



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**VAZOAKTİF İLAÇLARIN İZOLE İNSAN UMBİLİKAL ARTERİ
ÜZERİNDE OLUŞTURDUĞU KASILMA YANITINA
PROPOFOL VE SEVOFLURANIN ETKİLERİ**

DR. ERGÜN GÜNDÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Danışman

PROF. DR. ATEŞ DUMAN

KONYA-2013

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**VAZOAKTİF İLAÇLARIN İZOLE İNSAN UMBİLİKAL ARTERİ
ÜZERİNDE OLUŞTURDUĞU KASILMA YANITINA
PROPOFOL VE SEVOFLURANIN ETKİLERİ**

DR. ERGÜN GÜNDÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Danışman

PROF. DR. ATEŞ DUMAN

KONYA-2013

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Ergün Gündüz tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Jale Bengi ÇELİK
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

Üye: Prof. Dr. Ateş DUMAN
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

Üye: Doç. Dr. Seza APİLIOĞULLARI
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

Üye: Doç. Dr. Bahar ÖÇ
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

Üye: Doç. Dr. İnci KARA
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezuniyet Sonrası Eğitim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca; yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu 10/12/2013 tarih ve 2013/369 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı adı geçen kişilere içtenlikle teşekkür ederim;

Eğitimime verdikleri katkı ve destekleri, bize sağladığı sevgi, güven ve huzur dolu çalışma şartları ile eğitimim boyunca bana önderlik etmiş olan ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Jale Bengi Çelik'e, tez çalışmasının tüm oluşum aşamalarında bilimsel desteğini, sevgi ve hoşgörüsünü esirgemeyen, tez danışmanım Prof. Dr. Ateş Duman'a, tez çalışmamda gece gündüz demeden desteğini ve emeğini hiç esirgemeyen özellikle Doç. Dr. Bahar Öç'e, ve Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan Arun'a asistanlık eğitim ve öğretimime verdikleri emeklerden dolayı sevgili hocalarım Doç. Dr. Seza Apilioğulları'na, Doç. Dr. İnci Kara'ya ve Yrd. Doç. Dr. Özkan Önal'a, tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerine, yoğun bakım ve ameliyathanede çalışan herkese,

Kadın hastalıkları ve doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Çetin Çelik'e, laboratuvar çalışmasında emeği geçen Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hülagü Barışkaner'e ve Arş. Gör. Şengal Bağcı Taylan'a, klinik çalışmalarına desteğini, emeğini, özverisini, maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen Anestezi Teknikeri Süleyman Duran'a ve laboratuvar düzeneğini kuran biyomedikal teknikeri Bilal Türkmen'e İstatistik çalışmasında emeği geçen Uz. Dr. M. Alper Salman'a,

Hayatım boyunca bana her konuda sevgiyle destek olan ve bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan anneme, babama, ağabeylerime, kardeşlerime ve dostlarıma,

Her zaman yanımda olan ve bana her konuda sevgiyle destek olan maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen değerli eşim Fatma Gündüz'e ve oğullarım Muhammed Ali Zübeyir ve Sami Dirih'e

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ergün GÜNDÜZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ	1
1.1. Propofol	1
1.1.1. Propofolün fizikokimyasal özellikleri	1
1.1.2. Propofolün metabolizması	2
1.1.3. Propofolün farmakokinetiği	2
1.1.4. Propofolün sistemler üzerine olan etkileri	3
1.1.4.1. Santral sinir sistemi üzerine olan etkileri	3
1.1.4.2. Solunum sistemi üzerine olan etkileri	4
1.1.4.3. Kardiyovasküler sistem etkileri	6
1.1.4.4. Diğer sistemlere etkileri	7
1.1.5. Propofolün gebelerde kullanımı	7
1.1.6. Propofolün yan etkileri	8
1.2. Sevofluran	8
1.2.1. Sevofluranın fiziksel özellikleri	9
1.2.2. Sevofluranın farmakokinetik özellikleri	10
1.2.3. Sevofluranın farmakodinamik özellikleri	10
1.2.3.1. Santral sinir sistemi üzerine etkileri	10
1.2.3.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	11
1.2.4. Sevofluranın gebelerde kullanımı	12
1.3. Plasenta, umbilikal kord ve ilaçların etkileri	13
1.3.1. Plasenta	13
1.3.2. Umbilikal kordon	14
1.3.3. Plasental geçiş	15
1.3.4. Anestezik ilaçların plasental geçişleri	16
1.3.5. Uterus kan akımı, umbilikal kord kan akımı, ilaçların dağılımı	17
1.3.6. Uterus kan akımına etkili faktörler	18

1.3.7. Plasental ve umbilikal dolaşım üzerine etkiler	19
1.4. Katekolaminler	20
1.4.1. Adrenalin	21
1.4.2. Noradrenalin	22
1.4.3. Dopamin	23
2. GEREÇ ve YÖNTEM	26
2.1. Örnek Toplama	26
2.2. Damar Hazırlığı	27
2.3. Deney Protokolü	28
2.3.1. Vazoaktif ilaçlara yanıt	29
2.3.2. Anestezik ilaçlara yanıt	29
2.4. Materyaller	30
2.4.1. Propofol	30
2.4.2. Sevofluran	30
2.4.3. Dopamin	31
2.4.4. Adrenalin	31
2.4.5. Noradrenalin	31
2.5. Veriler ve İstatistiksel Analiz	31
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA	37
5. KAYNAKLAR	41
6. ÖZET	47
7. SUMMARY	48
8. ÖZGEÇMİŞ	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

GABA	Gama amino butirik asit
NMDA	N-metil D-aspartat
ARDS	Akut respiratuar distres sendromu
EEG	Elektroensefolografi
Ca ⁺²	Kalsiyum
K ⁺	Potasyum
KCL	Potasyum klorur
α	Alfa
α_1	Alfa 1
α_2	Alfa 2
β	Beta
β_1	Beta 1
β_2	Beta2
β_3	Beta3
β	Beta4
M	Molar
SD	Standart deviasyon
μg	Mikrogram
Emax	İlaca verilen maximum kasılma yanıt
MAC	Minimum alveolar konsantrasyon
SA	Sinoatriyal

1. GİRİŞ

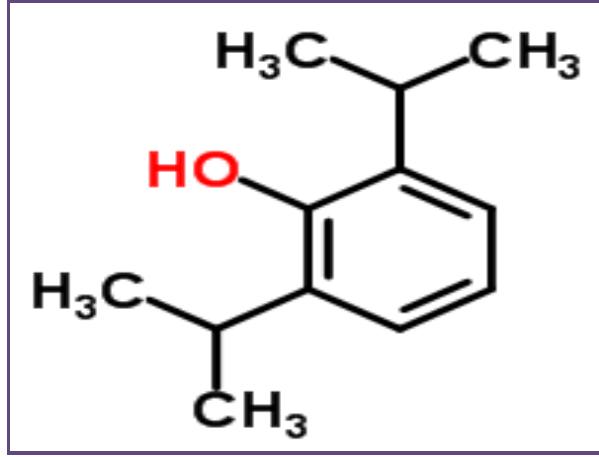
1.1. Propofol

Propofol anestezi indüksiyonu ve idamesinde, ameliyathanede ve dışında ihtiyaç duyulan girişimsel olan ve olmayan tüm uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Propofol hızlı başlangıç ve kısa etki süresi nedeniyle günümüzde kullanılan intravenöz anestetik ajanlar arasında en sık ve güvenlikle tercih edilen ajan olmuştur.

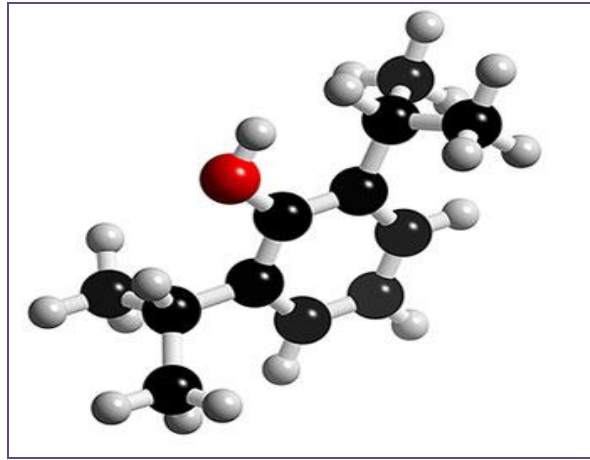
Fenol derivelerinin hipnotik özellikleri 1970'li yılların başlarında araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Kay ve Rolly ise 1977'de yaptıkları klinik çalışma ile propofolün anestezide indüksiyon ajanı olarak kullanımını sağlamışlardır. Suda çözünmeme özelliğinden dolayı Cremophor EL ile hazırlanan ilk propofol preparatı yüksek oranda anaflaktoid reaksiyonlara neden olduğundan emülsiyon formu kullanıma sunulana kadar klinik uygulamalarda yer alması gecikmiştir (Gupta ve ark 2004, Kayhan 2004, Morgan ve ark 2008).

1.1.1. Propofolün fizikokimyasal özellikleri

Propofol bir alkilfenol türevidir. Oda ısısında alkilfenoller yağ formunda olduğundan suda çözünmez ancak lipitte çözünürler. %1'lik propofolün, pH'sı 7'dir ve %10 soya yağı, %2.25 gliserol ve %1.2 saflaştırılmış yumurta fosfatidi içermektedir. Disodyum edetat ve metabisülfid antimikrobiyal olarak eklenmektedir. %2'lik formu ise uzun zincirli trigliseridler içermektedir ve infüzyon amacı ile kullanılmaktadır. Tüm kullanılan propofol formları oda ısısında stabil yapıdadır ve ışıktan etkilenmemektedir (Şekil 1.1, 1.2) (Miller 2010, Morgan ve ark 2008).



Şekil 1.1: Propofolün kimyasal yapısı



Şekil 1.2: Propofolün şematik kimyasal yapısı

1.1.2. Propofolün metabolizması

Propofolün metabolizması konusunda birçok görüş olmasına rağmen halen kabul gören görüş; karaciğerde çok hızlı bir şekilde konjuge olarak idrar ile atılabilen suda çözünen form olan glukronid ve sülfata dönüşmesidir. Birçok çalışmada propofolün karaciğer dışında böbreklerde, incebağırsak ve kanda metabolize olduğuna dair kanıtlar da bulunmaktadır (Martın ve ark 2013, Allegaert ve ark 2008).

1.1.3. Propofolün farmakokinetiği

Propofolün iki ve üç kompartman modellerinde farmokokinetik çalışmaları bulunmaktadır. Propofolün tek bolus enjeksiyonunu takiben

eliminasyon ve redistribüsyon ile kan düzeyleri hızla düşmektedir ve ilk dağılım yarı ömrü 2-8 dakikadır. Eliminasyon yarı ömrü konusunda ise kompartman modelleri, dağılım ve atılıma bağlı olarak değişik sonuçlar yayımlanmıştır.

Uzun süreli infüzyon şeklinde kullanımlarında ise dağılım bölgelerinin değişimi ve metabolizma hızına bağlı olarak eliminasyon yarı ömrü çok az düzeyde uzamaktadır (Miller 2010, Hiraoka ve ark 2005).

Propofolün farmakokinetiği yaş, cins, vücut ağırlığı, var olan ek hastalıklar ve kullanılan diğer ilaçlardan etkilenmektedir. Propofol sistemik hipotansif etkisi ile karaciğer de dahil tüm organların perfüzyonunu azaltmaktadır. Karaciğer perfüzyonunun azalması ile propofolün konjugasyonu da azalmaktadır. Benzer şekilde kardiyak debinin de azalması ile propofolün kan konsantrasyonu artmaktadır. Cinsiyet göz önüne alındığında ise kadınlarda dağılım hacmi yüksek olmasına rağmen eliminasyon yarı ömürleri kadın ve erkeklerde benzerdir. Çocuklarda ve ekstrakorporeal dolaşım uygulamalarında santral dağılım hacmi yüksek olduğundan doz ihtiyacı artmaktadır. Üç yaşından küçük çocuklarda ise dağılım hacimleri ve klirens farklılığından dolayı eliminasyon değişmektedir. Karaciğer hastalıklarında eliminasyon yarı ömürleri uzarken böbrek hastalıkları propofolün eliminasyon yarı ömrünü değiştirmemektedir (Martın ve ark 2013, Allegaert ve ark 2008, Allegaert ve ark 2007, Takata ve ark 2008).

