bilgilendirilmiş onam vermeyi reddeden hastalar

3.3. Çalışma Tasarımı ve Randomizasyon

Hastalar 1:1 oranında randomize olarak grup YA ve grup MA olmak üzere iki gruba ayrıldı. Randomizasyon amacıyla hastaların çalışma gruplarına tamamen şansa bağlı olarak rastgele atanması sağlandı ve seçim yanlılığı önlendi. Bu amaçla Windows için MedCalc, sürüm-16 istatistik yazılımı (medcalc.com.tr.) kullanıldı. Bu çalışmada 44 adet hasta randomize edilerek 2 gruba ayrıldı.

- a. **Grup YA:** Hastalara idame anestezi boyunca sevofluran yüzdesi değiştirilerek 4 L/dk taze gaz akımı uygulandı.
- b. **Grup MA:** Hastalara idame anestezi boyunca sevofluran yüzdesi değiştirilerek 0,4-0,5 L/dk taze gaz akımı uygulandı.

Çalışma prospektif randomize kontrollü klinik çalışma olarak planlandı. Araştırmacı, anestezi uygulaması, takip ve kan örneklerinin alınımını sağlayarak verileri topladı. Kan örneklerinin santrifüj edilmesi, saklanması ve çalışma sonunda örneklerin çalışılması biyokimya ekibi tarafından yapıldı.

3.4. Çalışma Planı

Belirtilen kriterlere uygun hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra, bilgilendirilmiş gönüllü onamı alınanlar çalışmaya dahil edildi.

Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra 20-22 G kanül ile damar yolu açıldı ve premedikasyon olarak intravenöz 0,03 mg/kg midazolam (5 mg/5 ml,

Zolamid®, Vem İlaç Sanayi, Türkiye) uygulandı. Rutin monitörizasyon olarak elektrokardiyografi, pulse-oksimetre, non-invazif kan basıncı ile monitörize edildi. Hastalara preoksijenizasyonu takiben intravenöz 1 mg/kg lidokain (100 mg/5 ml, Aritmal®, Osel İlaç Sanayi, Türkiye) enjeksiyonu sonrası 2-2,5 mg/kg propofol (200 mg/20 ml, Propofol-PF®, Polifarma İlaç Sanayi, Türkiye) ve 1 µg/kg fentanil (0,1 mg/2 ml, Talinat®, Vem İlaç Sanayi, Türkiye) ile anestezi induksiyonu sağlandı. Spontan solunum kesildikten sonra 0,6 mg/kg rokuronyum (50 mg/5 ml, Muscuron®, Koçak Farma İlaç Sanayi, Türkiye) uygulandı. Kas gevşemesi beklenerek 2 dk sonunda endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi.

İdame sıvı verilmeyen kolda brakial bölgeden 18 G kanül ile açılan damar yolundan t₁ örneği olarak 8 ml kan alınarak EDTA'lı tüpe 3 ml ve jelli tüpe 5 ml konuldu ve -80 C°'de saklanmak üzere santrifüj edildi. Daha sonraki kan örneklerinin alımı da bu damar yolundan sağlanarak hastalara uygulanacak girişim sayısı azaltıldı.

Daha önce alarm sınırları yapılmış olan anestezi cihazında (Datex-Ohmeda® Avance Anesthesia Machine, USA), volüm kontrollü modda 6-8 ml/kg olacak şekilde tidal volüm, EtCO₂ 28-32 mmHg olacak şekilde solunum frekansı ve 0-5 mmHg arasında PEEP (positive end expiratory pressure) değerleri ayarlandı. Karbondioksit absorbanı olarak soda-kireç (Sorbo-lime, BER-KİM Sanayi, Türkiye) kullanıldı. Bazal kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB), end-tidal karbondioksit (EtCO₂) ve vücut ısısı (aksiller bölgeden) takip edildi ve 30 dakika aralıklarla kaydedildi. Postoperatif dönemde de, çalışma sonlanana kadar saatlik takipleri yapıldı.

Hastalar Grup YA ve Grup MA grubu olmak üzere randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Her iki grup da entübasyon sonrasında ventilatöre bağlanarak taze gaz akımı 4 L/dk ve sevofluran (Sevoflurane-Baxter®, Baxter Healthcare Corp, Türkiye) yüzdesi %4 olarak ayarlandı. Minimum alveoler konsantrasyon 1,0-1,1 değerine ulaştığında minimal akım grubunda taze gaz akışı 0,4-0,5 L/dk aralığına düşürüldü ve sevofluran %5-5,5 seviyesine çıkarıldı. Yüksek akım grubuna ise 4 L/dk taze gaz akımı ve sevofluran %3 olarak ayarlandı. Operasyon süresince tüm hastaların MAK değerleri 1,0-1,2 olacak şekilde gerekli değişiklikler sevofluran yüzdesi değiştirilerek sağlandı.

Anestezi dışı ilaç olarak deksametazon 8 mg (8 mg/2 ml, Deksamet, Osel İlaç Sanayi, Türkiye), pantoprozol 40 mg (40 mg enjeksiyonluk toz, Ulcezol®, Koçak Farma), sefazolin 1 gr (1 gr enjeksiyonluk toz, Cezol®, Deva Holding, Türkiye), traneksamik

asit 10 mg/kg (250 mg/2,5 ml, Herajit®, Vem İlaç Sanayi, Türkiye) iv uygulandı. İdame analjezik olarak remifentanil (2 mg enjeksiyonluk toz, Rentanil®, Vem İlaç sanayi, Türkiye) intravenöz infüzyonu 0,05-2 µg/kg/dk uygulandı. Operasyon sırasında her iki grupta da KAH ve OAB'da bazal değerlerin % 20 üzerinde bir artış olduğunda remifentanil infüzyon hızında 0.05 µg/kg/dk'lık ilave bir artış yapıldı. Ardışık infüzyon hızı artırılması işlemleri en az 2 dakikalık aralıklarla yapıldı. İki kez doz artırımından sonra devam etmesi halinde 0,15 µg/kg remifentanil iv bolus uygulandı. Kontrollü hipotansiyon uygulanan hastalarda ortalama arter basıncının 50-65 mmHg aralığında olması hedeflendi. Beklenmedik bradikardi (KAH<45) görülmesi halinde 0,5 mg atropin, beklenmedik taşikardi (KAH>100) ve hipertansiyona (OAB>90) metoprolol (1-5 mg arasında titre edilerek) ile iv müdahale edildi. Beklenmedik hipotansiyon (OAB<50) durumunda ise remifentanil infüzyon hızı % 50 azaltıldı, hipotansiyon devam ederse 10 ml/kg'dan izotonik verildi.

Postoperatif analjezi amacıyla operasyon bitimine 30 dakika kaldığında tramadol 1 mg/kg (100 mg/2 ml, Tradolex®, Menta Farma, Türkiye) ve parasetamol 1 gr (1gr/100 ml, Partemol®,Vem İlaç Sanayi, Türkiye) uygulandı.

Cerrahi işlem bitimini takiben anestezi ajanlarının kapatılmasından sonra hastalardan t₂ örneği olarak 5 ml kan alındı, jelli tüpe konularak santrifüj edildi ve daha sonra kullanılmak üzere -80 C°'de saklandı.

Operasyon bitimine yakın idame anestezi kapattı akım değiştirilmeden devam edildi. Tüm hastalarda tampon koyma işleminden sonra taze gaz akımı 6 L/dakikaya çıkarıldı. Nöromusküler blokör etkisini geri döndürmek amacıyla hastalara 0,01 mg/kg atropin (0,5 mg/1 ml, Atropin Sülfat, Onfarma İlaç sanayi, Türkiye), 0.04 mg/kg neostigmin (0,5 mg/ml, Neostigmine, Adeka İlaç Sanayi, Türkiye) iv uygulandı. Spontan solunumu gelen ve bilinci açılan hastalar ekstübe edildi. Bu sırada hastaların tüketmiş olduğu sevofluran miktarı not alındı.

Postoperatif bakım ünitesinde (PABÜ) tüm hastalar 30 dakika boyunca gözlem altında tutuldu. Hastaların ağrı düzeyleri Vizüel Ağrı Skalası (VAS) [136] (Şekil 13), postoperatif bulantı kusma durumları Numerik Rank Skoru (Tablo 11), sedasyon düzeyleri ise Modifiye Aldrete Skoru (Tablo 14) ile değerlendirildi ve PABÜ'de 30. dakikadaki değerleri kaydedildi. VAS skorunun beş ve üzeri olması halinde kurtarıcı analjezik olarak ibuprofen 10 mg/kg iv infüzyon şeklinde uygulandı.

Cerrahi saha kanama düzeyi ve cerrahi memnuniyeti operasyon bitiminde cerraha yöneltilen anketlerle değerlendirildi. Cerrahi saha kanama düzeyi için

Boezaart Skorlaması (Tablo 12) kullanıldı. Cerrah memnuniyeti için cerrahın 1 (çok kötü) ile 5 (mükemmel) arasında değerlendirme yapması istendi (Tablo 13).

Kulak-burun-boğaz servisinde takibi yapılan hastalardan postoperatif 6. ve 18. saatlerde 8'er ml kan örneği alınarak EDTA'lı tüpe 3 ml ve jelli tüpe 5 ml konularak -80 C'de saklanmak üzere santrifüj edildi.

Tüm hastalardan; induksiyondan sonra 0. dk (t_1), operasyon sonunda (t_2), postoperatif altıncı (t_3) ve onsekizinci saatlerde (t_4) alınan kan örnekleri; TAS/TOS, ACTH, Kortizol, IL-6 seviyeleri ölçülmesi planlanarak santrifüj edildi ve toplu şekilde çalışılacağı döneme kadar -80 C°de dondurularak saklandı.

BAP ile koordineli olarak temin edilen laboratuvar kitleri hazır olduğunda, kan örnekleri -80 den çıkartılarak çözdürüldü. Bezmialem Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında daha önce temin edilmiş olan kitler ile çalışıldı.



Şekil 13. Vizüel Ağrı Skalası (VAS)

Tablo 11. Bulantı-Kusma Numerik Rank Skoru

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

Tablo 12. Boezaart Skalası

0	Kanama yok
1	Aspirasyon gerektirmeyen kanama
2	Aspirasyon gerektiren minor kanama
3	Sık aspirasyon gerektiren minör kanama
4	Aspirasyon ile net görüş sağlanan orta kanama
5	Devamlı aspirasyon gerektiren ciddi kanama

Tablo 13. Cerrahi Memnuniyet Anketi

1	Çok Kötü
2	Kötü
3	Orta
4	İyi
5	Mükemmel

Tablo 14. Modifiye Aldrete Skoru

Aktivite	Dört ekstremitayı de hareket ettirebiliyor	2
	İki ekstremitayı hareket ettirebiliyor	1
	Ekstremitelerini istemli veya emir ile hareket ettiremiyor	0
Solunum	Soluyabiliyor ve öksürebiliyor	2
	Dispneik veya solunumu kısıtlı	1
	Apneik	0
Dolaşım	Kan basıncı anestezi öncesi değerin \pm %20'si	2
	Kan basıncı anestezi öncesi değerin \pm %21-49'u	1
	Kan basıncı anestezi öncesi değerin \pm %50'si	0
Bilinç	Tamamen uyanık	2
	Seslenmekle uyanıyor	1
	Yanıt vermiyor	0
Oksijen Satürasyonu (SpO₂)	Oda havasında SpO ₂ > %92	2
	SpO ₂ > %90 tutmak için O ₂ gerekir	1
	Oksijen desteği ile SpO ₂ < %90	0

3.5. Laboratuvar Ölçüm Teknikleri

İnterlökin 6 (IL-6); kan örneğinden elde edilen serumda çalışıldı. Multiskan FC® (Microplate Photometer Thermo Scientific; United States) cihazı kullanıldı. Bioassay Technology Laboratory'e ait hazır ticari kitler kullanıldı. Bu kitler, Human İnterlökin 6 (IL-6) seviyesini ölçmek için biotin çift antikör sandviç teknolojisine dayanan enzim bağlantılı immüno sorbent analiz (ELİSA) yöntemini kullanır. İnterlökin 6, önceden IL-6 monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra, streptavidin-HRP ile birleşerek immün kompleks oluşturan,

biyotinle işaretlenmiş anti-IL-6 antikoru eklenir. İnkübasyon ve yıkama sonrası bağlanmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat A ve B eklenir. Ardından, çözeltinin rengi önce maviye döner ve ardından asit etkisiyle sarıya dönüşür. Çözeltinin renk tonları ile IL-6 konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon vardır [137].

