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

DÜŞÜK AKIMLI VE NORMAL AKIMLI ANESTEZİ SIRASINDA KAN KARBOKSİHEMOGLOBİN DÜZEYLERİNİN TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS (TAS), TOTAL OKSİDAN STATUS (TOS) VE HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEBİLİR FAKTÖR 1α (HIF-1α) ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Veysel KÖKSAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Veysel KÖKSAL	**Sınav tarihi:** 20 / 11 / 2024
Anabilim Dalı : Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Hüsnü KÜRŞAD	
Tezin Konusu : Düşük Akımlı ve Normal Akımlı Anestezi Sırasında Kan Karboksihemoglobin Düzeylerinin Total Oksidan Status (Tos), Total Antioksidan Status (Tas) Ve Hipoksi İle İndüklenebilir Faktör 1 Alfa (Hıf-1α) Üzerine Etkisi	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Hazır.

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Canan ATALAY	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr. Hüsnü KÜRŞAD	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Ahmet Murat YAYIK	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr Veysel Köksal ’a ait ‘‘Düşük Akımlı Ve Normal Akımlı Anestezi Sırasında Kan Karboksihemoglobin Düzeylerinin Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS) Ve Hipoksi İle İndüklenebilir Faktör 1α (HIF-1α) Üzerine Etkisi’’ isimli bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 29.09.2022 tarih, 7 nolu toplantı, 3 nolu kararı ve Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 07.09.2022 tarih, 8 nolu oturum, 49 nolu kararı ile onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **ivv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vvi**
TEŞEKKÜR ..... **viiviii**
ÖZET ..... **ixx**
ABSTRACT ..... **xixii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. Genel Anestezi 5
2.1.1. Genel Anestezi Tanımı ve Genel Özellikleri 5
2.1.2. Genel Anestezide Kullanılan Ajanlar 7
2.1.2.1. Desfluran 8
2.1.3. Genel Anestezide Solutma Sistemleri: 12
2.1.3.1. Mapleson Sınıflandırılması 13
2.1.3.1.1. Mapleson A Sistemi 13
2.1.3.1.2. Mapleson B ve C Sistemleri 14
2.1.3.1.3. Mapleson D Sistemi 15
2.1.3.1.4. Mapleson E ve F Sistemleri 16
2.1.3.2. Halka Sistemi 16
2.1.3.2.1. Karbondioksit Absorbanı(Kanister): 18
2.1.4. Genel Anestezide Düşük Akım 19
2.1.4.1. Düşük Akım Anestezisinin Avantajları 20
2.1.4.2. Düşük Akım Anestezisinin Dezavantajları 21
2.1.4.2.1. Yabancı Gaz Birikimi 22
2.1.4.2.1.1. Karbonmonoksit(CO) 22
2.1.4.3. Düşük Akım Anestezisinin Kontraendikasyonlar 25
2.1.5. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres 27
2.1.5.1. Reaktif Oksijen Türlerinin Biyolojik Etkileri 30
2.1.5.2. Antioksidan Savunmalar 32

2.1.5.3. Total Oksidan Status(TOS) 33
2.1.5.4. Total Antioksidan Status(TAS) 34
2.1.5.5. Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1α(HIF-1α) 35
3. MATERYAL VE METOD 37
3.1. İstatistiksel Analiz 39
4. BULGULAR 41
5. TARTIŞMA 50
6. SONUÇ 58
7. KAYNAKLAR 60

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Reaktif Oksijen ve Azot Türevleri 27
Tablo 2. Demografik Özellikler ve Operasyon Süreleri..... 441
Tablo 3. Normal ve Düşük Akımlı Anestezi Sırasında COHb Düzeyinin Değerlendirilmesi. 42
Tablo 4. Aynı Grupta Farklı Zamanlarda COHb Düzeylerinin Değerlendirilmesi... 43
Tablo 5. Normal ve Düşük Akımlı Anestezi Sırasında TAS Düzeyinin Değerlendirilmesi. 43
Tablo 6. Aynı Grupta Farklı Zamanlarda TAS Düzeylerinin Değerlendirilmesi..... 44
Tablo 7. Normal ve Düşük Akımlı Anestezi Sırasında TOS Düzeyinin Değerlendirilmesi. 45
Tablo 8. Aynı Grupta Farklı Zamanlarda TOS Düzeylerinin Değerlendirilmesi..... 46
Tablo 9. Normal Ve Düşük Akımlı Anestezi Sırasında HIF-1α Düzeyinin Değerlendirilmesi 46
Tablo 10. Aynı Grupta Farklı Zamanlarda HIF-1α Düzeylerinin Değerlendirilmesi..... 47
Tablo 11. T0 Zamanında COHb, TAS, TOS ve HIF-1α Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerelendirilmesi..... 48
Tablo 12. T1 Zamanında COHb, TAS, TOS ve HIF-1α Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerelendirilmesi..... 48
Tablo 13. T2 Zamanında COHb, TAS, TOS ve HIF-1α Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerelendirilmesi..... 49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Anesteziklerin Etki Mekaznizması 6
Şekil (2a,b). Aneztezikleri̇n İyon Kanalı ile etkileşimi 6
Şekil 3. Genel Anestezinin Aşamaları 7
Şekil 4. Desfluranın Formülü 9
Şekil 5. Bazı İnhalasyon Ajanların Genel Özellikleri 100
Şekil 6. Mapleson Sınıflaması 133
Şekil 7. Halka Sistemi 166
Şekil 8. Anestezi Makinelerinde Güvenlik Özellikleri 20
Şekil 9. Pro-oksidan- Antioksidan Dengesi 29
Şekil 10. Reaktif Oksijen Türlerinin Hücresel Etkileri 30
Şekil 11. Antioksidanların Savunma Mekanizması 32
Şekil 12. Antioksidanların enzimatik reaksiyonları 33
Şekil 13. Total Oksidan Status Ölçümü 34
Şekil 14. Total Antioksidan Status Ölçümü 35
Şekil 15. HIF- 1α üretimi 36
Şekil 16. Hipoksiye Bağlı HIF-1α aktivasyunu 36
Şekil 17. COHb'nin Normal ve Düşük akımlı anestezi sırasında zamana göre değişimi 42
Şekil 18. TAS' nin Normal ve Düşük akımlı anestezi sırasında zamana göre değişimi 44
Şekil 19. TOS' nin Normal ve Düşük akımlı anestezi sırasında zamana göre değişimi 45
Şekil 20. HIF-1α' nin Normal ve Düşük akımlı anestezi sırasında zamana göre değişimi 47
Şekil 21. $TAST_2$ ile $TOST_2$ arasındaki korelasyon grafiği 49

KISALTMALAR DİZİNİ

APL : Ayarlanabilir basınç sınırlayıcı
ASA : Amerika Anestezi Derneği
ASK1 : Apoptoz Düzenleyici Sinyal Kinaz1
BIS : Bispektral İndeks
CGMP : Siklik Guanilat Monofosfat
CO : Karbonmonoksit
COHb : Karboksihemoglobin
DAA : Düşük akımlı Anestezi
DNA : Deoksiriboz Nükleik Asit
EEG : Elektroensefelogram
ER : Endostoplazmik Retikulum
FRAP : Plazmanın Ferrik İndirgeme Yeteneği
GSH : Glutatyonun
HİF-1α : hipoksi ile indüklenebilir 1α
HSP : Isı Şok Protein
I/R : İskemik/reperfüzyon
ICP : Kafa İçi Basıncı
IP3R : İnositol-1,4,5,trifosfat reseptörünü
KOAH : Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
MAC : Minumum Alveolar Konsantrasyon
MAPK : Mitojenle Aktifleşen Protein Kinaz
NA : Normal Akım
NO : Nitrik Oksit
NOS : Nitrk Oksit Sentaz
RNS : Reaktif Azot Türleri
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
SAPK-JNK : Stresle Aktifleşen Protein Kinaz-C-Jun Amino Terminal Kinazların
SOD : Süperoksit Dismutaz
SVR : Sistemik Vasküler Rezistans
TAS : Total Antioksidan Stastus

TOS **:** Total Oksidan Status

VKI **:** Vücüt Kitle İndeksi

TEŞEKKÜR

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

Asistanlığım boyunca her zaman desteklerini hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

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

Bu günlere gelmemde sonsuz sabır ve emekleri bulunan annem Şengül KÖKSAL, babam Ahmet KÖKSAL ve kardeşim Serkan KÖKSAL'a

Bu zorlu tez yazım sürecimde her zaman destek olan, yardımlarını esirgemeyen değerli eşim Dr. Ela Nur Medetoğlu KÖKSAL'a

Teşekkürlerimi sunarım…

Dr Veysel KÖKSAL

ÖZET

Düşük Akımlı ve Normal Akımlı Anestezi Sırasında Kan Karboksihemoglobin Düzeylerinin Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS) Ve Hipoksi İle İndüklenebilir Faktör 1α (HIF-1α) Üzerine Etkisi

Amaç: Karbon monoksit (CO), çeşitli doku ve organlarda farklı biyolojik etkiler gösteren renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. Tarihsel olarak CO, yüksek konsantrasyonlara maruz kalındıktan sonra ortaya çıkan doku hipoksisine ek olarak oksidatif stres, peroksinitrit oluşumu, inflamasyon, apoptozis ve immün aracılı hasarı içeren çeşitli hücresel etkilerden dolayı zehir olarak kabul edilmiştir. Karbonmonoksitin toksik etkilerinin aksine, özellikle endojen kaynaklı üretimi çeşitli mekanizmalarla organizma için koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler arasında trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun inhibisyonu, düz kas gevşemesi, vazoaktif etkiler, anti-inflamatuar, anti-apoptotik ve anti-proliferatif ve nörotransmisyon üzerindeki etkiler yer alır. Karbonmonoksitin toksik etkisine rağmen organizma için koruyucu etkisinin endojen kaynaklı üretimiyle ilişkili olması, bu koruyucu etkisinin karbonmonoksitin düşük konsantırasyonuyla bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmamızda, subklinik konsantrasyonlarda karbonmonoksitin oksidan ve antioksidan etkisinin tespit edilmesi amaçlandı. Bu amaçla COHb düzeyinin, toplam antioksidan status (TAS), toplam oksidan status (TOS) ve hipoksi ile indüklenebilir faktör 1α (HIF-1α) ile ilişkisi istatistiksel olarak analiz edildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2 saat ve üzeri genel anestezi planlanan, ASA skoru I-I, 18-70 yaş arası çalışmaya katılmayı kabul eden 130 hasta dahil edildi. Kardiyovasküler hastalığı olan, solunum sistemi hastalığı olan, karaciğer veya böbrek hastalığı olan, gebe veya emziren kadın, travmalı, acil operasyona alınan, operasyonu 2 saatten kısa süren, operasyonda kan transfüzyonu yapılan, sigara içen, katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada yer alan hastalar intraoperatif desfluran akım hızına göre rastgele iki gruba ayrıldı. Düşük akım anestezi uygulanan hastalar (0,6lt/dk) Grup DA (n=65), normal akım anestezi uygulanan hastalar (2lt/dk) Grup NA (n=65) olarak isimlendirildi. Her iki grup hastadan preoperatif, operasyonun

2. saatinde ve postoperatif 24. saatte toplam üç kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinden TAS, TOS, COHb, HIF-1α parametreleri çalışıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Hastaların demografik verileri değerlendirildiğinde cinsiyet ve yaş değişkeni gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p>0,05$). VKİ ve operasyon süreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$). Tüm hastalar ASA I idi. COHb'nin T_0 (preoperatif) değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p>0,05$). COHb'nin T_1 (operasyonun 2. Saatinde) ve T_2 (postoperatif 24. saatte) değeri düşük akım grubunda normal akım grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu($p<0,05$). COHb'nin normal akım grubunda T_0 değeri T_1 ve T_2 değerlerine göre daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$). COHb'nin düşük akım grubunda T_0 değeri T_1 ve T_2 değerlerine göre daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$). TAS'nin T_0, T_1, T_2 değeri düşük akım grubunda normal akım grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu($p<0,05$). Düşük ve normal akım grubunda aynı grupta farklı ölçüm zamanlarındaki TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). TOS'nin T_0, T_1, T_2 değerleri düşük akım grubunda daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$). Düşük ve normal akım grubunda aynı grupta farklı ölçüm zamanlarında TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). HIF-1α ' nın T_0, T_1, T_2 değeri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Normal akım grubunda grup içinde farklı ölçüm zamanlarında HIF-1α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Düşük akım grubunda ise HIF-1α'nın T_1 değerinin T_2 değerine göre daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$). Farklı ölçüm zamanlarında COHb, TAS, TOS ve HIF-1α değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında T_0 ve T_1 zamanında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). T_2 zamanında sadece TAS ile TOS değerleri arasında negatif yönde düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ($r:-0,173;p<0,05$).

Sonuç: Düşük akımlı anestezide total antioksidan durumun (TAS) daha yüksek olduğu ve düşük akımlı anestezinin normal akımlı anesteziye göre oksidatif stresten korunmada daha avantajlı olduğu, ancak düşük akımlı anestezide

karboksihemoglobinin de daha yüksek olmasına rağmen, bu durumun total antioksidan status (TAS) ile ilişkili olmadığı sonucuna vardık. Ancak bu konuda daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Karbonmonoksit, karboksihemoglobin(COHb), oksidatif stres, antioksidan, total antioksidan status(TAS), total oksidan status (TOS), hipoksi İle İndüklenebilir Faktör 1α (Hıf-1α), düşük akımlı anestezi.

ABSTRACT

Effect of Blood Carboxyhemoglobin Levels on Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) and Hypoxia Inducible Factor 1α (HIF-1α) During Low-Flow and Normal-Flow Anesthesia

Objective: Carbon monoxide (CO) is a colorless, odorless and tasteless gas that exerts different biological effects on various tissues and organs. Historically, CO has been considered a poison due to a variety of cellular effects that include oxidative stress, peroxynitrite formation, inflammation, apopTOSis, and immune-mediated damage, in addition to tissue hypoxia that occurs after exposure to high concentrations. Contrary to the toxic effects of the CO, it has been shown that CO, especially its endogenous production, has protective effects for the organism through various mechanisms. These effects include inhibition of platelet activation and aggregation, smooth muscle relaxation, vasoactive effects, anti-inflammatory, anti-apoptotic and anti-proliferative, and effects on neurotransmission. Despite the toxic effect of the CO, its protective effect for the organism is related to its endogenous production, suggesting that this protective effect may be related to the low concentration of the CO. In this study, we aimed to determine the oxidant or antioxidant effect of the CO at subclinical concentrations. For this purpose, the relationship between COHb level and total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and hypoxia inducible factor 1α (HIF-1α) was statistically analyzed. The results will shed light on the potential therapeutic applications of CO's protective effects revealed in previous in vitro and in vivo studies in subsequent clinical studies.

Materials and Methods: The study included 130 patients who were planned to have inhaler anesthesia for 2 hours or more, ASA score I, and aged between 18-70 years and who agreed to participate in the study**.** Patients with cardiovascular disease, respiratory system disease, liver or kidney disease, pregnant or breastfeeding women, trauma, emergency surgery, less than 2 hours of operation, blood transfusion during the operation, smokers, and patients who did not want to participate were excluded from the study. The patients in the study were divided into two groups according to the intraoperative desflurane flow rate. Patients who underwent low flow anesthesia

(0.6lt/min) were named Group DA, and patients who underwent normal flow anesthesia (2lt/min) were named Group NA. Blood samples were taken from both groups of patients preoperatively, at the 2nd hour of the operation, and at the 24th hour postoperatively. TAS, TOS, COHb, HIF-1α parameters were studied from this samples. The data obtained was analyzed statistically.

Results: When the demographic data of the patients are evaluated, the gender variable does not show a statistically significant difference between the groups ($p>0.05$). The age variable shows a statistically significant difference between the groups ($p<0.05$). When the average values were examined, it was determined that the age value of the low flow group was higher than the normal flow group. BMI and operation times do not show a statistically significant difference between the groups ($p>0.05$). All patients were ASA I. The T0 value of COHb does not show a statistically significant difference between the groups ($p>0.05$). The T0 value of COHb does not show a statistically significant difference between the groups ($p>0.05$). COHb T1 and T2 values were found to be higher in the low flow group than in the normal flow group ($p<0.05$). The T0 value of COHb in the normal flow group was found to be lower than the T1 value ($p<0.05$). T0 value of COHb in the low flow group was found to be lower than T1 and T2 values ($p<0.05$). T0, T1, T2 values of Tas were found to be higher in the low flow group than in the normal flow group ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between Tas values measured at different times in the same group in the low and normal flow groups ($p>0.05$). T0, T1, T2 values of TOS were found to be lower in the low flow group ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between TOS values measured at different times in the same group in the low and normal flow groups ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between the groups for the T0, T1, T2 values of HIF-1α ($p>0.05$). In the normal flow group, there was no statistically significant difference between HIF-1α values measured at different times within the group ($p>0.05$). In the low flow group, the T1 value of HIF-1α was found to be lower than the T2 value ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the groups for the T0, T1, T2 values of HIF-1α ($p>0.05$). In the normal flow group, there was no statistically significant difference between HIF-1α values measured at different times within the group ($p>0.05$). In the

low flow group, the T1 value of HIF-1α was found to be lower than the T2 value ($p<0.05$). When the correlation between COHb, TAS, TOS and HIF-1α values at different times was examined, it was not found to be statistically significant at T0 and T1 ($p>0.05$). At T2 time, only a low, statistically significant negative correlation was found between TAS and TOS values (r: -0.173; $p<0.05$). There was no statistically significant correlation between COHb and HIF-1α values at T2 time ($p>0.05$).

Conclusion: We concluded that total antioxidant status (TAS) is higher in low-flow anesthesia and that low-flow anesthesia is more advantageous in protecting against oxidative stress than normal-flow anesthesia, but although carboxyhemoglobin is also higher in low-flow anesthesia, this situation is not related to total antioxidant status (TAS).However, we believe that further clinical studies are needed on this subject.

Key Words: Carbon monoxide, carboxyhemoglobin (COHb), oxidative stress, antioxidant, total antioxidant status (TAS),total oxidant status (TOS), hipoxian inducible factor 1α (HIF 1α), low-flow anesthesia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karbon monoksit (CO), çeşitli doku ve organlarda farklı biyolojik etkiler gösteren renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. Tarihsel olarak CO, yüksek konsantrasyonlara maruz kalındıktan sonra ortaya çıkan doku hipoksisine ek olarak oksidatif stres, peroksinitrit oluşumu, inflamasyon, apoptozis ve immün aracılı hasarı içeren çeşitli hücresel etkilerden dolayı zehir olarak kabul edilmiştir(1, 2).

Vücuttaki CO, özellikle herhangi bir karbonlu fosil yakıtın eksik yanması sonucu oluşan ürünün solunmasıyla eksojen kaynaklı olduğu gibi, merkezi sinir sistemi ve retiküloendotelyal sistem içindeki dokularda *hem* katabolizması sırasında endojen olarak da üretilir(3). Otoimmün aracılı hemoliz ve orak hücreli anemi gibi yüksek hem döngüsü hastalıklarında, hem oksijenaz aktivitesini düzenleyen koşullarda, ayrıca travma, sepsis ve şok gibi hem yıkımı olan durumlarda endojen CO üretimi artar(4). Hava kirliliğine veya tütün dumanına (nargile içimi dahil) maruz kalındığında da dolaşımdaki CO artar(5).

Genel anestezi sırasında halojenli ajanların kullanılması da CO maruziyetini artırır. Desfluran ve izofluran gibi halojenli ajanların diflorometil eter parçasının yeterli nemin yokluğunda geleneksel karbondioksit absorbanları ile reaksiyonunda karbanil ayrışır ve hidroksit veya artık su ile etkileşime girerek solunum devresinde CO oluşmasına sebep olur(6). Diflorometil eter grubundan yoksun olan sevofluran ve halotan gibi halojenli ajanların da CO ürettiğinin gösterilmesi, başka mekanizmaların da söz konusu olabileceğini düşündürmektedir(7). Absorbanın su içeriğine ve inhaler ajan tipine ek olarak, CO üretiminin derecesini etkileyen diğer önemli değişkenler arasında, absorbanın sıcaklığı ve kimyasal bileşimi yanında anestezik ajanın konsantrasyonu da yer alır(8).

Düşük akımlı anestezi (DAA), inhaler anesteziklerin yeniden solunmasına ve korunmasına izin vermek için yaygın olarak kullanılan, maliyet tasarrufu sağlayan bir yöntemdir(9). DAA sırasında ekshale edilen CO temizlenmediğinde veya solunum devresinden çıkarılamadığında, hastalar ekshale edilen karbonmonoksidi yeniden soluyabilir(10). Düşük akımlı anestezi sırasında solunum devresindeki CO

konsantrasyonundaki artış, yüksek taze gaz akımının anestezik reaksiyon sırasında oluşan karbondioksidi seyreltici etkisinin sınırlandırılması ile açıklanmıştır(11).

Gerek eksojen gerekse endojen kaynaklı CO, önce dolaşıma difüze olur; sonra karboksihemoglobin(COHb) oluşturmak üzere hemoglobine bağlanır ve nihayetinde ekshalasyon yoluyla akciğerler tarafından atılır. Hemoglobinin CO için afinitesi oksijen için olandan yaklaşık 240 kat daha fazladır. COHb oluşumu oksijenin hemoglobine bağlanma ve hemoglobinden ayrılma yeteneğini de etkiler. Yüksek COHb seviyeleri oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisini sola kaydırır ve doku oksijen dağıtımını bozar. Ayrıca Co; miyoglobin ile mitokondrinin elektron taşıma zinciri içindeki sitokrom oksidaz gibi hemoproteinlere bağlanır ve yüksek konsantrasyonlarda aerobik hücresel enerji üretimini kesintiye uğratır.

Beyin ve kalp gibi yüksek aerobik aktiviteye sahip organlar CO toksisitesine karşı en savunmasız organlardır. Akut CO toksisitesinin kardiyovasküler etkileri vazodilatasyon, aritmi, iskemi, enfarktüs ve kardiyak arresti içerirken; nörolojik etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, mental durum değişikliği, nöbetler, senkop, inme ve komayı içerir(1). Solunan CO miktarı ve/veya maruz kalma süresi, CO toksisitesinin ciddiyetini belirleyen en kritik faktörler olmakla birlikte yaş, kardiyovasküler bozukluklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya anemi gibi durumlar toksisiteye hassasiyeti artırır(12).