1.1.4. Propofolün sistemler üzerine olan etkileri

1.1.4.1. Santral sinir sistemi üzerine olan etkileri

Propofol, santral sinir sisteminde gama-aminobütirik asit (GABA) üzerinden hipnotik etki göstermektedir. Sedatif etkiler ise hipokampus ve prefrontal kortekste asetilkolin salınımını inhibe etmektedir. Diğer yandan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinde ise inhibitör etki göstermektedir. Benzer şekilde spinal kord nöronları üzerinde depresan etkilidir fakat analjezik etkisi yoktur (Baars

ve ark 2006, Kashiwagi ve ark 2004, Sonner ve ark 2003, Hales ve ark 1991).

Santral sinir sistemi üzerindeki diğer önemli etkisi ise GABA reseptörleri ve serotonin reseptörleri üzerinden olduğu düşünülen antiemetik özelliğidir. Antiemetik özelliği propofolün tüm cerrahi branşlarda anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanımının yaygınlaşmasına ve ilk tercih olmasına neden olmaktadır (Zhang ve ark 2013, Ulugenç ve ark 2004).

Şuur kaybı oluşmasını sağlayan doz 1-1.5 mg/kg'dır. Daha yüksek dozlarda propofol kullanımında ise hipnoz ve bilinç kaybı daha kısa sürede oluşurken etki süresi uzamaktadır. Subhipnotik dozlarda ise klinik uygulamalarda sedasyon ve amnezi oluşmaktadır. Yaşla birlikte gerekli olan hipnotik doz miktarı azalmaktadır (Miller 2010).

Serebral elektriksel aktivite üzerine propofolün etkileri tartışmalı olmakla birlikte son yıllarda yapılan araştırmalar yüksek dozda propofol uygulamasının antiepileptik etki gösterdiği yönündedir. Dirençli jeneralize status epileptikusun tedavisinde de kullanılmıştır (Karaaslan ve ark 2008). Düşük dozlarda propofol uygulaması ile nörolojik hikayesi olan ve olmayan birçok hastada nöbet ve nöbet benzeri tablolar tanımlanmıştır (Yağar ve ark 2010, Zijlmans ve ark 2012, Dahaba ve ark 2013). Kafa içi basıncı artmış veya normal olan hastalarda kafa içi basıncını azalttığı ve serebral perfüzyon basıncını arttırdığı gösterilmiştir. Propofol ile oluşan serebral metabolik hızdaki azalma ise iskemik ve kafa içi basıncının arttığı durumlarda önem kazanmaktadır (Karwacki ve ark 2013, Dewhirst ve ark 2013).

1.1.4.2. Solunum sistemi üzerine olan etkileri

Propofolün indüksiyon dozunda uygulamasından sonra tidal volümde azalma ve takipne periyodunu takiben apne gelişmektedir. Apne gelişim hızı; hastanın var olan ek hastalıklarına, önceden uygulanan

premedikasyon ve propofol ile birlikte kullanılan opioid cinsine ve miktarına göre değişmektedir. Apnenin süresi ise uygulama dozu, dağılım hacmi ve hastanın eliminasyon hızı ile değişkenlik göstermektedir. Tidal volümde azalma ve takipne gelişimi farklı infüzyon dozlarında da değişiklik göstermektedir. Propofol aynı zamanda solunum merkezinin karbondioksite olan yanıtını da azaltmaktadır. Artan propofol dozları ile birlikte hipoksiye olan solunum yanıtında da belirgin azalma olmaktadır (Kashiwagi ve ark 2004, Jin ve ark 2013).

Propofolün bronkodilatatör etkinliği çeşitli mekanizmalarla oluşmaktadır. Propofol ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda yapılan çalışmalarda belirgin bronkodilatatör etkiler gözlenmiştir. Benzer şekilde vagal uyarı ile ve metakolinle oluşturulan bronkokonstrüksiyonu engellemektedir. Diğer yandan propofol ile oluşan anjioödem ve bronkospazm vaka bildirimleri bulunmaktadır. Bronkodilatasyon etkisinin propofolün içerdiği koruyucu maddeler ile oluştuğu yönünde kanıtlar kuvvetlidir (Orhon ve ark 2013, Rogliani ve ark 2013, You ve ark 2012).

Propofol, serbest radikallerin aracılık ettiği siklooksijenazlarla katalizlenen lipid peroksidasyonunu azaltması, apopitoz ve hücre ölümünden koruyucu özelliği ile adult respiratuar distress sendromu (ARDS)'nda koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (Chen ve ark 2008). Propofol hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu engellediği yönünde araştırmalar bulunsa da pulmoner vasküler tonus üzerinde ise asetilkolin ile oluşan pulmoner vazodilatasyonu engelleyerek pulmoner vazokonstrüksiyonu arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir. Modolo ve ark. tek akciğer ventilasyonunda intravenöz ve inhalasyon anestezisini karşılaştırdıkları derlemelerinde her iki yöntem arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (Pruszkowski ve ark 2007, Beck ve ark 2001).

1.1.4.3. Kardiyovasküler sistem etkileri

İndüksiyon sırasındaki etkileri; en belirgin etki arteriyel kan basıncında görülen düşüştür. 2-2.5 mg/kg dozda uygulanan kardiyovasküler hastalığın varlığından bağımsız olarak propofol sistolik kan basıncında %20-40 azalmaya neden olmaktadır. Benzer şekilde ortalama ve diyastolik kan basıncında da düşüşe neden olmaktadır. Sistemik vasküler rezistansta oluşan azalma kalp debisi, kardiyak indeks ve atım hacmindeki azalma ile birlikte dir. Sağ ve sol kalp atım hacimleri %30 düzeyinde azalmaktadır (Miller 2010, Krzych ve ark 2009, Landoni ve ark 2010, Patel 2002).

Propofolün direkt miyokardiyal etkileri tartışmalı olmakla birlikte direkt miyokardiyal depresan etkileri yapılan çalışmalarda gösterilememiştir. Propofol izole kalplerde yapılan çalışmalarda negatif inotropik etki göstermezken, kalp debisi üzerindeki azaltıcı etkinin sempatik sistem üzerinde oluşan baskılanmaya bağılı olduğu ileri sürülmektedir. Yüksek dozlarda kullanımı ile negatif inotropik ve pozitif lusitropik etkili olduğu gösterilmiştir (Liu ve ark 2011, Krzych ve ark 2009).

Propofolün indüksiyonda kullanımında gelişebilen belirgin hipotansiyon anestezi idamesinde kullanımında izlenmemektedir. Propofolün anestezi idamesinde kullanımında ise indüksiyon öncesi değerlere göre kan basıncındaki azalma beraberinde kullanılan ajanlara bağılı olarak değişmektedir. Tek başına anestezi idamesinde kullanımında indüksiyon öncesi değerlere göre genellikle %20-30 düzeyinde azalma olmaktadır. Bu değişim esas olarak sistemik vasküler dirençte azalmaya bağılıdır, kardiyak output ve kardiyak indekste ise değişim belirgin değildir. Sürekli infüzyon şeklinde kullanımında sempatik aktivasyonun baskılanmasına bağılı olarak hipotansiyona refleks yanıt gelişiminde baskılanma olmaktadır. Miyokardiyal kan akımında ve oksijen tüketiminde azalma olurken oksijen ihtiyaç ve sunum oranı değişmemektedir (Landoni ve ark 2010, Patel 2002).

1.1.4.4. Diğer sistemlere etkileri

Nöromusküler blokerler ile etkileşim; propofol beraberinde kullanılan nöromusküler blokerlerin etkileri üzerine ve elektromiyografik kayıtlara etkisi yoktur. Üst solunum yolu reflekslerini baskılama özelliği vardır ve yüksek doz tek başına propofol uygulanması yeterli entübasyon koşulları sağlamaktadır. Propofolün anestezi indüksiyonu ve idamesinde en çok tercih edilen ajan haline gelmesinde malign hipertermiyi tetiklememesinden kaynaklanmaktadır (Aouad ve ark 2012, Siddik-Sayyid ve ark 2011).

Gastrointestinal sistem ile etkileşim; subhipnotik dozlarda uygulanan propofol antiemetik etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Propofolün indüksiyon dozları, intraoperatif infüzyon şeklinde kullanımı ve postoperatif çok düşük dozlarda uygulanmasının da antiemetik etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etki santral dopaminerjik resptörler üzerinden olmamaktadır. Antiemetik etki kolestatik pruritusu giderici etkisine bağlı olduğu ileri sürülmektedir (Orhon ve ark 2013).

Hematopoetik sistem ile etkileşim; yapılan çalışmalarda propofolün savunma hücrelerinin adhezyon, fagositoz ve hücreleri öldürme üzerine etkinliği gösterilemezken, hücrel immünitenin ilk basamağı olan kemotaksis üzerinde inhibitör rol oynadığı gösterilmiştir. Aseptik uygulamalara dikkat edilmediğinde ve propofolün uzun süreli uygunsuz koşullarda bekletilmesini takiben gelişen mikroorganizma artışı infeksiyon gelişiminde daha etkin bulunmuştur (Yuki ve ark 2013).

1.1.4. Propofolün gebelerde kullanımı

Tüm ilaçların insan plasental dolaşımı ve umbilikal kan akımı üzerine olan etkisi fetal gelişim ve yaşamı için büyük önem taşımaktadır. Propofol ise kısa sürede etki göstermesi ve dolaşımdan hızla uzaklaştırılması nedeni ile gebelerde güvenlikle kullanılmaktadır. Benzer

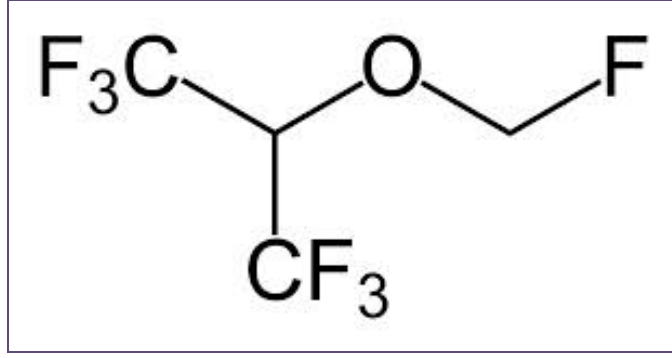
şekilde sezeryan girişimlerinde anestezi indüksiyonunda barbitüratlara alternatif olarak kullanılabilmesine dair birçok yayın bulunmaktadır (Reisner ve ark 1999, Navarro 2000). Propofole bağlı gelişen hipotansiyonun vazodilatasyon ve negatif inotropik etkiye bağlı geliştiğine inanılmaktadır. Propofol plasentaya geçip ve vazodilatasyona neden olarak fetal plasental vasküler rezistansı değiştirebilmektedir (Imarengiaye ve ark 2001, Karaman ve ark 2006).

1.1.5. Propofolün yan etkileri

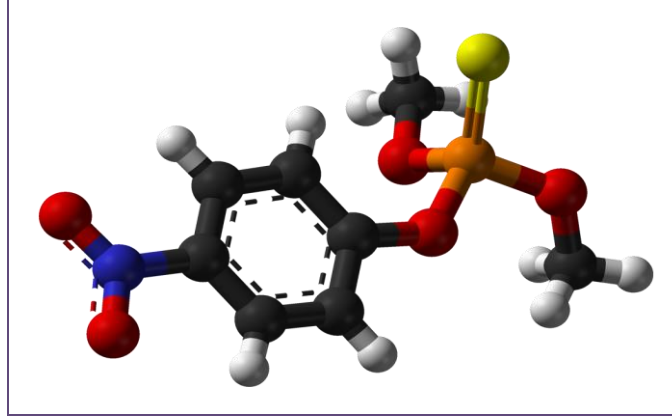
Propofol infüzyon sendromu; propofolün uzun süreli ve yüksek dozlarda infüzyon şeklinde kullanımına bağlı olduğu düşünülen, metabolik asidoz, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği klinik tablosu ile seyreden sendromdur. Tedavide destek tedavi önceliklidir (Akın 2011, Mayette ve ark 2013, Schroepel ve ark 2014).