Total antioksidan kapasite (TAS); kan örneğinden elde edilen serumda çalışıldı. ARCHITECT®-C8000 (Abbott Laboratories, ABD) cihazı kullanıldı. Rel Assay firmasının TAS hazır ticari kitleri (REL assay diagnostics, Mega Tıp, Gaziantep, Turkey) kullanıldı. Kitin çalışma yöntemi şu şekildedir [138]; Fe^{2+} -o-dianisidine kompleks çözeltisi H_2O_2 çözeltisi ile fenton reaksiyonu oluşturur ve OH^- üretir. Reaktif oksijenler renksiz o-dianisidin moleküllerini düşük pH'da sarı-kahverengi renk oluşturan dianisidil radikallerine oksitler. Meydana gelen oksidasyon reaksiyonlarının miktarına göre renk oluşumu artmaktadır. Numunedeki antioksidanlar oksidasyonu ve dolayısıyla renk oluşumunu azaltmaktadır. Antioksidan kapasite E vitamini analogu olan Trolox (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit) ile kalibrasyon yapılan otoanalizör cihazında 444 nm'de okuma yaparak tespit edilir. Birimi; mmol Trolox equiv/L' dir.

Total oksidan kapasite (TOS) kan örneğinden elde edilen serumda çalışıldı. ARCHITECT®-C8000 (Abbott Laboratories, ABD) cihazı kullanıldı. Rel assay firmasının TOS hazır ticari kitleri (REL assay diagnostics, Mega Tıp, Gaziantep, Turkey) kullanıldı. Kitin çalışma yöntemi şu şekildedir [139]; numunede bulunan oksidanlar Fe^{2+} -o-dianisidin kompleksini Fe^{+3} 'e oksitler. Oksidasyon reaksiyonu gliserol ile güçlendirilir. Demir, xylenol orange ile asidik pH'da renk verir [134]. Total oksidan kapasiteyi gösteren bu renklenme H_2O_2 ile kalibrasyon yapılan otoanalizör cihazında 560 nm ve 800 nm'de okuma yaparak tespit edilir. Birimi; μ mol H_2O_2 equiv/L'dir.

Oksidatif stres indeksi (OSI); oksidan kapasitenin mi antioksidan kapasitenin mi hakim olduğunu anlamak için kullanılan parametredir. Oksidatif Stres İndeksi, oksidan ve antioksidan moleküller arasındaki dengesizliği ölçerek, insan sağlığı ve hastalıklarıyla ilişkili oksidatif stresin teşhisine ve ayırt edilmesine olanak sağlar [140]. Formülü şu şekildedir;

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi} = (\text{TOS, } \mu\text{mol/l}) / [(\text{TAS, mmol Trolox equivalent/l}) \times 10]$$

Adrenokortikotropik hormon (ACTH); kan örneğinden elde edilen plazmada çalışıldı. İmmulate® 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, ABD) otoanalizör cihazı kullanıldı. ACTH bu cihazda, solid fazlı çift taraflı kemiluminesan

immunometrik yöntemle ile çalışılmıştır [141].

Kemilüminesan yöntemi, ACTH gibi hedef molekülleri ölçmek için antijen-antikor reaksiyonları temelinde çalışır. ACTH'ye spesifik antikorlar, katı bir yüzeye bağlanır. Hasta plazmasındaki ACTH, bu antikorlara bağlanır ve bir antijen-antikor kompleksi oluşturur. ACTH'in başka bir bölgesine bağlanabilen, akridinyum ester ile işaretlenmiş ikincil antikor eklenir. İşaretleyici molekül, belirli bir kimyasal madde ile reaksiyona girerek ışık yayar. Oluşan ışık miktarı, cihazda ölçülür. Yayılan ışık, örnekteki ACTH konsantrasyonu ile orantılıdır [142].

Kortizol; kan örneğinden elde edilen serumda çalışıldı. Atellica® IM (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, ABD) cihazı kullanıldı. Kortizol testinde, doğrudan kemilüminesans teknolojisini kullanan yarışmalı bir immün analiz yöntemi kullanılmıştır [143]. Test sisteminde, kortizol için spesifik antikorlarla kaplanmış bir yüzey bulunur. Hasta serumu sisteme eklenir. Serumdaki serbest kortizol molekülleri, antikorlara bağlanmaya çalışır. Kemilüminesan bir molekülle işaretlenmiş sentetik bir kortizol analogu da sisteme eklenir. Bu sentetik kortizol, antikorlara bağlanmak için doğal kortizol ile yarışmaktadır. Sistemdeki sınırlı miktardaki antikor, serum kortizolüne ve işaretli kortizole bağlanır. Serumdaki kortizol seviyesi ne kadar yüksekse, işaretli kortizolün bağlanma oranı o kadar düşük olacaktır.

İşaretli kortizol molekülleri, akridinyum ester ile kimyasal reaksiyona sokulur ve bu reaksiyon sırasında ışık yayar. Oluşan kemilüminesans sinyali, özel bir dedektör tarafından ölçülür. Ölçülen ışık yoğunluğu, kortizol konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Yani, serumdaki kortizol seviyesi ne kadar yüksekse, ışık yoğunluğu o kadar düşük olur [144].

3.6. Birincil ve İkincil Çıktılar

Birincil çıktı, T1, T3 ve T4 zamanlarında alınan kan örnekleri ile değerlendirilen interlökin-6 (IL-6) seviyeleri idi.

İkincil çıktılar; (1) T1, T3 ve T4 zamanlarında değerlendirilen ACTH, (2) T1, T2, T3 ve T4 zamanlarında değerlendirilen kortizol, (3) t₁, t₂, t₃ ve t₄ zamanlarında değerlendirilen TAS, TOS ve OSI değerleri, (4) İntraoperatif sevofluran kullanım miktarı, (6) İntraoperatif 30 dk aralıklarla ölçülen KAH, (7) İntraoperatif 30 dk aralıklarla ölçülen OAB, (8) İntraoperatif 30 dk aralıklarla ölçülen SpO₂, (9) İntraoperatif 30 dk aralıklarla ölçülen vücut sıcaklığı, (10) Cerrahi saha kanama düzeyi, (11) Postoperatif bakım ünitesinde, altıncı ve on sekizinci saatlerde bakılan

VAS skoru, (12) Postoperatif bakım ünitesinde, altıncı ve on sekizinci saatlerde bakılan bulantı-kusma şiddeti

3.7. Örneklem Büyüklüğü Belirleme ve Güç Analizi

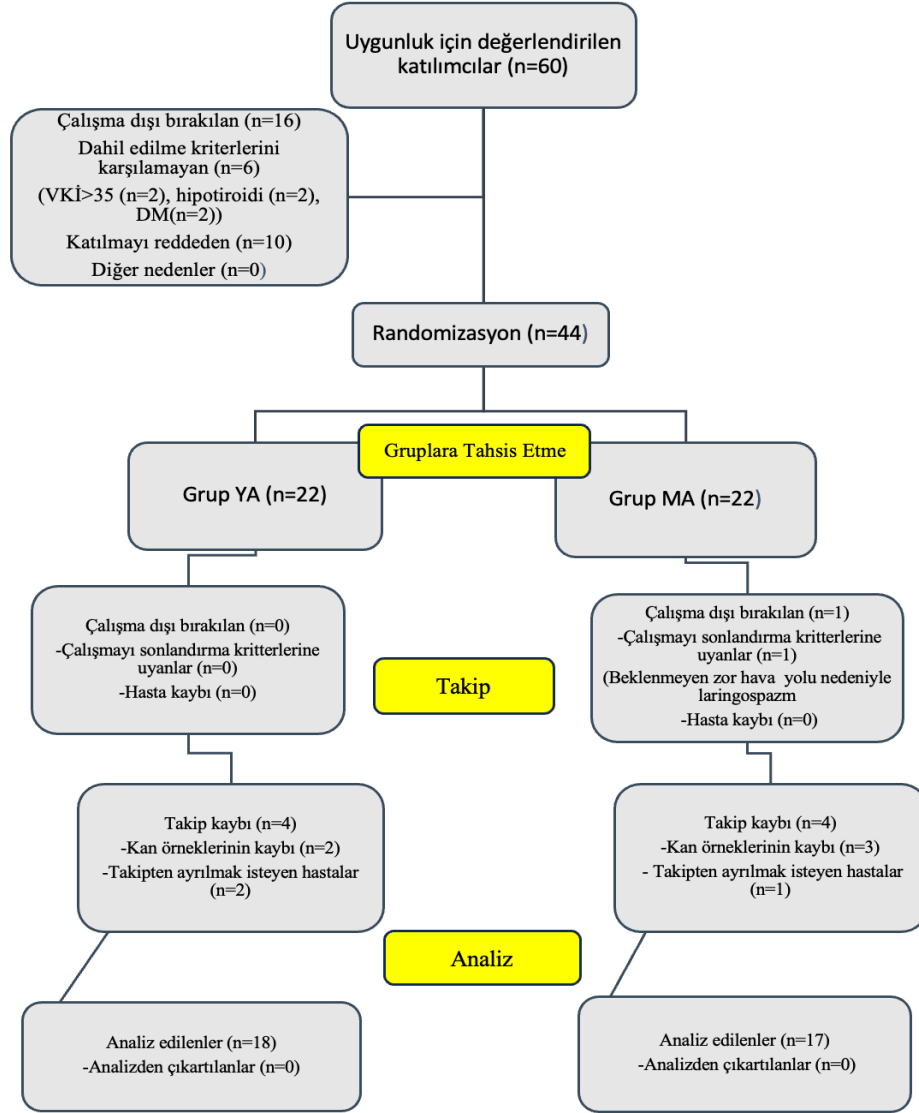
Literatürdeki çalışmalar dikkate alınarak IL-6 ve kortizol değişkenlerine göre Karacaer ve arkadaşlarının yaptığı çalışma referans alınarak %95 güven düzeyinde %80 güç için ortalamalar arasındaki fark 0,49 birim, standart sapma 0,43 olarak alındığında her bir grup için minimum örneklem sayısı 16, toplam 32 olarak bulunmuştur [145]. Çalışmadaki kriterleri karşılamayan, beklenmeyen bir neden veya komplikasyon ile çalışma dışı bırakılan hasta payı da hesaba katılarak her grupta hasta sayısı 22 olacak şekilde toplamda 44 hasta çalışmaya alınması planlandı.

3.8. İstatistiksel Analizi

Çalışmadaki nitel değişkenler için sayı ve yüzde olarak tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Nicel değişkenler için ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerler sunulmuştur. Normal dağılımın uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız grup arasındaki ortalama karşılaştırmaları için Student t-testi, ortanca karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Periyotlar arası ortalama karşılaştırmaları için Friedman testi ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare, Fisher kesin testi ve Fisher-Freeman-Halton testleri ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır ve analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences package program version 28.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamız 01.06.2024-30.12.2024 tarihleri arasında yapıldı. Septorinoplasti yapılacak 60 hasta uygunluk için değerlendirildi. Dahil edilme kriterlerini karşılamayan 6 hasta ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen 10 hasta dışlandı. Toplamda 44 hasta randomize edildi. Grup YA'ya 22 hasta dahil edildikten sonra kan örneklerinin kaybı ile 2 hasta, takipten ayrılmak isteyen 2 hasta olmak üzere 4 hasta çıkartılmıştır. Grup MA'ya 22 hasta dahil edildikten sonra intraoperatif sonlandırma kriterlerinin oluşması (beklenmeyen zor hava yolu nedeniyle laringospazm) ile 1 hasta, kan örneklerinin kaybı ile 2 hasta, takipten ayrılmak isteyen 2 hasta olmak üzere toplam 5 hasta çıkartılmıştır. Grup YA n=18 ve Grup MA n=17 olmak üzere toplamda 35 hasta analiz edilmiştir.



Şekil 14. Çalışmanın akış şeması

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ($p=0,600$), ASA grupları ($p=0,890$), sigara kullanımı ($p=0,328$), ek hastalık ($p=0,486$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 15).

Gruplar arasında yaş ortalamaları ($p=0,062$), boy ortalamaları ($p=0,357$), kilo ortalamaları ($p=0,987$) ve VKİ ortalamaları ($p=0,456$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Demografik Veriler

Değişkenler		Grup YA (n=18)	Grup MA (n=17)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	9 (%50)	10 (%58,8)	0,600
	Erkek	9 (%50)	7 (%41,2)	
ASA fiziksel durum	1	11	10	0,890
	2	7	7	
Sigara	Yok	11 (61,1%)	13 (76,5%)	0,328
	Var	7 (38,9%)	4 (23,5%)	
Yandaş hastalık	Yok	18 (100,0%)	16 (94,1%)	0,486
	Var	0 (0,0%)	1 (5,9%)	
Yaş, yıl		24,33 ±7,14	30,12±10,48	0,062
Boy, cm		172,39±7,64	169,71±9,29	0,357
Kilo, kg		65,61±18,46	69,47±15,95	0,987
VKİ		23,03±2,82	23,93±4,19	0,456

ASA: American Society of Anesthesiologists, VKİ: vücut kitle indeksi, p: Pearson ki-kare

Gruplar arasında ilgili değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri verilmektedir.

