

# Tiroid ve/veya Paratiroid Cerrahisinde Minimal Akımlı Anestezi ile Düşük Akımlı Anestezinin Oksidatif Stres Üzerine Olan Etkilerinin ve Maliyetlerinin Karşılaştırılması

Minimal Flow Anesthesia vs Low Flow Anesthesia In Terms of Oxidative Stress and Cost Effectivity in Patients Undergoing Thyroid/ Parathyroid Surgery

Hasan Hüsnu Yüce<sup>1</sup>, Ahmet Küçük<sup>1</sup>, Nuray Altay<sup>1</sup>, Mahmut Alp Karahan<sup>1</sup>, Evren Büyükfirat<sup>1</sup>, Yusuf Yücel<sup>2</sup>, Alpaslan Terzi<sup>3</sup>, Nurten Aksoy<sup>4</sup>

1-Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

2- Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

3- Zirve Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

4- Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

## Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Hasan Hüsnu YÜCE

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı 63000 Şanlıurfa/Türkiye

Tel: 05426937936

E-mail: hasanyuce60@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 14.12.2015

Kabul tarihi / Accepted: 22.12.2015

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada Tiroid ve/veya Paratiroid cerrahisinde minimal akımlı anestezi ile düşük akımlı anestezinin oksidatif stres üzerine olan etkilerinin ve maliyetlerinin karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Tiroid ve paratiroid cerrahi planlanan 60 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar düşük akım anestezi (DA) (1 l/dk) (n=30) ve minimal akım anestezi (MA) (0,5 l/dk) (n=30) olmak üzere iki gruba randomize edildi.

Operasyondan önce ve postoperatif 1. ve 24. saatlerde seruloplazmin, serbest sülfidril grupları (SH), NGAL, Sistatin C (Cyt-C), Paroksonaz (PON), Aril Esteraz (Arest) ve Lipid Hidroperoksit (LOOH), Total antioksidan seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI) seviyeleri ölçülmesi için kan örnekleri alındı. Anestezik ajan tüketimi ve maliyet analizi yapıldı.

**Bulgular:** Gruplar arası demografik özellikler, hemodinamik veriler, end tidal CO<sub>2</sub>, periferik oksijen saturasyonu, anestezi ve cerrahi süreleri açısından operasyon öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark yoktu (p> 0.05). Postoperatif 1. saat değerleri karşılaştırıldığında MA grubunda SH, TAS ve Cyt-C değerleri DA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken, diğer değerlerde fark bulunmadı (p<0,05). Gruplar arası post operatif 24. saat değerleri karşılaştırıldığında; MA grubunda SH değerleri DA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken, diğer değerlerde fark bulunmadı (p<0,05).

**Sonuç:** Her ne kadar minimal akımlı anestezi uygulamasında düşük akımlı anesteziye göre daha düşük

maliyet olsa da; antioksidan parametrelerde kısmi düşmeye sebep olabileceğinden daha dikkatli olunmalıdır. Daha geniş serili farklı klinik çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Endokrin Cerrahi İşlemleri, Anestezi, Oksidatif Stres

### **ABSTRACT:**

**Objective:** We aimed to compare minimal flow versus low flow anesthesia in regard of oxidative stress and cost-effectivity.

### **Materials And Methods:**

Sixty patients scheduled for thyroid and parathyroid surgery were enrolled in this study. They were randomized into two groups; group 1 (DA), for low flow anesthesia (1 L/min) (n=30) and group 2 (MA), for minimal flow anesthesia (0,5 L/min) (n= 30). Before and 24 hours after the surgery, blood were taken to assess levels of free sulhydryl groups of ceruloplasmin (SH), NGAL, cystatin-C (CYT-C), paroxonase (PON), aryl esterase (AREST), lipid hydroperoxide (LOOH), total antioxidative status (TAS), total oxidative status (TOS), oxidative stress index (OSI). Anesthetic agent consumption and cost analysis were done.

