

T.C.  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**KOMBİNE SPİNAL-EPİDURAL ANESTEZİ  
ALTINDA ALT EKSTREMİTE  
CERRAHİSİ GEÇİREN HASTALARDA  
DEKSMEDETOMİDİN VE KETAMİNİN  
OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ  
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN  
RANDOMİZE, ÇİFT KÖR  
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. İRFAN UÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Mehmet AKSOY

ERZURUM-2023

## ONAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. İrfan UÇ'a ait ‘‘Kombine Spinal-Epidural Anestezi Altında Alt Ekstremitte Cerrahisi Geçiren Hastalarda Deksmetomidin ve Ketaminin Oksidatif Stres Belirteçleri Üzerinde Olan Etkilerinin Randomize, Çift Kör; Karşılaştırılması’’ isimli bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 30.12.2021 tarih, 9 nolu toplantı, 42 nolu kararı ve Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 22.12.2021 tarih, 11 nolu oturum, 35 nolu kararı ile onaylanmıştır.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                        |      |
|------------------------------------------------------------------------|------|
| ONAY .....                                                             | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                      | ii   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                  | v    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                  | vi   |
| KISALTMALAR DİZİNİ .....                                               | vii  |
| TEŞEKKÜR.....                                                          | viii |
| ÖZET.....                                                              | ix   |
| ABSTRACT .....                                                         | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                 | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                 | 3    |
| 2.1. Rejyonel Anestezi.....                                            | 3    |
| 2.1.1. Rejyonel Anestezinin Tarihçesi .....                            | 3    |
| 2.1.2. Rejyonel Anestezinin Sınıflandırılması .....                    | 3    |
| 2.1.3. Nöroaksiyel Anestezi .....                                      | 4    |
| 2.1.3.1. Preoperatif Değerlendirme.....                                | 4    |
| 2.1.3.2. Fizyolojik Etkileri .....                                     | 4    |
| 2.1.3.3. Endikasyonları .....                                          | 5    |
| 2.1.3.4. Kontrendikasyonları.....                                      | 6    |
| 2.1.3.5. Yan Etki ve Komplikasyonları .....                            | 6    |
| 2.1.3.6. Nöroaksiyel Anatomi.....                                      | 7    |
| 2.1.3.7. Nöroaksiyel Anestezi Teknikleri .....                         | 8    |
| 2.1.3.8. Kombine-Spinal Epidural Anestezinin Stres Yanıtı Etkisi ..... | 9    |
| 2.2. Cerrahi Travmaya Stres Yanıt .....                                | 10   |
| 2.2.1. Cerrahi Travmaya İnflamatuvar Yanıt .....                       | 10   |
| 2.2.2. Cerrahi Travmaya Metabolik Yanıt .....                          | 11   |

|          |                                                     |    |
|----------|-----------------------------------------------------|----|
| 2.2.3.   | Cerrahi Travmaya Endokrin Yanıt.....                | 11 |
| 2.3.     | Oksidatif Stres.....                                | 11 |
| 2.3.1.   | Serbest Radikaller .....                            | 12 |
| 2.3.2.   | Reaktif Oksijen Türlerinin Biyolojik Etkileri ..... | 12 |
| 2.3.2.1. | Membran Lipitleri Üzerinde Etkileri .....           | 12 |
| 2.3.3.   | Antioksidanlar .....                                | 14 |
| 2.4.     | Malondialdehit .....                                | 14 |
| 2.5.     | Hem Oksijenaz.....                                  | 16 |
| 2.5.1.   | Hem Oksijenaz-1.....                                | 17 |
| 2.6.     | Biyokimyasal Parametreler.....                      | 19 |
| 2.6.1.   | C-Reaktif Protein .....                             | 19 |
| 2.6.2.   | Total Protein.....                                  | 19 |
| 2.6.3.   | Albümin.....                                        | 19 |
| 2.6.4.   | Hemoglobin.....                                     | 20 |
| 2.6.5.   | Beyaz Küre Sayısı .....                             | 20 |
| 2.6.6.   | Total Lenfosit Sayısı .....                         | 21 |
| 2.6.7.   | Glukoz .....                                        | 21 |
| 2.6.8.   | Aspartat Aminotransferaz .....                      | 21 |
| 2.6.9.   | Alanin Aminotransferaz .....                        | 22 |
| 2.6.10.  | Alkalen Fosfataz.....                               | 22 |
| 2.6.11.  | Laktat Dehidrogenaz .....                           | 22 |
| 2.6.12.  | Kalsiyum .....                                      | 22 |
| 2.6.13.  | Potasyum .....                                      | 23 |
| 2.6.14.  | Demir.....                                          | 23 |
| 2.6.15.  | Ferritin.....                                       | 23 |
| 2.7.     | Deksmedetomidin.....                                | 24 |

|           |                                    |           |
|-----------|------------------------------------|-----------|
| 2.7.1.    | Fizikokimyasal Özellikleri .....   | 24        |
| 2.7.2.    | Metabolizma ve Farmakokinetik..... | 24        |
| 2.7.3.    | Farmakodinamik .....               | 25        |
| 2.7.4.    | Klinik Kullanımı .....             | 27        |
| 2.8.      | Ketamin.....                       | 27        |
| 2.8.1.    | Fizikokimyasal Özellikleri .....   | 28        |
| 2.8.2.    | Etki Mekanizması.....              | 28        |
| 2.8.3.    | Farmakodinamik .....               | 29        |
| 2.8.4.    | Doz ve Uygulama Yolları .....      | 30        |
| 2.8.5.    | Klinik Kullanımı .....             | 31        |
| <b>3.</b> | <b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>        | <b>33</b> |
| <b>4.</b> | <b>BULGULAR.....</b>               | <b>39</b> |
| <b>5.</b> | <b>TARTIŞMA.....</b>               | <b>51</b> |
| <b>6.</b> | <b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>      | <b>58</b> |
|           | <b>KAYNAKLAR.....</b>              | <b>60</b> |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> ROT, simgeleri ve elektron yapıları.....                                                                                                                                                                     | 12 |
| <b>Tablo 2.</b> Antioksidan savunma sistemi.....                                                                                                                                                                             | 14 |
| <b>Tablo 3.</b> Ketaminin farmakokinetiği .....                                                                                                                                                                              | 28 |
| <b>Tablo 4.</b> Grupların demografik özellikleri ve operasyon süreleri .....                                                                                                                                                 | 39 |
| <b>Tablo 5.</b> Operasyon süresince sistolik arter basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması .....                                                                                                | 40 |
| <b>Tablo 6.</b> Operasyon süresince diyastolik arter basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması .....                                                                                              | 41 |
| <b>Tablo 7.</b> Operasyon süresince ortalama arteriyel basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması .....                                                                                            | 42 |
| <b>Tablo 8.</b> Operasyon süresince KAH'da oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması .....                                                                                                                   | 43 |
| <b>Tablo 9.</b> Operasyon süresince SPO <sub>2</sub> 'de oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması .....                                                                                                     | 43 |
| <b>Tablo 10.</b> Gruplardaki duyuşal blok seviyeleri .....                                                                                                                                                                   | 45 |
| <b>Tablo 11.</b> Gruplardaki ortalama motor blok seviyeleri .....                                                                                                                                                            | 45 |
| <b>Tablo 12.</b> Gruplardaki T12 sensoriyel seviyeye ulaşma süreleri, L1 sensoriyel seviyesine gerileme süreleri, motor blok çözölme süreleri ve ilk analjezi uygulama süreleri ile ilgili verilerin karşılaştırılması ..... | 46 |
| <b>Tablo 13.</b> Grupların bulantı, kusma, atropin ve efedrin kullanım sıklığı açısından karşılaştırılması .....                                                                                                             | 46 |
| <b>Tablo 14.</b> Gruplardaki postoperatif VAS (0-10) değerlerinin karşılaştırılması .....                                                                                                                                    | 47 |
| <b>Tablo 15.</b> Hastaların peroperatif kan kaybı, kan transfüzyonu ve hastanede yatış süreleri ile ilgili verilerin karşılaştırılması .....                                                                                 | 47 |
| <b>Tablo 16.</b> Gruplardaki MDA, HO-1, CRP ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması .....                                                                                                                            | 48 |
| <b>Tablo 17.</b> Gruplardaki biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması .....                                                                                                                                             | 49 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Vertebral iskelet (anterior, lateral ve posterior görünüm).....                                                      | 7  |
| <b>Şekil 2.</b> Dermatom haritası .....                                                                                              | 8  |
| <b>Şekil 3.</b> Lipid peroksidasyon basamakları ve MDA oluşumu .....                                                                 | 15 |
| <b>Şekil 4.</b> Hem oksijenaz reaksiyon yolunun şeması.....                                                                          | 17 |
| <b>Şekil 5.</b> Hem molekülünün parçalanma ürünleri ve fonksiyonları .....                                                           | 17 |
| <b>Şekil 6.</b> Deksmetomidinin kimyasal yapısı.....                                                                                 | 24 |
| <b>Şekil 7.</b> Operasyon süresince sistolik arter basıncında oluşan değişikliklerin<br>gruplar arasında karşılaştırılması .....     | 40 |
| <b>Şekil 8.</b> Operasyon süresince diyastolik arter basıncında oluşan değişikliklerin<br>gruplar arasında karşılaştırılması .....   | 41 |
| <b>Şekil 9.</b> Operasyon süresince ortalama arteriyel basıncında oluşan değişikliklerin<br>gruplar arasında karşılaştırılması ..... | 42 |
| <b>Şekil 10.</b> Operasyon süresince KAH'da oluşan değişikliklerin gruplar arasında<br>karşılaştırılması .....                       | 43 |
| <b>Şekil 11.</b> Operasyon süresince SPO <sub>2</sub> 'de oluşan değişikliklerin gruplar arasında<br>karşılaştırılması .....         | 44 |

## KISALTMALAR DİZİNİ

|                        |                                        |
|------------------------|----------------------------------------|
| <b>ALP</b>             | : Alkalen fosfataz                     |
| <b>ASA</b>             | : Amerikan Society of Anesthesiologist |
| <b>ATP</b>             | : Adenozin trifosfat                   |
| <b>Ca<sup>++</sup></b> | : Kalsiyum                             |
| <b>CO</b>              | : Karbon monoksit                      |
| <b>CRP</b>             | : C reaktif protein                    |
| <b>DAB</b>             | : Diyastolik arter basıncı             |
| <b>GABA</b>            | : Gama aminobütirik asit               |
| <b>HG</b>              | : Hemoglobin                           |
| <b>HNA</b>             | : 4-hidroksinoneal                     |
| <b>HO-1</b>            | : Hem oksijenaz-1                      |
| <b>İV</b>              | : İntravenöz                           |
| <b>K<sup>+</sup></b>   | : Potasyum                             |
| <b>KAH</b>             | : Kalp atım hızı                       |
| <b>KSEA</b>            | : Kombine spinal epidural anestezi     |
| <b>LA</b>              | : Lokal anestezi                       |
| <b>LDH</b>             | : Laktat dehidrogenaz                  |
| <b>MDA</b>             | : Malondialdehit                       |
| <b>NMDA</b>            | : N-metil-D-aspartat                   |
| <b>OAB</b>             | : Ortalama arter basıncı               |
| <b>ROT</b>             | : Reaktif oksijen türleri              |
| <b>SAB</b>             | : Sistolik arter basıncı               |
| <b>SPO<sub>2</sub></b> | : Periferik oksijen saturasyonu        |
| <b>SSS</b>             | : Santral sinir sistemi                |
| <b>VAS</b>             | : Vizüel analog skoru                  |
| <b>VKİ</b>             | : Vücut kitle indeksi                  |

## TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık eğitimimde sevgi, hoşgörü, sabır ve samimiyetlerini esirgemeyen, üzerimde emekleri olan saygıdeğer hocalarım; tez hocam sayın, Doç. Dr. Mehmet AKSOY'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nazım DOĞAN ve değerli hocalarım, Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD, Prof. Dr. Canan ATALAY, Prof. Dr. Ayşenur DOSTBİL, Prof. Dr. Elif ORAL AHISKALIOĞLU, Doç. Dr. Ali AHISKALIOĞLU, Doç. Dr. Özgür ÖZMEN, Doç. Dr. Erkan Cem ÇELİK, Doç. Dr. İrem ATEŞ, Doç. Dr. Muhammed Enes AYDIN, Doç. Dr. Ahmet Murat YAYIK'a,

Tıbbi biyokimya anabilim dalında olan hocam Doç. Dr. Esra LALOĞLU'na

Asistanlığım boyunca her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Zorlu çalışma koşullarında desteklerinden ve yardımlarından dolayı anestezi teknikeri arkadaşlarıma, tüm ameliyathane hemşire ve personellerine,

Bu günlere gelmemde sonsuz emekleri bulunan annem ve babama,

Desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşime,

Teşekkürlerimi sunarım...

Dr. İrfan UÇ

## ÖZET

### **Kombine Spinal-Epidural Anestezi Altında Alt Ekstremitte Cerrahisi Geçiren Hastalarda Deksmetomidin Ve Ketaminin Oksidatif Stres Belirteçleri Üzerine Olan Etkilerinin Randomize, Çift Kör Karşılaştırılması**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, alt ekstremitte cerrahisi geçiren hastalarda cerrahi süresince intravenöz (iv) uygulanan deksmedetomidin ve ketaminin serum Malondialdehit (MDA) ve Hem Oksijenaz-1 (HO-1) seviyeleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya kombine spinal epidural anestezi (KSEA) altında alt ekstremitte ameliyatı planlanmış, 18-65 yaş arası, 90 hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak üç gruba (n=30, her bir grup için) ayrıldı: Grup 1: Operasyon süresince izotonik 10 cc/saat iv infüzyon verilen hastalar. Grup 2: Deksmetomidin 0.1 µg/kg iv bolus ve ardından operasyon süresince 0.2 µg/kg /saat iv infüzyon verilen hastalar. Grup 3: Ketamin 0.2 mg/kg iv bolus ve ardından operasyon süresince 0.1 mg/kg/saat iv infüzyon verilen hastalar. Hastalardan preoperatif, operasyon başlangıcından sonra 2. ve 24. saatlerde alınan serum örneklerinde MDA, HO-1, C Reaktif Protein (CRP), biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin seviyeleri ölçüldü. Ayrıca hastaların ameliyat süresince hemodinamik parametreleri, postoperatif Vizual Analog Skala (VAS) skorları kaydedildi.

**Bulgular:** Operasyon başlangıcından sonra 2. ve 24. saatteki serum MDA düzeyleri Grup II ve Grup III'te Grup I'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Operasyon başlangıcından sonra 2. ve 24. saatteki serum HO-1 düzeyleri Grup II ve Grup III te Grup I'e göre daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada deksmedetomidin ve ketaminin oksidatif stresin göstergesi olan serum MDA ve antioksidan sistemin belirteci olan serum HO-1 düzeylerine olan etkileri benzer bulundu. Uygun vakalarda her iki ajanda sedatif ve anksiyolitik olarak cerrahi ve anesteziye bağlı oluşan nöroendokrin yanıtları azaltmak için kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** cerrahi, anestezi, ketamin, deksmedetomidin, oksidatif stres, malondialdehit, hem oksijenaz-1.

## ABSTRACT

### **Randomized, Double-Blind Comparison of the Effects of Dexmedetomidine and Ketamine on Oxidative Stress Markers in Patients Undergoing Lower Extremity Surgery Under Combined Spinal-Epidural Anesthesia**

**Objective:** The aim of this study was to compare the effects of intravenous (iv) administration of dexmedetomidine and ketamine on serum Malondialdehyde (MDA) and Heme Oxygenase-1 (HO-1) levels in patients undergoing lower extremity surgery.

**Methods:** Ninety patients aged 18-65 years, who were scheduled for lower extremity surgery under combined spinal epidural anesthesia (CSEA) were included in the study. The patients were randomly divided into three groups (n=30, for each group): Group 1: Patients who were given isotonic 10 cc/hour iv infusion during the operation. Group 2: Patients given an iv bolus of dexmedetomidine 0.1 µg/kg followed by an iv infusion of 0.2 µg/kg/hour throughout the operation. Group 3: Patients given ketamine 0.2 mg/kg iv bolus followed by 0.1 mg/kg/hour iv infusion throughout the operation. Patients' preoperative, 2nd, and 24th-hour post-operation serum samples were collected to measure the levels of MDA, HO-1, C-Reactive Protein (CRP), as well as biochemical and hematological parameters. In addition, hemodynamics parameters and postoperative Visual Analogue Scale (VAS) scores of the patients were recorded during the operation.

**Results:** The serum levels of MDA at 2nd and 24th hours after the operation were found to be significantly lower in Group II and Group III compared to Group I ( $p<0.05$ ). Additionally, the serum levels of HO-1 at 2nd and 24th hours after the operation were significantly higher in Group II and Group III compared to Group I ( $p<0.05$ ). There were no significant differences between the groups in terms of other parameters ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, the effects of dexmedetomidine and ketamine on serum MDA, which is an indicator of oxidative stress, and serum HO-1, which is a marker of the antioxidant system, were found to be similar. In appropriate cases, both agents can be used as sedatives and anxiolytics to reduce neuroendocrine responses due to surgery and anesthesia.

**Keywords:** surgery, anesthesia, ketamine, dexmedetomidine, oxidative stress, malondialdehyde, heme oxygenase-1.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi girişimlerde uygun anestezi yöntemi; hastanın yaşına, cinsiyetine, genel sağlık durumuna ve yapılacak cerrahi girişimin özelliğine göre belirlenir (1). Ortopedik cerrahi ameliyatlarda, rejyonel anestezi daha çok tercih edilen bir anestezi yöntemi olup genel anesteziye kıyasla daha az intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlara neden olduğu için daha kısa hastane yatış süresine ve daha düşük maliyete yol açabilir.

Cerrahi işlem, hastalarda stres ve kaygıya neden olabilen önemli bir etkindir ve bu durum ameliyat öncesi ve sonrası süreçte hastaların deneyimlerinde belirleyici bir rol oynar. Anestezi uygulaması sırasında da ortaya çıkabilecek anksiyete ve ağrı, hastada sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açarak ritim bozukluğu, hipertansiyon ve miyokardın daha fazla oksijen tüketimine sebep olabilir (1).

Cerrahi girişimler, anestezi, sıvı-elektrolit dengesizlikleri, kanama, hipoksi ve ağrı vücutta stres yanıtın ortaya çıkmasına neden olabilir ve bu durum nöroendokrin, immünolojik ve hücreler arası biyokimyasal sinyallerin birleşimiyle inflamatuvar, metabolik ve endokrin yanıtlara yol açabilir (2). Stres yanıtın amacı vücudun homeostazisini korumak ve sürdürmektir. Cerrahi işlemle birlikte kullanılan anestezi yöntemi, anestezik ajanların türü ve cerrahi işlem süresi gibi faktörler de stres yanıt üzerinde etkilidir (3).

Vücuttaki stres yanıtına verilen cevaba ek olarak serbest radikal ve nonradikal formda oksidatif ürünler ortaya çıkar. Bu ürünler hücre ve dokularda hasara sebep olur. Vücuttaki bu oksidatif ürünlerin hasarını önlemek için antioksidatif sistem devreye girer ve oluşan zararlı oksidatif ürünler antioksidan sistemler tarafından yok edilmeye çalışılır (4).

Cerrahi müdahaleler sırasında ortaya çıkan stres yanıtının azaltılması için, etkili analjezi ve sedasyon sağlanması gerektiği bilinmektedir ve bu, uygulanan anestezi yöntemleri ve kullanılan anestezik ajanlar ile mümkün olmaktadır (5).

Cerrahi stres yanıtının en aza indirgenmesi için, uygun ameliyatlarda genel anesteziye ek olarak uygulanan epidural anestezi, sempatik blokaj, perioperatif non-steroid antiinflamatuvar ilaç uygulaması, yüksek doz opioid ve beta bloker kullanımı gibi çeşitli anestezik yöntemler ve ilaçlar tercih edilebilmektedir (5).

Bu çalışmanın primer amacı kombine spinal epidural anestezi (KSEA) altında alt ekstremitte cerrahisi yapılan hastalarda cerrahi süresince intravenöz (iv) uygulanan deksmedetomidin ve ketaminin bir oksidatif stres belirteci olan malondialdehit (MDA), antioksidan ve antiinflamatuvar bir enzim olan hem oksijenaz-1 (HO-1) ve c-reaktif proteininin (CRP) düzeylerinin üzerine olan etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Sekonder amaçlar ise karaciğer fonksiyon testleri olan; total protein, albümin, alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH) ve hemoglobin (Hg), total lenfosit sayısı, beyaz küre sayısı, glukoz, demir, ferritin, kalsiyum ( $Ca^{++}$ ), potasyum ( $K^{+}$ ), postoperatif vizüel analog skala (VAS) değerleri, kalp atım hızı (KAH), ortalama kan basıncı düzeylerini gruplar arasında karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Rejyonel Anestezi

Rejyonel anestezi, vücudun belirli bölgelerindeki sinir iletimini ve ağrı duyusunu geçici olarak ortadan kaldırmak için kullanılan bir yöntemdir. Bilinç kaybı dışında anestezinin tüm bileşenlerini içerir. Duyusal, otonom ve motor blokla karakterizedir (6).

#### 2.1.1. Rejyonel Anestezinin Tarihçesi

Rejyonel anestezinin kökeni, koka yaprağından elde edilen kokainin farmakolojik etkilerinin keşfiyle başlamış ve daha sonra Karl Koller tarafından 1884 yılında lokal anestetik (LA) ajan olarak göz üzerinde kullanımı ile gelişmiştir. August Bier'in 1885 ve 1898 yıllarında uyguladığı ilk spinal ve epidural anestezi ile birlikte prokain ve lidokainin keşfi, rejyonel anestezi tekniklerinin geliştirilmesine ve yaygınlaşmasına yol açmıştır.

#### 2.1.2. Rejyonel Anestezinin Sınıflandırılması

Rejyonel Anestezi 4 grupta sınıflandırılabilir (7):

**Topikal Anestezi:** Cilt veya müköz membran yüzeyine lokal anestetik ajan uygulanmasıdır.

**İnfiltrasyon Bloğu:** Kesi yapılacak doku içine lokal anestetik ajan uygulanmasıdır.

**Alan Bloğu:** Kesi yapılacak yerin çevresindeki doku içine lokal anestetik ajan uygulanmasıdır.

**İletim Anestezisi:** Anestetik solüsyon, belirli sinir veya sinir demetleri tarafından innerve edilen vücut bölgesi içine uygulanır. Motor ve duyusal innervasyonu kesmek amacıyla kullanılan bir yöntemdir.

Kendi içinde 3 grupta sınıflandırabiliriz.

- I. Sinir blokları (minör, major sinir blokları ve plexus blokları)
- II. Santral nöroaksiyal bloklar (spinal anestezi, epidural anestezi)
- III. İntravasküler lokal anestetik maddelerle rejyonel blok (intravenöz ve intraarteriyel).