İnspire edilen CO düzeyi ile COHb düzeyleri arasında doğrusal bir korelasyon vardır(13). Kentsel alanlardan uzakta yaşayan ve sigara içmeyenlerin karboksihemoglobin seviyeleri %0,4-1,0'dır ki endojen karbon monoksit üretimini yansıtır. Bununla birlikte yoğun kentsel veya endüstriyel ortamda yaşayanlarda %5'e kadar olan seviyeler normal kabul edilebilir. Sigara içenler, sigaradaki karbon monoksite maruz kalırlar ve sağlıklı, ağır sigara içenler %15'e kadar karboksihemoglobin düzeylerini tolere edebilirler(13). Bu konuda net bir fikir birliği olmamasına rağmen, karbon monoksit toksisitesi ve yönetimini inceleyen çoğu çalışmada %10 veya daha fazla karboksihemoglobin düzeyi veya karbon monoksite bilinen maruz kalma sonrasında klinik belirti ve semptomların varlığı, akut karbonmonoksit toksisitesinin göstergesi olarak kullanılmaktadır(14).

Karbonmonoksitin toksik etkilerinin aksine özellikle endojen kaynaklı üretimi çeşitli mekanizmalarla organizma için koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Karbonmonoksitin etkilerini açıklayan farklı mekanizmalar tanımlanmış olmasına rağmen, karbonmonoksitin tetiklediği sinyal mekanizmaları ve moleküler hedefler kısmen açıklığa kavuşturulmuştur. sGC/cGMP' nin CO kaynaklı aktivasyonunun aracılık ettiği etkiler arasında trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun inhibisyonu, düz kas gevşemesi, vazoaktif etkiler, hücresel proliferasyonun inhibisyonu ve nörotransmisyon üzerindeki etkiler yer alır (15). cGMP'den bağımsız vazoregülasyon mekanizmaları da öne sürülmüştür. CO, kalsiyuma bağımlı potasyum kanallarını doğrudan aktive edebilir, böylece kan damarlarının genişlemesine aracılık edebilir(16). Son kanıtlar, karbonmonoksitin, mitojenle aktifleşen protein kinazların(MAPK), özellikle oksidatif stres ve inflamasyona yanıt olarak p38MAPK'nin modüle edilmesinde bir sinyal molekülü olarak önemli bir rol oynadığını göstermektedir (17). p38MAPK'nin CO aracılı aktivasyonunun, anti-inflamatuar, anti-apoptotik ve anti-proliferatif etkiler gösterdiği gösterilmiştir(18). CO'ya bağımlı p38MAPK aktivasyonunun hedef molekülleri, ısı şok proteini(HSP) ve kaveolin-1 olarak tanımlanmıştır(19). Karbonmonoksitin anti-apoptotik etkisinin, bir anoksi-reoksijenasyon hasarı modelinde endotel hücrelerinde hem fosfatidilinositol 3-kinaz/Akt hem de p38MAPK sinyal yolunu içerdiğini göstermiştir(20). Hepatositlerde CO, reaktif oksijen türlerinin indüklediği Akt fosforilasyonunu içeren bir mekanizma yoluyla nükleer faktör-κB'yi(NF-κB) aktive ettiği ve hücre ölümüne karşı koruduğunu gösterdi(21).

Karbonmonoksitin toksik etkisine rağmen organizma için koruyucu etkisinin endojen kaynaklı üretimiyle ilişkili olması, bu koruyucu etkisinin karbonmonoksitin düşük konsantırasyonuyla bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür. Nitekim karbonmonoksitin, izofluran maruziyeti sırasında fare beyninde sitokrom oksidaz aktivitesini ve oksidatif stresi modüle ettiği gösterilmiştir.(22). Başka bir çalışmada CO, p38MAPK yolunu aktive ederek etanol kaynaklı oksidatif hasarı ve inflamatuar stresi azalttığı gösterilmiştir(23). Ayrıca karbonmonoksitin I/R hasarına karşı güçlü anti-oksidatif, anti-apoptotik, anti-inflamatuar ve sitoprotektif aktiviteler organizma için koruyucu etkileri arasındadır(24). Bu çalışmalar daha çok in vitro ve in vivo

çalışmalar olup klinik çalışmalar yeterli sayıda değildir. Bir çalışmada, tiroidektomi geçiren erişkinlerde desfluran ile düşük akımlı anestezide, yüksek akımlı anesteziye kıyasla ameliyattan 24 saat sonra plazma nitrik oksit(NO) düzeyi göreceli olarak yüksek bulunsa da bu farkın CO mu yoksa nitrik oksit sentaz(NOS) ile ilişkili olduğu kesinlik kazanmamıştır(25).

Bu çalışmamızda subklinik konsantrasyonlarda karbonmonoksidin oksidan veya antioksidan etkisinin tespit edilmesi amaçlandı. Bu amaçla COHb düzeyinin, TAS, TOS ve HIF-1α ile ilişkisi istatistiksel olarak analiz edildi. Sonuçlar karbonmonoksidin daha önceki in vitro ve in vivo çalışmalarda ortaya koyulan koruyucu etkisinin incelenmesi için daha sonra yapılacak klinik çalışmalardaki potansiyel terapötik uygulamalarına ışık tutacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

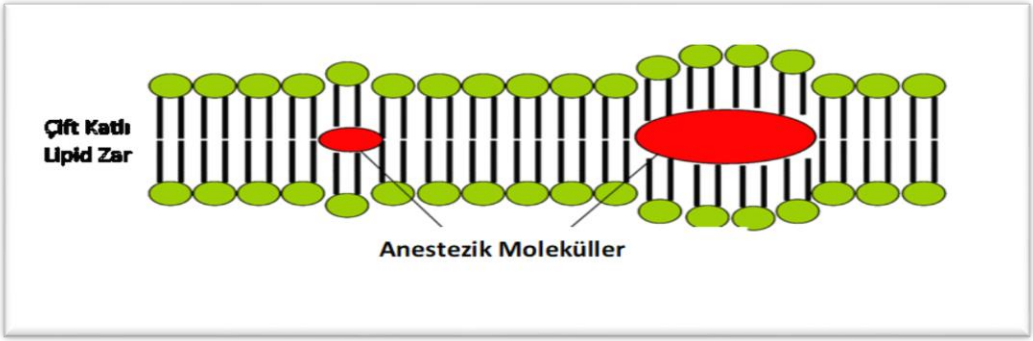
2.1. Genel Anestezi

2.1.1. Genel Anestezi Tanımı ve Genel Özellikleri

Anestezi, bilinç kaybının eşlik edip etmediğine bakılmaksızın duyu kaybı olarak tanımlanmış olup çok çeşitli kimyasal yapılara sahip geniş bir ilaç yelpazesiyle ve yöntemlerle sağlanmıştır. Ameliyatın gerçekleştirilmesi sırasında ve/veya sonrasında elde edilen bu konfor ve cevapsızlık durumu, hastanın fizyolojik sınırları içerisinde ve geri döndürülebilir bir süreçtir(26). Anestezinin genel ve lokal olmak üzere iki şekli olup burada genel anesteziden bahsedildi.

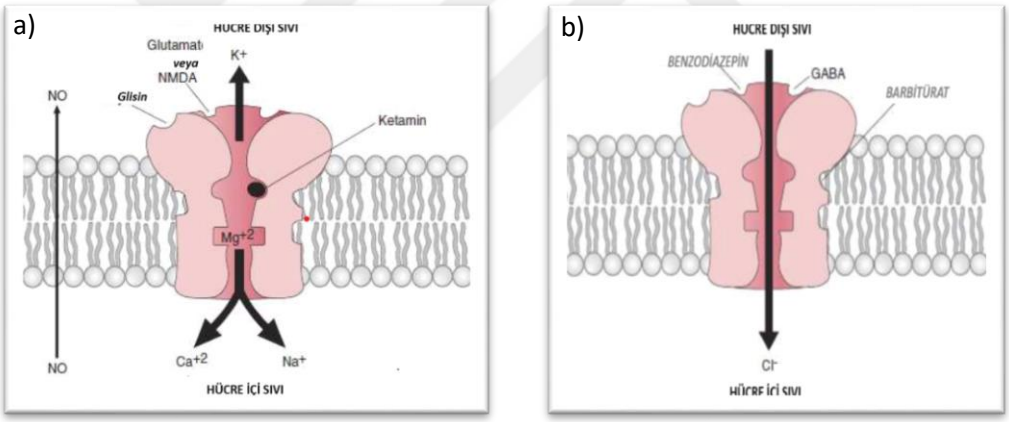
Genel anestezinin temel özellikleri; bilinç kaybı, amnezi, anestezi, paralizi ile birlikte somatik ve otonomik refleks etkilerin ortadan kaldırılmasını içerir. Genel anesteziyi sağlayan ilaçlara genel anestezik denir. Modern genel anestezikler, inhaler(inh) ve intavenöz(iv) ilaçlar olup çok hızlı etkilidir.

Genel anestezinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte birçok teori ileri sürülmüştür. Bu teoirilerde temel olarak ilaçların fizikokimyasal özellikleri ile bağlantı kurulmuştur. 1900'lerin başında Hans Meyer ve Charles Overton inhalasyon ajanların gücü ile lipit/gaz partisyon katsayısı arasında doğrudan bir ilişki bulmuştur. Meyer ve Overton'a göre membran içinde çözünmüş belli hacimdeki anestezik varlığı membranın şişmesine ve sodyum kanalı üzerinde sıkışmaya neden olarak etkileşime girmesine neden olur(Şekil 1). Minimal alveoler konsantrasyon(MAC), esas olarak inhalasyon anestezikler için geçerli olup herhangi bir uyarana hareketsizlik için gerekli olan pulm oner alveollerdeki en düşük anestezi konsantrasyonudur.



Şekil 1. Anesteziklerin Etki Mekaznizması (Meyer ve Overton Hipotezi)

Bir başka teori anesteziklerin, iyon kanallarıyla doğrudan veya dolaylı allosterik olarak modüle edilen reseptörlerle etkileşimini içerir(27)(Şekil 2a, 2b). Anestezikler moleküler düzeyde farklı mekanizmalarla etki göstermesine rağmen bilinç kaybının temelindeki bölge talamus ve retiküler aktive edici sistem yer alır.



Şekil (2a,b). Anezteziklerin İyon Kanalı ile etkileşimi

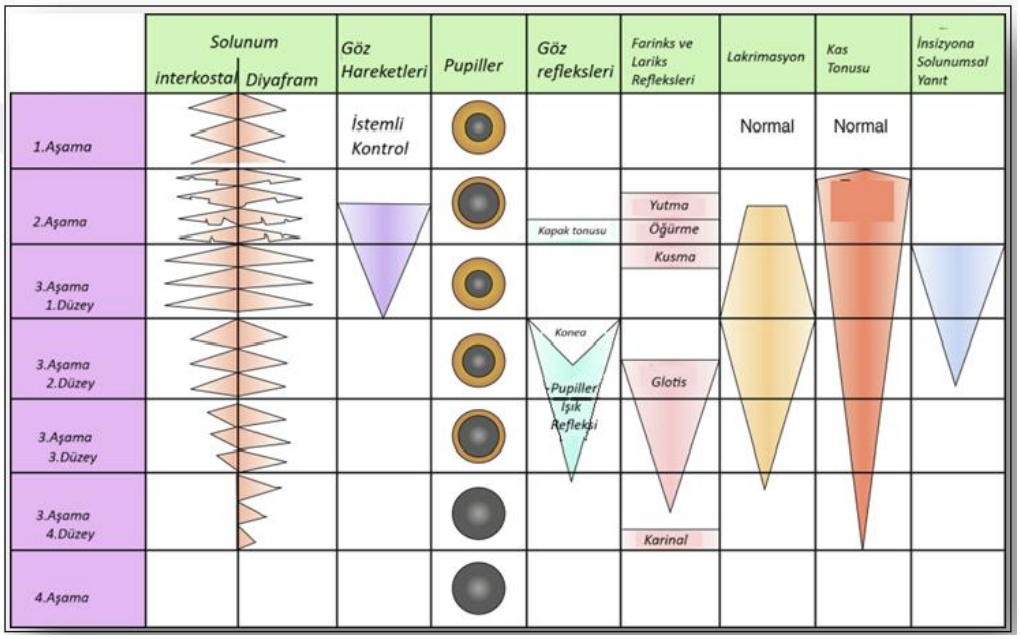
Genel anestezinin dört aşaması vardır(Şekil 3):

1. Analjezi Evresi: Anestezik ajanın inhalasyonundan başlayıp bilinç kaybının başlamışına kadar sürer. Ağrı yavaş yavaş azalır ancak hastanın bilinci açık kalır ve solunum bu aşamada normaldir.

2. Deliryum Evresi: Bu aşamada bilinç tamamen kaybolur ancak hasta heyecanlı görünebilir. Kas tonusu artar. Kalp atım hızı ve kan basıncı yükselebilir ve sempatik etki nedeniyle pupillalar büyüyebilir.

3. Cerrahi Anestezi: Solunumun durmasına kadar devam eder. Gezici pupiller sonunda sabitlenir ve genişler. Kornea ve ışık refleksi kaybolur.

4. Medüller Paralizi: Kardiovasküler kollaps gerçekleşir.



Şekil 3. Genel Anestezinin Aşamaları

2.1.2. Genel Anestezide Kullanılan Ajanlar

Genel anestezide kullanılan ajanlar şu şekilde sınıflandırılır:

1. İnhalasyon ajanlar:
   a. Gaz: Nitröz oksit
   b. Volatil sıvılar: Eter, Halotan, Enfluran, İzofluran, Desfluran, Sevofluran, Xenon

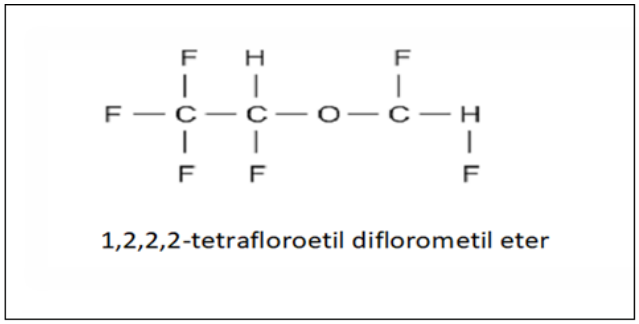
2. İntravenöz ajanlar:
   a. İndüksiyon ilaçları: Propofol, Etomidat
   b. Barbitüratlar: Tiyopental, Metoheksital
   c. Benzodiazepinler: Midazolam, Diazepam, Lorazepam,
   d. Dissosiyatif etkili: Ketamin

İlk inhalasyon anestezi 19.yy. ortalarında eter ile uygulanmaya başlanmıştır(28). İnhalasyon anestezisi için birçok ajan keşfedilmesine rağmen günümüzde en yaygın kullanılanı desfluran, izofluran ve sevofluran olup genellikle nitröz oksitle birleştirilirler. Daha eski, daha az popüler volatil ajanlar halotan, enfluran ve metoksifluran olup ksenon halen araştırılmaya devam ediyor. Bu ajanların tümü oldukça hidrofobik olma özelliğine sahiptir. Sıvı olarak suda serbestçe karışabilir ve gaz olarak yağlarda sudan daha iyi çözünürler. İnhalasyon anestezikler genellikle bir anestezi makinesi kullanılarak hastaya sunulur. Anestezi makinesi sıvı haldeki inhalasyon ajanını buharlaştırır, oksijen ve ortam havasından oluşan bir karışım oluşturarak hastaya ulaştırır.

Genel anestezi sadece intravenöz veya sadece inhale anestezik kullanılarak sağlanabilmesine rağmen modern genel anestezi tipik olarak anestezi indüksiyonu için intravenöz ve anestezinin idamesi için inhaler ajanların kombinasyonunu içerir ki buna dengeli anestezi adını vermiştir.

2.1.2.1. Desfluran

Desfluran (1,2,2,2-tetrafloroetil diflorometil eter) ilk olarak 1970'lerde sentezlendi(Şekil 4). Yalnızca flor ile halojenlenir ve defluorinasyona karşı çok dayanıklıdır(29). Bu nedenle diğer inhalasyon anestezik ajanlarda olduğu gibi nefrotoksisite ile ilişkisi yoktur. İlk tanıtıldığında desfluranın sentezlenmesi zor ve pahalıydı, bu da kullanımını sınırlıyordu, ancak kandaki çözünürlüğünün düşük olması ve hızlı indüksiyonu göz önüne alındığında daha popüler hale geldi. İnhalasyon anesteziklerinin etkisi en hızlı olanıdır, ancak desfluranın maliyetinin yüksek olması diğer ajanlara göre kullanımını sınırlamaktadır(30).



Şekil 4. Desfluranın Formülü

Desfluranın 20°C'deki buhar basıncı 664 mm Hg, kaynama noktası ise 22,8 ℃' dir. Desfluran, değişken bypass buharlaştırıcının aksine, sıcaklık kontrollü, basınç ayarlı bir buharlaştırıcının kullanılmasını gerektirir. Desfluranın moleküler ağırlığı 168 gr olup diğer inhalasyon ajanlarına göre anestezik maddenin çok küçük bir yüzdesi vücut tarafından metabolize edilir.

Desfluranın keskin bir kokusu olduğundan genel anestezi indüksiyonunda kullanımını zorlaştırır. Yaygın olarak genel anestezi idamesinde kullanılır. Desfluranın minimum alveoler konsantrasyonu(MAC) 31-65 yaş grubunda %6,0 ve 18-30 yaş grubunda %7,25'tir (Şekil 5). Desfluranın kan/gaz partisyon katsayısı 0,42'dir; bu da onu, kan/gaz partisyon katsayısı 0,47 olan nitröz oksitten bile daha az çözünür kılar. Desfluran, kandaki çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle çok hızlı indüksiyona ve anesteziden çıkmaya neden olabilir. Bu, alveoler konsantrasyonun, istenen desfluran konsantrasyonuna çok daha hızlı ulaşmasını sağlar ve anestezik seviyelerin hızlı titrasyonuna olanak tanır. Yüksek buhar basıncı ve düşük kaynama noktası, özel bir desfluran buharlaştırıcısının üretilmesine yol açtı. Bu vaporizatör, desfluranı yaklaşık 1500 mm Hg'ye kadar basınçlandırır ve 40 ℃' ye kadar ısıtır, böylece hastaya verilen anestezik konsantrasyonunun optimum şekilde kontrol edilmesini sağlar. Desfluran vaporizatörleri elektrikle çalışan ısıtma cihazlarıdır.

AJAN	MAK[1]	Kan-Gaz Katsayısı[2]	Buhar Basıncı[3]	Metabolizma[4]
İzofluran	1.15	1.4	239	0.2
Enfluran	1.68	1.8	175	2-5
Halotan	0.75	2.3	243	15-20
Desfluran	6.0	0.42	664	<0,1
Sevofluran	2.05	0.69	157	%2
Nitröz Oksit	105	0.47	39000	0,0004

Şekil 5. Bazı İnhalasyon Ajanların Genel Özellikleri. (1. % 50 hastada 1 atm basınç altında cerrahi cilt kesisine yanıtsızlık sağlayan minimal alveolar konsantrasyon 2. İndüksiyon hızı ile ters orantılıdır 3. 20°C de kaydedilmiştir. 4. Absorbe edilen ajanın metabolizmaya uğrayan yüzdesi)

Desfluran, diğer inhalasyon ajanları olan sevofluran ve izofluran ile birlikte güçlü bir vazodilatördür ve sistemik vasküler direnci(SVR) azaltarak kan basıncında düşüşe neden olabilir. Bazen kalp atış hızında eş zamanlı bir artış meydana gelir. Bu ajanın kullanımıyla kardiyak output genellikle korunur. Desfluran serebral arterleri genişletir ve serebral metabolizma hızında azalmaya neden olur. Desfluran da diğer inhalasyon anestezikleri gibi kafa içi basıncında (ICP) artışa neden olur. Kullanımla karbondioksit(CO2) otoregülasyonu korunduğundan, ICP'deki bu artış hastada hiperventilasyon ve hipokapni ile sınırlandırılabilir. Desfluran kullanımıyla birlikte elektroensefalogram (EEG) aktivitesinde doza bağlı bir depresyon da vardır. Pediatrik popülasyonda anesteziyi sürdürmek için kullanıldığında, başka bir inhalasyon ajanıyla indüksiyondan sonra desfluran, artan deliryum oranıyla ilişkilendirilmiştir(31).

Desfluran konsantrasyonundaki hızlı artışlar, kalp atım hızı ve kan basıncında geçici ancak klinik olarak anlamlı bir artışa neden olabilir. Bu etkiler, izofluran veya sevoflurana göre desfluranda daha belirgin olan katekolamin salınımına ikincildir. Ortaya çıkan bu sempatik yanıt, esmolol, klonidin veya bir opioidin eş zamanlı uygulanmasıyla kontrol edilebilir. Desfluran konsantrasyonunun artış hızının yavaşlatılması da katekolamin salınımını azaltabilir. Volatil anestezikler iskelet kası gevşemesini tetikler ve nöromüsküler bloke edici ajanların etkilerini arttırır. Desfluran, rokuronyumun etkilerini sevofluran, izofluran veya intravenöz anesteziklerden daha fazla artırır. Tüm inhalasyon anesteziklerinde olduğu gibi CO_2' ye verilen solunum yanıtında bir azalma vardır(32).

Desfluran kontrendikasyonları arasında, orta ile şiddetli üst solunum yolu yan etkilerinin görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle entübe edilmemiş pediatrik hastalarda anestezi indüksiyonu yer alır. Pediatrik hastalar laringospazm açısından yüksek risk altındadır(33). Desfluran aynı zamanda malign hipertermiye duyarlılığı olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda da kontrendikedir. Hastanın desfluranla genel anesteziyi takiben orta ile şiddetli karaciğer yetmezliği öyküsü varsa, desfluran kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca hastada intrakranyal hipertansiyon varsa, tüm bu tür volatil ajanlarda olduğu gibi desfluran da kontrendikedir(34).