### **Results:**

There was no statistical difference between two groups in terms of demographic data, hemodynamic variables, end-tidal CO<sub>2</sub>, peripheral saturation of oxygen, and duration of anesthesia and surgery (p> 0.05). The SH, TAS and CYT-C levels in the 1st postoperative hour were found statistically higher in the MA group (p< 0.05). The SH levels in the 24th hour postoperatively were found statistically lower in the DA group (p< 0.05).

### **Conclusion:**

Despite the reductions in cost in minimal flow anesthesia, it has to take into consideration that the antioxidative parameters are lowered. We think that larger clinical studies are necessary.

**Keywords:** Endocrine Surgical Procedures, Anesthesia, Oxidative Stress

### **Giriş:**

Yeni inhalasyon ajanları eskilere göre bazı avantajlar sağlasa da daha pahalıdır. Bu durum yeni anestezi tekniklerinin geliştirilmesini gündeme getirmiştir (1).

Düşük ve minimal akımla yapılan anestezi ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; nitröz oksit kullanımının azalmasına bağlı olarak iklim ve ekolojik yapı üzerinde toksik etkinin azalmasıyla ozon tabakası üzerindeki zararlı etkilerin daha az olduğu, küresel ısınmaya daha az neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mukosilyer aktiviteyi daha az etkilediği ve ısı kaybına daha az neden olduğu

sonuç olarak maliyeti önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Bu konuda fazla farklı hasta grupları üzerinde çalışılmıştır (2,3).

Tiroid bezi hastalıklarında özellikle de kanserlerinde cerrahi tedavi önemli yer tutar (4). Tiroid cerrahisinde günümüzde en sık; lobektomi + isthmusektomi (hemitiroidektomi), subtotal (near total) tiroidektomi (bir lob total, diğer lob subtotal), total tiroidektomi ve tamamlayıcı tiroidektomi yapılmaktadır. Cerrahi teknik aşağı yukarı aynıdır (5).

Genel anestezi sırasında özellikle desfluran veya sevofluran gibi volatil anestetiklerin kullanılması lipid peroksidasyonun veya makrofajlarda

proenflamatuar sitokinlerin artışına neden olarak generalize iltihaplı reaksiyonlara yol açmaktadır. Bütün bunların oksidatif stresi oluşturabileceği ifade edilmektedir (6).

Genel anestezi altında hastalar kullanılan volatıl anesteziklerin neden olduğu oksidatif strese maruz kalmaktadır. Yapmış olduğumuz prospektif kontrollü klinik çalışmada; Düşük veya minimal akım anestezi kullanarak Tiroid ve Paratiroid cerrahi hastalarında Aril esteraz (arest), seruloplazmin, total serbest sülfidril grupları (SH) ve lipid hidroperoksid (LOOH), NGAL, Sistatin C( Cyt- C), Paroksonaz (PON) aktivitelerini kullanarak desfluranın, oksidatif stres ve antioksidatif yanıt arasındaki korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca çalışmada düşük ve minimal akımlı anestezi uygulamalarında maliyet hesaplamayı da planladık.

### Materyal ve Metod:

Bu çalışma Yerel Etik Kurul tarafından onaylandıktan sonra ve Helsinki İkinci Deklarasyonundaki etik ilkelere uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya elektif tiroid ve paratiroid operasyonu planlanan ASA I-II grubu 18-60 yaş arası 60 hasta dahil edildi. Hastalardan yazılı onam alındı. Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği hastaları, obez hastalar (BMI>30), travma hastaları, kanser hastaları, ASA III-IV hastalar ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar kapalı zarf yöntemiyle randomize edilerek her bir grupta hasta sayısı 30 olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Ameliyathanede rutin açılan venöz damar yolundan preoperatif dönemde ve postoperatif dönemde derlenme odasında ve 24. saatte yaklaşık 7 cc kan örneği alınarak Biyokimya laboratuvarına gönderildi.