1.2. Sevofluran

Azot protoksit, eter ve kloroform ilk kullanılan anestezi ajanları olup, izofluran, sevofluran ve desfluran ise günümüzde tüm anestezi uygulamalarında popülerliğini korumaktadır. Tüm inhalasyon anestezi ajanlarının anestezi etkinliği fizikokimyasal özellikleri ile belirlenebilmektedir. Sevofluran ise volatil anestezi ajanları içinde hoş kokulu olması, solunum yollarında irritasyon oluşturmaması, yüksek alveoler konsantrasyona hızla ulaşması, hızlı anestezi indüksiyonu ve derlenme özelliklerinden en sık kullanılan inhalasyon ajanı özelliğini taşımaktadır (Şekil 1.3, 1.4) (Kotani ve ark 2012, Kayhan 2004, Morgan ve ark 2008).



Şekil 1.3: Sevofluranın kimyasal yapısı



Şekil 1.4: Sevofluranın şematik kimyasal yapısı

1.2.1. Sevofluranın fiziksel özellikleri

Sevofluran; oda sıcaklığında patlayıcı olmayan, hoş kokulu, renksiz ve uçucu niteliktedir. Geleneksel vaporizatörler ile uygulanabilmektedir. Kaynama noktası 58.5⁰C'dir. 37⁰C'de kan/gaz partiyon katsayısı 0.65 ve beyin/kan katsayısı 1.7'dir. Sırası ile karaciğer/kan, böbrek/kan, kas/kan ve yağ/kan partiyon katsayıları ise; 1.8, 1.2, 3.1 ve 48'dir. Kan/gaz partiyon katsayısı diğer volatil anesteziyelere göre daha düşük olduğu için anestezi indüksiyonu ve derlenmesi hızlı olmaktadır. Bu katsayı diğer ajanlardan farklı olarak yaş ile değişiklik göstermemektedir (Kotani ve ark 2013, Boonmak ve ark 2012).

1.2.2. Sevofluranın farmakokinetik özellikleri

Diğer volatil ajanlar gibi sevofluran da inert özellikte değildir ve metabolizması diğer inhalasyon ajanlarına göre lipit eririliği, iyonizasyon ve moleküler büyüklüğüne bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Metabolizması başlıca karaciğerde sitokrom P4502E1 enzim aracılığı ile gerçekleşen faz I reaksiyonu içermektedir. Tüm inhalasyon anestezikleri gibi en sık oksidasyon reaksiyonuna (dealkilasyon ve dehalojenasyon) uğrayarak metabolize olmaktadır. Çok az miktarda gastrointestinal sistem, böbrek, akciğer ve ciltte metabolize olmaktadır.

Biyotransformasyon kalıtsal özellikler, cinsiyet, yaş ve diğer ilaçları kullanımı gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Oc ve ark 2013). Sevofluranın deflorinizasyonunu ile açığa çıkan flor miktarı düşüktür 50 mmol/L düzeyini geçmemektedir. Hızlı eliminasyon ile florür düzeylerinin hızlı düşmesi nefrotoksik etki gelişimini azaltmaktadır. Absorbe edilen sevofluranın %1'i metabolize olmaktadır (Komita ve ark 2012, Song ve ark 2013, Park ve ark 2012, Orhan ve ark 2103).

Diğer yandan sevofluranın soda-lime ile etkileşmesi sonucunda kapalı devre anestezi uygulamalarında dekompanzasyon ile majör degradasyon ürünü compound A (pentafloroizopropenil florometil eter) ve minör degradasyon ürünü compound B oluşmaktadır. Nefrotoksik özellik taşıyan esas metabolit compound A'dır ve böbrekte kortikomedüller nekroza neden olmaktadır (Song ve ark 2013, Park ve ark 2012, Wujtewicz ve ark 2012, Orhan ve ark 2013, Oc ve ark 2013, Eger ve ark 1998).

1.2.3. Sevofluranın farmakodinamik özellikleri

1.2.3.1. Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Tüm inhalasyon anestezikleri gibi sevofluran da beyin kan akımını ve serebral metabolizma hızını azaltmaktadırlar. Serebral

metabolik hızın azalması sevofluran dozunun artışı ile artmaktadır. Serebral vasküler düz kaslar üzerinde vazodilatasyona neden olmaktadır. Sonuç olarak sevofluranın toplam etkisi metabolik hızı düşürmesi ve vasküler dilatasyona bağlı beyin kan akımının artışı ile oluşmaktadır. Son yapılan çalışmalarda ise sevofluranın serebral kan akımı ve metabolizma üzerinde etkilerinin bölgelere göre değiştiğini göstermektedir (Rhondali ve ark 2013, Sen ve ark 2013, Schneiders ve ark 2012).

Sevofluranda diğer inhalasyon ajanları gibi santral sinir sisteminin belirli bölgelerinde nöronal aktiviteyi değiştirmektedir. Sevofluranın doz ilişkili elektroensefalografik (EEG) değişiklikler oluşturmaktadır. Normal EEG aktivitesi olan hastalarda sevofluran ile epileptiform aktivite izlenebilirken anormal EEG aktivitesi olan hastalarda ise epileptiform aktiviteler gözlenmemiştir. Yüksek dozlarda sevofluran diğer inhalasyon anesteziklerinin yüksek dozlarda uygulandığı durumlara benzer elektriksel aktivite meydana getirmektedir (Li ve ark 2010, Liang ve ark 2012).

1.2.3.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Sevofluran tüm modern anestezikler gibi normal miyokard kontraktilesini azaltmaktadır. Sevofluran, halotan ve enflurandan daha az miyokardial depresyona neden olurken, izofluran ve desfluran ile benzer miyokardial etkiler göstermektedir. Miyokardial iskemi ve enfarktüs durumunda ise sevofluranın diğer volatil ajanlara benzer olarak miyokardial kontraktilite üzerine yararlı etkileri gözlenmiştir. Miyokardial infarkt alanında azalma, rejyonel iskemi ve reperfüzyon sırasında sevofluran metabolik ve yapısal bütünlüğü korumaktadır.

Sevofluran sinoatrial (SA) düğüm aktivitesini deprese eder ve negatif kronotropik etki gösterir. Sevofluran konsantrasyonundaki hızlı artışlarda ise kalp hızı üzerinde değişiklik yaratmamaktadır. SA düğüm üzerindeki direkt ve indirekt etkiler kalp hızının azalmasında başlıca etken iken His ve Purkinje lifleri üzerinde iletim sürelerini uzatmaktadır.

Sevofluran direkt koroner vazodilatasyona neden olmaktadır (Crystal 2013, Bulte ve ark 2013, Kaisti ve ark 2003).

Sevofluran arteriyel kan basıncında düşüğe neden olmaktadır, bu sol ventrikül afterloadunda oluşan azalmaya bağlıdır ve eş zamanlı olarak myokardial kontraktilite korunmaktadır. Sistemik vasküler rezistanstaki azalma ile oluşan kan basıncı düşüşü diğer organ perfüzyonlarını kısa süreli etkilemektedir (Guerrero Orriach ve ark 2013).

Sevofluran baroreseptör refleksi kontrolünü efferent otonom sinir sistemi aktivitesini deprese ederek, ganglion transmisyonunu ve son organ yanıtını azaltarak sağlamaktadır. Kalp yetmezliği, diabetes mellitus, yaşlı ve esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda otonomik disfonksiyon nedeni ile sevofluran diğer inhalasyon ajanları gibi hemodinamik yanıtı daha belirgin değiştirmektedir (Ogawa ve ark 2013, Colombo ve ark 2013).

1.2.3. Sevofluranın gebelerde kullanımı

Gebe için seçilen anestezi yöntemi genel anestezi olduğunda; fetüs ve anne güvenliği açısından inhalasyon ve intravenöz anestezi teknikleri konusunda görüşler halen tartışmalıdır. Sevofluranın genel anestezi uygulamalarında diğer inhalasyon ajanları ile karşılaştırıldığında desflurana benzer şekilde hızlı indüksiyon ve derlenme sağlıyor olması gebe ve sezeryan anestezisinde kullanımında büyük avantaj sağlamaktadır (Adams ve ark 2003, Karaman ve ark 2003, Murdoch ve ark 2013).

Gebe hastalara uygulanacak olan obstetrik, jinekolojik veya nonobstetrik girişimlerde genel anestezi uygulamalarında maternal hemodinami, yenidoğan umbilikal ven kan gazı ve yenidoğan apgar skorları üzerine sevofluranın etkileri diğer anestezi ajanlarıyla karşılaştırıldığında birçok çalışmada farklı bulunmamıştır (Burgutoğlu ve ark 2010). Yüksek dozda kullanılan inhalasyon anesteziplerinin uterus

atonisi ve neonatal solunum depresyonu oluşturma riski bilindiğinden sezeryan girişimlerinde ve gebelerde uygulanan diğer anestezi girişimlerinde düşük dozda kullanılmaktadır (Karaman ve ark 2006). Bu intraoperatif farkında olma durumu özellikle sezeryan operasyonlarında bildirilmiştir. Tüm anestezi uygulamalarında bispektral indeks (BIS) 60'ın altında olmasının anestezi sırasında farkında olmayı engellediği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda sevofluranın end-tidal konsantrasyonu %1.2-1.3 düzeylerinde olduğunda BIS değerleri 60'ın altında olmaktadır. Bilindiği gibi genel anestezi altında yapılan acil veya elektif sezeryan girişimlerinde anestezi indüksiyonunu takiben yapılan cilt insizyonu uygulandığında ilaçların fetusa geçişinin en az düzeyde olduğu bilinmektedir (Choi ve ark 2012). Diğer yandan rejyonel yada genel anestezi sırasında oluşabilen hipotansiyonun uzun süre devam etmesi ve kısa sürede tedavi edilememesi uteroplasental kan akımını azaltarak fetal asidoz, hipoksi ve düşük apgar skorlarına neden olduğu bilinmektedir. Apgar skorlarının fetal nörolojik hasarlarla korelasyon göstermemesi, umbilikal arter kan gazı (pH, laktat gibi) değerlerinin fetal durumu gösteren en iyi gösterge olduğu bilinmektedir (Karaman ve ark 2006, Bonnet ve ark 2007, Murdoch ve ark 2013, Langesaeter ve ark 2010).

1.3. Plasenta, umbilikal kord ve ilaçların etkileri

1.3.1. Plasenta

Plasenta; anne ve fetusun dolaşımını birleştiren, anne ve fetus arasında her türlü madde alışverişini sağlayan yarı geçirgen bir membrandır. Plasenta gelişimsel olarak maternal ve fetal dokuların karışımıdır ve bazal plak ile koriyonik plaktan oluşmaktadır. Plakları ayıran intervillöz aralık desidual doku tarafında tekrar alt bölümlere ayrılmaktadır. Koriyonik villuslar ve spiral arterler intervillöz aralığa doğru uzanmaktadır. Maternal kan spiral arterler aracılığı ile intervillöz aralığa gelmekte ve böylece anneden gelen kan plasenta ile fetal yapılarla temas etmektedir.

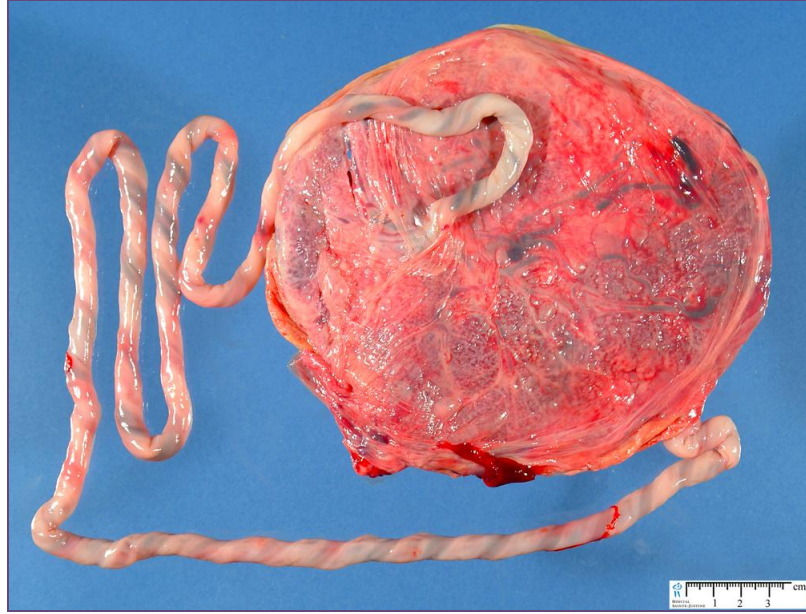
Plasentanın madde geçişi dişında diğer fonksiyonları ise gebeliğin devamını sağlayan hormonları, peptid ve steroid yapıda hormonların, bŸyŸme faktŸrŸ ve protein yapımını sağlamaktır. Bu maddeler plasental ve/veya fetal kaynaklı, fetal kaynaklı ve maternal kaynaklı olabilmektedirler (iek ve ark 2006).