### **2.1.3. Nöroaksiyel Anestezi**

#### **2.1.3.1. Preoperatif Değerlendirme**

Hastanın tıbbi öyküsü ve fizik muayenesi gözden geçirilerek, kullanmakta olduğu ilaçlar dikkate alınmalıdır. Nöroaksiyel anestezi planlanan hastalarda, kanama bozuklukları, sistemik ve lokal deri enfeksiyonları, kardiyak hastalıklar, hipovolemi, spinal anomali, progresif nörolojik hastalıklar ve intrakraniyal basınç artışı gibi olası risk faktörleri değerlendirilmelidir.

#### **2.1.3.2. Fizyolojik Etkileri**

##### **Kardiyovasküler etkiler**

Nöroaksiyel anestezinin en önemli etkisi hipotansiyon ve bradikardidir. Nöroaksiyel anesteziye sempatik blokaj olması nedeni ile hipotansiyon yaklaşık %40-45 hastada görülebilmektedir (8). Hipotansiyon riski tutulumun yukarı çıkması ile artmaktadır. Spinal tutulumun T4 seviyesinin üstüne çıkmasıyla kompanse edebilen vazokonstriksiyon sistemin ortadan kalkması sonucu hipotansiyon riski daha da artmaktadır. Hipotansiyon görülme riski spinal ve epidural anestezi uygulamalarında aynı seviye tutulumlarda benzerdir fakat epidural anesteziye daha yavaş oluşmaktadır (8). Bradikardi spinal anesteziye %10-15 görülen önemli bir yan etkidir. Nöroaksiyel anestezi ayrıca 1.,2. ve 3. derece kalp bloklarına neden olabilir (9).

##### **Respiratuvar Etkiler**

Orta torasik seviyelerden yapılan nöroaksiyel anestezi diyafram tutulumu yapmadan interkostal kasların paralizisi neticesinde minimal derecede solunumu etkiler. Yüksek spinal anestezi seviyelerinde yardımcı solunum kaslarının paralizisi nedeniyle akciğer sekresyonu olan hastalarda ekspirum ve öksürük etkileneceği için aspirasyon yönünden dikkatli olunmalıdır. Yüksek seviye spinal anesteziye parasempatik hakimiyet oluşması nedeni ile bronkonstriksiyon gelişebilir (8).

##### **Gastrointestinal Sistem Etkileri**

Yüksek nöroaksiyel anestezi T6-L1 spinal seviyesinden sempatik uyarı alan abdominal visseral organlar üzerinde parasempatik sistem etkinliğini artırır (10).

## **Üriner Sistem Etkileri**

Nöroaksiyel anestezinin kan basıncı ve damar içi volüm korunduğu sürece renal fonksiyon üzerine etkisi klinik öneme sahip değildir (11).

## **Santral Sinir Sistemi Etkileri**

Nöroaksiyel anestezi altındaki hastalar kendilerini sedasyon altındaymış gibi hissederler. Spinal anesteziye bağlı olarak, sedasyon seviyesi ilk 60 dakika içinde yükselme eğilimindedir (12).

## **Termoregülasyon**

Nöroaksiyel anestezi uygulamasında da genel anesteziye göre hipotermi ortaya çıkabilir (13). Sempatik blok, vazodilatasyona neden olarak vücut çekirdek sıcaklığının periferik olarak dağılmasına yol açar. Blok seviyesinin altında titreme ve vazokonstriksiyon gibi kompensatuvar mekanizmalar oluşmazlar ve aynı zamanda hipotalamusa afferent girdiler blok nedeniyle iletilmezler. Sonuç olarak bu nedenlerden dolayı santral termoregülasyon bozulabilir (14).

### **2.1.3.3. Endikasyonları (15)**

#### **I. Cerrahi Endikasyonlar**

- Alt ekstremitte cerrahileri
- Gluteal bölge cerrahileri
- Perine bölge cerrahileri
- Alt abdomen cerrahileri
- Lomber vertebra cerrahileri
- Ürolojik endoskopik cerrahiler
- Rektal cerrahiler
- Obstetrik cerrahiler
- Vajinal doğum ve sezeryan

#### **II. Vazospastik hastalıkların organik kökenli hastalıklardan ayrımı**

#### **III. Terapötik Endikasyonlar**

- Akut pankreatit
- Mezenter arter trombozu

#### **2.1.3.4. Kontrendikasyonları (15)**

##### **I. Mutlak kontrendikasyonlar**

- İşlem yerinde enfeksiyon
- Septisemi-bakteriyemi
- Kanama diyatezi
- Ciddi hipovolemi
- Artmış kafa içi basıncı
- Terapötik antikoagulasyon
- Hastadan izin alınamaması

##### **II. Rölatif Kontrendikasyonlar**

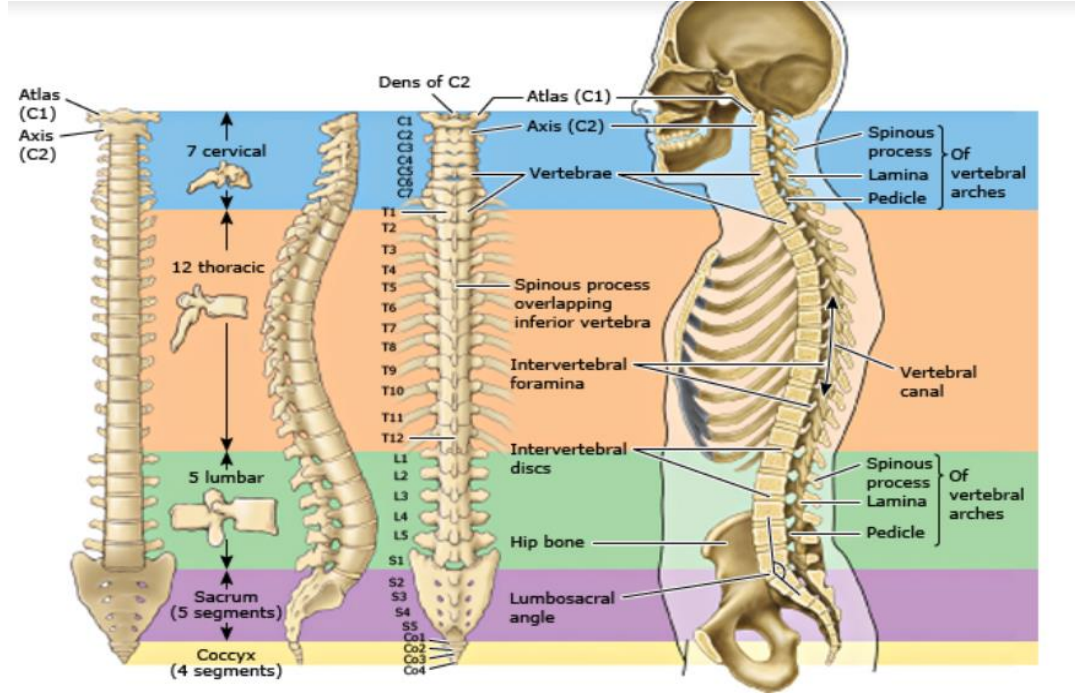
- Periferik nöropati
- Mini doz heparin uygulanması
- Psikoz veya demans
- Aspirin ve diğer antitrombositer ilaçlar
- Bazı kalp hastalıkları (aort stenozu)
- Demiyelinizan santral sinir sistemi hastalıkları
- Koopere olmayan hastalar
- Süresi belli olmayan cerrahi
- Sırt ağrısı
- Geçirilmiş lomber cerrahi

#### **2.1.3.5. Yan Etki ve Komplikasyonları (15)**

- Yetersiz ya da başarısız nöroaksiyel anestezi
- Total spinal anestezi
- Sinir yaralanması
- Sırt ağrısı
- Dural ponksiyon sonrası baş ağrısı
- Üriner retansiyon
- Lokal anestezi sistemik toksisitesi
- Spinal epidural hematoma
- Enfeksiyon

### 2.1.3.6. Nöroaksiyel Anatomi

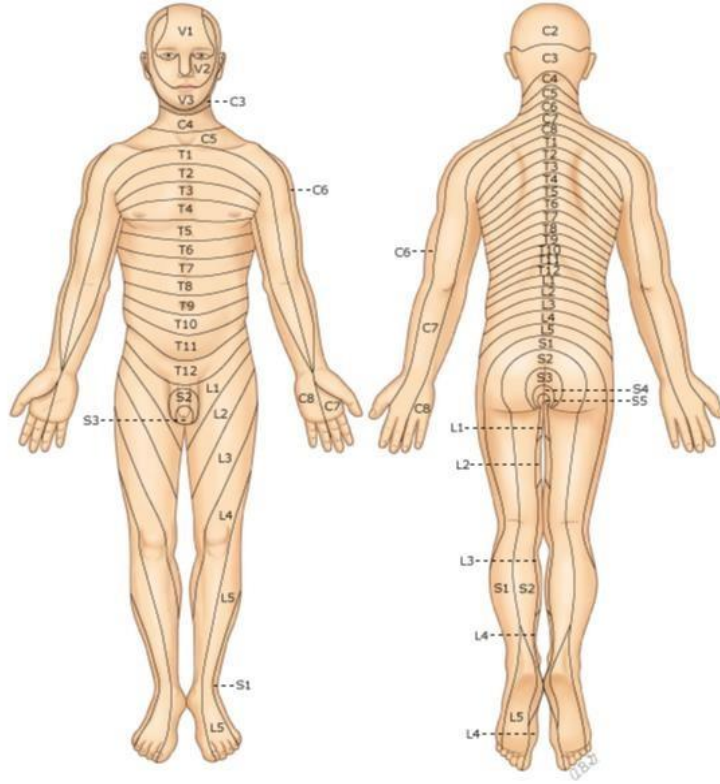
Vertebral kolon 33 vertebradan oluşur ve 3 bölgesinde eğrilik vardır (Şekil 1). Yatar pozisyonda lumbal bölgeden yapılan nöroaksiyel anestezi madde, yer çekimi etkisiyle orta torakal seviyelere ilerler ve bu ilerleme, mevcut eğrilikler nedeniyle oluşur. Vertebral iskelet 7 servikal, 12 torakal, 5 lumbal, 5 sakral, 4 koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur.



Şekil 1. Vertebral iskelet (anterior, lateral ve posterior görünüm)(16)

Dermatomlar, spinal sinirlerin belirli bölgelerinde deriye yayılan duyu sinirlerinin dağılım alanlarını belirleyen bölümlerdir. Nöroaksiyel anestezi sırasında, belirli bir dermatom seviyesindeki his kaybı, anestezinin etkisinin sınırını gösterir ve olası komplikasyonların tespitinde önemlidir. Dermatomlar başlıca şu şekilde belirtilebilirler (Şekil 2);

- C8 dermatomu : Küçük parmak
- T1-2 dermatomu : Kol ve önkolun iç yüzü
- T4 dermatomu : Meme bası seviyesi
- T6 dermatomu : Ksifoid seviyesi
- T10 dermatomu : Göbek seviyesi
- L1 dermatomu : İnguinal alan
- S1-4 dermatomu : Genital bölge



Şekil 2. Dermatome Haritası (17)

#### 2.1.3.7. Nöroaksiyel Anestezi Teknikleri

##### Spinal Anestezi

İşlem genellikle L3-4 ya da L4-5 aralığından yapılır ve iğne ile subaraknoid aralığa ulaşarak lokal anestezi madde enjekte edilir.

##### Epidural Anestezi

Epidural anestezi, peridural alanda spinal sinirlerin lokal anestezi ilaçlarla bloke edilmesiyle meydana gelir. Bu işlemde, duyu ve sempatik lifler bloke olurken, motor sinirler genellikle kısmi bloke olurlar (18).

##### Kombine Spinal-Epidural Anestezi

Hem spinal hem de epidural anestezi tekniklerinin birlikte kullanılmasıdır. Bu yöntem, komplikasyon riskini artırmadan, spinal anestezinin hızlı başlangıç etkisiyle birlikte epidural anestezinin daha uzun süreli blokaj ve postoperatif analjezi sağlama avantajlarından yararlanmayı sağlar.

Epidural blok için kullanılan iğne içinden iğne tekniğinde, öncelikle epidural aralık belirlenir, ardından epidural iğnenin içinden spinal iğne geçirilerek dural ponksiyon gerçekleştirilir. İntratekal ilaç uygulamasından sonra spinal iğne geri çekilir ve epidural kateter yerleştirilir. Ancak bu teknikte; spinal komponentin başarısız olması, kateterin yanlışlıkla subaraknoid mesafeye yerleştirilmesi ve iğnelerin sürtünmesi sonucu oluşabilecek iğne hasarı gibi bazı sorunlarla karşılaşılabilir. Bu sorunların önüne geçmek için kombine spinal-epidural kitlerinde bazı önemli değişiklikler yapılmıştır. Örneğin, Tuohy iğnesinin ucunda spinal iğnenin geçeceği ayrı bir delik bulunabilir ya da spinal iğne Tuohy iğnesine kilitlenebilir. Bu değişiklikler sayesinde daha güvenli bir uygulama sağlanabilir (19).

#### **2.1.3.8. Kombine-Spinal Epidural Anestezinin Stres Yanıtı Etkisi**

Kombine-Spinal Epidural anestezi, cerrahi işlemin türüne ve anestezi seviyesine göre cerrahi stres yanıtını azaltabilir. Alt karın girişimlerinde yapılan T4-S5 epidural blok, glikoz ve kortizol düzeylerindeki artışı engellerken, üst karın girişimlerinde C6'ya kadar olan bloklar stres yanıtını önemli ölçüde azaltabilir, ancak tamamen engelleyemezler. Bu durum, vagal ve muhtemelen frenik afferent yolun bloke olmaması, yeterli sempatik blokajın olmaması, yetersiz somatik blokaj, diyafram ve peritondaki serbest sinir uçlarının uyarılması nedeniyle ortaya çıkabilir (20).

Cerrahi müdahalelerin neden olduğu metabolik ve endokrin yanıt, ekstremitelerdeki cerrahi müdahalelerde reyonel anestezi ile önlenabilir. Spinal anestezi uygulanan hastalarda, T2-6 arasında yapılan blok, T9-12 arasında yapılan bloğa göre plazma katekolamin düzeyini daha fazla azaltır ve bazen kortizol düzeyi bazal seviyelerin altına bile düşebilir. Bu durumun bölgesel blok yöntemlerinin afferent uyarıları engellemesinin yanı sıra, adrenal beze giden efferent yolları (T6-L2) bloke etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (21).

Epidural anestezinin etkisi cerrahi müdahaleden önce uygulanarak ve stres dönemi boyunca sürdürülerek sağlanabilir. Bu şekilde, cerrahi sırasında ve sonrasında stres yanıt kontrol altına alınabilir. Ancak, cerrahi müdahale sonrasında veya daha sonra yapılan epidural anestezi, hipotalamik-hipofizer-adrenal hattın aktivasyonunu kontrol edemez (21).

Epidural anestezi, kan kaybı, tromboembolik, pulmoner ve enfeksiyöz komplikasyonların yanı sıra strese yanıtı azaltmada da etkilidir. Benzer şekilde, spinal anestezinin de benzer etkileri bulunmaktadır. Tek doz spinal anestezinin analjezi süresinin sınırlı olması nedeniyle strese yanıtı baskılama etkinliği, sürekli analjezi sağlayan epidural anestezininki kadar yüksek değildir (21).

Epidural anestezi, doku hasarına bağlı enflamasyonu azaltarak süperoksit anyonları ve lizozomal enzimlerin salınımını engelleyebilir. Ayrıca, cerrahi stres yanıtını baskılayarak, epidural kateterizasyonunun cerrahi sonucunu olumlu yönde etkilemesi mümkündür (22).

Epidural veya intratekal enjeksiyon yoluyla opioidlerin kullanımı, etkili bir somatik afferent blokaj sağlamalarına rağmen, sempatik blok yapmadıklarından stres yanıtının kontrolünde yetersiz kalabilirler (23).

## **2.2. Cerrahi Travmaya Stres Yanıt**

Cerrahi işlemin neden olduğu doku hasarıyla tetiklenen nöroendokrin, immünolojik ve hücreler arası biyokimyasal sinyallerin birleşmesi sonucu cerrahi stres yanıtı oluşur. Bu yanıt, inflamatuvar, metabolik ve endokrin yanıtları içeren konağın adaptasyon mekanizmaları sayesinde travma ve enfeksiyona karşı vücudun normal fonksiyonlarına geri dönmesine yardımcı olan bir süreçtir (24).

### **2.2.1. Cerrahi Travmaya İnflamatuvar Yanıt**

Cerrahi travmalara karşı ortaya çıkan stres yanıtı; sitokinler/interlökinler, endotel hücre mediatörleri, hücre içi mediatörler ve diğer inflamatuvar mediatörler gibi birçok mekanizma tarafından oluşturulur.

I) Sitokinler/İnterlökinler: Sitokinler, lokal olarak hasar alan dokulardan ve sistemik olarak immünositlerden sentez edilen protein veya lipid yapıdaki mikromoleküllerdir ve hücreler arası iletişimi sağlayan sekonder mesajcılardır. Bu moleküller yara iyileşmesinde ve infeksiyonlara karşı immün cevabın gelişmesinde rol oynayan endotelial hücreleri ve lökositleri uyarırlar (25).

II) Endotel hücre mediatörleri

III) Hücre içi mediatörler

IV) Diğer inflamatuvar mediatörler: Eikosanoidler: (Prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrieneler, hidroksieikozatetraenoik asitler ve lipoksinler), kallikrein- kinin sistemi, serotonin, histamin gibi mediatörlerdir (25).

### **2.2.2. Cerrahi Travmaya Metabolik Yanıtlar**

Travma sonrasında metabolik değişiklikler ebb ve flow fazları olarak adlandırılır. Ebb fazı, travmadan hemen sonra ortaya çıkan ve düşük enerji tüketimi, azalmış dolaşan kan hacmi ve idrarla nitrojen kaybı ile karakterize olan hemodinamik dengesizliğin görüldüğü dönemdir. Flow fazı ise katabolik erken dönem ve anabolik geç dönem olmak üzere iki aşamadan oluşur ve dokuların yeniden perfüzyonu sonrası negatif nitrojen dengesi, hiperglisemi ve hipermetabolik dönem gibi metabolik değişikliklerle karakterizedir (25).

### **2.2.3. Cerrahi Travmaya Endokrin Yanıtlar**

Bu hormonal değişiklikler aynı zamanda inflamasyon, immün yanıt ve oksidatif stresi artırarak, doku hasarını ve travmaya bağlı morbidite ve mortaliteyi artırabilir. Ayrıca, ağrıya eşlik eden stres yanıtı, postoperatif yorgunluk, uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik etkilere de yol açabilir. Bu nedenle, cerrahi sonrası ağrı yönetimi, sadece ağrının kontrolü değil, aynı zamanda stres yanıtın azaltılması ve travmanın neden olduğu hormonal değişikliklerin önlenmesi için de önemlidir (26). Cerrahi işlemler, dokularda oluşturdukları travma miktarıyla doğrudan ilişkili olan stres yanıtının şiddetini artırabilir ve bu da postoperatif dönemde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Stres kaynaklı nöroendokrin değişiklikler, kortizol ve prolaktin seviyelerindeki artışlar gibi değişikliklere neden olarak immün cevabın baskılanmasına sebep olabilirler. Ancak, yapılan araştırmalarda, spinal ve epidural anestezi uygulamaları, cerrahi stres yanıtına bağlı endokrin ve metabolik değişiklikleri inhibe ettiği gösterilmiştir (27).

### **2.3. Oksidatif Stres**

Oksidatif stres, biyolojik sistemlerin reaktif oksijen türleri (ROT) üretmesiyle meydana gelen bir durumdur. Bu durumda sistemlerin detoksifikasyon ve hasar onarım yeteneği arasında bir dengesizlik oluşur. Bu dengesizlik, normal redoks

safhasındaki bozukluklarla birlikte peroksitlerin ve serbest radikallerin üretilmesine ve proteinler, lipitler ve DNA gibi hücre bileşenlerine zarar verici toksik etkilere neden olmasıyla bilinir (28).

### 2.3.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, yüksek reaktivitelere sahip kararsız moleküllerdir ve çevresindeki diğer moleküllerle reaksiyona girebilirler. Oksijen molekülü endojen ve ekzojen kaynaklı oluşabilen ve en çok üretilen serbest radikaldir. Endojen kaynakları arasında mitokondriyal, endoplazmik ve nükleer elektron iletim sistemleri ve metabolik olaylar bulunurken, ekzojen kaynaklar arasında ultraviyole ışınları, x ışınları, hava kirliliği, stres, sigara dumanı ve ilaç kullanımı yer alır (29). Tablo 1’de ROT’ların simgeleri ve elektron yapıları gösterilmiştir.

**Tablo 1.** ROT, simgeleri ve elektron yapıları.

| ROT                 | Simgesi    | Elektron Yapısı                               |
|---------------------|------------|-----------------------------------------------|
| Süperoksit Radikali | $O_2^-$    | $\left[ \cdot \ddot{O} :: \ddot{O} \right]^-$ |
| Hidroksil Radikali  | $HO^\cdot$ | $\cdot \ddot{O} : H$                          |
| Hidrojen Radikali   | $H_2O_2$   | $H : \ddot{O} :: \ddot{O} : H$                |

ROT: Reaktif oksijen türleri

### 2.3.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Biyolojik Etkileri

Organizmada, serbest radikallerin üretim hızı ile yıkım hızı arasındaki oksidatif denge, sağlıklı bir metabolizma için son derece önemlidir. Ancak, serbest radikallerin üretim hızındaki artış veya yıkım hızındaki azalma, bu dengeyi bozarak oksidatif stres olarak adlandırılan durumu oluşturur. Oksidatif stres, hücrelerin DNA, protein ve yağ dokularında hasara neden olabilir ve uzun vadede ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Serbest radikallere aşırı maruz kalan hücreler apoptozis yoluyla programlanmış hücre ölümüne uğrayabilir. Bu nedenle, vücutta serbest radikallerin kontrol altında tutulması ve oksidatif denge korunması hayati önem taşır (30).

#### 2.3.2.1. Membran Lipitleri Üzerinde Etkileri

Biyolojik membranlar ve hücre içi organeller, doymamış yağ asitlerinin varlığı nedeniyle oksidatif stresin etkilerine daha hassastırlar. Serbest radikaller, hücre membranını geçerek hücre bileşenleriyle etkileşime geçebilirler. Yağ asidi

zincirlerinden hidrojen atomunun uzaklaşması sonucu radikal özellik kazanan zincirler, zincir reaksiyonları şeklinde devam ederek malondialdehit, 4-hidroksinoneal (HNA), alkoller, etan ve pentan gibi maddelerin oluşumuna yol açarlar. Lipit peroksidasyonu sonucu membran bütünlüğü bozulur ve membran proteinleri, reseptörleri ve enzimleri inaktive olabilir. Ayrıca, DNA'nın yapısındaki nitrojen bazıları ile MDA reaksiyona girerek mutajen, genotoksik ve karsinojen etkilere neden olabilirler. Lipit peroksidasyonu ile oluşan membran hasarı geri dönüşümsüz olup, hücre sağlığı için ciddi sonuçlar doğurabilir (31).