Her iki hasta grubuna 2 mg/kg propofol ile

indüksiyon + 0.6 mg/kg rokuronyum ile kas gevşemesi + 0,5µg/kg remifentanil ile analjezi sağlandıktan sonra entübasyon yapıldı. Minimal akım grubunda genel anestezi idamesi taze gaz akımı 0,5 litre/dk, %50 O<sub>2</sub> + %50 air ve inhalasyon anesteziği olan % 5-7 desfluran ile sağlandı. Düşük akım grubunda ise idame taze gaz akımı 1 litre/dk, %50 O<sub>2</sub> + %50 air ve % 5-7 desfluran ile sağlandı. Her iki hasta grubuna da gerektiğinde 0.05 µg/kg remifentanil uygulandı. Hastalara standart nonivaziv monitörizasyon protokolü uygulanarak sistolik, diyastolik kan basıncı, nabız, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub> monitörize edildi

Hastaların EtCO<sub>2</sub> konsantrasyonu 32-36 mmHg olacak şekilde ventile edildi. Serum LOOH seviyeleri ferröz iyon oksidasyonu "xylenol orange" (FOX-2) yöntemiyle çalışıldı (7).

Serum SH düzeyleri Ellman ve Hu yöntemlerine göre tesbit edilmiştir. SH grupları konsantrasyonu azaltılmış serbest SH grubu standart olarak glutation ve sonuçlar kullanılarak hesaplandı. Milimolar/litre olarak ifade edildi. Serum SH düzeylerinin ölçümü için varyasyon katsayıları %3,6 idi (8, 9).

Seruloplazmin aktivite tayini değiştirilmiş Ravin metoduna göre spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi (10).

Serum Cys -C [ALX-850-292-KI01 Cys C (human) Elisa Kit, BioVendor, Lorrach, Germany] ve NGAL (RD191102200RHuman Lipocalin-2/NGAL Elisa Kit, BioVendor trademark, Heidelberg, Germany) seviyeleri ELİSA kiti kullanılarak tayin edildi.

Bütün hastalara anestezi Drager Primus cihazıyla genel anestezi uygulandı. Her vakadan sonra kullanılan inhalasyon ajan miktarı belirlenerek maliyet hesaplandı.

İstatistiksel analizler SPSS 11,5 (SPSS, Chicago, IL) sürümü kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma,

nonparametrik değerlendirmelerde minimum ve maksimum değerler de verildi) yanı sıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student T testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırılmalarında eşlendirilmiş t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırılmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar  $p<0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

### **Bulgular:**

Düşük akım ve minimal akım anestezi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ortalama yaş, kilo, cinsiyet, ek hastalık, ASA skoru ve boy değerleri arasında anlamlı farklılıklar izlenmedi. Anestezi ve operasyon süresi her iki grupta da benzerdi. Gruplar arası preoperatif Aril esteraz (Arest), seruloplazmin, total serbest sülfidril grupları (SH) ve lipid hidroperoksid (LOOH), ngal, sistatin C( cyt- C), paroksonaz (pon) sonuçları incelendiğinde anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1). Tüm hastalarda işlem süresince hemodinami stabil olup hastaların hepsi çalışmayı tamamladı. Gruplar arası OAB, SpO<sub>2</sub>, Kalp atım hızı ve ETCO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Operasyon sonrası ilk 30 dakikalık dönemde ortaya çıkan bulantı, kusma, hipotansiyon ve bradikardi gibi durumlar yan etki olarak değerlendirildi. Bulantı, kusma, hipotansiyon ve bradikardi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Gruplar arası post operatif 1.saat değerleri karşılaştırıldığında; MA grubunda SH, TAS ve cytat C değerleri DA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken, diğer

değerlerde fark bulunmadı ( $p<0,05$ ). (Tablo 2)

Gruplar arası post operatif 24.saat değerleri karşılaştırıldığında; MA grubunda SH değerleri DA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken, diğer değerlerde fark bulunmadı( $p<0,05$ ) (Tablo 3).

Maliyet ve tüketim değerleri açısından karşılaştırıldığında ise; MA grubunda daha az anestezi ajan tüketimi ve dolayısıyla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük maliyet olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). (Tablo 2)

### **Tartışma:**

Düşük akımlı anestezi, maliyetin düşürülmesi, çevre kirliliğinin önlenmesi, ısı kaybının minimale indirilmesi gibi avantajları sebebi ile yaygın olarak kullanılmaktadır (11).