Başlıca gŸrevi farmakolojik ve fizyolojik etkileşim olan bu yapı maternal-plasental-fetal Ÿnite adını almaktadır. Maternal-plasental-fetal Ÿnite başlıca Ÿ yapıdan oluşmaktadır. Bunlar;

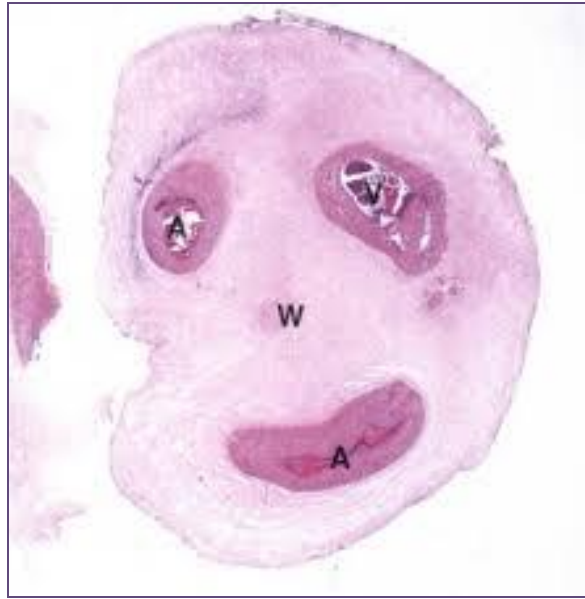
1. Maternal komponent
2. Plasental komponent
3. Fetal komponent'dir.

1.3.2. Umbilikal kordon

Umbilikal kard fetŸsŸ plasentaya bağlayan, fetŸs ile anne arasında ana balantıyı sağlayan yapıdır. Kordonun yapısı heliks şeklinindedir ve nadiren dŸz bir yapıya sahiptir. Umbilikal kordonun kalınlığı 0.2-2 cm olup, ortalama uzunluğu 50-60 cm dir. Umbilikal kordonun uzunluğu 30 cm ile 100 cm arasında değişkenlik gŸstermektedir. Umbilikal kordon vertikal olarak kesildiğinde ve makroskopik olarak incelendiğinde iki arter, bir ven ve arter ve venin etrafını saran matriksden oluştuğu gŸrŸlmektedir. Arteriyel yapılar periferde, venŸz yapılar ise santralde yer almaktadır. Arterlerin apı daha kŸŸktŸr fakat ven ise daha geniştir ve ince duvarlıdır. Arter ve venin etrafını dolduran ekstrasellŸler matriks Warton jeli Ÿzelliđindedir (iek ve ark 2006, Miller 2010) (şekil 1.5, 1.6).



Şekil 1.5: Plasenta ve umbilikal kordun makroskopik görüntüsü



Şekil 1.6: Umbilikal kordun mikroskopik görüntüsü (A; Umbilikal arter, V; Umbilikal ven, W; Warton jeli)

1.3.3. Plasental geçiş

Plasentanın ana fonksiyonu fetusun beslenme ve oksijenasyonunun sağlanmasıdır. Belirli maddeler maternal taraftan fetal tarafa geçerken yine belirli maddeler fetal taraftan maternal tarafa geçmektedir. Plasenta içinde yer alan villuslar maternal kan ile temastan

sorumludur ve maternal kanda yer alan bir madde villus yapısından ara dokuya ve takiben de fetal damarlara geçmektedir. Plasental fetal geçişi etkileyen faktörler Tablo 1’de sıralanmaktadır.

Tablo 1: Plasental fetal geçişe etkili faktörler (Çicek ve ark 2006’dan alınmıştır)

1. Maddenin maternal ve fetal konsantrasyonu
2. Lipid soluble özelliği
3. Molekül büyüklüğü
4. Plasental maternal ve fetal kan akımı
5. Plasental fetal kapiller difüzyon alanı
6. Protein bağlanma ve depolanma özelliği
7. Elektriksel yük
8. Plasentada etkilenme durumu

Plasentadan maddelerin geçişi her zaman konsantrasyon gradiyentine göre değildir. Maddelerin plasentadan geçişinde başlıca dört mekanizma etkilidir.

- a. Pasif difüzyon
- b. Kolaylaştırılmış difüzyon
- c. Aktif transport
- d. Pinositoz

1.3.4. Anestezik ilaçların plasental geçişleri

Gebelerde ilaç kullanımını konusunda yaygın bir belirsizlik olsa da çoğu ilaç güvenlik grubu belirsiz olarak isimlendirilmektedir. Uygulanan ilaçların tamamı değil bir kısmı plasentayı geçmektedir ve bilinen birçok

ilacın plasentayı geçerek fetüs üzerinde etki gösterdiği bilinmektedir. Tüm ilaçlar uterus dolaşımını değiştirerek veya fetal direkt etki ile etkilerini göstermektedirler.

Anetezik ilaçların plasentadan geçişini etkileyen faktörler ise; moleküler ağırlık, proteine bağlanma, yağda çözünürlük, maternal ilaç konsantrasyonu, maternal pH ve fetal pH önem taşımaktadır. Maternal ve fetal dolaşım basınçları çok farklı olsa da var olan yüksek kan akımı ile birçok ilaç plasentadan hızlı bir şekilde geçebilmektedir.

1.3.5. Uterus kan akımı, umbilikal kord kan akımı, ilaçların dağılımı

Gebelik döneminde uterin kan akımının yaklaşık %80'i intervillöz aralığa geçmektedir ve fetüsü beslemektedir. Fetal kardiyak debinin yaklaşık %40-50'si ise plasentaya geçmektedir.

Umbilikal arterler fetal internal iliak arterlerden oluşmaktadır ve fetal kanı plasentaya taşımaktadır. Umbilikal arterler korionik villuslara ulaşan umbilikal kapillerleri oluşturmaktadır. Plasentaya ulaşan fetal kan akımı 75 mL/kg/dk'dır. Bu kan akımı plasentaya gelen maternal kan akımından çok düşüktür. Fetal kardiyak debinin %50-60'ı umbilikal ven ile fetal kalbe geri dönmektedir.

İlacın fetustaki dağılımında fetal dolaşımın kendine özgü yapısı önem taşımaktadır. Plasentayı geçen ilaç umbilikal ven yolu ile fetal dolaşıma geçmektedir. Fetal kan ile kanlanan ilk organ fetal karaciğerdir. Fetal karaciğer de fetusa gelen ilaçların ilk tutulumunda fonksiyon görmektedir. Fakat umbilikal ven ile gelen kanın %40'ının fetal karaciğere uğramadan dolaşıma katılması önem taşımaktadır. İlaçların zarar verici etkilerinden fetal karaciğerde ilaçların tutulması ile fetal santral sinir sistemi korunmaktadır. Diğer yandan umbilikal venöz kanın foramen ovale ve duktus arteriosus yolu ile dilüsyona uğraması da fetal ilaç dağılımını etkilemektedir (Miller 2010).

Fizyolojik refleks değişiklikler ve nöroendokrin yanıtlar umbilikal ve plasental dolaşımı düzenlemektedirler. Uteroplantal

dolaşımında etkili olan başlıca maddeler ise prostoglandinler, endorfinler, katekolaminler ve vazopressindir.

1.3.6. Uterus kan akımına etkili faktörler

Uterin kan akımı gebeliğin ilerlemesi ile artmakta ve terme ulaşan gebelikte 500-700 mL düzeyine ulaşmaktadır. Uterus kan akımı annenin kan basıncına ve kalp debisine bağlıdır ve oto-regülasyonu bulunmamaktadır. Uterusun damarlarında kan akım hızı yüksektir fakat direnç düşüktür, bu nedenle gebelik süresince uterin damarlar maksimum düzeyde dilatedir. Bu nedenle uterus kan akımını azaltan her faktör fetal kanlanmayı düşürmektedir. Uterin kan akımı aşağıdaki formül ile ifade edilebilir:

Uterin kan akımı=(Uterin arteriyel basınç-Uterin venöz basınç)/Uterin vasküler direnç

Uterin kan akımını azaltan nedenler; maternal hipotansiyon (hipovolemi, hemoraji, aortakaval kompresyon, sempatik blokaj), uterusun aşırı kontraksiyonu ve hipertansif durumlar olarak sıralanabilir.

Anestezi uygulamaları ise uterus kan akımının azalması ve uterusun vasküler direnç değişiklikleri ile uterus kan akımını değiştirmektedir. Nöroaksiyel anestezi uygulamalarında girişim öncesinde yeterli derecede volüm desteği yapılmaması durumunda gelişen hipotansiyona bağlı uterus kan akımı azalması anesteziye bağlı gelişen hipotansiyonda önem taşımaktadır. İntravasküler volüm arttırımı ile kardiyak debinin arttırılması yeterli düzeyde uterus kan akımının korunmasında yeterli olabilmektedir. Volatil anesteziğin kullanıldığı genel anestezi uygulamalarında ise sistemik vazodilatasyon ve miyokardiyal depresyona bağlı olarak uterus kan akımı azalmaktadır. Gerek genel anestezi gerekse nöroaksiyel anestezi uygulamaları sırasında büyümüş uterusun neden olduğu aorta-kaval kompresyon uterusun kan akımını daha da azaltmaktadır.

Efedrin alfa ve beta etkisi ile genel ve nöroaksiyel anestezi uygulamalarında uterin kan akımını değiştirmeden maternal hipotansiyonun tedavisinde güvenlikle kullanılmaktadır. Bu etkiyi kardiyak debiyi ve periferik vasküler rezistansını arttırarak yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda ise fenilefrinin sağlıklı gebelerde maternal kan basıncının korunmasında kullanımında uterin arter pH'sında değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Efedrin ile fenilefrinin birlikte kullanılmasının daha uygun olduğu ileri sürülmektedir.

1.3.7. Plasental ve umbilikal dolaşım üzerine etkiler

İnsanda plasental damarlar otonomik innervasyon bulunmaktadır. Anjiotensin II bradikinin ve prostoglandin F2 α gibi otokoidlerin lokal üretimi plasental kan akımının regülasyonunda önemlidir (Euler 1938, Quan ve ark 2003). Propofolün pulmoner arterler üzerinde kalsiyum kanal inhibisyonu ile vazodilatatör etki gösterdiği bilinmektedir (Horibe ve ark 2001, Shimizu ve ark 2006). Sabit akım altında propofol fetal vasküler rezistansını azaltmaktadır ve fetal plasental perfüzyon basıncı da azalmaktadır. Yapılan in vitro çalışmalarda indüksiyon plazma konsantrasyonuna eşdeğer dozda umbilikal ven üzerinde etkisi araştırıldığında plasental dolaşımda fetal vasküler yapıda kan akımını arttırıcı etki göstermektedir. Bu vazodilatatör etkinin adrenerjik modülasyondan bağımsız olduğu vasküler rezistans üzerine direkt uyarı ile etkilediği gösterilmiştir ve alta yatan mekanizmanın kompleks etkilenim olduğu ileri sürülmektedir. Damar düz kas tonusunda intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun etkinliği bilinmektedir. Rat aortası, tavşan mezenterik arteri ve domuz koroner arterleri üzerinde propofolün endotelin-1 ile indüklenen L-tipi kalsiyum (Ca⁺²) kanalları aracılığı ile fenilefrin ve norepinefrin tarafından indüklenen hücre içine kalsiyum alımını inhibe ederek vazodilatatör etki gösterdiği gösterilmiştir (Chang ve David 1993, Yamanoue ve ark 1994). Propofol insan umbilikal damarları üzerinde Ca⁺²-bağımlı potasyum (K⁺) kanallarını aktive ederek hücre içine Ca⁺² akışını bloke ederek düz kaslarda

relaksasyona neden olmaktadır. Potasyum klorür (KCl) ise insan fetal plasentasında L-tipi Ca^{+2} kanallarının açılmasını sağlayarak hücre içine Ca^{+2} girişini artırır ve vazokonstrüksiyona neden olur. Soares de Moura ve ark (2010) yaptıkları çalışmada KCl ile oluşan vazokonstrüktif yanıtın propofol ile bozulduğunu göstermişlerdir. Propofol insan fetal plasental dolaşımı üzerine kalsiyum kanal blokajı ile etki göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda insan umbilikal damarları üzerinde bradikininin vazokonstrüktif etkinliği gösterilmiştir. Bradikininin insan fetal plasental dolaşımı üzerindeki vazokonstrüktif etkisinin tromboksan gibi vazokonstrüktör prostanooidlerin oluşumunu artırarak olduğu bilinmektedir. Bradikininin plasental dolaşım üzerinde vazokonstrüktif etkisi indometazin gibi siklooksijenaz inhibitörleri ile inhibe edilebilmektedir (De Moura ve Lopes 1995, Soares ve Solano 1986).