Biyolojik membranlar ve hücre içi organellerin fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitleri, oksidatif strese karşı hassastırlar. Oksidatif stres, serbest radikallerin hücre membranını geçerek lipit peroksidasyonuna neden olmasıyla ortaya çıkar. Bu olay, membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açar ve membran yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarını etkiler. Lipit peroksidasyonu geri dönüşümsüz bir hasara neden olabilir ve hücre zarı proteinleri, reseptörleri ve enzimleri etkileyebilir (32). Hücre membranlarında meydana gelen yapısal hasarlar, hasarın derecesine bağlı olarak çeşitli etkiler gösterir. Bu etkiler arasında plazma membranının akışkanlığında azalma, membran geçirgenliğinde değişme, membran potansiyelinde azalma ve membrana bağlı enzimlerin aktivitesinde azalma sayılabilir. Özellikle lizozomal ve mitokondrial membranlarda ileri derecede lipit peroksidasyonu meydana geldiğinde, organel içeriği hücre içine salınır ve proteoliz hızlanarak doku hasarı şiddetlenir. Membran geçirgenliği bozulduğunda, potasyum ve magnezyum iyonlarının konsantrasyonları değişerek protein sentezinde inhibisyon meydana gelebilir.

Lipit peroksidasyonu ise serbest radikallerin varlığıyla başlayan bir kimyasal reaksiyondur. Bu reaksiyon sonucunda öncelikle lipit radikalleri oluşur, ardından oksijenle reaksiyona girerek lipit peroksit radikalleri meydana gelir. Lipit peroksit radikalleri diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek zincirleme bir reaksiyon başlatırlar.

Hidrojen atomları ile de reaksiyona girebilen lipit peroksitler MDA ve HNA gibi yıkım ürünlerine dönüşebilir. MDA, hücre zarı bileşenlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona neden olabilir. Bu etkisini proteinlere, fosfolipitlere ve nükleik asitlere bağlanarak toksik etki göstermesiyle oluşur. Bu yıkım ürünleri, DNA

yapısındaki nitrojen bazlarıyla etkileşime girerek mutasyonlara, kanser oluşumuna ve genetik hasara yol açabilen etkiler gösterebilirler. Lipit peroksidasyonu, doku hasarının iyi bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu nedenle, lipit peroksidasyonu ile ilgili araştırmalar, hücrelerdeki membran hasarının derecesini belirlemede ve ilgili sağlık problemlerinin teşhisinde kullanılabilirler (33).

### 2.3.3. Antioksidanlar

Serbest radikallerin aşırı üretimi, oksidatif hasara ve hücre ölümüne neden olabilir. Bu nedenle, vücut savunma mekanizmaları tarafından oksidatif hasara karşı korunmak için antioksidanlar kullanılır. Antioksidanlar, antioksidan süreçte rol oynayan maddelerdir. Tablo 2’de antioksidan savunma sistemindeki enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar listelenmektedir (34).

**Tablo 2.** Antioksidan savunma sistemi (34)

| Enzimatik Antioksidanlar | Non-enzimatik Antioksidanlar |               |
|--------------------------|------------------------------|---------------|
| Glutasyon Peroksidaz     | A Vitamini                   | Albumin       |
| Glutasyon Redüktaz       | C Vitamini                   | Bilirubin     |
| Glutasyon S Transferaz   | E Vitamini                   | Ferritin      |
| Katalaz                  | Folik asit                   | Glutasyon     |
| Süperoksit Dismutaz      | B-karoten                    | Hemoglobin    |
| Sitokrom Oksidaz         | Melatonin                    | Selenyum      |
|                          | Myoglobin                    | Seruloplazmin |
|                          | Transferrin                  | Sistein       |

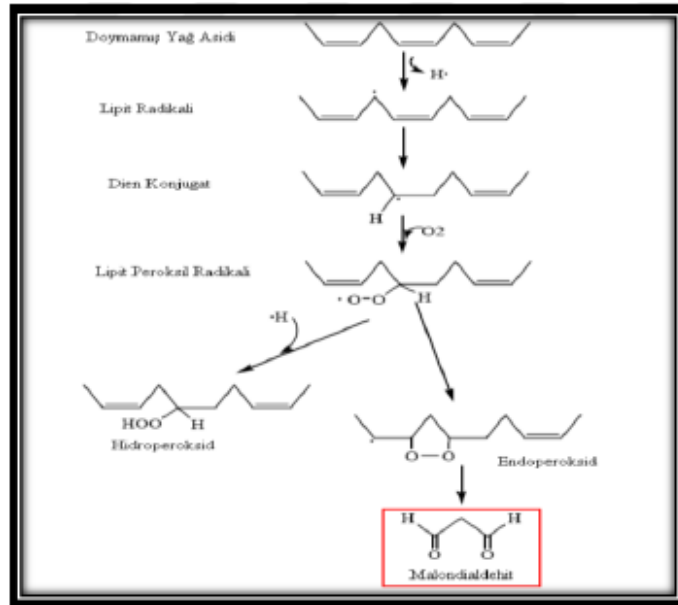
### 2.4. Malondialdehit

Canlı organizmalar metabolik işlevler için moleküler oksijeni kullanırken elektronların oksijene aktarılamaması sonucu serbest radikaller oluşur. Bu serbest radikaller, vücuttaki doğal antioksidan sistemler tarafından etkisiz hale getirilir. Serbest radikal maddeler, bir atomun veya molekülün dış yörüngesinde veya orbitalinde en az bir eşleşmemiş elektron bulunduran kimyasal bileşiklerdir ve sitotoksositeye neden olabilirler (35).

Serbest radikal oluşumu, organizmada mitokondrial elektron transportu, heksoz monofosfat yolu, ksenobiyotik metabolizması, fagositik hücre aktivasyonu,

biyosentetik ve biyokimyasal yıkım gibi doğal olaylarla ilişkilidir. Ek olarak, iyonize edici radyasyon, hepatotoksinler, travma, cerrahi stres, kemoterapötikler, hava kirliliği ve parakuat gibi redoks siklusu yapan maddeler de radikal oluşumunda etkili eksojen kaynaklardır (36).

Antioksidan sistemlerin işleyişinin bozulduğu durumlarda, serbest radikallerin dokulara zarar vermesi sonucu lipid peroksidasyon süreci başlar. Bu süreçte, membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitleri okside olur ve lipid hidroperoksitleri aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşür. Bu süreçte, sistemik dolaşımda oksidatif hasarın düzeyini gösteren bir belirteç olan MDA metabolik ürünü oluşur. Lipid peroksidasyon basamakları ve MDA oluşum basamakları Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Lipid peroksidasyon basamakları ve MDA oluşumu (37)

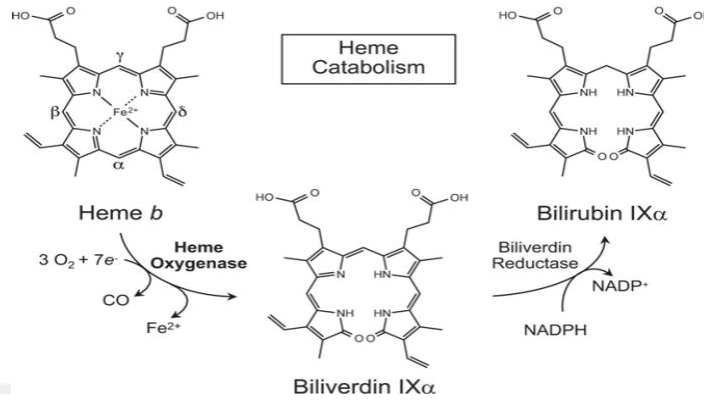
Serbest radikallerin etkisiyle okside olan çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşan MDA, dokulardaki peroksidasyon düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan bir belirteçtir. MDA, uzun ömürlü ve yüksek reaktiviteye sahip bir metabolik üründür ve dokulardaki oksidatif stresin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (38). MDA, membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu ya da enzimatik metabolizma sonucu oluşan yüksek reaktiviteli bir sekonder üründür. MDA'nın düzeyleri, lipid peroksidasyonunun derecesini belirlemek ve dokulardaki düzeyleri peroksidasyonun şiddetini belirlemek için kullanılmaktadır. MDA, düşük pH değerlerinde proteinleri modifiye edebilir ve molekül içi veya moleküller arası çapraz

bağların oluşmasına neden olabilir. Bu nedenle, MDA, oksidatif hasarın sistemik dolaşımında düzeyini saptamak için dolaylı bir gösterge olarak kullanılabilir (38).

MDA, hücre membranlarının geçirgenliğini artırarak iyon alışverişini etkiler ve bu nedenle hücre içinde aşırı kalsiyum birikimine neden olabilir. Bu, hücre içi iyon dengesini bozarak enzim aktivitelerini, DNA yapısını ve baz değişimlerini etkileyebilir. Bu özellikleri nedeniyle MDA mutajenik ve genotoksik bir bileşik olarak kabul edilmektedir (39). Non-enzimatik lipid peroksidasyonu sonucu plazmada artan MDA, proteinlerin amino gruplarına, fosfolipitlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etki göstermektedir. Bu toksik etkisinin birçok kronik hastalık, kanser, diyabet, akciğer, karaciğer ve parkinson hastalıkları gibi birçok patolojik durumda etkili olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (40). MDA, bu hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayabilen bir sekonder üründür. MDA analizleri, birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan bu sekonder ürünün seviyesinin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Ancak doğru sonuçlar elde edebilmek için düşük tayin sınırı ve geniş lineer aralıkta seçici ve hassas bir analiz yönteminin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu yöntemlerin doğru ve hızlı bir şekilde uygulanması, birçok bilinmeyenın çözümüne katkı sağlayabilir.

## **2.5. Hem Oksijenaz**

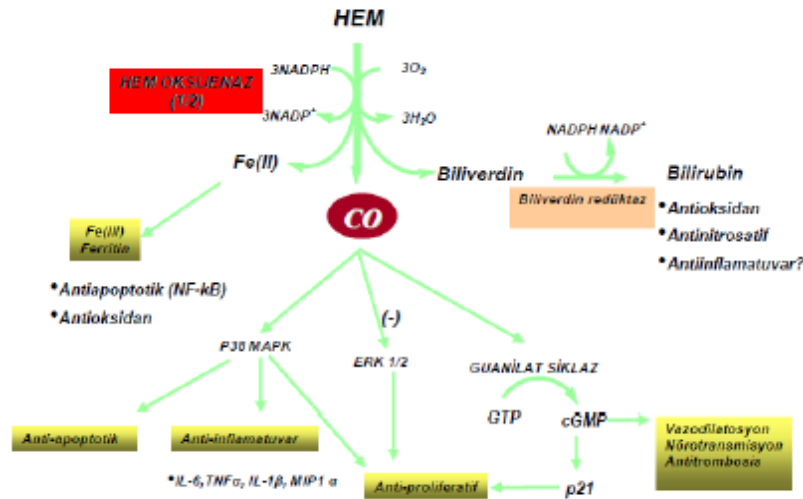
Hem oksijenaz enzim ailesi, karbon monoksit (CO), serbest ferröz demir ve biliverdin katabolizmasına aracılık eden bir grup enzimdir. Biliverdin, biliverdin redüktaz ile safra pigmenti ve bilirubine kadar katabolize edilir (Şekil 4). Bilirubin, hücrelerin nanomolar konsantrasyonlarda oksidatif strese karşı korunmasına yardımcı olan güçlü bir radikal toplayıcı olarak görev yapar. Hem oksijenazın farklı formları mevcuttur (41).



Şekil 4. Hem oksijenaz reaksiyon yolunun şeması (42)

### 2.5.1. Hem Oksijenaz-1

Hem molekülünün metabolizması sonucu oluşan (Şekil 5) HO-1 enzimi özellikle dalak, karaciğer retiküloendotelyal hücreleri ve kemik iliği gibi organlarda yüksek düzeyde bulunur. Kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerde de eksprese olan HO-1, bu hücrelerin farklılaşmasını engelleyerek intrasellüler düzeylerini ve konsantrasyonunu azaltır. Kan hemoglobin düzeyinin aşırı arttığı durumlarda, örneğin hemoliz gibi durumlarda, HO-1 enzimi böbrek, makrofaj ve karaciğer parankim hücrelerinde artar. Hemoglobin metabolizması ile ilgisi olmayan dokularda da bazal düzeyde HO-1 enzimi bulunmaktadır (43). Mitokondrideki varlığı, nörodejeneratif bozukluklarda olduğu gibi artan mitokondrial ROT'a karşı HO-1 koruyucu etkisi ile açıklanmaktadır (44).



Şekil 5. Hem molekülünün parçalanma ürünleri ve fonksiyonları (45)

HO-1 enzimi, demirin ferritine çevrilmesi, CO oluşturulması ve biliverdin gibi antioksidan ürünlerin ortaya çıkarılması gibi mekanizmalarla etkinliğini gösterir. Bu sayede, vücut için zararlı formlara dönüşebilecek demirin serbest formu Haber-Weiss reaksiyonu ile değiştirilerek hücre korunmuş olur. Biliverdin ve bilirubin molekülleri endojen antioksidanlar olarak işlev görür. CO, vazodilatatör etkisi ve hücre fonksiyonlarını regüle edici etkisiyle önemli bir sinyal molekülüdür. Ayrıca, antiapoptotik, antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkilere de sahiptir. Tüm bu mekanizmalar sayesinde, HO-1 enziminin aktivasyonu ve hem molekülünün bileşenlerine ayrılması, hücresel stres durumlarında koruyucu rol oynar (45).

HO-1 enziminin üretimi, çeşitli endojen ve eksojen uyaranlara yanıt olarak indüklenir. Bu uyaranlar arasında ısı, hem, ultraviyole, lipopolisakkarit, büyüme faktörleri, oksidatif stres, hipoksi, kobalt protoporfirin-IX ve demir açlığı yer alır. HO-1 üretimi, Nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 ekspresyonu da dahil olmak üzere bir dizi hücresel mekanizma tarafından tetiklenir (42).

HO-1 enziminin aktivasyonu, birçok durumda oksidatif strese karşı hücreleri koruyan bir mekanizma olarak işlev görür. Bu mekanizma hem konsantrasyonunu azaltarak hem de antioksidan moleküller olan bilirubin ve biliverdin gibi ürünler oluşturarak gerçekleştirilir. Özellikle toksik demirin, ferritine katılıp hücrelere zarar vermesi önlenir. CO artışı ise damar gevşemesine ve apoptozun azalmasına yol açar (46).

HO-1 enziminin eksikliği birçok rahatsızlığa neden olabilir. Özellikle artmış sistemik inflamasyon ve pıhtılaşma/fibrinoliz sisteminin anormallikleri görülebilir. Bu durumlar, oksidatif stresin artmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, gelişimsel gerilik ve demir eksikliği anemisi de HO-1 eksikliğinin neden olduğu diğer sorunlardan biridir (47).

Fiziksel aktivite, vücutta enerji üretimi için oksijen kullanımını artırır. Bu durumda, mitokondrideki elektron transfer zincirindeki artan oksijen kullanımı serbest radikal oluşumunu artırır. Oksijenin %2 ile %5'inin serbest radikal oluşturduğu düşünüldüğünde, artan oksijen tüketimi serbest radikallerin oluşumunu arttıracaktır (48).

## **2.6. Biyokimyasal Parametreler**

### **2.6.1. C-Reaktif Protein**

*Streptococcus pneumoniae* hücre duvarındaki C-polisakkaride bağlanabilen bir madde olan CRP, ilk kez 1931 yılında tanımlanmıştır. Primer olarak karaciğerde sentezlenir ve inflamatuvar hastalıklarda artar (49). İnterlökin-6, interlökin-1 ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  hepatositlerden CRP sekresyonunu indükler (50).

CRP, vücutta inflamasyon, enfeksiyon veya doku hasarı gibi durumlarında artış gösteren bir akut faz proteinidir. Bu yükseliş, hastalıkların teşhisi, prognozu ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemli bir gösterge olarak kullanılabilir (49). CRP, bakteri, mantar ve bozulmuş hücre membranlarındaki fosfokolin ve diğer ligandlara bağlanarak kompleman sistemini etkinleştirir. Bu aktivasyon ile fagositozun uyarılmasına katkıda bulunarak, organizmaların opsonizasyonu, fagositozu ve bakteri, virüs gibi patojenlerin parçalanmasını başlatmada görev alır (51).

CRP'nin serum seviyesi, laboratuarlarda hızlı, güvenilir ve kolay bir şekilde nefelometrik yöntemle ölçülebilir. Bu ölçüm, dondurulmuş serum örnekleriyle yapılabilir ve hastanın yaş, cinsiyet, eritrosit sayısı ve serum protein düzeyleri gibi faktörlerden etkilenmez. Klinik laboratuarlarda kullanılan CRP metodları 0-5 mg/lt ölçüm limitlerine sahiptir (52).

### **2.6.2. Total Protein**

Vücudumuzdaki ekstrasellüler sıvının büyük bir kısmı interstisyel sıvıdan oluşurken, küçük bir kısmı plazmadan gelmektedir. Plazmanın önemli bir kısmını organik ve inorganik maddeler oluşturur. Bu maddeler arasında en önemlileri, plazma proteinleridir. Albumin, alfa, beta ve gama globulinler ile fibrinojen gibi proteinler, plazmanın çözünmüş haldeki maddelerinin yaklaşık %8-9'unu oluşturur. Total protein testi, kan dolaşımındaki toplam protein miktarını ölçerek, bu önemli moleküllerin vücuttaki varlığını tespit etmek için kullanılan hızlı ve kolay bir testtir.

### **2.6.3. Albümin**

Albümin, plazmada bulunan protein miktarının yaklaşık yarısını oluşturan temel protein bileşenidir. Vücuttaki ekstrasellüler sıvılarda da bulunur ve kolloid

osmotik basıncın korunmasına yardımcı olur. Albüminin işlevleri arasında serbest yağ asitleri, fosfolipidler, metalik iyonlar, amino asitler, ilaçlar, hormonlar ve bilirübin gibi birçok bileşiği bağlayıp taşıması yer alır. Ayrıca, kalsiyum ve magnezyum iyonlarının bir bölümü de albümine bağlıdır ve albümin konsantrasyonunun azalması, plazma kalsiyum ve magnezyum seviyelerinin düşmesine neden olabilir. Albümin, hepatik parankim hücrelerinde sentezlenir ve sentezi kolloid ozmotik basınç ve protein alımı ile kontrol edilir (53).

Albümin, antioksidan özellikleri olan bir proteindir (54). Tiol grubu sayesinde, albümin reaktif oksijen türlerini etkisiz hale getirebilir (55). Tioller olarak da bilinen redükte sülfidril grupları, albüminin en önemli ekstrasvasküler kaynaklarından biridir. Bu gruplar, süperoksit, hidroksil, peroksinitrit gibi reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin temizlenmesinde görev alarak antioksidan özellik gösterirler. Dolayısıyla, albümin bu sülfidril gruplar sayesinde vücudun serbest radikallerle mücadelesinde önemli bir rol oynar (56).

#### **2.6.4. Hemoglobin**

Hemoglobin, oksijenin akciğerlerden dokulara taşınmasında rol oynayan bir protein kompleksidir. Hemoglobinin oksijen bağlama ve taşıma kapasitesi, molekülün yapısındaki amino asitlerin konformasyonel değişimleri ile düzenlenir. Ancak, oksidatif stres gibi çevresel stres faktörleri, hemoglobinin işlevini etkileyebilir. Özellikle, MDA gibi oksidatif stresin belirteçleri, hemoglobinin yapısındaki amino asitlerle reaksiyona girerek değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler, hemoglobin molekülünün oksijen taşıma kapasitesinde azalmaya ve hatta işlevsiz hale gelmesine neden olabilir (71).

#### **2.6.5. Beyaz Küre Sayısı**

Lökositler bağışıklık sistemimizin önemli bir parçasıdır ve vücudumuzun enfeksiyonlarla mücadelesinde önemli rol oynarlar. Bu hücreler, kan hücrelerinin %1'ini oluştururlar ve kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerden üretilirler. Lökositler, çevreden gelen yabancı istilacılara karşı vücudun korunmasında önemli bir rol oynarlar.

Lökositlerin farklı tipleri ve fonksiyonları vardır. Bu hücreler, antikorlar veya sitokinler gibi moleküller salgılayarak enfeksiyonlarla savaşmak için çalışırlar. Ayrıca, bazı lökositler doğrudan yabancı maddeleri tanır ve öldürürler (57).

#### **2.6.6. Total Lenfosit Sayısı**

Lökositlerin yaklaşık %35'ini oluşturan lenfositler, vücudun savunma mekanizmasında temel bir role sahip olup, mikroorganizmalara, kanser hücrelerine ve yabancı moleküllere karşı immün cevap oluştururlar. T lenfositleri, kemik iliği kök hücrelerinin farklılaşmasıyla oluşur ve sunulan antijenleri tanırken, B lenfositleri kemik iliği kök hücrelerinin farklılaşmasıyla meydana gelirler. Natural Killer hücreleri ise lenfositlerin %5'ini oluşturur ve doğal öldürücü hücre olarak bilinirler. Lenfositlerin ortalama değeri yetişkinlerde 2500/μl'dir ve immün sistemin temel hücreleri olarak bilinirler (58).

#### **2.6.7. Glukoz**

Kan glukoz seviyelerinin normal sınırlar içinde tutulması önemlidir, çünkü enerjinin beslenme yoluyla aralıklı olarak sağlanmasına rağmen yaşamsal süreçlerin devamı için enerji ihtiyacı sürekli'dir. Başka bir deyişle, enerji sağlayan gıdaların alımı gün içinde belli saatlerde gerçekleşirken, kalp kasılması, böbreklerde taşıma işleri ve nöronal aktivite gibi fizyolojik süreçler için adenosin trifosfat (ATP) desteğinin sürekli olması gerekmektedir. ATP üretiminde en önemli kaynak glukoz olduğu için, dokular aktivite seviyelerine bağlı olarak değişen miktarlarda glukozu kan dolaşımından alarak kullanırlar (59).

#### **2.6.8. Aspartat Aminotransferaz**

AST, protein sentezinde kullanılan bir enzimdir ve karaciğer hücreleri ile birlikte diğer yapılarda da (kalp-iskelet kası, kırmızı kan hücreleri, akciğer, beyin, böbrek, pankreas gibi organlar) bulunabilir. Bu nedenle, ALT'ye kıyasla karaciğer hücre hasarının belirlenmesinde AST daha az hassastır (60).

### **2.6.9. Alanin Aminotransferaz**

ALT, karaciğer hücrelerinin sitoplazmasında kullanılan ve protein sentezinde rol oynayan bir enzimdir. Karaciğer hasarının belirlenmesinde en çok kullanılan testtir ve hasar sırasında kana karışır. ALT yalnızca karaciğerde işlev gören bir enzim olduğundan yükselmesi karaciğer hastalıklarının ve hasarının tespitinde AST'ye göre daha spesifiktir (61).