Ameliyathane ortamında anestezi derinliğini değerlendirmek için nörolojik izleme kullanılmıştır. Elektroensefalogram (EEG), serebrovasküler cerrahi sırasında anesteziyi ve serebral oksijenasyonu izlemek için nadiren kullanılır. En yaygın olarak kullanılan, bir hastada uyanıklığı belirtmek için bispektral indekstir (BIS)(35). BIS değerlerinin 65-85 olması sedasyonun ölçüsü olarak savunulurken, genel anestezi için 40-65 arası değerler önerilmektedir ki bu hastanın bilinçli farkındalığını azaltmak için kullanılan bir önlemdir(35). Desfluran uygulaması devam ederken standart Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) monitörleri gereklidir.

Desfluran, izofluran ve sevofluranla karşılaştırıldığında karbonmonoksit (CO) üretimine neden olma olasılığı en yüksek inhale anesteziktir. CO üretim mekanizması, desfluranın kuru CO2 emici baryum hidroksit tarafından parçalanması yoluyla gerçekleşir. Klinik olarak önemli seviyelerde karbon monoksit üretebilir, bu da kurutulmuş CO2 emicilerin değiştirilmesinin önemini vurgular. Nadir de olsa, diğer inhalasyon ajanlarıyla birlikte desfluran anestezisini takiben şiddetli karaciğer hasarı meydana gelebilir ve masif hepatik nekrozu da içerebilir. Mekanizma immünolojiktir. Desfluran, hepatosit proteinlerine bağlanarak antikor oluşumunu uyaran kompleksler oluşturan trifloroasetat üretmek üzere sitokrom P-450 tarafından metabolize edilir. Antikor oluşumundan sonra maruz kalmalar hepatik nekroza yol açabilir. Bu, halotan gibi diğer maddelere göre çok daha az yaygındır ancak metabolit göz önüne alındığında yine de mümkündür. Şu anda desfluranın hepatik etkilerine yönelik bir tedavi mevcut değildir; herhangi bir karaciğer bozukluğundan şüpheleniliyorsa desfluran veya benzeri inhalasyon anesteziklerinin kullanımından kaçınılmalıdır(36,37).

2.1.3. Genel Anestezide Solutma Sistemleri:

Anestezi makinesi esas olarak silindirler veya boru hatları aracılığıyla sağlanan basınçlı gazların girişi, bu gazların akışının buharlaştırıcıya ulaşmadan önce kontrol edilmesi ve ortam havasından izole edilmesi, elde edilen gaz karışımının uygun iklimi sağlanması için nem ve ısı etkisinin düzenlenmesi ve sonuç olarak oluşan gaz karışımını hastaya solunum devresi yoluyla iletilmesi ve oluşan karbondioksitin hastadan uzaklaştırılması için tasarlanmıştır.

Her solunum sistemi üç kaynaktan gaz alır: taze gaz, solunum yoluyla dışarı verilen ölü boşluk gazı ve alveollerden dışarı verilen gaz. Sistem içindeki her birinin oranları en çok taze gaz tedariki tarafından etkilenir. Gaz, spontan olarak soluyan hastalara inspirasyon sırasında sub-atmosferik (negatif) basınçta ve ekspirasyon sırasında atmosferik basınçta iletilir. Buna karşılık, ventilasyon yapılan hastalara inspirasyon sırasında pozitif basınçta ve ekspirasyon sırasında atmosferik basınçta gaz verilir.

Bir solunum sistemi, hastayı anestezi makinesine bağlayan bileşenlerden oluşur(38). Genellikle aşağıdaki bileşenlerin bir veya birkaçını içerir:

1. Ayarlanabilir Basınç Sınırlayıcı(APL) Valf: Tek yönlü, yay yüklü bu valf kullanarak anestezi sistemi içinde değişken bir basınç sağlar. Valfin açılma basıncının üstünde bir basınçta, sistemden gazın kontrollü sızmasına izin verilir, bu da hastanın hava yolu basıncının kontrolünü sağlar. Valfi açmak için gereken minimum basınç 1 cm H2O'dir. Basıncın 60 cm H2O'nun üzerine çıkmasını engelleyen bir güvenlik mekanizması bulunmaktadır, ancak bu basınç altında kalmak da barotravmaya neden olabilir.

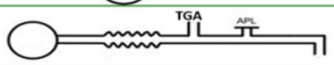
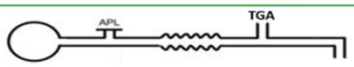
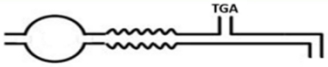
2. Rezervuar Balonu: Ekspirasyon sırasında taze gaz akışının toplanmasına izin verir, bu da tekrar solunumu önlemek için gereken taze gaz miktarını azaltır. Ayrıca, anestezi uzmanına spontan olarak soluyan bir hastanın solunum desenini izleme imkanı sağlar. Bunlar genellikle plastik veya kauçuktan yapılmış olup, 0.5 lt den 6 lt ye kadar değişen boyutlarda olabilirler. Ancak, yetişkin sisteminde en yaygın boyut 2

lt dir. Laplace Kanununa göre balon genişledikçe içindeki basınç azalır. Bu, gazı almak için torbanın genişlemesinin sistem içindeki basıncı sınırlaması açısından önemli bir güvenlik önlemidir.

3. Inspiratuvar ve Ekspiratuvar Kol: Hastaya inspirasyon için taze gaz akışına ve ekspirasyon için hastadan gelen solunum geçişine izin verir. Kullanılan sisteme bağlı olarak boru uzunluğu değişse de, çap standart boyutta olup yetişkin sistemleri için 22 mm ve pediatrik sistemler için 18 mm'dir.

2.1.3.1. Mapleson Sınıflandırılması

1954 yılında William Mapleson, ilk kez mapleson solunum sistemleri sınıflandırmasını tanımladı(39). Adı ona ithaf edilmiş olsa da, bu sınıflandırmayı oluşturan beş yarı-kapalı sistem, aslında meslektaşı William Mushin tarafından ilk olarak tasarlanmıştır(40)(Şekil 6).

Mapleson Sınıflaması		Spontan solunum sırasında yeniden solumayı önlemek için gerekli taze gaz hacmi. Dakika ventilasyonun katı
A Macgill (koaksiyal)		0.8 - 1.0
B		1.5 - 2.0
C water		1.5 - 2.0
D Bain (koaksiyal)		2.0 - 3.0
E Ayer'in T parçası		2.0 - 3.0
F Ree'in T parçası		2.0 - 3.0

Şekil 6. Mapleson Sınıflaması

2.1.3.1.1. Mapleson A Sistemi

Bu solunum sistemi, anestezi makinesinde bir rezervuar balonu ve hastaya yakın ucunda bir APL valfı içerir ve aralarında 110-180 cm boru bulunur.

İlk nefeste, solunan tüm gazlar tazedir ve herhangi bir solunmuş gaz içermez. Hastanın soluduğu gazlar önce ölü boşluk gazlarıdır. Bu gazlar gaz değişimi geçirmemiş olduğundan, hastanın soluduğu gaz karışımını içerir. Bu gazlar boruda birikir. Bu arada, anestezi makinesinden çıkan taze gaz akışı kalan boruları ve rezervuar balonunu doldurur. Basınç sisteminde arttıkça ve hasta solunum yapmaya devam ettikçe, gaz değişiminde kullanılan alveolar gazlar APL valfi üzerinden çıkmak zorunda kalır. Hasta bir sonraki nefesi aldığında, önceki nefeste solunan ölü boşluk gazları önce solunur, ardından rezervuar torbasından taze gaz gelir.

Mapleson A sistemi, spontan olarak soluyan hastalarda kullanıldığında en verimlidir. Bu tür durumlarda, dakika hacmine eşdeğer taze gaz akışı gerekir, çünkü taze gaz hem rezervuar balondan hem de inspiratuvar borudan(550 ml) alınabilir. Ancak, ventilasyon yapılan hastalarda kullanıldığında, sistem verimsizdi. Çünkü ventilatörden gelen yüksek basınç, solunmuş alveolar gazdan önce taze gaz akışını tercihli olarak APL valfi üzerinden geçirir. Bu nedenle, tekrar solunumu önlemek için çok daha yüksek bir taze gaz akışı gerektirir.

Sistemin düzenlemesi nedeniyle, hastanın ucundaki APL valfinin ağırlığı ve konumu kullanışsız olabilir. Bu nedenle, aynı düzenlemeyi korurken, APL valfi ve rezervuar balonu hastadan uzakta tutan koaksiyal sistem(Lack sistemi) geliştirilmiştir. Bu sistem, ekspiratuvar boruyu inspiratuvar borunun içine yerleştirir ve böylece hem APL valfi hem de rezervuar balon hastadan uzakta bulunur.

2.1.3.1.2. Mapleson B ve C Sistemleri

Mapleson B ve C sistemleri, rezervuar balonu ile taze gaz akışı arasında boru bulunan B sistemi dışında benzerdir. Bu boru aynı zamanda bir rezervuar görevi görür. APL valfi taze gaz akışı ile hastanın arasında olduğundan, gaz değişimine katılmamış taze gaz, spontan olarak soluyan hastanın ekspirasyonu sırasında solunmuş gazlarla birlikte dışarı verilir. Hastaya ventilasyon yapıldığında benzer bir süreç gerçekleşir: Taze gaz, hastaya iletilmeden önce APL valfi üzerinden dışarı verilir. Ne Mapleson B ne de Mapleson C sistemi spontan olarak soluyan veya ventilasyon yapılan hastalar

için verimli değildir çünkü tekrar solunumu önlemek için dakika hacminin 1.5 ile 2 katı kadar taze gaz gereklidir.

2.1.3.1.3. Mapleson D Sistemi

Mapleson D sistemi, taze gaz akışının sistemin hastaya yakın ucuna bağlanması özelliğine sahiptir. APL valfi ve rezervuar torbası sistemdeki anestezi makinesinin ucunda yer alır ve hastadan 180 cm boru ile ayrılmıştır. Bu durumun bir avantajı, tüm ağır bileşenlerin hastadan uzak olmasıdır.

Mapleson D sistemleri, ventilasyon yapılan hastalar için kullanıldığında en verimlidir. Ventilatör nefes verdiğinde, hasta taze gaz akışından ve rezervuardan gazı nefes alır. Hastanın ekspirasyon yapmasıyla birlikte, atık gaz boru boyunca seyahat eder ve APL valfi üzerinden sistemden çıkar. Ekspiratuvar durak sırasında, taze gaz akışı boruyu doldurur ve atık gazı APL valfi üzerinden daha da dışarı iter. Ventilatör tarafından bir sonraki nefes verildiğinde, boru taze gazla dolmuş olur. Bu durumda, tekrar solunumu önlemek için dakika hacmine eşdeğer bir taze gaz akışı gereklidir.

Eğer bir Mapleson D sistemi spontan olarak soluyan hastalar için kullanılıyorsa, hastanın solunan gazları APL valfini açmak için yeterli basıncı oluşturmadan önce boru ve rezervuar balonunda birikebilir. Bu, dakika hacminin 2 ile 3 katı kullanılmadığı sürece önemli bir tekrar solunuma neden olur.

Yaygın olarak kullanılan bir konfigürasyon, taze gaz akışının iç tüp aracılığıyla verildiği ve atık gazların dış tüp aracılığıyla uzaklaştırıldığı koaksiyal Mapleson D sistemi veya Bain sistemi olarak adlandırılır. Bu, anestezi makinesi etrafındaki karmaşayı azaltır, ancak iç tüp kıvrılabilir, sızabilir veya bağlantısı kesilebilir, bunun sonucunda hipoksi oluşabilir. Bu, tüm koaksiyal sistemlerin dezavantajıdır.

2.1.3.1.4. Mapleson E ve F Sistemleri

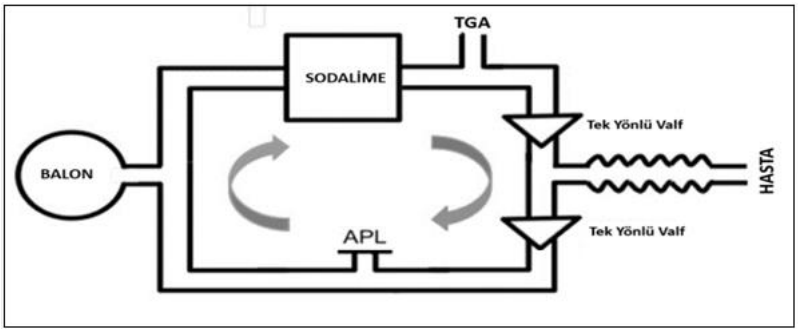
Mapleson E ve F sistemleri valfsiz sistemlerdir ve bu nedenle solunum direnci düşüktür ve bu nedenle 30 kg'ye kadar olan pediatrik hastalarda kullanılır. Her iki sistem de taze gaz akışını hastaya yakın, açık uçlu bir tübe bağlar.

Mapleson F sisteminde, bu tüpün ucunda çift uçlu bir rezervuar balonu bulunur. Nefes alma sırasında, hasta taze gazı doğrudan taze gaz akışından ve boruda toplanan gazdan solur. Hastanın ardından ölü boşluk gazı ve gaz değişiminde kullanılan gazı soluduğu bir ekspirasyon gerçekleşir. Ekspiratuvar durak sırasında, taze gaz akışından gelen basınç bu solunmuş gazların tümünü açık uçlu tüpten dışarı iter. Mapleson F sisteminde, bu karışık gazların bir kısmı rezervuar balonunda birikir. Tekrar solunumu önlemek için dakika hacminin 2 ile 3 katı yüksek taze gaz akışı gereklidir.

Bu sistemlerin bazı dezavantajları vardır. Bir APL valfi olmadığı için atık gazların temizlenmesi mümkün değildir: bu doğrudan ameliyathane ortamına dışarı verilir. Ayrıca, Mapleson E sisteminde pozitif basınç oluşturulamaz, bu da CPAP kullanımını engeller. Ayrıca, rezervuar torbasının eksikliği bu hastaların el ile ventilasyonunu daha zor hale getirir

2.1.3.2. Halka Sistemi

Bir halka sistemi, hastadan solunan gazı geri dönüştürerek taze gaz akışı gereksinimini azaltarak anestezik gazın verimliliğini artırır(Şekil 7).



Şekil 7. Halka Sistemi

Taze gaz akışı anestezi makinesinden çıkar ve inspirasyon sırasında hastaya tek yönlü bir valf aracılığıyla geçer. Ekspirasyon gerçekleştiğinde, hastadan gelen solunmuş gazlar tek yönlü bir valf aracılığıyla APL valfine, ardından rezervuar balona (veya ventilatöre) geçer. Bu solunmuş gaz taze gaz akışı ile karıştırılmadan önce, karbondioksiti absorbe eden soda limeden geçer. İlk olarak, istenen karışım ile solunum sistemini doldurmak ve sistemi dengelendirmek için yüksek bir taze gaz akışı gereklidir, bundan sonra dakikada 0.5 litrelik bir minimal akış kullanılabilir.

Bir halka sistemi yarı-kapalı veya kapalı olabilir. Yarı-kapalı bir halkada, APL valfi açılır ve fazla gazın sistemden uzaklaştırılmasına ve barotravma riskinin azaltılmasına izin verilir. Bununla birlikte, nispeten yüksek taze gaz akışı, daha yüksek bir yüzde ve daha hassas anestezik gazın karışıma katılabilen halka dışı bir buharlaştırıcıya izin verir.

Kapalı bir halkada, APL valfi tamamen kapalıdır. Bu en verimli anestezik solunum sistemi olmasına rağmen, taze gaz akışı hastane gereksinimlerini karşılamalı ve soda lime tüm solunmuş karbondioksiti emmelidir. Bu sistemdeki minimal akış sadece daire içinde bir buharlaştırıcının kullanılmasına izin verir.

Halka sistemleri hakkında dikkate alınması gereken önemli noktalar:

- Tek yönlü valfler sistemin içindeki su buharı tarafından sıkışabilir ve ölü boşlukta bir artışa neden olabilir.
- Tek yönlü valfler sistemin solunum direncini artırır.
- Taze gaz akış hızı ne kadar düşükse, anestezik gaz karışımında yapılan değişikliklerin gerçekleşmesi o kadar uzun sürer.
- Halka içindeki gaz bileşimini izlemek esastır.
- Düşük akış hızlarında sevofluran kullanımı (<1 lt/dk) sodalaym ile reaksiyona girerek Bileşik A'yı oluşturabilir. Bunun sıçan modellerinde nefrotoksik olduğu bilinmektedir ancak insanlarda zararına dair şu anda bir kanıt bulunmamaktadır.
- Sodalaym kutusundaki granüllerin düzensiz dağılımı, gazın eşit olmayan bir şekilde akmasına ve sodalaymın verimliliğinin azalmasına neden olur.

2.1.3.2.1. Karbondioksit Absorbanı(Kanister):

Yeniden solunum sistemlerine entegre edilmiş olan kanisterler, hastanın soluduğu havadaki karbondioksiti temizlemek için granüller içerirler. Bu granüller, solunmuş hava ile reaksiyona girerek karbondioksitin uzaklaştırılmasını sağlar. Geleneksel absorbanlar arasında sodalaym ve baralaym bulunurken, daha modern absorbanlar arasında amsorb plus, litholyme, dragersorb free gibi seçenekler vardır. Yeni nesil absorbanlar sayesinde sevofluran gibi volatil anestezik ajanlar düşük akışlarla güvenle kullanılabilir hale gelmiştir(41).

Baralaym uzun süreler boyunca güvenle kullanılan popüler bir absorban olmuştur. Ancak, sevofluran ile etkileşime girdiğinde yüksek miktarda ısı üretir ve bu durumun potansiyel olarak patlamalara ve solunum yolu yanıklarına neden olabileceği endişesiyle kullanımdan kaldırılmıştır(42). Karbondioksitin sodalaym ile tepkimeye girerek karbonik asit oluşturduğu bilinmektedir. CO_2 absorbanları, karbonik asiti nötralize eden hidroksit tuzlarını içerirler. Sodalaym en sık kullanılan absorban olup, oluşturduğu kimyasal reaksiyonlar şu şekildedir:

$CO_2 + H_2O = H_2CO_3$

$H_2CO_3 + 2\ NaOH = Na_2CO_3 + 2\ H_2O$ + ısı (Hızlı Reaksiyon)

$Na_2CO_3 + Ca(OH)_2 = CaCO_3 + 2\ NaOH + H_2O$+ısı (Yavaş Reaksiyon)

Sodalaymın ne kadar kuru olduğu, volatil anestezik ajanları absorbe etme ve parçalama kapasitesini etkiler. Volatil ajanların parçalanması sırasında (sevofluran, desfluran, izofluran, enfluran), karbon monoksit (CO) oluşabilir(43). Bu durumu önlemek için bazı öneriler mevcuttur(44):

- Makine kullanılmadığında gaz akışının kapatılması
- Absorbanların düzenli olarak değiştirilmesi, özellikle renk değişimi gözlemlendiğinde
- Çift kanisterli sistemlerde, her iki kanisterin değiştirilmesi

- Kuruluk durumunda absorbanın değiştirilmesi

Granül boyutunun, gaz akımına ve yüzey alanına doğrudan etkisi olduğu için granül boyutunun dikkatlice seçilmesi gereklidir(45). Sodalaym granülleri genellikle 4-8 mesh çapında üretilirler. Sodalaym granülleri beyaz renkte olup, pH değişimi sonucunda renk değiştiren indikatörler kullanılarak sodalaymın etkinliği kontrol edilir(46). Ancak, bu indikatörlerin güvenilirliği zamanla azalabileceğinden, end-tidal CO2 değerlerinin monitörize edilmesi ve yakın takip edilmesi önerilir**.**

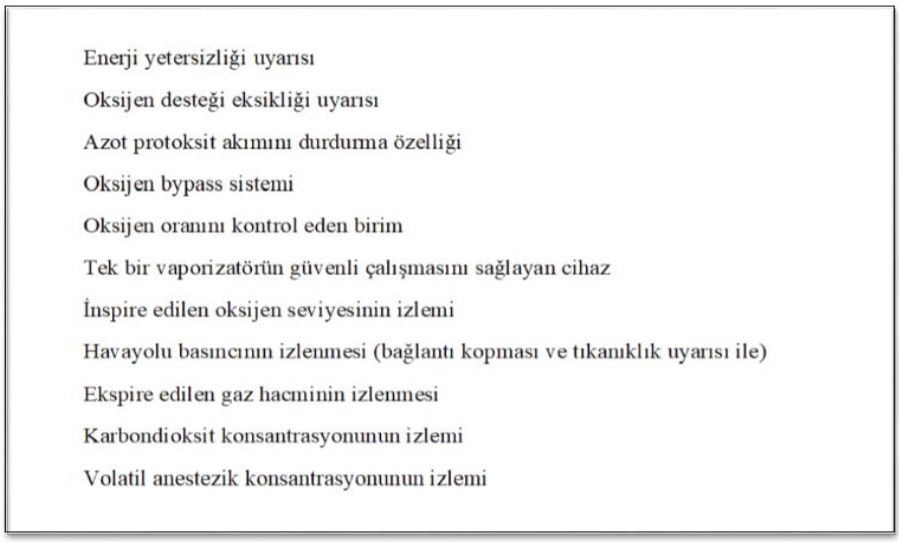
2.1.4. Genel Anestezide Düşük Akım

Düşük akım anestezisi terimi, yarı kapalı yeniden solutmalı bir sistemle uygulanan ve yeniden solutma oranının %50 olduğu inhalasyon anestezisi tekniklerini tanımlamak için kullanılır. Modern yeniden solutmalı sistemler kullanılarak taze gaz akım hızı 2L/dk'nın altına indirildiğinde, düşük akım anestezisinden bahsedilir(47). Bu teknikte, solunan gazların bir kısmı tekrar solutma sistemine geri dönerek tekrar kullanılır, böylece taze gaz akımı ve anestezik ajan tüketimi azaltılır.