Tablo 16. Grupların IL-6 değerlerinin karşılaştırılması

IL-6	Grup YA (n=18)	Grup MA (n=17)	p değeri
t ₁	105,93 ± 98,87	155,18 ± 171,51	0,525
t ₃	99,42 ± 95,88	123,9 ± 138,56	0,812
t ₄	137,51 ± 154,20	155,73 ± 180,00	0,883
p* değeri	0,291	0,368	

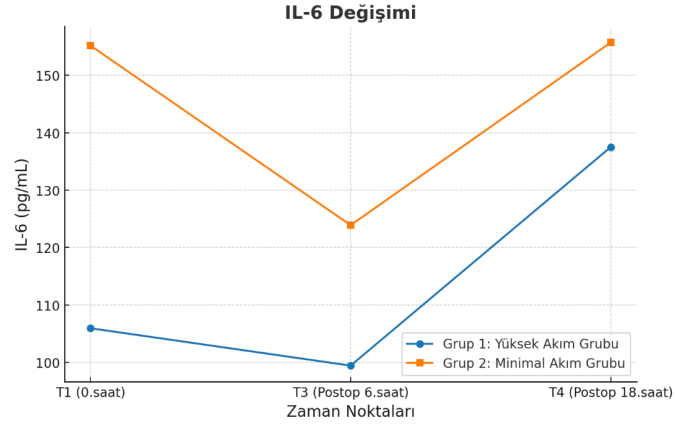
p: Student t testi, p*: Friedman testi kullanıldı, IL-6: İnterlökin-6

YA ve MA grubu arasında t₁, t₃ ve t₄ IL-6 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05).

YA grubunda t₁, t₃ ve t₄ IL-6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05).

MA grubunda t₁, t₃ ve t₄ IL-6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05).

Standart sapmaların büyüklüğü bireysel farklılıkların fazla olması ile ilişkili görünmektedir (Şekil 15).



Şekil 15. IL-6' nın her iki grupta zamana göre değişimi

Tablo 17. Grupların TAS değerlerinin karşılaştırılması

TAS	Grup YA (n=18)	Grup MA (n=17)	p değeri
t ₁	1,57 ± 0,20	1,57 ± 0,21	0,971
t ₂	1,89 ± 0,55	1,96 ± 0,34	0,287
t ₃	1,70 ± 0,20	1,68 ± 0,24	0,772
t ₄	1,70 ± 0,32	1,79 ± 0,46	0,590
p* değeri	<0,001	<0,001	

P: Student t testi, p*: Friedman testi kullanıldı. TAS: Total antioksidan seviye

YA ve MA grubu arasında t₁, t₂, t₃ ve t₄ TAS seviyeleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05).

YA grubunda t₁, t₂, t₃ ve t₄ TAS seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlendi (p<0,001). t₁ TAS seviyesi (1,57), t₂ (1,89) ve t₃ (1,70) zaman noktalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001, p=0,008).

MA grubunda t₁, t₂, t₃ ve t₄ TAS seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlenmiştir (p<0,001). t₁ TAS seviyesi (1,57), t₂ (1,96) ve t₃ (1,68) TAS seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001, p=0,005).



Şekil 16. TAS'ın her iki grupta zamana göre değişimi

Tablo 18. Grupların TOS değerlerinin karşılaştırılması

TOS	Grup YA (n=18)	Grup MA (n=17)	p değeri
t ₁	6,18 ± 5,30	8,65 ± 4,52	0,035
t ₂	24,59 ± 26,16	24,51 ± 25,43	0,909
t ₃	27,02 ± 36,66	35,55 ± 37,09	0,505
t ₄	8,34 ± 10,02	8,12 ± 8,96	0,546
p* değeri	=0,326	<0,009	

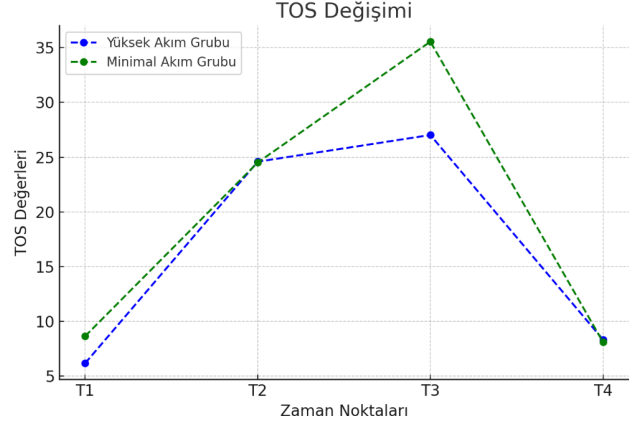
P: Student t testi, p*: Friedman testi kullanıldı. TOS: Total oksidatif seviye

YA ve MA grubu arasında t₂, t₃ ve t₄ TOS seviyeleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05).

MA grubunda t₁ TOS seviyesi (8,65), YA grubuna (6,18) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,035).

YA grubunda t₁, t₂, t₃ ve t₄ TOS seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi (p>0,05).

MA grubunda t₁, t₂, t₃ ve t₄ TOS seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlendi (p=0,009). t₄ TOS (8,12) seviyesi, t₃ TOS (35,5) seviyesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,002).



Şekil 17. TOS'un her iki grupta zamana göre değişimi

Tablo 19. Grupların OSI değerlerinin karşılaştırılması

OSI	Grup YA (n=18)	Grup MA (n=17)	p değeri
t ₁	0,40 ± 0,40	0,80 ± 1,02	0,027
t ₂	1,33 ± 1,33	1,31 ± 1,36	0,858
t ₃	1,69 ± 2,20	1,78 ± 2,39	0,092
t ₄	0,46 ± 0,51	0,27 ± 0,57	0,807

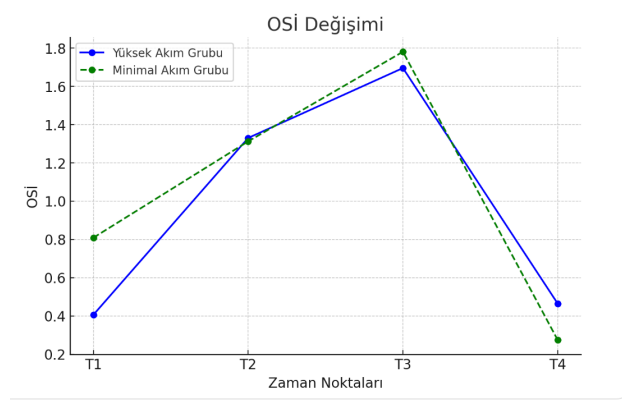
p: Student t testi kullanıldı. OSI: Oksidatif stres indeksi

MA grubunun t₁ OSI seviyesi (0,80), YA grubuna (0,40) kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0,027$).

YA grubu ve minimal akım grubu arasında t₂, t₃ ve t₄ OSI seviyeleri arasında istatistiksel fark izlenmedi ($p > 0,05$).

YA grubunda t₁, t₂, t₃ ve t₄ OSI seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi ($p > 0,05$).

MA grubunda t₁, t₂, t₃ ve t₄ OSI seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi ($p > 0,05$).



Şekil 18. OSİ'nin her iki grupta zamana göre değişimi

Tablo 20. Grupların ACTH değerlerinin karşılaştırılması

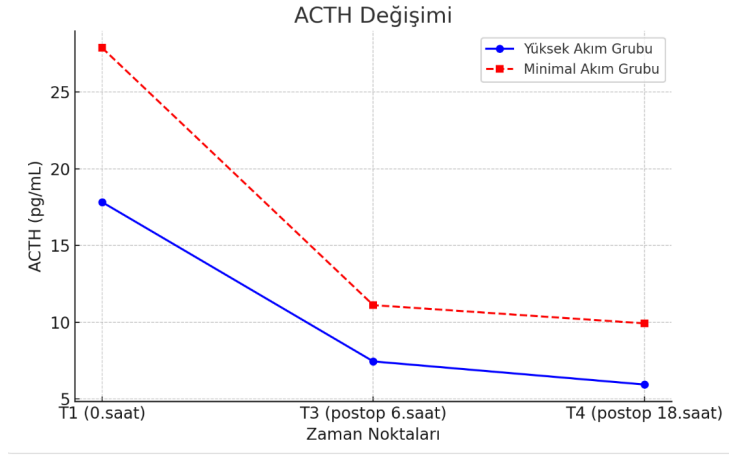
ACTH	Grup YA (n=18)	Grup MA (n=17)	p değeri
t ₁	17,83 ± 11,50	27,89 ± 28,88	0,195
t ₃	7,45 ± 9,14	11,12 ± 27,81	0,219
t ₄	5,94 ± 3,46	9,93 ± 15,44	0,634
p* değeri	<0,001	<0,001	

p: Student t testi, p*: Friedman testi kullanıldı, ACTH: Adrenokortikotropik hormon

YA ve MA grubu arasında t₁, t₃ ve t₄ ACTH seviyeleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05) (Şekil 19).

YA grubunda t₁ ACTH seviyesi (17,83), t₃ (7,45) ve t₄ (5,94) ACTH seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,001, p=0,004).

MA grubunda t₁ ACTH seviyesi (27,89), t₃ (11,12) ve t₄ (9,93) ACTH seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001, p<0,001).



Şekil 19. ACTH'ın her iki grupta zamana göre değişimi

Tablo 21. Grupların Kortizol değerlerinin karşılaştırılması

Kortizol	Grup YA (n=18)	Grup MA (n=17)	p değeri
t ₁	18,67 ± 9,59	21,57 ± 7,54	0,331
t ₂	7,13 ± 5,11	7,44 ± 2,46	0,184
t ₃	6,00 ± 8,81	3,96 ± 6,80	0,892
t ₄	3,06 ± 4,75	2,47 ± 6,84	0,424
p* değeri:	<0,001	<0,001	

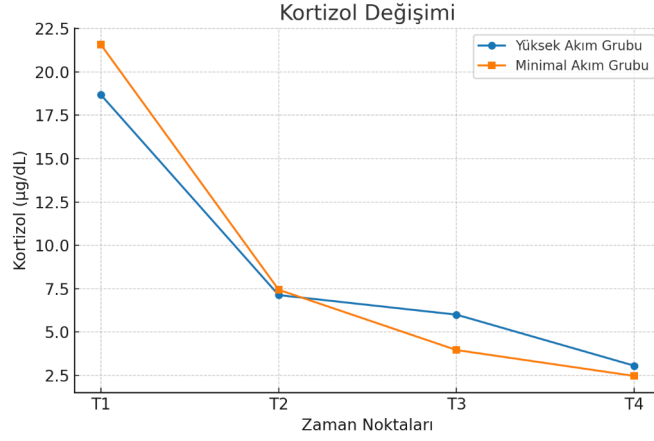
p: Student t testi, p*: Friedman testi kullanıldı,

YA ve MA grubu arasında t₁, t₂, t₃ ve t₄ kortizol seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05).

YA grubunda t₁(18,67) kortizol seviyesi t₂ (7,13), t₃ (6) ve t₄ (3,06) kortizol seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,034, p=0,003, p<0,001).

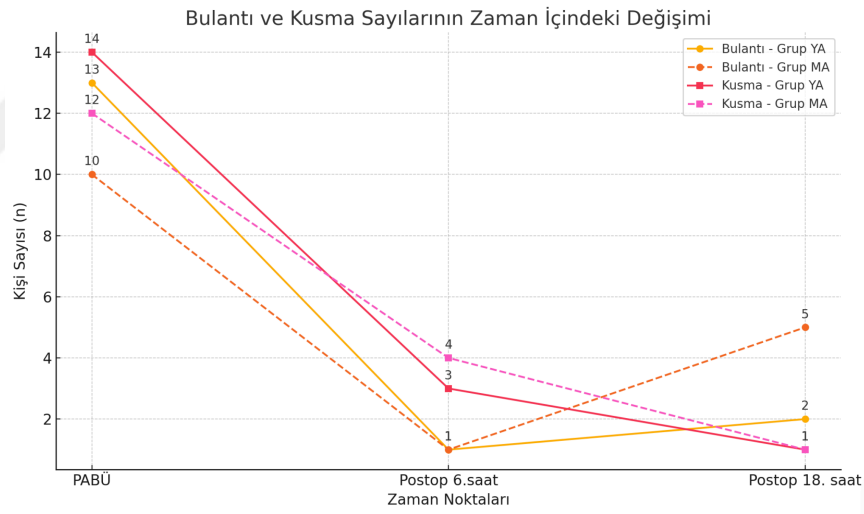
MA grubunda t₁ (21,57) seviyesi, t₃ (3,96) ve t₄ (2,47) kortizol seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,017, p<0,001). t₄ (2,47) kortizol seviyesi, t₁ (21,5) ve t₂ (7,44) kortizol seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001, p<0,001).

Her iki grupta da kortizol seviyeleri başlangıçta fizyolojik olarak yüksek iken, postoperatif süreçte anlamlı derecede azaldı. Standart sapmanın geniş olması bireyler arası farklılığın yüksek olduğunu göstermektedir (Şekil 20).



Şekil 20. Kortizolün her iki grupta zamana göre değişimi

Gruplar arasında; intraoperatif cerrahi alan kalitesi ($p=0,785$), postoperatif yirmi dört saat içindeki hipotansiyon ($p=1,000$), bradikardi ($p=1,000$), bronkospazm ($p=1,000$), hipoksemi ($p=0,486$), bulantı ($p=0,722$), kusma ($p=0,840$) açısından anlamlı bir fark bulunmadı.



