



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

**KARACİĞER NAKİL VERİCİLERİNDE SEVOFLURAN
VE DESFLURANIN AKCİĞERDEKİ CLARA CELL
PROTEİNİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nureddin TEKER

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Muharrem UÇAR**

MALATYA-2021



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

**KARACİĞER NAKİL VERİCİLERİNDE SEVOFLURAN
VE DESFLURANIN AKCİĞERDEKİ CLARA CELL
PROTEİNİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nureddin TEKER
ORCID:0000-0002-3256-5837**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Muharrem UÇAR**

MALATYA-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Genel Anestezi	2
2.1.1. İnhalasyon Anestezisi	2
2.1.2. İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakokinetiği	3
2.1.3. İnhalasyon Ajanlarının Farmakodinamiği.....	6
2.1.4. Sevofluran.....	6
2.1.5. Desfluran.....	9
2.1.6. Total İntravenöz Anestezi (TİVA).....	12
2.1.7. TİVA'nın Farmokinetik Prensipleri.....	13
2.1.8. Propofol	14
2.1.9. Remifentanil.....	17
2.1.10. Monitörizasyon	18
2.2. Clara Hücreleri.....	21
2.2.1. CCs'den Salgılanan Proteinler	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Grubu	23
3.2. Verilerin Analizi	25
4. BULGULAR.....	27
4.1. Demografik Bulgular	27
4.2. CC16 Düzeyleri ile İlgili Bulgular.....	29
4.3. Hemodinamik ve Diğer Parametrelere Ait Bulgular	37
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49
EKLER.....	56
EK-1. Etik Kurul Onayı	56

TEŞEKKÜR

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından 2019/194 proje numarası ile desteklenmiştir. Projemize verdikleri maddi destek için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Hekimlik mesleğinin en önemli ara kademelerinden biri olan asistanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ'a,

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Muharrem UÇAR'a,

Tezime her türlü desteği sağlayan başta Prof. Dr. Ülkü ÖZGÜL ve Prof. Dr. Mehmet Ali ERDOĞAN hocalarım olmak üzere bölümümüzün tüm değerli hocalarına,

Ortak paydada buluştuğum, zorlu bir o kadar da faydalı bu süreci güzel hatırlatacak olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca güler yüzlerini hiç eksik etmeyen sevgili teknisyenlerimize,

Beni bu günlere getiren ve destekleyen sevgili anne ve babama,

Sonsuz desteği, sevgisi ve ilgisi ile her anımı anlamlandıran hem meslektaşım hem de bu hayattaki yol arkadaşım Ayşe'me ve asistanlık sürecimde dünyaya gelmesiyle mutluluğumuzu taçlandıran en büyük motivasyon kaynağım biricik oğlum Aras Ali'me

Teşekkür Ederim

ÖZET

Karaciğer Nakil Vericilerinde Sevofluran ve Desfluranın Akciğerdeki Clara Cell Proteini Üzerine Etkisi

Amaç: İnhalasyon anestezisi genel anestezinin en sık uygulama yöntemidir. İnhalasyon anestezikleri akciğer alveollerinden kana difüze olup beyin dokusuna ulaşması sonucunda bilinç kaybı ve amnezi oluşturur. İnhalasyon anesteziklerinin, solunum sistemi üzerinde anestezik etkiden farklı etkiler ortaya çıkardığı bilinmektedir. Solunum epitelinde bulunan clara hücrelerinin; ksenobiyotik ve oksidan gazların detoksifikasyonunda, enflamasyon alanının kontrolünde görev yaptıkları, çevresel ajanların mukosiliyer klirensini, silyalı hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağladıkları bilinmektedir. Bu çalışmada, hepatektomi cerrahisi planlanan karaciğer nakil vericilerinde sevofluran ve desfluran inhalasyon anesteziklerinin CC16 üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Hepatektomi cerrahisi uygulanacak karaciğer nakil vericisi ASA I-II, 18-65 yaş arasındaki toplam 78 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular kontrol, sevofluran ve desfluran grubu olarak üçe ayrıldı. Anestezi idamesinde kontrol grubuna; propofol, remifentanil, O₂/hava, diğer gruplara ise sevofluran veya desfluranın yanı sıra, remifentanil, O₂/hava kullanıldı. CC16'nın değerlendirilmesi amacı ile tüm hastalardan preoperatif (t₁), intraoperatif 1.saatte (t₂) ve cerrahi işlem bitiminde anestezik ilaçlar sonlandırılarak (t₃) kan örnekleri alındı. CC16 düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edildi.

Bulgular: Gruplar arasında t₁ CC16 değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır. Sevofluran grubunun t₁ CC16 değerleri, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Gruplar arasında t₂ CC16 değerleri açısından anlamlı olarak fark vardı. Sevofluran grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; t₂ CC16 değerleri, anlamlı düzeyde düşük bulundu. Gruplar arasında t₃ CC16 düzeyleri anlamlı şekilde farklıydı. Sevofluran grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında t₃ CC16 değerleri anlamlı düzeyde düşüktü. Tüm gruplarda t₃ CC16 düzeyleri t₁ CC16 düzeylerine göre anlamlı şekilde düştü.

Sonuçlar: Sevofluran ve desfluranın serum CC16 düzeyine olumsuz bir etkisinin olmadığı görüldü. Sevofluran, desfluranla karşılaştırıldığında CC16 düzeyini anlamlı şekilde düşürdüğü tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Clara cell protein, desfluran, hepatektomi, sevofluran

ABSTRACT

The Effect of Sevoflurane and Desflurane on Clara Cell Protein on the Lung in Liver Transplant Donors

Aim: Inhalation anesthesia is the most common application method of general anesthesia. Inhalation anesthetics diffuse from the lung alveoli into the blood and reach the brain tissue, resulting in unconsciousness and amnesia. It is known that inhalation anesthetics produce different effects on the respiratory system except the anesthetic effect. Clara cells in the respiratory epithelium; it is known that they function in the detoxification of xenobiotic and oxidant gases, in the control of the area of inflammation, in the mucociliary clearance of environmental agents, proliferation and differentiation of ciliated cells. In this study, it was aimed to investigate the effects of sevoflurane and desflurane inhalation anesthetics on CC16 in liver transplant donors scheduled for hepatectomy surgery.

Material and Method: A total of 78 patients aged between 18-65 years, who were donors of liver transplantation ASA I-II, who would undergo hepatectomy surgery were included in the study. The cases were divided into three groups as control, sevoflurane and desflurane groups. In the maintenance of anesthesia, the control group; propofol, remifentanil, O₂/air, and other groups were used remifentanil, O₂/air in addition to sevoflurane or desflurane. In order to evaluate CC16, blood samples were taken from all patients preoperatively (t₁), at the first hour of the intraoperative period (t₂) and at the end of the surgical procedure, after stopping the anesthetic drugs (t₃). CC16 levels were analyzed by ELISA method.

Results: There is a significant difference between the groups in terms of t₁ CC16 values. The t₁ CC16 values of the sevoflurane group were significantly lower than the control group. There was a significant difference between the groups in terms of t₂ CC16 values. When the sevoflurane group was compared with the control group; t₂ CC16 values were found to be significantly lower. The t₃ CC16 levels were significantly different between the groups. t₃ CC16 values were significantly lower in the sevoflurane group compared to the control group. In all groups, t₃ CC16 levels were significantly lower than t₁ CC16 levels.

Conclusion: Sevoflurane and desflurane did not have a negative effect on serum CC16 levels. Sevoflurane was found to significantly lower the CC16 level when compared to desflurane.

Key words: Clara cell protein, desflurane, hepatectomy, sevoflurane

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAH	: Akut akciğer hasarı
ACCF	: Amerikan Kardiyoloji Vakfı
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
ASA	: American Society of Anesthesia
BAL	: Bronko alveolar lavaj
BİS	: Bispektral indeks
°C	: Santigrat derece
CC16	: Clara cell protein
CCs	: Clara (club) hücreleri
CCSP	: Clara cell salgı proteini
CMRO₂	: Serebral oksijen tüketimi (Cerebral metabolic rate of oxygen)
CO	: Karbonmonoksit
CO₂	: Karbondioksit
CV	: Varyasyon katsayısı
CVKN	: Canlı vericili karaciğer nakli
DAB	: Diyastolik arter basıncı
dk	: Dakika
EEG	: Elektroensefalografi
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EtCO₂	: End tidal karbondioksit
FiO₂	: İnspiratuar oksijen fraksiyonu
FOX	: Yağ asidi oksidasyonu
FRK	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
g	: Gram
GA	: Genel anestezi
GABA	: Gama aminobutirik asit
GOX	: Glukoz oksidasyonu
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
İKB	: İntrakraniyal basınç
iv	: İntravenöz

KAH	: Kalp atım hızı
kg	: Kilogram
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
m²	: Metrekare
MAK	: Minimal alveolar konsantrasyon
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
OAB	: Ortalama arter basıncı
PaCO₂	: Arteriyel karbondioksit basıncı
PCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PEEP	: Pozitif ekspirasyon sonu basınç(Positive End Expiratory Pressure)
PO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
PKB	: Poliklorlu bifenil bağlayıcı protein
sa	: Saat
SAB	: Sistolik arteriyel basınç
SKA	: Serebral kan akımı
SpO₂	: Oksijen satürasyonu
SSS	: Santral sinir sistemi
SVR	: Sistemik vasküler rezistans
TGA	: Taze gaz akımı
TİVA	: Total intravenöz anestezi
TMB	: Tetra metil benzidin
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör α
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
yy	: Yüzyıl
μg	: Mikrogram

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Sevofluranın kimyasal yapısı	7
Şekil 2.2. Desfluranın kimyasal yapısı	9
Şekil 2.3. Propofolün kimyasal yapısı	14
Şekil 2.4. Remifentanilin kimyasal yapısı	17
Şekil 4.1. CC16 düzeylerinin gruplar arası ve içinde dağılımı.....	30
Şekil 4.2. Kristalloid miktarı ve toplam idrar miktarının gruplara göre dağılımı	40



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. EEG dalgaları ve frekans, amplitüd, üretim yerleri	19
Tablo 2.2. BİS değerleri ve anestezi derinlikleri.....	21
Tablo 4.1. Demografik özelliklerin dağılımı.....	27
Tablo 4.2. Gruplar arasında demografik özelliklerin değerlendirilmesi	28
Tablo 4.3. Gruplar arasında ve içinde CC16 düzeylerinin değerlendirilmesi.....	29
Tablo 4.4. Gruplarda ayrı ayrı erkekler ve kadınlar arasında ve içinde CC16 düzeylerinin değerlendirilmesi.....	30
Tablo 4.5. Gruplarda ayrı ayrı anestezi ajan ve anestezi süresi parametreleri ile CC16 giriş, 1.saat ve bitiş düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4.6. Gruplarda ayrı ayrı BİS ile CC16 giriş, 1.saat ve bitiş düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	33
Tablo 4.7. Gruplarda ayrı ayrı ASA skorları arasında ve içinde CC16 düzeylerinin değerlendirilmesi.....	34
Tablo 4.8. Gruplarda ayrı ayrı CC16 giriş, 1.saat ve bitiş ile yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	35
Tablo 4.9. Operasyon verilerine ilişkin bilgiler	37
Tablo 4.10. KAH, SAB, DAB, OAB, EtCO ₂ , BİS ve sıcaklık parametrelerine ilişkin bilgiler	38
Tablo 4.11. BUN ve kreatinin düzeylerine ilişkin bilgiler	38
Tablo 4.12. Gruplar arasında operasyon verilerinin değerlendirilmesi.....	39
Tablo 4.13. Gruplar arasında kristalloid ve toplam idrar miktarı parametrelerinin değerlendirilmesi.....	39
Tablo 4.14. Gruplar arasında KAH, SAB, DAB, OAB, EtCO ₂ , BİS ve sıcaklık parametrelerinin değerlendirilmesi	40
Tablo 4.15. Gruplar arasında ve içinde BUN ve kreatinin parametrelerinin değerlendirilmesi.....	42
Tablo 4.16. Gruplar arasında göz açma, ekstübasyon ve derlenme parametrelerinin değerlendirilmesi.....	43

1. GİRİŞ

Genel anestezi; geri dönüşümlü bilinç kaybı, analjezi, amnezi ve bir dereceye kadar kas gevşemesi ile karakterize, değiştirilmiş bir fizyolojik durumdur (1). İnhalasyon anestezisi ise genel anestezinin en sık uygulama yöntemidir. İnhalasyon anestezisi; solunum yolu ile alınan anestezik gazların akciğer alveollerinden kana difüze olup beyin dokusuna ulaşması ve oluşturduğu parsiyel basınç sonucunda bilinç kaybı, amnezi ve analjezi oluşturmaktadır. İnhalasyon anesteziklerinin, kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerinde anestezik etkiden farklı etkiler ortaya çıkardığı bilinmektedir (2). Bunun yanı sıra eser konsantrasyonlardaki anestezik gazlara uzun süreli maruziyetin, maruz kalan personelin sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (3). Sevofluran ve desfluran günümüzde en çok kullanılan inhalasyon anesteziklerindendir.

Solunum epitelinde bulunan clara hücreleri ilk kez 1887 yılında Kölliker tarafından morfolojik olarak tanımlanmıştır. Bronşial epitelde bulunan clara hücrelerinin, akciğerlerin korunmasındaki rolü önemlidir. Bu amaçla ksenobiyotikleri ve oksidan gazların detoksifikasyonunda, enflamasyon alanının kontrolünde görev yaptıkları, çevresel ajanların mukosiliyer klirensine, silyalı hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağladıkları bilinmektedir (4).

Bu çalışmada, hepatektomi cerrahisi planlanan karaciğer nakil vericilerinde sevofluran ve desfluran inhalasyon anesteziklerinin clara hücre proteini üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Anestezi

Anestezi terimi tarihte ilk kez Yunan filozof Dioscorides tarafından mandragora bitkisinin narkotik benzeri etkilerini tanımlamak için kullanılmıştır. Terim daha sonra, Bailey'in Evrensel Etimolojik Sözlüğü'nde "bir duyum kusuru" olarak tanımlanmıştır (1).

Genel anestezi tüm dış uyaranlara tepki ve algı kaybıyla sonuçlanan, ilacın neden olduğu santral sinir sistemi(SSS)'nin geri dönüşlü depresyonu olarak tanımlanabilir (5). Genel anestezi indüksiyon, idame ve derlenme olmak üzere üç safhadan oluşur. İndüksiyon aşamasında hasta intravenöz (iv) anesteziklerle ya da inhalasyon ajanlarıyla kısa sürede cerrahiye müsaade edecek anestezi derinliğine ulaştırılır. Anestezi idamesi ise cerrahi sonuna kadar hastada vital fonksiyonların stabilitesini koruyarak bilinç kaybı, analjezi ve arefleksi sağlanarak sürdürülmesidir. Anestezi idame sürecinde inhalasyon gazları veya intravenöz ajanlar (total intravenöz anestezi, TİVA) kullanılabilir. Anestezinin son evresi olan uyanma/derlenme safhasında, idame anesteziklerin durdurularak etkilerinin sonlandırılması ve hastanın yeniden bilinçlilik halinin oluşması sağlanır.

2.1.1. İnhalasyon Anestezisi

Genel anestezinin bir uygulama yöntemi olan inhalasyon anestezisi, sıvı halde bulunan anestezik ajanın vaporizatör yardımıyla solunabilir gaz formuna getirilip kontrollü olarak hastaya verilmesi ve anestezi oluşturulması durumudur. İlk olarak, inhalasyon ajanı belirli konsantrasyonlarda volatil anestezik vermek üzere tasarlanmış buharlaştırıcıya (vaporizatör) sahip bir anestezi makinesinden, taze hava akımı olan solunum devresine aktarılır. Solunum devresinden ventilasyon gazları akciğerdeki alveolar hava boşluğuna geçer. Alveollerde biriken anestezik ajan, transkapiller difüzyon yoluyla pulmoner venöz kana hareket eder. Arteriyel sistem ise anestetiği birincil hedef doku olan SSS dahil olmak üzere çeşitli dokulara dağıtır. Dokulardan venöz sistem ile akciğerlere dönen kan, alveoller gazlarla tekrar dengelendiği alveoller kapillerden geçer (6).

Dietil eter yüzyıllar boyunca biliniyordu. 8.yy Arap filozofu Cabir ibn Hayyam'ın eteri ilk birleştiren kişi olabileceği düşünülmektedir. 1842'de ise Crawford Williamson Long eteri ilk kez cerrahi anestezi için kullanmıştır. Kloroform, 19.yy'da John Snow'un Kraliçe Victoria'nın doğumunda kullanmasıyla yeni bir ajan olarak kabul gördü. Yine aynı dönemde John Snow tarafından ilk kez minimal alveolar konsantrasyon (MAK) kavramı ortaya atılmıştır. MAK kavramından sonra 19.yy ikinci yarısı ideal inhaler anestezik arayışı devam etti. Bu dönemde etilen ve etil klorür keşfedildi. Etilen, patlayıcı olması, hoş olmayan kokusu ve yüksek konsantrasyona ihtiyaç duyması nedeniyle kısa sürede terkedildi. 20.yy başlarında tesadüfi olarak propilen ve propilenin bozulmasıyla ortaya çıkan kimyasallardan biri olan siklopropan keşfedildi. Bu dönemdeki anesteziklerin kloroform haricindekilerin hepsi yanıcı ve patlayıcı özelliklere sahipti. Yanıcı olmayan ideal anestezi arayışı insanları organik florür bileşiklerine yönelmesine neden olmuştur. İlk olarak halotanın keşfedilmesinin ardından metoksifluran, enfluran, izofluran, desfluran, sevofluran üretilmiştir (7).