İndüksiyon işlemi standart prosedüre uygun olarak başlatılır. Preoksijenasyonun ardından intravenöz hipnotik ajan ve kas gevşetici kullanılarak endotrakeal entübasyon gerçekleştirilir. Hasta daha sonra yeniden solutmalı sistem ile bağlanır. %100 oksijen ve 4-6 L/dk taze gaz akımı ile 6-8 dakika ventilasyon yapılarak kan dolaşımındaki nitrojenin uzaklaştırılmasını sağlanır. Bu süreçte, akciğerlerdeki nitrojen oksijenle değiştirilir, böylece fonksiyonel rezidüel kapasite ve oksijen rezervi artar. Daha sonra taze gaz akımı 1 L/dk'ya düşürülerek düşük akımlı anestezi uygulanır. İnspire edilen oksijen konsantrasyonunu %30'un üzerinde tutabilmek için akım azaltıldığında oksijen konsantrasyonu yükseltilir. Cerrahi müdahalenin tamamlanmasından 15-20 dakika önce, vaporizatör kapatılır. Bu süre zarfında, düşük akımlı bir anestezi uygulanacaksa, sistemdeki anestezik ajan konsantrasyonu yavaşça azalacaktır. Akım ne kadar düşükse, anestezik konsantrasyonundaki azalma da o kadar yavaş olacaktır. Bu süreçte, hastalara mekanik veya manuel solunum desteği uygulanabilir. Ancak, ekstübasyondan 5-10 dakika önce, sistemdeki anestezik gazlar

taze gaz akımı artırılarak saf oksijenle yıkanır. Postoperatif döneme yaklaşım, diğer anestezi uygulamalarıyla aynıdır.

Düşük akımlı anestezi tekniklerini uygulamadan önce, kullanılacak olan anestezi makinesinin üretici firması tarafından bildirilen özelliklerinde bazı tekniklerin desteklenip desteklenmediğine de dikkat edilmelidir(Şekil 8).



Şekil 8. Anestezi Makinelerinde Güvenlik Özellikleri (Avrupa Ortak Standardı EN-740 Koşullarına Göre)

2.1.4.1. Düşük Akım Anestezisinin Avantajları

Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte, anestezi makineleri geliştirilmiş ve anestezik ajanların sürekli ve detaylı olarak izlenmesi mümkün hale gelmiştir. Volatil anestezik ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri hakkındaki bilgi artışı, güvenli düşük akım anestezisinin daha kolay bir şekilde uygulanmasını sağlamıştır. Düşük akımlı anestezi tekniklerinin her geçen gün daha fazla benimsenmesinde şüphesiz bu tekniğin göz ardı edilemeyecek üstünlükleri rol oynamaktadır.

Düşük akımla gerçekleşen geri solunan havanın, hastanın ısı ve nem seviyelerini koruyarak ideal fizyolojik koşulların muhafaza edilmesini sağladığı bilinmektedir. Bu durum, anestezik gaz ortamında önemli bir iyileşme sağlar(48).

Yetersiz nem seviyeleriyle ilişkilendirilen değişiklikler arasında rezidüel kapasite ve pulmoner komplians azalması, pulmoner şant artışı, hipoksemi, atelektazi ve postoperatif pnömoni riskinde artış gösterilmektedir(49).

Düşük akım anestezisi maliyette azalma sağlamıştır. Rutin klinik uygulamalarda düşük akımlı anestezi tekniklerinin kullanılmasıyla, volatil anestezik ajanların tüketiminde %65'e varan azalma sağlanmıştır(50). İki saatlik anestezi sırasında inspiratuvar desfluran konsantrasyonu %6 olduğunda ve 4,4 lt/dk yüksek akımda, 161 lt desfluran tüketilirken, minimal akımda bu miktar 33 litreye düşmüştür(51).

Düşük taze gaz akımlı anestezi tekniğinin tercih edilmesi sadece inhalasyon ajanlarının maliyetini düşürmekle kalmaz, aynı zamanda sera etkilerini ve neden oldukları atmosfer kirliliğini azaltır(52). İnhaler anestezikler ameliyat odalarında temel kirleticilerdir ve uzun süreli maruziyet, ameliyathane çalışanlarının sağlığı açısından çeşitli riskleri beraberinde getirebilir. Bu riskler arasında kanser, karaciğer ve böbrek hastalıkları, gebe personellerde spontan abortus ve konjenital anomalili bebek gibi durumlar yer alır. Bu nedenle, inhaler anesteziklerin kontrol altında tutulması ve maruziyetin minimize edilmesi önemlidir(53).

2.1.4.2. Düşük Akım Anestezisinin Dezavantajları

Düşük akımlı anestezik teknikler, anestezi sırasında artmış hipoksi riski, gaz hacim eksikliği potansiyeli ve hiperkapni gibi ileri sürülen bazı durumlar için dikkatle ele alınmalıdır. Geri solutmalı halka sistemiyle yapılan anestezi uygulamalarında, taze gaz akımı ve taze gaz karışımı, inspirasyondaki oksijen konsantrasyonunu önemli ölçüde etkiler. Solunum sisteminde kaçaklar nedeniyle ciddi düzeyde kayıp yaşandığında, solutma sistemi içindeki gaz hacmi ve solutulan dakika hacmi azalır; buna bağlı olarak hipoventilasyon ve hiperkapni olabilir. Isı ve nemliliği koruyucu etkisi bir avantaj olmasına karşın, hipertermi riski olan hastalarda ve çok uzun süreli uygulamalarda sodalime kaynaklı sıcaklık artışına karşı dikkatli olunmalıdır.

2.1.4.2.1. Yabancı Gaz Birikimi

Düşük akım uygulamaların belki de en önemli dezavantajı solunum sisteminde karbon monoksit, aseton, nitrojen, etanol, argon, metan, hidrojen gibi istenmeyen gazların birikimi olabilir(54). Özellikle uzun süreli ve çok düşük akımlı anestezi sırasında risk artmıştır. İstenmeyen gaz birikiminin taze gaz akım hızının sürekli bir yıkama etkisi oluşturarak eser gazların güvenli bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlayan 1 lt/dk akış hızının altında olduğunda gösterilmiştir(55).

2.1.4.2.1.1. Karbonmonoksit(CO)

Karbonmonoksit(CO), çeşitli dokularda ve organlarda farklı biyolojik etkilere neden olan, renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. Tarihsel olarak CO, yüksek konsantrasyonlara maruz kalındıktan sonra dokularda hipoksiye neden olmasıyla birlikte oksidatif stres, peroksinitrit oluşumu, inflamasyon, apoptozis ve immün aracılı hasar gibi çeşitli hücresel etkilere yol açması nedeniyle zehir olarak kabul edilmiştir(1,2).

Vücuttaki karbonmonoksit (CO), özellikle herhangi bir karbonlu fosil yakıtın eksik yanması sonucu oluşan ürünün solunmasıyla dış kaynaklı olarak meydana gelirken, aynı zamanda merkezi sinir sistemi ve retiküloendotelyal sistem içindeki dokularda *hem* katabolizması sürecinde endojen olarak da üretilir(3). Otoimmün aracılı hemoliz ve orak hücreli anemi gibi yüksek *hem* döngüsü hastalıklarında, *hem oksijenaz* aktivitesini artıran koşullarda; ayrıca travma, sepsis ve şok gibi durumlarda endojen CO üretimi artar. Hava kirliliğine veya tütün dumanına maruz kalındığında dolaşımdaki CO seviyeleri artabilir(5).

İnhalasyon anestezisi sırasında halojenli ajanların kullanımı, karbon monoksit (CO) maruziyetini artırabilir. Özellikle desfluran ve izofluran gibi halojenli ajanlar, diflorometil eter bileşeninin, yeterli nem olmadığında geleneksel karbondioksit absorbanlarıyla reaksiyona girerek karbonil oluşumuna yol açar(6). Bu karbonil, hidroksit veya artık su ile etkileşime girerek solunum devresinde CO üretimine neden olur(7). Diflorometil eter grubundan yoksun olan sevofluran ve halotan gibi diğer

halojenli ajanların da CO ürettiği gösterilmiştir, bu da farklı mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. CO üretiminin derecesini etkileyen diğer faktörler arasında, absorbanın su içeriği ve kimyasal bileşiminin yanı sıra anestezik ajanın konsantrasyonu da bulunur(8).

Düşük akımlı anestezi sırasında ekshale edilen CO'nun temizlenmemesi veya solunum devresinden çıkarılamaması durumunda, hastalar ekshale edilen CO'yu yeniden soluyabilir(10). Düşük akımlı anestezi sırasında solunum devresindeki CO konsantrasyonundaki artış, yüksek taze gaz akışının anestezik reaksiyon sırasında oluşan CO' yu seyreltici etkisinin sınırlandırılması ile açıklanmıştır(11).

Hem eksojen kaynaklı hem de endojen kaynaklı karbonmonoksit, ilk olarak dolaşıma difüze olur; ardından hemoglobine bağlanarak karboksihemoglobin (COHb) oluşturur ve sonunda ekshalasyon yoluyla akciğerlerden atılır. Hemoglobinin CO' ya olan afinitesi, oksijene göre yaklaşık 240 kat daha fazladır. COHb oluşumu, oksijenin hemoglobine bağlanma ve hemoglobinden ayrılma yeteneğini de etkiler. Yüksek COHb seviyeleri, oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisini sola kaydırarak doku oksijen dağıtımını bozar. Ayrıca CO, miyoglobin gibi hemoproteinlere bağlanarak aerobik hücresel enerji üretimini etkileyebilir. Mitokondrinin elektron taşıma zinciri içindeki sitokrom oksidaz gibi önemli enzimlere bağlanması, yüksek konsantrasyonlarda aerobik hücresel enerji üretimini bozabilir. Bu durum, doku oksijenasyonunun yanı sıra hücresel metabolizma ve fonksiyonlar üzerinde de olumsuz etkiler yaratabilir.

Yüksek aerobik aktiviteye sahip organlar olan beyin ve kalp, karbonmonoksit toksisitesine karşı en savunmasız organlardır. Akut CO toksisitesinin kardiyovasküler etkileri arasında vazodilatasyon, aritmi, iskemi, enfarktüs ve kardiyak arrest yer alır-ken; nörolojik etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, mental durum değişikliği, nöbetler, senkop, inme ve komaya kadar uzanır. Solunan CO miktarı ve maruz kalma süresi, CO toksisitesinin ciddiyetini belirleyen en kritik faktörlerdir. Bununla birlikte, yaş, kardiyovasküler bozukluklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya anemi gibi durumlar, toksisiteye hassasiyeti artırmıştır(12).

İnspire edilen karbonmonoksit düzeyi ile karboksihemoglobin düzeyleri arasında doğrusal bir korelasyon bulunmaktadır(13). Kentsel alanlardan uzakta yaşayan ve sigara içmeyenlerin COHb seviyeleri genellikle % 0,4 ile % 1,0 arasında değişir, bu da endojen karbonmonoksit üretimini yansıtır. Ancak, yoğun kentsel veya endüstriyel ortamlarda yaşayanlarda COHb seviyeleri %5'e kadar normal kabul edilebilir. Sigara içenler, sigaradaki karbonmonoksite maruz kalırlar ve sağlıklı bireylerin ağır sigara içenleri %15'e kadar COHb düzeylerini tolere edebilirler(13). Karbonmonoksit toksisitesi ve yönetimini inceleyen çoğu çalışmada, genellikle %10 ve daha fazla COHb düzeyi veya bilinen bir CO maruziyeti sonrasında klinik belirti ve semptomların varlığı, akut karbonmonoksit toksisitesinin göstergesi olarak kabul edilir(14).

CO' nun toksik etkilerine karşı, özellikle endojen kaynaklı üretiminin organizma için koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Farklı mekanizmalarla CO' nun etkilerini açıklamak mümkündür, ancak CO' nun tetiklediği sinyal mekanizmaları ve moleküler hedeflerin tamamı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. sGC/cGMP'nin CO kaynaklı aktivasyonunun aracılık ettiği etkiler arasında trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun inhibisyonu, düz kas gevşemesi, vazoaktif etkiler, hücresel proliferasyonun inhibisyonu ve nörotransmisyon üzerindeki etkiler bulunmaktadır(15). Ayrıca, cGMP'den bağımsız vazoregülasyon mekanizmaları da öne sürülmüştür. CO, kalsiyuma bağımlı potasyum kanallarını doğrudan aktive ederek kan damarlarının genişlemesine aracılık edebilir(16). Son kanıtlar, CO' nun, mitojenle aktifleşen protein kinazların (MAPK), özellikle oksidatif stres ve inflamasyona yanıt olarak p38MAPK'nin modüle edilmesinde bir sinyal molekülü olarak önemli bir rol oynadığını göstermektedir(17). p38MAPK'nin CO aracılı aktivasyonunun anti-inflamatuar, anti-apoptotik ve anti-proliferatif etkiler gösterdiği belirlenmiştir(18). CO' ya bağımlı p38MAPK aktivasyonunun hedef molekülleri, ısı şok proteini (HSP) ve kaveolin-1 olarak tanımlanmıştır(19). CO' nun anti-apoptotik etkisinin, bir anoksi-reoksijenasyon hasarı modelinde endotel hücrelerinde hem fosfatidilinositol 3-kinaz/Akt hem de p38MAPK sinyal yolunu içerdiği gösterilmiştir(20). Hepatositlerde CO, reaktif oksijen türlerinin indüklediği Akt fosforilasyonunu içeren bir mekanizma

yoluyla nükleer faktör-κB'yi (NF-κB) aktive ettiği ve hücre ölümüne karşı koruduğunu gösterdi(21).

CO' nun toksik etkilerine rağmen organizma için koruyucu etkisinin endojen kaynaklı üretimiyle ilişkili olması, bu koruyucu etkinin CO' nun düşük konsantrasyonuyla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu düşünceyi destekleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, fare beyinlerinde yapılan bir çalışmada, izofluran maruziyeti sırasında CO' nun sitokrom oksidaz aktivitesini ve oksidatif stresi modüle ettiği gösterilmiştir(22). Başka bir çalışmada ise, CO' nun etanol kaynaklı oksidatif hasarı ve inflamatuar stresi azaltarak p38MAPK yolunu aktive ettiği bulunmuştur(23). Ayrıca, CO' nun iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarına karşı güçlü antioksidatif, antiapoptotik, antiinflamatuar ve sitoprotektif aktivitelerinin olduğu bildirilmiştir(24). Ancak, bu çalışmaların çoğu henüz klinik düzeyde doğrulanmamıştır.

Tiroidektomi geçiren erişkinlerde desfluran ile düşük akımlı anestezi sırasında, yüksek akımlı anesteziye kıyasla plazma nitrik oksit (NO) düzeyinin ameliyattan 24 saat sonra göreceli olarak yüksek bulunduğu gözlemlenmiştir. Ancak, bu farkın CO ile mi yoksa nitrik oksit sentaz (NOS) ile mi ilişkili olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu nedenle, CO' nun etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır(25).

2.1.4.3. Düşük Akım Anestezisinin Kontraendikasyonlar

Düşük akım anestezisinin birçok faydası olmakla birlikte bazı durumlar kullanımını kısıtlayabilir. Özellikle 10-15 dakikadan daha kısa süren inhalasyon anestezisinde taze gaz akımının düşürülmesi uygun değildir. Bunun nedeni, yetersiz denitrojenasyon ve anestezi derinliğinin sağlanamamasıdır. Ayrıca, azot protoksit kullanıldığında gaz hacmi eksikliği riski artar. Bu nedenle, kısa süreli inhalasyon anestezisinde taze gaz akımının düşürülmesi; yeterli denitrojenasyonun sağlanması ve anestezi derinliğinin korunması için önerilmez.

Kullanılan ekipmanın teknik gereklilikleri karşılamadığında, taze gaz akımını azaltmak zor olabilir. Teknik gereksinimlerin sağlanamadığı durumlarda ortaya çıkabilecek göreceli kontrendikasyonlar şunlardır:

- Solutma sistemi veya ventilatörün gaz sızdırmazlığının yetersiz olmas
- Gaz akımı ayarlarının düşük akımları hassas bir şekilde yapamama durumu
- Yüz maskesiyle anestezi uygulamas
- Rijid bronkoskopi prosedürü
- Kafsız endotrakeal tüp kullanımı (tüpten çok fazla kaçak olması durumunda)
- Yeniden solutmasız sistemlerin kullanımı

Potansiyel olarak tehlikeli eser gaz birikimi riskinin arttığı durumlarda, sürekli yıkama etkisini sağlamak için taze gaz akımının en az 1 lt/dk olması önerilir. Aşırı derecede düşük taze gaz akımı kullanımının kontrendike olduğu durumlar ise şunlardır:

- Dekompanse diabetes mellitus (hastalığının kötüleşmesi),
- Uzun süreli açlık durumu,
- Kronik alkol kullanımı olan hastalar,
- Akut alkol zehirlenmesi durumunda,
- Bölgesel kanlanması ileri derecede azalmış ve yoğun transfüzyon yapılan aşırı sigara içen hastalar,
- Kalsiyumhidroksitlime veya uygun anestezi cihazı kullanılmayan 3 saatten fazla süreyle sevofluran kullanımı

Mutlak Kontrendikasyonlar(55):

- Septisemi
- Malign hipertermi
- İnhalasyon zehirlenmeleri
- Monitörizasyon yetersizliği (gaz analizörü)
- Karbondioksit absorbanı tükenmesi

2.1.5. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren türler olarak tanımlanır ve bu eksik elektron yörüngesi, yüksek reaktivitelerini sağlar. Serbest radikaller birçok elementten oluşabilir, ancak biyolojik sistemlerde en önemli olanlar reaktif oksijen türleri(ROS) ve reaktif azot türleridir(RNS) (Tablo 1).

Tablo 1. Reaktif Oksijen ve Azot Türevleri

Reaktif Oksijen Türleri		**Nitrik Oksit Radikali**	
Süperoksit radikali	$O_2^{\bullet-}$	Nitrik oksit radikali	$^{\bullet}NO$
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Azot dioksit radikali	$^{\bullet}NOO$
Hidroksil radikali	$OH^{\bullet}$	Peroksinitrit radikali	$^{\bullet}ONOO$
Hipokloröz asit	$HOCl^{\bullet}$	Nitröz asit	HNO_2
Singlet oksijen	$(^1\Delta^1O_2)$	Nitrozil katyonu	NO^+
Organik radikaller	$RO^{\bullet}$, $R^{\bullet}$, R-S	Nitroksi anyonu	NO^-
Peroksil radikali	$RCOO^{\bullet}$	Peroksinitrit	ONOO

Fizyolojik koşullar altında, en yaygın serbest oksijen radikali süperoksit anyonudur(O_2^-)ve mitokondri ana kaynak olarak kabul edilir(56). Solunum zincirinin enzimleri boyunca elektronların transferi her zaman etkin olmaz ve elektronların moleküler oksijene, özellikle I ve III komplekslerinden sızması, O_2^- oluşumuyla sonuçlanır. Oluşum hızı, zincirde bulunan elektronların sayısına göre belirlenir ve bu nedenle, diyabette olduğu gibi, hiperoksi ve yüksek glikoz koşulları altında yükselir. Paradoksal olarak, kompleks IV için son elektron alıcısı olarak hareket edecek oksijenin azalmış mevcudiyetinin elektronların birikmesine neden olduğu hipoksi koşulları altında da artar. Normal koşullar altında, tüketilen oksijenin %2'si mitokondride suya indirgenmek yerine O_2^- ye dönüştürülür. Yükü nedeniyle O_2^- membranı geçirmez ve bu nedenle mitokondriyal matris içinde kalır.

Benzer şekilde süperoksit, endoplazmik retikulum(ER) içindeki daha kısa elektron taşıma zincirinden elektron sızıntısı yoluyla da üretilebilir(57). Protein katlanması sırasında disülfit bağlarının oluşumu oksidatif bir işlemdir ve hücreler içindeki O_2^- 'nin yaklaşık %25'i ER içinde üretilir. Bu, yüksek salgı çıkışına sahip

hücrelerde, ayrıca yanlış katlanmış proteinleri yeniden katlamak için tekrarlanan girişimlerde bulunulabileceği ER stresi koşulları altında da artabilir.

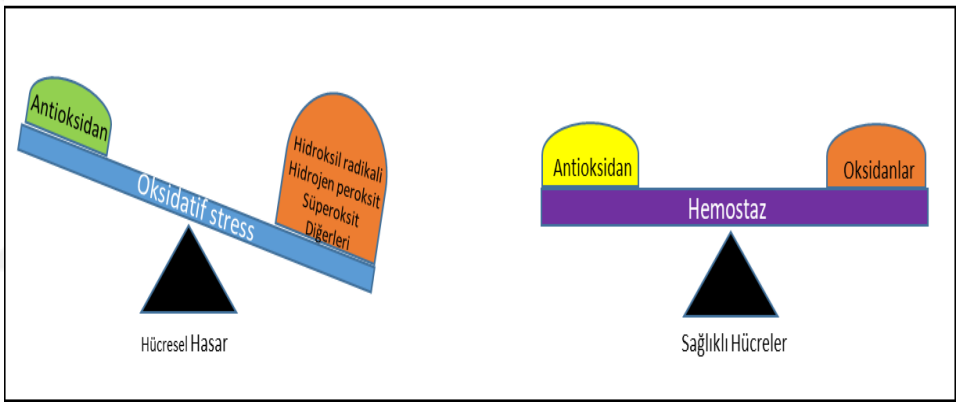
Süperoksit, onu hidrojen peroksite(H_2O_2)dönüştüren süperoksit dismutaz enzimi tarafından detoksifiye edilir. Hidrojen peroksit serbest bir radikal değildir ve dolayısıyla O_2^- radikalinden daha az reaktiftir. Ancak serbest radikallerin oluşumu ve detoksifikasyonunda yakından rol oynadığı için ROS terimi altına girer. Polar olmadığı için hücre ve organel zarlarından yayılabilir ve dolayısıyla sinyal iletim yollarında ikinci haberci olarak geniş çapta görev yapar. Hidrojen peroksit daha sonra katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından suya detoksifiye edilir. O_2^- ve $H_2O_2^-$ konsantrasyonlarındaki dengesizlik çok daha tehlikeli hidroksil iyonunun (OH^-) oluşumuyla sonuçlanabileceğinden, antioksidan enzimlerin uyum içinde hareket etmesi önemlidir. Bu reaksiyon Fenton reaksiyonunda serbest demir iyonları tarafından katalize edilir. Hidroksil iyonunun tahmini ömrü 10^{-9} sn olup yakın çevresindeki herhangi bir biyolojik moleküle sınırlı bir şekilde reaksiyona girer. Oldukça reaktif olduğundan bilinen bir OH^- temizleyicisi yoktur.