Düşük akım tekniğinde hastanın yakından izlenmesi zorunluluğu, oluşacak komplikasyonların çabuk fark edilmesini ve hasta güvenliğini sağlamaktadır. Volatil gazların maliyetleri taze gaz akım hızı ile doğru orantılıdır (12). Pederson ve ark., çalışmalarında desfluranın düşük taze gaz akımı ile kullanımının maliyet açısından oldukça kazançlı olduğunu, izofluranın düşük taze gaz akımlı uygulamasının ise kazancının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (13).

Düşük akım anesteziinde maliyet analizleri sıklıkla yapılmakla beraber oksidatif stres, organ sistemlerindeki toksik etki üzerine etkilerin araştırıldığı fazla çalışma bulunmamaktadır. Sevofluran ile yapılan bir çalışmada aynı grup hastalarda nefrotoksisite üzerinde herhangi bir etki saptanmamıştı (14).

Düşük akım anesteziininin, total intravenöz anesteziyle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise yine renal ve hepatotoksisite açısından bir anlamlı fark bulunmamıştı (15).

Biz de çalışmamızda nefrotoksisite açısından çalıştığımız NGAL değerlerinde gruplar arasında bir fark bulamadık.

Hemodinamik değişikliklerin pediatrik yaş grubunda araştırıldığı bir çalışmada ise yine düşük akım ile normal akım arasında bir fark saptanmamıştı (16) ve bizim çalışmada da anlamlı bir fark bulunamadı.

Düşük akım(1 l/dk) ve yüksek akım (4 l/dk) Desfluran ile yapılan bir çalışmada sitokin seviyesi (İnterlökin 10 (IL-10)) ve Nitrik Oksid (NO) seviyeleri karşılaştırılmıştır. Plazma IL-10 seviyeleri postoperatif 1 ve 24. Saatte preoperatif değerlere göre artmış bulunurken; gruplar arasında ise herhangi bir anlamlı fark görülmemiştir. NO seviyeleri postoperatif 1 ve 24. saatte preoperatif değerlere göre azalmış

bulunurken; gruplar arası postoperatif 24. saatteki NO seviyelerinde ise yüksek akım grubunun seviyesi daha düşük bulunmuştur (17).

Bizim çalışmamızda preop değerlerde farklılık olmamasına rağmen, postoperatif 1. saatte SH, TAS, Cyst- C'de MA grubunda DA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edildi. Postoperatif 24. saatte SH'deki düşüklük devam ederken TAS ve CYct-C'de iki grup arasında anlamlı bir fark kalmadı.

Sonuç olarak MA maliyet, çevre kirliliği açısından daha avantajlı görünse de; oksidatif stress yönünden daha dikkatli olunması gerekliliği kanaatine varılmıştır.

**Tablo 1) Preoperatif Gruplar Arası Değerlendirme**

Preoperatif	DA	MA	P
Aril esteraz	102,33±20,9	100,21±16,51	>0,05
Lipidhidroperoksidaz	9,29±1,36	9,89±2,51	>0,05
Serüloplazmin	609,52±105,95	697,95±169,15	>0,05
Sülfhidril	0,41±0,07	0,46±0,77	>0,05
TAS	1,00±0,15	1,06±0,14	>0,05
TOS	23,46±7,10	23,82±5,17	>0,05
OSİ	2,34±0,51	2,34±0,70	>0,05
Sistatin-C	9592,27±1247,01	9710,40±1096,48	>0,05
NGAL	9,30±2,32	8,81±1,94	>0,05
Paroksanaz	113,72±26,14	11,08±26,93	>0,05

DA: Düşük Akım MA: Minimal Akım TAS: Total Antioksidan Seviye TOS: Total Oksidan Seviye  
OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