İnhalasyon anestezikleri oda sıcaklığında gaz ya da sıvı formda bulunurlar. Buna göre ikiye ayrılırlar:

- **Gaz inhalasyon anestezikleri:** Azot protoksit, siklopropan, etilen, xenon
- **Sıvı inhalasyon anestezikleri:** Eter, kloroform, halotan, desfluran, izofluran, sevofluran, enfluran, metoksifluran (2).

Günümüz modern anestezi pratiğinde en sık sevofluran, desfluran ve izofluran kullanılmaktadır (5).

2.1.2. İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakokinetiği

İnhale anesteziklerin kinetiği, anestezinin klinik uygulaması için temeldir. Bu durum daha çok anesteziklerin alımı ve dağılımı şeklinde tanımlanır. Bir kompartmandaki anestezi seviyesinin ölçüsü, parsiyel basınçtır (8). İnhalasyon anesteziklerinin meydana getirdiği anestezi derinliği ajanın beyindeki parsiyel basıncına; uyuma ve uyanma da bu basınçtaki değişim hızına bağlıdır (9).

Alım ve Dağılım

Multikompartmental Kinetik Model: Anestezi makinesi devresi arasındaki giriş ve çıkışlar ve hastanın akciğerleri, kanı ve dokuları döngüsel çok bölmeli bir sistem olarak tasvir edilebilir, burada yukarı akış bölmelerindeki anestezi kısmi basınç, anestetiği

aşağı akış bölmelerine yönlendirir (10). Anestezi makinesinden solunum devresine gaz akışı tek yönlüdür. Kan dolaşımı da büyük ölçüde tek yönlüdür. Anestezi makinesinden (taze gaz çıkışı) solunum devresine ve ardından alveolar hava sahasına transferlerde, anestezi akış basitçe yukarı akış bölmelerinden aşağı akış bölmelerine geçiş olarak tanımlanabilir. Alveolar gazlar ve pulmoner kapiller arasındaki değişim gibi sonraki aşamalarda, anestezi moleküllerin akışı, geçirgen bir zar ile ayrılmış bitişik bölmeler arasında difüzyon yoluyla gerçekleşir (6).

İnhalasyon ajanlarının kompartmanlar arasında difüzyonunu etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunlar;

- İn hale edilen anestetiğin alveoller konsantrasyonu: Bu da üç faktöre bağlıdır.
 - İnspire edilen ajan konsantrasyonu: İn hale edilen anestezi konsantrasyonu, alveoller konsantrasyonun (F_A) solunan konsantrasyona (F_I) doğru artış oranını etkiler. İnspire edilen konsantrasyon ne kadar büyükse, F_A/F_I oranındaki artış o kadar hızlı ve anestezi indüksiyonu o kadar hızlıdır. Daha yüksek taze gaz akışı, daha düşük solunum sistemi hacmi ve daha düşük devre absorpsiyonu, daha yüksek solunan gaz konsantrasyonuna ve daha hızlı indüksiyona ve derlenmeye neden olur.
 - Alveolar ventilasyon: Artan alveolar ventilasyon, pulmoner kan akışı tarafından alınan inhalasyon ajanını sürekli değiştirerek alveolar kısmi basınçta daha hızlı artışa neden olur.
 - Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRK): Daha büyük bir FRK, solunan gaz konsantrasyonunu seyrelterek başlangıçta daha düşük bir alveoller kısmi basınç ve dolayısıyla daha yavaş anestezi başlangıcı sağlar.
- Anestezi ajanının akciğerlerden alınımı: Dört faktörden etkilenir.
 - Çözünürlük (kan/gaz partiyon katsayısı): Bir anestetiğin iki faz için göreceli afinitesini ve dolayısıyla bu anestetiğin denge sağlandığında kendisini iki faz arasında nasıl böldüğünü tanımlar. Kan/gaz partiyon katsayısı, volatil anestetiğin kandaki çözünürlüğünü yansıtır ve kısmi basınçları dengede olduğunda, kandaki konsantrasyonunun alveolar gaza oranı olarak tanımlanır. Daha yüksek bir kan/gaz partiyon katsayısı (daha yüksek çözünürlük) pulmoner dolaşım tarafından daha fazla alıma, ancak ajanın

alveolar kısmi basıncında (F_A/F_i oranı) daha yavaş bir artışa ve dolayısıyla daha uzun süreli indüksiyona ve anesteziden derlenmeye yol açar.

- Pulmoner alveolar kan akımı (Kardiyak output): Şant olmadığında, pulmoner kan akışı kalp debisine eşittir. Daha yüksek kalp debisi, akciğerlerden daha fazla anestezi alımına ve SSS dahil dokulara daha hızlı iletme neden olur. Bununla birlikte, yüksek anestezi alımıyla alveolar konsantrasyon düşürüldüğünden, bu indüksiyonu hızlandırmaz. Aksine, düşük kalp debisi durumu, anestezi ajanların yavaş alımı ve daha yüksek alveolar basınçlar (daha yüksek F_A/F_i oranı) ve dolayısıyla daha hızlı anestezinin indüksiyonu ile sonuçlanır.
- Alveolar – venöz kısmi basınç gradyanı ve doku alımı: Alveolar ve venöz kısmi basınçlar arasındaki fark, inhalasyon ajanlarının doku alımına bağlıdır. Doku alımı doku kan akışına, kandan dokuya kısmi basınç farkına ve kan dokusu çözünürlük katsayısına bağlıdır. Beyin dokusu, kanla yüksek oranda perfüze olduğu için hızla dengeye gelir. Yağsız doku (kas), anestezi ajanlara kanla hemen hemen aynı afiniteye sahiptir (kan/doku katsayısı 1:1), ancak perfüzyon, beyin dokusundan çok daha düşüktür; bu nedenle eşitleme daha yavaştır. Yağ/kan katsayısı >1 anlamlıdır. Yağ dokusunun anestezi için böylesine yüksek afinitesi ve düşük perfüzyon seviyeleri, çok uzun bir dengeleme süresine neden olur (11).
- İkinci gaz etkisi: Bir gazın yüksek hacimlerde vücuda alınması, eş zamanlı verilen ikinci gazın parsiyel basınç yükseliş hızını artırır. Örneğin anestezi bir gaz yüksek konsantrasyonda azot protoksit ile birlikte verildiğinde, azot protoksit alveolden hızla alınır; alveol içindeki toplam gaz miktarı azalacağı için ikinci anestezi gazının yoğunluğu artar (12).

Eliminasyon

Anesteziklerin eliminasyonu aynı zamanda anesteziden derlenme/uyanma anlamına gelir. Anesteziden derlenme beyin dokusundaki anestezi konsantrasyonunun azalmasına bağlıdır. Anestezikler biyotransformasyon, transkutanöz diffüzyon ve ekshalasyon yoluyla atılırlar.

Biyotransformasyonun etkisi daha çok metabolizmaya maruz kalan çözünür anestezikler üzerinedir (örn. metoksifluran). Anesteziklerin transkutanöz diffüzyonları önemsenmeyecek kadar azdır.

Anesteziklerin eliminasyonunda en önemli rolü alveoller oynar. İndüksiyonu hızlandıran her şey aynı zamanda derlenmeyi de hızlandırır: geri solumanın eliminasyonu, yüksek taze gaz akımı, düşük anestezik devre hacmi, düşük devre absorpsiyonu, düşük çözünürlük, yüksek beyin kan akımı, artmış ventilasyon. Derlenme genellikle indüksiyondan daha hızlı gerçekleşir. Dengeye ulaşmamış dokular alveolar parsiyel basınç doku parsiyel basıncının altına düşüne kadar anestezik çekmeye devam edeceklerdir. Bu da derlenmeyi hızlandıracaktır. Ancak bu redistribüsyon uzamış cerrahilerde bu kadar faydalı olmayacaktır. Yağ dokusunun parsiyel basıncı, anestetigin taze gaz akımını terk ettiği andaki arteriyel parsiyel basınca yaklaşmış olacaktır (1).

2.1.3. İnhaslasyon Ajanlarının Farmakodinamiği

Tüm ilaçlar moleküler düzeyde biyolojik yapılar veya hedeflerle etkileşime girerek etkilerini, hedef molekülün müteakip moleküller arası etkileşimlere göre nasıl işlev gördüğünde bir değişiklik indükleyerek üretir. Bu etkileşimler, reseptör bağlanmasını, reseptör sonrası etkileri ve kimyasal etkileşimleri içerir (13).

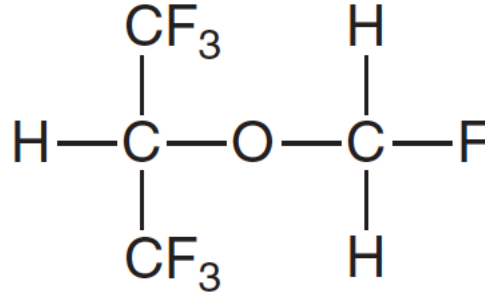
Minumum Alveolar Konsantrasyon (MAK)

MAK, volatil anestezik potensin bir ölçüsüdür ve volatil anestezikler arasındaki konsantrasyon etki ilişkisini karşılaştırmak için kullanılır. MAK, bir hastayı normal atmosfer basıncı (760mmHg) ve normal vücut sıcaklığı (37°C) ile deniz seviyesinde supranoksioz bir uyarın (örn. cilt kesisi) varlığında hareketsiz kılmak için gerekli konsantrasyon olarak tanımlanır. MAK ve bu konuyla ilgili olarak, belirli bir etki bölgesi konsantrasyonundaki bir etkiyi tanımlayan diğer herhangi bir farmakodinamik parametre, etki bölgesindeki (muhtemelen beyinde veya spinal kordda) ilaç konsantrasyonunun bir tahminidir (8).

2.1.4. Sevofluran

1960’larda ilk kez sentez edilmiş fakat klinik kullanımı için 1990 yılında onay almıştır (7). Sevofluran $C_4H_3F_7O$ tatlı kokulu, tamamen florlanmış metil izopropil eterdir. Buhar basıncı desfluranın yaklaşık dörtte biri kadardır ve geleneksel bir buharlaştırıcıda kullanılabilir. Diğer güçlü inhale ajanlar kadar keskin kokusunun olmaması maske

indüksiyonu için daha uygun hale getirir ve düşük kan/gaz partiyon katsayısı (0,65) hızlı indüksiyon sağlar (5,8).



Şekil 2.1. Sevofluranın kimyasal yapısı (10)

Sevofluran karaciğerde sitokrom p450 enzimleri tarafından oksidatif metabolizma ile deflorinize edilmektedir. Sevofluran kalsiyum hidroksit bazlı (CaOH_2) potasyum hidroksit(KOH) ve sodyum hidroksit (NaOH) içeren absorbanlarla kullanımı, compound A (florometil-2,2-difloro-1-(triflorometil) vinil eter) üretilmesine neden olur. Compound A hayvanlarda nefrotoksiktir. Düşük akım anestezi, yüksek konsantrasyonda sevofluran kullanımı ve uzamış maruziyet compound A oluşumunu artırır. Buna rağmen yapılan son çalışmalarda compound A'nın insanlarda toksik etkisine rastlanılmamıştır (14).

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Modern güçlü anestezikler, izofluran, desfluran ve sevofluran, serebral oksijen tüketimi (CMRO_2), elektroensefalografi (EEG), serebral kan akışı (SKA) ve akış-metabolizma eşleşmesi dahil olmak üzere çok çeşitli parametreler üzerinde makul ölçüde benzer etkilere sahiptir. İntrakraniyal basınç (İKB), karbondioksit (CO_2) vazoreaktivitesi, SKA otoregülasyonu ve serebral koruma üzerindeki etkilerde dikkate değer farklılıklar vardır (5).

Sevofluran CMRO_2 'de azalmaya neden olur ancak normal CO_2 ve kan basıncında, serebral fizyoloji üzerinde kayda değer bir yan etkisi yoktur (15). Sevofluran ve desfluran 1 MAK'tan büyük konsantrasyonlarda, SKA'daki minimal artışa paralel olarak İKB'de yükselmeye neden olur (16,17). SKA'yı yarı yarıya azaltmak için aşırı hiperventilasyon ile birlikte sevofluran kullanımı sırasında beyin laktat seviyeleri artabilir. Yüksek, uzun süreli sevofluran konsantrasyonları (1.5 ile 2.0 MAK), özellikle kadınlarda serebral sevofluran konsantrasyonlarında ani bir artış ve/veya hipokapni, EEG anormalliklerini tetikleyebilir ve bunun sonucunda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda kalp hızında ani bir artışa neden olur (18,19). Bu veriler, epilepsili hastalarda sevofluranın uygunluğunu

sorgulamaktadır, ancak sevofluranın gerçekten prokonvülsan bir etkiye sahip olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (20).

Hiperkapni volatil anestezi uygulanan uygulanmadığına bakılmaksızın SKA' yı artırırken, hipokapni ise vazokonstriksiyon sonucunda SKA' yı azaltır. CO₂'ye bağlı bu vazoreaktif yanıt volatil anestezi türleri tarafından değiştirilebilir. Desfluran anestezisi altında CO₂ vazoreaktivitesi 1,5 MAK' a kadar normal iken, sevofluranda 1 MAK' ta korunur (21).

Serebral koruma konusunda, ratlarda yapılan bir çalışma inkomplete serebral iskemiden sonra sevofluranın sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (22).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Volatil anestezi türlerinin ortak hemodinamik etkileri doz bağımlı olarak kan basıncını düşürmektir. Kan basıncındaki düşüşün ana nedeni ise sistemik vasküler rezistansın (SVR) azalmasına neden olan vasküler düz kas gevşemesidir. Sevofluran 1 MAK'a kadar olan konsantrasyonlarında kalp hızına etkisizdir ve bu kalp debisinin korunamamasına neden olur. QT mesafesinde uzamaya neden olabilir ancak bu uzamanın klinik bir önemi görülmemiştir. Koroner arter hastalığı olanlarda iskemik ön koşullanma sayesinde miyokard koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (23).

Pulmoner Sistem Üzerine Etkileri

Volatil anestezi türlerinin genel etkisi doz bağımlı olarak tidal hacimde azalma, solunum hızında ise artma yönündedir. Net etki istirahat CO₂ parsiyel basıncında (PCO₂) artıştır. Cerrahi stimülasyon volatil anestezi türlerinin solunum depresyonu etkisini antogonize ederek solunum hızı ve tidal hacimde artışa neden olur. Bu durumda istirahat PCO₂' de düşüş gözlenir. Anestezi altında bronkokonstriksiyon laringeal ve trakeal alanların direkt uyarılmasından, histamin salınımına neden olan ilaç uygulanması veya vagal afferent sinirlerin uyarılmasına bağlı gelişir. Bu refleks yanıt yüzeysel anestezili hastalarda derin anestezide göre daha sık görülür (24). Sevoflurana bağlı olarak bronş düz kaslarında gevşeme görülür. Direkt etki intakt bir epitel dokusuna ihtiyaç duyar ve nitrik oksit ve siklooksijenaz ürünü mediyatörler bu gevşemeye aracılık eder.

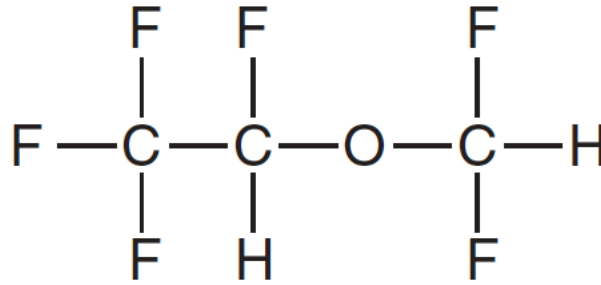
Diğer Sistemler Üzerine Etkileri

Otonom sinir sistemi, baroreseptör refleks mekanizmaları tarafından modüle edilir ve hayati organların perfüzyonunun regülasyonunda görev alır. Bu refleks mekanizma genel anestezi altında körelir. Sempatik çıktının refleks kontrolünde anestezi aracılı, doza bağlı azalmalar daha çok 1 MAK ve üzeri sevofluran konsantrasyonlarında belirgindir (25).

Depolarizan ve non-depolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize eder. Çocuklarda sevofluranla indüksiyon sonrasında entübasyon için yeterli kas gevşemesini sağlar. Renal kan akımını hafifçe azaltır. Portal kan akımını azaltmasına karşın hepatik arter kan artışı ile oksijen sunumu korunur.