### **2.6.10. Alkalen Fosfataz**

Alkalen fosfataz, bir dizi hücrede sentez edilen bir enzimdir ve vücuttaki birçok metabolik süreçte rol oynar. Bu enzim, özellikle kemiklerde ve karaciğerde yüksek oranlarda bulunur. Kemiklerdeki alkalen fosfataz aktivitesi, kemik mineralizasyonunun bir göstergesi olarak kullanılırken, karaciğerdeki aktivite seviyeleri, karaciğer hastalıklarının bir göstergesi olarak kullanılır. Bununla birlikte, karaciğerdeki artmış alkalen fosfataz seviyeleri, birçok farklı nedenle ilişkili olabilir ve bu nedenle karaciğer hastalığının teşhisinde tek başına kullanılmamalıdır (62).

### **2.6.11. Laktat Dehidrogenaz**

LDH, vücutta birçok dokuda mevcut olan sitoplazmik bir enzimdir ve laktatın piruvata dönüştürülmesinde görev alır. LDH seviyesi doku hasarı durumunda artar ve ağır enfeksiyonlar, sepsis, bazı karaciğer hastalıkları veya kanser gibi durumlarda yükselebilir. Araştırmalar, serum LDH seviyelerinin spesifik olmayan bir göstergesi olarak hücrel ölümü belirlemede kullanılabileceğini göstermektedir (63).

### **2.6.12. Kalsiyum**

Kalsiyum, vücudun ana elektrolitlerinden biridir ve sinir ve kas fonksiyonları için gereklidir. Kalsiyumun sitoplazmik konsantrasyonu normalde düşük seviyelerde sabit tutulur ve birçok uyaran, kalsiyum iyonlarının alınımını veya salınımını tetikleyerek hücrel fonksiyonları düzenler. Kalsiyum iyonları, spesifik proteinlerle etkileşime girerek nöromusküler fonksiyonların normal işleyişini sağlar.

### **2.6.13. Potasyum**

Potasyum, hücre içinde en önemli katyonlardan biridir ve metabolizmasından başlıca böbrekler sorumludur. Proksimal tübüller ve henle kulbu, potasyum geri emilimini sağlarken, distal tübüllerde potasyum sekresyonu meydana gelir. Aldosteron, potasyum sekresyonunu artırarak etki eder ve potasyum bozuklukları kardiyak aritmilere yol açabilir (64).

### **2.6.14. Demir**

Eritrositler ve diğer hücrelerde bol miktarda bulunan demir, vücut için en önemli eser elementlerden biridir. Demir, bir dizi hayati fonksiyon için gereklidir. Öncelikle, oksijenin taşınması ve depolanması süreçlerinde kritik bir rol oynar. Ayrıca, demir elektron taşınmasında, oksidatif metabolizmada ve hücre büyümesi ile çoğalmasında önemli bir rol oynar. Bunun yanı sıra, demir esansiyel enzimatik reaksiyonların katalizinde önemli bir elementtir (65).

Demir eksikliği durumunda, vücuttaki demir depolarındaki azalma nedeniyle, hemoglobin, miyoglobin, peroksidaz ve ribonükleotid redüktaz gibi demir içeren proteinlerin sentezi azalır. Bu durumda eritrositlerin antioksidan savunması bozulur ve dokulara oksijen taşıyan eritrosit sayısında azalma meydana gelir. Bunun sonucunda oksidatif stres artar (66).

Demir eksikliği anemisi olan kişilerde eritrositlerin antioksidan kapasitesinin azaldığı ve lipid peroksidasyonunun hızlandığı, görülmüştür. Bu grupta, antioksidan sistemin yetersizliği, anemiye bağlı hipoksik durum ve iskelet kası, kalp, karaciğer ve kan hücrelerindeki mitokondrial fonksiyon bozuklukları sonucu süperoksit salınımının artması nedeniyle oksidatif stres artışı meydana gelir (67).

### **2.6.15. Ferritin**

Ferritin, hücre içinde demir depolayarak, myelin sentezi, enzim sentezi gibi işlemlerde kullanılabilmesini sağlar. Ayrıca serbest demirin neden olduğu oksidatif hasarın önlenmesinde koruyucu bir etkiye sahiptir (68).

Ferritin, akut inflamasyon ve stres durumlarında artan bir akut faz proteindir ve ölçümler stres durumunun ortadan kalkmasından sonra tekrarlanmalıdır. Ferritin,

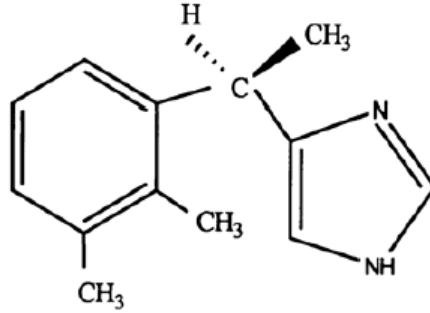
demirin hücreler içinde toksik seviyelere ulaşmasını önleyen bir demir bağlayıcı proteindir. Normal koşullarda demir depolayan ferritin, aşırı demir varlığında vücut depolarını arttırarak karaciğer ve dalak gibi dokularda daha fazla demir birikimine neden olabilir (69).

## 2.7. Deksmetomidin

Anesteziye sedatif, analjezik ve anksiyolitik özelliklerinden faydalanmak için kullanılan bir ilaçtır. Noradrenerjik aktivitenin inhibisyonuna neden olabildiğinden kardiyovasküler yan etkilere neden olabilir. Solunum depresyonu yapıcı etkisi zayıftır (70).

### 2.7.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Deksmetomidin, beyindeki alfa-2 adrenerjik reseptörlerle etkileşime girerek sedatif ve analjezik etkilerini gösterir. Kimyasal formülü  $C_{13}H_{16}N_2$  ve molekül ağırlığı 285.28 g/mol'dür (Şekil 6). Suda çözünmeyen, nötr pH'ta kararlı bir yapıya sahiptir. Yüksek hidrofobisiteye sahip olan deksmedetomidin, intravenöz yolla verilir ve farmakokinetiği düşük serum protein bağlanma oranına sahiptir (71).



Şekil 6. Deksmetomidinin kimyasal yapısı

### 2.7.2. Metabolizma ve Farmakokinetik

Deksmetomidin hızlı bir şekilde dağılır ve büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Metabolitleri çoğunlukla idrar ve feçes yoluyla atılır. Yaklaşık %41'i konjugasyon, %21'i N-metilasyon veya hidroksilasyon sonucu oluşan metabolitlerdir. Deksmetomidin, plazma proteinlerine %94 oranında bağlanır ve kan-plazma konsantrasyon oranı 0.66'dır.

Deksmedetomidin, kardiyovasküler parametreleri etkileyerek kendi farmakokinetik özelliklerini değiştirebilir ve yüksek dozlarda vazokonstrüksiyona yol açarak ilacın dağılım volümünde azalmaya neden olur. Bu non-lineer farmakokinetik özellik gösteren bir doğası olduğunu gösterir ve dar bir terapötik aralıkta (0,5-1,0 ng/mL) kullanılması önerilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalar, deksmedetomidinin bu doz aralığında üç kompartmanlı modelin en iyisi olduğunu ve yaş, ağırlık ve böbrek yetmezliğinin farmakokinetik parametrelerini etkilemediğini göstermiştir (72).

Deksmedetomidinin eliminasyon yarı ömrü infüzyon süresine bağlı olarak değişebilir ve bu süre 10 dakikalık infüzyondan sonra 4 dakikadan, 8 saatlik infüzyondan sonra 250 dakikaya kadar uzayabilir. Postoperatif sedasyon uygulanan hastalar, deksmedetomidinle ilgili farmakokinetik özellikler açısından gönüllülerle benzer bir profil gösterirler (71).

### **2.7.3. Farmakodinamik**

#### **Santral Sinir Sistemine Etkileri**

$\alpha_2$  agonistler, hipnosedatif etkilerini locus ceruleustaki  $\alpha_2$  reseptörlere bağlanarak gösterir. Analjezik etkilerini ise locus ceruleus ve spinal korddaki  $\alpha_2$  reseptörler aracılığıyla gösterir. Bu ilaçların sedatif etkisi, endojen uyku düzenleyici yollar üzerindeki rolü nedeniyle gama aminobütirik asit (GABA) sistemi aracılığıyla oluşan diğer sedatiflerle farklılık gösterir. Locus ceruleusun ventrolateral preoptik nükleusa projeksiyon aktivitesinde azalma oluşturarak sedasyona neden olur.  $\alpha_2$  agonistler, histamin salınımında azalmaya neden olarak kortikal ve subkortikal projeksiyonlarda etki gösterirler. Bu etki, tuberomamiller nükleusta GABAerjik etkiyi ve galanin salınımını artırarak gerçekleşir. Ayrıca,  $\alpha_2$  agonistler L ve P tipi kalsiyum kanallarından iyon konduktansını inhibe ederken, voltaj-kapılı kalsiyumla aktive edilen potasyum kanallarında iletimi kolaylaştırırlar.  $\alpha_2$  agonistlerin, atipamezol gibi  $\alpha_2$  adrenerjik antagonistlerle etkilerinin kolaylıkla geri çevrilebilir olması bir avantajdır. Ancak uzun süreli uygulamayla  $\alpha_2$  agonistlere tolerans gelişebilir (73).

Deksmedetomidin, düşük ve yüksek konsantrasyonlarda global serebral kan akışını %30 oranında azaltabilen bir ilaçtır ve bu etki infüzyon kesildikten sonra 30 dakikaya kadar devam edebilir. Konvülsiyon vakaları bildirilmemiştir. Bu ilaç, doza

bağımlı olarak büyüme hormonu sekresyonunu artırırken, hafıza kaybına da sebep olabilir (71).

### **Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Deksmedetomidin, yüksek konsantrasyonlarda derin sedasyon oluşturarak dakika ventilasyonunu azaltır fakat parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı ( $\text{PaCO}_2$ ) artmasıyla oluşan solunumsal cevapta bir değişiklik meydana gelmez. Bu değişiklikler, doğal uyku sırasında görülenlerle benzerlik gösterir. Deksmedetomidin, 1-2  $\mu\text{g/kg}$  dozunda hafif bir  $\text{PaCO}_2$  artışına neden olur ve karbondioksit cevap eğrisinde sağa kayma depresyonu oluşturur. Solunumdaki değişim, tidal volümün değişmesi nedeniyle olurken, solunum frekansında sadece küçük bir değişiklik gözlenir. Deksmedetomidin, alfentanil ile birleştirildiğinde analjeziyi arttırırken solunum depresyonunda artış olmaz (70).

### **Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

$\alpha_2$  agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, kalp hızında ve sistemik vasküler dirençte azalmaya neden olur ve bu da miyokardiyal kontraktilete, kardiyak debi ve sistemik kan basıncında bir azalmaya yol açar. Deksmedetomidinin bolus dozunun hemodinamik etkileri bifaziktir. İntravenöz olarak verilen 2  $\mu\text{g/kg}$  dozdan 5 dakika sonra, kan basıncında %22 artış meydana gelirken kalp hızında %27'lik bir düşüş görülür. Başlangıçtaki kan basıncı artışı muhtemelen periferik  $\alpha_2$  reseptörler üzerindeki etkisine bağlıdır. Kalp hızı 15 dakika içinde bazal değerlere dönerken, kan basıncı bir saat boyunca yavaş yavaş bazal değerin %15 altına iner. Deksmedetomidin, nadiren de olsa ciddi bradikardiye (<40 atım/dk) veya sinüs arrestine neden olabilir. Bu durum antikolinergik ilaçlarla kolayca tedavi edilir. Ayrıca, deksmedetomidinin iskemik miyokard üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir (73).

### **Diğer Etkileri**

Tükürük üretimindeki azalma nedeniyle ortaya çıkan ağız kuruluğu, deksmedetomidinin sık rastlanan yan etkisidir ve bunun yanı sıra serum laktat düzeylerini de azaltabilir (70).

#### 2.7.4. Klinik Kullanımı

Deksmetomidin, anestezi indüksiyonu için uygun değildir ve öncelikle 24 saatten kısa süreli postoperatif sedasyon için kullanılır. Ayrıca anestezi sırasında hipnotik ve opioid ihtiyacının azaltılmasına yardımcı olur (73).

Deksmetomidin, cerrahi öncesi 0.33-0.67 µg/kg dozlarında i.v. premedikasyon ajanı olarak verildiğinde kardiyovasküler yan etkileri minimum seviyeye indirmede etkili olabilir. Bu doz aralığı tiyopental ihtiyacını %30, volatil anestezik ihtiyacını ise %25 azaltabilir.

Deksmetomidin, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda propofol kıyasla daha avantajlı bir sedasyon seçeneği olarak gösterilmiştir. Yoğun bakım hastalarında, yeterli sedasyonun sağlanması için 0.1-1 µg/kg/saat dozunda infüzyona ihtiyaç duyulur. Ayrıca, deksetomidinin yükleme dozu sonrası düşük dozda infüzyon uygulandığında anestezik ve opioid ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Bu doz rejimi 0.17 µg/kg/dak yükleme dozu ile başlayarak 0.01 µg/kg/dak infüzyonla devam ettirilir (73).

Deksetomidin, analjezi, sedasyon ve anksiyolizis, antisialalog, hemodinamik stabilite sağlama, homeostatik refleksleri bozmaması gibi etkilerinden dolayı anestezide tercih edilmektedir.

Deksetomidin, 2 mL'lik şişelerde sunulur (100 µg/mL) ve infüzyonla kullanım için %0,9 NaCl ile 48 mL'ye kadar seyreltilmelidir. Yükleme dozu, bolus olarak verilmemeli ve 10 dakika boyunca 1 µg/kg'lık infüzyonla verilmelidir. Bu infüzyon sırasında geçici bir hipertansiyon oluşabilir ve kalp hızı azalabilir. Kan basıncındaki artış, α2 reseptörlerinin başlangıçtaki stimülasyonu ile ilişkilendirilebilir ve santral α2 agonizmanın periferik etkilerinin baskın olmasıyla genellikle bir düşüş görülür (70)

#### 2.8. Ketamin

Ketamin, fensiklidine benzeyen bir molekül olup, 1958 yılında klinik kullanıma girmiştir. Önceleri tek bir ajan olarak kullanılması düşünülen ketaminin psikolojik yan etkileri ve diğer indüksiyon ajanlarının varlığı kullanımını azalttı. Ancak daha az yan etkiye sahip olan S-Stereoizomerinin keşfi ile klinik kullanımı yeniden arttı (74).

### 2.8.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Ketamin, 238 molekül ağırlığına sahip [2-(O-klorofenil) 2-metilamino sikloheksanon] bileşigidir ve iki optik izomerli (enantiyomerler) bir kiral merkeze sahiptir. Bu bileşik, rasemik karışım olarak adlandırılan iki izomer formunun hafif asidik bir çözelti içinde aynı oranda hazırlanmasıyla oluşur ve serbestçe suda çözünebilir. Ketamin, tiyopentalden 5-10 kat daha yüksek bir lipit çözünürlüğüne sahip olduğu için kan-beyin bariyerini daha hızlı geçer. Ketamin, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından demetilasyona ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize edilir ve metabolitleri konjuge edilerek idrar yoluyla atılır. Norketamin, ana bileşiğin etkinliğinin %20-30'una sahiptir ve sürekli infüzyon yoluyla tekrarlanan ketamin uygulamalarının kaynağıdır. Ketaminin diğer farmakokinetik özellikleri Tablo 3'de detaylandırılmıştır (74,75).

**Tablo 3.** Ketaminin farmakokinetiği

|                                   |                                        |
|-----------------------------------|----------------------------------------|
| Dağılım hacmi / dağılım yarı ömrü | 3 litre kg-1 / 10 dk                   |
| Etki başlama süresi (i.v.)        | 30 sn                                  |
| Biyoyararlanım intramuskuler      | %93                                    |
| Biyoyararlanım intranasal         | %25-50                                 |
| Biyoyararlanım oral               | %20-25                                 |
| Proteine bağlanma                 | %20-50                                 |
| Eliminasyon yarı ömrü             | 2-3 saat                               |
| Metabolize olduğu yerler          | Karaciğer, sitokrom P450 enzim sistemi |
| Metabolitler                      | Norketamin, dehidronorketamin          |

### 2.8.2. Etki Mekanizması

Ketamin, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüne nonkompetitif antagonist olarak etki ederek, glutamat ve glisin nörotransmitterlerinin birleşmesiyle NMDA kanalının aktivasyonunu engeller. Bu blokaj ketaminin santral sinir sistemi (SSS) üzerindeki analjezik ve anesteziik etkisinden sorumludur. Ayrıca, ketamin presinaptik glutamat salınımını azaltır ve gama aminobütirik asit inhibisyonunu güçlendirir, bu da postsinaptik uyarıyı daha da azaltır. S (+) enantiyomerinin R (-) formundan üç-dört kat daha fazla NMDA reseptörüne afinitesi vardır.

Ketamin'in opioid reseptörleri üzerine etkileri de bulunmaktadır. Bu reseptörler üzerinden olan etkileşimi oldukça karmaşıktır ve NMDA kanalı yoluyla olan etkinliğinden 10 kat daha azdır. Bu nedenle, ketaminin analjezik etkisi naloksan ile antagonize edilememektedir.

Ketamin monoaminerjik, muskarinik ve nikotinik reseptörlerle antagonistik bir etkileşimde bulunarak antikolinerjik semptomlar oluşturabilir.

Ketaminin lokal anestezik etkisi, yüksek dozlarda nöronlardaki sodyum kanallarını inhibe etmesiyle ilgilidir. Bununla birlikte, ketaminin analjezik, psikomimetik, amnestik ve nöroprotektif özellikleri, NMDA antagonizmasından kaynaklanır. Ketamin ve NMDA reseptörleri arasındaki ilişki, ketaminin bilinen etkilerinin kaynağıdır (74–76).

### **2.8.3. Farmakodinamik**

Ketamin, talamoneokortikal ve limbik sistem arasındaki fonksiyonel ve elektrofizyolojik ayrışma olarak adlandırılan "dissosiyatif" anestezik durumu oluşturur. Alfa dalgalarının bastırılması ile belirgin bir teta aktivitesi gösteren elektroensefalografi, bu durumun göstergesidir. Ketaminin ürettiği benzersiz klinik etki genellikle, kornea ve ışık reflekslerinin korunduğu, gözlerin açık kaldığı ancak nistagmik bir bakışın görülebildiği, hastanın derin amnezi ve analjezi altında olduğu bir katalepsi durumudur.

Araştırmalar, ketaminin talamus ve limbik sistemde eksitator aktivite göstererek klinik bulgulara neden olmadan etkilerini sürdürdüğünü göstermiştir. Ketamin, nöbet bozukluğu olan hastalarda konvülsiyon tetikleme riski taşımamaktadır. Yapılan deneyler, ketaminin antikonvülsan etkisi olduğunu ve hatta nöroprotektif özellikler sergilediğini göstermektedir. Rasemik karışım ve S(+) ketamin, bilinç kaybına neden olmayan çok düşük plazma konsantrasyonlarında analjezik etkisi gösterirler. Ketamin, serebral metabolizmayı, serebral kan akışını ve intrakraniyal basıncı arttırabilir. S(+) ketamin, serebral otonöregülasyon yanıtını etkilemezken, rasemik ketaminin bu etkisi henüz belirlenmemiştir. Pupillerin genişlemesi, nistagmus, göz yaşarması ve salivasyon yaygın yan etkilerdir. Hastalarda yutma, kornea ve öksürük refleksleri nispeten koruyucu olmakla birlikte, bu refleksler yeterince güçlü değildir (74,75).

Ketamin kullanımı, psikişik duyumlar, ruh hali değışiklikleri ve vücut şeklindeki değışimlere neden olabilir. Hastalarda canlı rüyalar veya yanılsamalar ve nadiren deliryum görülebilir. Psikişik etki insidansı %5-30 arasındadır ve artan yaş, kadın cinsiyet, yüksek dozlar, normalde de rüya gören hastalar ve hızlı intravenöz uygulama yapılan hastalarda daha yüksek bir insidanda görülür. Şizofreni hastalarında ketamin kullanımının psikozları tetiklediğı gözlenmiştir. Önceden uygulanan sedatiflerin ketaminin neden olduğı psikişik reaksiyonları hafifletebildiğı bilinmektedir (74).

Ketaminin kardiyovasküler sistem üzerinde genellikle taşikardi, artmış kan basıncı ve artmış kalp debisi gibi etkilere neden olur. Bununla birlikte, bu santral ilişkili sempatik yanıtın kesin mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Otonomik kontrol yokluğunda, ketamin direkt olarak miyokardiyal depresan etkiye sahip olabilir. Bu istenmeyen kardiyovasküler etkilerin azaltılması, sürekli bir ketamin infüzyonu ve benzodiazepin kullanımı ile mümkündür. Hemodinamik etkiler doz ilişkili değildir, bu nedenle uygulanan ikinci doz ketamin, ilk doza göre daha az değışiklik yaratabilir (74,75).

Ketaminin bolus şeklinde uygulanması, geçici bir ventilasyon azalmasına neden olabilir. Ketamin, bronşiyal düz kaslarda bronkodilatasyon etkisine sahiptir, bu nedenle ketamin, inatçı astımda özel bir rol oynayabilir. Ayrıca, ketamin pulmoner kompliyansı iyileştirir ve bronkospazmı önleyebilir.

Ketamin, çocuklarda üst hava yolu obstrüksiyonu olanlarda tükürük salgısını artırarak potansiyel problemler oluşturabilir. Ketamin sedasyonu sırasında gerçek laringospazm genellikle vokal kordların enstrümantasyonu veya sekresyonlarla uyarılması sonucu meydana gelir. Bu durumu önlemek için premedikasyonda glikopirolat gibi ilaçlar kullanılarak sekresyonlar azaltılabilir (74,76).

#### **2.8.4. Doz ve Uygulama Yolları**

Koruyucu olarak benzoatoyum hidroklorür gibi bir madde eklenerek ticari rasemik ketamin çözeltisi oluşturulur. Bu çözelti, eşit miktarda R(-) ve S(+) izomerlerini içerir ve 10, 50 ve 100 mg/ml konsantrasyonlarda mevcuttur. Ayrıca, S(+)ketaminin 5 ve 25 mg/ml konsantrasyonlarında da karışımlar bulunur.

Ketamin oral, nazal, rektal ve koruyucu içermeyen çözeltilerle epidural yolla kullanılabilir. Anestezi indüksiyonu, intravenöz olarak 0,5-1,5 mg/kg veya

intramusküler olarak 4-10 mg/kg verilerek gerçekleştirilebilir. Anestezi idamesi ise intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 µg/kg/dakika hızında uygulanabilir.