Plasental dolaşım üzerinde prostoglandinlerin etkileri benzer bulunmuştur. Bhamidi ve ark. ile Soares de Moura ve ark. nın yaptıkları çalışmalarda $PGF2\alpha$ 'nın plasental dolaşım üzerindeki vazokonstrüktif etkisinin Ca^{+2} kanallarının aktivasyonu ile intrasellüler kalsiyum düzeyinin artışına bağlı olduğunu belirtmektedirler (Soares de Moura ve ark 2010).

1.3. Katekolaminler

Damar çapına ve tonusuna herhangi bir şekilde etki eden ilaçlara vazoaktif ajanlar denir. Vazoaktif ajanlar vazokonstrüksiyon ya da vazodilatasyon yapmalarına göre ikiye ayrılır. Bunlardan vazokonstrüksiyona neden olanlara vazopresör ajanlar denilmektedir. Vazopresörlerin etki mekanizması temel olarak adrenerjik sistem üzerindedir. Vazodilatasyon yapan grupta ise nitroprusid ile nitrogliserin vardır ve bunlar nitrik oksit üzerinden etkilerini gösterirler (Altıntaş ve Topeli İskit 2006).

Vazoaktif ajanlar etkilerini, dokulardaki belli bazı reseptörleri etkileyerek göstermektedir. Sempatomimetik etkileri olan bu reseptör grubuna adrenerjik reseptörler yada adrenoseptör denilmektedir. Adrenoseptörler, agonistlerin sırasıyla düz kaslarda uyaran ve inhibe eden etkilerini gösterdikleri alfa ve beta reseptörler olarak ikiye ayrılmaktadır. Ayrıca, alfa (α). ve beta (β). reseptörler buldukları dokular ve farklı sempatomimetik ajanlara karşı duyarlılıklarına göre α_1 , α_2 , β_1 , β_2 ve β_3 reseptörler olmak üzere alt gruplara ayrılmaktadır. Farklı sempatomimetik ajanlar farklı reseptörlerde farklı etki gösterir. Bu ilaçların reseptör etkinliklerinin doz bağımlı olarak değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (Altıntaş ve Topeli İskit 2006). Kalp yetmezliği olan B bloker kulan hastalarda katekolamin uzun süre kullanımı aritmojenik etki yapar (Bonet ve ark 2000).

1.4.1. Adrenalin

Adrenalin α ve β reseptörlerinin nonselektif kuvvetli bir agonistidir. β_1 reseptörlerin doğrudan uyarılması ile kardiyak kontraktilite ve kalp atım hızını artırır (Morgan ve ark 2010). α_1 reseptörler aracılığı ile de vazokonstriksiyon sağlayarak splanknik ve renal kan akımını azaltır ancak venöz dönüşü ve bununla birlikte kardiyak debiyi artırır (Morgan ve ark 2010). β_2 mimetik etki ile vazodilatasyon yaparak iskelet düz kaslarında sistolik kan basıncını artırır (Morgan ve ark 2010). Adrenalinin kardiyopulmoner resüsitasyonda kullanılan en önemli ilaçtır (Nolan ve ark 2005). Ayrıca anfilaktik şok tablosunda ilk tercih edilen farmakolojik ajandır (Morgan ve ark 2010).

Kardiyopulmoner bypass ve transplant cerrahisi sonrasında bradikardinin eşlik ettiği veya etmediği hipotansif durumlarda kullanılmaktadır (Altıntaş ve Topeli İskit 2006). Ancak splanknik ve renal kan dolaşımı üzerine olumsuz etkileri ve kardiyak iskemi ve aritmilere yatkınlığı artırması nedeniyle septik şokta ikinci basamak

tedavi ajanı olarak görülmektedir (Holmes 2005). Hipotansiyon tedavisinde 0.5-1.0 µg/kg/dakika olarak başlanıp 10 µg/kg/dakika'ya kadar çıkılabilir ve devamlı infüzyon şeklinde uygulanır.

Küçük dozlarda daha belirgin, β_2 mimetik etki nedeni ile diyastolik kanbasıncı düşebilmektedir, doz artırıldıkça α_1 etki ile kan basıncı yükselmektedir (Kayhan 2004).

Uzun süreli kullanımı komplikasyonu intrakranial kanama, koroner iskemi ve ventriküler disritmiye neden olabilmektedir (Morgan ve ark 2010). Büyük dozlarda veya inhalasyon anesteziyle beraber kullanımında prematür ventriküler atımlara neden olur, bronşları genişletir, sinir kas iletmini kolaylaştırır (Kayhan 2004).

1.4.2. Noradrenalin

Noradrenalin kuvvetli α_1 ve β_1 adrenerjik ve zayıf β_2 adrenerjik etkisi olan bir katekolamindir ajandır (Kayhan 2004). Temel etkisi kardiyovasküler sistem üzerinde, alfa1 adrenerjik stimülasyon ile vazokonstriksiyon yapması ve periferik vasküler direncini artırması (Altıntaş ve Topeli İskit 2006) ve bu vazokonstriktör etkiye kan basıncını artırmaktır (Kayhan 2004). β_1 adrenerjik etkisine bağlı olarak artan myokardiyal kontraktilite arteriyal kan basıncında yükselmeye neden olurken, after loadın artması ve refleks bradikardi, kalp debisinin yükselmesini engellemektedir (Morgan ve ark 2010). Genel olarak şokta ve sepsiste ikinci seçenek gibi görünmesine rağmen, son yıllarda yapılan birçok çalışmada sepsisin hiperdinamik fazında, sıvı resistasyonu sağlandıktan sonra, ilk tercih edilmesi gereken vazopresör ajanlardan biri olarak düşünülmektedir (Bonet ve ark 2000, Hernandez ve ark 2006, Martin ve ark 2000, Dellinger ve ark 2004). Pozitif inotrop ve kronotropur, ancak kan basıncı yükselmesi ile uyarılan baroreseptör refleks ile kalp hızı artmamaktadır (Kayhan 2004). Noradrenalin bolus dozlarında 0.1 µg/kg/dakika verilmektedir (Morgan ve ark 2010). 0.5-30

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dakika}$ dozlarda kullanıldığında güçlü vazopresör etkisi vardır ve vazodilatasyonun ön planda olduğu şoklarda ya da diğer vazopresör ajanlara bağlı kardiyak patoloji geliştiği durumlarda tercih edilir (Altıntaş ve Topeli İskit 2006).

İstenilmeyen yan etkisi periferik vazokonstrüksiyona bağlı olarak periferik perfüzyonu bozarak doku asidozuna (Kayhan 2004), splanknik dolaşım ve renal perfüzyonda bozulma yapmasıdır (Altıntaş ve Topeli İskit 2006). Ancak bazı çalışmalarda sıvı resüsitasyonu yapılmış olan hastalarda bu etkinin olmadığını, tersine renal kan akımı ve splanknik dolaşım üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirmektedir (Treggiari ve ark 2002).

Yan etkileri bilinen vazokonstrüksiyon etkisine bağlıdır. Miyokard iskemisi, renal ve mezenterik iskemiye neden olur. Bu özellikle yetersiz sıvı resüsitasyonu yapılmış hastalarda sorun teşkil etmektedir. Ayrıca intravenöz enjeksiyon yerinde damar dışına çıkması nekroza yol açabilmektedir (Morgan ve ark 2010, Kayhan 2004, Hernandez ve ark 2006).

1.4.3. Dopamin

Santral sinir sisteminde nörotransmitter olan dopamin, aynı zamanda noradrenalin için bir öncül moleküldür (Altıntaş ve Topeli İskit 2006). Spesifik dopaminerjik reseptörler üzerinden ve sinir uçlarından noradrenalin salgılayarak etki göstermektedir (Altıntaş ve Topeli İskit 2006, Kayhan 2004). Klinik etkileri doza bağımlı olarak inotrop ve vazopresör şeklinde olmaktadır (Kayhan 2004). $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dakika}$ dan daha düşük dozlarda ($2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dakika}$ gibi) dopaminerjik reseptörleri aktive etmesine rağmen adrenerjik etkileri minimaldir ve renal damarlarda vazodilatasyona yol açarak diürezisi artırır (Morgan ve ark 2010). $2-10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dakika}$ dozlarda β_1 etki ile inotrop ve kronotrop etki yapmakta ve

koroner damar yatağını genişletir, myokardın oksijen tüketimini (Kayhan 2004), kalp hızı ve kalp debisini artırmaktadır (Morgan ve ark 2010).

Yüksek dozlarda ise 10-20 µg/kg/dakika α_1 reseptör etkileri ön plandadır (Morgan ve ark 2010), sistemik vasküler dirençte artış, ve renal kan akımını azaltır (Kayhan 2004). Dopaminin indirek etkileri norepinefrinin salımlna bağlıdır ve 20 µg/kg/dakika üzerindeki dozlarda ortaya çıkar (Morgan ve ark 2010). Septik şokun hiperdinamik fazında, hipotansiyonun ana nedeni sistemik vazodilatasyondur, bu nedenle noradrenalin gibi α_1 adrenerjik etkileri ön planda olan bir ajanın tercih edilmesini önerildiği çalışmalar mevcut olup (Hernandez ve ark 2006) 20 µg/kg/dakika üzerindeki dozlarda dopamin kalp debisini artırılması, kan basıncının desteklenmesi ve renal fonksiyonun idame ettirilmesi amacıyla şok tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Morgan ve ark 2010). Dekompans kalp yetmezliğinde, kullanılmaktadır (Altıntaş ve Topeli İskit 2006).

Yan etkilerinin en önemlisi kardiyak aritmiler (Morgan ve ark 2010) ve vazokonstrüksiyona bağlı periferde nekroz olabileceği bildirilmiştir (Altıntaş ve Topeli İskit 2006).

Sonuç olarak;Günümüzde sezeryan doğum dünyanın pek çok ülkesinde en sık uygulanan majör cerrahi prosedürlerdendir (Villar ve ark 2005, Lumbiganon ve ark 2007). Amerika Birleşik Devletleri'nde sezeryan doğum hızı 1996 yılında %50'den 2007 yılında %31.8 oranına yükselmiştir (Lumbiganon ve ark 2007). Ameliyatların yaklaşık yarısında genel anestezi tercih edilen metot olmuştur (Gibbs ve ark 1986).

Normal umbilikal vasküler reaktivite besin ve atıkların normal maternal-fetal değişiminin sürdürülmesinde hayatidir. Umbilikal arterler ve venin innervasyonu bulunmadığından akım, endojen ve ekzojen vazoaaktif maddelere bağlıdır (Errasti ve ark 2004). Plesenta previa/abrupsiyoya bağlı masif kanama ile gelen acil sezeryan doğumlarda ya da

kalp yetmezliği tanısı olan gebelerde başta adrenalin, noradrenalin ve dopamin olmak üzere katekolaminler normal kan basıncının sağlanması amacıyla infüzyon şeklinde kullanılmaktadır. Ayrıca plazma adrenalin ve noradrenalin seviyeleri, genel anestezi indüksiyonu sırasında (Lindgren ve ark 1993) ve ciddi hipoksi, fetal distres, asfiksi, akut maternal kanama ve maternal sigara içiciliği gibi komplikasyonları olan gebelerde laringoskopi ve trakeal entübasyona yanıt olarak ciddi artış göstermektedir (Errasti ve ark 2003).