Şekil 21. Bulantı ve kusmanın zaman içinde iki gruptaki değişimi

Tablo 22. Nicel Değişkenler

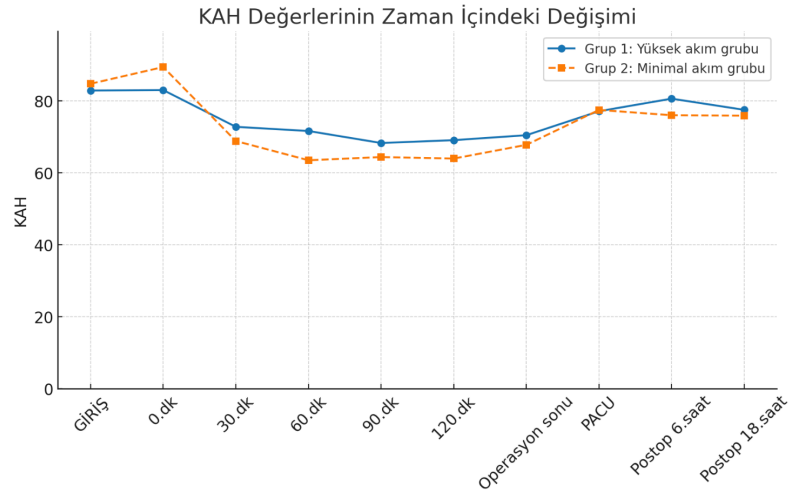
Değişkenler	Grup YA (n=18) Ort + Ss.	Grup MA (n=17) Ort + Ss.	p değeri
Anestezi Süresi/dk	178,06 ± 36,94	165,59 ± 38,48	0,287
Operasyon süresi/dk	144,72 ± 31,31	135,88 ± 37,42	0,287
Sevofluran tüketim miktarı/ ml	120,93 ± 27,39	25,62 ± 8,48	<0,001
Taze gaz akımı (L/dk)	4 ± 0	0,41 ± 0,03	<0,001
Taze gazdaki oksijen konsantrasyonu (%)	46,39 ± 3,76	68,53 ± 4,24	<0,001

Normal dağılım varsayımı sağlanıyor. p: Student t testi kullanıldı.

Sevofluran tüketim miktarı, YA grubunda (120,93 ml), MA grubuna (25,62 ml) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).

Taze gaz akımı, YA grubunda (4 L/dk) MA grubuna (0,41 L/dk) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Taze gaz oksijen konsantrasyonu, MA grubunda (% 68,53), YA (%46,39) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).

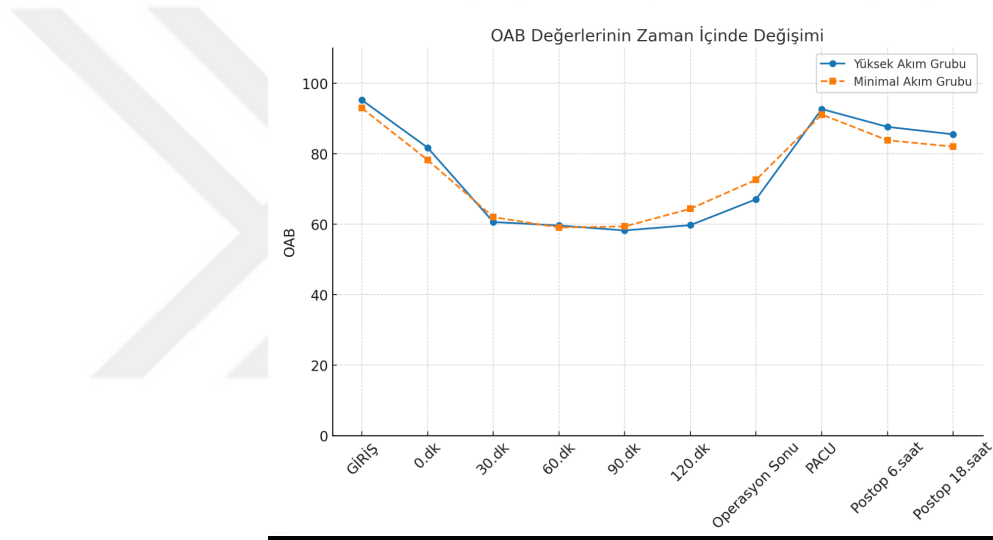
**Şekil 22.** KAH'ın her iki grupta zaman içinde değişimi

Yüksek akım ve minimal akım grubu arasında giriş, induksiyon sonrası 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk, operasyon sonu, PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat KAH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Yüksek akım grubunda giriş, induksiyon sonrası 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk, operasyon sonu, PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat KAH

ortalamları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlendi ($p<0,001$). KAH 90. dk (68,3) ortalamaları giriş (82,9), 0.dk (83,06) ve postoperatif 6. saat (80,6) KAH ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,003$, $p=0,005$, $p=0,013$).

MA grubunda giriş, indüksiyon sonrası 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk, operasyon sonu, PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat KAH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). KAH 90. dk (64,4), 120. dk (64), operasyon sonu (67) ortalamaları, giriş (84,8) ve 0.dk (89,4), PABÜ (77,5), postoperatif 6.saat (76,06) ve postoperatif 18.saat (75,9) ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,004$, $p<0,001$).

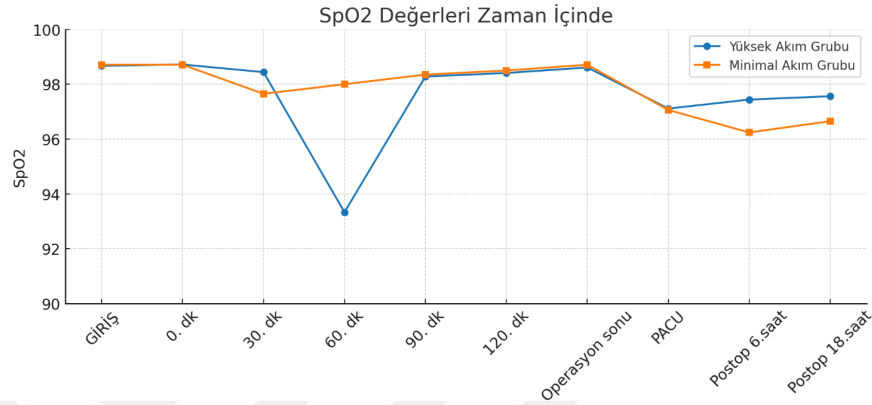


Şekil 23. OAB'ın her iki grupta zaman içinde değişimi

YA ve MA grubu arasında giriş, indüksiyon sonrası 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk, operasyon sonu, PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat OAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$).

YA grubunda giriş, indüksiyon sonrası 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk, operasyon sonu, PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat OAB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). Giriş (95,2 mmHg), 0.dk (81,7 mmHg), PABÜ (92,6 mmHg), postoperatif 6.saat (87,6 mmHg) ve postoperatif 18. Saat (85,5 mmHg) OAB ortalamaları 30.dk (60,6 mmHg), 60.dk (59,6 mmHg), 90.dk (58,2 mmHg) ve 120.dk (59,7 mmHg) OAB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).

MA grubunda giriş, indüksiyon sonrası 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk, operasyon sonu, PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat OAB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). Giriş (92,9 mmHg) ve 0.dk (78,2 mmHg) OAB ortalamaları 30. dk (62 mmHg), 60. dk (59,06 mmHg) ve 90. dk (59,3 mmHg) OAB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,004$, $p=0,000$).

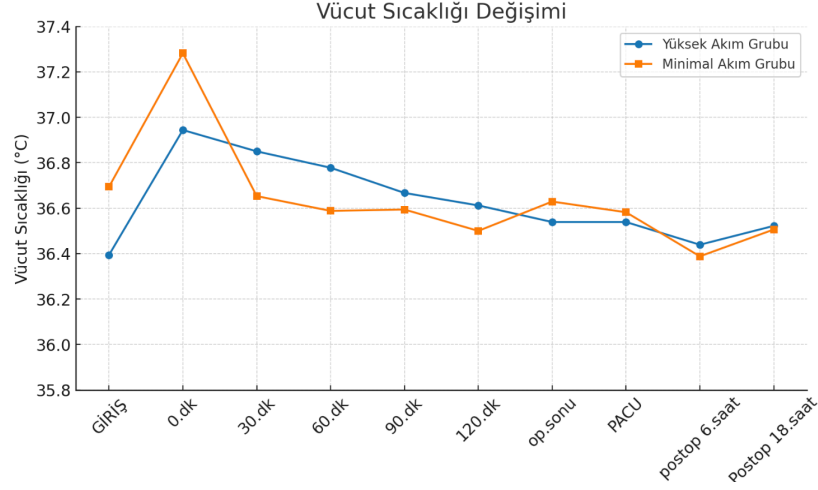


Şekil 24. SPO₂'nin her iki grupta zamana göre değişimi

YA ve MA grubu arasında giriş, indüksiyon sonrası 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk, operasyon sonu, PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat SpO₂ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

YA grubunda giriş, indüksiyon sonrası 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk, operasyon sonu, PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat SpO₂ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlendi ($p<0,001$). Postoperatif 18. saat SpO₂ ortalaması (97,56) 0.dk SpO₂ ortalamasından (98,72) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,046$).

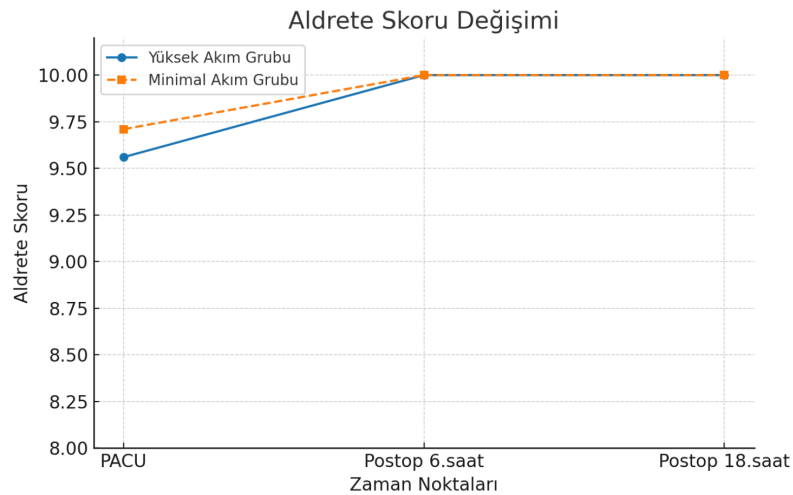
MA grubunda giriş, indüksiyon sonrası 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk, operasyon sonu, PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat SpO₂ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). Postoperatif 18. saat SpO₂ ortalaması (96,6), giriş, 0.dk (98,71), 120.dk (98,5) ve operasyon sonu (98,71) SpO₂ ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,017$, $p=0,021$, $p=0,024$, $p=0,027$).



Şekil 25. Vücut sıcaklığının her iki grupta zamana göre değişimi YA ve MA grubu arasında giriş, indüksiyon sonrası 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk, operasyon sonu, PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat vücut sıcaklığı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

YA grubunda giriş, indüksiyon sonrası 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk, operasyon sonu, PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat vücut sıcaklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlendi ($p<0,001$). Postoperatif 18.saat ($36,52\text{ C}^\circ$) vücut sıcaklığı ortalaması, giriş ($36,39\text{ C}^\circ$)'e göre yüksek, 0.dk ($36,94\text{ C}^\circ$), 30.dk ($36,8\text{ C}^\circ$) ve 60.dk ($36,7\text{ C}^\circ$) vücut sıcaklığı ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$).

MA grubunda giriş, indüksiyon sonrası 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk, operasyon sonu, PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat vücut sıcaklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi ($p=0,116$).

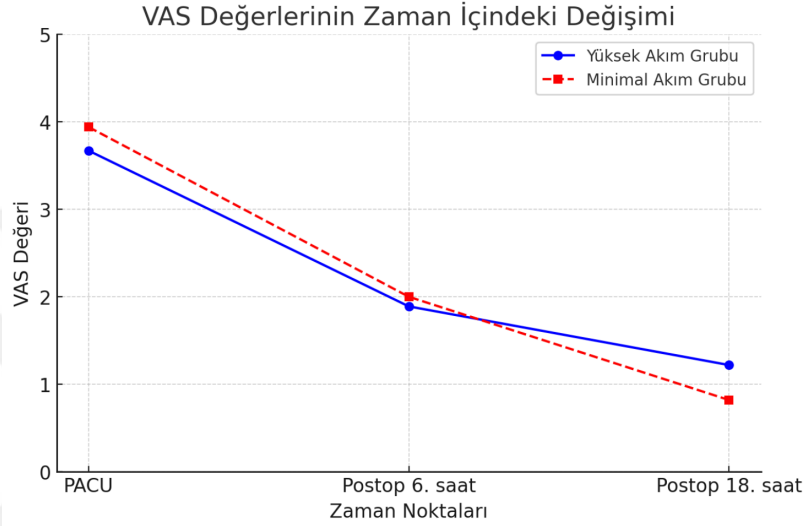


Şekil 26. Her iki grupta Aldrete Skorunun değişimi

YA ve MA grubu arasında PABÜ, postoperatif 6. saat ve postoperatif 18. saat Aldrete Skor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

YA grubunda PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat Aldrete Skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi ($p>0,05$).