Sedasyon ve analjezi sağlamak için, 0,2-0,78 mg/kg i.v. ya da 2-4 mg/kg i.m. dozları kullanılabilir. Bu uygulamaların ardından, oksijen desteği olmadan veya olması halinde 5-20 µg/kg/dk sürekli i.v. infüzyon verilebilir (74,75).

### **2.8.5. Klinik Kullanımı**

#### **Sedasyon**

Ketamin, izole ortamlarda işlem gören çocuklarda tercih edilen bir ajandır. Psikomimetik etkilerinin daha az olması nedeniyle kardiyak kateterizasyon, radyoterapi, radyolojik tetkikler ve yanık pansumanları gibi prosedürlerde hem sedasyon hem de genel anestezi için kullanılabilir.

Subanestezik dozlar genellikle küçük prosedürler için yeterlidir. Ketamin doz gereksinimini ve psikomimetik etkilerini azaltmak için, premedikasyonda benzodiazepinler ile kombine edilir. Ayrıca, tükürük salgılarını azaltmak için gikopirolat da kullanılabilir.

Ketaminin perioperatif düşük dozda kullanılması opioid tüketimini azalttığı ve %40-60 oranında postoperatif bulantı-kusma sıklığını azalttığı gösterilmiştir (74,76).

#### **İndüksiyon**

Ketamin, yanık ünitelerinde hem çocuklar hem de yetişkinler için yaygın bir şekilde kullanılan bir ajandır. Bu vakalarda, düşük doz ketamin (1,5-2,0 mg/kg intramusküler) hızlı etki başlangıcı, iyi bir analjezi ve amnezi sağlayarak işlemin rahat koşullarda uygulanabilmesi ve hızlı toparlanma süresi ile oldukça avantajlıdır.

Ketamin, kardiyovasküler bozuklukları olan yüksek riskli hastalarda genellikle tercih edilen bir ajandır.

Ketamin kullanımının istenmeyen etkilerini azaltmak için, opioidle birlikte veya tek başına bir benzodiazepinin ketaminle kombine edilmesi tercih edilir (74).

#### **Nöroşirujide Ketamin**

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, ketaminin nöroprotektif ve hatta nörojeneratif etkilere sahip olabileceğini göstermiştir.

Ketamin uygulaması sonrası serebral kan akışındaki artış, serebral metabolizmadaki artıştan daha azdır. S(+) ketaminin beyin çeşitli bölgelerinde

serebral metabolizmayı azalttığı ve koruduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar, ketaminin nöroşirurjide kullanımı için yeterli kanıt sunmamaktadır (74,75).

### **İmmünofonksiyon**

Ketaminin vasküler endoteli pek etkilemediği, ancak hipoksemi veya sepsis sırasında lökosit aktivasyonunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. İnsan tam kanında yapılan in vitro çalışmalar, ketaminin pro-inflamatuar sitokin üretimini baskıladığını ortaya koymuştur. Farklı izomer formlarının izole kobay kalpleri üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışma, S(+) ketaminin nötrofil adezyonunu azalttığını, R(-) ketaminin ise koroner vasküler sistemin çevre dokuya sızmasını kötüleştirerek olumsuz bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Hem lökositler hem de trombositler üzerinde ketaminin hücrel adezyonu azalttığı görülmüştür. Ancak bu bulguların daha ileri klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir (74).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 23.02.2022 tarih ve TTU-2022-10336 proje koduyla desteklen bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30.12.2021 tarih, 9 nolu toplantı, 42 nolu kararı ve Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 22.12.2021 tarih, 11 nolu oturum, 35 nolu kararı ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanesinde kombine spinal epidural anestezi ile alt ekstremitte ameliyatı geçirecek ortopedi hastaları üzerinde prospektif, çift kör, randomize kontrollü olarak gerçekleştirildi.

Çalışma elektif şartlarda KSEA altında alt ekstremitte ameliyatı planlanmış preanesteziik değerlendirilmede Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) risk sınıflandırması I-II olan, 18-65 yaş arası, çalışmaya katılmayı kabul eden 90 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya, vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan hastalar, vasküler ve koroner hastalığı olan hastalar, KSEA uygulanmasına engel olacak koagülasyon bozukluğu olan hastalar, çalışmada kullanılacak ilaçlara karşı allerjisi olan hastalar, artmış kafa ve göz içi basıncı olan hastalar, psikiyatrik ve nöromusküler bozukluğu olan hastalar, cerrahi işlemde sement kullanılacak hastalar, alt ekstremitteye turnike uygulanacak olan hastalar, multiple travması olan hastalar ve çalışmaya katılmak için onam vermeyen hastalar dahil edilmediler.

Hastalardan ameliyattan bir gün önce ayrıntılı anamnez alındı ve genel sistem muayeneleri yapıldı. Cerrahiden bir gün önce hastaların uygunluğunu değerlendirmek ve temel verileri kaydetmek için grup atamasına kör olan bir araştırmacı tarafından hastalar değerlendirildi. Bu görüşmede çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmaya dahil edilecek hastalar bilgisayar programı ile rastgele randomize edildi. Bu çalışma çift-kör olarak planlandı; hastanın kendisi, hastayı değerlendirip verilerini kayıt eden araştırmacı, hastanın hangi gruba dahil olduğu bilgisine sahip değildi. Randomizasyon dizisi, bilgisayarlı bir rastgele sayı üretici ile oluşturuldu ve hastalar gruplarda 30'ar hasta olacak şekilde 3 gruba atandılar.

Grup 1 (n=30): Kontrol grubu salin verilen hastalar

Grup 2 (n=30): Deksmetomidin verilen hastalar

Grup 3 (n=30): Ketamin verilen hastalar

Grup 1 hastalara izotonik 10 cc/saat infüzyon, Grup 2 hastalara deksmedetomidin (Dekstomid®, Polifarma İlaç, Türkiye) 0.1 µg/kg iv bolus ve ardından 0.2 µg/kg /saat iv infüzyon ve Grup 3 hastalara ketamin (Ketalar®, Pfizer, Türkiye) 0,2 mg/kg iv bolus ve ardından 0.1 mg/kg/saat iv infüzyon şeklinde ameliyat süresince uygulandı.

Hastanın hangi gruba dahil edildiği, seri olarak numaralandırılmış kapalı opak zarflarda yer aldı. Başka bir araştırmacı (bu araştırmada yer almayan ve grup atamasına kör olmayan), hastalara oturur pozisyonda KSEA uyguladı ve hastanın hangi gruba dahil edildiğini görmek için zarfları açtı ve anestezi sırasında kullanılacak ilaçları hazırlayarak hastaya uyguladı. Grup tahsisine kör olan bir anestezi, intraoperatif verileri toplamaktan sorumluydu. Ameliyat sırasında ve sonrasında veriler bu araştırmacı tarafından ve kaydedildi. Hasta kanları verileri toplayan araştırmacı tarafından alınarak kanlarının biyokimyasal analizlerini yapan ve gruplara kör olan araştırmacılara teslim edildi. Tüm ameliyatlar aynı cerrahi ekip ve aynı anestezi ekibi tarafından yapıldı.

Hastalara operasyon günü 16/18-gauge kanül kullanılarak periferik iv damaryolu açıldı. Operasyon öncesinde hiçbir hastaya premedikasyon uygulanmadı. Anestezi işleminden önce hastaların yaşı, kilosu, boyu, vücut kitle indeksleri, ASA fiziksel durumları, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı başlangıç değerleri, kalp atım hızları ve oksijen saturasyon düzeyleri kaydedildi.

Tüm hastalara oturur pozisyonda KSEA uygulandı. Cilt sterilizasyonu ve lokal anestezik infiltrasyonunu %2 lidokain (Aritmal®, Osel İlaç, Türkiye) takiben, 18-gauge Tuohy iğnesi (KSEA, Braun, Melsungen, Almanya) orta hat L3-4 veya L4-5 intervertebral boşluklar boyunca direnç kaybı tekniği kullanılarak ilerletildi. Negatif basınç tespit edildikten sonra iğne içinden iğne geçirme tekniği kullanılarak 27-gauge kalem uçlu spinal iğne intratekal olarak yerleştirildi. Serbest beyin omurilik sıvısı akışı gözlemlendikten sonra 30 saniye boyunca 1.8 ml %0,5 izobarik bupivakain (9 mg) (Buvasin®, Vem İlaç, Türkiye) ve 15 µg fentanil (Fentanyl Citrate®, Hospira, ABD) uygulandı. Ardından spinal iğne çıkarılarak epidural aralığa kateter yerleştirildi ve

aralıkta 3-5 cm ilerletilerek negatif basınçla kontrol edildikten sonra kateter sabitlendi. Anestezi işleminin sonunda hastalar operasyon için supin pozisyona getirildi. Hastalara atandıkları çalışma grubuna uygun olarak gerekli olan çalışma ilaçları uygulanmaya başlandı ve infüzyonlara ameliyat süresince devam edildi.

Duyusal blok seviyesi pinprick testi ile değerlendirildi ve duyu bloğu T12-L1 dermatomunun üst seviyesine ulaştığında cerrahiye başlanmasına izin verildi. Spinal enjeksiyonu takip eden ilk 20 dakika içinde duyu blok oluşmamışsa spinal anestezi başarısız kabul edilip hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı bırakılan hastalara epidural kateter yoluyla ilave 5 ml %2'lik lidokain solüsyonları duyu bloğu T12-L1 düzeyi sağlanana kadar enjekte edilerek hastaların operasyonuna izin verildi.

Üç başarısız girişimde intratekal aralığa ulaşılmaması durumunda genel anestezi protokolü planlandı ve genel anestezi gerektiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Motor blok seviyesi modifiye Bromage skalası ile değerlendirildi (0 = hasta kalça, diz, ayak bileği ve ayak parmaklarını hareket ettirebiliyor; 1 = hasta ayağını ve dizini tamamen esnetebiliyor, kalça fleksiyonu yapamıyor; 2 = hasta ayağı tamamen fleksiyona getirebiliyor, diz ve kalça fleksiyonu yapamıyor; 3 = toplam motor blok).

Sensoriyal blok seviyesi ve bromage skorları intratekal enjeksiyonu takiben 5., 10.,15.,20.,25.,30.,45.,60.,75.,90.,105. ve 120. dakikalarda kontrol edilerek kayıt edildiler.

Ameliyat sırasında hastalara nazal kanülle oksijen verildi. Hastalarda hipotansiyon (ameliyat öncesi değerlere göre sistolik kan basıncında %20 azalma) gelişmesi durumunda vazopressör olarak intravenöz efedrin (6 mg) (Efedrin Hidroklorür®, Osel İlaç, Türkiye) bradikardi gelişmesi durumunda (KAH < 45 atım/dakika) intravenöz atropin (1 mg) (Atropin Sülfat®, Drogsan, Türkiye) uygulandı.

İntratekal boşluğa ilaç verilmesini takiben arter basıncı (sistolik, diastolik, ortalama), kalp hızı değerleri, periferik oksijen saturasyonu (SPO<sub>2</sub>) ameliyat boyunca ilk 30 dakika 5 dakikada bir, sonra 15 dakika ara ile 2 saat boyunca kaydedildi.

Ameliyat süresi (cerrahi kesi başlangıcından ameliyat sonuna kadar geçen süre), spinal anestezi sonrası duyu blokunun T12 seviyesine ulaşma süresi, motor bloğun çözülme süresi, ilk analjezik gereksinim süresi, kaşıntı, bulantı veya kusma

gibi anestezi komplikasyonlar ve ameliyat sırasında epidural ilaç, efedrin ve atropin gerektiren hasta sayıları kaydedildi.

Ameliyattan sonra hastalar derlenme odasında 120 dakika süreyle takip edildiler. Vizual analog skala (VAS; 0 cm= ağrı yok, 10 cm= en şiddetli ağrı) ile istirahatte ağrı skorları, anesteziye bağlı yan etkiler, duyuşsal blok süresi, grup atamasına kör olan bağımsız bir gözlemci tarafından postoperatif 30. dakika ve 1., 2., 6., 12. ve 24. saatte kaydedildi. Hastada VAS > 3 ise epidural kateterden 10 ml %0,1 bupivakain solüsyonu uygulandı. Duyuşsal blok L1 seviyesine gerilediğinde hastalar servise transfer edildiler.

Hastalardan preoperatif (T0), operasyon başlangıcından sonra 2. (T1) ve 24. (T2) saatlerde 3 cc kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinden uygun şartlarda biyokimyasal analizler yapıldı:

MDA ve HO-1 düzeylerinin ölçümü için çalışmaya dahil olan hasta gruplarından alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 10-20 dk. tüp dik pozisyonda olacak şekilde bekletildikten sonra +4°C’de, 4000 rpm’ de 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri kodlanarak -80°C’de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi.

Serum MDA ve HO-1 düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün ölçüldü. Serum MDA ve HO-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle, “Human MDA ELISA Kit” (Cat. No: E1371Hu, BT LAB, Çin) ve Human HO-1 ELISA Kit” (Cat. No: E0932Hu, BT LAB, Çin) kullanılarak, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan MDA ve HO-1 ‘e karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikropate’lere serum ve seri dilüsyonlarla azalan konsatrasyonlarla elde edilen standart çözeltileri konuldu.

Örneklerde bulunan MDA ve HO-1 molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. MDA ve HO-1 için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucaklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3’ 5,5’-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki MDA ve HO-1

konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Azalan konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki MDA ve HO-1 konsantrasyonu sırasıyla nmol/mL ve ng/mL cinsinden hesaplandı.

Ayrıca hastaların rutin bakılmakta olan CRP (mg/dl), kalsiyum (mg/dl), ALP (U/L), LDH (U/L), AST (U/L), ALT (U/L), glukoz (mg/dl), potasyum (nmol/L), demir (ug/dl), total protein (g/dl) ve albümin (g/dl) düzeyleri Beckman Coulter AU5821 cihazında, ferritin (ng/ml) Beckman Coulter DxI800 cihazında, kan sayım parametreleri, beyaz küre sayısı ( $10^3/\text{mcL}$ ), total lenfosit sayısı ( $10^3/\text{mcL}$ ), hemoglobin (g/dL) Sysmex XN-9000 cihazında çalışılarak kaydedildi.

Hastaların cerrahi süre, operasyonda kan tranfüzyon miktarı, tahmini kan kaybı, hastanede yatış süresi, yoğun bakımda yatış süresi, ek hastalık varlığı, postoperatif komplikasyonlar kaydedildi.

Çalışma için güç (Power) analizi G\*POWER istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Gruplar arasında primer amaç, kullanılan ilaçların malondialdehit, hem oksijenaz-1 enzim seviyeleri ve CRP düzeyleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılmasıdır. Shukla ve ark. tarafından yapılan çalışma (77) referans alınarak, postoperatif 24. saatte gruplar arasındaki CRP düzeyleri arasındaki, [Grup kontrol ( $31,80 \pm 7,40$ ) ve Grup deksmedetomidin ( $20,49 \pm 5,95$ )] 6 birimlik farkın anlamlı olabilmesi için %90 güçte %95 güven düzeyinde her bir grupta 26 toplamda 78 hasta çalışmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplandı. Çalışma süresince hasta kaybı yaşanabileceği öngörülerek her grupta 30'ar hasta olmak üzere toplam 90 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma sonucu elde edilen verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS 20 paket programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Çalışma grupları arasındaki farkın tespitinde veriler normal dağılıma uyuyorsa tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile normal dağılıma uymuyorsa Kruskal Wallis testi ile istatistiksel analiz yapıldı. Grup içi karşılaştırmalarda tekrarlayan ölçümlerin analizi ANOVA testi ile, kategorik

verilerin analizi ki-kare testi ve t testi kullanılarak yapıldı. Test sonuçları  $p<0.05$  olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca çalışmaya katılma kriterlerine uygun 100 hasta mevcuttu. 90 hasta çalışmaya katılmayı kabul etti. Her grupta 30 hasta olmak üzere toplam 90 hasta ile çalışma tamamlandı. Hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmadı. Çalışmaya alınan hastaların tamamında KSEA uygulaması başarılı oldu. Hastalar her grupta 30 hasta olacak şekilde 3 gruba ayrıldı:

Grup I (n=30): İntraoperatif intravenöz salin verilen hastalar

Grup II (n=30): İntraoperatif intravenöz deksmedetomidin verilen hastalar

Grup III (n=30): İntraoperatif intravenöz ketamin verilen hastalar

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4’de gösterilmiştir. Olgulara ait demografik özellikler incelendiğinde; yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve ASA sınıflaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ). İki grup arasında operasyon süresi ortalamaları açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.** Grupların demografik özellikleri ve operasyon süreleri

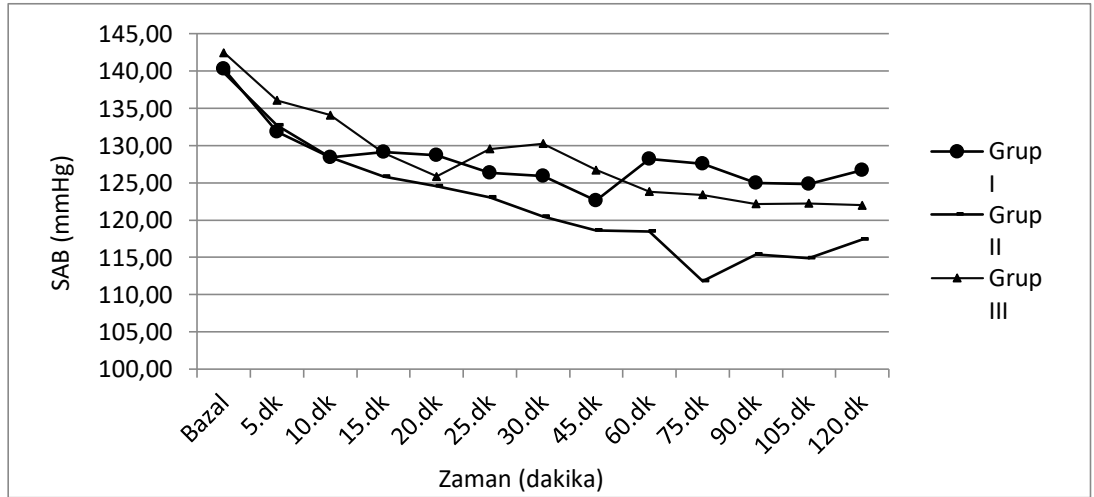
|                          | <b>Grup I<br/>(n=30)</b> | <b>Grup II<br/>(n=30)</b> | <b>Grup III<br/>(n=30)</b> | <b>p değeri</b> |
|--------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Yaş (yıl)                | 44.13±14.35              | 47.57±13.80               | 41.77±15.53                | 0.306           |
| Erkek/Kadın (n)          | 18/12                    | 20/10                     | 17/13                      | 0.721           |
| Boy (cm)                 | 168.10±7.43              | 171.50±8.88               | 170.97±7.42                | 0.210           |
| Ağırlık (kg)             | 70.93±10.72              | 75.53±10.13               | 76.27±9.67                 | 0.095           |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.47±2.90               | 24.91±2.73                | 25.52±2.49                 | 0.328           |
| Operasyon Süresi (dk)    | 117.17±19.46             | 116.50±26.00              | 124.83±26.60               | 0.339           |
| ASA (ASA-I / ASA-II)     | 17/13                    | 15/15                     | 23/7                       | 0.088           |

Tüm veriler ortalama ± standart sapma veya sayı olarak verilmiştir. ASA: Amerikan Anestezistler Derneği, VKİ: Vücut kitle indeksi.

**Tablo 5.** Operasyon süresince sistolik arter basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

|             | <b>Grup I<br/>(n=30)</b> | <b>Grup II<br/>(n=30)</b> | <b>Grup III<br/>(n=30)</b> | <b>p değeri</b> |
|-------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Bazal değer | 140.33±16.82             | 139.80±21.02              | 142.47±26.09               | 0.881           |
| 5.dk        | 131.83±20.80             | 132.73±17.79              | 136.07±25.45               | 0.727           |
| 10.dk       | 128.43±18.11             | 128.43±20.29              | 134.10±27.65               | 0.530           |
| 15.dk       | 129.17±19.14             | 125.87±14.95              | 129.03±24.48               | 0.769           |
| 20.dk       | 128.70±19.51             | 124.57±17.06              | 125.87±22.85               | 0.718           |
| 25.dk       | 126.37±15.38             | 123.07±16.76              | 129.53±25.01               | 0.443           |
| 30.dk       | 125.93±14.96             | 120.47±16.67              | 130.27±23.29               | 0.131           |
| 45.dk       | 122.63±24.84             | 118.63±14.19              | 126.73±23.44               | 0.345           |
| 60.dk       | 128.20±15.29             | 118.47±16.32              | 123.83±24.98               | 0.154           |
| 75.dk       | 127.57±14.29             | 111.80±23.11              | 123.40±24.37               | 0.014*          |
| 90.dk       | 124.97 ±14.52            | 115.37±16.82              | 122.17 ±23.90              | 0.134           |
| 105.dk      | 124.83 ±23.86            | 114.90 ±16.72             | 122.23 ±24.49              | 0.198           |
| 120.dk      | 126.67 ±14.97            | 117.40 ±14.39             | 122.00 ±23.31              | 0.144           |

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. \* p<0.05



**Şekil 7.** Operasyon süresince sistolik arter basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması SAB: Sistolik arter basıncı

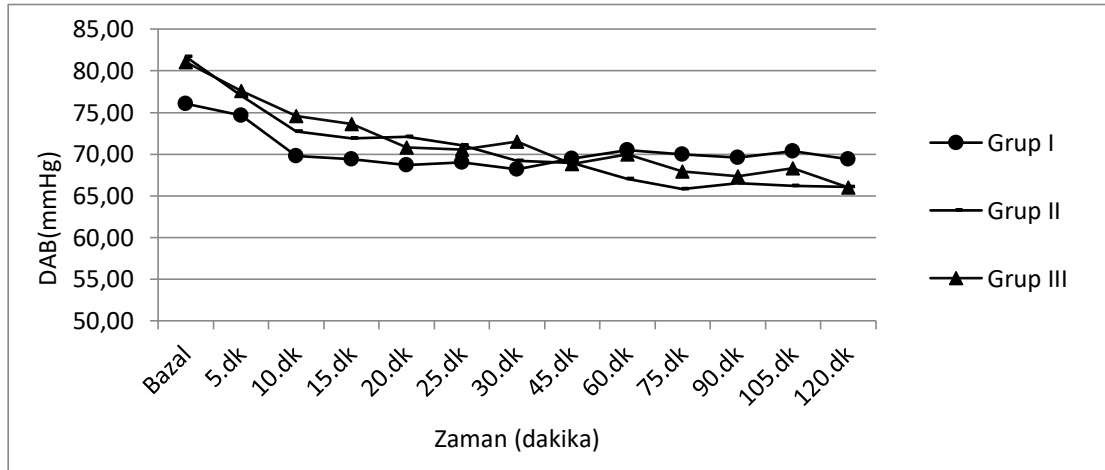
Tablo 5 ve Şekil 7’de olguların operasyon süresince sistolik arter basıncında oluşan değişiklikler verildi. Gruplar arasında bazal değer, 5.dk, 10.dk, 15.dk, 20.dk, 25.dk, 30.dk, 45.dk, 60. dk, 90.dk, 105.dk ve 120.dk arasında sistolik kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Gruplar arası

karşılaştırmada 75.dakikada sistolik kan basıncı değeri grup II de diğer gruplara ile karşılaştırıldığında daha düşük bulundu ( $p=0.014$ ).