Propofol ve sevofluran sezeryan doğumlarda sıklıkla kullanılan genel anestetik ajanlardır. Propofol, etkisi hızlı başlayan ve kısa süren potent bir intravenöz anestetik ajandır. Genel anestezinin hem indüksiyon hem de idamesinde kullanılır. Propofolle anestezi indüksiyonu, sıklıkla vasküler düz kas tonüsündeki gevşemeye bağlı hipotansiyonla sonuçlanan vasküler rezistansta ve kardiyak debide azalma ile ilişkilidir (Van de Velde ve ark 2004). Sevofluran volatil bir anesteziktir ve genel anestezinin indüksiyon ve idamesinde kullanılan yüksek oranda florlanmış bir metil-propil eterdir. Sevofluran düşük kan/gaz partiyon katsayısı nedeniyle obstetrik anestezide kan konsantrasyonunda hızlı yükselme, doğum sonrası yenidoğandan hızlı eliminasyon ve genel anesteziden hızla uyanma gibi avantajlara sahiptir (Gambling ve ark 1995). Sevofluran ayrıca güçlü bir arteriyel dilatatör olarak bilinir (Yu ve ark 2003).

İnsanlarda klinikte umbilikal arteriyel kan akımına yönelik çalışma yapmak zordur. Umbilikal damarlar ve buna bağlı kan akımı dolaşımdaki hem vazopressör hem de vazodilatör ajanlardan etkilendiğinden vazoaktif ajanlara reaktiviteyi değerlendiren in vitro çalışmalar, büyük önem taşımaktadır. Propofol ve sevofluranın umbilikal arter vasküler düz kası üzerinde vazopressör ajanların neden olduğu vazokonstriksiyon üzerine etkileri konusunda sınırlı bilgiler bulunmaktadır. Dahası, adrenalin ve dopaminin umbilikal artere direkt etkileri da daha önce araştırılmamıştır. Bu in vitro çalışma izole insan umbilikal arteri düz kasında adrenalin, noradrenalin ve dopaminle ortaya

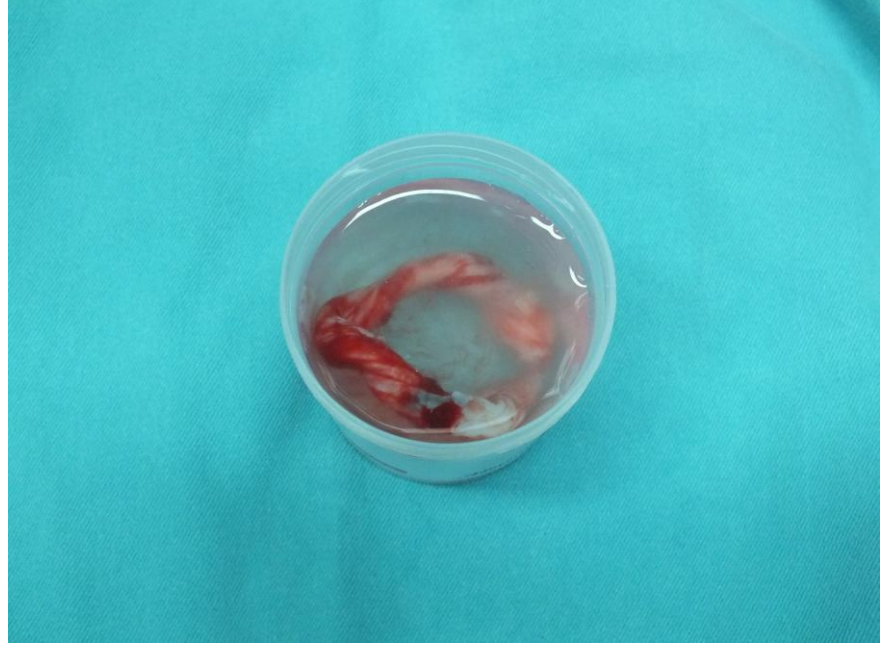
ıkan kasılma cevapları ve propofol ve sevofluranın kasılma cevapları üzerindeki etkilerini değerlendirmek için dizayn edilmiştir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Etik Komite onayı sonrası hastalardan yazılı onam alınarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD. Araştırma laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

2.1. rnek Toplama

Toplam 64 sayıda umbilikal kord normal term dönemde spinal anestezi altında sezeryan ile doğum yapan sağlıklı gebelerden alındı. Alınan umbilikal kordlar kordun 1/3 orta kısmından hazırlandı (şekil 2.1). Gebelerin hiçbirisinde bilinen bir yandaş hastalık ya da ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktaydı. Bebeğin doğumundan sonraki 15 dakika içerisinde infant ve plesental uçlardan klemlenmiş umbilikal kord segmenti alındı ve +4 C°'de Krebs Henseleit (KH) solüsyonu (mM: NaCl 119, KCl 4.7, MgSO₄ 1.5, KH₂PO₄ 1.2, CaCl₂ 2.5, NaHCO₃ 25, Glukoz 11) içeren bir kaba konarak laboratuvara transfer edildi.



Şekil 2.1: Krebs-Heinslaite Solüsyonu içinde transfer edilen umbilikal kordun fotoğrafı.

2.2. Damar Hazırlığı

Laboratuarda bağ doku artıklarından temizlenen umbilikal arter 3-4 mm genişlikte ve 10-15 mm uzunlukta spiral şeritler halinde kesildi. Daha sonra şeritler 37 C°'de bekletilmiş 10 ml KH tampon solüsyonu içeren organ banyosunda iki paslanmaz çelik kanca arasına askıya alındı. İzometrik gerilimdeki değişikliklerin ölçümü ve kayıt edilmesi amacıyla kancalardan birisi organ banyosuna, diğer kanca da hareketli transdüser (Model FDT, Commat Instrument Co., Türkiye) ve poligrafa (BIOPAC MP 36) temas edecek şekilde bağlandı. Deney süresince şeritlerin içinde bulunduğu organ banyosu %95 O₂ ve %5 CO₂ içeren bir gaz karışımı ile havalandırıldı. Şeritler başlangıçta 2 gramlık istirahat gerilimi altında bekletildi ve daha sonra 1 saat dinlendirildi. Bu süre boyunca banyo solüsyonu her 15 dakikada bir değiştirildi ve istirahat gerilimi 2 gr olacak şekilde yeniden ayarlandı. Yıkama sonrası şeritlerin başlangıç kontrol kontraksiyonları her deney öncesi fenilefrin kullanılarak (10⁻⁵ M) ölçüldü ve kaydedildi. Şeritler tampon solüsyonu ile tekrar yıkandıktan sonra

dinlendirildi. Dinlenme periyodu sonrası 37 C°'de aşağıdaki prosedür uygulandı (şekil 2.2, 2.3).

2.3. Deney Protokolü

Endotelin relaksasyon etkisinden kaçınmak ve çalışma ilaçlarının umbilikal arter döz kası üzerindeki direkt etkilerini ortaya çıkarmak amacıyla protokoller endoteli soyulmuş arter şeritleri ile yürütüldü. Endotelin uzaklaştırılması pamuk çubuklar yardımıyla endotelin arterden dikkatlice soyulması ile sağılandı. Endotel bütünlüğü her deney öncesi, önce soyulmuş şeritlerin fenilefrinle (10^{-6} M) kasılması ve daha sonra asetilkolinle muamele edilmesi ile test edildi. Damarların asetilkoline cevaben gevşememesi ile endotelin doğru şekilde uzaklaştırıldığı teyit edildi.



şekil 2.2: Umbilikal kordların asıldığı organ banyosu fotoğrafı.



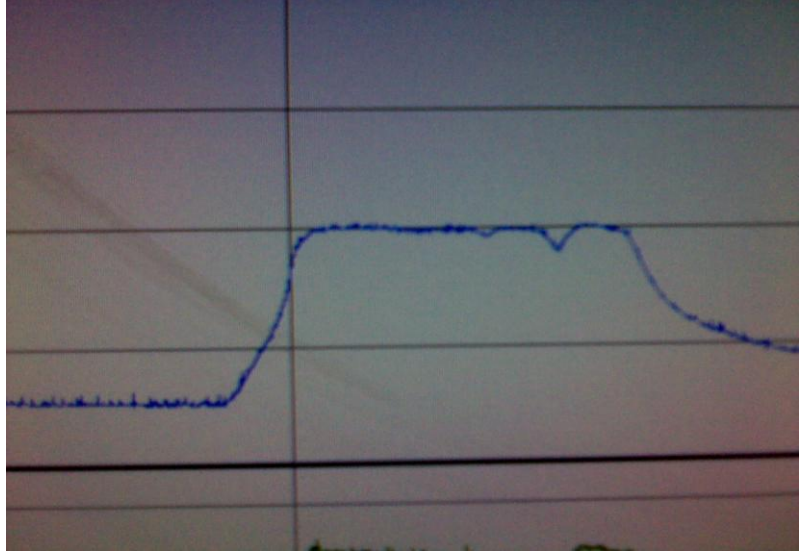
Şekil 2.3: Organ banyosunun fotoğrafı.

2.3.1. Vazoaktif ilaçlara yanıt

Dinlenme periyodu sonrası çalışılan anesteziik ilacın, propofol veya sevofluran, kümülatif olarak eklenmesinden önce, çalışma gruplarına uygun olarak 10^{-5} M dopamin (n=6), ya 10^{-5} M adrenalin (n=6) ya da 10^{-5} M noradrenalin cevap eğrileri elde edildi.

2.3.2. Anesteziik ilaçlara yanıt

Vazoaktif ilaca maksimum yanıt alınıp kaydedildikten sonra giderek artan konsantrasyonlarda (kümülatif) propofol (10^{-6} M, 10^{-5} M ve 10^{-4} M) veya kümülatif sevofluran (%1.2, %2.4 ve %3.6) organ banyosuna eklendi ve alınan cevaplar kaydedildi (Şekil 2.4, 2.5). Her bir deney 6 kez tekrarlandı ve her deney farklı bir umbilikal şerit ile tekrarlandı.



Şekil 2.4: Umbilikal kordun vazoaktif ajanlara ve anestezi ajanlarına verdiği kasılma yanıtının bilgisayar ortamında alınan örnek kaydı.

2.4. Materyaller

İlaçlar: Aşağıda belirtilen ilaçlar kullanıldı:

2.4.1. Propofol

Propofol® %1 Fresenius Kabi AB, İsveç, 200mg/20 ml. Propofol istenen konsantrasyonun elde edilmesi için distile su ile dilüe edildi ve organ banyosuna 0,1 ml'lik hacimde eklendi.

2.4.2. Sevofluran

Sevorane® Aesica Queenborough Ltd. İngiltere, Liquid, %100, 250 ml. sevofluran ajan-spesifik anestetik vaporizatör (Blease, İngiltere) yardımıyla %95 O₂-%5 CO₂ gaz karışımı içinde %1.2 (0.5 MAK), %2.4 (1 MAK) ve %3.6 (2 MAK) konsantrasyonlarda uygulandı. Gaz konsantrasyonları bir anestezi gaz ölçüm cihazı yardımıyla sürekli monitörize edildi.



Şekil 2.5: Umbilikal kordun fenilefrin ve asetilkolin ile oluşan kasılma yanıtının bilgisayar ortamında alınan örnek kaydı.

2.4.3. Dopamin

Dopamine® Fresenius Kabi, Fransa, 40mg/ml.

2.4.4. Adrenalin

Adrenalin® Drogas, Türkiye, 0.5 mg/1ml.

2.4.5. Noradrenalin

Sterradin® Laboratoria Sterop., Belçika, 1mg/ml.

Bütün vazoaaktif ilaçlar; dopamin, adrenalin ve noradrenalin moleküler ağırlığa göre distile su kullanılarak istenen konsantrasyona dilüe edildi ve organ banyosuna son konsantrasyon 10^{-5} M olacak şekilde 0.1 ml'lik volümde eklendi.