MA grubunda PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat Aldrete Skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi ($p>0,05$).



Şekil 27. Her iki grupta VAS'ın değişimi

YA ve MA grubu arasında PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat VAS ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

YA grubunda PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat VAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0,001$). Postoperatif on sekizinci saat VAS ortalaması (1,22), PABÜ VAS ortalamasından (3,67) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$).

MA grubunda PABÜ, postoperatif altıncı ve on sekizinci saat VAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0,001$). Postoperatif on sekizinci saat VAS ortalaması (0,82), PABÜ VAS ortalamasından (3,94) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$).

5. TARTIŞMA

Minimal akımlı anestezi uygulaması, hastaya fizyolojik olarak fayda sunan, ekonomik ve çevresel açıdan önemli kazançları olan, güvenli ve etkili bir anestezi yöntemidir. Modern anestezi makinelerinde, uygun monitörizasyon ile bu teknik geniş bir hasta grubuna kolay ve güvenli bir şekilde uygulanabilir [7-9].

Çalışmamızda sevofluran ile yüksek akımlı ve minimal akımlı anestezi uygulanan hastaların postoperatif süreçlerdeki IL-6, ACTH, kortizol, TAS, TOS, OSI değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da TAS seviyesi başlangıca göre artmış olup, TOS seviyeleri postoperatif altıncı saate kadar arttıktan sonra azalmıştır. ACTH ve kortizol seviyelerinin iki grupta da benzer şekilde azaldığı görüldü. Her iki grupta nöroendokrin stres yanıt baskılanmış olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da cerrahi sonrası IL-6 seviyelerinde artış gözlenmektedir, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Cerrahi lezyona bağlı doku hasarı, hastada endokrin-metabolik fonksiyon ve savunma mekanizmalarında (inflamatuvar, immünolojik) değişikliklere yol açarak katabolizmanın artmasına, immunsupresyon ve postoperatif morbiditenin artmasına neden olur. En uygun anestezi ve cerrahi teknik, özellikle büyük prosedürlerde bu yanıtı modüle edebilmelidir. Çünkü bu tür durumlarda stres yanıtı daha fazla artarak zararlı olabilir ve hasta morbiditesini artırabilir [101].

İnterlökin-6, akut faz yanıtı olarak bilinen sistemik değişiklikleri başlatan ana sitokindir. Cerrahinin başlamasından 30–60 dakika sonra IL-6 seviyeleri artmaya başlar ve bu değişiklik 2–4 saat sonra anlamlı hale gelir. Sitokin üretimi, doku travmasının derecesini yansıtır; dolayısıyla, sitokin salınımı en az invaziv ve travmatik prosedürlerde, en düşük seviyede iken en büyük artış büyük prosedürler sonrasında gözlenir. Bu tür cerrahi girişimler sonrasında sitokin konsantrasyonları yaklaşık 24. saatte en yüksek seviyeye ulaşır ve postoperatif 48–72 saat boyunca yüksek kalır [106].

Sheen ve arkadaşlarının elektif gastrektomilerde desfluran ile yapmış olduğu minimal akım çalışmasında (n=40), hastalar 0,3 L/dk ve 2 L/dk olmak üzere ikiye ayrılarak TNF ve IL-6 parametreleri değerlendirilmiştir. Gruplar arasında TNF ve IL-6 seviyelerinde anlamlı fark bulunmazken, IL-8'deki artışın minimal akım grubunda daha düşük olduğu gözlenmiştir [146]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da IL-6'nın taze gaz akımından etkilenmediği gözlenmiştir.

Orosz ve arkadaşlarının minimal invaziv otorinolarinolojik cerrahilerde (n=15) yapmış olduğu dengeli anestezi çalışmasında, hastalara propofol, fentanil ve sevofluran uygulanmış, intraoperatif ve postoperatif dönemde plazma sitokinleri incelenmiştir. İnterlökin-6 düzeylerinin cerrahiden bir gün sonra belirgin şekilde arttığı, diğer tüm sitokinlerde intraoperatif veya postoperatif dönemde anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir [147]. Çalışmamızdaki IL-6 seviyelerinin her iki grupta da postoperatif on sekizinci saatte artması bu verilerle uyumaktadır. Gruplar arası fark izlenmemişken standart sapmanın büyük olması bireysel inflamatuvar yanıtın kişiden kişiye büyük değişiklik göstermesi ile ilgili olabilir.

Marana ve arkadaşları jinekolojik laparoskopik cerrahide (n=50) desfluran ve sevofluranın intraoperatif ve postoperatif stres hormonları ve inflamatuvar sitokinler üzerindeki etkilerini karşılaştırmıştır. Her iki inhalasyon ajanının da plazmadaki IL-6, CRP ve glukoz seviyeleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır [148]. Bizim çalışmamızın verileri de benzer şekilde IL-6 üzerinde sevofluranın belirgin etkisi olmadığını desteklemektedir.

Cerrahi hasarın, ROS üretiminin artışına ve antioksidan sistemlerin devreye girmesine yol açtığı bilinmektedir [149]. Oksidatif stresin azaltılması intraoperatif komplikasyonların azaltılmasına ve postoperatif iyileşmeye katkıda bulunabilir. Bu nedenle intraoperatif dönemde anestezi ajanlarının oksidan/antioksidan denge üzerine etkisi de kritik bir konu haline gelmiştir.

Vücudun genel oksidan ve antioksidan durumu TAS ve TOS ölçülerek değerlendirilebilir. Anestezinin TAS ve TOS üzerindeki etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızda taze gaz akım miktarının TAS ve TOS üzerindeki etkilerini değerlendirdik ve OSI sonuçlarını hesapladık. Her iki grup arasında antioksidan etkinliğin benzer olduğu, anlamlı istatistiksel bir fark olmadığı gözlemlendi. Her iki grupta da TAS seviyelerinin başlangıca göre operasyon sonunda yükseldiği ve bu yükselmenin postoperatif altıncı saatte de devam ettiği görüldü. Bu sonuçlar sevofluran anestezisinin ön koşullandırma ve son koşullandırma hayvan

modellerinde enfarktüs boyutunu, apoptozu, inflamasyonu, oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığını söyleyen literatür verilerini desteklemektedir [150].

Çiçek ve arkadaşları vertebra cerrahisinde (n=48) sevofluran ve propofolü karşılaştırmıştır. İndüksiyon öncesi ve ekstübasyon sonrası TAS, TOS, OSI, IL-6 değerlerine bakılarak oksidatif stres açısından sevofluranın propofole göre daha olumlu etkileri olduğu tespit edilerek, TOS ve OSI değerlerinin sevofluran grubunda postoperatif süreçte anlamlı şekilde düştüğü gözlemlendi [151]. Benzer şekilde çalışmamızda operasyon sonunda başlangıca göre artmış olan TOS seviyelerinin her iki grupta da postoperatif altıncı saatten sonra azaldığı ve OSI değerlerinde de benzer şekilde postoperatif altıncı saatten sonra düşme olduğu gözlemlendi.

Baysal ve arkadaşlarının pediatrik laparoskopik cerrahilerde yaptığı çalışmada cerrahinin sonundaki TOS değerinin indüksiyon sonrasındaki değere göre anlamlı derecede yüksek ve TAS değerinin ise anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur [149]. Buna karşılık çalışmamızdaki verilere göre; her iki grupta da TAS seviyeleri başlangıca göre operasyon sonunda yükselmiş ve bu yükselme postoperatif altıncı saatte de devam etmiştir. TOS seviyeleri özellikle postoperatif altıncı saatte yükselmiş ancak postoperatif on sekizinci saatte preoperatif seviyeye gerilediği gözlenmiştir. Bu farklılığın nedeni Baysal ve arkadaşlarının çalışmayı pediatrik popülasyonda yapmış olması, MAK değerinin 2,0 de tutulması veya çalışmamızda remifentanil infüzyon kullanmayı tercih etmemiz olabilir.

Kaşıkara ve arkadaşlarının sevofluran ile yaptığı düşük akım çalışmasında (n=99) hastaları 1 L/dk, 2 L/dk ve 4 L/dk olarak üç gruba ayırmış ve tüm hastalardan indüksiyon öncesinde, genel anestezi sonrası 60. dakikada ve postoperatif 2. saatin sonunda alınan kan örneklerinde doğal tiyol, toplam tiyol ve disülfid seviyeleri değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda düşük akımlı sevofluran anestezisinin metabolizma üzerindeki oksidatif yükü azalttığı bulunmuştur [152]. Çalışmamızın verilerinde; başlangıçtaki TOS seviyeleri minimal akım grubunda daha yüksek olmasına rağmen; operasyon sonu, postoperatif altıncı saat ve on sekizinci saatlerde iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Her iki gruptaki TOS seviyelerinde operasyon sonunda benzer şekilde artış görülmüştür. Her iki grupta da TOS ve OSI seviyelerinin postoperatif altıncı saatte pik yaptıktan sonra on sekizinci saate kadar anlamlı şekilde düşerek başlangıç seviyesine gerilediği gözlenmiştir. Bu durum oksidatif stresin normale döndüğünün göstergesi olabilir. Çalışma sonuçları arasındaki

farkın muhtemel nedeni Kaşıkara ve arkadaşlarının anestezi idamesinde N₂O'yi tercih ederken, çalışmamızda remifentanil infüzyonunun kullanılması olabilir.

Cerrahiye bağlı doku hasarı, ACTH ve kortizol salgılanmasının en güçlü aktivatörlerinden biridir. ACTH tarafından uyarılma sonucu, cerrahinin başlamasını takiben kortizol plazma seviyeleri hızla yükselir ve cerrahiden 4-6 saat sonra maksimum seviyeye ulaşır [100].

Marana ve arkadaşlarının jinekolojik laparoskopik cerrahide (n=46) propofol ile total intravenöz anesteziyi (TIVA) ve sevofluran anestezisini karşılaştırdığı çalışmada, TIVA grubunda ACTH, kortizol, GH, epinefrin ve norepinefrin seviyeleri preoperatif değerlere kıyasla anlamlı şekilde azalırken, sevofluran grubunda arttığı bildirilmiştir [10]. Bizim çalışmamızda ise farklı olarak her iki grupta postoperatif ACTH ve kortizolün anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Çalışma sonuçları arasındaki farkın muhtemel nedeni çalışmamızda seçilen popülasyonun minimal invaziv bir cerrahide geçirmiş olması ve tüm hastalara deksametazon uygulanması olabilir. Ayrıca çalışmamızda iki grup arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi.

Erdem ve arkadaşlarının intrakranial cerrahilerde (n=60) sevofluran ve izofluranı karşılaştırdığı çalışmada, postoperatif ACTH ve kortizol yüksek bulunmuştur [153]. Farklı olarak çalışmamızda sevofluranın minimal akım ve yüksek akım grubunda ACTH ve kortizolü etkili şekilde baskıladığı gözlemlendi. Bu farklılığın nedeni intrakranial cerrahilerde hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın etkilenmesi sonucu olabilir.

Opioidler, cerrahi stimulusla somatik yanıtları ve otonomik sinir sistemini bloke etmek için dengeli anestezide gereken analjeziyi sağlar. Bu yüzden opioidler, cerrahi stresi azaltmak yoluyla cerrahi esnasında hemodinamik stabilitenin idamesine yardımcı olurlar. Kısa ve hızlı etkili bir opioid olan remifentanil hasta ihtiyacına göre titre edilebilir ve kombinasyonlarla kullanılabilir [96].

Cerrahi uyarılara karşı sempatik adrenerjik yanıt, klinik olarak hipertansiyon, artmış kalp hızı ve vücut sıcaklığı ile kendini gösterir. Opioidlerin sempatik adrenerjik yanıtı baskıladığı [100], cerrahi işlem sırasında hipotalamik-hipofiz-adrenal aksı baskılayarak stres yanıtını kısmen kontrol edebildiği gösterilmiştir [154]. Çalışmamızdaki hastaların tümüne idame anestezik olarak remifentanil infüzyon uygulanması nöroendokrin stres yanıtın baskılanmasına katkı sağlamış olabilir. Bu durum, remifentanilin perioperatif dönemde stres yanıtı modüle edici etkisini destekleyen önceki çalışmalarla uyumludur.