**Tablo 6.** Operasyon süresince diyastolik arter basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

|             | Grup I<br>(n=30) | Grup II<br>(n=30) | Grup III<br>(n=30) | p değeri |
|-------------|------------------|-------------------|--------------------|----------|
| Bazal değer | 76.07±12.58      | 81.70±13.20       | 81.03±16.97        | 0.259    |
| 5.dk        | 74.63±13.289     | 77.03±10.66       | 77.60±15.35        | 0.656    |
| 10.dk       | 69.77±10.234     | 72.73±12.23       | 74.60±13.99        | 0.310    |
| 15.dk       | 69.43±8.75       | 71.90±10.76       | 73.60±14.39        | 0.376    |
| 20.dk       | 68.67±11.60      | 72.07±9.76        | 70.80±13.28        | 0.523    |
| 25.dk       | 69.00±11.89      | 71.07±9.06        | 70.53±14.81        | 0.792    |
| 30.dk       | 68.20±16.24      | 69.20±8.83        | 71.50±14.30        | 0.626    |
| 45.dk       | 69.47±11.20      | 68.93±10.77       | 68.83±15.32        | 0.978    |
| 60.dk       | 70.47±12.94      | 67.03±9.92        | 69.97±14.67        | 0.528    |
| 75.dk       | 70.00±12.64      | 65.80±9.33        | 67.90±13.68        | 0.405    |
| 90.dk       | 69.57±12.69      | 66.53±12.22       | 67.33±13.84        | 0.644    |
| 105.dk      | 70.37±12.54      | 66.20±9.00        | 68.30±12.84        | 0.384    |
| 120.dk      | 69.43±13.109     | 66.10±9.82        | 66.00±12.38        | 0.446    |

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.



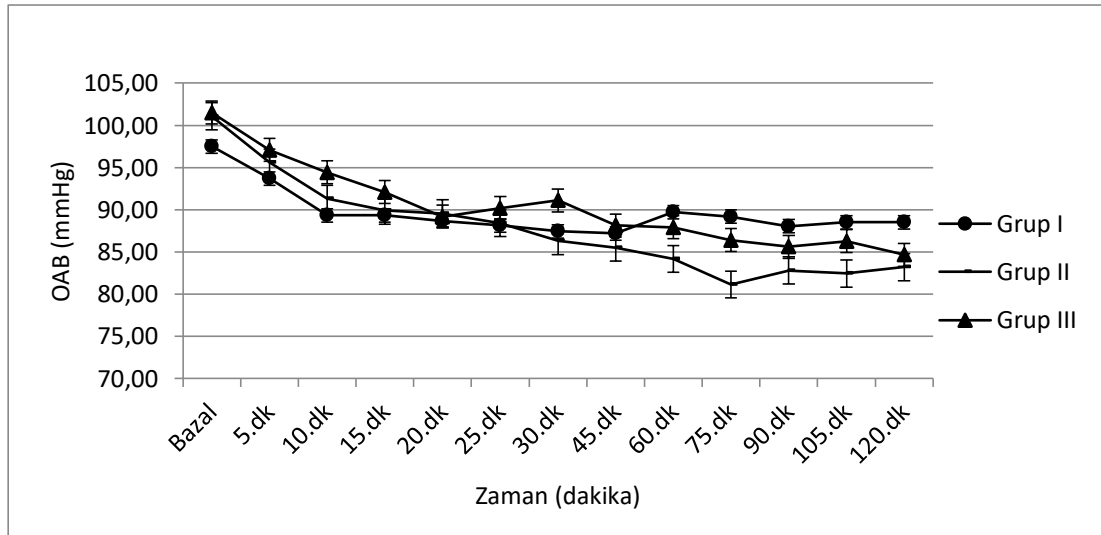
**Şekil 8.** Operasyon süresince diyastolik arter basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması DAB: Diyastolik arter Basıncı

Tablo 6 ve Şekil 8’de olguların operasyon süresince diyastolik arter basıncında oluşan değişiklikler verildi. Gruplar arasında diyastolik arteriyel kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 7.** Operasyon süresince ortalama arteriyel basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

|             | <b>Grup I<br/>(n=30)</b> | <b>Grup II<br/>(n=30)</b> | <b>Grup III<br/>(n=30)</b> | <b>p değeri</b> |
|-------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Bazal değer | 97.49±12.27              | 101.07 ±14.43             | 101.51±18.65               | 0.541           |
| 5.dk        | 93.70±14.22              | 95.60 ±11.87              | 97.09±17.69                | 0.674           |
| 10.dk       | 89.32±11.32              | 91.30±13.76               | 94.43±17.61                | 0.390           |
| 15.dk       | 89.34±10.44              | 89.89±11.09               | 92.08±16.96                | 0.697           |
| 20.dk       | 88.68±13.13              | 89.57±10.99               | 89.19±15.08                | 0.966           |
| 25.dk       | 88.12±11.66              | 88.40±10.89               | 90.20±17.09                | 0.811           |
| 30.dk       | 87.44±14.37              | 86.29±10.46               | 91.09±16.14                | 0.380           |
| 45.dk       | 87.19±13.04              | 85.50±10.95               | 88.13±16.75                | 0.756           |
| 60.dk       | 89.72±12.33              | 84.18±10.76               | 87.92±16.90                | 0.278           |
| 75.dk       | 89.19±11.88              | 81.13±10.16               | 86.40±16.16                | 0.056           |
| 90.dk       | 88.03±12.50              | 82.81±12.94               | 85.61±16.11                | 0.353           |
| 105.dk      | 88.52±14.22              | 82.43±11.00               | 86.28±15.75                | 0.230           |
| 120.dk      | 88.51±12.72              | 83.20±10.12               | 84.67±15.10                | 0.258           |

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.



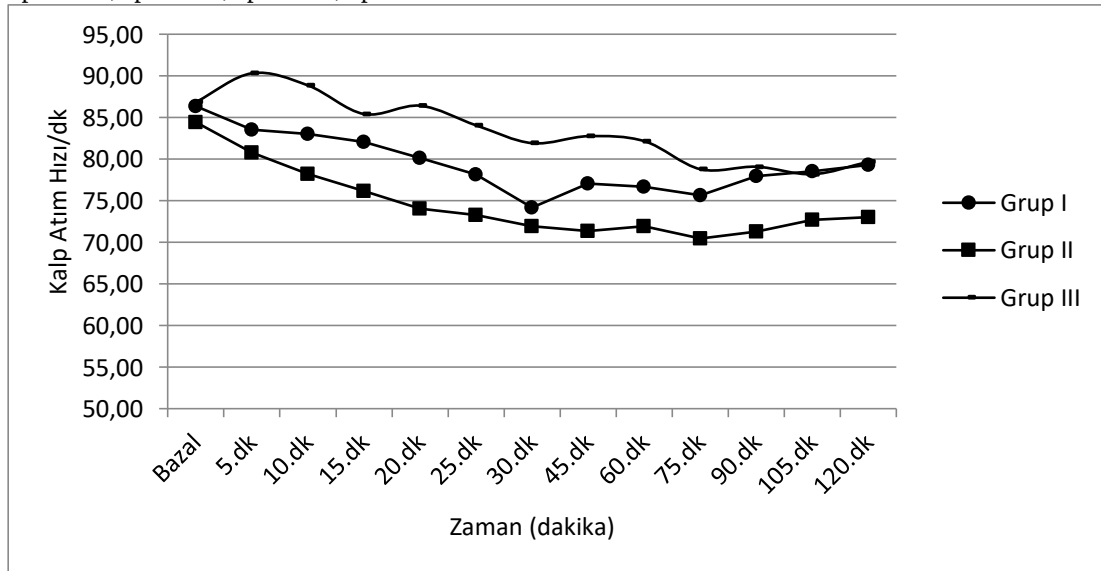
**Şekil 9.** Operasyon süresince ortalama arteriyel basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması OAB: Ortalama arter Basıncı

Tablo 7 ve Şekil 9’da olguların operasyon süresince ortalama arteriyel basıncında oluşan değişiklikler verildi. Gruplar arasında ortalama arteriyel kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 8.** Operasyon süresince KAH'da oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

|             | <b>Grup I<br/>(n=30)</b> | <b>Grup II<br/>(n=30)</b> | <b>Grup III<br/>(n=30)</b>   | <b>p değeri</b> |
|-------------|--------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------|
| Bazal değer | 86.37±11.55              | 84.43±9.95                | 86.87±10.96                  | 0.657           |
| 5.dk        | 83.53±13.95              | 80.80±12.54               | 90.33±16.33 <sup>α</sup>     | 0.034*          |
| 10.dk       | 83.03±14.53              | 78.23±12.82               | 88.87±15.51 <sup>μ</sup>     | 0.019*          |
| 15.dk       | 82.10±16.48              | 76.17±12.61               | 85.43±14.53                  | 0.050           |
| 20.dk       | 80.13±15.27              | 74.10±13.54               | 86.43±13.48 <sup>β</sup>     | 0.004*          |
| 25.dk       | 78.17±13.31              | 73.27±12.95               | 84.07±14.57                  | 0.321           |
| 30.dk       | 74.17±19.12              | 71.97±12.82               | 81.93±14.10 <sup>&amp;</sup> | 0.038*          |
| 45.dk       | 77.07±15.12              | 71.40±14.30               | 82.77±12.77                  | 0.617           |
| 60.dk       | 76.67±14.70              | 71.93±13.52               | 82.17±12.75 <sup>λ</sup>     | 0.018*          |
| 75.dk       | 75.70±13.70              | 70.50±13.25               | 78.80±12.44 <sup>ε</sup>     | 0.052           |
| 90.dk       | 77.97±14.59              | 71.33±12.36               | 79.10±13.30 <sup>φ</sup>     | 0.059           |
| 105.dk      | 78.57±14.96              | 72.70±12.71               | 78.27±12.10                  | 0.163           |
| 120.dk      | 79.30±14.42              | 73.07±12.52               | 79.70±11.26                  | 0.085           |

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. \* p<0.05 <sup>α</sup> p=0.012, <sup>μ</sup>p= 0.016 <sup>β</sup>p=0.001, <sup>&</sup>p=0.015, <sup>λ</sup>p=0.005, <sup>ε</sup>p=0.016, <sup>φ</sup>p=0.028

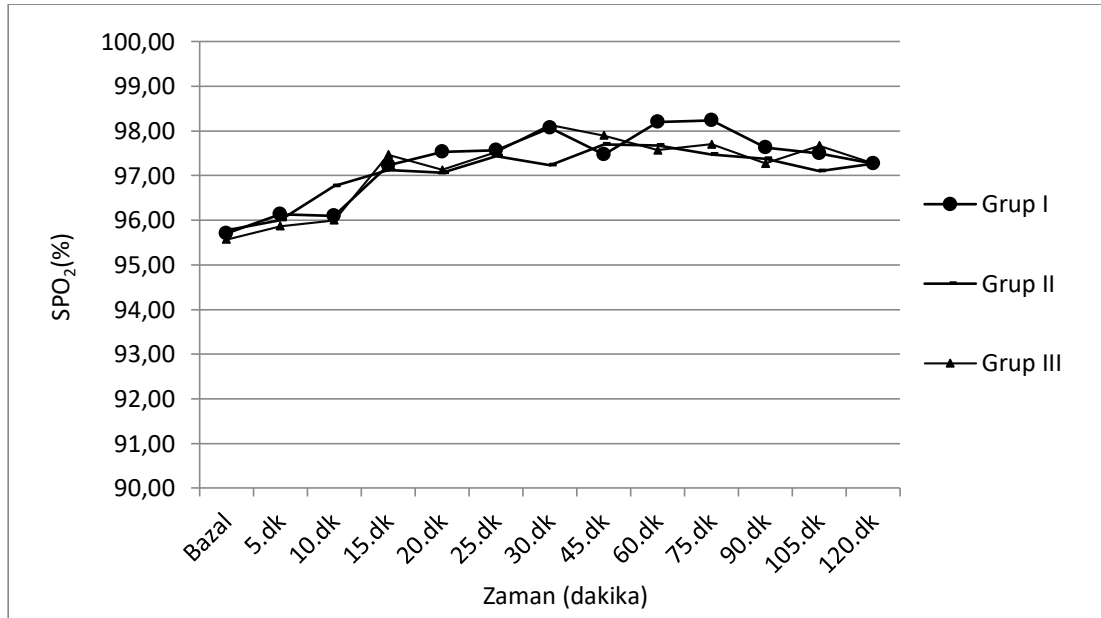
**Şekil 10.** Operasyon süresince KAH'da oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 8 ve Şekil 10'da olguların operasyon süresince 5, 10, 20, 30, 60, 70 ve 90. dakikalardaki kalp hızı değerlerinin Grup 3'te Grup 2'ye göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (<sup>α</sup> p=0.012, <sup>μ</sup>p= 0.016 <sup>β</sup>p=0.001, <sup>&</sup>p=0.015, <sup>λ</sup>p=0.005, <sup>ε</sup>p=0.016, <sup>φ</sup>p=0.028; geriye dönük olarak). Grup 1 deki hastaların ortalama kalp hızı değerleri diğer gruplar ile benzerdi (p>0.05).

**Tablo 9.** Operasyon süresince SpO<sub>2</sub>'de oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

|             | <b>Grup I<br/>(n=30)</b> | <b>Grup II<br/>(n=30)</b> | <b>Grup III<br/>(n=30)</b> | <b>p değeri</b> |
|-------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Bazal değer | 95.70±2.15               | 95.77±2.35                | 95.57±2.51                 | 0.945           |
| 5.dk        | 96.13±2.52               | 96.00±2.65                | 95.87±2.08                 | 0.914           |
| 10.dk       | 96.10±2.32               | 96.77±2.56                | 96.07±2.85                 | 0.501           |
| 15.dk       | 97.23±1.97               | 97.13±1.83                | 97.47±1.75                 | 0.776           |
| 20.dk       | 97.53±1.52               | 97.07±2.08                | 97.13±1.96                 | 0.582           |
| 25.dk       | 97.57±2.14               | 97.43±1.92                | 97.53±1.94                 | 0.965           |
| 30.dk       | 98.07±1.41               | 97.23±2.38                | 98.13±1.59                 | 0.116           |
| 45.dk       | 97.47±1.94               | 97.70±1.64                | 97.90±1.53                 | 0.621           |
| 60.dk       | 98.20±1.51               | 97.67±2.09                | 97.57±1.71                 | 0.342           |
| 75.dk       | 98.23±1.47               | 97.47±2.09                | 97.70±1.78                 | 0.246           |
| 90.dk       | 97.63±1.21               | 97.37±2.12                | 97.27±1.87                 | 0.713           |
| 105.dk      | 97.50±1.40               | 97.10±2.28                | 97.67±1.68                 | 0.470           |
| 120.dk      | 97.27±2.13               | 97.27±2.13                | 97.27±1.76                 | 0.964           |

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

**Şekil 11.** Operasyon süresince SpO<sub>2</sub>'de oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması SPO<sub>2</sub>: Periferik oksijen saturasyonu

Tablo 9 ve Şekil 11'de olguların operasyon süresince SpO<sub>2</sub> değerlerinde oluşan değişiklikler verildi. Gruplar arasında SpO<sub>2</sub> değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 10.** Gruplardaki duyusal blok seviyeleri

|        | <b>Grup I<br/>(n=30)</b> | <b>Grup II<br/>(n=30)</b> | <b>Grup III<br/>(n=30)</b> | <b>p değeri</b> |
|--------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| 5.dk   | T10 <sub>(T6-L4)</sub>   | T11 <sub>(T8-L5)</sub>    | T11 <sub>(T2-L4)</sub>     | 0.460           |
| 10.dk  | T8 <sub>(T4-L2)</sub>    | T8 <sub>(T4-L2)</sub>     | T9 <sub>(T4-L3)</sub>      | 0.138           |
| 15.dk  | T6 <sub>(T4-T12)</sub>   | T6 <sub>(T4-L1)</sub>     | T7 <sub>(T4-L3)</sub>      | 0.119           |
| 20.dk  | T5 <sub>(T4-T10)</sub>   | T6 <sub>(T2-T12)</sub>    | T6 <sub>(T4-T12)</sub>     | 0.120           |
| 25.dk  | T5 <sub>(T4-T10)</sub>   | T5 <sub>(T2-T10)</sub>    | T6 <sub>(T4-T10)</sub>     | 0.316           |
| 30.dk  | T5 <sub>(T4-T10)</sub>   | T5 <sub>(T2-T10)</sub>    | T6 <sub>(T4-T10)</sub>     | 0.269           |
| 45.dk  | T5 <sub>(T4-T10)</sub>   | T5 <sub>(T4-T10)</sub>    | T6 <sub>(T4-T10)</sub>     | 0.210           |
| 60.dk  | T6 <sub>(T4-T10)</sub>   | T6 <sub>(T4-T10)</sub>    | T7 <sub>(T4-T12)</sub>     | 0.222           |
| 75.dk  | T6 <sub>(T4-T12)</sub>   | T7 <sub>(T4-T12)</sub>    | T8 <sub>(T4-L2)</sub>      | 0.055           |
| 90.dk  | T7 <sub>(T4-T12)</sub>   | T7 <sub>(T4-L1)</sub>     | T9 <sub>(T4-L1)</sub>      | 0.053           |
| 105.dk | T8 <sub>(T4-L1)</sub>    | T8 <sub>(T4-L3)</sub>     | T9 <sub>(T4-T12)</sub>     | 0.364           |
| 120.dk | T9 <sub>(T4-L1)</sub>    | T9 <sub>(T4-L4)</sub>     | T9 <sub>(T4-L1)</sub>      | 0.711           |

Tüm değerler duyusal blok seviyesi olarak girildi. T: Torakal, L: Lomber.

Tablo 10’da grupların operasyon boyunca görülen duyusal blok seviyeleri gösterildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 11.** Gruplardaki ortalama motor blok seviyeleri (Bromage skor 0-3)

|        | <b>Grup I<br/>(n=30)</b> | <b>Grup II<br/>(n=30)</b> | <b>Grup III<br/>(n=30)</b> | <b>p değeri</b> |
|--------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| 5.dk   | 1.33±0.758               | 1.17±0.648                | 1.07±0.740                 | 0.351           |
| 10.dk  | 2.27±0.868               | 2.07±0.785                | 1.93±0.907                 | 0.319           |
| 15.dk  | 2.77±0.504               | 2.73±0.640                | 2.60±0.814                 | 0.591           |
| 20.dk  | 2.97±0.183               | 2.90±0.548                | 2.83±0.461                 | 0.483           |
| 25.dk  | 3.00±0.000               | 2.93±0.365                | 2.97±0.183                 | 0.551           |
| 30.dk  | 3.00±0.000               | 2.93±0.365                | 2.97±0.183                 | 0.551           |
| 45.dk  | 3.00±0.000               | 2.97±0.183                | 3.00±0.000                 | 0.372           |
| 60.dk  | 3.00±0.000               | 3.00±0.000                | 2.93±0.254                 | 0.132           |
| 75.dk  | 3.00±0.000               | 2.97±0.183                | 2.93±0.254                 | 0.363           |
| 90.dk  | 2.97±0.183               | 2.87±0.346                | 2.87±0.346                 | 0.337           |
| 105.dk | 2.93±0.365               | 2.87±0.346                | 2.90±0.305                 | 0.749           |
| 120.dk | 2.97±0.183               | 2.80±0.484                | 2.93±0.254                 | 0.128           |

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

Tablo 11’de grupların operasyon boyunca lokal anestezi enjeksiyonunu takiben görülen ortalama motor blok seviyeleri gösterildi. Gruplar arasında motor blok skalası açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 12.** Gruplardaki T12 sensoriyel seviyeye ulaşma süreleri, L1 sensoriyel seviyesine gerileme süreleri, motor blok çözülme süreleri ve ilk analjezi uygulama süreleri ile ilgili verilerin karşılaştırılması

|                                               | <b>Grup I<br/>(n=30)</b> | <b>Grup II<br/>(n=30)</b> | <b>Grup III<br/>(n=30)</b> | <b>p değeri</b> |
|-----------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| T12 Sensoriyel Seviyeye Ulaşma Süresi (dk)    | 4.93±3.31                | 6.03±3.73                 | 6.93±4.74                  | 0.154           |
| L1 Sensoriyel Seviyesine Gerileme Süresi (dk) | 147.8± 25.78             | 140.83±27.19              | 130.5±32.6                 | 0.066           |
| Motor Blok Çözülme Süresi (dk)                | 168.33±27.04             | 161.33±39.03              | 156.5±43.77                | 0.469           |
| İlk Analjezi Uygulama Süresi (dk)             | 164.83±31.25             | 160.50±33.27              | 144.67±37.7                | 0.060           |

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. T: Torakal L: Lomber

Tablo 12’ de grupların T12 sensoriyel seviyeye ulaşma süreleri, L1 sensoriyel seviyesine gerileme süreleri, motor blok çözülme süreleri ve ilk analjezi uygulama süreleri gösterildi. Gruplar arasında bu veriler açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 13.** Grupların bulantı, kusma, atropin ve efedrin kullanım sıklığı açısından karşılaştırılması

|                     | <b>Grup I<br/>(n=30)</b> | <b>Grup II<br/>(n=30)</b> | <b>Grup III<br/>(n=30)</b> | <b>p değeri</b> |
|---------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Efedrin n (%)       | 5 (%16,6)                | 5 (%16,6)                 | 5 (%16,6)                  | 1.000           |
| Atropin n (%)       | 0                        | 1 (%3,3)                  | 0                          | 0.364           |
| Bulantı-Kusma n (%) | 1 (%0.03)                | 0                         | 1 (%0.03)                  | 0.600           |

Tüm veriler komplikasyon görülen hasta sayısı ve % olarak gösterildi. n: Komplikasyon görülen hasta sayısı

Tablo 13’te intraoperatif bulantı, kusma görülen hastalar ile atropin ve efedrin kullanımı gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 14.** Gruplardaki postoperatif VAS (0-10) değerlerinin karşılaştırılması

| Vas Skoru | Grup I<br>(n=30) | Grup II<br>(n=30) | Grup III<br>(n=30) | p değeri |
|-----------|------------------|-------------------|--------------------|----------|
| 30.dk     | 0.50±1.04        | 0.83±1.85         | 0.37±0.92          | 0.385    |
| 60.dk     | 0.83±1.36        | 0.47±1.10         | 0.57±1.13          | 0.480    |
| 120.dk    | 1.10±2.00        | 1.03±2.04         | 0.73±1.31          | 0.708    |
| 6. Saat   | 4.03±2.58        | 3.83±2.37         | 3.97±2.28          | 0.948    |
| 12. Saat  | 3.57±1.92        | 3.37±1.79         | 3.53±2.19          | 0.915    |
| 24. Saat  | 3.73±1.79        | 4.33±1.76         | 4.03±1.84          | 0.440    |