Aşırı süperoksit üretimi aynı zamanda nitrik oksit(NO) ile etkileşime girerek peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşmasına da yol açabilir. Peroksinitrit güçlü bir pro-oksidandır. 5 μm'ye kadar yayılım gösterebildiği için komşu hücreleri etkileyebilir(58).

Vücudumuz mitokondri ve endoplazmik retikulumda meydana gelen reaksiyonlar ile hayatta kalırken bu reaksiyonlar sonucu meydana gelen reaktif oksijen türlerinin (ROS) sürekli oksidatif saldırısı altındadır. Bu saldırıyı genellikle dengede tutan karmaşık bir antioksidan savunma sistemi gelişmiştir. Ancak bazı durumlarda bu denge bozulabilir ve oksidatif strese yol açabilir. Oksijen toksisitesinin bir hücre üzerinde sahip olabileceği çoklu ve çeşitli etkiler nedeniyle, oksidatif stres en iyi şekilde geniş anlamda, pro-oksidan-antioksidan dengesinde, potansiyel hasara yol açan pro-oksidan lehine bir değişiklik olarak tanımlanır(59).

Pro-oksidan-antioksidan dengesi kavramı, çeşitli nedenlerden dolayı oksidatif stresin anlaşılmasında merkezi bir öneme sahiptir(Şekil 9). İlk olarak, bu bozukluğun

dengenin her iki tarafındaki değişikliklerden (örn. anormal derecede yüksek ROS üretimi veya antioksidan savunmadaki eksiklikler) kaynaklanabileceğini vurgulamaktadır. İkinci olarak, ROS'un homeostatik konsantrasyonlarını vurgular. Her ne kadar ROS ilk olarak biyologların dikkatini aerobik metabolizmanın potansiyel olarak zararlı yan ürünleri olarak çekmiş olsa da, artık birçok hücre içi sinyal yolunda ikincil haberciler olarak önemli roller oynadıkları kabul edilmektedir(60). Ayrıca denge kavramı, oksidatif strese dereceli bir yanıtın olacağına dikkat çekmektedir. Bu nedenle, dengedeki küçük bozulmalar muhtemelen yakın çevredeki değişikliklere yanıt olarak homeostatik adaptasyonlara yol açarken, daha büyük bozulmalar onarılamaz hasara ve hücre ölümüne yol açabilir. Bu nedenle normal fizyolojik değişiklikler ile patolojik etkiler arasındaki sınır kaçınılmaz olarak belirsizdir.



Şekil 9. Pro-oksidan- Antioksidan Dengesi

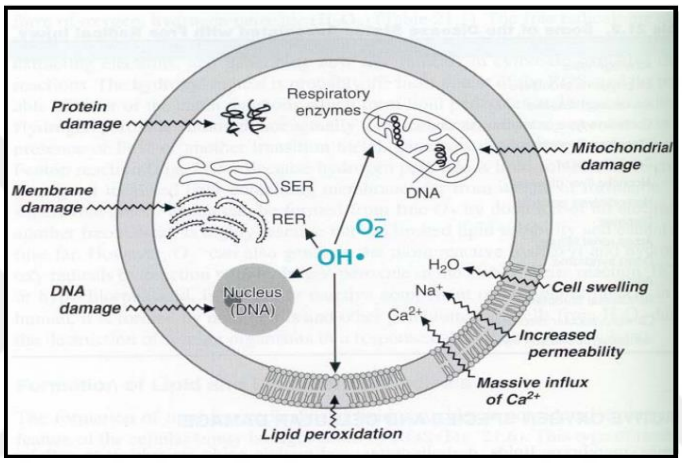
Oksidatif stresin tanımı oldukça geniştir çünkü etkiler ROS'un üretildiği hücresel bölmeye bağlıdır. ROS'un birçok potansiyel kaynağı vardır ve bunların göreceli katkıları, mevcut çevresel koşullara bağlı olacaktır. ROS reaksiyonları genellikle difüzyonla sınırlı olduğundan, hücre fonksiyonu üzerindeki etkiler büyük ölçüde yakın çevredeki biyomoleküllere bağlıdır. Bu nedenle farklı hakaretler farklı sonuçlar doğuracaktır.

Oksidatif stresin klinik görünümünü etkileyen bir başka özelliği de nadiren tek başına ortaya çıkmasıdır. Oksidatif stres ile endoplazmik retikulum (ER) stresi gibi diğer hücre stresi biçimleri arasında karmaşık etkileşimlerin meydana geldiği artık takdir edilmektedir. Bu nedenle klinik görünüm, belirli bir hücre tipi veya organdaki

metabolik aktivitelerin dengesine bağlı olacaktır ve dolayısıyla sistemden sisteme farklılık gösterebilir.

2.1.5.1. Reaktif Oksijen Türlerinin Biyolojik Etkileri

Homeostatik seviyelerde, ROS' un hücre fonksiyonu üzerinde, redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve protein kinazların aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli etkileri vardır(Şekil 10).



Şekil 10. Reaktif Oksijen Türlerinin Hücresel Etkileri

AP-1, p53 ve NF-κB 10 gibi redoksa duyarlı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, proinflamatuar ve diğer sitokinlerin ekspresyonunu, hücre farklılaşmasını ve apoptozu düzenler. Normal koşullar altında NF-κB, inhibitör alt birimi IκB'nin bağlanmasıyla pasif tutulur. Bununla birlikte, stres koşulları altında IκB fosforile olur ve NF-κB'den ayrışır, bu daha sonra çekirdeğe yer değiştirir ve proinflamatuar ve diğer sitokinlerin ekspresyonunu aktive eder(61).

Protein kinazların aktivasyonuyla hücreler, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) ailesi aracılığıyla çeşitli hücre dışı sinyallere ve strese yanıt verir. Bu aileden, hücre dışı düzenlenmiş kinazların (ERK1/2) ROS ile indüklenen aktivasyonu genellikle hücrenin hayatta kalmasını ve çoğalmasını desteklerken, p38MAPK (p38) ve stresle aktifleşen protein kinaz-c-Jun amino terminal kinazların (SAPK-JNK) uyarılması çoğunlukla apoptozu indükler. p38 ve SAPK-JNK, yukarı akışlı bir kinaz,

apoptoz düzenleyici sinyal kinaz1(ASK1) yoluyla fosforilasyonla aktive edilir. Normal koşullar altında ASK1, tioredoksine bağlanarak etkisiz halde tutulur, ancak O_2^-, tiyol gruplarını oksitleyerek konformasyonel bir değişikliğe ve bunun salınmasına yol açabilir.

ROS' un daha şiddetli saldırısı, daha kapsamlı ve onarılamaz hücre hasarına yol açabilir ve sonuçta nekroz veya apoptoz yoluyla hücre ölümüyle sonuçlanabilir. Bu daha patolojik etkilere iyon kanallarının açılması, lipit peroksidasyonu, protein modifikasyonları ve DNA oksidasyonu aracılık eder.

ROS dengesizlikleri, endoplazmik retikulum ve diğer depolardan Ca2 + iyonlarının salınmasıyla hücre içi Ca^{++} homeostazisinin kaybına yol açar. ER lümenindeki kalsiyum konsantrasyonu sitozoldekinden çok daha yüksektir ve milimolar seviyelere ulaşır. Bu konsantrasyon sarko ve endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz ailesine ait pompalar tarafından korunur ve protein katlama mekanizmasının doğru çalışması için gereklidir. ROS, inositol-1,4,5,trifosfat reseptörünü (IP3R) ve ryanodin reseptörünü içeren ER membranındaki kalsiyum salınım kanallarını aktive edebilir(62). ER' den Ca^{++} salınması, sinyal yollarının birçoğu dahil olmak üzere hücre içindeki çeşitli Ca^{++} ya duyarlı süreçleri aktive edecektir(63).

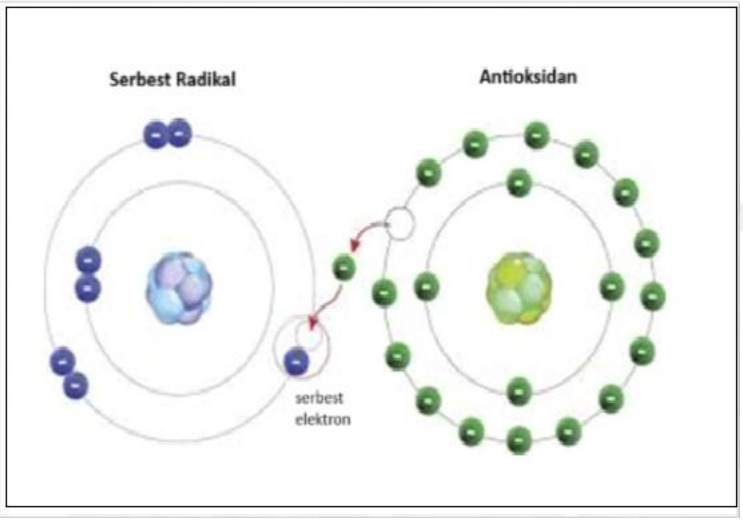
Hidroksil radikalleri, plazma zarında veya büyük miktarlarda çoklu doymamış yağ asidi yan zincirleri içeren herhangi bir organelde lipid peroksidasyonuna neden olabilir. Bir yağ asidinin hidrokarbon yan zincirinden hidrojeni çıkararak karbon merkezli bir radikali oluştutur. Oksijen mevcutsa bir peroksil radikali(RO_2^-) oluşturmak üzere reaksiyona girebilir, bu da bitişikteki bir yağ asidinden hidrojeni çekip reaksiyonu ilerletme yeteneğine sahiptir.

Hem serbest hem de proteinlerde bulunan amino asitler oksidatif hasarın hedefidir. Yan zincirlerin doğrudan oksidasyonu karbonil gruplarının (aldehitler ve ketonlar) oluşumuna yol açar ve prolin, argenin, lisin ve treonin saldırıya karşı özellikle savunmasızdır. Anormal katlanma, fonksiyon kaybına yol açabildiği gibi protein toplanmasına ve hücre ölümüne de yol açabilir.

DNA da esas olarak OH^- radikalleri tarafından saldırıya uğrar. DNA bazları veya deoksiriboz şekerleri ile reaksiyonlar yoluyla çeşitli ürünler üretilebilir(59). Şeker kısımlarına yapılan saldırılar iplik kırılmalarına neden olabilirken histon proteinlerine yapılan saldırılar kromatin katlanmasını, DNA onarımını ve transkripsiyonunu engelleyen çapraz bağlantılara yol açabilir. Bu nedenle mutasyon veya anormal gen ifadesi ortaya çıkabilir.

2.1.5.2. Antioksidan Savunmalar

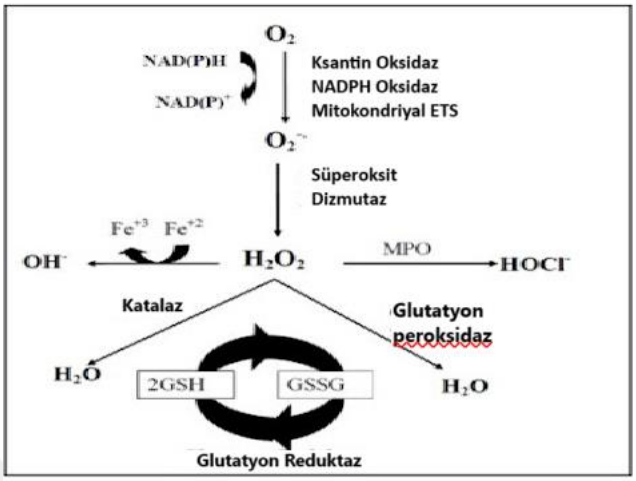
Enzimatik ve enzimatik olmayan savunmalar oksidan saldırıyı engeller. Enzimatik savunmaların hepsinin merkezinde, detoksifikasyon süreci sırasında elektronları aktarırken farklı değerler alabilen bir geçiş metali bulunur(Şekil 11).



Şekil 11. Antioksidanların Savunma Mekanizması

Süperoksit dismutazın iki izoformu, O_2^- yi hidrojen peroksite, mitokondri ile sınırlı olan manganez formuna ve sitozolde bulunan bakır ve çinko formuna dönüştürür. Hidrojen peroksit daha sonra tetramerik bir selenoprotein olan katalaz veya glutatyon peroksidazın etkisiyle suya parçalanır. Glutatyon peroksidazın aktivitesi, hidrojen donörü olarak indirgenmiş glutatyonun (GSH) varlığına bağlıdır. Glutatyon, hücrelerdeki başlıca hücresel tiyol redoks tamponudur ve sitozolde l-glutamat, l-sistein ve glisinden sentezlenir. GSH, glutatyon redüktazın etkisi ile tekrar GSH'ye

dönüştürülen glutatyon disülfürü oluşturan çok sayıda detoksifikasyon reaksiyonuna katılır(Şekil 12).



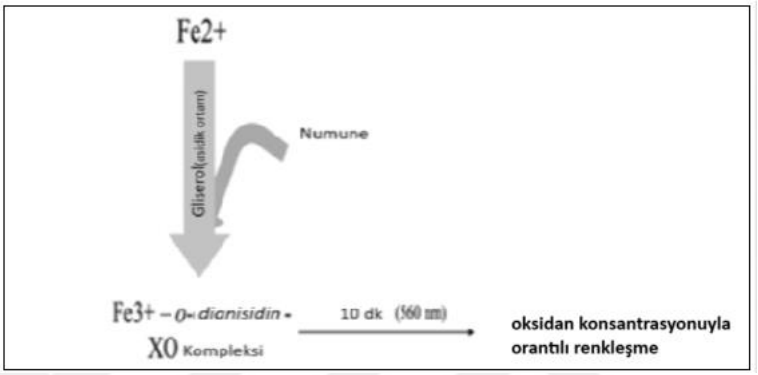
Şekil 12. Antioksidanların enzimatik reaksiyonları

Enzimatik olmayan savunmalar arasında askorbat (C vitamini) ve α-tokoferol (E vitamini) bulunur. Bunlar, indirgenmiş α-tokoferolü yeniden oluşturmak için askorbatın gerekli olmasıyla birlikte yine uyum içinde hareket eder. Ek olarak, tioredoksin gibi tiyol bileşikleri, hidrojen peroksiti detoksifiye etme yeteneğine sahiptir, ancak bunun karşılığında tioredoksin redüktaz tarafından indirgenmiş forma geri dönüştürülmeleri gerekir. Seruloplazmin ve transferrin ayrıca serbest demir iyonlarını tutarak ve böylece Fenton reaksiyonunu ve OH^- üretimini inhibe ederek önemli roller oynar.

2.1.5.3. Total Oksidan Status(TOS)

Oluşan oksidatif stresin toplam değeri, total oksidatif stres veya total oksidan durumu (TOS) olarak adlandırılır. Bu durum, aşırı oksijen veya nitrojen türlerinin birikmesi veya antioksidan tampon sisteminin yetersizliği sonucunda ortaya çıkar. Farklı oksidan türlerinin serum (veya plazma) konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir, ancak ölçümler zaman alıcıdır, yoğun emek ile karmaşık teknikler gerektirir ve maliyetlidir(64). Farklı oksidan moleküllerinin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığından ve oksidan etkilerinin aditif olmasından dolayı bir numunenin toplam

oksidan durumu (TOS) ölçülür. Toplam oksidan durum (TOS), Erel (2005) tarafından tanımlandığı şekilde analiz edilir. Yöntem, numunede bulunan oksidanların, önceden şelatöre bağlı olan demir iyonlarını oksitlemesi prensibine dayanmaktadır. Ö-dianisidin dihidroklorür, demir iyonlarına, daha sonra ferrik iyonlar, asidik bir ortamda spektrofotometrik olarak ölçülen kromojen ksilenol turuncu ile renkli bir kompleks oluşturur (Şekil 13)(65).

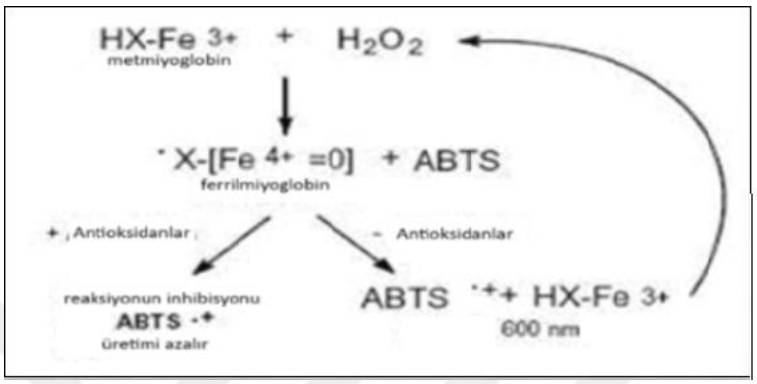


Şekil 13. Total Oksidan Status Ölçümü

2.1.5.4. Total Antioksidan Status(TAS)

Toplam antioksidan status (TAS), tüm vücuttaki antioksidanların miktarını gösterir ve serbest radikallere karşı antioksidan korumanın bir biyobelirteçtir(66). Antioksidan savunmanın sürdürülebilmesinde plazma çok önemli bir yere sahiptir. Bunun nedeni, plazmanın antioksidanları vücudun tüm doku ve organlarına taşıyabilmesidir. Plazmada bulunan antioksidan moleküller, total antioksidan durumu (TAS)'a büyük katkı sağlar. İnsan plazmasında bulunan antioksidan düzeyinin %85'ini albümin, ürik asit ve askorbik asit oluşturur. Bunun yanı sıra, serbest demiri toplayan seruloplazmin ve transferrin gibi proteinler de bulunmaktadır. Antioksidanların tek tek ölçülmesinden ziyade, TAS'ın ölçülmesi daha değerli bilgiler sağlar. TAS ölçümü, serum, plazma ve vücut sıvılarında tüm antioksidan unsurların mevcut birikmiş kapasitesini dikkate alarak antioksidanların basit toplamından daha kapsamlı bir parametre sunar(67). TAS'ı ölçmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan ilki, Benzie ve Strain (1996) tarafından belirtildiği gibi, plazmanın ferrik indirgeme yeteneği (FRAP) tahlili kullanılarak belirlenir. Yöntem, ferrik-tripiridiltriazin

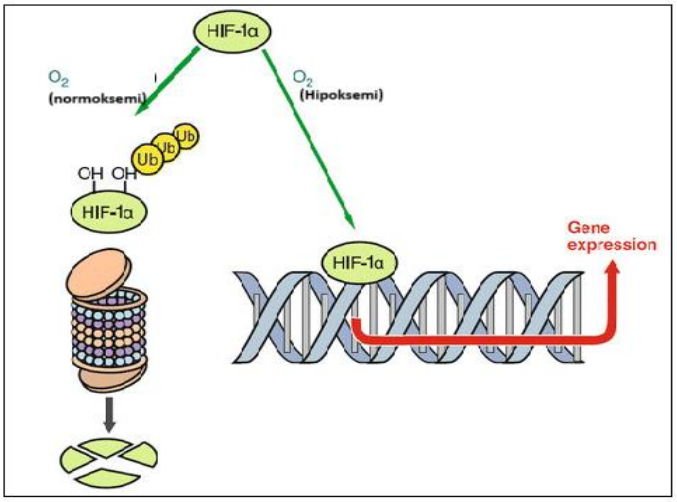
kompleksinin, spektrofotometrik olarak ölçülebilen yoğun mavi bir rengin oluşmasına neden olan demir formuna indirgenmesi prensibine dayanmaktadır(Şekil 14)(65).Erel ve arkadaşları daha kolay, stabil, güvenilir, hassas, ucuz ve tam otomatik başka bir yöntemi TAS ölçümü için kullanmıştır(64).



Şekil 14. Total Antioksidan Status Ölçümü

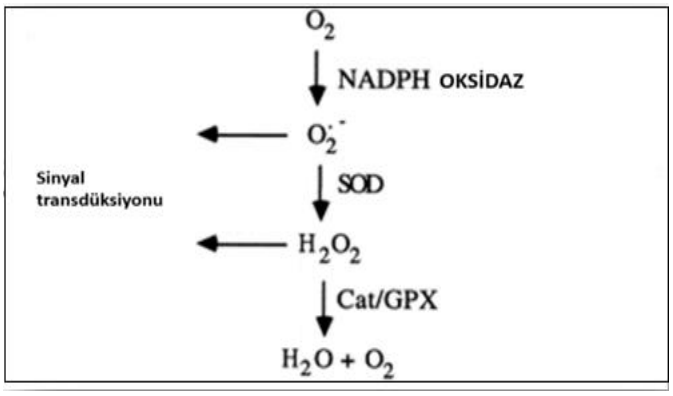
2.1.5.5. Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1α(HIF-1α)

Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (HIF-1), memeli gelişimi ve fizyolojisinde önemli rol oynayan temel bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1, HIF-1α ve HIF-1β alt birimlerinden oluşan bir heterodimerdir. HIF-1α alt biriminin ekspresyonu ve aktivitesi, hücresel O_2 konsantrasyonu tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Hipoksik koşullar altında HIF-1, eritropoietin, glikoz taşıyıcıları, glikolitik enzimler, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve O_2 dağıtımını artıran veya hipoksiye metabolik adaptasyonu kolaylaştıran diğer genleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu aktive eder. HIF-1, embriyonik vaskülarizasyon, iskemik miyokardda neovaskülarizasyon, hipoksinin neden olduğu pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve tümör vaskülarizasyonu için gereklidir. HIF-1α, intratumoral hipoksi varlığına bağlı olarak ve onkoproteinleri veya tümör baskılayıcıları kodlayan genlerdeki mutasyonların sonucu olarak kanserlerin ve bunların metastazlarının çoğunda aşırı eksprese edilir (Şekil 15).



Şekil 15. HIF- 1α üretimi

İnsan hücrelerinin azalan O_2 konsantrasyonunu algıladığı ve bu sinyali HIF-1 aktivitesinin indüksiyonuna dönüştürdüğü mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Bir modele göre (Şekil 16) , hücre içi lokalizasyonu bilinmeyen bir NADPH oksidaz, O_2'yi süperoksite dönüştürür ve bu daha sonra süperoksit dismutaz (SOD) tarafından hidrojen peroksite indirgenir (68, 69). O_2 konsantrasyonundaki bir azalma, HIF-1 indüksiyonuna yol açan hücresel sinyal iletim yollarını etkileyecek olan ROS (süperoksit ve/veya hidrojen peroksit) üretiminin azalmasına neden olmuştur.