Sevofluran ve izofluran gibi inhaler anesteziğin düşük akımda kullanımı, hemodinamik stabiliteye katkıda bulunur [155]. Sijerčić ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük akımlı anestezinin hemodinamiyi ve anestezi derinliğini etkili bir şekilde sağladığı Bispektral İndeks (BIS) değerleri ile gösterilmiştir [156]. Çalışmamızda tüm hastalarda sevofluran ve remifentanil infüzyonu kullanılarak anestezi yönetimi standart tutuldu. Çalışmamızın verilerinde; KAH, OAB ve SpO₂ açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durum bize minimal akımlı anestezinin hemodinamik stabilite sağlama açısından en az yüksek akım kadar etkin olduğunu söylemektedir. Ayrıca çalışmamızın yapıldığı septorinoplasti operasyonunda kontrollü hipotansif anestezi uygulandığı için tüm hastalarda indüksiyondan operasyon sonuna kadar olan KAH ve OAB ortalamaları postoperatif döneme göre daha düşük seyretmiştir.

Kleemann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük taze gaz akımında solunan gazların vücut sıcaklığı ve nemi koruma üzerindeki faydalarını göstermiştir [73]. Farklı taze gaz akımlarını karşılaştırırken, minimal akım tekniğinin (0,5 L/dk) anestezi sistemlerindeki gazların ısı (28–32°C) ve nem (20–27 mg H₂O/L) koşullarını iyileştirdiğini rapor etmiştir [74]. Çalışmamızın verilerine göre minimal akım ve yüksek akım grubu arasında aksiller bölgeden ölçülen vücut sıcaklığı açısından anlamlı fark izlenmedi. Çalışmalar arasındaki farkın muhtemel nedeni Kleemann ve arkadaşlarının aksine çalışmamızda gaz analizörü ile solutulan havanın sıcaklığı değil, aksiller bölgeden vücut sıcaklığının ölçülmesi olabilir.

End-tidal karbondioksit monitörizasyonu, anestezi ve kritik bakımda standart bir uygulama haline gelmiştir [157]. Minimal akımlı anestezi sırasında karbondioksit absorbanı daha hızlı tükenir. Bu nedenle mutlaka anestezi cihazında gaz analizörü olmalı ve EtCO₂ ve FiCO₂ yakından takip edilmelidir. Şakar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük akımlı ve yüksek akımlı anestezi grubunda EtCO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmemiştir [158]. Çalışmamızda, cerrahi alan kalitesi üzerine olan etkisi [159] nedeniyle tüm hastalarda EtCO₂ 28-32 arasında olacak şekilde solunum sayısı ayarlandı ve operasyon süresince revize edildi. FiCO₂ ve EtCO₂ yakın takip edilerek absorbanların vaka başlamadan değişimi sağlandı.

Tomatır ve arkadaşları Ohmeda OA V 7710 cihazı ile 0,5 L/dk taze gaz akımı kullanarak, gerçekleştirdikleri bir çalışmada yüksek akımdan minimal akıma geçerken hava yolu basıncının yükseldiğini ve dakika volümünün %23 oranında düştüğünü ve bu nedenle yeterli dakika volümü sağlamak için tidal volümü yeniden ayarladıklarını

bildirmişlerdir [160]. Çalışmamızda Datex Ohmeda Avance modeli cihaz kullandık ve yüksek akımdan düşük akıma geçerken tidal volümü yeniden ayarlamamıza gereksinim olmadı. Bunun anestezi makinalarının teknik özellikleriyle ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Döğer ve arkadaşları laparoskopik kolesistektomilerdeki (n=60) yaptıkları çalışmada düşük akımlı sevofluran anestezisinin pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmıştır. Yüksek akım ve düşük akım grubu arasında KAH, OAB, SpO₂ ve EtCO₂ açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki grupta da pulmoner fonksiyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir [161]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KAH, OAB, SpO₂ ve hipoksi, bronkospazm gibi pulmoner komplikasyonlar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Yapılan çalışmalar desfluran ve sevofluran ile uygulanan düşük ve minimal akımlı anestezi tekniklerinin yüksek akımlı anesteziye kıyasla ekonomik tasarruf, çevresel güvenlik ve gelişmiş hasta bakımı ile sonuçlandığını göstermektedir [64]. Elmacıoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (n=90) minimal akımlı anestezinin hemodinamik stabiliteyi sağlarken, anestezi ajan tüketimini anlamlı şekilde azalttığını raporlamıştır [162, 163]. Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak, minimal akımlı anestezinin, anestezi ajan tüketimini yüksek akıma kıyasla oldukça azalttığı gözlenmiştir.

Cerrahiye stres yanıtlarının engellenmesi en çok lokal anesteziyle nöral blokajda görülür. Bireysel çalışmalar, nöral blokaj kullanılarak analjezi sağlanmasının belirli organ sistemlerindeki fizyolojik değişkenlerde iyileşmelere yol açtığını göstermektedir. Ayrıca, rejyonel anestezi teknikleri ve lokal anesteziyle cerrahiye verilen stres yanıtını baskılamada başarılı olduğu bildirilmektedir [100, 164-166]. Çalışmamızda cerrahi ekip tarafından insizyon öncesi kanama kontrolü için yapılan lidokain+adrenalin uygulamasının stres yanıtı baskılamada etkili olduğu düşünülebilir.

Krog ve arkadaşlarının çalışmasında laparoskopik aorto-bifemoral bypass uygulanan hastalarda kortizol ve ACTH seviyelerinin açık cerrahi uygulanan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Laparoskopik yöntemle ameliyat edilen hastaların, açık cerrahiye kıyasla postoperatif hormonal homeostaza daha erken ulaştığı tespit edilmiştir [167]. Bu bulgular, minimal invaziv cerrahinin cerrahi strese karşı hormonal yanıtı azalttığını göstermektedir. Çalışmamızda tercih ettiğimiz

septorinoplasti operasyonu da minimal invaziv cerrahi sayılabileceğinden postoperatif ortaya çıkan nöroendokrin stres yanıtına katkısının daha düşük olması ve ortaya çıkan nöroendokrin stres yanıtının anesteziyle daha çok ilişkilendirilmesi mümkündür.

Literatürde sevofluran, desfluran ve izofluran ile yapılan düşük akım çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalar içinde oksidan-antioksidan etkilerini karşılaştıran yayın bulunsa da sevofluran anestezisinde minimal akım uygulamasının oksidatif ve nöroendokrin stres yanıtı üzerine etkisini değerlendiren bir yayına rastlamadık. Ayrıca çalışmamız minimal invaziv cerrahi olan septorinoplasti cerrahisinde yapıldığı için anestezi etkisini daha net görmek mümkün olabilir.

Oksidatif ve nöroendokrin stres, postoperatif iyileşme sürecini etkileyen önemli faktörlerdir. Çalışmamızda; sevofluran ile uygulanan minimal akım ve yüksek akım kıyaslandığında, cerrahi ve anestezinin sebep olduğu oksidatif ve nöroendokrin stres yanıtına karşı benzer etkiye sahip olduklarını ve hemodinamik parametrelerde herhangi bir farklılık olmadığını gözlemledik. Dolayısıyla minimal akımlı anestezinin güvenle kullanılabileceği kanaatindeyiz.

6. LİMİTASYONLAR

Çalışmamız genç ve sağlıklı sayılan (ASA I–II) hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Yaş ile cerrahi ve anesteziye verilen oksidan/antioksidan, hormonal ve inflamatuvar cevap değişebileceğinden elde edilen sonuçlar genel popülasyona genellenemeyebilir.

Bir diğer kısıtlamamız sigaranın inflamatuvar mediatörler üzerindeki etkisi olabilir. Çalışmamızda sigara içen/içmeyen oranları her grupta dengeli dağılması nedeniyle sonuçları etkilememiştir. Ancak antioksidan sistemler sigara içen kişilerde farklı çalışabilir. Bu nedenle, ilerleyen çalışmalarda bunun göz önüne alınması daha doğru olacaktır.

Çalışmamız biyokimyasal sonuçlara odaklanmış olup bilişsel fonksiyonlar ve derlenme kalitesi değerlendirilmemiştir. Perioperatif yakın kızılötesi spektroskopi kullanılmasının ve postoperatif dönemde bilişsel fonksiyonların incelenmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tüm hastaların FiO_2 değerleri hiperoksiden koruma amaçlı %50'nin altında takip edildi. Ancak kan gazı ile invaziv PaO_2 'nin değerlendirilmemiş olması ayrıca kısıtlamalarımızdan biri olabilir.

Kısıtlamalarımızdan bir diğeri, anestezi derinliğinin takibinde Bispektral indeks (BİS) kullanamamış olmamız. Septorinoplasti estetik bir operasyon olarak yapılmaktadır ve BİS probunun yerleştirilmesi cerrah tarafından anatomik değerlendirmeyi etkileyeceği için çalışmamızda kullanamadık. İlerleyen çalışmalarda farklı cerrahi tiplerinde BİS kullanılmasının bu konuya katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

7. SONUÇ

Çalışmamızda, gruplar arasında incelenen laboratuvar parametreleri olan IL-6, ACTH, kortizol, TAS ve TOS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu bulgu, minimal akım ve yüksek akım ile uygulanan sevofluran anestezisinin oksidatif stres ve nöroendokrin yanıt üzerindeki etkilerinin benzer olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, hastaların hemodinamik verileri incelendiğinde, kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) değerlerinin her iki grupta da benzer olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, cerrahi saha kanama miktarlarında da anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tüm bu verilere göre, cerrahi stres ve anestezisyeye bağılı gelişen oksidatif ve nöroendokrin stres yanıt açısından minimal akım ve yüksek akım sevofluran kullanımı birbirine benzer etkiye sahiptir. Sonuç olarak, anestezi yönetiminde minimal akım veya yüksek akım tercih edilmesinin, hastaların biyokimyasal ve hemodinamik parametreleri üzerinde belirgin bir farklılığa yol açmadığı görülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Butterworth, J.F., D.C. Mackey, and W. J.D., *İnhalasyon Anestezikleri*, in *Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji*, B. Işık, Editor. 2024, Güneş Tıp Kitapevleri. p. 161-162.
2. Cusack, B. and D.J. Buggy, *Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response*. BJA Education, 2020. **20**(9): p. 321-328.
3. Altan, N., A. Sepici Dinçel, and C. Koca, *Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres*. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem] 2006. **31**(2): p. 51-56.
4. Epstein, R.H., et al., *Economic and Environmental Considerations During Low Fresh Gas Flow Volatile Agent Administration After Change to a Nonreactive Carbon Dioxide Absorbent*. Anesth Analg, 2016. **122**(4): p. 996-1006.
5. Foldes, F.F., A.J. Ceravolo, and S.L. Carpenter, *The administration of nitrous oxide-oxygen anesthesia in closed systems*. Ann Surg, 1952. **136**(6): p. 978-81.
6. Virtue, R.W., *Minimal-flow nitrous oxide anesthesia*. Anesthesiology, 1974. **40**(2): p. 196-8.
7. Baum, J.A. and A.R. Aitkenhead, *Low-flow anaesthesia*. Anaesthesia, 1995. **50 Suppl**: p. 37-44.
8. Suttner, S. and J. Boldt, *Low-Flow Anaesthesia*. Pharmacoeconomics, 2000. **17**: p. 585-590.
9. Upadya, M. and P. Saneesh, *Low-flow anaesthesia – underused mode towards “sustainable anaesthesia”*. Indian Journal of Anaesthesia, 2018. **62**: p. 166-172.
10. Marana, E., et al., *Neuroendocrine stress response in gynecological laparoscopy: TIVA with propofol versus sevoflurane anesthesia*. Journal of clinical anesthesia, 2010. **22** 4: p. 250-255.
11. Ledowski, T., et al., *Neuroendocrine Stress Response and Heart Rate Variability: A Comparison of Total Intravenous Versus Balanced Anesthesia*. Anesthesia & Analgesia, 2005. **101**: p. 1700-1705.

12. *General Anesthesia. BASIC Essentials*, 2018.
13. Brown, E.N., R. Lydic, and N.D. Schiff, *General anesthesia, sleep, and coma*. N Engl J Med, 2010. **363**(27): p. 2638-50.
14. Miller, A.L., D. Theodore, and J. Widrich, *Inhalational Anesthetic*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

15. JC, V., *History of Anesthesiology*. Principles of Anesthesiology. 1993, Principles of Anesthesiology: Lea & Febiger, Philadelphia. 3-28.
16. Alkış, N., *Anestezi Tarihi*. Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2000. **Cilt 1**: p. 39 - 42.
17. FORMAN, S.A. and Y. ISHIZAWA, *İnhalasyon Anesteziklerinin Alımı, Dağılımı, Metabolizması ve Toksisitesi*. 9 ed. Miller Anestezi, ed. M.A. Gropper. 2023, İstanbul, Türkiye: Elsevier Limited.
18. Kennedy, R., *A Second Look at the Second Gas Effect*. Anesthesiology, 2018.
19. Peyton, P., et al., *End-tidal to Arterial Gradients and Alveolar Deadspace for Anesthetic Agents*. Anesthesiology, 2020. **133** **3**: p. 534-547.
20. Peyton, P., *Gas Phase Diffusion Does Not Limit Lung Volatile Anesthetic Uptake Rate*. Anesthesiology, 2022. **137**: p. 176-186.
21. Kharasch, E.D., *Biotransformation of Sevoflurane*. Anesthesia & Analgesia, 1995. **81**(6S): p. 27S-38S.
22. Baumgardner, J., et al., *Effect of Global Ventilation to Perfusion Ratio, for Normal Lungs, on Desflurane and Sevoflurane Elimination Kinetics*. Anesthesiology, 2021. **135**: p. 1042-1054.
23. Perouansky, M., et al., *İnhalasyon Anestezikleri: Etki Mekanizmaları*, in *Miller Anesthesia*, M.A. Gropper, Editor. 2020, Elsevier. p. 487-506.
24. Brown, E.N., K.J. Pavone, and M. Naranjo, *Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice*. Anesth Analg, 2018. **127**(5): p. 1246-1258.
25. Guedel, A.E., *Inhalation Anesthesia: A Fundamental Guide*. Anesthesia & Analgesia, 1937. **16**(2): p. 119-120.