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. VAS: Vizüel Analog Skala

Tablo 14'te Gruplardaki postoperatif Vizüel Analog Skala değerleri gösterildi. Gruplar arasında postoperatif Vizüel Analog Skala değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 15.** Hastaların peroperatif kan kaybı, kan transfüzyonu ve hastanede yatış süreleri ile ilgili verilerin karşılaştırılması

|                              | Grup I<br>(n=30) | Grup II<br>(n=30) | Grup III<br>(n=30) | p değeri |
|------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|----------|
| Kan Kaybı (ml)               | 301.67±191.85    | 316.67±181.6      | 353.3±13           | 0.487    |
| Kan Transfüzyonu n (%)       | 3 (%10)          | 2 (%6,6)          | 1 (%3,3)           | 0.445    |
| Hastanede Yatış Süresi (gün) | 4.30±1.96        | 5.27±2.99         | 7.43±9.32          | 0.104    |

Tüm değerler ortalama ± standart sapma, sayı ve yüzde olarak verildi. n: Kan transfüzyonu yapılan hasta sayısı

Tablo 15'te Gruplar arasında peroperatif kan kaybı, kan transfüzyonu ve hastanede yatış süreleri değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 16.** Gruplardaki MDA, HO-1, CRP ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

|                                 | <b>Grup I(n=30)</b> | <b>Grup II(n=30)</b>    | <b>Grup III(n=30)</b>      | <b>p değeri</b> |
|---------------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------|
| <b>MDA (nmol/mL)</b>            |                     |                         |                            |                 |
| T0                              | 16.96±14.08         | 10.55±6.97              | 14.44±17.20                | 0.187           |
| T1                              | 15.56±4.35          | 10.30±5.31 <sup>λ</sup> | 10.49±8.09 <sup>μ</sup>    | 0.001*          |
| T2                              | 16.44±5.63          | 8.96±6.28 <sup>β</sup>  | 9.10±5.58 <sup>β</sup>     | 0.000*          |
| <b>HO-1 (ng/mL)</b>             |                     |                         |                            |                 |
| T0                              | 1.22±0.55           | 1.69±1.25               | 1.52±1.61                  | 0.335           |
| T1                              | 1.04±0.34           | 1.62±0.92 <sup>α</sup>  | 1.60±1.35 <sup>&amp;</sup> | 0.036*          |
| T2                              | 0.94±0.41           | 1.48±0.77 <sup>ε</sup>  | 1.49±1.21 <sup>ε</sup>     | 0.023*          |
| <b>CRP (mg/L)</b>               |                     |                         |                            |                 |
| T0                              | 7.71±11.61          | 15.693±33.03            | 13.94±17.48                | 0.360           |
| T1                              | 6.87±10.47          | 14.043±27.76            | 11.68±15.76                | 0.349           |
| T2                              | 85.74±47.17         | 85.624±60.01            | 107.69±46.23               | 0.167           |
| <b>BKS (10<sup>3</sup> mcL)</b> |                     |                         |                            |                 |
| T0                              | 8.00±2.31           | 7.13±2.02               | 7.29±2.02                  | 0.243           |
| T1                              | 8.61±2.69           | 8.25±2.69               | 8.94±3.23                  | 0.647           |
| T2                              | 9.54±2.77           | 9.83±2.59               | 9.39±2.40                  | 0.801           |
| <b>Total Lenfosit Sayısı</b>    |                     |                         |                            |                 |
| T0                              | 2.22±0.73           | 1.93±0.68               | 2.04±0.74                  | 0.315           |
| T1                              | 1.73±0.57           | 1.40±0.61               | 1.512±0.56                 | 0.090           |
| T2                              | 2.45±2.83           | 1.49±0.56               | 1.658±0.67                 | 0.075           |
| <b>Hemoglobin (gr/dl)</b>       |                     |                         |                            |                 |
| T0                              | 13.69±1.93          | 14.04±2.15              | 13.88±1.56                 | 0.769           |
| T1                              | 11.81±2.59          | 12.15±2.17              | 11.97±2.05                 | 0.846           |
| T2                              | 10.08±2.49          | 11.89±2.26              | 11.95±1.03                 | 0.697           |

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. To:Preoperatif, T1:Operasyon başlangıcından sonra 2. saat T2:Operasyon başlangıcından sonra 24.saat, MDA: malondialdehit, HO-1: Hem oksijenaz-1, CRP: C-reaktif Protein, BKS: Beyaz küre Sayısı. \* p<0.05

<sup>λ</sup>p=0.001, <sup>μ</sup>p=0.002, <sup>β</sup>p= 0.000, <sup>α</sup>p= 0.024, <sup>&</sup>p= 0.028, <sup>ε</sup>p= 0.017, Grup I ile karşılaştırıldığında.

Tablo 16’da MDA, HO-1, CRP, BKS, total lenfosit sayısı ve hemoglobin düzeyleri değerlendirildi. Operasyon başlangıcından sonra 2. saatteki serum MDA düzeyleri Grup II ve Grup III te Grup I’e göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0.001, p=0.002, geriye dönük olarak). Operasyon başlangıcından sonra 24. saatteki serum MDA düzeyleri Grup II ve Grup III te Grup I’e göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0.000, her ikisi için). Grup II ve Grup III arasında operasyon başlangıcından sonra 2. ve 24 saatteki serum MDA düzeyleri açısından fark bulunmadı (p>0.05). Operasyon başlangıcından sonra 2. saatteki serum HO-1 düzeyleri Grup II ve Grup III te Grup I’e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.024, p=0.028; geriye dönük olarak). Operasyon başlangıcından sonra 24.saatteki serum HO-1 düzeyleri Grup II ve Grup III te Grup I’e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.017, her ikisi için). Operasyon başlangıcından sonra 2. ve 24 saatteki serum HO-1 düzeyleri Grup II ve Grup III

arasında benzerdi ( $p>0.05$ ). Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 17.** Gruplardaki biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

|                                | <b>Grup I(n=30)</b> | <b>Grup II(n=30)</b> | <b>Grup III(n=30)</b> | <b>p değeri</b> |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>ALP (U/L)</b>               |                     |                      |                       |                 |
| T0                             | 93.20±33.92         | 106.63±99.22         | 92.88±40.67           | 0.646           |
| T1                             | 77.70±29.88         | 92.80±89.96          | 80.00±32.74           | 0.555           |
| T2                             | 76.16±26.86         | 113.43±144.96        | 78.66±30.79           | 0.184           |
| <b>AST (U/L)</b>               |                     |                      |                       |                 |
| T0                             | 23.57±11.07         | 27.87±25.16          | 38.88±112.26          | 0.658           |
| T1                             | 26.67±39.73         | 21.31±14.70          | 35.73±93.66           | 0.637           |
| T2                             | 21.38±7.39          | 24.45±9.03           | 32.75±27.18           | 0.032           |
| <b>ALT (U/L)</b>               |                     |                      |                       |                 |
| T0                             | 19.88±15.63         | 36.33±82.78          | 37.32±94.33           | 0.584           |
| T1                             | 17.54±13.42         | 28.72±62.71          | 29.35±82.38           | 0.695           |
| T2                             | 23.60±47.64         | 23.81±38.96          | 23.45±46.43           | 0.999           |
| <b>LDH (U/L)</b>               |                     |                      |                       |                 |
| T0                             | 278.43±125.15       | 280.53±120.62        | 240.20±88.83          | 0.300           |
| T1                             | 223.83±77.98        | 209.03±46.14         | 241.53±76.44          | 0.189           |
| T2                             | 215.62±86.89        | 214.93±60.38         | 214.00±49.08          | 0.995           |
| <b>Ca<sup>++</sup> (mg/dl)</b> |                     |                      |                       |                 |
| T0                             | 8.919±0.53          | 9.06±0.51            | 9.01±0.61             | 0.591           |
| T1                             | 7.803±0.94          | 8.29±0.92            | 7.77±1.12             | 0.088           |
| T2                             | 8.168±0.58          | 10.94±14.22          | 8.34±0.54             | 0.346           |
| <b>Total Protein (g/dl)</b>    |                     |                      |                       |                 |
| T0                             | 6.79±0.51           | 6.75±0.66            | 6.88±0.68             | 0.705           |
| T1                             | 5.59±0.87           | 5.67±0.81            | 5.62±0.96             | 0.946           |
| T2                             | 7.39±8.85           | 5.79±0.80            | 5.77±0.73             | 0.381           |
| <b>Albumin (g/dl)</b>          |                     |                      |                       |                 |
| T0                             | 4.07±0.43           | 4.087±0.47           | 4.220±0.40            | 0.377           |
| T1                             | 3.36±0.50           | 3.448±0.49           | 3.626±1.40            | 0.528           |
| T2                             | 5.87±13.62          | 3.530±0.44           | 3.514±0.47            | 0.414           |
| <b>Glukoz (mg/dL)</b>          |                     |                      |                       |                 |
| T0                             | 108.18±59.11        | 88.06±10.26          | 90.87±17.13           | 0.072           |
| T1                             | 105.37±42.57        | 91.66±11.29          | 90.93±23.14           | 0.096           |
| T2                             | 124.27±55.28        | 112.96±24.77         | 117.44±24.74          | 0.509           |
| <b>K<sup>+</sup> (nmol/L)</b>  |                     |                      |                       |                 |
| T0                             | 4.24±0.54           | 4.27±0.62            | 4.10±0.33             | 0.401           |
| T1                             | 4.24±0.56           | 4.15±0.46            | 4.07±0.32             | 0.344           |
| T2                             | 5.13±7.16           | 3.95±0.42            | 5.08±6.41             | 0.650           |
| <b>Demir (ug/dL)</b>           |                     |                      |                       |                 |
| T0                             | 65.64±31.85         | 64.71±40.14          | 62.90±31.99           | 0.953           |
| T1                             | 52.66±25.65         | 55.09±33.79          | 52.07±26.67           | 0.913           |
| T2                             | 32.46±24.68         | 24.20±10.68          | 25.35±11.76           | 0.130           |
| <b>Ferritin (ng/mL)</b>        |                     |                      |                       |                 |
| T0                             | 84.04±70.15         | 124.28±126.51        | 111.66±104.71         | 0.307           |
| T1                             | 135.33±87.03        | 157.55±174.32        | 138.05±158.07         | 0.811           |
| T2                             | 147.56±62.47        | 218.63±254.48        | 156.86±114.69         | 0.200           |

Tüm değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. To:Preoperatif, T1:Operasyon başlangıcından sonra 2. saat T2:Operasyon başlangıcından sonra 24.saat ALP: Alkalen fosfataz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, Ca: Kalsiyum, K<sup>+</sup>: Potasyum

Tablo 17’de Hastalarda biyokimyasal parametrelerden ALP, AST, ALT, LDH, kalsiyum, total protein, albümin, glukoz, potasyum, demir ve ferritin düzeyleri değerlendirildi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kombine spinal epidural anestezi altında alt ekstremitte cerrahisi yapılan hastalarda cerrahi süresince intravenöz uygulanan deksmedetomidin ve ketaminin postoperatif oksidatif stres göstergesi olarak MDA ve HO-1 enzim seviyeleri üzerine olan etkileri araştırıldı. Gruplardaki postoperatif serum CRP düzeyleri benzer olarak izlendi. Operasyon başlangıcından sonra 2. ve 24. saatteki serum MDA seviyeleri deksmedetomidin ve ketamin verilen hastalarda benzer düzeyde iken, her iki grupta kontrol grubuna göre daha düşük olarak izlendi. Operasyon başlangıcından sonra 2. ve 24. saatteki serum HO-1 seviyeleri deksmedetomidin ve ketamin verilen hastalarda benzer düzeyde iken, her iki grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Cerrahi işlem sırasında anestezi uygulaması, vücutta stres yanıtlarını azaltma potansiyeline sahiptir. Anestezi, ağrı hissini kontrol altına alır, kasları gevşetir ve bilinç düzeyini yöneterek stres düzeyini azaltır. Bununla birlikte, cerrahi işlem ve anestezi uygulaması, hormonal ve immünolojik yanıtlarda değişikliklere neden olabilir. Kortizol, katekolaminler ve inflamatuvar mediatörler gibi stresle ilişkili hormonlar ve moleküllerde artışlar gözlemlenmiştir (78). Modern anestezi teknikleri, stres yanıtlarını azaltmak ve komplikasyon riskini en aza indirmek için tasarlanmıştır. Anestezik ilaçların uygun seçimi, inflamasyonu baskılamak ve hormonal yanıtları dengelemek için kullanılır. Ayrıca, cerrahi işlem sırasında sağlanan uygun anestezi, stres yanıtlarının azalmasına katkıda bulunabilir (79).

Rejyonel anestezi giderek daha fazla önem kazanmakta ve cerrahi işlemlerde daha çok tercih edilmektedir. Rejyonel anestezi, bilinç kaybı olmaksızın, cerrahi alandaki sinir iletilisinin geri dönüşümlü blokajı ile ağrı hissini geçici olarak ortadan kaldırılması olarak tanımlanmaktadır. Çalışmalar rejyonel anestezi yöntemlerinin ameliyat sırasında kan kaybını azalttığını, postoperatif tromboemboli riskini düşürdüğünü ve postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltıcı yönde olumlu etkiler sağladığını göstermiştir (80). Diğer taraftan rejyonel anestezi yöntemleri postoperatif ağrı kontrolüne imkân vermeleri sebebi ile daha çok tercih sebebi olmaktadır. Ayrıca rejyonel anestezi, genel anesteziye kıyasla daha az intraoperatif ve postoperatif komplikasyona neden olduğu için daha kısa hastane yatış süresine ve daha düşük maliyete yol açmaktadır (80). Urwin ve arkadaşları genel ve rejyonel anestezi alan

femur fraktürü olan multiple komorbid hastaları cerrahi sonrası 1 ay boyunca gözlemleyip; rejyonel anestezi alan morbidite ve mortalitenin daha az ve mobilize sürelerinin daha kısa olduğunu göstermişlerdir (81). Rejyonel anestezi tekniklerinden biri olan KSEA alt ekstremitte ameliyatlarında genel anesteziye göre daha sık kullanılan bir anestezi yöntemi olup cerrahi stres yanıtını azaltabilir. KSE anestezinin etkisi cerrahi müdahaleden önce uygulanarak ve stres dönemi boyunca sürdürülerek sağlanabilir. Bu şekilde, cerrahi sırasında ve sonrasında stres yanıt kontrol altına alınabilir (82). Yapılan bir meta-analizde, postoperatif mortalite, miyokard enfarktüsü, pnömoni, tromboembolik komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği, kanama ve transfüzyon gereksinimlerinde KSEA’de genel anesteziye göre önemli bir azalma olduğu görülmüştür (83).

Ameliyat ve ameliyathane ortamının neden olduğu stres ve anksiyete, hasta uyumunu artırmak için çözülmesi gereken önemli bir sorundur. KSE anestezinin kalitesini artırmak amacıyla intraoperatif sedasyon kullanılması, minimal morbidite ve mortalite riskiyle hastaların optimal rahatlığını sağlar. Ancak, hastaların beklentileri değişkenlik gösterirken, intraoperatif koşulların farklılığı ve kullanılan ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri bu hedefe ulaşmayı oldukça zorlaştırmaktadır (84).

Deksmedetomidin, selektif bir alfa2 agonist ilaç olup, çalışmalar deksmedetomidinin sempatolitik, analjezik ve sedatif etkinliğe sahip olduğunu, cerrahi ve anesteziye bağlı oluşan nöroendokrin ve hemodinamik yanıtları azalttığını göstermiştir (85). Ayrıca intraoperatif kullanılan deksmedetomidinin postoperatif dönemde opioid kullanım ihtiyacı azalttığını ortaya koyan veriler mevcuttur (85).

Ketamin fensiklidin derivativesi bir genel anestezik olup kardiyak ve solunum sistemleri üzerine negatif etkilerinin minimal olması nedeniyle sedasyon amacı ile kullanılan ideal bir anesteziktir. Ayrıca ketamin NMDA reseptör antagonisti olup perioperatif ağrı tedavisinde de tercih edilmektedir (86). Koyuncu ve ark. (87) alt ekstremitte operasyonu geçiren hastalarda epidural anesteziye ilave olarak kullanılan deksmedetomidinin ve ketaminin sedasyon kalitesi ve postoperatif ağrıya etkisini araştırmışlar. Çalışmanın sonucunda gruplar arasında periferik oksijen satürasyonu, solunum sayısı, cerrahi blok düzeyine ulaşma zamanı, idrar ve kanama volümü, cilt ısısı, enfeksiyon oranları ve yan etkiler açısından fark olmadığını gözlemlemişler.

Operasyonun 45. ve 105. dakikalarında sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin deksmedetomidin grubunda ketamin grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Postoperatif ilk 4 saatte ilk analjezik uygulama süresi, ek analjezik ihtiyacı, antiemetik tüketim miktarı, ağrı skorlarının deksmedetomidin grubunda daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda alt ekstremitte ameliyatlarında KSEA uyguladığımız hastalarda ketamin ve deksmedetomidinin düşük doz infüzyonları ve salin infüzyonu uyguladığımız kontrol grubunun hemodinami ve stres üzerine etkilerini de karşılaştırdık. Operasyonun 75.dakikasında sistolik kan basıncının ketamin verilen hastalar ile diğer gruplar arasında karşılaştırıldığında daha düşük, kalp atım hızının ise operasyon süresince 5, 10, 20, 30 ve 60. dakikalarda ketamin verilen grupta deksmedetomidin ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. Diyastolik arter basıncında, ortalama arter basıncında ve periferik oksijen saturasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ayrıca gruplar arasında intraoperatif bulantı, kusma sıklığı, atropin ve efedrin kullanımı, intraoperatif kan kaybı, kan transfüzyonu ve hastanede yatış süresi açısından fark gözlemedik. Yine gruplar arasında T12'ye ulaşma süreleri, L1 seviyesine gerileme süreleri, postoperatif ilk analjezi ihtiyacı zamanı, operasyon boyunca görülen duyuşsal blok seviyeleri, motor blok seviyeleri ve çözölme zamanı ve postoperatif vizüel analog skala değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu farklı sonuçların nedeni çalışmaların metod farklılığından kaynaklanabilir. Çalışmamızda vakalara KSEA uygulanırken, Koyuncu ve ark. (87) sadece epidural anestezi uygulamışlar. Ayrıca çalışmamızda deksmedetomidine 0.1 µg/kg iv bolus ve ardından 0.2 µg/kg /saat infüzyon ile ketamin ise 0.2 mg/kg bolus ve ardından 0.1mg/kg/saat infüzyon şeklinde ameliyat süresince uygulandı. Koyuncu ve ark. (87) ise deksmedetomidini 0.5 µg/kg/sa infüzyon, ketamini ise 0.5 mg/kg/sa infüzyon olarak kullandı. Gerek kullanılan ilaç dozlarının farklılığı gerekse rejyonel anestezi yöntemin farklılığı ile sonuçlardaki farklılık açıklanabilir.

Cerrahi stresin oksidatif stres üzerindeki etkileri çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkar. Cerrahi işlemler, doku hasarı ve inflamasyon gibi faktörlerle birlikte immün yanıtın aktivasyonuna yol açar. Bu durum, oksidatif stresin artmasına ve serbest radikal üretiminin artışına neden olabilir. Ayrıca, anestezi uygulaması da

oksidatif stres üzerinde etkili olabilir. Anestezi ilaçları, oksidatif stresin artmasına veya azalmasına neden olabilecek doğrudan veya dolaylı etkilere sahip olabilir (88). Oksidatif stresin cerrahi stres ve anestezi uygulamasıyla ilişkili olumsuz etkileri önemli sonuçlara yol açabilir. Oksidatif hasar, hücre zarının bozulmasına, DNA, lipid ve protein hasarına, hatta hücre apoptozuna neden olabilir. Bu durum, doku iyileşmesini olumsuz etkileyebilir, komplikasyon riskini artırabilir ve iyileşme sürecini uzatabilir (88).

Sedatif ilaçların aralıklı bolus enjeksiyonları, kardiyovasküler ve solunumsal sistemde önemli değişikliklere neden olabildiği gibi, bilinç düzeyinde dalgalanmalara yol açabilir. Bununla birlikte, intravenöz anesteziklerin sürekli değişen infüzyon hızlarıyla uygulanması, etkilerinin daha kontrol edilebilir olmasını sağlar ve perioperatif yan etkilerin azalmasına yardımcı olur. Bu çalışmada da sedasyon amacıyla sıklıkla kullanılan ketamin ve deksmedetomidinin intravenöz infüzyonlarının farklı parametrelere etkileri araştırıldı. KSE anestezisi sırasında kullanılan bu ajanların inflamatuvar yanıt üzerindeki etkilerinin araştırılması, klinik kullanım açısından önemli bilgiler sunabilir. Bu çalışma, ilaç tercihi konusunda klinisyenlere yol gösterebilecek potansiyel olumlu etkilerin belirlenmesi amacıyla planlandı. Böyle bir çalışma, KSE anestezisinde kullanılan ajanların inflamatuvar cevap üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir ve hastaların tedavisinde daha iyi sonuçlar elde etmek için yönlendirici bir rol oynayabilir.