Şekil 16. Hipoksiye Bağlı HIF-1α aktivasyunu

3. MATERYAL VE METOD

Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 01.08.2023 tarih ve TTU-2023-12718 proje koduyla desteklen bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 29.09.2022 tarih, 7 nolu toplantı, 3 nolu kararı ve Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 07.09.2022 tarih, 8 nolu oturum, 49 nolu kararı ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanesinde genel anestezi uygulanan hastalar üzerinde prospektif, randomize kontrollü olarak gerçekleştirildi.Çalışma NCT05661045 ile clinicaltrial.gov'a kaydedilmiştir.

Benzer konulu çalışmalar referans alınarak karboksihemoglobin değişkeni için α=0.05, effect size değeri orta düzey etki değeri (Effect size=0.5) olduğu öngörülüp, G power analizi ile 2 gruba göre %80 güç için hesaplanan hasta sayımız 130 olup her bir grup için 65 hasta olacak şekilde belirlendi. Hastalar gruplara randomizasyon yapılarak atandı. Çalışmaya 2 saat ve üzeri inhaler anestezi planlanan, ASA skoru I, 18-70 yaş arası çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi.

Kardiyovasküler hastalığı olan, solunum sistemi hastalığı olan, karaciğer veya böbrek hastalığı olan, gebe veya emziren kadın, travmalı, acil operasyona alınan, operasyonu 2 saatten kısa süren, operasyonda kan transfüzyonu yapılan, sigara içen, katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamıza katılmayı kabul eden tüm hastalara çalışmayı anlatan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutulup ve imzalı onayları alındı. Operasyondan 1 gün önce hastaların preoperatif muayeneleri yapıldı. Hastalara operasyondan 30 dk önce 22G anjioket ile venöz yol açılararak sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne 8 ml ve 60 IU kuru heparin içeren kan gazı şırıngasına 1,5 ml kan alındı. Biyokimya kan örnekleri tıbbi biyokimya laboratuvarında 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar ependorf tüplere konuldu ve -80 C^0 'de çalışmanın yapılacağı güne kadar muhafaza edildi. Kan gazı numuneleri kan gazı cihazı (Radiometer ABL 520, Kopenhag, Danimarka) ile analiz edildi. Kan numuneleri alındıktan sonra hastalara 10 ml/ kg/st % 0.9 sodyum klorür (NaCl) infüzyonuna başlandı. 1,5 mg midazolam ile

i.v. premedikasyon uygulanan hastalara operasyon masasında EKG, noninvaziv kan basıncı, periferik O_2 satürasyonu (SpO_2) monitörize edildi. Anestezi İndüksiyonu öncesi tüm hastalara 3 dk süre ile 6 lt/dk hızda O_2 maske ile verilerek preoksijenizasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonu için 1 mcg/kg fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott Lab. North Chicago, ABD), 2 mg/kg propofol i.v. (Propofol Fresenius Kabi, İsveç) olarak 20- 30 sn içinde verildi. Kirpik refleksinin kaybolmasını takiben kas gevşemesi için 0,6 mg/kg roküronyum bromür (Esmeron organon, Hollanda) i.v. verilerek hastanın yaş ve vücut yapısına uygun çapta cuff'lı tüple endotrakeal entübasyon uygulandı. Tüm hastalar propofol sonrası endotrakeal entübasyon uygulanana kadar % 100 O_2 ile manuel olarak ventile edildi. Entübasyon sonrası anestezi cihazı (Datex ohmeda AISYS CS^2, Madison, ABD) ile tidal volüm 6-8 ml/kg, solunum frekansı 12-14/dk, PEEP 5cm H_2O olacak şekilde ayarlanarak volüm kontrol modunda ventilasyon uygulandı. Anestezi makinesinde CO_2 absorbanı olarak soda-lime (Sorbolime, Berkim, Türkiye) kullanıldı ve her hastanın anesteziye başlanmadan önce absorbanın değiştirildiği doğrulandı.

Çalışmada yer alan hastalar Grup DA (düşük akım, n=65) ve Grup NA (normal akım, n=65) şeklinde iki gruptan birine rastgele atandı. Her iki grupta da hastaların anestezi idamesinde, Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAK) = 1 olana kadar taze gaz akışı (TGA) 4 L/dk (O_2 : %50, Hava: %50) olarak ayarlandı. Düşük akım anestezi uygulanan Grup DA (n=65) 'da, TGA 0,6 L/dk (O_2: %65, Hava: %35) olarak sürdürüldü ve desfluran konsantrasyonu MAK=1 olacak şekilde ayarlandı. Normal akım anestezi uygulanan Grup NA (n=65) 'da ise, TGA 2 L/dk (O_2: %50, Hava: %50) olarak sürdürüldü ve desfluran konsantrasyonu MAK=1 olacak şekilde ayarlandı. Her iki grupta da operasyonun 2. saatinde hastalardan tekrar aynı şekilde kan alındı. Ameliyatın son 30 dakikasında, postoperatif analjezi için Tramadol HCl (Contramal, Türkiye) 100 mg intravenöz, Parasetamol (Partemol, Türkiye) 1 gr intravenöz ve Deksketoprofen (Ketavel, Türkiye) 50 mg intravenöz uygulandı. Normal akım anestezisi uygulanan grupta, son cilt dikişi konulduktan sonra inhalasyon ajanı kapatıldı ve %100 O_2 'ye geçildi. Taze gaz akışı 8 L/dk 'lık seviyeden açıldı. Düşük akım anestezisi uygulanan grupta ise, cerrahi sürenin bitimine 20 dakika kala inhalasyon ajanı kapatıldı. Son cilt dikişi konulana kadar akışa 0,6 L/dk'lık seviyede

devam edildi ve sonrasında taze gaz akışı 4 L/dak'lık seviyeye çıkarıldı. Spontan solunum başladıktan sonra, her iki gruptaki hastalara da 0,03 mg/kg neostigmin (Plantigmin, Türkiye) ve 0,01 mg/kg atropin (Turktıpsan, Türkiye) yapılarak ekstübasyonları gerçekleştirildi. Operasyon sonrası hastalar postoperatif bakım ünitesine alındı. Hastaların burada solunumsal ve hemodinamik parametreleri 30 dakika boyunca takip edildikten sonra, kliniklerine transferleri sağlandı. Her iki grupta da hastalardan postoperatif 24. saatte tekrar aynı yöntemle kan örnekleri alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların anestezi süresi, SpO_2, venöz kan gazı analizi sonuçları, hemodinamik parametreler, postoperatif derlenme süresi ve kalitesi, postoperatif komplikasyonlar (örneğin, bulantı ve kusma gibi) kaydedildi. Hastalardan preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde alınan kanlar santrifüj edilerek -80 derecede saklandı.

TAS düzeyleri spektrofotometrik (Elabscience Total Antioxidant Status Colorimetric Assay Kit catalog No: E-BC-K801-M lot No: WZ086VJ68523 lot No: WZ476T606728) yöntemiyle ile ölçüldü. Sonuçlar mmol / L (milimol/litre) olarak ifade edildi. TOS düzeyleri spektrofotometrik (Elabscience Total Oxidant Status Colorimetric Assay Kit, Catalog No: E-BC-K802-M, Lot No: WZ46882X5471,Lot No: WZ07R0J47421) yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar μmol/ L (mikromol/litre) cinsinden ifade edildi. COHb düzeyleri kan gazı cihazı (Radiometer ABL 520, Kopenhag, Danimarka) ile analiz edildi. Sonuçlar % (yüzde) olarak ifade edildi. HIF-1α seviyeleri (Elısa Human Hif-1 Alfa Elisa Kit, Catalog No: RE2787H, Lot No: KD010940103509) yöntemiyle değerlendirildi. Sonuçlar pg/ml (pikogram/mililitre) olarak ifade edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Benzer konulu çalışmalar referans alınarak karboksihemoglobin değişkeni için $\alpha=0.05$, effect size değeri orta düzey etki değeri (Effect size=0.5) olduğu öngörülüp, 2 gruba göre %80 güç için hesaplanan hasta sayımız toplam 130 olup her bir grup için 65 örnek olacak şekilde belirlendi. Hastalar gruplara randomizasyon yapılarak atanacaktır. Power and Sample size analizi G power 3.1.9.2 programıyla hesaplandı.

Tüm veriler bilgisayarda SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 22 programına kaydedilerek analiz edilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında t-testi (Independent sample t-testi), bağımlı ikiden fazla grup karşılaştırmasında bağımlı varyans analizi ile test dilerek çoklu karşılaştırmalar Bonferroni testi ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler arası ilişkiye Pearson korelasyon katsayısı ile bakılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık ve $p<0,01$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil etme kritetrlerini sağlayan 130 hasta dahil edildi. Hastalar intraoperatif inhaler anestezi sırasında uygulanan taze akım miktarına göre rastgele Grup NA (normal akım, n=65) ve Grup DA (düşük akım, n=65) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastaların demografik verileri ve operasyon süreleri değerlendirildiğinde (Tablo 2); hastaların cinsiyet, yaş, VKİ (vücud kitle indeksi) ve operasyon süreleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (p>0,05). Tüm hastalar ASA I idi.

Tablo 2. Demografik Özellikler ve Operasyon Süreleri*

	Grup NA (n=65)	**Grup DA (n=65)**	**p****
Yaş (yıl)	33,05±11,61	36.63±15,35	0.365
VKİ (kg/m^2)	25.47±2.90	26.91±2.73	0.328
Operasyon Süresi (dk)	155,17±19.46	150.50±26.00	0.339
Erkek/Kadın (n)	30/35	28/37	0.9

*Tüm veriler ortalama ± standart sapma veya sayı olarak verilmiştir. Grup NA: Normal akım grubu; GrupDA: Düşük akım grubu, VKİ: Vücut kitle indeksi. *p*** : bağımsız örneklem t-testi, <0,05

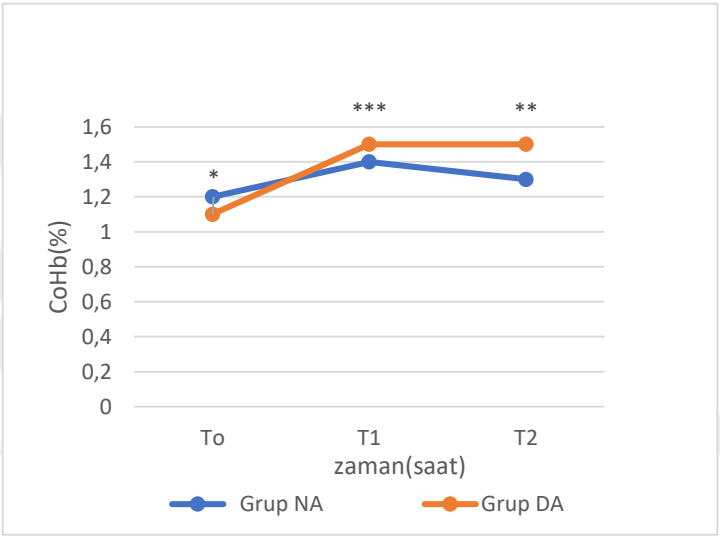
Normal ve düşük akımlı anestezi sırasında COHb düzeyleri incelendiğinde (Tablo 3) (Şekil 17); COHb'nin T_0 değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir (p>0,05). COHb'nin T_1 değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir (p<0,05). Ortalama değerlere bakıldığında düşük akım grubunda (1,651±0,532) $COHbT_1$ değeri normal akım grubuna göre (1,377±0,391) daha yüksek olduğu bulundu. Bu da istatistiki olarak anlamlıdır (p<0,05).

T2 ölçüm zamanında ise COHb değerleri düşük akım grubunda (1,502±0,589) normal akım grubuna göre (1,289±0,355) daha yüksek olduğu bulundu. Bu da istatistiki olarak anlamlıydı (p<0,05).

Tablo 3. Normal ve Düşük Akımlı Anestezi Sırasında COHb Düzeyinin Değerlendirilmesi*.

	Grup NA (n=65)	**Grup DA (n=65)**	***P***
COHbT$_0$(%)	1,203±0,276	1,183±0,487	0,776
COHbT$_1$(%)	1,377±0,391	1,651±0,532	0,002***
COHbT$_2$(%)	1,289±0,355	1,502±0,589	0,015**

*Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NA: Normal akım; DA: Düşük akım; COHb: Karboksihemoglobin; T_0: Preoperatif dönem; T_1: İntraoperatif 2.saat; T_2: Postoperatif 24.saat; **p: Bağımsız Örneklem t-testi,<0,01; ***p: Bağımsız Örneklem t-testi, <0,05



Şekil 17. COHb'nin Normal ve Düşük akımlı anestezi sırasında zamana göre değişimi. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. COHb: Karboksihemoglobin; T_0: Preoperatif dönem; T_1: İntraoperatif 2.saat; T_2: Postoperatif 24.saat; *p: Bağımsız Örneklem t-testi,>0,05; **p: Bağımsız Örneklem t-testi, <0,05; ***p: Bağımsız Örneklem t-testi,<0,01

Aynı gruptaki hastalarda farklı ölçüm zamanlarında COHb düzeyleri incelendiğinde (Tablo 4); COHb'nin normal akım grubunda (n=65) farklı zamanlardaki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Farkın hangi zaman aralıklarında olduğuna Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile bakıldığında T_0 değerlerinin T_1 değerine göre daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$).

COHb'nin düşük akım grubunda farklı zamanlardaki değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Farkın hangi zaman aralıklarında olduğuna Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile bakıldığında T_0 değerlerinin T_1 ve T_2 değerlerine göre daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4. Aynı Gruptaki Hastalarda Farklı Zamanlarda COHb Düzeylerinin Değerlendirilmesi*

	COHbT$_0$(%)	**COHbT$_1$(%)**	**COHbT$_2$(%)**	***P*****
Grup NA(n=65)	1,203±0,276[a,b]	1,377±0,391	1,289±0,355	0,003
Grup DA(n=65)	1,183±0,487[a,b]	1,651±0,532	1,502±0,589	0,002

*Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NA: Normal akım; DA: Düşük akım; COHb: Karboksihemoglobin; T_0: Preoperatif dönem; T_1: İntraoperatif 2.saat; T_2: Postoperatif 24.saat; [a]Bonferroni çoklu karşılaştırma testi T_0- T_1; [b]Bonferroni çoklu karaşılaştırma testi T_0- T_2;
***p*: Bağımlı varyans analizi, <0,01

Normal ve düşük akımlı anestezi sırasında TAS düzeyleri incelendiğinde (Tablo 5) (Şekil 18); $TAST_0$ değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir (p<0,05). Ortalama değerlere bakıldığında düşük akım grubunda (0,983±0,472) $TAST_0$ değeri normal akım grubuna göre (0,836±0,370) daha yüksek olduğu bulundu. Bu da istatistiki olarak anlamlıydı (p<0,05).

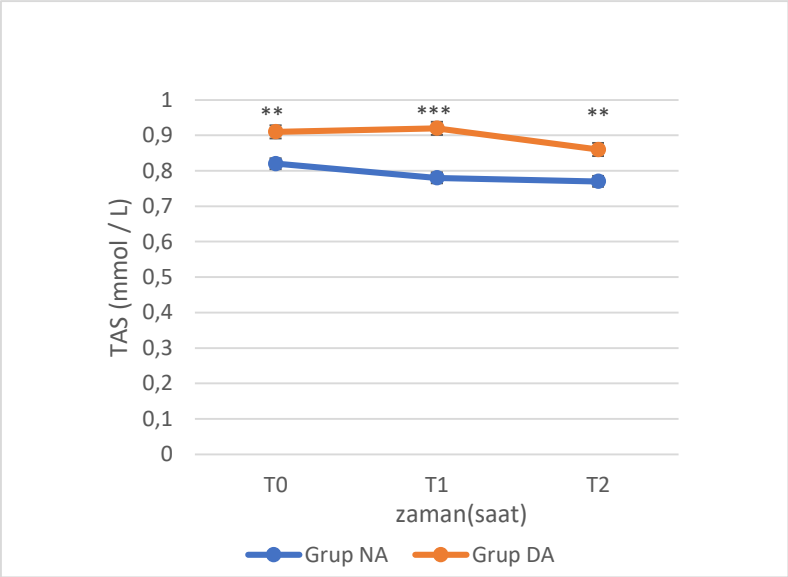
$TAST_1$ değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir (p<0,05). Ortalama değerlere bakıldığında düşük akım grubunda (0,998±0,412) $TAST_1$ değeri normal akım grubuna göre (0,782±0,245) daha yüksek olduğu bulundu. Bu da istatistiki olarak anlamlıydı (p<0,05).

$TAST_2$ değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir (p<0,05). Ortalama değerlere bakıldığında düşük akım grubunda (0,965±0,386) $TAST_2$ değeri normal akım grubuna göre (0,804±0,320) daha yüksek olduğu bulundu (p<0,05). Bu da istatistiki olarak anlamlıydı (p<0,05).

Tablo 5. Normal ve Düşük Akımlı Anestezi Sırasında TAS Düzeyinin Değerlendirilmesi*

	Grup NA	**Grup DA**	**P**
TAST$_0$ (mmol / l)	0,836±0,370	0,983±0,472	0,041**
TAST$_1$(mmol / l)	0,782±0,245	0,998±0,412	0,002***
TAST$_2$(mmol / l)	0,804±0,320	0,965±0,386	0,015**

*Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NA: Normal akım; DA: Düşük akım; TAS: Total Antioksidan Status; T_0: Preoperatif dönem; T_1: İntraoperatif 2.saat; T_2: Postoperatif 24.saat; ***P*: bağımsız örneklem t-testi,<0,05; P*** : bağımsız örneklem t-testi, <0,01;



Şekil 18. TAS' nin Normal ve Düşük akımlı anestezi sırasında zamana göre değişimi. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. TAS: Total Antioksidan Status; T_0: Preoperatif dönem; T_1: İntraoperatif 2.saat; T_2: Postoperatif 24.saat; ***P*: bağımsız örneklem t-testi,<0,05; P*** : bağımsız örneklem t-testi, <0,01;

Aynı grupta farklı ölçüm zamanlarındaki TAS düzeyleri incelendiğinde (Tablo 6); düşük ve normal akım grubunda zaman içinde ölçülmüş TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 6. Aynı Gruptaki Hastalarda Farklı Zamanlarda TAS Düzeylerinin Değerlendirilmesi*

	$TAST_0$ (m mol / l)	**$TAST_1$ (mmol / l)**	**$TAST_2$ (mmol / l)**	**P****
Grup NA(n=65)	0,836±0,370	0,782±0,245	0,804±0,320	0,55
Grup DA(n=65)	0,983±0,472	0,998±0,412	0,965±0,386	0,89

*Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NA: Normal akım; DA: Düşük akım; TAS: Total Antioksidan Status;T0: Preoperatif dönem; T1: İntraoperatif 2.saat;T2: Postoperatif 24.saat; *P***: Bağımlı varyans analizi, <0,05

Normal ve düşük akımlı anestezi sırasında TOS düzeyleri incelendiğinde (Tablo 7) (Şekil 19); TOS'un T_0 değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir (p<0,05). Ortalama değerlere bakıldığında düşük akım grubunda (32,226±32,924) $TAST_0$ değeri normal akım grubuna göre (53,718±65,298) daha düşük olduğu bulundu. Bu da istatistiki olarak anlamlıydı (p<0,05).