2.1.5. Desfluran

Desfluran $C_3H_2F_6O$, halojenlemiş bir eterdir. Kimyasal olarak izoflurana benzese de fizikokimyasal olarak farklı özellikleri vardır. Yüksek buhar basıncı nedeniyle özel vaporizatör ihtiyacı duyar. Düşük çözünürlüğü hızlı indüksiyona olanak sağlar ve idamede anestezi derinliğinin hassas kontrolünü kolaylaştırır. Keskin kokusu nedeniyle maske indüksiyonu kullanımına uygun değildir. Maske indüksiyonu yapılmaya çalışılırsa; öksürük, salivasyon artışı ve laringospazma neden olabilir (26).



Şekil 2.2. Desfluranın kimyasal yapısı (10)

Desfluran, trifluoroasetata neredeyse hiç metabolize olmaması immün aracılı hepatit riskini azaltır. Desfluran baryum-hidroksit ve daha az ölçüde sodyum-hidroksit bazlı kurumuş karbondioksit absorbanlarıyla kullanıldığında, karbon monoksit (CO) indirgenir. Bu durum daha çok gece boyunca veya hafta sonu boyunca yüksek taze gaz akışına maruz kalmış ve kurumuş absorban varlığında meydana gelir. Anestezi altında CO zehirlenmesi arteriyel kan gazı analizleri ile tespit edilebilir (27–29).

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Sevofluran gibi desfluran da serebral damarlarda vazodilatasyon sonucunda SKA ve İKB artışına neden olur (16). Desfluranın dezavantajı havayolu irritasyonu yapması nedeniyle öksürük riskini artırıp İKB basınçta daha da fazla artışa yol açmasıdır. Propofol indüksiyonunu takiben desfluranın eklenmesi hastalarda kalp hızında, ortalama arter basıncı ve orta serebral arter kan akış hızında artışa neden olmuştur (30). Nörofizyolojik spesifik bir değişiklikten ziyade desfluranın hava yolu irritasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak hem çocuk hem de yetişkinlerde yapılan birkaç çalışmada desflurana bağlı İKB artışlarının, izofluran ve sevoflurana göre biraz yüksek olduğu gösterilmiştir (31).

Desfluran $CMRO_2$ 'de azalmaya neden olur. $CMRO_2$ 'deki düşüş hipotansiyon dönemlerinde, düşük serebral perfüzyon basıncına rağmen aerobik metabolizmanın devamını sağlar. İlginç bir şekilde, hem desfluran hem de sevofluran, köpeklerde klinik olarak tolere edilen yaklaşık 2 MAK dozunda EEG'yi baskılayıp aktiviteyi ortadan kaldırırken, desfluran kaynaklı izoelektrik EEG, zamanla MAK değerinde değişme olmamasına rağmen sürekli aktiviteye geri döner (32).

Desfluranın da sevofluran gibi ratlarda inkomplete serebral iskemiden sonra nörolojik sonuçların iyileştirdiği gösterilmiştir (33). Yine düşük akışlı kardiyopulmoner bypass uygulanan domuzlarda, desfluranın fentanil/droperidol bazlı anestezikle ile karşılaştırıldığında nörolojik sonuçlarının daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (34). İnsanlarda yapılan bir çalışmada, beyin dokusundaki parsiyel oksijen basıncını (PO_2) artırdığı ve serebrovasküler cerrahi sırasında geçici serebral arter tıkanmasını tiyopentale göre daha büyük ölçüde koruduğu gösterilmiştir (35).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sevofluran, kalp atım hızına 1 MAK'a kadar olan konsantrasyolarda etkisizken, desfluran giriş seviyesine göre % 5-10 oranında artışa neden olur. Desflurandaki bu geçici artışın sebebi hava yolu irritasyonuna bağlı hava yolunda bulunan reseptörlerin uyarılmasına refleks bir yanıt olabileceği düşünülmüştür (36). Bu geçici artışın ise opioid veya α_2 agonist ön tedavisi ile önlenebileceği gözlemlenmiştir (37–39).

Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda, miyokardiyal fonksiyonun ekokardiyografik belirlenen indekslerinde ve çevresel lif kısalmasının hızında sevofluran ve desflurana bağlı bir değişiklik gözlemlenmemiş (40,41). Ancak kardiyak rahatsızlığı

olan ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40'ın üzerinde olan hastalarda, 1 MAK desfluran ve sevofluran konsantrasyonlarında kontraktilitede azalma yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Konraktilitedeki azalma ön yükte (preload) bir artışa neden olur, bu artışa kalbin akut yanıt vermesini volatil anesteziğin etkilemediği ve kalbin fonksiyonel rezervinin korunduğu görülmüştür (42).

Pulmoner Sistem Üzerine Etkileri

Tidal hacimde azalma ve dakika solunum sayısında artışa neden olur. Net etkisi alveolar ventilasyonda azalma ve arteriyel CO₂'de (PaCO₂) artış olarak gözlemlenir. Genel anestezi altındaki hastalarda hiperkarbiye yanıt olarak ventilasyon cevabında azalma görülür. Normal uyanık kişilerde merkezi kemoreseptörler, PaCO₂ değişimlerine çok hızlı tepki verirler, öyle ki PaCO₂'deki 1mmHg artışa dakika ventilasyonu yaklaşık olarak 3L artar. İnhal edilen tüm anesteziğin hiperkarbiye ventilasyon yanıtında doza bağımlı bir azalma meydana getirir. Ayrıca periferik kemoreseptörler tarafından regüle edilen hipoksemiye bağlı ventilatuar cevap da yine tüm inhalasyon anesteziği tarafından doz bağımlı olarak baskılanır.

Entübasyon sonrasında erken dönemde yüksek konsantrasyonda (1.5 MAK) desfluran kullanılması, hava yolu direncinde artışa neden olabilir. Bu desfluranın bronşial düz kas üzerindeki iritan özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Silyalı solunum epiteli trakeadan terminal bronşiolle kadar uzanır ve mukus yoluyla yakalanan partiküllerin silier hareket yoluyla taşınmasını sağlar. Trakeobronşial ağaçtaki bezler ve hücreler partiküllerin yakalanmasını sağlayan mukusu salgılar. Desfluran salgılanan mukusun özelliklerini değiştirir ve silier hareketi azaltır (43). Sigara içenlerde mukosiliyer fonksiyon bozulmuştur. Genel anestezi alan sigara içicisinde sekresyonların temizlenmesindeki yetersizlik, mukus tıkaçı, atelettazi, hipoksemi için risk yaratır.

Diğer Sistemler Üzerine Etkileri

Desfluranın kararlı durum konsantrasyonundaki artışla birlikte, istirahat sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve plazma norepinefrin seviyelerinde progresif bir artış vardır. Tonik sempatik çıkıştaki bu artışa rağmen kan basıncı sevofluran ve izoflurana benzer şekilde azalır. Ek olarak, desfluranın solunan konsantrasyonu, özellikle % 5 ile % 6'nın üzerindeki konsantrasyonlara yükseltildiğinde, sempatik sinir sisteminin önemli ölçüde

aktivasyonuna neden olarak hipertansiyon ve taşikardiye neden olabilir (44). Desfluran konsantrasyonunu artırmadan önce verilen yeterli opioid veya klonidin konsantrasyonlarının bu tepkileri hafiflettiği gösterilmiştir (37–39). Nöroendokrin aktivasyonunun kaynağı muhtemelen sempatik aktivasyonu başlatan hem üst hem de alt solunum yollarındaki reseptörlerden kaynaklanmaktadır (36).

Desfluran doz bağımlı olarak train-of-four (TOF) ve tetanik periferik sinir stimülasyonuna yanıtta azalmaya neden olur. Nefrotoksik etkilerine dair kanıt bulunmamaktadır. Hepatik perfüzyon, perioperatif dönemde korunduğu için karaciğer fonksiyon testleri desflurandan etkilenmez.

2.1.6. Total İntravenöz Anestezi (TİVA)

Genel anestezinin tek başına intravenöz ajanlarla sağlanması, TİVA olarak bilinir. TİVA propofolün farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve kısa etkili sentetik opioidlerin mevcudiyeti sonucunda son 20 yılda popüler hale gelmiştir (45). TİVA için birçok farklı iv anestezik ve analjezik farklı kombinasyon içinde kullanılabilir. En yaygın kullanım bir opioid, hipnoz ve amnezi sağlama olasılığı daha yüksek başka bir ilaçla kombine edilir. Örneğin cerrahi uyarana karşı remifentanil analjezi ve hemodinamik stabilite sağlarken propofol ise hipnoz, amnezi etkisiyle cerrahi için gerekli hasta uyumunu sağlar (6).

İnhalasyon anesteziklerinden vücutta olumsuz etkilenen birçok sistem vardır. Organ toksisitesi, doz bağımlı kardiyovasküler ve solunum depresyonu, SKA ve İKB doz bağımlı artış, hepatik ve renal toksisite gibi volatil anesteziklerle ilişkili olumsuzluklar vardır. Aynı zamanda ameliyathanede çalışan sağlık personeli için de kronik inhalasyon anestezik maruziyeti, maruz kalan personel için sağlık riski oluşturabilir. Sağlık personeli hastalara göre çok daha düşük konsantrasyonlarda maruz kalsa da, bu maruziyet uzun dönemler boyunca devam eder (46). Yapılacak cerrahi işlem de seçilecek olan anestezi yönteminde etkili bir faktördür. Örneğin kapalı devre sürekliliğinin sağlanamadığı cerrahi prosedürlerde sağlık personelinin maruziyetini artıracaktır. Bu gibi nedenlerden dolayı TİVA'ya olan ilgiyi artırmıştır.

TİVA'nın avantajları (10);

- Öksürük ve hıçkırık olmadan akıcı bir anestezi indüksiyonu
- Kısa kan-beyin bariyeri dengelenme süresine sahip iv anestezikler kullanıldığında anestezi derinliğinin kolay kontrolü

- Ajanların çoğunda, minimum rezidü anestezi etkisi ile hızlı derlenme
- Düşük post operatif bulantı kusma (POBK) insidansı
- Azalmış SKA, İKB ve CMRO₂ ile nörolojik cerrahi için ideal çalışma durumu ve propofol kullanımında serebral otonöregülasyon ve vasküler reaktivitenin korunması
- Minimal organ toksisitesi

2.1.7. TİVA'nın Farmokinetik Prensipleri

TİVA için infüzyon protokollerinin tasarımı yükleme dozunu ve idame infüzyon hızını tanımlayan iki önemli denkleme dayanmaktadır.

$$\text{Yükleme dozu} = V_d \times C_p$$

$$\text{İdame dozu} = C_p \times CI$$

V_d : Dağılım hacmi

C_p : Plazma ilaç konsantrasyonu

CI : Sistemik ilaç atılımı

Basit şekilde açıklanmaya çalışılsa da bu hesaplamaların belirli bir konsantrasyona ulaşmak için hataları bulunmaktadır. Öncelikle ilaçların etki alanı plazma değil beyindir ve biyofaz olarak adlandırılır. Biyofaza ulaşmak için uygulanan ilaç kandan beyine geçmelidir. Aynı zamanda ilaç diğer dokulara da geçmeye başlar. Bu nedenle gerekli etkiyi yaratmak için verilen yükleme dozu, ilk dağılım hacmine göre (genellikle kan) hesaplanamaz, biyofaz ile dengelendikten sonra dağıldığı görünür dağılım hacmi kullanılmalıdır. Bir iv ilaç bolus uygulandıktan sonra plazma konsantrasyonu üç farklı aşamada üssel bir düşüş izler. Hızlı bir başlangıç düşüşünün ardından düşme hızı yavaşlar ve nihayet sabit ama istikrarlı bir düşüş devam eder. Bu gözlemler, ilacın merkezi bir kompartman (V_1 olarak adlandırılır; bu esas olarak plazma) ve V_1 ile hızla dengelenen iki diğer kompartman; kas (V_2) ve daha az kan akışına sahip, ancak yağ ve kemik gibi ilacı absorbe etme kapasitesi büyük olan dokular (V_3) arasındaki dağılımı ile açıklanabilir. Merkezi kompartman(V_1), kan-beyin bariyerini ne kadar hızlı geçebildiğine bağlı olarak etki bölgesi ile dengelenecektir. Hız, ilacın fizikokimyasal özelliklerine, konsantrasyonunun ne kadar yüksek olduğuna ve membran taşıyıcı proteinler ve hatta hastanın genetik yapısı gibi faktörlere bağlı olacaktır. İlacın etkisi (beyin konsantrasyonu) merkezi kompartmandaki (V_1) konsantrasyona bağlı olacaktır ve bu aynı zamanda ilacın

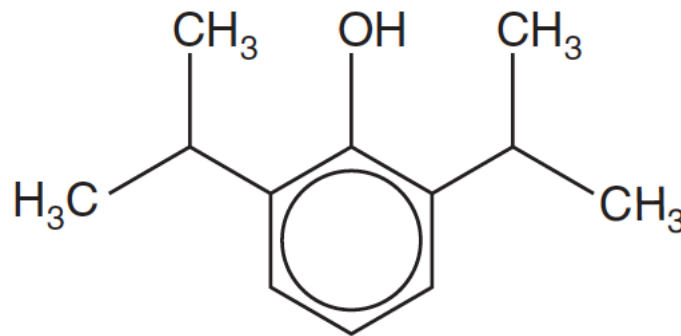
vücuttan nihayet atıldığı kompartmandır çünkü böbrekler, karaciğer ve akciğerlerle de dengeye gelir.

Bağlama duyarlı yarı zaman(Context sensitive half-time), bir ilacın kan plazma konsantrasyonunun, kararlı bir durumu (yani sabit bir plazma konsantrasyonu) sürdürmek için tasarlanmış bir infüzyonun durdurulmasından sonra yarı yarıya düşmesi için geçen süre olarak tanımlanır. Periferik kompartmanlar doygun hale geldikçe, ilaç etkisinin kesilmesinin, metabolizmaya ve merkezi bölmeden eliminasyona daha fazla bağlı olacağını görülecektir. Yarı sürenin genellikle infüzyon süresiyle artmasına neden olan budur (10,47).

TİVA manuel olarak uygulandığında, kullanılan ilaçların farmakokinetiğinin tam olarak anlaşılması gereklidir. Sabit bir infüzyon hızı, önceki uygulama hızına ve infüzyon süresine bağlı olarak konsantrasyonların artmasına, azalmasına veya stabil olmasına neden olarak, düşük veya aşırı doz riskine yol açabilir. Bir propofol infüzyonuna sabit bir hızda başlangıç bolus olmadan başlandığında, konsantrasyonlar çok yavaş yükselir ve birkaç saat sonra ancak kararlı duruma yakın koşullara ulaşır. Yükleme dozu verilmemişse, sabit infüzyon hızıyla uygulama başlangıçta yetersiz konsantrasyonlarla ilişkilendirilecektir. Öte yandan, sabit bir infüzyon hızında bir süre sonra konsantrasyonlar aşırı seviyelere yükselebilir. Benzer şekilde, infüzyon hızı düşürülürse, plazma konsantrasyonları yavaşça değişecektir (48).

2.1.8. Propofol

Propofol, fenolün basit bir türevi olan 2,6-diizopropilfenoldür. Oda sıcaklığında bir yağdır ve suda çözünmez. 1973’de keşfedilen (49) ve güncel formülasyonunun 1983’de klinik kullanıma giren ilaç anestezi indüksiyonu ve idamesinde, ameliyathane içi ve dışı sedasyonda ve yoğun bakımlarda sedasyonda sıklıkla kullanılmaktadır.



Şekil 2.3. Propofolün kimyasal yapısı (10)

İlk formülasyonunda cremofor isimli çözücü deterjan kullanılmış, fakat anafilaktoid reaksiyonlara yol açtığı için terkedilmiştir. Günümüzde ise %10 intralipid, soya yağı, %2,25 gliserol ve %1,2 yumurta lesitini içeren bir emülsiyon preparat halinde bulunur. Propofol emülsiyonu bakteriyel üreme için uygun bir besiyeri olup geçmişte iyatrojenik sepsisle ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden preparatlara bakteriyostatik etkili ajanlar (%0,005 EDTA, %0,025 metabisülfid, %0,1 benzil alkol) eklenmektedir.

Propofolün Farmakokinetiği

Lipid Çözünürlüğü: Propofol tıpta kullanılan lipid çözünürlüğü en yüksek ilaçlardan biridir. Yağ/su partiyon katsayısı 4700'dür. Bu yüksek partiyon katsayısı ilaç uygulandıktan kısa süre içerisinde etki etmesini sağlar.

Proteinlere Bağlanması: Propofol %98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerinin azaldığı durumlarda (karaciğer hastalığı, kanama) propofolün serbest fraksiyonu yükselecektir. Bu gibi durumlarda doz azatılması gerekir. Propofol yüksek oranda proteine bağlanmasına rağmen, yüksek bir hepatik ekstraksiyon oranına sahiptir. Propofolün toplan klirensi, hepatik kan akımından fazladır. Bu da ekstrahepatik metabolizma olduğunu gösterir.