Tablo 2) Postoperatif 1.saat Gruplar Arası Değerlendirme

Postoperatif 1.saat	DA	MA	P
Aril esteraz	70,80±22,37	69,42±20,73	>0,05
Lipidhidroperoksidaz	9,76±1,81	9,75±2,56	>0,05
Serüloplazmin	592,04±121,84	681,91±206,25	>0,05
<b>Sülfhidril</b>	0,40±0,82	0,46±0,52	<b>0,009</b>
<b>TAS</b>	0,99±0,16	1,13±0,10	<b>0,003</b>
TOS	22,37±6,60	23,39±6,47	>0,05
OSİ	2,32±0,63	2,08±0,62	>0,05
<b>Sistatin-C</b>	8843,13±1607,38	10042±1151	<b>0,036</b>
NGAL	10,79±3,11	11,50±3,70	>0,05
Paroksanaz	109,61±29,51	128,66±31,28	>0,05
Tüketim miktarı	52,5	179,4	<0,05
Maliyet (TL)	35,8	64	<0,05

DA: Düşük Akım MA: Minimal Akım TAS: Total Antioksidan Seviye TOS: Total Oksidan Seviye OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

#### Kaynaklar

- 1) Nakada T, Ikeda D, Yokota M, Kawahara K. Analysis of the cost-effectiveness of remifentanyl-based general anesthesia: a survey of clinical economics under the Japanese health care system. *J Anesth* 2010; 24(6):832-837.
- 2) Hönemann C, Hagemann O, Doll D. Inhalational anaesthesia with low fresh gas flow. *Indian J Anaesth*. 2013;57(4):345-50.
- 3) Stevanovic PD, Petrova G, Miljkovic B, Scepanovic R, Perunovic R, Stojanovic D et al. Low fresh gas flow balanced anesthesia versus target controlled intravenous infusion anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: a cost-minimization analysis. *Clin Ther*. 2008;30(9):1714-25.
- 4) Yıldırım O, Umit T, Ebru M. Ultrasonic harmonic scalpel in total thyroidectomies. *Adv Ther* 2008;25:260-5.
- 5) Güney E. Tiroid ve paratiroid neoplazmları. In: Çelik O, editor. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002.
- 6) Sivaci R, Kahraman A, Serteser M, Sahin DA, Dilek ON. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clin Biochem*. 2006; 39(3): 293-8.
- 7) Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med*. 1991; 91(3): 31-8.
- 8) Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*. 1959; 82(1): 70-7.
- 9) Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med*. 1993; 121(2): 257-62.
- 10) Ravin, HA (1956): *Lancet*, 1: 726. Alındı: Yenson, M. (1986): *Klinik Biyokimya Ders Notları*. Beta Yayın Ltd. Şti. İstanbul.
- 11) Baum J.A. (2002; 100-101) Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezi kuram ve uygulama. (Tomatır E.,Çev) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. (Orjinal Basım Tarihi 2000)
- 12) Daniel M: Cost of volatile anaesthetic agents. *Bj J Anaesth*. 1996; 76:45.
- 13) Pederson F.M, Nielsen J, Ibsen M, Guldager H: Low flow isoflurane nitrous oxide anesthesia offers substantial economic advantages over high and medium flow isoflurane nitrous oxide anesthesia. *ACTA Anaesthesiol Scand*. 1993; 37: 509-512.
- 14) Wujtewicz M, Sawicka W, Wenski W, Marciniak A, Wujtewicz MA, Stepnowski P et al. The influence of low flow anaesthesia on renal function in cancer patients previously treated with nephrotoxic chemotherapeutic agents. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2012;44(2):71-5.
- 15) Sahin SH, Cinar SO, Paksoy I, Sut N, Oba S. Comparison between low flow sevoflurane anesthesia and total intravenous anesthesia during intermediate-duration surgery: effects on renal and hepatic toxicity. *Hippokratia*. 2011;15(1):69-74.
- 16) Isik Y, Goksu S, Kocoglu H, Oner U. Low flow desflurane and sevoflurane anaesthesia in children. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(1):60-4.
- 17) Kalaycı D, Dikmen B, Kaçmaz M, Taşpınar V, Ornek D, Turan O. Plasma levels of interleukin-10 and nitric oxide in response to two different desflurane anesthesia flow rates. *Braz J Anesthesiol*. 2014;64(4):292-8.