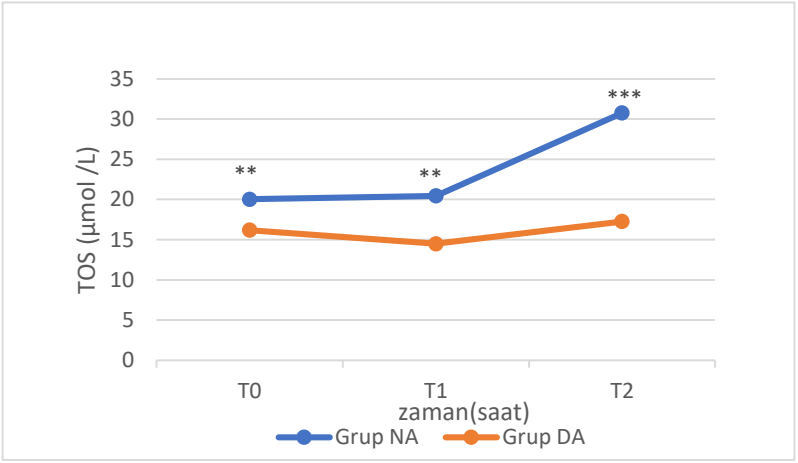
TOS'un T_1 değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir ($p<0,05$). Ortalama değerlere bakıldığında düşük akım grubunda (27,441±31,226) TAST1 değeri normal akım grubuna göre (50,714±65,522) daha düşük olduğu bulundu. Bu da istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

TOS'un T_2 değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir ($p<0,05$). Ortalama değerlere bakıldığında düşük akım grubunda (28,876±30,627) $TAST_2$ değeri normal akım grubuna göre (56,522±59,467) daha düşük olduğu bulundu. Bu da istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 7. TOS' nin Normal ve Düşük akımlı anestezi sırasında zamana göre değişimi *

	Grup NA (n=65)	**Grup DA (n=65)**	**P**
$TOST_0$(µmol/ l)	53,718±65,298	32,226±32,924	0,021**
$TOST_1$(µmol / l)	50,714±65,522	27,441±31,226	0,015**
$TOST_2$(µmol / l)	56,522±59,467	28,876±30,627	0,001***

*Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NA: Normal akım; DA: Düşük akım; TOS: Total Oksidan Status; T_0: Preoperatif dönem; T_1: İntraoperatif 2.saat; T_2: Postoperatif 24.saat; **p: Bağımsız örneklem t-testi,<0,05; ***p: Bağımsız örneklem t-testi, <0,001



Şekil 19. TOS' nin Normal ve Düşük akımlı anestezi sırasında zamana göre değişimi. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir TOS: Total Oksidan Status; T_0: Preoperatif dönem; T_1: İntraoperatif 2.saat; T_2: Postoperatif 24.saat; **p: Bağımsız örneklem t-testi,<0,05; ***p: Bağımsız örneklem t-testi, <0,001

Aynı gruptaki hastalarda farklı ölçüm zamanlarında TOS düzeyleri incelendiğinde(Tablo 8); düşük ve normal akım grubunda TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 8. Aynı Gruptaki Hastalarda Farklı Zamanlarda TOS Düzeylerinin Değerlendirilmesi*

	$TOST_0$ (µmol / l)	**$TOST_1$ (µmol / l)**	**$TOST_2$ (µmol / l)**	**P****
GrupNA(n=65)	53,718±65,298	50,714±65,522	56,522±59,467	0,85
GrupDA(n=65)	32,226±32,924	27,441±31,226	28,876±30,627	0,66

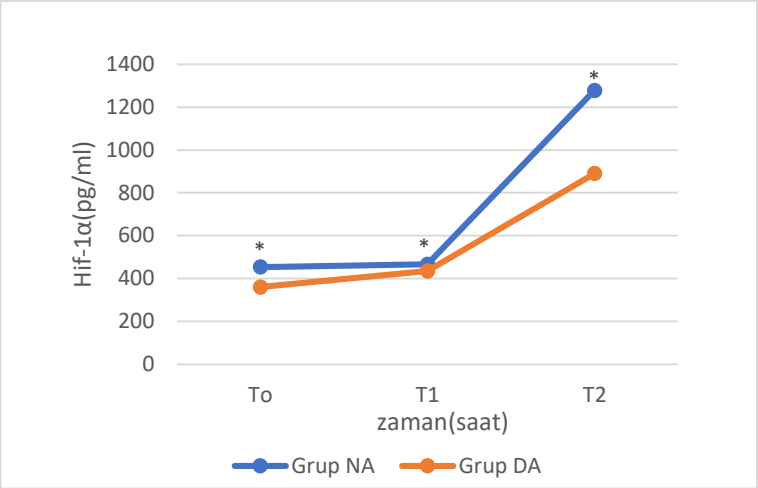
*Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NA: Normal akım; DA: Düşük akım; TOS: Total Oksidan Status; T_0: Preoperatif dönem; T_1: İntraoperatif 2.saat; T_2:Postoperatif 24.saat; P** : bağımlı varyans analizi, <0,05

Normal ve düşük akımlı anestezi sırasında HIF-1α düzeyleri incelendiğinde (Tablo 9) (Şekil 20); HIF-1α ' nın T_0, T_1, T_2 değeri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 9. HIF-1α' nin Normal ve Düşük akımlı anestezi sırasında zamana göre değişimi *

	Grup NA (n=65)	**Grup DA (n=65)**	**P****
HIF-1αT_0(pg/ml)	2722,454±7298,529	1672,727±4033,395	0,31
HIF-1αT_1(pg/ml)	2428,376±11099,725	1031,797±1912,107	0,32
HIF-1αT_2(pg/ml)	2464,148±3387,410	2526,837±3795,402	0,92

*Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. GrupNA: Normal akım; DA: Düşük akım; HİF-1α: Hipoksi ile indüklenebilir Faktör-1α; T_0:Preoperatif dönem; T_1:İntraoperatif 2.saat; T_2:Postoperatif 24.saat; *p*** : bağımsız örneklem t-testi,>0,05;



Şekil 20. HIF-1α' nin Normal ve Düşük akımlı anestezi sırasında zamana göre değişimi. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. HİF-1α: Hipoksi ile indüklenebilir Faktör-1α; T_0:Preoperatif dönem; T_1:İntraoperatif 2.saat; T_2:Postoperatif 24.saat; *p: bağımsız örneklem t-testi,>0,05;

Aynı grupta farklı zamanlarda HIF-1α düzeyleri incelendiğinde(Tablo 10); normal akım grubunda zaman içinde ölçülmüş HIF-1α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Düşük akım grubunda ise zaman içinde ölçülmüş HIF-1α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu(p<0,05). Farkın hangi zaman aralıklarında olduğuna Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile bakıldığında T_1 HIF-1α değerinin T_2 değerine göre daha düşük olduğu bulundu.

Tablo 10. Aynı Gruptaki Hastalarda Farklı Zamanlarda HIF-1α Düzeylerinin Değerlendirilmesi*

	HIF-1αT_0 (pg/ml)	**HIF-1αT_1 (pg/ml)**	**HIF-1αT_2 (pg/ml)**	**P**
Grup NA	2722,454±7298,529	2428,376±11099,725	2464,148±3387,410	0,975
Grup DA	1672,727±4033,395	1031,797±1912,107[a]	2526,837±3795,402	0,012**

*Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NA: Normal akım; DA: Düşük akım; HİF-1α: Hipoksi ile indüklenebilir Faktör-1α; T_0:Preoperatif dönem;T_1:İntraoperatif 2.saat; T2:Postoperatif 24.saat;*P***:bağımlı varyans analizi, <0,05;[a]Bonferroni çoklu karşılaştırma testi T_1-T_2;

Farklı zamanlarda COHb, TAS, TOS ve HIF-1α değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında T_0 zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı(p>0,05)(Tablo 11).

Tablo 11. Tüm Hastalarda T_0 Ölçüm Zamanında COHb, TAS, TOS ve HIF-1α Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerelendirilmesi

		$COHbT_0$	**$TAST_0$**	**$TOST_0$**	**$HIF\text{-}1\alpha T_0$**
$COHbT_0$	r	1,00	0,10	-0,09	0,05
	p		0,25	0,33	0,61
$TAST_0$	r	0,10	1,00	0,00	0,04
	p	0,25		0,98	0,66
$TOST_0$	r	-0,09	0,00	1,00	0,09
	p	0,33	0,98		0,31
$HIF\text{-}1\alpha T_0$	r	0,05	0,04	0,09	1,00
	p	0,61	0,66	0,31	

COHb: Karboksihemoglobin; TAS: Total Antioksidan Status; TOS: Total Oksidan Status; HİF-1α: Hipoksi ile indüklenebilir Faktör-1α; T0:Preoperatif dönem; P* : Pearson korelasyon katsayısı, >0,05

T_1 zamanında COHb, TAS, TOS ve HIF-1α değerleri arasında da korelasyonda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı($p>0,05$)(Tablo 12).

Tablo 12. Tüm hastalarda T_1 Ölçüm Zamanında COHb, TAS, TOS ve HIF-1α Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerelendirilmesi

		$COHbT_1$	**$TAST_1$**	**$TOST_1$**	**$HIF\text{-}1\alpha T_1$**
$COHbT_1$	r	1,00	0,07	-0,05	-0,02
	p		0,40	0,58	0,82
$TAST_1$	r	0,07	1,00	-0,02	-0,04
	p	0,40		0,86	0,66
$TOST_1$	r	-0,05	-0,02	1,00	-0,02
	p	0,58	0,86		0,79
$HIF\text{-}1\alpha T_1$	r	-0,02	-0,04	-0,02	1,00
	p	0,82	0,66	0,79	

COHb: Karboksihemoglobin; TAS: Total Antioksidan Status; TOS: Total Oksidan Status; HİF-1α: Hipoksi ile indüklenebilir Faktör-1α; T_1:İntraoperatif 2.saat; P* : Pearson korelasyon katsayısı, >0,05

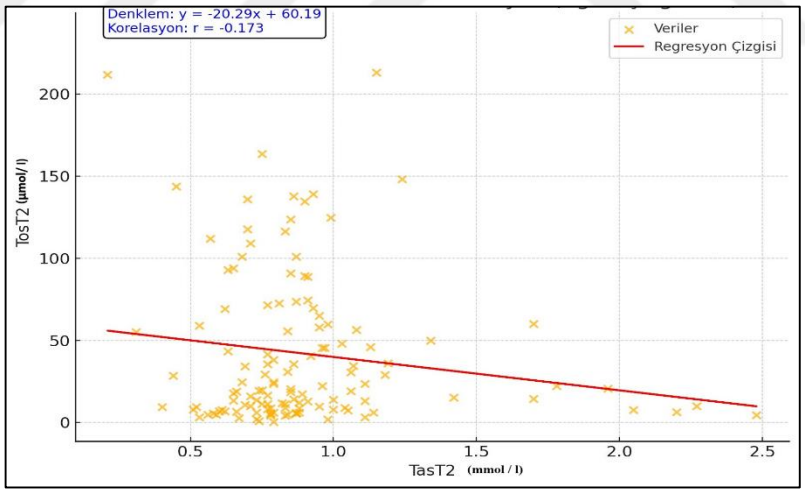
T_2 zamanında sadece TAS ile TOS değerleri arasında negatif yönde düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ($r:-0,173;p<0,05$)

(Tablo 13) (Şekil 21). COHb ve HIF-1α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı(p>0,05).

Tablo 13. Tüm Hastalarad T_2 Ölçüm Zamanında COHb, TAS, TOS ve HIF-1α Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerelendirilmesi

		COHbT_2	**TAST_2**	**TOST_2**	**HIF-1αT_2**
COHbT_2	r	1,00	-0,09	-0,01	0,17
	p		0,31	0,87	0,06
TAST_2	r	-0,09	1,00	-,173	0,00
	p	0,31		**0,04***	0,96
TOST_2	r	-0,01	-,173	1,00	-0,14
	p	0,87	0,04		0,12
HIF-1αT_2	r	0,17	0,00	-0,14	1,00
	p	0,06	0,96	0,12	

COHb: Karboksihemoglobin; TAS: Total Antioksidan Status; TOS: Total Oksidan Status; HİF-1α: Hipoksi ile indüklenebilir Faktör-1α; T2: Postoperatif 24.saat; *P: Pearson korelasyon katsayısı, <0,05



Şekil 21: Tüm hastalarda T_2 ölçüm zamanında TAS ve TOS değerleri arasındaki korelasyon grafiği. TAS: Total Antioksidan Status; TOS: Total Oksidan Status; T_2: Postoperatif 24. saat değeri; Pearson korelasyon katsayısı, (r:-0,173, p<0,05)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; karbonmonoksitin(CO) antioksidan özelliğini araştırmak için ASA-I, genel anestezi altında en az 2 saat süren elektif cerrahi geçiren hastalarda farklı taze akım miktarları ile COHb, TAS, TOS, HIF-1α düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

CO ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. Karbonmonoksitin vücutta çeşitli biyolojik etkilere neden olduğu bilinmektedir. En bilinen etkisi kanın oksijeni taşıma yeteneğini azaltarak vücut dokularının hipoksisine yol açması olmakla birlikte, oksidatif stresin artması, peroksinitrit oluşumu, inflamasyon, apoptozis ve immün sistem aracılı hasar oluşturması diğer etkileridir(1,2).

Karbonmonoksitin vücuttaki kaynakları hem eksojen maruziyet hem de endojen üretimi şeklindedir. Eksojen CO, çeşitli endüstriyel işlemler, araç egzozları, fosil yakıtların ve yanıcı maddelerin yanması gibi çevresel faktörler nedeniyle olabilir. Hava kirliliği ve tütün dumanına maruz kalma gibi çevresel faktörler de dolaşımdaki CO seviyelerini artırabilir. Endojen CO ise, vücutta metabolik süreçlerin bir parçası olarak üretilir. Özellikle hemoglobin ve miyoglobin gibi hem proteinlerin katabolizması sırasında oluşur. Ayrıca, heme oksijenaz enzimi aracılığıyla hemoglobin moleküllerinin parçalanması sırasında da endogen CO üretimi gerçekleşir. Otoimmün aracılı hemoliz ve orak hücreli anemi gibi hemoglobin yıkımının arttığı durumlarda, hem oksijenaz aktivitesini artıran koşullarda, travma, sepsis ve şok gibi durumlarda endojen CO üretimi artabilir(4).

Karbonmonoksitin vücuttaki etkileri hemoglobinle olan etkileşimiyle başlar. Hemoglobin, vücuttaki oksijenin taşınmasından sorumlu olan bir protein kompleksidir. CO, oksijenin hemoglobine bağlanma yerine tercih edilir. Bu nedenle, CO dolaşıma girer girmez hemoglobine bağlanarak karboksihemoglobin (COHb) kompleksini oluşturur. Karbonmonoksitin hemoglobine olan afinitesi, oksijene olan afinitesinden çok daha yüksektir, bu da karbonmonoksitin hemoglobine sıkıca bağlanmasına neden olur.

Yüksek COHb seviyeleri, oksijenin hemoglobine bağlanma ve hücrelere taşınmasını engeller. COHb oluşumu, oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisini sola kaydırır. Bu da, dokulara oksijenin serbest bırakılmasını zorlaştırır ve doku oksijenasyonunu bozar.

Ayrıca CO, miyoglobin gibi diğer hemoproteinlerle de etkileşime girer. Miyoglobin, kaslarda bulunan bir hemoproteindir ve aerobik hücresel enerji üretiminde rol oynar. Karbonmonoksitin miyoglobin ve mitokondri içindeki sitokrom oksidaz gibi diğer hemoproteinlere bağlanması, aerobik hücresel enerji üretimini engeller. Bu durum, hücrelerin normal işlevlerini yerine getirmesini ve enerji üretimini olumsuz etkiler.

Karbonmonoksitin hemoglobine ve diğer hemoproteinlere bağlanması, doku oksijenasyonunu azaltır ve hücresel enerji üretimini bozar. Bu durum, CO toksisitesinin ciddi sağlık sorunlarına neden olabilen bir dizi biyolojik etkiye yol açar. Solunan CO miktarı ve/veya maruz kalma süresi, CO toksisitesinin ciddiyetini belirleyen en kritik faktörler olmakla birlikte yaş, kardiyovasküler bozukluklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya anemi gibi durumlar toksisiteye hassasiyeti artırır(12).

Karbonmonoksit düzeyleri ve karboksihemoglobin (COHb) düzeyleri arasında doğrusal bir korelasyon olduğu Clayton ve ark. tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir (13). Bu korelasyon karbonmonoksitin vücutta karboksihemoglobine dönüşümüyle ilgili bir ilişki olduğunu gösterir. Biz de çalışmamızda hastalardaki CO seviyesini takip etmek için COHb parametresini tercih ettik. Kentsel alanlardan uzakta yaşayan ve sigara içmeyenlerin normal COHb seviyelerinin %0,4-1,0 arasında olduğu belirtilmiştir. Ancak, yoğun kentsel veya endüstriyel ortamda yaşayanlarda bu seviyelerin %5'e kadar normal kabul edilebilir. Çalışmamıza sigara içmeyen ve kentsel bölgede yaşayan hastalar dahil edildiğinden ölçülen en yüksek COHb seviyesinin % 2 olması yapılan çalışmaları destekleyen niteliktedir.

Sigara içenler, sigara dumanındaki karbonmonokside maruz kalır ve bu da COHb seviyelerini artırır. Sağlıklı bireylerin ağır sigara içenler dahil olmak üzere

%15'e kadar COHb düzeylerini tolere edebileceği belirtilmiştir(13). Çalışmamıza sigara içen hastalar dahil edilmediğinden sigaranın COHb seviyelerine etkisi hakkında incelemede bulunulmadı.

Olson ve arkadaşlarının CO toksisitesi ve yönetimi üzerine yapılan çalışmasında, %10 veya daha yüksek COHb düzeylerinin veya bilinen CO maruziyetinden sonra klinik belirti ve semptomların varlığının, akut karbonmonoksit toksisitesinin bir göstergesi olarak kullanıldığı belirtilmiştir(14). Çalışmamızda ölçülen en yüksek COHb seviyesinin % 2 olması dolayısıyla hiçbir hastada akut karbonmonoksit toksisitesi lehine bir durum düşünülmedi.

Anestezik ajanların kullanımı, özellikle desfluran ve izofluran gibi halojenli inhalasyon ajanları CO maruziyetini artırabilir. Baxter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, desfluran kullanımının diğer ajanlara göre solunum devresindeki CO miktarını artırdığını göstermiştir (6). Bu ajanlar, diflorometil eter içerirler ve geleneksel karbondioksit absorbanları ile reaksiyona girerken karbanil ayrışması meydana getirir. Yeterli nemin bulunmaması durumunda, bu karbanil hidroksit veya su artıklarıyla etkileşime girerek solunum devresinde CO oluşumuna yol açar(6). Sevofluran ve halotan gibi diflorometil eter grubundan yoksun olan diğer halojenli ajanların da CO üretebildiği gösterilmiştir ki bu da farklı mekanizmaların varlığını düşündürmektedir (7). Çalışmamızda CO' nun subklinik dozlarda artışına izin vermek amacıyla inhalasyon ajanı olarak desfluran tercih edildi. Her iki grupta da aynı inhalasyon ajanı kullandığından farklı ajanların CO üretimine etkisi hakkında görüş bildirilmedi.

CO üretimini etkileyen önemli faktörler arasında, absorbanın su içeriği ve inhaler ajanın tipi yanı sıra, absorbanın sıcaklığı ve kimyasal bileşimi ile anestezik ajanın konsantrasyonu da bulunmuştur (8). Çalışmamızda homojenizeyi ve güvenirliği artırmak için her iki grupta CO_2 absorbanı olarak tercih edilen soda-lime (Sorbolime, Berkim, Türkiye) her hasta da yenilendi. Dolayısıyla absorbanın su içeriği, sıcaklığı ve kimyasal bileşimi gibi faktörlerin CO üretimine etkisi hakkında görüş bildirilmedi.

Modern yeniden solutmalı sistemler kullanılarak taze gaz akım hızı 2L/dk'nın altına indirildiğinde, düşük akım anestezisinden bahsedilir (47).Düşük akımlı anestezi (DAA), inhaler anesteziklerin yeniden solunmasını ve korunmasını sağlayan bir yöntemdir (9). Ancak, DAA sırasında ekshale edilen CO'nun temizlenmemesi veya solunum devresinden çıkarılmaması durumunda, hastalar ekshale edilen CO'yu yeniden soluyabilirler(10). Tang ve arkadaşlarının solunum devrevresindeki CO miktarının artışını genel anestezi sırasında taze gaz akım hızının azaltılmasıyla ilişkili olduğunu gösterdiği bir çalışmada, yüksek taze gaz akımının anestezik reaksiyon sırasında oluşan CO'yu seyreltici etkisinin sınırlandırılması ile açıklanmıştır(11). Çalışmamızda hastalar genel anestezi sırasında uygulanan taza gaz akım miktarına göre normal akım (2 lt/dk) ve düşük akım (0,6 lt/dk) grubu şeklinde iki gruba ayrıldı. Farklı gruplarda ve farklı zamanlarda ölçülen COHb'nin T_1 (intraoperatif 2.saat) değeri düşük akım grubunda (1,651±0,532) normal akım grubuna göre (1,377±0,391) daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Benzer şekilde COHb'nin T_2 (postoperatif 24.saat) değeri de düşük akım grubunda (1,502±0,589) normal akım grubuna göre (1,289±0,355) daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Bu bulgular düşük akımlı anestezi sırasında kandaki CO düzeyinin artabileceğini belirten çalışmaları destekler nitelikteydi. Aynı grupta ve farklı zamanlarda ölçülen COHb'nin hem normal akım hem de düşük akım sırasında T_1 (intraoperatif 2.saat) ve T_2 (postoperatif 24.saat) değeri, T_0 (preoperatif) değerinden daha yüksekti ($p<0,05$). Bu bulgular akım miktarından bağımsız bir şekilde intraoperatif ve postoperatif dönemde kandaki COHb düzeyinin arttığını gösterdi. Bu artışın daha yüksek akımlarda veya farklı inhalasyon ajanlarında da olup olmayacağını söylemek için başka çalışmalara ihtiyaç olacaktır.

CO' nun toksik etkilerinin aksine, özellikle endojen kaynaklı üretimi çeşitli mekanizmalarla organizma için koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Öncelikle, CO'nun sinyal mekanizmaları ve moleküler hedefleri üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar, sGC/cGMP sisteminin CO kaynaklı aktivasyonunun trombosit aktivasyonunu inhibe ettiğini, düz kas gevşemesini sağladığını, vazoaktif etkileri düzenlediğini, hücresel proliferasyonu inhibe ettiğini ve nörotransmisyon üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (15). Ayrıca, CO'nun cGMP'den bağımsız olarak kalsiyuma bağımlı potasyum kanallarını aktive ederek kan damarlarının genişlemesine

aracılık ettiği belirtilmektedir (16). Son zamanlarda yapılan araştırmalar, CO'nun mitojenle aktifleşen protein kinazlarının (MAPK), özellikle de p38MAPK'nin modülasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (17). p38MAPK'nin CO aracılı aktivasyonunun anti-inflamatuar, anti-apoptotik ve anti-proliferatif etkiler gösterdiği bildirilmektedir(18). Bu etkilerin hedef molekülleri arasında ısı şok proteinleri (HSP) ve kaveolin-1 bulunmaktadır (19). CO'nun anti-apoptotik etkisinin, birçok hücre tipinde fosfatidilinositol 3-kinaz/Akt (Protein Kinaz B) ve p38MAPK sinyal yolunu içerdiği gösterilmiştir (20). Ayrıca, hepatositlerde CO'nun reaktif oksijen türlerinin neden olduğu Akt fosforilasyonunu içeren bir mekanizma yoluyla nükleer faktör-κB'yi (NF-κB) aktive ettiği ve hücre ölümüne karşı koruduğu belirtilmektedir (21).

Klinik çalışmalar henüz yeterli sayıda olmamakla birlikte, yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar CO'nun çeşitli koruyucu etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, izofluranlı veya izofluransız havada 0 ppm (hava), 5 ppm veya 100 ppm CO' ya 1 saat maruz bırakılan farelerin beyininden elde edilen mitokondrilerinde CO'a maruz kalma, CcOX (sitokrom oksidaz) aktivasyonunu ve oksidatif stresi sınırladığını göstermiştir (22). Nakao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ince bağırsak transplantasyonu ile ilişkili intestinal soğuk iskemisi/reperfüzyon hasarı sırasında inhale CO' nun sitoprotektif etkinliği incelenmiştir. Bu çalışmada, wisconsin solüsyonunda 6 saatlik soğuk muhafaza işleminden sonra ortotopik bağırsak nakli yapılan sıçanlar oda havasında tutulan kontrol bağırsak nakli alıcıları grubu ve ameliyattan 1 saat önce ve 24 saat sonra CO'ya (250 ppm) maruz kalan alıcı grubu ve nakil yapılmayan konrtrol grubu şeklinde üç gruba ayrılmış. CO'ya maruz kalan alıcılarda, CO' nun interlökin-6, siklooksijenaz-2, hücre içi adezyon molekülü (ICAM-1) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) için mRNA seviyelerinin yukarı regülasyonunu etkili bir şekilde bloke ettiği, daha az ciddi histopatolojik değişiklikler gösterdiği ve hava ile muamele edilen kontrol grubuna göre %58'den %92'ye kadar hayvan sağ kalımında önemli ölçüde iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir (24).