Redistribisyon: Bir ilacın redistribisyon yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$), ilacın periferik kompartmanlara dağıtılırken merkezi kompartman konsantrasyonun %50 azalması için geçen süredir. Propofolün $t_{1/2\alpha}$ yaklaşık 1-2 dakikadır ve bolus enjeksiyondan sonra üç dört yarı ömür sonra ya da 3-8 dakika içerisinde etkisinin sona ereceğini gösterir. Bu süre ilacın farmakolojik etkilerinin sonlandırıldığı birincil süreçtir.

Metabolizma ve Eliminasyon: Bir ilacın terminal yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$), hem metabolizma hem de eliminasyon süreçleri için geçen süredir. Propofolün $t_{1/2\beta}$ yaklaşık 4-6 saattir. Hızlı plazma klirensi ve periferik dokulardan plazmaya yavaş propofol transferi, sürekli infüzyon alan hastalarda infüzyon bitiminde propofol konsantrasyonun hızla azalmasını açıklar. Uygulanan propofolün yaklaşık %60'ı para-hidroksillenir ardından iki hidroksil grubundan biri sülfat veya glukuronid ile konjuge edilir. Propofol metabolizmasının %60'ı karaciğerde %40'ı ise böbreklerde gerçekleşir.

Propofolün Farmakodinamiği

SSS etkilerini öncelikle ligand kapılı bir iyon kanalı olan γ aminobutirik asit A ($GABA_A$) reseptörü aracılığıyla gösterir (50). $GABA_A$ klor kanalına bağlıdır ve $GABA_A$

etkisi arttıkça postsinaptik membran hiperpolarize olur. Bu nedenle GABA_A inhibe edici bir nörotransmitter olarak görev alır. Propofol GABA_A'nın alt birimlerindeki spesifik aminoasit kalıntılarına bağlanır ve klor kanalının geçirgenliğini artırır.

Antikonvülzan etkinliği bulunan propofol bu etkiyi sedatif dozlarda yaratmaz (51). EEG üzerinde doz bağımlı etkinliğini vardır ve doz arttıkça EEG dalgalarının frekansında bir azalma, genliğinde (güç) artış olur. Dozun artırılmasına devam edildikçe EEG'de burst supresyon ve elektriksel hareketsizlik paterni görülür. Son olarak izoelektrik EEG'ye yol açar. İzoelektrik EEG hem CMRO₂'de hem de SKA'da büyük düşüş ile ilişkilidir ve bu nokta propofolün beyin koruması için kullanıldığı dozdur.

Propofolün spesifik antioksidan özellikleri vardır ve serbest radikal temizleyici olarak işlevinin, stroke ve travma gibi nörodejeneratif süreçler sırasında hasar önlemede rol oynadığı hipotezi ortaya atılmıştır (52). Programlanmış nöronal apoptoz (53) olasılığını azaltan eksitotoksik glutamat yollarının zayıflatılması (54) ve genel antienflamatuar etkileri (TNF- α 'nın azalması) dahil olmak üzere başka koruyucu mekanizmalar da öne sürülmüştür (55).

Propofol, bilinç kaybı için gerekli olandan üç ila dört kat daha yüksek konsantrasyonlarda ağrılı uyaranlara verilen hareket yanıtlarını bastırır. Sedatif propofol dozları önemli amneziye neden olabilir. Hem yatıştırıcı hem de hipnotik konsantrasyonlarda propofol, hava yolu tepkisini azaltmada etkilidir ve öksürük veya laringospazm insidansı büyük ölçüde azalır. Öte yandan propofol ile anestezi indüksiyonu sıklıkla miyoklonik hareketlere neden olur.

Propofol doz bağımlı olarak ventilatuar güdü, tidal hacim ve dakika ventilasyonunda azalma PaCO₂ artışa neden olur. Anestezi indüksiyonu esnasında 1-3mg/kg doz ile hastalar apneik hale gelir ve koruyucu hava yolu refleksleri deprese olur. Entübasyon sonrası hava yolu direnci, propofol indüksiyonu ile azalır. Bu etkisi propofolün potent bir bronkodilatör olmasına bağlıdır. Bronkodilatasyon hücre içi kalsiyum (Ca⁺²) homeostazına direkt etkisiyle ilişkilidir.

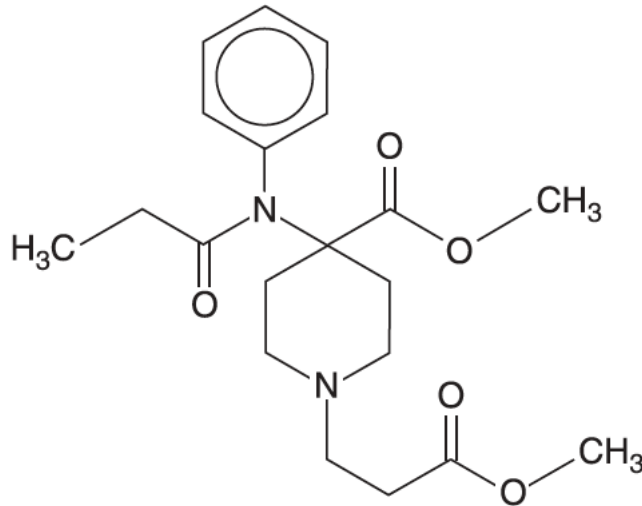
Propofol hem arteriolar hem de venöz sistemin vasküler direncini azaltarak hem ön yük hem de ard yükü düşürür. Aynı zamanda barostatik refleksi de köreltip taşikardiye engeller ve hipotansiyonu derinleştirir. Bu etki, düz kas üzerindeki doğrudan etkiler, miyokardiyum üzerindeki baskılayıcı etkiler ve hücre içi kalsiyum dengesini ve içeri akışını etkileyerek güçlendirilir (56). Bu nedenle propofolün hipotansif etkisi diğer iv

anesteziklerin eş değer dozlarından daha fazladır. Ayrıca propofolün supraventriküler taşikardileri de baskıladığı ve bunu kalbin iletim sistemi üzerindeki etkilerinin doğrudan bir sonucu olabileceği düşünülmüştür (57).

Propofolün subhipnotik dozlarda POBK insidansında düşüşe neden olduğuna dair birçok çalışma bulunmaktadır. Droperidol gibi dopamin D₂ reseptörleri içermemesine rağmen bu etkinin mekanizması bilinmemektedir (10). Yine subhipnotik dozlarda, introperatif histamin salınımına neden olan ilaçların kullanılmasına sonucunda ortaya çıkan postoperatif kaşıntı insidansını da azalttığı görülmüştür (58).

2.1.9. Remifentanil

Yaklaşık 200 yıl önce Alman kimyager Friedrich Sertürner, dünyanın en eski ilaçlarından olan afyonun özünden kararlı bir alkaloid kristali izole etti ve ona Yunan rüyalar tanrısı Morpheus'tan gelen morfin adını verdi. Bu modern opioid dünyasının ilk temel taşı oluşturdu (59,60). Remifentanil mü (μ) reseptör agonisti olan opioid analjeziktir. İnsanlarda kullanılabilen en yeni piperidin olan remifentanil ise, solunum dahil tüm klinik etkiler için hızlı başlangıcı/dengelenmesi açısından diğer güçlü opioidlerden farklıdır (61). Kullanım endikasyonları arasında anestezi indüksiyonu ve idamesi, hasta kontrollü analjezi (HKA), yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) sedasyon, tanısal prosedürler ve obstetrik doğum ağrısıdır. Klinik kullanıma sunulan en yeni opioid olan remifentanil morfinden 100-200 kat daha potenttir.



Şekil 2.4. Remifentanilin kimyasal yapısı (10)

Farmakodinamik olarak diğer fentanil türevlerine benzer, ancak hızlı metabolik inaktivasyon nedeniyle son derece kısa bir etki süresine sahiptir. Esas olarak iskelet kasında spesifik olmayan esterazlar tarafından hidrolize edilir ve ortaya çıkan asit metaboliti, bir opioid agonisti olarak yalnızca küçük aktiviteye sahiptir. Remifentanil, psödokolinesteraz için bir substrat değildir ve psödokolinesteraz eksikliği olan hastalarda dozun değiştirilmesine gerek yoktur. Redistribisyon yarı ömrü, diğer fentanil türevlerindekiyle benzerdir, ancak metabolizma her zaman klirens için baskın mekanizmadır. Esterazların remifentanili hidrolize etme kapasitesi muazzamdır ve toplam 2-3 L/dakika klerens ile sonuçlanır. Context-duyarlı yarı ömür, infüzyon süresine bakılmaksızın 5 dakikadan azdır. İnfüzyonlardan veya tekrarlanan boluslardan sonra esasen remifentanil birikimi olmaz.

Düşük dozlarda minimal hemodinamik değişiklikler yapsa da doz arttıkça bradikardi ve hipotansiyon yapma potansiyeli artar. CMRO₂ ve İKB'yi düşürür. Serebral perfüzyon ve serebral kan akımında minimal değişikliklere neden olur.

2.1.10. Monitörizasyon

Hasta genel anestezi (GA) durumuna girmeden birçok cerrahi prosedür mümkün olmazdı. Başarılı bir GA'nın hasta tarafından sergilenen temel özellikleri, hareket eksikliği, farkındalık eksikliği, ağırlı uyaranlara tepkisizlik ve cerrahi müdahaleyi hatırlamama ile geri döndürülebilir bir bilinç kaybıdır. Yetersiz GA, hatırlama ile intraoperatif farkındalığa (yetersiz doza bağlı olarak) veya uzun süreli iyileşmeye ve hasta için artmış postoperatif komplikasyon riskine (aşırı doz nedeniyle) yol açabilir (62). Yetersiz GA'ya katkıda bulunan önemli bir faktör, mevcut sınırlı bilinç düzeylerini değerlendirme yeteneğimizdir (63).

Genelde inhalasyon anestezisi uygulanan hastalarda 0.5 MAK konsantrasyon seviyesinde hastalarda farkındalığın oluşmayacağı kanısı vardır (64). Bazı hastalarda ise inhalasyon anestezisi yerine TIVA uygulanması daha uygun olur. Tahmini plazma ve etki bölgesi konsantrasyonlarını içeren total intravenöz infüzyon cihazları ile de anesteziik madde konsantrasyonu tahmin edilebilir (65). Bununla birlikte, akciğerlerdeki volatil anesteziik konsantrasyonunu ölçtüğümüz ve sadece intravenöz anesteziik ilaçların konsantrasyonunu simüle ettiğimiz için, cerrahi prosedür boyunca her zaman beyne hangi anesteziik konsantrasyonunun ulaştığını tam ve doğru olarak bilinmemektedir. Anesteziik gereksinimlerin, hastanın ilaç gereksinimlerindeki bireysel varyasyonlara ve spesifik bir

cerrahi prosedür sırasında ağrı uyarımının yoğunluğuna göre ayarlanamaması, hem volatil anestezi hem de intravenöz bazlı tekniklerle aşırı doza veya yetersiz doza yol açacaktır (64,66). Diğer bir deyişle volatil ve intravenöz bazlı anestezi cihazları ilaç etkisini değil, ilacın o anki uygulandığı yerdeki konsatrasyonunu ölçer veya tahmin eder.

Anestezi Derinliği

Uyanıklık ile genel anestezi altında beynin spontan elektrik aktivitesinde farklılıklar vardır. Bu genelde skalpe yapıştırılan elektrodlar sayesinde spontan elektriksel aktivite EEG ile kaydedilebilmektedir. EEG kortikal nöronlar tarafından üretilen eksitator ve inhibitör post sinaptik potansiyellerin bileşik sinaptik aktivitesini yansıtır. Daha yakın zamanlarda, EEG izleme, anestezi derinliğini tahmin etmenin bir yolu olarak kabul görmeye başlamıştır. İstatistiksel sinyal işleme teknikleri, EEG verilerinin bir grubunu alabilen ve gerçek zamanlı olarak bir "anestezik derinlik" tahmini gösterebilen biyomedikal cihazlar olarak geliştirilmiş ve somutlaştırılmıştır (67,68).

Tablo 2.1. EEG dalgaları ve frekans, amplitüd, üretim yerleri

EEG Dalgası	Frekans(Hz)	Amplitüd(mV)	Üretildiği Yer
α (Alfa)	8-13	20-60	Talamus
β (Beta)	13-30	2-20	Korteks
γ (Gama)	30-70	3-5	Talamus
δ (Delta)	0,5-4	20-200	Talamus
θ (Teta)	4-7	20-100	Hipokampus Neokorteks

En yaygın kullanılan iki işlenmiş EEG monitörü bispektral indeks (BİS) (Covidien, King of Prussia, PA) ve SedLine'dir (Masimo Irvine, CA). Bu cihazların çalışması benzerdir.

İşlenmiş EEG monitörleri tarafından kullanılan algoritmalar bazı istatistiksel ölçümleri kullanır. Bunlar (5);

- **Sıfır Geçiş Frekansı (SGF):** EEG voltajının saniyede sıfır voltaj düzeyini kaç kez geçtiğinin hesaplanmasıyla elde edilen, EEG'nin "ortalama" frekansının bir tahmini (69).
- **Burst Supresyon Oranı (BSO):** Derin anestezi dönemlerinde, EEG düşük voltaj veya hatta sıfır (izoelektrik) voltaj periyotları gösterebilir ve daha

yüksek voltaj aktivitesi patlamaları artık görülmez. Bastırılmış durumlar, EEG'nin en az 0.5 saniyelik bir süre boyunca 5 mV'den daha düşük bir voltaj sergilediği dönemler olarak tanımlanır ve BSR, bu zaman fraksiyonunun genel EEG kaydına oranı olarak tanımlanır.

- **Ortalama Güç Frekansı (OGF) ve Spektral Kenar Frekansı (SKF):** EEG sinyali, *Fast Fourier Transform* (70) kullanılarak bir frekans spektrumuna dönüştürülebilir ve bu, çeşitli frekanslarda mevcut olan sinyal gücü miktarını tanımlamayı mümkün kılar. OGF, sinyaldeki gücün yukarıda ve aşağıda olmak üzere iki eşit frekans bandına bölünebildiği frekanstır. SKF, toplam sinyal gücünün% 95'inin altında bulunabileceği frekanstır (71).
- **Beta (β) Güç oranı:** β dalga (11-20 Hz) aktivitesi miktarına kıyasla, EEG sinyalindeki β_2 (30-47 Hz) dalga aktivitesinin nispi miktarını tanımlar. Bu orandaki değişimler, hafif sedasyonun başlamasıyla ilişkili görünmektedir.
- **Bispektrum:** EEG sinyalinin frekans spektrumunun ikinci dereceden bir özelliği olan bispektrum, üç farklı frekanstaki sinyaller arasındaki benzerliği tanımlayarak anestezi derinliği hakkında yorum yapılmasına olanak sağlar.

BİS Monitörü

BİS anestezi ilaçların sedatif ve hipnotik etkilerini sayısal olarak değerlendirebilmek için 1992 yılında 'Aspect Medical Systems' tarafından tanıtılmıştır. BİS monitörünün ana bileşeni, hastanın alnından ölçülen tek kanallı EEG sinyalinden faz ilişkilerini değerlendiren bispektral analizdir. BİS dizini 0'dan 100'e kadar boyutsuz bir sayıdır (62,72).

Tablo 2.2. BİS değerleri ve anestezi derinlikleri

BİS Değeri	Anestezi Derinliği
86-100	Uyanık
65-85	Sedasyon için önerilen değerler
45-60	Genel anestezi için önerilen değerler
<40	Supresyon başlangıcına yakın
<20	Burst supresyonda artış
0	Kortikal sessizlik (izoelektrik EEG)

BİS monitörü çalışma prensibi olarak ilk önce EEG sinyali sayısallaştırır ve önceden işler. Bu aşamada artefakt tespiti ve kaldırılması için çeşitli algoritmalar uygulanır. En önemli artefakt kaynakları şunlardır: EKG, göz hareketleri/göz kırpma ve elektrik şebekesi parazitleridir. Ek olarak, BİS iki tür burst supresyon (BS) algılama içerir. İlk olarak, burst-supresyon oranı (BSO), izoelektrik EEG'nin son 60 saniyedeki kısmından tespit edilir, ikinci olarak, QUAZI-Supresyon, BSO algoritmasını etkileyebilecek güç şebekesi parazitleri sırasında BS modellerini tespit eder. Daha sonra, önceden işlenmiş veriler β -oranı parametresini hesaplamak için kullanılır. Aynı anda, ikinci parametre, eşzamanlı-hızlı-yavaş, bispektral analizden hesaplanır. 0,5–47 Hz arasındaki tüm spektral piklerin toplamı ile 40–47 Hz aralığındaki tüm spektral piklerin toplamı arasındaki oran olarak tanımlanır. Son olarak, tüm parametreler daha sonra BİS indeksini üreten ağırlıklandırma algoritmasını besler (62,73).

2.2. Clara Hücreleri

Clara hücreleri 1881 yılında Kölliker tarafından morfolojik olarak tanımlandı. 1937 yılında Max Clara, bronşial epitelde bulunan hücreler başlangıçta Clara hücreleri olarak adlandırıldı. Fakat günümüzde Club hücreleri (CCs) veya bronşial ekzokrin hücreler olarak biliniyorlar (74). CCs şekil olarak kübiktir ve bronşiyolar lümene bakan yüzeyleri şişkinlik gösterir; silyaları yoktur ve mukus salgılamazlar (75).