2.5. Veriler ve İstatistiksel Analiz

İstatistiksel Analiz: Bütün maksimum ilaç cevapları (E_{max}) fenilefrinle indüklenmiş maksimum konsantrasyonun yüzdesi olarak

ifade edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak ifade edildi.

Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile kontrol edildi. Normal dağılım gözlenmediği için non-parametrik testler tercih edildi. Bağımsız iki grup ortalamasının karđılařtırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup ortalaması karđılařtırıldıđında Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Anestezik ilaç konsantrasyonları artırılarak tekrarlanan ölçümlerin analizinde tekrarlayan ölçümler varyans analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmada toplam 64 umbilikal arter örneği incelendi. Fenilefrin (10^{-6} M) bütün endotelsiz umbilikal arter şeritlerinde kasılma yanıtı sağladı (Fenilefrinin E_{max} değeri %100 olarak kabul edildi). Dopamin (10^{-5} M), adrenalin (10^{-5} M) ve noradrenalin (10^{-5} M) de umbilikal arter şeritlerinde kasılma yanıtı oluşturdu.

Propofol: Propofol dopamin, adrenalin ve noradrenalinle kasılmış umbilikal arter şeritlerinde konsantrasyon bağımlı gevşeme oluşturdu (Tablo 2). Anestezik ilaç uygulanmadan oluşan kontraksiyonlarla karşılaştırıldığında dopamin, adrenalin ve noradrenalinle oluşmuş kontraksiyonlar sonrası oluşan doz bağımlı gevşeme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Aynı konsantrasyonda propofol ile noradrenalindeki gevşeme dopamin ve adrenaline göre anlamlı daha fazla oluştu ($p<0.05$).

Sevofluran: Benzer şekilde sevofluran, dopamin, adrenalin ve noradrenalinle kasılmış umbilikal arter şeritlerinde konsantrasyon bağımlı gevşeme oluşturmuştur (Tablo 3). Anestezik madde uygulanmadan oluşmuş kontraksiyonla karşılaştırıldığında, dopamin, adrenalin ve noradrenalinle oluşmuş kontraksiyonlar için doz bağımlı gevşemeler anlamlıydı ($p<0.05$). Aynı konsantrasyonda sevofluran ile noradrenalindeki gevşeme dopamin ve adrenaline göre anlamlı daha fazla oluştu ($p<0.05$).

Tablo 2: Propofolün izole insan umbilikal arterde dopamin, adrenalin ve noradrenalinin oluşturduğu kontraksiyon üzerine etkisi. Bütün veriler fenilefrinin maksimal yanıt yüzdesi olarak verildi. Her bir veri farklı umbilikal kordlardan elde edilmiş 6 farklı damar şeridinde ait ortalama \pm SD olarak ifade edilmiş sonuçları göstermektedir. İlaçların konsantrasyonları Molar (M) olarak verilmiştir. * $p < 0.05$, propofol öncesi ile karşılaştırıldığında. # $p < 0.05$, aynı konsantrasyonda noradrenalin dopamin ve adrenalin ile karşılaştırıldığında.

	Propofol yok	10⁻⁶ M Propofol	10⁻⁵ M Propofol	10⁻⁴ M Propofol
Dopamin (10⁻⁵ M)	96.2 \pm 0.4 [#]	94.0 \pm 2.3* [#]	90.0 \pm 3.5* [#]	86.3 \pm 3.6* [#]
Adrenalin (10⁻⁵ M)	95.3 \pm 5.9 [#]	92.3 \pm 6.9* [#]	88.3 \pm 7.1* [#]	86.0 \pm 6.4* [#]
Noradrenalin (10⁻⁵ M)	108.0 \pm 5.0	64.0 \pm 7.9*	57.5 \pm 6.4*	53.0 \pm 6.0*

Tablo 3: Sevofluranın izole insan umbilikal arterde dopamin, adrenalin ve noradrenalinin oluşturduğu kontraksiyon üzerine etkisi.

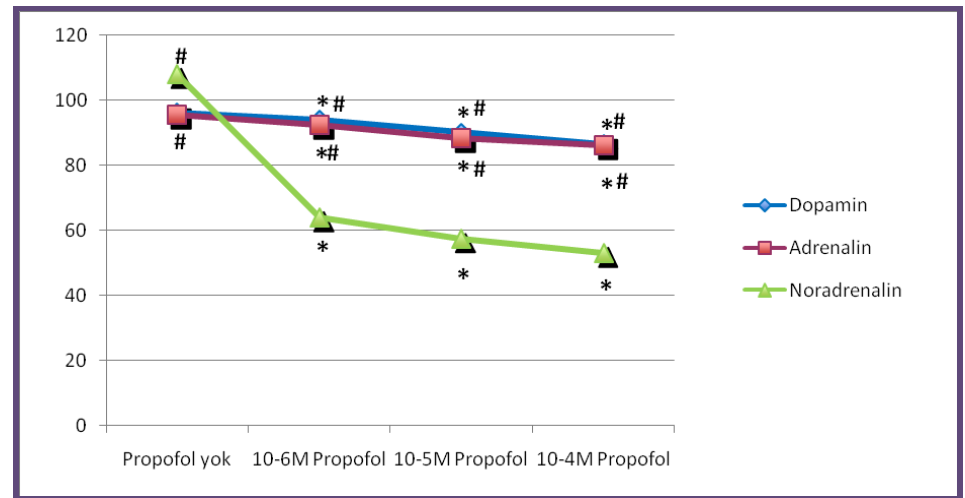
Bütün veriler fenilefrinin maksimal yanıt yüzdesi olarak verildi. Her bir veri farklı umbilikal kordlardan elde edilmiş 6 farklı damar şeridinde ait ortalama \pm SD olarak ifade edilmiş sonuçları göstermektedir. İlaçların konsantrasyonları Molar (M) veya %, sevoflurane için MAK: Minimal alveolar konsantrasyon olarak verilmiştir. * $p < 0.05$, sevofluran öncesi ile karşılaştırıldığında. # $p < 0.05$, aynı konsantrasyonda noradrenalin dopamin ve adrenalin ile karşılaştırıldığında.

	Sevofluran yok	Sevofluran %1.2 (0.5 MAK)	Sevofluran %2.4 (1 MAK)	Sevofluran %3.6 (2 MAK)
Dopamin (10⁻⁵ M)	97.7 \pm 2.3 [#]	95.7 \pm 1.4* [#]	94.2 \pm 2.2* [#]	94.3 \pm 2.3* [#]
Adrenalin (10⁻⁵ M)	101.2 \pm 0.4 [#]	98.0 \pm 0.6* [#]	96.3 \pm 1.0* [#]	95.3 \pm 1.0* [#]
Noradrenalin (10⁻⁵ M)	117.2 \pm 2.2	56.0 \pm 3.9*	45.3 \pm 5.2*	42.0 \pm 6.0*

Propofol ve sevofluran karşılaştırıldığında; yüksek konsantrasyonda (10^{-4} M) propofol (86.3 ± 3.6), yüksek konsantrasyonda (%3.6) sevofluranla (94.3 ± 2.3) karşılaştırıldığında dopamine bağlı kontraksiyonda anlamlı olarak daha yüksek oranda gevşeme oluşturdu ($p<0.05$). Adrenalinle oluşturulmuş kontraksiyonda, yüksek konsantrasyonda propofol (10^{-4} M) (86.0 ± 6.4), orta (%2.4) (96.3 ± 1.0) ve yüksek (%3.6) (95.3 ± 1.0) konsantrasyonda sevofluranla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek oranda gevşeme oluşturdu ($p<0.05$). Noradrenaline bağlı kontraksiyonda orta (%2.4) (45.3 ± 5.2) ve yüksek (%3.6) (42.0 ± 6.0) konsantrasyonda sevofluran, orta (10^{-5} M) (57.5 ± 6.4) ve yüksek (10^{-4} M) (53.0 ± 6.0) konsantrasyonda propofolle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek oranda gevşeme oluşturdu ($p<0.05$).

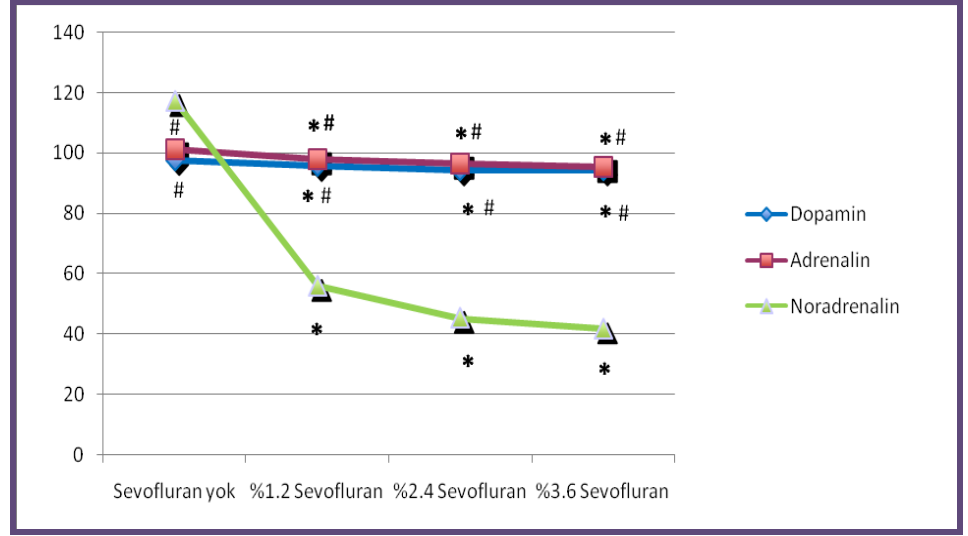
Grafik 1: Propofolün izole insan umbilikal arterde dopamin, adrenalin ve noradrenalinin oluşturduğu kontraksiyon üzerine etkisi.

Bütün veriler fenilefrinin maksimal yanıt yüzdesi olarak verildi. Her bir veri farklı umbilikal kordlardan elde edilmiş 6 farklı damar şeridinde ait ortalama olarak ifade edilmiş sonuçları göstermektedir. İlaçların konsantrasyonları Molar (M) olarak verilmiştir. * $p<0.05$, propofol öncesi ile karşılaştırıldığında. # $p<0.05$, aynı konsantrasyonda noradrenalin dopamin ve adrenalin ile karşılaştırıldığında.



Grafik 2: Sevofluranın izole insan umbilikal arterde dopamin, adrenalin ve noradrenalinin oluşturduğu kontraksiyon üzerine etkisi.

Bütün veriler fenilefrinin maksimal yanıt yüzdesi olarak verildi. Her bir veri farklı umbilikal kordlardan elde edilmiş 6 farklı damar şeridinde ait ortalama olarak ifade edilmiş sonuçları göstermektedir. İlaçların konsantrasyonları Molar (M) veya %, sevoflurane için MAK: Minimal alveolar konsantrasyon olarak verilmiştir. * $p < 0.05$, sevofluran öncesi ile karşılaştırıldığında. # $p < 0.05$, aynı konsantrasyonda noradrenalin dopamin ve adrenalin ile karşılaştırıldığında.



4. TARTIŞMA

Elde edilen bulgular propofol ve sevofluranın, önceden dopamin, adrenalin ve noradrenalinle kasılmış insan endotelsiz umbilikal arterinde doz bağımlı gevşeme yaptığını göstermektedir. Hem propofol hem de sevofluran en çok noradrenalinin oluşturduğu kasılma cevabını azalmaktadır. Her iki anestetik ilaç karşılaştırıldığında, yüksek dozlarda propofol, dopamin ve adrenalin varlığında daha potent gevşetici etkiye sahipken sevoflurane, noradrenalin varlığında daha potent gevşetici etkiye sahiptir.