Ancak, CO'nun etkileri üzerine yapılan çalışmaların çoğu laboratuvar ortamında gerçekleştirilmiştir ve klinik çalışmaların sayısı sınırlıdır. Bu nedenle,

CO'nun koruyucu etkilerinin klinik önemi hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Kalaycı ve arkadaşlarının, tiroidektomi yapılan 18 ile 70 yaş arası, ASA-I, kırk hastada yaptığı çalışmada düşük akım (1,4 lt/dk) grubunda normal akım (2 lt/dk) grubuna göre ölçülen plazma nitrik oksit (NO) düzeylerinin daha düşük bulunmuştur(25). Bu çalışmada sitotoksik, apoptotik ve oksidatif etkili nitrik oksitin düşük akımlı anestezide daha az bulunması düşük akımlı anestezinin antioksidan etksinin daha fazla olduğunu gösteren bizim çalışmamızla uyumlu iken, nitrik oksitin miktarındaki değişiklik CO veya nitrik oksit sentaz (NOS) ile ilişkili olduğu belirsizdir.

Çalışmamızda CO'nun antioksidan özelliğinin olup olmadığını incelemek amacıyla COHb'nin subklinik dozlarda küçük artışlarına karşılık toplam antioksidan durumunu (TAS), total oksidan durum (TOS) ve HIF-1α (Hipoksi ile indüklenebilir faktör) değerleri karşılaştırıldı. Antioksidanların toplam antioksidan durumunu (TAS) belirlemek, antioksidan savunmanın değerlendirilmesinde önemli bir parametredir (66). Plazma, vücudun antioksidanlarını taşıyabilen bir ortam olduğu için TAS ölçümü, antioksidanların vücudun tüm dokularına ve organlarına taşınabilirliğini yansıtır. Plazmadaki antioksidan moleküllerinin çoğunluğu albümin, ürik asit ve askorbik asit gibi bileşiklerden oluşur. Ayrıca, serbest demiri bağlayan proteinler olan seruloplazmin ve transferrin gibi diğer proteinler de plazmada bulunur. Antioksidanların tek tek ölçülmesi yerine TAS'ın ölçülmesi daha kapsamlı bir bilgi sağlar. TAS ölçümü, serum, plazma ve diğer vücut sıvılarında bulunan tüm antioksidan unsurların birikmiş kapasitesini yansıtır ve bu nedenle antioksidan savunmanın daha geniş bir değerlendirmesini gösterir (67). Oluşan oksidatif stresin toplam değeri, total oksidatif stres veya total oksidan durumu (TOS) olarak bilinir. Bu durum, aşırı oksijen veya nitrojen türlerinin birikmesi veya antioksidan tampon sisteminin yetersizliği sonucunda ortaya çıkar. Farklı oksidan türlerinin serum veya plazma konsantrasyonları ayrı ayrı laboratuvarlarda ölçülebilir, ancak bu ölçümler zaman alıcı, karmaşık teknikler gerektirir ve maliyetlidir (64). Pratikte, farklı oksidan moleküllerinin ayrı ayrı ölçülmesi genellikle mümkün olmadığından, bir numunenin toplam oksidan durumu (TOS) ölçülür. Bu yöntem, bir numunedeki tüm oksidan etkilerinin aditif olduğunu varsayar. TOS ölçümü, oksidatif stresin bir göstergesi

olarak kullanılabilir ve antioksidan savunmanın değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak hizmet eder. HIF-1α (Hipoksi ile indüklenebilir Faktör α) için insan hücrelerinin azalan O_2 konsantrasyonunu algıladığı ve bu sinyali HIF-1 aktivitesinin indüksiyonuna dönüştürdüğü mekanizmalar tam olarak anlaşılmamakla birlikte bazı modeller tanımlanmıştır (68, 69). O_2 konsantrasyonundaki bir azalma, HIF-1 indüksiyonuna yol açan hücresel sinyal iletim yollarını etkileyecek olan ROS (süperoksit ve/veya hidrojen peroksit) üretiminin azalmasına neden olmuştur.

Çalışmamızda TAS'nin T_1 (intraoperatif 2.ssat) değeri düşük akım grubunda (0,998±0,412) normal akım grubuna göre (0,782±0,245) daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Benzer şekilde TAS'nin T_2 (postoperetatif 24.saat) değeri düşük akım grubunda (0,965±0,386) normal akım grubuna göre (0,804±0,320) daha yüksek olduğu bulundu($p<0,05$). Yüce ve arkadaşlarının 2016 yılında tiroid ve paratiroid cerrahisi geçiren 60 hastada yaptığı bir çalışmada, postoperatif 1.saat TAS değerleri minimal akım (0,5 lt/dk) grubunda, düşük akım (1 lt/dk) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (70). Bu çalışma bizim sonuçlarımızla uyumluydu.

Çalışmamız düşük akımlı anestezide antioksidan durumun daha yüksek olduğunu gösterdiğinden bu durum gelecekte düşük akımlı anestezinin avantajları arasında sayılabilir.

Çalışmamızda, düşük akım grubunda normal akım grubuna göre T_1 (intraoperatif 2. Saat) ve T_2 (postoperatif 24.saat) ölçüm zamanlarında, hem COHb hem de TAS düzeylerinin daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Bu açıdan karbonmonoksitin total antioksidan durumla ilişkisini gösteren veri sunamıyoruz.

Çalışmamızda TOS'nin T_1 (intraoperatif 2.ssat) değeri düşük akım grubunda (27,441±31,226) normal akım grubuna göre (50,714±65,522) daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$). Benzer şekilde TOS'nin T_2 (postoperetatif 24.saat) değeri düşük akım grubunda (28,876±30,627) normal akım grubuna göre (56,522±59,467) daha düşük olduğu bulundu. Çalışmamız, düşük akımlı anestezide oksidan durumun daha

düşük olduğunu gösterdiğinden bu durum gelecekte düşük akımlı anestezinin avantajları arasında sayılabilir.

Çalışmamızda düşük akım grubunda, normal akım grubuna göre T_1 (intraoperatif 2.saat) ve T_2 (postoperatif 24. saat) zamanda ölçülen değeri COHb daha yüksek, ölçülen TOS düzeylerinin daha düşük olmasına rağmen COHb ve TOS parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Bu açıdan karbonmonoksitin total oksidan durumla ilişkisini gösteren veri sunamıyoruz.

Düşük akımlı anestezide COHb ve TAS değerlerinin artması, TOS değerlerinin azalmasına rağmen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamasından dolayı, karbonmonoksitin antioksidan ve oksidan durumla ilişkili olmadığı sonucuna vardık.

Çalışmamızda CO'nun subklinik dozları dikkate alınmakla beraber, maruz kalınan sürenin kıyaslanmaması CO'nun olumlu etkilerinin araştırılmasında başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Düşük akımlı ve normal akımlı anestezi sırasında kan karboksihemoglobin düzeylerinin total antioksidan status (TAS), total oksidan status (TOS) ve hipoksi ile indüklenebilir faktör 1α (HIF-1α) üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmamızda birincil amacımız karbonmonoksitin(CO) düşük konsantrasyonlarda oksidan ve antioksidan özelliğini araştımaktı. Bu amaçla CO' nun düşük konsantrasyonlarda artığı düşük akımlı inhalasyon anestezisi ile normal akımlı anestezi karşılaştırıldı.

COHb' nin intraoperatif ve postoperatif değeri düşük akım grubunda normal akım grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu($p<0,05$).

COHb' nin normal akım grubunda farklı ölçüm zamanlarındaki değerleri karşılaştırıldığında preoperatif değerinin intraoperatif değerine göre daha düşük olduğu bulundu($p<0,05$).

COHb' nin düşük akım grubunda farklı ölçüm zamanlarındaki değerleri karşılaştırıldığında preoperatif değerinin intraoperatif ve postoperatif değerlerine göre daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$).

TAS' nin intraoperatif ve postoperatif değerinin düşük akım grubunda normal akım grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$).

TOS' nin intraoperatif ve postoperatif değerinin düşük akım grubunda normal akım grubuna göre daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$).

HIF-1α' nın düşük akım grubundaki hastalarda, farklı zaman ölçümlerinde intraoperatif değerinin postoperatif değerine göre daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$).

Preoperatif ve intraoperatif ölçüm zamanlarındaki COHb, TAS, TOS ve HIF-1α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Postoperatif ölçüm zamanında sadece TAS ile TOS değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu (r:-0,173;p<0,05)

Çalışmamız sonucunda; düşük akımlı anestezide total antioksidan durumun (TAS) daha yüksek olduğu ve bu yüzden düşük akımlı anestezinin normal akımlı anesteziye göre oksidatif stresten korunmada daha avantajlı olduğu, ancak düşük akımlı anestezide karboksihemoglobinin de daha yüksek olmasına rağmen, bu durumun total antioksidan status (TAS) ile ilişkili olmadığı sonucuna vardık. Ancak bu konuda daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. Med. Clin. North. Am. 2005; 89:11611194.
2. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:10951101
3. Marilena G. New physiological importance of two classic residual products: carbon monoxide and bilirubin. Biochem Mol Med 1997;61:136–42
4. Moncure M, Brathwaite CE, Samaha E, Marburger R, Ross SE. Carboxyhemoglobin elevation in trauma victims. J Trauma. 1999;46:424427
5. Levy RJ. Carbon monoxide pollution and neurodevelopment: a public health concern. Neurotoxicol Teratol. 2015;49:3140
6. Baxter PJ, Garton K, Kharasch ED. Mechanistic aspects of carbon monoxide formation from volatile anesthetics. Anesthesiology. 1998;89:929941.
7. Keijzer C, Perez RS, De Lange JJ. Carbon monoxide production from five volatile anesthetics in dry sodalime in a patient model: halothane and sevoflurane do produce carbon monoxide; temperature is a poor predictor of carbon monoxide production. BMC Anesthesiol. 2005;5:6.
8. Fang ZX, Eger EI II, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L, Ionescu P. Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. Anesth Analg. 1995;80:11871193.
9. Baum JA, Aitkenhead AR. Low-flow anaesthesia. Anaesthesia. 1995; 50 (suppl): 3744
10. Lentz RE. Carbon monoxide poisoning during anesthesia poses puzzles. J Clin Monit. 1995; 11:6667
11. Fan SZ, Lin YW, Chang WS, Tang CS. An evaluation of the contributions by fresh gas flow rate, carbon dioxide concentration and desflurane partial pressure to carbon monoxide concentration during low fresh gas flows to a circle anaesthetic breathing system. Eur J Anesteziol. 2008;25:620626

12. Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, Dahms TE, Gottlieb SO, Hackney JD, Pagano M, Selvester RH, Walden SM, Warren J. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. N Engl J Med. 1989;321:1426–1432.
13. Clayton CE, Carraway MS, Suliman HB, Thalmann ED, Thalmann KN, Schmechel DE, Piantadosi CA. Inhaled carbon monoxide and hyperoxic lung injury in rats. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2001;281:L949–L957.
14. Craig Smollin, Kent Olson. Carbon monoxide poisoning (acute). BMJ Clin Evid. 2010; 2010: 2103
15. Pannen BH, Kohler N, Hole B, Bauer M, Clemens MG, Geiger KK. Protective role of endogenous carbon monoxide in hepatic microcirculatory dysfunction after hemorrhagic shock in rats. J Clin Invest. 1998;102:1220–1228. doi: 10.1172/JCI3428.
16. Wang R, Wu L, Wang Z. The direct effect of carbon monoxide on KCa channels in vascular smooth muscle cells. Pflugers Arch. 1997;434:285–291. doi: 10.1007/s004240050398
17. Ryter SW, Otterbein LE, Morse D, Choi AM. Heme oxygenase/carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance. Mol Cell Biochem. 2002;234-235:249–263. doi: 10.1023/A:1015957026924
18. Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Tao Lu H, Wysk M, Davis RJ, Flavell RA, Choi AM. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. Nat Med. 2000;6:422–428. doi: 10.1038/74680.
19. Kim HP, Wang X, Zhang J, Suh GY, Benjamin IJ, Ryter SW, Choi AM. Heat shock protein-70 mediates the cytoprotective effect of carbon monoxide: involvement of p38 beta MAPK and heat shock factor-1. J Immunol. 2005;175:2622–2629.
20. Zhang X, Shan P, Alam J, Fu XY, Lee PJ. Carbon monoxide differentially modulates STAT1 and STAT3 and inhibits apoptosis via a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and p38 kinase-dependent STAT3 pathway during anoxia-reoxygenation injury. J Biol Chem. 2005;280:8714–8721. doi: 10.1074/ jbc.M408092200

21. Kim HS, Loughran PA, Rao J, Billiar TR, Zuckerbraun BS. Carbon monoxide activates NF- kappaB via ROS generation and Akt pathways to protect against cell death of hepatocytes. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;295:G146–G152. doi: 10.1152/ajpgi.00105.2007.
22. Ying Cheng,1 Marisa J. Mitchell-Flack,2 Aili Wang,2 and Richard J. Levy. Carbon Monoxide Modulates Cytochrome Oxidase Activity and Oxidative Stress in the Developing Murine Brain During Isoflurane Exposure. Free Radic Biol Med. 2015 Sep; 86: 191–199.
23. Yanyan Li 1, Chao Gao. Carbon monoxide alleviates ethanol-induced oxidative damage and nflammatory stress through activating p38 MAPK pathway. oxicol Appl Pharmacol 2013 Nov 15;273(1):53-8
24. Atsunori Nakao, Kei Kimizuka. Carbon Monoxide Inhalation Protects Rat Intestinal Grafts from Ischemia/Reperfusion Injury. Am J Pathol 2003 Oct; 163(4) :1587–1598.
25. Kalayci D, Dikmen B, Kaçmaz M, Taşpinar V, Ornek D, Turan O. Plasma levels of interleukin-10 and nitric oxide in response to two different desflurane anesthesia flow rates. Braz J Anesthesiol. 2014;64:292298.
26. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Klinik Anesteziyoloji: Morgan ve Mikhail. 2015. 159 s.
27. Khan J, Liu M. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 11, 2022. Desflurane.
28. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Klinik Anesteziyoloji: Morgan ve Mikhail. 2015. 2-3 s.
29. Tuncalı B, Pekcan YÖ, Ayhan A, Erol V, Yılmaz TH, Kayhan Z. Retrospective Evaluation of Patients who Underwent Laparoscopic Bariatric Surgery. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2018 Aug;46(4):297-304.
30. Meyer MJ. Desflurane Should Des-appear: Global and Financial Rationale. Anesth Analg. 2020 Oct;131(4):1317-1322.
31. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. National Institute of Child Health and Human Development; Bethesda (MD): Nov 16, 2020. Desflurane.
32. Chen WS, Chiang MH, Hung KC, Lin KL, Wang CH, Poon YY, Luo SD, Wu SC. Adverse respiratory events with sevoflurane compared with desflurane in

ambulatory surgery: A systematic review and meta-analysis. Eur J Anaesthesiol. 2020 Dec;37(12):1093-1104.

33. Liu Q, Ma L, Fan SZ, Abbod MF, Ai Q, Chen K, Shieh JS. Frontal EEG Temporal and Spectral Dynamics Similarity Analysis between Propofol and Desflurane Induced Anesthesia Using Hilbert-Huang Transform. Biomed Res Int. 2018; 2018:4939480.
34. Jain A, Gombar S, Ahuja V. Recovery Profile After General Anaesthesia in Paediatric Ambulatory Surgeries: Desflurane Versus Propofol. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2018 Feb;46(1):21-27.
35. Gabellini G, Graziano A, Carron M. Hepatotoxicity after desflurane anesthesia in a morbidly obese patient. J Clin Anesth. 2018 Dec;51:55-56.
36. Yu H, Zhang L, Ma Y, Yu H. Early postoperative recovery in operating room after desflurane anesthesia combined with Bispectral index (BIS) monitoring and warming in lengthy abdominal surgery: a randomized controlled study. BMC Anesthesiol. 2018 Aug 17;18(1):110.
37. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda (MD): Jan 1, 2018. Halogenated Anesthetics.
38. Jaul TK, Mittall G. Mapleson's Breathing Systems. Indian J Anaesth. 2013 Sep-Oct; 57(5): 507
39. Mapleson W. The Elimination of Rebreathing in Various Semi-Closed Anaesthetic Systems. Brit J Anaesth. 1954; 26: 323.
40. Mapleson W. Editorial I: Fifty Years After – Reflection On "The Elemination of Rebreathing in Various SemiClosed Anaesthetic Systems". Brit J Anaesth. 2014; 93(3): 319-321.
41. Kobayashi S, Bito H, Morita K, Katoh T, Sato S. Amsorb Plus and Drägersorb Free, two new-generation carbon dioxide absorbents that produce a low compound A concentration while providing sufficient CO2 absorption capacity in simulated sevoflurane anesthesia. J Anesth. 2004;18(4):277-81
42. Laster M, Roth P, Eger EI. Fires from the interaction of anesthetics with desiccated absorbent. Anesth Analg. Eylül 2004;99(3):769-74.

43. Fang ZX, Eger EI, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L, Ionescu P. Carbon Monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. Anesth Analg. Haziran 1995;80(6):1187
44. Parthasarathy S. The closed circuit and the low flow systems. Indian J Anaesth. Sept 2013;57(5):516-24.
45. Gootjes P, Lagerweij E. Quality comparison of different CO2 absorbents. Anaesthesist. Mayıs 1981;30(5):261-4.
46. Andrews JJ, Johnston RV, Bee DE, Arens JF. Photodeactivation of ethyl violet: a potential hazard of Sodasorb. Anesthesiology. Ocak 1990;72(1):59-64.
47. Aum AB. A. b aum. 1995;50:37-44.
48. Aldrete JA, Cubillos P, Sherrill D. Humidity and temperature changes during low flow and closed system anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. Ağustos 1981;25(4):312-4.
49. Kleemann PP. The climatisation of anesthetic gases under conditions of high flow to low flow. Acta Anaesthesiol Belg. 1990;41(3):189-200.
50. Yildirim A, Göksu H, Toprak GÇ, Kiliç R, Yaşar MA. İzofluran, Desfluran ve Sevofluran ile Uygulanan Düşük Akımlı Anestezinin, Anestezi Kalitesi ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması. Fırat Tıp Derg. 01 Haziran 2006;11(3):170-4.
51. J.A. B. Baum J.A. (2002; 88-95). Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezide kuram ve uygulama. (Tomatır E.,Çev.) Đstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. (Orjinal Basım Tarihi 2000). Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı Sist anestezide kuram ve uygulama. Published online 2000:88-95
52. Epstein RH, Dexter F, Maguire DP, Agarwalla NK, Gratch DM. Economic and Environmental considerations during low fresh gas flow volatile agent administration after change to a nonreactive carbon dioxide absorbent. Anesth Analg. 2016;122(4):996-1006. doi:10.1213/ANE.001124.
53. Smith FD. Management of exposure to waste anesthetic gases. AORN J. Nisan 2010;91(4):482-94.
54. Strauss JM, Hausdörfer J. Accumulation of acetone in blood during long-term anaesthesia with closed systems. Br J Anaesth. Mart 1993;70(3):363-4.

55. Baum J. Low flow anaesthesia: the theory and practice of low flow, minimal flow and closed system anaesthesia [Internet]. Oxford; Boston: Butterworth Heinemann; 2001 [05 Apr 2022].
56. E. Cadenas, K.J.A. Davies. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging Free Rad Biol Med, 29 (2000), pp. 222-230
57. B.P. Tu, J.S. Weissman. Oxidative protein folding in eukaryotes: mechanisms and consequences J Cell Biol, 164 (2004), pp. 341-346
58. P. Pacher, J.S. Beckman, L. Liaudet. Nitric oxide and peroxynitrite in health and Disease Physiol Rev, 87 (2007), pp. 315-424
59. B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge Free radicals in biology and medicine (3rd ed.), Oxford Science Publications, Oxford (1999)
60. W. Droge Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev, 82 (2002), pp. 47-95
61. T.H. Hung, J.N. Skepper, G.J. Burton. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. Am J Pathol, 159 (2001), pp. 1031-1043
62. L.C. Hool, B. Corry. Redox control of calcium channels: from mechanisms to therapeutic opportunities
63. M.J. Berridge, M.D. Bootman, H.L. Roderick. Calcium signalling: dynamics, homeosTASis and Remodelling. Nat Rev Mol Cell Biol, 4 (2003), pp. 517-529
64. O. Erel. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation Clin. Biochem(2004).
65. Stefano Cecchini and Francesco Fazio. Assessment of total (anti)oxidant status in goat kids Arch Anim Breed. 2021; 64(1): 139–146.
66. Ergueder IB, et al. The effects of cigarette smoking on serum oxidant status, and cholesterol, homocysteine, folic acid, copper, and zinc levels in university students. Turk J Med Sci. 2009;39(4):513–7
67. Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: Comparison of different analytical methods. Free Radic Biol Med. 1999;27(11-12):1173-1181. oi:10.1016/S0891-5849(99)00203-8

68. J. Fandrey, S. Frede, W. Jelkmann. Role of hydrogen peroxide in hypoxia-induced erythropoietin productionBiochem J, 303 (1994), pp. 507-510
69. A. Gorlach, G. Holtermann, W. Jelkmann, J.T. Hancock, S.A. Jones, O.T.G. Jones, H. Acker Photometric characteristics of haem proteins in erythropoietin-producing hepatoma cells (HepG2) Biochem J, 290 (1993), pp. 771-776
70. Yüce HH, Küçük A. Tiroid ve-veya Paratiroid Cerrahisinde Minimal Akımlı Anestezi ile Düşük Akımlı Anestezinin Oksidatif Stres Üzerine Olan Etkilerinin ve Maliyetlerinin Karşılaştırılması. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2016;13(1):48-53.