CCs, yetişkin akciğerinde üç ana işlevi yerine getirir. Birincisi, bronşiyolar epitelin ana salgı hücrelerini temsil ederler ve burada ekstrasellüler film tabakasına non-müsinöz sekretuar proteinlerle katkıda bulunurlar. İkincisi, CCs, akciğerdeki ksenobiyotik metabolizmanın ana bölgesini temsil eder. Son olarak, CCs, kararlı durumda

epitelin korunması ve hasar görmüş bronşiyolar epitelin yenilenmesi için bol miktarda öncü hücre havuzunu temsil eder (76).

İnsan vücudunda CCs akciğerlerin yanı sıra, gebe uterusunda, böbreklerde ve prostatta da bulunur (77,78).

2.2.1. CCs'den Salgılanan Proteinler

Clara hücrelerinden salgılanan proteinler orijinlerine, molekül ağırlıklarına ve biyolojik özelliklerine göre isimlendirilmişlerdir. Orijinlerine göre; human protein- 1, ürine protein-1, uteroglobulin, clara cell salgı proteini (CCSP), molekül ağırlığına göre; CC10, CC16, CC17 ve biyolojik özelliklerine göre; blastokinin, Clara hücresi fosfolipid bağlayıcı protein, poliklorlu bifenil bağlayıcı protein (PKB) olarak adlandırılmışlardır (4).

Clara Cell Protein (CC16)

Kütlesi 15.8 kDa'dur. CCs tarafından salgılanan şeker kalıntısı içermeyen bir homodimerdir; her birim kovalent bağlarla bağlanmış 70 amino asit kalıntısından oluşur. Proteazların etkisine, düşük sıcaklığa ve pH değişikliklerine dayanıklıdır. Nispeten düşük moleküler kütlesi nedeniyle proteinin böbrek distal tübüllerinde katabolize olduğu da gösterilmiştir.

CC16 proteininin koruyucu rolü fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Gözlemlere göre, eksikliği, akciğerlerin viral enfeksiyonlara ve oksidatif strese artan duyarlılığı ile ilişkilidir. CC16'nın serum konsantrasyonunun etiketlenmesi, çeşitli akut ve kronik akciğer hastalıklarında, akciğer hasarını göstermek için kullanılmıştır (79).

CC16, potansiyel immünsüpresif bir proteindir. CC16, fosfolipaz A₂ aktivitesini in vitro ve in vivo inhibe eder, bu da inflamatuvar tepkilerin hafifletilmesinde rol oynadığını düşündürmektedir (80). CC16 ayrıca interferon gama sinyallerinin feedback inhibisyonunun (81,82) yanı sıra proinflamatuvar uyarılara T_{helper}2 yanıtlarının modülasyonunda da rol oynadığı gösterilmiştir (83).

CC16, idiyopatik pulmoner fibroz, sarkoidoz, KOAH, astım, mesleki veya çevresel akciğer hasarı, bronşiolitis obliterans, kronik tütün kullanımı ve akut akciğer hasarı (AAH), akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) dahil olmak üzere birçok hastalık durumunda akciğer epitel hasarının potansiyel bir biyobelirtici olarak araştırılmıştır (84).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma, Fakülte Etik Kurul onayı ve hastalardan yazılı onam alındıktan sonra İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nakil Enstitüsü'nde hepatektomi cerrahisi uygulanacak karaciğer nakil vericisi ASA (American Society of Anesthesiologist) I-II, 18-65 yaş arasındaki toplam 78 hastada gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılacak ilaçlara alerjisi olan, akciğer hastalığı olan ve sigara kullanma öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmanın primer amacı inhalasyon anesteziklerinden sevofluran ve desfluranın akciğer epitel dokusu üzerindeki etkilerini gözlemlemektir. Bu amaçla CC16 protein plazma düzeyleri, inhalasyon anestezikleri kullanılan hastalar ile kontrol grubu olarak belirlenen TİVA grubu hastalar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca CC16 değerlerinin entübasyon öncesi, entübasyondan 1 saat sonra ve cerrahi sonundaki değişimleri gruplar arasında ve içerisinde ayrı ayrı değerlendirildi. Bunlara ek olarak gruplar arasında hemodinamik veriler, ekstübasyon, göz açma, derlenme, preop ve postop böbrek fonksiyon testleri de incelendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar üç gruba ayrıldı;

- Grup Kontrol (Grup K): İndüksiyon olarak 2 mg/kg propofol ve 1 µg/kg remifentanil ile yapıldıktan sonra entübasyon amacıyla rokuronyum 0,6 mg/kg uygulandı. Anestezi idamesi ilk 10 dk 10 mg/kg/sa, takip eden 10 dk 8 mg/kg/sa, daha sonra 6 mg/kg/sa propofol infüzyonu ve 3 µg/kg/sa remifentanil ile BİS değeri 40-60 arasında olacak şekilde ayarlandı. Hastalar FiO₂:0,4 olacak şekilde hava/O₂ karışımı ile solutuldu. Bu grupta inhalasyon anestezikleri kullanılmadı.
- Grup Sevofluran (Grup S): Anestezi 2 mg/kg propofol ve 1 µg/kg remifentanil ile yapıldıktan sonra entübasyon amacıyla rokuronyum 0,6 mg/kg verildi. Sevofluran konsantrasyonu % 1-2 arasında, BİS değeri 40-60 aralığında olacak ve FiO₂:0,4 olacak şekilde hava/O₂ karışımı ile solutuldu.
- Grup Desfluran (Grup D): İndüksiyonda 2 mg/kg propofol ve 1 µg/kg remifentanil ile yapıldıktan sonra entübasyon amacıyla rokuronyum 0,6 mg/kg verildi. Desfluran konsantrasyonu % 6-8 arasında, BİS değeri 40-60

aralığında olacak ve $FiO_2:0,4$ olacak şekilde hava/ O_2 karışımı karışımı ile solutuldu.

Her üç gruba da standart monitörizasyon (elektrokardiyografi, invaziv arter basıncı, periferik oksijen saturasyonu ve idrar çıkışı) uygulandı. İnvaziv arter basıncı dominant olmayan taraftan radyal arter kanülasyonu ile yapıldı. Anestezi cihazı ile tidal volüm 7-10 mL/kg, PEEP:5 cmH₂O, taze gaz akımı (TGA) 2 L/dk ve end-tidal CO₂ (EtCO₂) değeri 35-40 mmHg olacak şekilde solutuldu. Orogastrik kateter takılarak gastrik dekompresyon uygulanıp sonrasında serbest drenaja alındı. Hareket etme, yüz buruşturma gibi yüzeysel anestezi belirtisi veya BIS skoru >60 olduğunda sevofluran, desfluran veya propofol dozu artırıldı.

Her üç grupta da intraoperatif kan basıncı ve kalp atım hızı (KAH) preoperatif değerlerin $\pm$ % 20'si arasında tutulmaya çalışıldı. KAH'da 45 atım/dk'nın altındaki değerler bradikardi olarak kabul edilerek, gerektiğinde 0,5 mg atropin iv uygulandı. Ortalama arteriyel basınç 60 mmHg'nın altına veya bazal değerinin % 20'sinin altına düştüğünde iv kristalloid sıvı infüzyonu verildi, sevofluran, desfluran veya propofol dozları azaltıldı, gerektiğinde 5 dk aralıklarla düzeline kadar 5 mg iv efedrin uygulandı.

Olguların cinsiyeti, yaşı, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, ASA sınıflandırması, ısı, greft ağırlığı, toplam anestezi süresi, toplam cerrahi süresi kaydedildi. Operasyon sırasındaki toplam kanama miktarı, idrar miktarı (diseksiyon, rezeksiyon ve cerrahi sonunda) kaydedildi. Operasyon süresince verilen toplam sıvı miktarı ile bu sıvıların cinsi (kristalloid, kolloid, kan ve kan ürünleri) kaydedildi. Anestezik ajanlar (indüksiyon ve idamede kullanılan) ve diğer anestezik olmayan ek ilaçlar dozlarıyla birlikte kaydedildi. Operasyon boyunca kullanılan propofol ve inhalasyon anestezik miktarları toplamaları kaydedildi. Cerrahi boyunca olguların anestezi takip formlarına olgulara ait olan; KAH, sistolik arter basıncı(SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı(OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), EtCO₂, BIS değerleri 30 dakikada bir kaydedildi. Operasyon bitiminde hastaların göz açma, ekstübasyon ve derlenme süreleri ile toplam anestezik ajan tüketimleri kaydedildi.

Clara cell proteinini değerlendirilmesi amacı ile tüm hastalardan preoperatif, intraoperatif 1.saatte ve cerrahi işlem bitiminde anestezik ilaçlar sonlandırılarak kan örnekleri alındı. Tüm hastalardan alınan kan örnekleri 3500 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edilerek ayrılan serumlar polipropilen tüplere konulup analiz edilinceye kadar -80°C'de saklandı. Çalışma günü dondurulmuş numuneler oda ısısında çözündürülerek analize

hazır hale getirildi ve homojenizasyonun sağlanması açısından analiz öncesi vortekslendi. Human Clara Cell 16 düzeyleri ticari "enzyme linked immuno sorbent assay" (ELISA) kiti (Elabscience Biotechnology Co.,Ltd. China-Human ELISA Kit) ile İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarında ELISA yöntemi ile Biotek marka SYNERGY H1 model cihazda analiz edildi. Bu prosedüre göre kitin antikor kaplı mikroparka kuyucuklarına; 100 µl standart ve numune pipetlenerek 37°C’de 90 dakika inkübe edildi. İnkübasyon periyodu sırasında, örnekteki Clara Cell 16 kuyucuklardaki kaplanmış antikora bağlandı. İnkübasyon sonrası kuyucuklar boşaltıldı ve kuyucuklara 100 µl Biotinylated Detection Ab. antikor ekendi ve 37°C’de 60 dakika inkübe edildi. Mikroparkanın tüm kuyucukları 3 kez 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µl streptavidin-HRP ekendi ve 30 dakika 37°C’de inkübe edildi. İnkübasyon sonrası mikroparkanın tüm kuyucukları 5 kez 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kuyucuklara 90 µl TMB (Tetra Metil Benzidin) ekendi ve karanlıkta 15 dakika 37°C’de inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Numunelerin optik dansitesi mikroparka okuyucuda 450 nm’de okutuldu. Numunelerin konsantrasyonu, oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve sonuçlar pg/mL olarak verildi. Kitin ölçüm aralığı 62.5-4000 pg/mL; çalışma içi CV’si(varyasyon katsayısı) < 6% idi.

Power analizi: Bu çalışma için yapılan power analizinde I. Tip hata miktarı (alfa) 0.05, testin gücü (1-beta) 0.8, ve CC16 için etki büyüklüğü 0.65 iken bu test kullanılarak anlamlı bir fark bulunabilmesi için gerekli olan minimum örneklem büyüklüğü her bir grupta 25 olmak üzere toplamda 75 olarak bulundu. Bu nedenle çalışmamıza 78 hasta dahil edildi.

3.2. Verilerin Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi ve Tamhane’s T2 testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden

olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample t kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızın bulguları demografik veriler, CC16 düzeyleri ve hemodinamik ve diğer parametreler olmak üzere üç alt başlık altında toparlandı.

4.1. Demografik Bulgular

Her üç grupta da 26'şar hasta çalışmaya alındı. Ancak alınan kan örneklerinde hemoliz gelişmesi nedeniyle kontrol grubunda 6 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma yaşları 18 ile 54 arasında değişmekte olan, 40'ı (%55.6) erkek ve 32'si (%44.4) kadın olmak üzere toplam 72 olgu dahil edildi. Olguların yaşları ortalaması 29.99 ± 9.6 yıldır. Çalışma 26'sı (%36.1) sevofluran, 26'sı (%36.1) desfluran ve 20'si (%27.8) kontrol olmak üzere üç grup atında incelenmiştir.

Tablo 4.1. Demografik özelliklerin dağılımı

		Min-Max (Medyan) (n=72)	Ort $\pm$ SS (%)
Yaş(yıl)		18-54 (28)	29,99 $\pm$ 9,16
Boy(cm)		150-189 (170)	168,08 $\pm$ 9,71
Kilo(kg)		40-103 (68)	67,06 $\pm$ 11,68
VKI* (kg/m ²)		15,82-31,65 (23,65)	23,71 $\pm$ 3,6
Cinsiyet	Erkek	40	55,6
	Kadın	32	44,4
Sigara kullanım durumu	İçmiyor	72	100
	İçiyor	-	-
ASA	1	63	87,5
	2	9	12,5

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 4.2. Gruplar arasında demografik özelliklerin değerlendirilmesi

	Sevofluran	Desfluran	Kontrol	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş_(yıl)	27,96±8,6	27,73±7,85	35,55±9,48	¹ 0,005*
Boy_(cm)	167,31±9,18	166,65±10,89	170,95±8,55	¹ 0,294
Kilo_(kg)	63,85±10,6	68,65±13,67	69,15±9,71	¹ 0,215
VKİ_(kg/m2)	22,83±3,52	24,69±4,32	23,6±2,27	¹ 0,173
	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet				
Erkek	14 (%53,8)	12 (%46,2)	14 (%70)	² 0,266
Kadın	12 (%46,2)	14 (%53,8)	6 (%30)	
ASA				
1	23 (%88,5)	26 (%100)	14 (%70)	³ 0,005*
2	3 (%11,5)	0 (%0)	6 (%30)	

¹Oneway Anova Test²Ki-Kare Test³Fisher Freeman Halton Test

*p<0,05

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,005). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun yaş ortalamaları, sevofluran ve desflurane gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p₁=0,011; p₂=0,009). Sevofluran ve desfluran grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında boy, kilo ve VKİ parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında ASA skorları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,005). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; desflurane grubunun ASA skoru 1 olma oranı (%100), kontrol grubundan (%70) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,004). Diğer gruplar arasında ASA skorları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

4.2. CC16 Düzeyleri ile İlgili Bulgular

CC16 düzeylerinin gruplar arasında ve kan örneklerinin alındığı dönemlere göre grup içerisinde karşılaştırmaları Tablo 4.3 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Gruplar arasında ve içinde CC16 düzeylerinin değerlendirilmesi

		Sevoflurane	Desflurane	Kontrol	p ¹
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
CC16	Giriş	2397,04±925,3	2638,5±705,37	3076,24±626,94	0,016*
	1.saat	2235,72±874,74	2566,19±740,32	3025,57±585,11	0,003*
	Bitiş	1839,48±791,73	2218,49±787,05	2571,98±676,59	0,007*
	Giriş-1.saat p ²	0,054	0,465	0,631	
	Giriş-Bitiş p ²	0,000*	0,010*	0,000*	

¹Oneway Anova Test

²Paired Samples t Test

*p<0.05

Gruplar arasında giriş CC16 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,016). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; sevofluran grubunun giriş CC16 değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,012). Diğer gruplar arasında giriş CC16 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

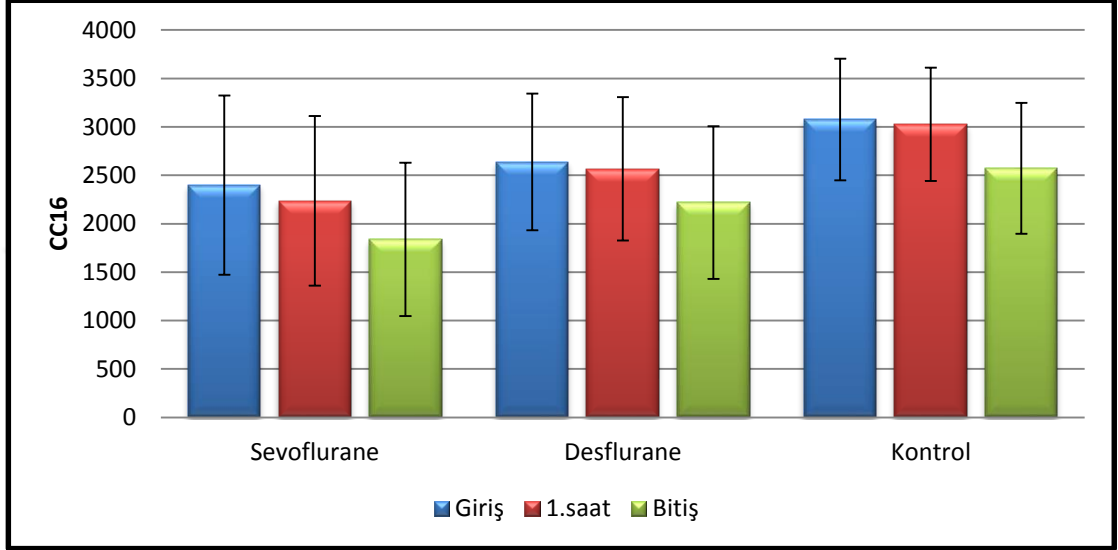
Gruplar arasında 1.saat CC16 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,003). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; sevofluran grubunun 1.saat CC16 değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,002). Diğer gruplar arasında 1.saat CC16 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında bitiş CC16 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,007). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; sevofluran grubunun bitiş CC16 değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,005). Diğer gruplar arasında bitiş CC16 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Sevofluran grubunda; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat CC16 değerlerinde anlamlı değişim görülmezken (p>0,05), bitiş CC16 değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000).