26. Woodbridge, P.D., *Changing concepts concerning depth of anesthesia*. *Anesthesiology*, 1957. **18**(4): p. 536-50.
27. Eger, E.I., 2nd, L.J. Saidman, and B. Brandstater, *Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency*. *Anesthesiology*, 1965. **26**(6): p. 756-63.
28. Quasha, A.L., E.I. Eger, 2nd, and J.H. Tinker, *Determination and applications of MAC*. *Anesthesiology*, 1980. **53**(4): p. 315-34.
29. Aranake, A., G.A. Mashour, and M.S. Avidan, *Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility*. *Anaesthesia*, 2013. **68**(5): p. 512-22.
30. Lobo, S.A., et al., *Minimum Alveolar Concentration*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

31. Eger, E.I., 2nd, *Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake*. *Anesth Analg*, 2001. **93**(4): p. 947-53.
32. Brown, B., Jr., *Sevoflurane: introduction and overview*. *Anesth Analg*, 1995. **81**(6 Suppl): p. S1-3.
33. *Sevoflurane*. *Reactions Weekly*, 1996. **626**: p. 11.
34. De Hert, S. and A. Moerman, *Sevoflurane*. F1000Research, 2015. **4**.
35. Yasuda, N., et al., *Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans*. *Anesth Analg*, 1991. **72**(3): p. 316-24.
36. Sigston, P.E., et al., *Rapid inhalation induction in children: 8% sevoflurane compared with 5% halothane*. *Br J Anaesth*, 1997. **78**(4): p. 362-5.
37. Kharasch, E.D., et al., *Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation*. *Anesthesiology*, 1995. **82**(6): p. 1379-88.
38. Holaday, D.A. and F.R. Smith, *Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers*. *Anesthesiology*, 1981. **54**(2): p. 100-6.
39. Sondekoppam, R.V., et al., *The impact of sevoflurane anesthesia on postoperative renal function: a systematic review and meta-analysis of*

randomized-controlled trials. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie, 2020. **67**(11): p. 1595-1623.

40. Kharasch, Evan D., et al., *Influence of Sevoflurane on the Metabolism and Renal Effects of Compound A in Rats*. Anesthesiology, 2005. **103**(6): p. 1183-1188.
41. Gentz, B.A. and T.P. Malan, *Renal Toxicity with Sevoflurane*. Drugs, 2001. **61**(15): p. 2155-2162.
42. Maekawa, T., et al., *Local cerebral blood flow and glucose utilization during isoflurane anesthesia in the rat*. Anesthesiology, 1986. **65**(2): p. 144-51.
43. Patel, P.M., J.C. Drummond, and B.P. Lemkuil, *Serebral Fizyoloji ve Anestezik İlaçların Etkileri*, in *Miller Anesthesia*, M.A. Gropper, Editor. 2020, Elsevier p. 311-313.
44. Conzen, P.F., et al., *Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane*. Anesth Analg, 1995. **81**(3): p. 569-75.
45. De Hert, S. and A. Moerman, *Sevoflurane*. F1000Res, 2015. **4**(F1000 Faculty Rev): p. 626.
46. Frink, Edward J., Jr., et al., *The Effects of Sevoflurane, Halothane, Enflurane, and Isoflurane on Hepatic Blood Flow and Oxygenation in Chronically Instrumented Greyhound Dogs*. Anesthesiology, 1992. **76**(1): p. 85-90.
47. Beck-Schimmer, B., et al., *Sevoflurane Protects Hepatocytes From Ischemic Injury by Reducing Reactive Oxygen Species Signaling of Hepatic Stellate Cells: Translational Findings Based on a Clinical Trial*. Anesthesia & Analgesia, 2018. **127**(4): p. 1058-1065.
48. Vanlinthout, L.E., et al., *Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium*. British Journal of Anaesthesia, 1996. **76**(3): p. 389-395.
49. Kim, Y.B., et al. *Effects of Sevoflurane and Adenosine Receptor Antagonist on the Sugammadex-Induced Recovery from Rocuronium-Induced Neuromuscular Blockade: An Ex-vivo Study*. 2020.
50. Butterworth, J.E., D.C. Mackey, and J.D. Wasnick, *Anestezi İş İstasyonu*, in *Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji*, B. Işık, Editor. 2024, Güneş Tıp Kitabevleri. p. 61-62.

51. Kundra, P., S. Goswami, and A. Parameswari, *Advances in vaporisation: A narrative review*. Indian Journal of Anaesthesia, 2020. **64**(3): p. 171-180.
52. BAUM, J.A., *Solutma sistemleri*. Düşük Akımlı Anestezi. 2002: Nobel Tıp Kitapevleri,.
53. Kaul, T.K. and G. Mittal, *Mapleson's Breathing Systems*. Indian J Anaesth, 2013. **57**(5): p. 507-15.
54. Baum, J., *Solutma sistemleri teknik özellikleri ve işlevleri in Düşük Akımlı Anestezi*. 2002, Nobel Tıp Kitapevleri,: İstanbul, Türkiye. p. 2-17,.
55. Kadim, M.Y., et al., *Evaluation of a small soda lime canister in a to-and-fro system*. Anaesthesia, 1991. **46**(11): p. 952-6.
56. Butterworth JE, Mackey DC, and W. JD, *Solunum Sistemleri*, in *Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji.*, Işık B, Editor. 2024, Güneş Tıp Kitapevleri. p. 41-42.
57. Gurudatt, C., *The basic anaesthesia machine*. Indian J Anaesth, 2013. **57**(5): p. 438-45.
58. Schober, P. and S.A. Loer, *Closed system anaesthesia--historical aspects and recent developments*. Eur J Anaesthesiol, 2006. **23**(11): p. 914-20.
59. da Silva, J., W. Mapleson, and M. Vickers, *Quantitative study of Lowe's square-root-of-time method of closed-system anaesthesia*. British journal of anaesthesia, 1997. **79**(1): p. 103-112.
60. Feldman, J.M., *Managing fresh gas flow to reduce environmental contamination*. Anesth Analg, 2012. **114**(5): p. 1093-101.
61. Murray, J.M., et al., *Amsorb: a new carbon dioxide absorbent for use in anesthetic breathing systems*. Anesthesiology, 1999. **91**(5): p. 1342-8.
62. BAUM, J.A. and A.R. AITKENHEAD, *Low-flow anaesthesia*. Anaesthesia, 1995. **50**(s10): p. 37-44.
63. Waters, R.M., *Clinical Scope and Utility of Carbon Dioxid Filtration in Inhalation Anesthesia*. *. Anesthesia & Analgesia, 1924. **3**(1): p. 20-22.
64. Chowdappa, G.K., et al., *Precision in practice: An audit study on low-flow anesthesia techniques with desflurane and sevoflurane for cost-effective and sustainable care*. Saudi J Anaesth, 2024. **18**(3): p. 388-394.

65. Gelb, A.W., et al., *World Health Organization-World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) International Standards for a Safe Practice of Anesthesia*. *Anesthesia & Analgesia*, 2018. **126**(6): p. 2047-2055.
66. CEN, C.E.d.N., *Anaesthetic workstations and their modules - Particular requirements*. 1998, Comite Europeen de Normalisation: Brussels.
67. Baxter, A.D., *Low and minimal flow inhalational anaesthesia*. *Can J Anaesth*, 1997. **44**(6): p. 643-52; quiz 652-3.
68. Baum, J., *Klinik uygulamada düşük akımlı anestezi*. *Düşük Akımlı Anestezi*. 2002, İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitapevleri.
69. Antunes, M.B. and N.A. Cohen, *Mucociliary clearance—a critical upper airway host defense mechanism and methods of assessment*. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2007. **7**(1): p. 5-10.
70. Ledowski, T., A. Manopas, and S. Lauer, *Bronchial mucus transport velocity in patients receiving desflurane and fentanyl vs. sevoflurane and fentanyl*. *European journal of anaesthesiology*, 2008. **25**(9): p. 752-755.
71. *Technology Insights for low-and minimal-flow anesthesia*. 2018.
72. Branson, R., et al., *American association for respiratory care clinical practice guidelines: Humidification during mechanical ventilation*. *Respir. Care*, 1992. **37**: p. 887-890.
73. Kleemann, P.P., B.K. Schickel, and J.-P.A. Jantzen, *Heated breathing tubes affect humidity output of circle absorber systems*. *Journal of Clinical Anesthesia*, 1993. **5**(6): p. 463-467.
74. Kleemann, P., *Humidity of anaesthetic gases with respect to low flow anaesthesia*. *Anaesthesia and intensive care*, 1994. **22**(4): p. 396-408.
75. Bilgi, M., et al., *Comparison of the effects of low-flow and high-flow inhalational anaesthesia with nitrous oxide and desflurane on mucociliary activity and pulmonary function tests*. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*, 2011. **28**(4): p. 279-283.
76. Bengtson, J., A. Bengtson, and O. Stenqvist, *The circle system as a humidifier*. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 1989. **63**(4): p. 453-457.
77. Begashvili, I., *Minimal fresh gas flow anesthesia*. 2019. **4**: p. 15-22.
78. Gürsul, B., et al., *The effect of minimal-flow inhalational anesthesia on peak expiratory flow rate*.

79. Edmonds, A., et al., *Evidence-Based Project: Cost Savings and Reduction in Environmental Release With Low-Flow Anesthesia*. AANA journal, 2021. **89** 1: p. 27-33.
80. Moody, A.E., B.D. Beutler, and C.E. Moody, *Predicting cost of inhalational anesthesia at low fresh gas flows: impact of a new generation carbon dioxide absorbent*. Med Gas Res, 2020. **10**(2): p. 64-66.
81. Nolan, B.C., et al., *Promoting behavioural change by educating anaesthetists about the environmental impact of inhalational anaesthetic agents: A systematic review*. Anaesth Intensive Care, 2024: p. 310057x241263113.
82. Brattwall, M., et al., *Brief review: theory and practice of minimal fresh gas flow anesthesia*. Can J Anaesth, 2012. **59**(8): p. 785-97.
83. Tomatır, E., C. Sabuncu, and Y. Şentürk, *İnhalasyon anesteziinde güncel yöntem: Kapalı devre*. Anestezi dergisi, 1997. **5**: p. 95-100.
84. Baum, J., *Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezi kural ve uygulama*. Düşük Akımlı Anestezi. 2002, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
85. Baum, J., *Düşük akımlı anestezi hastası güvenliği*, in *Düşük Akımlı Anestezi*. 2002, Nobel Tıp Kitapevleri: İstanbul, Türkiye. p. 191-214.
86. Kurwe, M.S., et al., *Effect of real-time oxygen consumption versus fixed flow-based low flow anesthesia on oxygenation and perfusion: a randomized, single-blind study*. Med Gas Res, 2024. **14**(3): p. 108-114.
87. Chernii, V. and I. Shtompel, *Non-invasive control of oxygen consumption during inhalation anesthesia of antireflux laparoscopic interventions by the method of Minimal flow*. Pathologia, 2020.
88. Wetz, A., et al., *End-tidal control vs. manually controlled minimal-flow anesthesia: a prospective comparative trial*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2017. **61**.
89. Baum, J.A., *Hasta güvenliği*, in *Düşük Akımlı Anestezi*. 2002, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. p. 193.
90. Berntman, L., H. Luttrupp, and O. Werner, *Mechanical ventilation during low-flow anaesthesia. Experience with an alternative to the bag-in-bottle*. Anaesthesia, 1990. **45**.