MDA, hücre zarı lipidlerinin oksidasyonu sonucu oluşan bir reaktif oksijen türüdür. Artmış MDA seviyeleri, hücresel stres, oksidatif hasar ve inflamasyonun göstergesi olabilir (89). Sarıcaoğlu ve ark. (90) spinal anestezi altında turnike eşliğinde artroskopik diz cerrahisi geçiren hastalarda ketamin sedasyonunun oksidatif stres üzerine etkisini araştırmışlar. Operasyon süresince 0,5 mg/kg/saat olarak ketamin infüzyonu verilen hastalarda plasebo grubuna göre serum ve sinoviyal membran doku örneklerinde daha düşük seviyede MDA ve hipoksantin seviyeleri olduğunu rapor etmişlerdir. Ketamin sedasyonunun lipid peroksidasyon belirteçlerini azalttığı sonucuna varmışlardır. Benzer bir çalışmada ise Senem K. ve ark. (91) spinal anestezi altında artroskopi operasyonu geçiren hastalarda iv infüzyon ile verilen deksmedetomidin 0.3-0.5 µg/kg/saat ve ketamin'in 1-1.5 mg/kg/saat hemodinamik, respiratuar parametreler, iskemi-reperfüzyon hasarı ve oksidatif stres yanıtını gösteren

total anti-oksidan status (TAS), total oksidan status (TOS) ve MDA seviyeleri üzerine olan etkisini araştırmışlar. Gruplar arasında peroperatif olarak hemodinamik ve respiratuar parametreler, demografik veriler ve TAS, TOS ve MDA değerleri açısından fark bulmamışlardır. Ancak ketamin verilen grupta grup içi değerlendirmede turnike sonrası TOS değerlerinin giriş ve turnike sırasındaki değerlerden anlamlı olarak düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada da laparotomi yapılan ratlarda ketamin ile anestezi uyguladıkları gruplarda propofol, tiyopental ve fentanil ile uyguladıkları anesteziye göre böbrek ve karaciğer dokusunda daha düşük MDA tespit edilmiştir (92). Liang J. ve ark. yaptığı bir çalışmada da ratlarda ketaminin ROT üretimi antioksidan sistemi aştığında meydana gelen beyin hasarını hafiflettiğini göstermişlerdir (93). Maier ve ark. tarafından yapılan çalışmada deksmedetomidinin tavşanlarda fokal iskemiye ve oksidatif strese karşı korumada etkili olduğu bulunmuştur (94). Yapılan diğer çalışmalarda ise deksmedetomidinin farelerde kardiyak i/r hasarına (95) ve farelerde tam ön beyin iskemisine (96) karşı korumada etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları uyumlu olarak, çalışmamızda ketamin ve deksmedetomidin infüzyonunun operasyon başlangıcından sonra 2. ve 24. saatteki serum MDA seviyelerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğunu gözlemledik. Bu sonuçlar, sedatif-anksiyolitik özellikleri göz önüne alınarak operasyon süresince iv deksmedetomidin veya ketamin uygulamalarının oksidatif stresin azaltılmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hem oksijenaz-1 enzimi hem katabolizmasmda hız sınırlayıcı enzimdir hem molekülünden biliverdin, karbon monoksit ve demirin üretimine öncülük eder. HO-1; diğer HO izozimlerinden farklı olarak bir '*heat-shock*' proteinidir, sadece hem katabolizmasmda anahtar enzim konumunda değildir, aynı zamanda çeşitli stres faktörleriyle artan bir strese yanıt proteini olarak fonksiyon görür. Dalağın retiküloendotelyal hücreleri, kemik iliği ve karaciğerde yer alır. Stres, inflamasyon, iske mi/reperfüzyon, toksik olaylar veya mikrodolaşım bozuklukları HO-1'i indükler, bu durum hücre sel adaptif yanıt olarak kabul edilebilir. HO-1 enziminin temel olarak anti-oksidatif, anti-inflamatuar, anti-apoptotik, anti-proliferatif, anti-trombotik ve vazodilatör etkileri olduğu bilinmektedir (97). Aynı zamanda HO-1, güçlü anti-inflamatuar özelliklere sahip olan ve dokuları stres ve yaralanmalardan koruduğu bilinen antioksidan özelliği olan bir enzimdir (98).

Hem oksijenaz-1 birçok memeli dokusunda yaygın olarak bulunan, strese tepki veren bir enzim olarak görev yapar. HO-1 aktivitesi sitokinler ve kimyasal kanserojenler dahil olmak üzere çok çeşitli uyarılar tarafından uyarılır. HO-1 ile meydana gelen sitoproteksiyonun, oksidatif strese karşı savunmasız dokular için önemli olduğu rapor edilmiştir (99). Shenqiang Gao ve arkadaşlarının (100) yaptığı bir çalışmada tek akciğer ventilasyonu sırasında deksmedetomidin infüzyonu başlanılan hastalarda akciğer dokusunda HO-1 ekspresyon seviyesinin kontrol grubu hastalar ile kıyaslandığında önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiş olup bu deksmedetomidinin HO-1 ekspresyonunu artırarak inflamatuvar ve oksidatif stres reaksiyonlarına karşı koruyucu rolü olduğunu düşündürmektedir. Başka bir çalışmada ise, Suliburk ve ark. (101) HO-1'in ketaminin güçlü hepatoprotektif özelliği ile ilişkili olabileceğini hipotez etmişler. Endotoksin kaynaklı karaciğer hasarı yapılan izofluran ve ketamin ile anestezi uygulanan farelerde, serum HO-1 seviyelerinin ketamin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak, HO-1'in, kısmen COX-2 ve iNOS ekspresyonunu modüle ederek, ketaminin hepatoprotektif özelliklerine aracılık etmede önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Gao ve ark. tek akciğer ventilasyonu ile elektif pulmoner lobektomi geçiren akciğer kanseri hastalarında deksmedetomidinin etkisini araştırdı (100). Deksmetomidin, genel anestezi indüksiyonundan 20 dakika önce 1 µg/kg'da uygulanmış. Deksmetomidin verilen hastalarda TNF-α ve MDA serum seviyelerinin kontrole göre daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Deksmetomidin uygulanan hastalarda eksize edilen patolojik akciğer dokusunda kontrol grubuna göre daha yüksek HO-1 protein ekspresyonu olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuçlarla uyumlu olarak, çalışmamızda, ketamin ve deksmedetomidin infüzyonu uyguladığımız gruplarda kontrol grubuna göre postoperatif HO-1 değerlerinin daha yüksek olduğunu gözlemledik.

Literatürde ketamin ve deksmedetomidinin cerrahi geçiren hastalarda antioksidan etkilerini araştıran çalışmalar vardır. Ancak her iki ilacın aynı cerrahiye geçiren hastalardaki antioksidan etkilerini karşılaştıran çalışma yoktur. Bu açıdan çalışmamızın özgün değeri yüksektir ve literatüre yeni bir katkı sağlaması açısından önemlidir. Çalışmamızın kısıtlılığı her iki ilacın farklı dozlarının karşılaştırılmamış olmasıdır. Her iki ilacın düşük ve yüksek dozlarının antioksidan etkilerinin karşılaştırıldığı yeni çalışmalar planlanabilir.

Sonuç olarak, mevcut çalışmada KSEA altında alt ekstremite cerrahisi geçiren hastalarda yükleme dozunun ardından iv infüzyon yoluyla uygulanan deksmedetomidin ve ketaminin blok kalitesi, hemodinamik parametreler ve postoperatif analjezi açısından birbirine üstünlüğü saptanmadı. Ayrıca her iki ilacın oksidatif stresin göstergesi olan serum MDA ve antioksidan sistemin belirteci olan serum HO-1 düzeylerine olan etkileri benzerdi. Uygun vakalarda her iki ajanda sedatif ve anksiyolitik olarak cerrahi ve anesteziye bağlı oluşan nöroendokrin yanıtları azaltmak için kullanılabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kombine spinal-epidural anestezi altında alt ekstremitte cerrahisi geçiren hastalarda deksmedetomidin ve ketaminin oksidatif stres belirteçleri üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

Gruplar arasında sistolik kan basıncı değerleri açısından 75.dakikada grup II de diğer gruplara ile karşılaştırıldığında daha düşük bulundu.

Gruplar arasında diyastolik arteriyel kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi.

Gruplar arasında ortalama arteriyel kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi.

Gruplar arasında kalp atım hızı operasyon başlangıcından sonra 5, 10, 20, 30 ve 60. dakikalarda Grup III teki hastalarda daha yüksek olduğu izlendi.

Gruplar arasında SPO2 değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi.

Grupların operasyon boyunca takip edilen duyuşal blok seviyeleri ve motor blok arasında anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar arasında T12 sensoriyel seviyeye ulaşma süreleri, L1 sensoriyel seviyesine gerileme süreleri, motor blok çözölme süreleri ve ilk analjezi uygulama süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar arasında intraoperatif bulantı, kusma görölün hastalar ile atropin ve efedrin kullanımı arasında anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar arasında postoperatif VAS değerleri, peroperatif kan kaybı, kan transfüzyonu ve hastanede yatış süreleri değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Hastalarda biyokimyasal parametrelerden hemogram, beyaz küre sayısı, total lenfosit sayısı, CRP, ALP, AST, ALT, LDH, kalsiyum, total protein, albümin, glukoz, potasyum, demir ve ferritin düzeyleri değerlendirildi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar arasında operasyon başlangıcından sonra 2.saatteki serum MDA düzeyleri Grup II ve Grup III te Grup I'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu. Operasyon başlangıcından sonra 24. saatteki serum MDA düzeyleri Grup II ve Grup III te Grup I'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu. Grup II ve Grup III arasında operasyon başlangıcından sonra 2. ve 24 saatteki serum MDA düzeyleri açısından fark bulunmadı. Operasyon başlangıcından sonra 2. saatteki serum

HO-1 düzeyleri Grup II ve Grup III te Grup I'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Operasyon başlangıcından sonra 24.saatteki serum HO-1 düzeyleri Grup II ve Grup III te Grup I'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Operasyon başlangıcından sonra 2. ve 24 saatteki serum HO-1 düzeyleri Grup II ve Grup III arasında benzerdi.

Araştırma sonuçları ve literatür doğrultusunda aşağıdaki öneride bulunuldu:

-KSEA altında alt ekstremité cerrahisi geçiren hastalarda ketamin ve deksmedetomidin infüzyonu MDA seviyesini düşürerek ve HO-1 seviyesini artırarak vücudu oksidatif strese karşı koruduğu gözlemlenmiş olup hastalarda güvenle kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kindler CH, Harms C, Amsler F, Scheidegger D. The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients anesthetic concerns. *Anesthesia & Analgesia* 2000; 90(3): 706–12.
2. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2004; 4(5): 144–7.
3. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 85(1): 109–17.
4. Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 2015; 53(1): 23–8.
5. Epstein J, Breslow MJ. The Stress Response Of Critical Illness. *Crit Care Clinics* 1999; 15(1): 17–33.
6. Stoelting K.R. *Temel Anestezi*. 5st ed. İstanbul: Güneş Kitapevi; 2010.
7. S. Erdine. *Rejyonel Anestezi*. 2st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2007.
8. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76(6): 906–16.
9. Jordi EM, Marsch SCU, Strebel S. Third degree heart block and asystole associated with spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89(1): 257–60.
10. Steinbrook RA. Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesthesia & Analgesia* 1998; 86(4): 837–44.
11. Suleiman MY, Passannante AN, Onder RL, et al. Alteration of renal blood flow during epidural anesthesia in normal subjects. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 84(5): 1076–80.
12. Pollock JE, Neal JM, Liu SS, Burkhead D. Sedation during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93(3): 728–34.
13. Leslie K, Sessler DI. Reduction in the shivering threshold is proportional to spinal block height. *Anesthesiology* 1996; 84(6): 1327–31.

14. Kurz A, Sessler DI, Schroeder M, Kurz M. Thermoregulatory response thresholds during spinal anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 1993; 77(4): 721–6.
15. Cynthia A, Wong M. Overview of neuraxial anesthesia [Internet]. [Erişim Tarihi: 20 Mayıs 2023]. Web Sayfası: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neuraxial-anesthesia>
16. Ultrasound guidance for neuraxial anesthesia techniques [Internet]. [Erişim Tarihi 7 Nisan 2023]. Web Sayfası: <https://www.uptodate.com/contents/ultrasound-guidance-for-neuraxial-anesthesia-techniques?>
17. Gerheuser F, Roth A. Periduralanesthesie. *Anaesthesist* 2007; 56(5): 499–526.
18. Kayhan Z. Klinik anestezi. 4st ed. İstanbul: Logos Tıp Yayıncılık; 2019.
19. Cook TM. Combined spinal-epidural techniques. *Anaesthesia* 2000; 55(1): 42–64.
20. Møller IW, Rem J, Brandt MR, Kehlet H. Effect of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycaemic response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scandinavica* 1982; 26(1): 56–8.
21. Tsuji H, Asoh T, Takeuchi Y, Shirasaka C. Attenuation of adrenocortical response to upper abdominal surgery with epidural blockade. *British Journal of Surgery* 1983; 70(2): 122–4.
22. Chambrier C, Boulétreau P. Epidural anesthesia and metabolic response to surgical stress. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 1992; 11(6): 636–43.
23. Hakanson E, Rutberg H, Jorfeldt L, Martensson J. Effects of the extradural administration of morphine or bupivacaine, on the metabolic response to upper abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1985; 57(4): 394–9.
24. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 36(9): 1921–8.
25. Schwartz. Cerrahinin İlkeleri. 11st ed. İstanbul: Güneş Kitapevi; 2021.
26. Miller RD. Acute Perioperative Pain. 5st ed. New York: Elsevier; 2022.

27. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 97(3): 822–7.
28. Ott M, Gogvadze V. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis* 2007; 12(5): 913–22.
29. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* 2006; 160(1): 1–40.
30. English H. Biochemistry of oxidative stress. *Wiley Online Library* 1986; 25(12): 1058–71.
31. Kowaltowski AJ, Vercesi AE. Mitochondrial damage induced by conditions of oxidative stress. *Free Radic Biology Medical* 1999; 26(3–4): 463–71.
32. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta* 2001; 306(1–2): 1–17.
33. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Disases* 2005; 15(4): 316–28.
34. Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. *American Chemical Society Symposium Series* 2011; 1083: 1–37.
35. Gözükar EM. *Biyokimya*. 5st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kİtapevi; 2010.
36. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *American Journal of Physiology-Cell Physiolog* 2008; 295(4): 849-67.
37. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4st ed. New York: Oxford Universtiy Press; 2007.
38. Kaçmaz M. Total Tiroidektomi Esnasında Hipoparatiroidi Gelişmiş Olan Hastalarda Adenozin Deaminaz, Karbonik Anhidraz, Katalaz, Malondialdehit ve Nitrik Oksit Düzeyleri ile Oksidatif Stresin Araştırılması. Van Yüzüncüyl Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2013, Van (Doç. Dr. Murat Atmaca).

39. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Disases* 2005; 15(4): 316–28.
40. Yuan L, Lan Y, Han M, et al. Label-free and facile electrochemical biosensing using carbon nanotubes for malondialdehyde detection. *Analyst* 2013; 138(11): 131–4.
41. Takatak H. Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocukların Anneleri'nde HO-1, Nrf2, Keap1 Düzeyleri'nin Değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2019, Şanlıurfa (Dr. Öğr. Üyesi Hamza Ayaydın).
42. Ayer A, Zarjou A, Agarwa A, Stocker R. Heme oxygenases in cardiovascular health and disease. *Physiological Reviews* 2016; 96(4): 1449–508.
43. Terzioğlu D. Tiroit Kanserleri'nde Hemoksijenaz ve Prolidaz Enzim Aktiviteleri ile Oksidatif Stress Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Cerrahpaşa Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2013, İstanbul (Prof. Dr. Ezel Uslu).
44. Ayıkgöz Y. Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Nuclear Erithioit 2- Related Factor 2 (Nrf2), Tümör Nekroz Faktör Alfa Protein (Tnf-A), Hemeoxygenase-1 (HO-1) Değişimi. Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2019, Şanlıurfa (Doç. Dr. Mehmet Salih Aydın).
45. Sağlam O. Diyabetik Kadınlarda Hem Oksijenaz-1 (Ho-1) Enzim Düzeylerinin Glisemik Kontrol İle İlişkisi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2017, Ankara (Prof. Dr. Neşe Ersöz Gülçelik)
46. Manuk N, Manukyan İE. Sıçanlarda Whey Proteini ile oluşturulan glutatyon önkoşullandırmasının karaciğer sıcak iskemi reperfüzyon hasarında hem oksijenaz-1 sistemi üzerine etkisi. *Ulus Cerrahi Derrgisi* 2008; 35(3): 137–44.
47. Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2016; 73(17): 3221–47.
48. Loboda A, Jazwa A, Grochot-Przeczek A, et al. Heme oxygenase-1 and the vascular bed: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(10): 1767–812.

49. Yaylı G. İnfeksiyon hastalıklarında c-reaktif protein, sedimentasyon ve lökositler. *Ankem Dergisi* 2005; 19(2): 4–80.
50. Volanakis JE. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Mol Immunology* 2001; 38(2–3): 189–97.
51. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005; 351(1–2): 17–29.
52. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatology* 2005; 2(12): 580–6.
53. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 85(4): 599–610.
54. Rozga J, Piatek T, Małkowski P. Human albumin: old, new, and emerging applications. *Ann Transplantation* 2013; 18(1): 205–17.
55. Anraku M, Chuang VTG, Maruyama T, Otagiri M. Redox properties of serum albumin. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830(12): 5465–72.
56. Garcovich M, Zocco MA, Gasbarrini A. Clinical use of albumin in hepatology. *Blood Transfusion* 2009; 7(4): 268–77.
57. Maton A. Human biology and health. 3st ed. Prentice Hall; 1997.
58. Aytekin Y. Temel Histoloji. 3st ed. İstanbul: Barış Kitapevi; 2010.
59. Andrali SS, Smapley ML, Vanderford NL, Özcan S. Glucose regulation of insulin gene expression in pancreatic beta-cells. *Biochemical Journal* 2008; 415(1): 1–10.
60. Ersoy O. Karaciğer enzim yüksekliğinin değerlendirilmesi. *Dergipark* 2012; 10–5.
61. Townsend CM Jr BR. Sabiston Textbook of Surgery. 21st ed. Elsevier; 2021.
62. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL. Harrison's principles of internal medicine. 21st ed. Mc Graw Hill; 2022.

63. Kolev Y, Uetake H, Takagi Y, Sugihara K. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) expression in human gastric cancer: association with hypoxia-inducible factor (HIF-1 $\alpha$ ) pathway, angiogenic factors production and poor prognosis. *Surgical Oncology Journal* 2008; 15(8): 2336–44.
64. Kilner JA, Druce J, Ishihara T. Electrolytes. *High-Temperature Solid Oxide Fuel Cells for the 21st Century: Fundamentals, Design and Applications* 2015; 100: 85–132.
65. Hall JO. Appropriate methods of diagnosing mineral deficiencies in cattle. *TriState Dairy Nutrition Conference* 2006; 44: 43-50.
66. Aslan M, Horoz M, Kocyigit A, et al. Lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with iron deficiency anemia. *Mutation Research* 2006; 601(1–2): 144–9.
67. Dallman PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Annual Review of Nutrition* 1986; 6: 13–40.
68. Gao G, Chang YZ. Mitochondrial ferritin in the regulation of brain iron homeostasis and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Pharmacology* 2014; 5.
69. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJH, et al. Investigation and management of a raised serum ferritin. *British Journal of Haematology* 2018; 181(3): 331–40.
70. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Current Opinion in Anesthesiology* 2008; 21(4): 457–61.
71. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59(2): 263–8.
72. Dyck JB, Maze M, Haack C, et al. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78(5): 813–20.
73. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clinical Pharmacokinetics* 2017; 56(8): 893–913.
74. Pai A, Heining M. Ketamine. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2007; 7(2): 59-63.

75. Keçik Y. Temel Anestezi. 2st ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2016.
76. De Oliveira G BHWP. Hadzic's Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. Hadzic A, editör. 2st ed. New York: McGraw Hill Medical Books; 2017.
77. Shukla U, Kumar M, Srivastava S, Srivastava S. A comparative study of modulation of neuroendocrine stress response by dexmedetomidine versus fentanyl premedication during laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia Essays and Researches* 2020; 14(4): 589.
78. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D. Anesthesia, surgical stress, and "long-term" outcomes. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2015; 53(3): 99–104.
79. Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness. *Critical Care Clinics* 1999; 15(1): 17–33.
80. Smith LM, Cozowicz C, Uda Y, et al. Neuraxial and combined neuraxial/general anesthesia compared to general anesthesia for major truncal and lower limb surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia* 2017; 125(6): 1931–45.
81. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 84(4): 450–5.
82. Tsuji H, Asoh T, Takeuchi Y, Shirasaka C. Attenuation of adrenocortical response to upper abdominal surgery with epidural blockade. *British Journal of Surgery* 1983; 70(2): 122–4.
83. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *British Medical Journal* 2000; 321(7275): 1493.
84. Küçükbayram H. Ürolojik girişimlerde spinal anestezi uygulamasında midazolam, propofol ve tiyopentalin sedasyon ve hemodinamik yönden etkilerinin karşılaştırılması. Tıpta uzmanlık tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005, İstanbul (Dr. Neşe Aydın).

85. Coskuner I, Tekin M, Kati I, et al. Effects of dexmedetomidine on the duration of anaesthesia and wakefulness in bupivacaine epidural block. *Eur Journal of Anaesthesia* 2007; 24(6): 535–40.
86. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacological Reviews* 2018; 70(3): 621–60.
87. Koyuncu O, Alagöl A, Turan A. Epidural anesteziye eklenen intravenöz deksmedetomidin ve ketamin etkilerinin karşılaştırılması. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* 2015; 6(21).
88. Kotzampassi K, Kolios G, Manousou P, et al. Oxidative stress due to anesthesia and surgical trauma: importance of early enteral nutrition. *Molecular Nutrition & Food Research* 2009; 53(6): 770–9.
89. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition Metabolic Cardiovascular Disases* 2005; 15(4): 316–28.
90. Saricaoglu F, Dal D, Salman AE, et al. Ketamine sedation during spinal anesthesia for arthroscopic knee surgery reduced the ischemia-reperfusion injury markers. *Anesthesia & Analgesia* 2005; 101(3): 904–9.
91. Koruk S, Mizrak A, Kaya R, et al. The effects of dexmedetomidine on ischemia reperfusion injury in patients undergoing arthroscopy under spinal anesthesia. *The Eurasian Journal of Medicine* 2010; 42(3): 137–41.
92. Yildiz H, Coskuner I, Bulbuloglu E, et al. The protective effects of ketamine and propofol in obstructive jaundice: an experimental study. *Bratislava Medical Journal* 2012; 113(3): 139–44.
93. Liang J, Wu S, Xie W, He H. Ketamine ameliorates oxidative stress-induced apoptosis in experimental traumatic brain injury via the Nrf2 pathway. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. [Erişim Tarihi: 27 Haziran 2023]. Web Sayfası: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713142/>

94. Maier CM, Sun GH, Kunis DM, et al. Neuroprotection by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist CGP 40116: in vivo and in vitro studies. *Journal of Neurochemistry* 1995; 65(2): 652–9.
95. Kocoglu H, Karaaslan K, Gonca E, et al. Preconditionin effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 2008 Apr; 69(2): 150–8.
96. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, et al. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75(2): 328–32.
97. Grochot-Przeczek A, Dulak J, Jozkowicz A. Haem oxygenase-1: non-canonical roles in physiology and pathology. *Clinical Science* 2012; 122(3) :93–103.
98. Takahashi T, Shimizu H, Morimatsu H, et al. Heme oxygenase-1 is an essential cytoprotective component in oxidative tissue injury induced by hemorrhagic shock. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 2009; 44(1): 28–40.
99. Farombi EO, Shrotriya S, Na HK, Kim SH, Surh YJ. Curcumin attenuates dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats through Nrf2-mediated induction of heme oxygenase-1. *Food Chem Toxicol.* 2008 Apr;46(4):1279–87.
100. Gao S, Wang Y, Zhao J, Su A. Effects of dexmedetomidine pretreatment on heme oxygenase-1 expression and oxidative stress during one-lung ventilation. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2015; 8(3): 3144–9.
101. Suliburk JW, Gonzalez E, Kennison S, et al. Role of heme-oxygenase-1 (HO-1) in ketamine induced hepatoprotection. *Journal of the American College of Surgeons* 2005; 201(3): 30–1.