Desflurane grubunda; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat CC16 değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p>0,05$), bitiş CC16 değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$).

Kontrol grubunda; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat CC16 değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p>0,05$), bitiş CC16 değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$).



Şekil 4.1. CC16 düzeylerinin gruplar arası ve içinde dağılımı

Gruplarda ayrı ayrı erkekler ve kadınlar arasında ve içinde CC16 düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Gruplarda ayrı ayrı erkekler ve kadınlar arasında ve içinde CC16 düzeylerinin değerlendirilmesi

Grup	Cinsiyet	CC16			<i>Giriş-1.saat p²</i>	<i>Giriş-Bitiş p²</i>
		Giriş	1.saat	Bitiş		
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
Sevofluran	Erkek	2532,69±993,25	2509,68±911,53	2085,97±896,41	0,852	0,015*
	Kadın	2238,77±853,93	1916,1±741,68	1551,91±554,49	0,002*	0,001*
	p ¹	0,431	0,084	0,077		
Desfluran	Erkek	2842,62±727,5	2839,07±612,05	2565±615,41	0,982	0,230
	Kadın	2463,54±661,49	2332,29±780,62	1921,48±815,43	0,311	0,022*
	p ¹	0,177	0,081	0,035*		
Kontrol	Erkek	3308,85±550,92	3233,47±355,4	2823,92±457,26	0,486	0,001*
	Kadın	2533,47±446,61	2540,47±754,4	1984,14±776,87	0,980	0,086
	p ¹	0,007*	0,011*	0,007*		

¹Student t Test

²Paired Samples t Test * $p<0.05$

Sevofluran grubunda; Erkekler ve kadınlar arasında giriş, 1.saat ve bitiş CC16 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Erkeklerde; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat CC16 değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p>0.05$), bitiş CC16 değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$).

Kadınlarda; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat ve bitiş CC16 değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p_1=0.002$; $p_2=0.001$).

Desfluran grubunda; erkekler ve kadınlar arasında giriş ve 1.saat CC16 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Erkeklerin bitiş CC16 değerleri, kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.035$).

Erkeklerde; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat ve bitiş CC16 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Kadınlarda; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat CC16 değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p>0.05$), bitiş CC16 değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.022$).

Kontrol grubunda; erkeklerin giriş CC16 değerleri, kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.007$).

Erkeklerin 1.saat CC16 değerleri, kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.011$).

Erkeklerin bitiş CC16 değerleri, kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.007$).

Erkeklerde; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat CC16 değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p>0.05$), bitiş CC16 değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$).

Kadınlarda; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat ve bitiş CC16 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Gruplarda ayrı ayrı anestezi ajan ve anestezi süresi parametreleri ile CC16 düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.5.'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Gruplarda ayrı ayrı anestezi ajan ve anestezi süresi parametreleri ile CC16 giriş, 1.saat ve bitiş düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Grup	CC16	Anestezi ajan		Anestezi süresi	
		r	p	r	p
Sevofluran	Giriş	-0,15	0,466	0,084	0,683
	1.saat	-0,008	0,969	0,236	0,246
	Bitiş	0,186	0,362	0,363	0,068
Desfluran	Giriş	0,142	0,488	0,156	0,446
	1.saat	0,092	0,655	0,181	0,376
	Bitiş	-0,054	0,793	0,219	0,283
Kontrol	Giriş	-	-	0,324	0,164
	1.saat	-	-	0,114	0,631
	Bitiş	-	-	0,079	0,740

Pearson Korelasyon Analizi

Sevofluran grubunda; anestezi ajan ile giriş, 1.saat ve bitiş CC16 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Anestezi süresi ile giriş, 1.saat ve bitiş CC16 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Desfluran grubunda; anestezi ajan ile giriş, 1.saat ve bitiş CC16 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Anestezi süresi ile giriş, 1.saat ve bitiş CC16 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda; anestezi süresi ile giriş, 1.saat ve bitiş CC16 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup içerisinde BIS değerleri ile CC16 düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Gruplarda ayrı ayrı BİS ile CC16 giriş, 1.saat ve bitiş düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Grup	CC16	BİS	
		r	p
Sevoflurane	Giriş	0,166	0,419
	1.saat	0,006	0,976
	Bitiş	-0,17	0,408
Desflurane	Giriş	-0,348	0,081
	1.saat	-0,239	0,241
	Bitiş	-0,124	0,545
Kontrol	Giriş	-0,04	0,868
	1.saat	-0,101	0,673
	Bitiş	0,005	0,983

Pearson Korelasyon Analizi

Sevofluran grubunda; BİS ile giriş, 1.saat ve bitiş CC16 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Desfluran grubunda; BİS ile giriş, 1.saat ve bitiş CC16 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda; BİS ile giriş, 1.saat ve bitiş CC16 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup içerisinde ASA skorları ile CC16 düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Gruplarda ayrı ayrı ASA skorları arasında ve içinde CC16 düzeylerinin değerlendirilmesi

Grup	ASA	CC16			Giriş-1.saat p ²	Giriş-Bitiş p ²
		Giriş	1.saat	Bitiş		
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
Sevofluran	1	2397,09±934,72	2207,1±891	1793,11±769,85	0,033*	0,000*
	2	2396,64±1044,74	2455,17±866,18	2194,98±1049,67	0,846	0,491
	p ¹	0,999	0,653	0,419		
Desfluran	1	2638,5±705,37	2566,19±740,32	2218,49±787,05	0,465	0,010*
	2	-	-	-	-	-
	p ¹	-	-	-		
Kontrol	1	3058,4±728,38	2985,5±675,07	2470,59±757,71	0,598	0,000*
	2	3117,85±333,53	3119,06±317,96	2808,56±388,4	0,994	0,161
	p ¹	0,852	0,652	0,319		

¹Student t Test

²Paired Samples t Test

*p<0.05

Sevofluran grubunda; ASA skorları arasında giriş, 1.saat ve bitiş CC16 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

ASA skoru 1 olanlarda; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat ve bitiş CC16 değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p₁=0,033; p₂=0,000).

ASA skoru 2 olanlarda; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat ve bitiş CC16 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0,05).

Desfluran grubunda, ASA skoru 1 olanlarda; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat CC16 değerlerinde anlamlı değişim görülmezken (p>0,05), bitiş CC16 değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,010).

Kontrol grubunda; ASA skorları arasında giriş, 1.saat ve bitiş CC16 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

ASA skoru 1 olanlarda; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat CC16 değerlerinde anlamlı değişim görülmezken (p>0,05), bitiş CC16 değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000).

ASA skoru 2 olanlarda; giriş CC16 değerlerine göre 1.saat ve bitiş CC16 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0,05).

Gruplar içerisinde yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri ile CC16 düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.8.'de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Gruplarda ayrı ayrı CC16 giriş, 1.saat ve bitiş ile yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Grup		CC16					
		Giriş		1.saat		Bitiş	
		r	p	r	p	r	p
Sevofluran	Yaş_(yıl)	0,377	0,058	0,319	0,113	0,368	0,065
	Boy_(cm)	0,166	0,417	0,255	0,209	0,188	0,358
	Kilo_(kg)	0,122	0,552	0,200	0,328	0,211	0,301
	VKİ_(kg/m2)	-0,011	0,959	0,006	0,978	0,069	0,738
Desfluran	Yaş_(yıl)	0,373	0,061	0,220	0,280	0,240	0,239
	Boy_(cm)	0,122	0,552	0,277	0,170	0,328	0,102
	Kilo_(kg)	0,318	0,113	0,288	0,154	0,102	0,619
	VKİ_(kg/m2)	0,235	0,247	0,106	0,606	-0,146	0,476
Kontrol	Yaş_(yıl)	0,527	0,017*	0,432	0,057	0,506	0,023*
	Boy_(cm)	0,438	0,054	0,391	0,088	0,518	0,019*
	Kilo_(kg)	0,729	0,000*	0,666	0,001*	0,699	0,001*
	VKİ_(kg/m2)	0,625	0,003*	0,582	0,007*	0,500	0,025*
Pearson Korelasyon Analizi		*p<0,05					

Sevofluran grubunda; giriş CC16 ile yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

1.saat CC16 ile yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Bitiş CC16 ile yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Desfluran grubunda; giriş CC16 ile yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

1.saat CC16 ile yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Bitiş CC16 ile yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda; giriş CC16 ile yaş değerleri arasında pozitif yönlü, %52.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,017$).

Giriş CC16 ile kilo değerleri arasında pozitif yönlü, %72.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,000$).

Giriş CC16 ile VKİ değerleri arasında pozitif yönlü, %62.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,003$).

Giriş CC16 ile boy değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

1.saat CC16 ile kilo değerleri arasında pozitif yönlü, %66.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,001$).

1.saat CC16 ile VKİ değerleri arasında pozitif yönlü, %52.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,007$).

1.saat CC16 ile yaş ve boy değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Bitiş CC16 ile yaş değerleri arasında pozitif yönlü, %50.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,023$).

Bitiş CC16 ile boy değerleri arasında pozitif yönlü, %51.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,019$).

Bitiş CC16 ile kilo değerleri arasında pozitif yönlü, %69.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,001$).

Bitiş CC16 ile VKİ değerleri arasında pozitif yönlü, %50 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,025$).

4.3. Hemodinamik ve Diğer Parametrelere Ait Bulgular

Operasyon verilerine ilişkin bilgiler Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Operasyon verilerine ilişkin bilgiler

	Min-Max(Medyan)	Ort±SS
İndüksiyon propofol (mg)	140-200 (200)	191,32±18,39
İndüksiyon fentanil (µg)	75-200 (100)	121,53±27,61
İndüksiyon roküronyum (mg)	50-100 (100)	85,9±16,52
Anestezi süresi(dk)	270-770 (379)	396,07±82,59
Cerrahi süre(dk)	228-722 (343,5)	359,31±81,5
Graft volüm(g)	200-980 (662,5)	624,85±209,39
Kristalloid miktarı(mL)	1500-8000 (2500)	2677,08±910,69
Toplam idrar miktarı(mL)	335-2700 (1060)	1128,96±532,93

Olguların indüksiyon propofol değerleri 140 ile 200 mg arasında değişmekte olup, ortalaması 191.32±18.39 mg ve medyanı 200 mg'dır. İndüksiyon fentanil değerleri 75 ile 200 µg arasında değişmekte olup, ortalaması 121.53±27.61 µg ve medyanı 100 µg'dır. İndüksiyon roküronyum değerleri 50 ile 100 mg arasında değişmekte olup, ortalaması 85.9±16.52 mg ve medyanı 100 mg'dır.

Anestezi süreleri 270 ile 770 dk arasında değişmekte olup, ortalaması 396.07±82.59 dk ve medyanı 379 dk'dır. Cerrahi süreleri 228 ile 722 dk arasında değişmekte olup, ortalaması 359.31±81.5 dk ve medyanı 343.5 dk'dır.

Graft volüm değerleri 200 ile 980 g arasında değişmekte olup, ortalaması 624.85±209.39 g ve medyanı 662,5 g'dır.

Kristalloid değerleri 1500 ile 8000 mL arasında değişmekte olup, ortalaması 2677.08±910.69 mL ve medyanı 2500 mL'dir.

Toplam idrar miktarı değerleri 335 ile 2700 mL arasında değişmekte olup, ortalaması 128.96±532.93 mL ve medyanı 1060 mL'dir.

Hemodinamik parametreler ve EtCO₂, BIS ve sıcaklık parametrelerine ilişkin bilgiler Tablo 4.10.'da sunulmuştur.

Tablo 4.10. KAH, SAB, DAB, OAB, EtCO₂, BİS ve sıcaklık parametrelerine ilişkin bilgiler

	Min-Max	Ort±SS
KAH _(atım/dk)	62,38-106	86,38±10,01
SAB _(mmHg)	80,67-130,07	101,55±10,21
DAB _(mmHg)	46,4-84,8	63,36±7,41
OAB _(mmHg)	60,63-100,7	76,74±8,55
EtCO₂ _(mmHg)	31,89-47,31	37,34±3,56
BİS	21,2-56,17	37,18±8,26
Sıcaklık _(°C)	33,52-37,06	36,09±0,55

Olguların KAH değerleri 62.38 ile 106 atım/dk arasında değişmekte olup, ortalaması 86.38±10.01 atım/dk'dır. SAB değerleri 80.67 ile 130.07 mmHg arasında değişmekte olup, ortalaması 101.55±10.21mmHg'dır. DAB değerleri 46.8 ile 84.8 mmHg arasında değişmekte olup, ortalaması 63.36±7.41mmHg'dır. OAB değerleri 60.63 ile 100.7 mmHg arasında değişmekte olup, ortalaması 76.74±8.55 mmHg'dır. EtCO₂ değerleri 31.89 ile 47.31 mmHg arasında değişmekte olup, ortalaması 37.34±3.56mmHg'dır. BİS değerleri 21.2 ile 56.17 arasında değişmekte olup, ortalaması 37.18±8.26'dır. Sıcaklık değerleri 33.52 ile 37.06°C arasında değişmekte olup, ortalaması 36.09±0.55 °C'dir.

Preop ve postop kan üre azotu (BUN) ve kreatin parametrelerine ait bilgiler Tablo 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.11. BUN ve kreatin düzeylerine ilişkin bilgiler

		Min-Max (Medyan)	Ort±SS
BUN	Preop _(mg/dL)	8,14-23,72 (11,625)	12,84±3,93
	Postop _(mg/dL)	6,87-22,08 (10,485)	10,98±2,67
Kreatin	Preop _(mg/dL)	0,56-1,31 (0,81)	0,85±0,16
	Postop _(mg/dL)	0,56-1,24 (0,815)	0,83±0,14

Olguların preop BUN değerleri 8,14 ile 23,72 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalaması 12,84±3,93 mg/dL ve medyanı 11,625 mg/dL'dir. Postop BUN değerleri 6,87 ile 22,08 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalaması 10,98±2,67 mg/dL ve medyanı

10,485 mg/dL'dir. Preop kreatin değerleri 0,56 ile 1,31 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalaması $0,85 \pm 0,16$ mg/dL ve medyanı 0,81 mg/dL'dir. Postop kreatin değerleri 0,56 ile 1,24 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalaması $0,83 \pm 0,14$ mg/dL ve medyanı 0,815 mg/dL'dir.

Gruplar arasında operasyon verilerine ilişkin bilgiler Tablo 4.12'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Gruplar arasında operasyon verilerinin değerlendirilmesi

	Sevofluran	Desfluran	Kontrol	P
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
İndüksiyon propofol (mg)	190,96±17,89 (200)	194,23±16,29 (200)	188±21,67 (200)	¹ 0,492
İndüksiyon fentanil (µg)	120,19±30,84 (100)	111,54±21,48 (100)	136,25±24,97 (150)	¹ 0,008*
İndüksiyon roküronyum (mg)	80±18,44 (80)	88,08±15,3 (100)	90,75±13,6 (100)	¹ 0,096
Anestezi süresi (dk)	395,88±92,62 (379)	373,04±65,16 (362,5)	426,25±83,23 (407,5)	¹ 0,074
Cerrahi süre (dk)	357,27±91,61 (343,5)	340,96±64,86 (338,5)	385,8±83,89 (371,5)	¹ 0,184
Greft volüm (g)	647,23±185,68 (700)	566,92±235,33 (635)	671,05±195,16 (656)	² 0,198

¹Kruskal Wallis Test

²Oneway Anova Test

*p<0,05

Gruplar arasında indüksiyon fentanil değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,008). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; desfluran grubunun indüksiyon fentanil değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,007). Diğer gruplar arasında indüksiyon fentanil değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında indüksiyon propofol, indüksiyon roküronyum, anestezi süresi, cerrahi süresi ve greft volüm parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında kristalloid miktarı ve toplam idrar miktarı değerlendirmesi Tablo 4.13.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Gruplar arasında kristalloid ve toplam idrar miktarı parametrelerinin değerlendirilmesi

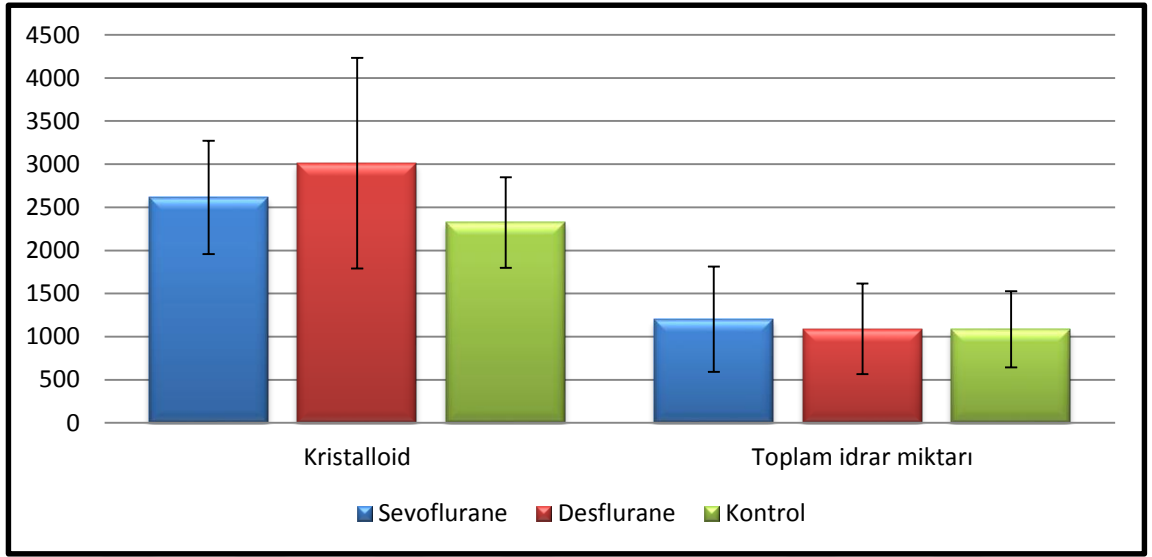
	Sevofluran	Desfluran	Kontrol	P
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Kristalloid (mL)	2615,38±656,47 (2400)	3011,54±1221,91 (3000)	2322,5±526,28 (2150)	0,047*
İdrar miktarı (mL)	1201,92±612,16 (1190)	1090,38±524,08 (950)	1084,25±442,06 (1100)	0,689

Kruskal Wallis Test

*p<0.05

Gruplar arasında kristalloid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,047$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; desfluran grubunun kristalloid değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,040$). Diğer gruplar arasında kristalloid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında toplam idrar miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 4.2. Kristalloid miktarı ve toplam idrar miktarının gruplara göre dağılımı

Gruplar arasında hemodinamik parametreler ve EtCO₂, BİS ve sıcaklık parametrelerine ilişkin bilgiler tablo 4.14.'de sunuldu.