91. Schober, P. and S. Loer, *Closed system anaesthesia—historical aspects and recent developments*. European journal of anaesthesiology, 2006. **23**(11): p. 914-920.
92. Bengtson, J., et al., *Low-flow anaesthesia does not increase the risk of microbial contamination through the circle absorber system*. Acta anaesthesiologica scandinavica, 1989. **33**(1): p. 89-92.
93. Kumar, A.Y., et al., *Inspiratory valve malfunction in a circle system: pitfalls in capnography*. Canadian journal of anaesthesia, 1992. **39**: p. 997-999.
94. Silva, G.N., et al., *Neuroinflammatory Approach to Surgical Trauma: Biomarkers and Mechanisms of Immune and Neuroendocrine Responses*. J Pers Med, 2024. **14**(8).
95. Page, A.J., et al., *Enhanced recovery after surgery protocols for open hepatectomy—physiology, immunomodulation, and implementation*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015. **19**(2): p. 387-399.
96. Ergen, M., et al., *The effects of fentanyl and remifentanyl on the surgical stress response in patients undergoing cholecystectomy operation with sevoflurane anaesthesia*. Med Bull Sisli Etfal Hosp, 2007. **41**(1): p. 28-35.
97. Burford, N.G., N.A. Webster, and D. Cruz-Topete, *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of glucocorticoids in the cardiovascular system*. International journal of molecular sciences, 2017. **18**(10): p. 2150.
98. Dobson, G.P., *Trauma of major surgery: A global problem that is not going away*. Int J Surg, 2020. **81**: p. 47-54.
99. Curry, N. and K. Brohi. *Surgery in traumatic injury and perioperative considerations*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2020. Thieme Medical Publishers.
100. Desborough, J.P., *The stress response to trauma and surgery*. BJA: British Journal of Anaesthesia, 2000. **85**(1): p. 109-117.
101. Alsina, E., et al., *The effects of sevoflurane or remifentanil on the stress response to surgical stimulus*. Curr Pharm Des, 2014. **20**(34): p. 5449-68.
102. Kehlet, H., *The surgical stress response: should it be prevented?* Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie, 1991. **34**(6): p. 565-567.
103. Chrousos, G., *The role of stress and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target*

- tissue-related causes*. International Journal of Obesity, 2000. **24**(2): p. S50-S55.
104. Alazawi, W., et al., *Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact*. Annals of surgery, 2016. **264**(1): p. 73-80.
 105. Golubovska, I. and I. Vanags, *Anaesthesia and Stress Response to Surgery*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences., 2008. **62**(4-5): p. 141-147.
 106. Sheeran, P. and G. Hall, *Cytokines in anaesthesia*. British journal of anaesthesia, 1997. **78**(2): p. 201-219.
 107. Margraf, A., et al., *Systemic inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection*. Anesthesia & Analgesia, 2020. **131**(6): p. 1693-1707.
 108. Floras, T., et al., *The growth endocrine axis and inflammatory responses after laparoscopic cholecystectomy*. Hormones, 2016. **15**(1): p. 73-80.
 109. Zhou, D., et al., *Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Endocrinology, 1993. **133**(6): p. 2523-2530.
 110. Barman, S.M., *2019 Ludwig Lecture: Rhythms in sympathetic nerve activity are a key to understanding neural control of the cardiovascular system*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2020. **318**(2): p. R191-R205.
 111. Prete, A., et al., *The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis*. Clinical Endocrinology, 2018. **89**(5): p. 554-567.
 112. Walker, J.J., J.R. Terry, and S.L. Lightman, *Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 2010. **277**(1688): p. 1627-1633.
 113. Khoo, B., et al., *Redefining the stress cortisol response to surgery*. Clinical endocrinology, 2017. **87**(5): p. 451-458.
 114. Phaniendra, A., D.B. Jestadi, and L. Periyasamy, *Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases*. Indian J Clin Biochem, 2015. **30**(1): p. 11-26.
 115. Rahman, T., et al., *Oxidative stress and human health*. Advances in bioscience and biotechnology, 2012. **3**(07): p. 997-1019.

116. Rosenfeldt, F., et al., *Oxidative stress in surgery in an ageing population: Pathophysiology and therapy*. *Experimental Gerontology*, 2013. **48**(1): p. 45-54.
117. Garrido, N., et al., *Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility*. *Asian J Androl*, 2004. **6**(1): p. 59-65.
118. Finkel, T., *Signal transduction by reactive oxygen species*. *J Cell Biol*, 2011. **194**(1): p. 7-15.
119. Asmat, U., K. Abad, and K. Ismail, *Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review*. *Saudi pharmaceutical journal*, 2016. **24**(5): p. 547-553.
120. Lévy, E., et al., *Causative Links between Protein Aggregation and Oxidative Stress: A Review*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019. **20**(16): p. 3896.
121. Grimsrud, P.A., et al., *Oxidative Stress and Covalent Modification of Protein with Bioactive Aldehydes**. *Journal of Biological Chemistry*, 2008. **283**(32): p. 21837-21841.
122. Aramouni, K., et al., *Biochemical and cellular basis of oxidative stress: Implications for disease onset*. *J Cell Physiol*, 2023. **238**(9): p. 1951-1963.
123. Kangralkar, V., S.D. Patil, and R. Bandivadekar, *Oxidative stress and diabetes: a review*. *Int J Pharm Appl*, 2010. **1**(1): p. 38-45.
124. Panov, A., *[Perhydroxyl Radical (HO_2^{\bullet}) as Inducer of the Isoprostane Lipid Peroxidation in Mitochondria]*. *Molekuliarnaia biologii*, 2018. **52** **3**: p. 347-359.
125. Kehrer, J., *The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity*. *Toxicology*, 2000. **149** **1**: p. 43-50.
126. Ofoedu, C., et al., *Hydrogen Peroxide Effects on Natural-Sourced Polysacchrides: Free Radical Formation/Production, Degradation Process, and Reaction Mechanism—A Critical Synopsis*. *Foods*, 2021. **10**.
127. Sies, H., *Biochemistry of Oxidative Stress*. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1986. **25**(12): p. 1058-1071.
128. Maritim, A.C., R.A. Sanders, and J.B. Watkins, 3rd, *Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review*. *J Biochem Mol Toxicol*, 2003. **17**(1): p. 24-38.
129. Tarpey, M.M., D.A. Wink, and M.B. Grisham, *Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo*

- considerations*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004. **286**(3): p. R431-44.
130. Prior, R.L. and G. Cao, *In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods*. Free Radical Biology and Medicine, 1999. **27**(11): p. 1173-1181.
131. Erel, O., *A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status*. Clinical Biochemistry, 2005. **38**(12): p. 1103-1111.
132. Cecchini, S. and F. Fazio, *Assessment of total (anti)oxidant status in goat kids*. Arch. Anim. Breed., 2021. **64**(1): p. 139-146.
133. Tantri, A.R., et al., *Comparison of postoperative IL-6 and IL-10 levels following Erector Spinae Plane Block (ESPB) and classical Thoracolumbar Interfascial Plane (TLIP) block in a posterior lumbar decompression and stabilization procedure: a randomized controlled trial*. BMC anesthesiology, 2023. **23**(1): p. 13.
134. Erel, O., *A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status*. Clin Biochem, 2005. **38**(12): p. 1103-11.
135. Erel, O., *A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation*. Clinical biochemistry, 2004. **37**(4): p. 277-285.
136. Karabey, T. and H. Özveren, *Ağrı Yönetiminin Köşe Taşı: Ağrı Değerlendirmesi ve Hemşirelik*. TOGÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, 2025. **5**(1): p. 91-111.
137. Laboratory, B.T., *Interleukin-6 (IL-6) ELISA Kit Kullanım Kılavuzu*. 2024: Shanghai, Çin.
138. Diagnostics, R.-A., *Total Antioxidant Status (TAS) Kit Kullanım Kılavuzu*. 2025: Gaziantep, Türkiye.
139. Diagnostics, R.-A., *Total Oxidant Status (TOS) Kit Kullanım Kılavuzu*. 2025: Gaziantep, Türkiye.
140. Sánchez-Rodríguez, M. and V. Mendoza-Núñez, *Oxidative Stress Indexes for Diagnosis of Health or Disease in Humans*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019. **2019**.
141. Tardo, A., et al., *Feline plasma adrenocorticotrophic hormone: validation of a chemiluminescent assay and concentrations in cats with hypercortisolism*,

primary hypoadrenocorticism and other diseases. Journal of Feline Medicine and Surgery, 2020. **23**: p. 67-73.

142. Healthineers, S., *IMMULITE 2000 ACTH Test Kit User Manual.* 2023: Erlangen, Germany.
143. Kim, H.T., E. Jin, and M.-H. Lee, *Portable Chemiluminescence-Based Lateral Flow Assay Platform for the Detection of Cortisol in Human Serum.* Biosensors, 2021. **11**.
144. Healthineers, S., *Atellica IM Cortisol (Cor) Kullanım Kılavuzu.* 2024: Erlangen, Almanya.
145. Karacaer, F., et al., *The anti-inflammatory and antioxidant effects of propofol and sevoflurane in children with cyanotic congenital heart disease.* Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2023. **37**(1): p. 65-72.
146. Sheen, M., et al., *Comparing the effects of minimal low-flow desflurane with that of semi-close high flow desflurane on perioperative cytokine response in patients undergoing gastrectomy.* Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists, 2006. **44** **1**: p. 5-10.
147. Orosz, J., et al., *Cytokine Profile in Patients Undergoing Minimally Invasive Surgery with Balanced Anesthesia.* Inflammation, 2012. **35**: p. 1807-1813.
148. Marana, E., et al., *Desflurane versus sevoflurane: a comparison on stress response.* Minerva anesthesiologica, 2013. **79** **1**: p. 7-14.
149. Baysal, Z., et al., *Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery.* Journal of pediatric surgery, 2009. **44**(7): p. 1367-1370.
150. Nasiri-Valikboni, A., et al., *Protective effect of sevoflurane on myocardial ischemia-reperfusion injury: a systematic review and meta-analysis.* International journal of surgery, 2024.
151. Çiçek, A., et al., *Vertebra cerrahisinde uygulanan total intravenöz ve inhalasyon anestezisinin oksidatif stres ve inflamasyon markerleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması.* 2012. **9**: p. 47-54.
152. Kaşıkara, H., et al., *The effect of low flow anesthesia with sevoflurane on oxidative status: A prospective, randomized study.* Saudi Med J, 2022. **43**(3): p. 227-235.

153. Erdem, V.M., H.E. Sayan, and S.G. Korfali, *Comparison of the effects of isoflurane and sevoflurane on surgical stress in intracranial tumor surgery*. The European Research Journal, 2021.
154. Besnier, E., T. Clavier, and V. Compere, *The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and anesthetics: a review*. Anesthesia & Analgesia, 2017. **124**(4): p. 1181-1189.
155. Negargar, S., et al., *Hemodynamic Parameters of Low-Flow Isoflurane and Low-Flow Sevoflurane Anesthesia During Controlled Ventilation With Laryngeal Mask Airway*. Anesthesiology and Pain Medicine, 2014. **4**.
156. Sijerčić, S., et al., *Inhalation anesthesia with low flow of fresh gas*. 2021. **50**.
157. *End-Tidal Carbon Dioxide Monitoring in Anesthesia: Unraveling the Mysteries of Respiratory and Circulatory Physiology*. Journal of the Medical Association of Thailand, 2024.
158. Şakar, M., *Yüksek ve Düşük Akımlı Desfluran Anestezişinin Hemodinami, Derlenme ve Maliyet Açısından Karşılaştırılması*. Konuralp Medical Journal, 2014. **6**(2): p. 34-41.
159. Calim, M., et al., *The effects of hypocapnia and hypercapnia on intraoperative bleeding, surgical field quality, and surgeon satisfaction level in septorhinoplasty: A prospective randomized clinical study*. Aesthetic Plastic Surgery, 2024. **48**(2): p. 167-176.
160. Tomatır, E., C. Sabuncu, and Y. Şentürk, *Minimal akım anestezisi rutin 7. olarak kullanılabilir mi*. Türk Anest Rean Mecmuası, 1997. **25**: p. 257-62.
161. Doger, C., et al., *Effects of Low-Flow Sevoflurane Anesthesia on Pulmonary Functions in Patients Undergoing Laparoscopic Abdominal Surgery*. BioMed research international, 2016. **2016**(1): p. 3068467.
162. Elmacioglu, M., et al., *Effects of flow rate on hemodynamic parameters and agent consumption in low-flow desflurane anesthesia: An open-label, prospective study in 90 patients*. Current therapeutic research, clinical and experimental, 2005. **66** **1**: p. 4-12.
163. Kurniyanta, P., P.P. Suarjaya, and F. Narakusuma, *Efektivitas teknik anestesi low flow dibandingkan teknik anestesi inhalasi standar pada anak usia 1-6 tahun yang menjalani operasi di prof. Dr. I.g.n.g. ngoerah denpasar*. E-Jurnal Medika Udayana, 2023.
164. Sezari, P., *Stress Response Reduction: A Prospective Strategy in Anesthesia*. 2018. **3**: p. 87-88.

165. Hahnenkamp, K., S. Herroeder, and M. Hollmann, *Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response*. Best practice & research. Clinical anaesthesiology, 2004. **18 3**: p. 509-527.
166. Ivaşcu, R., et al., *The Surgical Stress Response and Anesthesia: A Narrative Review*. Journal of Clinical Medicine, 2024. **13**.
167. Krog, A.H., et al., *Perioperative humoral stress response to laparoscopic versus open aortobifemoral bypass surgery*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 2017. **77(2)**: p. 83-92.