Tablo 4.14. Gruplar arasında KAH, SAB, DAB, OAB, EtCO₂, BİS ve sıcaklık parametrelerinin değerlendirilmesi

	Sevofluran	Desfluran	Kontrol	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
KAH_(atım/dk)	88,31±9,39	89,53±8,83	79,79±9,56	0,001*
SAB_(mmHg)	97,62±8,37	100,1±8,7	108,53±11,06	0,001*
DAB_(mmHg)	61,33±6,39	61,52±6,18	68,38±8,01	0,001*
OAB_(mmHg)	73,35±6,81	75,12±6,74	83,26±9,4	0,000*
EtCO₂(mmHg)	37,64±3,02	38,29±4,47	35,7±2,24	0,042*
BİS	40,07±7,56	36,61±7,01	34,16±9,68	0,048*
Sıcaklık(°C)	36,16±0,43	36,21±0,7	35,82±0,36	0,034*

Oneway Anova Test

* $p<0,05$

Gruplar arasında KAH ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,001$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubunun kalp atım hızı ortalamaları, sevofluran ve desfluran gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1=0,008$; $p_2=0,002$). Sevofluran ve desfluran grupları arasında KAH ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında SAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,001$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubunun SAB ortalamaları, sevofluran ve desfluran gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1=0,001$; $p_2=0,009$). Sevofluran ve desfluran grupları arasında SAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında DAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,001$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubunun DAB ortalamaları, sevofluran ve desfluran gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1=0,002$; $p_2=0,003$). Sevofluran ve desfluran grupları arasında DAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında OAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubunun OAB ortalamaları, sevofluran ve desfluran gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1=0,000$; $p_2=0,002$). Sevofluran ve desfluran grupları arasında OAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında EtCO₂ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,042$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubunun EtCO₂ ortalamaları, sevofluran ve desfluran gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1=0,048$; $p_2=0,043$). Sevofluran ve desfluran grupları arasında EtCO₂ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında BİS ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,048$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda;

kontrol grubunun BİS ortalamaları, sevofluran grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,041). Diğer gruplar arasında BİS ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında sıcaklık ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,034). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubunun sıcaklık ortalamaları, desfluran grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,039). Diğer gruplar arasında sıcaklık ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Gruplar arasında ve içinde BUN ve kreatin parametrelerinin değerlendirmesi Tablo 4.15.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Gruplar arasında ve içinde BUN ve kreatinin parametrelerinin değerlendirilmesi

		Sevoflurane	Desflurane	Kontrol	p ¹
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
BUN	Preop(mg/dL)	12,52±3,47	13,4±4,69	12,54±3,52	0,674
	Postop(mg/dL)	11,05±2,89	10,85±2,09	11,06±3,15	0,953
	Preop/Postop p²	0,014*	0,000*	0,034*	
Kreatinin	Preop(mg/dL)	0,86±0,16	0,84±0,15	0,83±0,17	0,828
	Postop(mg/dL)	0,85±0,14	0,85±0,12	0,79±0,17	0,253
	Preop/Postop p²	0,550	0,786	0,132	

¹Oneway Anova Test

²Paired Samples t Test

*p<0,05

Gruplar arasında preop ve postop BUN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Sevofluran grubunda; preop BUN değerlerine göre postop BUN değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,014).

Desfluran grubunda; preop BUN değerlerine göre postop BUN değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000).

Kontrol grubunda; preop BUN değerlerine göre postop BUN değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,034).

Gruplar arasında preop ve postop kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Sevofluran grubunda; preop kreatinin değerlerine göre postop kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Desfluran grubunda; preop kreatinin değerlerine göre postop kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Kontrol grubunda; preop kreatinin değerlerine göre postop kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Gruplar arasında ekstübasyon, göz açma ve derlenme süreleri Tablo 4.16.'da sunulmuştur.

Tablo 4.16. Gruplar arasında göz açma, ekstübasyon ve derlenme parametrelerinin değerlendirilmesi

	Sevofluran	Desfluran	Kontrol	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Göz açma_(dk)	6,5±6,57	10±3,54	6±7,01	0,0352*
Ekstübasyon_(dk)	9,5±6,54	6±4,41	10,5±8,85	0,0195*
Derlenme_(dk)	19±8,27	17,5±6,21	20±19,10	0,9761

Kruskal Wallis Test * $p<0,05$

Gruplar arasında göz açma sürelerinin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,0352$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; desfluran grubunun göz açma süresi ortalamaları, sevofluran ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,0275$). Diğer gruplar arasında göz açma süresi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında ekstübasyon sürelerinin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,0195$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; desfluran grubunun ekstübasyon süresi ortalamaları, sevofluran ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,0231$). Diğer gruplar arasında ekstübasyon süresi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında derlenme süreleri ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Genel anestezi de amaç, ağrı ve bilinç kaybının yanı sıra, reflekslerin baskılanması ve kas gevşemesinin sağlanmasıdır. Bunun yanı sıra ideal bir anestezi uygulaması, organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına zarar vermeden uygun cerrahi ortam ile birlikte, hemodinamik dengeyi sürdürmeli, kısa sürede, güvenli ve kaliteli bir derlenme dönemi sağlamalıdır. Genel anestezi idamesinde en çok kullanılan inhalasyon ajanları olan sevofluran ve desfluranın düşük doku ve kan çözünürlükleri, hızlı indüksiyon ve derlenme sağlamaları bu ajanlara üstünlük sağlamaktadır. İnhalasyon anesteziklerin alınımında ve eliminasyonunda en önemli rolü alveoller oynar. İnhalasyon ajanlarının hemen hepsi yüksek dozlarda toksiktir. Klinikte kullanılan dozlarda gerçek organ toksisitesi nadir olarak ortaya çıkabilir. Bu durum çoğunlukla geri dönüşümlü olurken nadiren fatal sonuçlanabilir (9). Tüm inhalasyon anestezikleri, organ fonksiyonlarını değişik derecelerde etkilemektedirler. Bu etkiler anestezi ajana bağlı olabildiği gibi, anestezi den kaynaklanan fizyolojik değişikliklere de bağlı olabilir.

Literatürde, akciğerde birçok hastalık durumunda akciğer epitel hasarının potansiyel bir biyobelirteci olarak clara hücre proteininin değerlendirildiği çalışmalar bulunmakla birlikte inhalasyon anesteziklerinin clara hücre proteini üzerine etkisini araştıran herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Çalışmamızda donör hepatektomi operasyonu geçirecek hastalarda sevofluran ile desfluranın akciğer üzerine olan etkilerini serumda clara hücre proteini konsantrasyonunu ölçerek karşılaştırmayı amaçladık.

CC16'nın tam işlevi bilinmemekle birlikte, solunum yollarının enflamasyonun azaltılmasında rol oynadığına inanılmaktadır. Enflamasyonla olan ilişkisi nedeniyle CC16, astım hastalığının etyolojisi ile ilgili çalışmada bir biyobelirteç olarak önerilmiştir (85). CC16 ağırlıklı olarak insanların solunum bronşiyollerinde bulunan siliyer olmayan bronşiyolar clara hücreleri tarafından salgılanan küçük bir proteindir. CC16, akciğer için benzersiz olan clara hücreleri tarafından insan solunum epitelinde yüksek seviyelerde, büyük ve küçük bronşların ve bronşiyollerin siliyer olmayan sütun hücrelerinde salgılanır. CC16, nazal mukozal epitel hücreleri, erkek ürogenital sistem, endometriyum, fetal akciğer ve böbrek, amniyotik sıvı ve kadın ürogenital kanalında tarafından üretilir. Bronkoalveolar lavaj sıvısı (BAL) CC16 seviyeleri ile serum CC16 seviyeleri arasında önemli bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir. Akciğerler dışındaki organlarda

üretilmesine rağmen, bazı araştırmacılar serum CC16 seviyelerinin alt solunum yolundaki CC16 seviyelerini yansıttığını bildirmiştir.

CC16'nın akciğerdeki kesin fizyolojik işlevi bilinmemektedir, ancak solunum yollarının enflamasyonunu azalttığına ve solunum yolunun oksidatif stresten korunmasında rol oynadığına inanılmaktadır. CC16'nın sentezi ve salgılanmasında, bireyler arası farklılık görülmektedir. Bazı maruziyet veya etkilenmeler serum CC16 seviyelerinin değerini düşürebilir. Cinsiyetin serum CC16 seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir. VKİ'nin serum CC16'dan bağımsız olduğunu bildirilmiştir. Hiperlipidemi ile obezite ve serum CC16 arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Yaş ile birlikte, serum CC16 seviyelerinin (glomerüler filtrasyon hızında yaşa bağlı düşüşlerle ve akciğerde spesifik olmayan bozulma ile ilişkili) arttığı bildirilmiştir. Çocuklarda yetişkinlerden biraz daha düşük serum CC16 konsantrasyonları olduğu görülmüştür. Egzersiz yapmanın artmış serum CC16 seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Akut dumana maruz kalma, serum CC16 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir. Serum CC16 seviyelerindeki artışa fonksiyonel akciğer yetmezliği belirtileri eşlik etmemiştir. Tütün dumanına maruziyette ve sigara içiminde serum CC16 seviyelerinde yaklaşık% 30'luk bir azalma bulunmuştur (86).

Bustamante ve ark. sağlıklı akciğere sahip cerrahi hastalarında tidal volümün, akciğer hasarının biyobelirteçlerine erken etkisini araştırdıkları çalışmalarında; 6 ile 10 mL/kg tidal volüm ile 60 dakikalık ventilasyondan sonra akciğer hasarı biyobelirteçlerindeki erken değişiklikleri incelediler. 10 mL/kg tidal volümü ile ventile ettikleri olgularda sırasıyla atelektetrama ve artmış alveolar distansiyonun etkisini gösterebilen CC16 plazma seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlediler. Daha yüksek postoperatif pulmoner komplikasyon riski olan hastalarda yapılacak gelecekteki çalışmalar CC16'nın akciğer enflamasyonunun erken tanı veya öngörücü biyobelirteçi olabileceğini rapor etmişlerdir. Biz çalışmamızda tüm olgulara 8 mL/kg tidal volüm uyguladık. Böylece 10 mL/kg tidal volümün CC16 üzerine oluşturabileceği olumsuz etkiyi önlemiş olduk (87).

Determann ve ark. önceden akciğer hasarı olmayan hastalarda kısa süreli mekanik ventilasyonun akciğer epitel hasarı belirteçleri üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; sistemik CC16 seviyeleri zamanla önemli ölçüde arttığını gösterdiler. Artmış CC16 seviyelerini alveolokapiller membrandaki hasarın bir etkisi olarak kabul etmelerine

rağmen, bunun mekanik ventilasyondan mı yoksa cerrahiye bağlı sistemik enflamasyondan mı kaynaklandığını belirleyemediler. Abdominal cerrahinin dolaşımdaki nötrofilleri aktive ettiği ve sistemik enflamasyonu indüklediği bilinmektedir. Ayrıca, kan ürünlerinin transfüzyonu da sistemik enflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna katkıda bulunmuş ve daha sonra akciğer hasarına neden olmuş olabileceğini de rapor etmişlerdir (88). Bizim çalışmamızda, bu çalışmadan farklı olarak CC16 seviyeleri azalmıştır. Çalışmamızın sonuçlarının, bu çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmemesinin bir nedeni; cerrahi tipi ve hasta yaşlarının farklı olması ve hastalarımıza kan transfüzyonunun uygulanmaması olabilir.

Canlı vericili karaciğer nakli (CVKN) sonrası erken ARDS ile perioperatif serum biyobelirteçleri (CC16'nın rolü) arasındaki ilişkiyi araştıran bir klinik çalışmada; ARDS'nin daha yüksek preoperatif ve postoperatif serum CC16 seviyeleri ile ilişkili olduğu rapor edildi (89). CVKN'de, önemli miktarda intraoperatif kanama oluşmakta ve kan transfüzyonu yapılmaktadır, bu durum karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarına yol açar ve bu da akciğerlerde aktif hale gelen çoklu enflamatuvar mediyatörlerin düzeylerini artırır. Sonuç olarak, karaciğer ve akciğerler arasındaki enflamatuvar etkileşimler CVKN'den sonra erken ARDS'nin en yaygın etiyolojilerinden biri olan geçirgenlik tipi pulmoner ödemin patogenezeine katkı sağlar. CC16, epitelyal hasarın bütünlüğünü korumak için enflamasyon ve oksidan strese karşı hareket eder, yaralanma sırasında seviyesi artar, bu da intraoperatif iskemi-reperfüzyon hasarlarına karşı koruyucu bir yanıt gösterebilir.

Yu-Wu ve ark. bu klinik çalışmada postoperatif serum CC16 artışına ek olarak, nakil öncesi serum CC16 düzeylerinin ARDS grubunda, ARDS olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu gördüler. Nakil öncesi CC16 düzeylerinin; karaciğer naklinden öncesinden var olan epitel hasarı ile ilişkili olduğunu ve bunun da postoperatif greft başarısızlığı olasılığını artırdığını ileri sürdüler (89). Bizim çalışmamız sağlıklı canlı karaciğer nakil vericilerinde yapıldı ve hiçbir olguda önemli bir kan kaybı görülmedi ve kan trasfüzyonu yapılmadı. Preoperatif ve postoperatif CC16 seviyelerinde bir artış yoktu ve hiçbir olgumuzda ARDS gelişmedi. CC16 seviyesi; ARDS dışında yaş, postoperatif pulmoner komplikasyonlar ve kötü sağkalım oranları için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır, çünkü yaşlı hastalar komorbid durumlar açısından artmış risk altındadır. Ancak çalışmamızdaki olgularımız bu risk grubunda değildi.

İnhalasyon anesteziikleri ile TİVA'nın karşılaştırılmasına odaklanan çalışmalar, inhalasyon anesteziiklerinin kullanımının postoperatif pulmoner komplikasyonların sıklığında azalma ile ilişkili olduğunu ve inhalasyon anesteziiklerinin arasında ise fark olmadığına bildirmiştir. 108.438 hastayı içeren bir çalışmaya; genel anestezi idamesi için 23.830 (% 22) desfluran ve 84.608 (% 78) sevofluran kullanılan olgular dahil edildi. Bu tek merkezli, retrospektif cohort çalışmasında, genel anestezinin idamesi için kullanılan desfluran, sevofluran ile karşılaştırıldığında, postoperatif solunum komplikasyonları riski açısından fark olmadığı görüldü (90).

İnhaler anesteziiklerin kalp koruyucu etkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir. 2011 Amerikan Kardiyoloji Vakfı/Amerikan Kalp Derneği (ACCF/AHA) koroner arter bypass greft cerrahisi kılavuzu, volatil anesteziiklerin kullanılmasını tavsiye etmektedir. Teorik olarak volatil anesteziikler lipofilik yapıları sayesinde, enflamatuar yanıt ve apoptozda yer alan sinyalleşme ve moleküler yollar ile hücrelere nüfuz ederek organları koruyabilir. Giderek artan sayıda bulgu, volatil anesteziiklerin lipopoli-sakkarit kaynaklı akciğer hasarına ve ventilatör kaynaklı akciğer hasarına karşı koruyucu etkisini doğrulamaktadır.

Lucchinetti ve ark. yaptıkları çalışmada sevofluran, propofol ve intralipidin, iskemi ve reperfüzyona maruz kalan kalplerde yağ asidi oksidasyonunun (FOX) ve glukoz oksidasyonunun (GOX) metabolik akış hızları üzerindeki etkilerini araştırdılar. Sevofluran'ın sol ventrikül çalışmasının iyileşmesini ve miyokardiyal verimliliği iyileştirdiğini gözlemlediler. Sevofluran maruz kalan kalplerde GOX'u artırdığı ve FOX'u azalttığı görüldü (91).

Sevofluran, uzak organlarda iskemi-reperfüzyon ile indüklenen akciğerlerde pro enflamatuar sitokinlerin salınımını ile nötrofillerin, mast hücrelerinin ve trombositlerin aktivasyonunu inhibe eder, pulmoner oksidatif stresi hafifletir. Bazı çalışmalarda desfluranın, inflammatuar yanıt ve oksidatif strese karşı koruma sağlamadığı, aksine onları indüklediği bildirilmiştir. Ayrıca desfluran, uzak organ yaralanmasına bağlı pulmoner vasküler hiperpermeabiliteyi şiddetlendirdiği rapor edilmiştir (92).

Çalışmamızdaki CC16 seviyelerinin düşük olmasının muhtemel nedeni; inhalasyon anesteziiklerinin bu koruyucu etkileri olabilir. Ayrıca sevofluranın daha anlamlı şekilde CC16'yı düşürmesinde sevofluranın desflurana göre proinflammatuar sitokinlerin salınımını ile nötrofillerin, mast hücrelerinin ve trombositlerin aktivasyonunu inhibe etme yeteneğine bağlı olabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Serum CC16 düzeyi, akut hava yolu yaralanmalarının tespiti için önemli bir belirteç gibi görünmektedir. Sağlıklı akciğere sahip bireylerde; klinik dozlarda kullanmak koşuluyla, sevofluran ve desfluran inhalasyon anesteziklerine operasyon süresince maruz kalmanın, akut hava yolu yaralanmasının önemli bir belirteci olan CC16 düzeyine olumsuz bir etkisinin olmadığı görüldü. Sevofluran, desfluranla karşılaştırıldığında CC16 düzeyini anlamlı şekilde düşürdüğü tespit edildi.



KAYNAKLAR

1. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan&Mikhail's Clinical Anesthesiology 5th Edition. McGraw-Hill. 2013.
2. Öztürk NK, Karşı B. Genel Anesteziye Kullanılan İnhalasyon Ajanları. Türkiye Klinik J Anest Reanim-Special Top. 2013;6(1):42–6.
3. Türkan H, Aydın A, Sayal A. Effect of volatile anesthetics on oxidative stress due to occupational exposure. World J Surg. 2005;29(4):540–2.
4. Elbe H, Eşrefoğlu M. Clara Hücresi. J İnönü Univ Med Fac. 2012;19(3):192–8.
5. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. 8th ed. Wolters Kluwer. 2017.
6. Gropper MA, Cohen NH, Eriksson LI. Miller's Anesthesia. 9th ed. Elsevier; 2020.
7. Whalen FX, Bacon DR, Smith HM. Inhaled anesthetics: An historical overview. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2005;19(3):323–30.
8. Johnson KB. Clinical Pharmacology for Anesthesiology. McGraw-Hill; 2015.
9. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 4th ed. Logos Yayıncılık; 2019.
10. Longnecker DE, Mackey SC, Newman MF, Sandberg WS, Zapol WB, editors. Anesthesiology. 3rd ed. McGraw-Hill; 2018.
11. Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents II: Inhalation anaesthetic agents. Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain. 2014;14(3):106–11.
12. Stoelting RK, Miller RD. Basics of Anesthesia. 5th ed. Churchill Livingstone; 2006.
13. Marino M, Jamal Z, Zito PM. Pharmacodynamics. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020.
14. Kennedy R, Hendrickx J, Feldman J. There are no dragons: Low-flow anaesthesia with sevoflurane is safe. Anaesth Intensive Care. 2019;47(3):223–5.
15. Fujibayashi T, Sugiura Y, Yanagimoto M. Brain energy metabolism and blood flow during sevoflurane and halothane anesthesia: effects of hypocapnia and blood pressure fluctuations. Acta Anaesthesiol Scand. 1994;38:413–8.
16. Talke P, Caldwell J, Dodsont B. Desflurane and isoflurane increases lumbar cerebrospinal fluid pressure in normocapnic patients undergoing transsphenoidal hypophysectomy. Anesthesiology. 1996;85:999–1004.
17. Talke P, Caldwell J, Richardson C. Sevoflurane increases lumbar cerebrospinal fluid pressure in normocapnic patients undergoing transsphenoidal hypophysectomy. Anesthesiology. 1999;91:127–30.

18. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Särkelä M. Epileptiform electroencephalogram during mask induction of anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology*. 1999;91:1596–603.
19. Julliac B, Guehl D, Chopin F. Risk factors for the occurrence of electroencephalogram abnormalities during induction of anesthesia with sevoflurane in nonepileptic patients. *Anesthesiology*. 2007;106(2):243–51.
20. Hisada K, Morioka T, Fukui K. Effects of sevoflurane and isoflurane on electrocorticographic activities in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg Anesth*. 2001;13:333–7.
21. Bundgaard H, von Oettingen G, Larsen K. Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:621–7.
22. Werner C, Möllenberg O, Kochs E. Sevoflurane improves neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Br J Anaesth*. 1995;75:756–60.
23. Kato R, Foex P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists. *Can J Anaesth*. 2002;49(8):771–91.
24. Hirshman C, Bergman N. Factors influencing intrapulmonary airway calibre during anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1990;65:30–42.
25. Tanaka M, Nishikawa T. Arterial baroreflex function in humans anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth*. 1999;82:350–4.
26. Patel SS, Goa KL. Desflurane. *Drugs*. 1995;50:742–67.
27. Fan S, Lin Y, Chang W, Tang C. 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 Anaesthesia*. 2008;25(8):620–6.
28. Keijzer C, Perez R, de Lange J. Carbon monoxide production from desflurane and six types of carbon dioxide absorbents in a patient model. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(6):815–8.
29. Wissing H, Kuhn I, Warnken U, Dudziak R. Carbon monoxide production from desflurane, enflurane, halothane, isoflurane, and sevoflurane with dry soda lime. *Anesthesiology*. 2001;95(5):1205–12.
30. Muzzi D, Losasso T, Dietz N. The effect of desflurane and isoflurane on cerebrospinal fluid pressure in humans with supratentorial mass lesions. *Anesthesiology*. 1992;76:720–724. *Anesthesiology*. 1992;76:720–4.

31. Sponheim S, Skraastad Ø, Helseth E. Effects of 0.5 and 1.0 MAC isoflurane, sevoflurane and desflurane on intracranial and cerebral perfusion pressures in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:932–8.
32. Lutz L, Milde J, Milde L. The cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology*. 1990;73:125–31.
33. Engelhard K, Werner C, Reeker W. Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Br J Anaesth*. 1999;83:415–21.
34. Loepke A, Priestley M, Schultz S. Desflurane improves neurologic outcome after low-flow cardiopulmonary bypass in newborn pigs. *Anesthesiology*. 2002;97:1521–7.
35. Hoffman W, Charbel F, Edelman G. Thiopental and desflurane treatment for brain protection. *Neurosurgery*. 1998;43(5):1050–3.
36. Muzi M, Ebert T, Hope W. Site(s) mediating sympathetic activation with desflurane. *Anesthesiology*. 1996;85:737–47.
37. Yonker-Sell A, Muzi M, Hope W. Alfentanil modifies the neurocirculatory responses to desflurane. *Anesth Analg*. 1996;82:162–6.
38. Devicic A, Muzi M, Ebert T. The effects of clonidine on desflurane-mediated sympatho-excitation in humans. *Anesth Analg*. 1995;80:773–779. *Anesth Analg*. 1995;80:773–9.
39. Pacentine G, Muzi M, Ebert T. Effects of fentanyl on sympathetic activation associated with the administration of desflurane. *Anesthesiology*. 1995;82:823–31.
40. Malan TJ, DiNardo J, Isner R. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology*. 1995;83:918–28.
41. Weiskopf R, Cahalan M, Eger E. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg*. 1991;73:143–156. *Anesth Analg*. 1991;73:143–56.
42. De Hert S, Van der Linden P, ten Broecke P. Effects of desflurane and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 2001;95(2):357–63.
43. Ledowski T, Manopas A, Lauer S. Bronchial mucus transport velocity in patients receiving desflurane and fentanyl vs. sevoflurane and fentanyl. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(9):752–5.
44. Muzi M, Lopatka C, Ebert T. Desflurane-mediated neurocirculatory activation in humans: Effects of concentration and rate of change on responses. *Anesthesiology*. 1996;84:1035–42.

45. Miller TE, Gan TJ. Total Intravenous Anesthesia and Anesthetic Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(S1):S11–5.
46. Al-ashour IAK, Abd-ali DK, Fallah MA, Kteo IQ. Effect Of Inhaled Anesthetics Gases On Health Staff Health Status In Al-Najaf City. *Int J Sci Technol Res*. 2014;3(12):383–8.
47. Irwin MG, Wong GTC, Lam SW, editors. *Taking on TIVA*. Cambridge University Press; 2020.
48. Nimmo AF, Absolam AR, Bagshaw O, Biswas A. *Safe Practice of Total Intravenous Anaesthesia (TIVA) 2018*. Association Anaesthetists. 2018.
49. Kay B, Rolly G. I.C.I 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1977;28(4):303–16.
50. Krasowski M, Koltchine V, Rick C. Propofol and other intravenous anesthetics have sites of action on the gamma-aminobutyric acid type A receptor distinct from that for isoflurane. *Mol Pharmacol*. 1998;53(3):530–8.
51. Samra S, Sneyd J, Ross D. Effects of propofol sedation on seizures and intracranially recorded epileptiform activity in patients with partial epilepsy. *Anesthesiology*. 1995;82(4):843–51.
52. Stratford N, Murphy P. Antioxidant activity of propofol in blood from anaesthetized patients. *Eur J Anaesthesiol*. 1998;15(2):158–60.
53. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E. Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factors after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: a long-term observation. *Anesthesiology*. 2004;101(4):912–7.
54. Lingamaneni R, Birch M, Hemmings, HC J. Widespread inhibition of sodium channel-dependent glutamate release from isolated nerve terminals by isoflurane and propofol. *Anesthesiology*. 2001;95(6):1460–6.
55. Liu J, Gao X, Ni W. Effects of propofol on P2×7 receptors and the secretion of tumor necrosis factor-alpha in cultured astrocytes. *Clin Exp Med*. 2012;12(1):31–7.
56. Samain E, Bouillier H, Marty J. The effect of propofol on angiotensin II-induced Ca(2+) mobilization in aortic smooth muscle cells from normotensive and hypertensive rats. *Anesth Analg*. 2000;90(3):546–52.
57. Pires L, Huang S, Wagshal A. Electrophysiological effects of propofol on the normal cardiac conduction system. *Cardiology*. 1996;87(4):319–24.

58. Kampo S, Afful AP, Mohammed S. Sub-hypnotic dose of propofol as antiemetic prophylaxis attenuates intrathecal morphine-induced postoperative nausea and vomiting, and pruritus in parturient undergoing cesarean section — a randomized control trial. *BMC Anesth.* 2019;19(177).
59. Sertürner F. Über das Morphium, eine neue salzfähige Grundlage, und die Mekonsäure, als Hauptbestandtheile des Opiums. *Ann Phys.* 1917;5:56.
60. Huxtable R, Schwartz S. The isolation of morphine. *Mol Interv.* 2001;1:189–91.
61. Niesters M, Mahajan R, Aarts L. High-inspired oxygen concentration further impairs opioid-induced respiratory depression. *Br J Anaesth.* 2013;110:837–41.
62. Musizza B, Ribaric S. Monitoring the depth of anaesthesia. *Sensors.* 2010;10(12):10896–935.
63. Alkire M., Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* (80-). 2008;322:876–80.
64. Myles PS. Prevention of awareness during anaesthesia. *Best Pr Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21:345–55.
65. Nora FS. Total intravenous anesthesia as a target-controlled infusion. An evolutive analysis. *Rev Bras Anesthesiol.* 2008;58:179–92.
66. Ranta S, Laurila R, Saario J, Ali-Melkkilä T, Hynynen M. Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors. *Anesth Analg.* 1998;86:1084–9.
67. Palanca BJ, Mashour GA, Avidan MS. Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:553–9.
68. Schneider G, Sebel PS. Monitoring depth of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 1997;14:21–8.
69. Burch N, Nettleton WJ, Sweeney J. Period analysis of the electroencephalogram on a general-purpose digital computer. *Ann N Y Acad Sci.* 1964;115:827–43.
70. Cooley J, Tukey J. An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. *Math Comp.* 1965;19(90):297–301.
71. Rampil I. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology.* 1998;89(4):980–1002.
72. Akıncı S. Bispektral İndeks Monitörizasyonu. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg.* 2006;4:85–90.
73. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(1):81–99.

74. Rokicki W, Rokicki M, Wojtacha J, Dzeljijli A. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Pol.* 2016;13(1):26–30.
75. Singh G, Katyal S. Clara cell proteins. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;923:43–58.
76. Stripp BR, Reynolds S. *Encyclopedia of Respiratory Medicine.* ACADEMIC PRESS; 2006. 471–478 p.
77. Burmeister R, Boe I, Nykjaer A, Jacobsen C, Moestrup S. A two-receptor pathway for catabolism of Clara cell secretory protein in the kidney. *J Biol Chem.* 2001;276(16):13295–301.
78. Hong K, Reynolds S, Giangreco A. Clara cell secretory protein-expressing cells of the airway neuroepithelial body microenvironment include a label-retaining subset and are critical for epithelial renewal after progenitor cell depletion. *J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24(6):671–81.
79. Broeckaert F, Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(4):469–75.
80. Levin S, Butler J, Schumacher U. Uteroglobin inhibits phospholipase A2 activity. *Life Sci.* 1986;38:1813–9.
81. Magdaleno S, Wang G, Jackson K. Interferon gamma regulation of Clara cell gene expression: in vivo and in vitro. *Am J Physiol.* 1997;272:1142–51.
82. Ramsay P, Luo Z, Magdaleno S. Transcriptional regulation of CCSP by interferon-gamma in vitro and in vivo. *AmJ Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003;284:108–18.
83. Hung C, Chen L, Zhang Z. Regulation of TH2 responses by the pulmonary Clara cell secretory 10-kd protein. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:664–70.
84. Kropinski JA, Fremont RD, Calfee CS, Ware LB. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury. *Chest.* 2009;135(6):1440–7.
85. Lakind JS, Holgate ST, Ownby DR, Mansur AH, Helms PJ, Pyatt D, et al. A critical review of the use of Clara cell secretory protein (CC16) as a biomarker of acute or chronic pulmonary effects. *Biomarkers.* 2007;12(5):445–67.
86. Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Abe S. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for Clara cell 10-kDa protein: in pursuit of clinical significance of sera in patients with asthma and sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;923:268–79.

87. Fernandez-Bustamante A, Klawitter J, Repine JE, Agazio A, Janocha AJ, Shah C, et al. Early effect of tidal volume on lung injury biomarkers in surgical patients with healthy lungs. *Anesthesiology*. 2014;121(3):469–81.
88. Determann RM, Wolthuis EK, Choi G, Bresser P, Bernard A, Lutter R, et al. Lung epithelial injury markers are not influenced by use of lower tidal volumes during elective surgery in patients without preexisting lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(2):344–50.
89. Wu CY, Cheng YJ, Hung MH, Lin I, Sun W, Chan K. Association between Early Acute Respiratory Distress Syndrome after Living-Donor Liver Transplantation and Perioperative Serum Biomarkers: The Role of Club Cell Protein 16. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
90. Zucco L, Santer P, Levy N, Hammer M, Grabitz S, Nabel S, et al. A comparison of postoperative respiratory complications associated with the use of desflurane and sevoflurane: a single-centre cohort study. *Anaesthesia*. 2021;76(1):36–44.
91. Lucchinetti E, Wang L, Ko K, Troxler H, Hersberger M, Zhang L, et al. Enhanced glucose uptake via GLUT4 fuels recovery from calcium overload after ischaemia-reperfusion injury in sevoflurane- but not propofol-treated hearts. *Br J Anaesth*. 2011;106(6):792–800.
92. Oshima Y, Otsuki A, Endo R, Nakasone M, Harada T, Takahashi S, et al. The Effects of Volatile Anesthetics on Lung Ischemia-Reperfusion Injury: Basic to Clinical Studies. *J Surg Res*. 2021;260:325–44.