Uterin umbilikal arterdeki kan akımı fetusun büyümesi ve sağlığı için gereklidir. Bu nedenle hangi anestetik ilacın, umbilikal damarların vazokonstüktörlere vereceği yanıtı nasıl etkileyeceğini bilmek yararlıdır. İnsan umbilikal arteri doğada eşsizdir. Diğer arterlerden farklı olarak otonomik innervasyon bulunmaz (Euler 1938). Endotelde lokal olarak üretilen anjiotensin II, bradikinin ve prostaglandin gibi otakoidler ve sistemik oksitosin ve serotonin plental kan akımının regülasyonunda önemli role oynamaktadır (Soares de Moura ve ark 2010). Anjiotensin, asetilkolin ve endojen katekolaminler umbilikal damarlarda kontraktıl yanıt oluşturabilir ancak bu maddelerin düşük konsantrasyonlarına bağlı in vivo etkiler göz ardı edilebilir (Altura ve ark 1972). Endojen endotel kaynaklı nitrik oksit ve prostasiklin umbilikal arterde vazodilatasyon yapan ve gebeliğe bağlı hastalıklardan etkilenen iki ana faktördür (Leung ve ark 2006). Maternal katekolaminler plental bariyeri zorlukla geçerler, umbilikal kord kanı maternal katekolamin konsantrasyonunun <math><10-15\%</math> içerir (a13 Lenders 2012). Gebelik sırasında, eksojen katekolamin alımı ya da feokromasitomada olduğu gibi maternal katekolamin seviyesinde geçici aşırı artış uteroplental dolaşımda zararlı etkiler oluşturabilir. Bu spesifik ve hassas damar yatağında aşırı vazokonstriksiyon fetüs için çok ciddi risk oluşturan abrupsiyo plenta ve intrauterin hipoksi gelişiminden sorumlu olabilir (Lenders 2012).

Umbilikal damarlar α 1-adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile kasılır (Zhang ve Dyer 1991). α 1-adrenoreseptörler membran reseptörleri ile eşleşmiş G-protein ailesinin bir üyesidir ve kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli role sahiptir (Hu ve Dyer 1997). α 1-adrenoreseptörlerin, α 1a, α 1b ve α 1c adrenoreseptörler olarak sınıflanan alt tipleri bulunur. Dopamin, adrenalin ve noradrenalin içeren eksojen katekolaminler vazopressör etkilerini bu reseptörler aracılığıyla oluştururlar. Eksojen katekolaminler gebenin kan basıncı kontrolü için gebelik ve sezeryan operasyonları sırasında sıklıkla kullanılırlar. Ek olarak fetal plazma katekolaminleri, komplike gebelik süreci yaşayan kadınların doğumunda olağanüstü yüksek seviyelere ulaşabilir (Errasti ve ark 2004). Katekolaminlerin bu şekilde aşırı salımı fetal kan akımını etkileyebilir. Katekolaminlerin in vivo etkileri endotelden salınan vazodilatör maddeler de dahil olmak üzere çeşitli faktörlerce etkilenebilir. Bu nedenle eksojen katekolaminlerin direkt etkileri önemlidir. Noradrenalin de dahil olmak üzere çeşitli vazoaktif ajanların izole insan umbilikal arter üzerindeki etkileri araştırılmıştır (Altura ve ark 1972). Ancak dopamin ve adrenalinle ilgili yetersiz bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmanın en sık kullanılan üç vazopressör ajanın insan umbilikal arter üzerindeki etkisini araştıran ilk çalışma olduğu kanısındayız. Elde ettiğimiz sonuçlar bu üç ajanın eşit konsantrasyonlarda umbilikal arter düz kası üzerinde kontraksiyon oluşturduğunu göstermektedir. Eşit konsantrasyonda noradrenalinin oluşturduğu kontraksiyon, dopamin, adrenalin ve hatta fenilefrine göre daha fazladır. Bu bulgu gebelik sırasında kullanılacak katekolamin seçiminde klinik açıdan önemli olabilir ancak elde ettiğimiz sonuçların klinik uygulamalara aktarılması için daha ileri in vivo verilere ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Propofol ve sevofluranın farklı klinik durumlarda ve konsantrasyon-bağımlı şekilde farklı oranlarda kan basıncını düşürdüğü iyi bilinen bir gerçektir. Propofol, sistemik vasküler rezistansı azaltır, kardiyak fonksiyonları baskılar ve kan basıncını düşürür (Royse ve ark 2008). İnsanlar da dahil olmak üzere çeşitli türlerde propofole bağlı

venöz ve arteryel vazodilatasyon propofolün iyi bilinen bir yan etkisidir (Soares de Moura ve ark 2010, Wallersted ve ark 1998, Bentley ve ark 1989).

Vazodilatasyon etkisinin temel etki mekanizması henüz net olarak anlaşılamamıştır. Umbilikal damarlar adrenerjik modülasyondan yoksun olduğundan vasküler rezistans üzerine direkt etki muhtemel bir faktör olabilir (Soares de Moura ve ark 2010). Bizim çalışmamızın dizaynı propofol ve sevofluranın umbilikal arter düz kası üzerine olan etkilerinin etki mekanizmasını incelemeyi içermese de mevcut bilgiler vasküler düz kas tonüsünün hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ile düzenlendiğini göstermektedir (van Breemen ve Saida 1989). Rat aorta ve tavşan mezenter arter çalışmaları propofolün oluşturduğu vazodilatasyonun, feniefirin ve norepinefrin aracılığıyla kalsiyum mobilizasyonunu inhibe etmesine bağlı olduğunu ortaya koymuştur (Chang ve Davis 1993, Imura ve ark 1998). Propofol ayrıca kalsiyumun hücre içine girmesini de inhibe eder (Imura ve ark 1998, Xuan ve Glass 1996, Yamanoue ve ark 1994). Wallerstedt ve arkadaşları propofolün damar gevşetici etkisinin endotelden bağımsız olduğunu ve muhtemelen kalsiyum aracılı potasyum kanallarının aktivasyonuna bağlı olduğunu göstermiştir (Wallerstedt ve ark 1998). İnsan umbilikal arter vasküler düz kasında sevoflurane aracılı doz bağımlı gevşeme daha önceden yapılan in vitro vasküler çalışmalara benzer şekildedir. Sevofluran KCl ile kontrakte olmuş koroner arterleri dilate eder (Nakamura ve ark 1993). Önceki kanıtlar volatil anestezi ajanların vazokonstrüksiyonu, çeşitli eksitator agonistlerin hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ve/veya protein kinaz C aktivasyonunun modülasyonunda oluşturduğu değişiklikler aracılığıyla yaptığını göstermiştir (Su ve Tang 1998, Su ve Vo 2002).

Akata ve arkadaşları sevofluranın anestezi konsantrasyonlarının izole tavşan mezenter arter vasküler düz kası üzerinde endotel bağımlı inhibitör etkisi olduğunu rapor etmişlerdir (Akata ve ark 1995, Akata ve ark 2000).

Hastalarda genel anestezi indüksiyon ve idamesinde propofolün plazma konsantrasyonunun yaklaşık olarak 10^{-6} - 10^{-4} M konsantrasyona

denk gelen 2-5 µg/ml olduğu tahmin edilmektedir (Morgan ve ark 1990). Bu çalışmada kullanılan propofol plazma konsantrasyonu klinik st ve alt değer sınırları içerisindedir. Benzer şekilde sevofluran da organ banyosuna anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılan %1.2 (0.5 MAK), %2.4 (1 MAK) ve %3.6 (2 MAK) konsantrasyonlarında eklenmiştir.

Bu alışma dopamin, adrenalin ve noradrenalinin insan umbilikal arterinde kasılma cevabı oluşturduğunu ortaya koymuştur, noradrenalin en fazla kasılmaya neden olan katekolamindir. Hem propofol hem de sevofluran bu kasılma cevabını doz bağımlı şekilde inhibe etmektedir. Propofol, dopamin ve adrenaline bağlı kontraksiyonda daha güçlü şekilde gevşeme oluştururken, sevofluran noradrenaline bağlı kontraksiyonda daha güçlü gevşeme oluşturur. Bu çalışmada kullandığımız vazopressör ve anestezi ilaç konsantrasyonları klinik sınırlar içerisinde yer aldığından in vitro elde ettiğimiz sonuçların klinik önemi olduğu kanısındayız. Genel anestezi uygulanan ve ekzojen katekolamin kullanılan gebelerde elde ettiğimiz verilerin klinik etkilerinin değerlendirilmesi için ileri in vivo ve klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

- Adams HA, Meyer P, Stoppa A, Müller-Goch A, Bayer P, Hecker H: Anästhesie zur sectio caesarea. *Anaesthesist* 2003, 52:23-32.
- Akata T, Izumi K, Nakashima M. The action of sevoflurane on vascular smooth muscle of isolated mesenteric resistance arteries (part 2): mechanisms of endothelium-independent vasorelaxation. *Anesthesiology* 2000;92:1441-1453.
- Akın Ş: Propofol infuzyon sendromu. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care* 2011, 9:116-119.
- Allegaert K, Peeters MY, Verbesselt R, Tibboel D, Naulaers G, de Hoon JN, Knibbe CA: Inter individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. *Br J Anaesth* 2007, 99:864-870.
- Allegaert K, Vancraeynest J, Rayyan M, de Hoon J, Cosse Y V, Naulaers G, Verbesselt R: Urinary propofol metabolites in early life after single intravenous bolus. *Br J Anaesth* 2008, 101:827-831.
- Altıntaş ND, Topeli İskit A. Vazoaktif ve İnotropik İlaçların Doğru Kullanımı. *Yoğun Bakım Dergisi* 2006;6:179-190.
- Altura BM, Malaviya D, Reich CF, Orkin LR. Effects of vasoactive agents on isolated human umbilical arteries and veins. *Am J Physiol* 1972;222:345-355.
- Aouad MT, Yazbeck-Karam VG, Mallat CE, Ezzo JJ, Siddik-Sayyid SM, Kaddoum RN: The effect of adjuvant drugs on the quality of tracheal intubation without muscle relaxants in children: a systematic review of randomized trials. *Paediatr Anaesth* 2012, 22:616-626.
- Baars JH, von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B: Propofol increases presynaptic inhibition of Ia afferents in the intact human spinal cord. *Anesthesiology* 2006, 104:798-804.
- Beck DH, Doepfmer UR, Sinemus C, Bloch A, Shenk MR, Kox WJ: Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. *Br J Anaesth* 2001, 86:38-43.
- Bentley GN, Gent JP, Goodchild CS. Vascular effects of propofol: smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries. *J Pharm Pharmacol* 1989;41:797-798.
- Bonet S, Agustí A, Arnau JM, Vidal X, Diogène E, Galve E, Laporte JR: Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000, 1;605:621-625.
- Bonnet MP, Bruyère M, Moufouki M, De la Dorie A, Benhamou D: Anaesthesia, a cause of foetal distress?. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007, 26:694-698.
- Boonmak P, Boonmak S, Pattanittum P: High initial concentration versus low initial concentration sevoflurane for inhalational induction of anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 12:9.
- Breemen C, Saida K. Cellular mechanisms regulating $[Ca^{2+}]_i$ smooth muscle. *Annu Rev Physiol* 1989;51:315-329.
- Bulte CS, Slikkerveer J, Kamp O, Heymans MW, Loer SA, de Marchi SF, Vogel R, Boer C, Bouwman RA: General anesthesia with sevoflurane decreases myocardial blood volume and hyperemic blood flow in healthy humans. *Anesth Analg* 2013, 116:767-774.
- Burgutoğlu B, Ekşioğlu B, Sivrikaya GU, Erol MK, Hancı A :Desfluran ve sevofluranın elektif sezaryen operasyonlarında kullanımı: Anne ve yenidoğan üzerindeki etkileri. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2010;44:66-71.
- Chang KS, Davis RF. Propofol produces endothelium-independent vasodilatation and may act as a Ca^{2+} channel blocker. *Anesth Analg* 1993;76:24-32.
- Chen HI, Hsieh NK, Kao SJ, Su CF: Protective effects of propofol on acute lung injury induced by oleic acid in conscious rats. *Crit Care Med* 2008, 36:1214-1221.
- Choi WJ, Kim SH, Koh WU, Hwang DI, Cho SK, Park PH, Han SM, Shin JW: Effect of pre-exposure to sevoflurane on the bispectral index in women undergoing Caesarean delivery under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2012, 108:990-997.

- Colombo R, Raimondi F, Corona A, Rivetti I, Pagani F, Porta VD, Guzzetti S
Comparison of the Surgical Pleth Index with autonomic nervous system modulation on cardiac activity during general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2013, 30:1–9.
- Crystal GJ: The Effect of Sevoflurane on coronary flow reserve. *Anesth Analg* 2013, 117:745.
- Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal, A: Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 2. Baskı, Güneş Kitabevi 2006, 175-186.
- Dahaba AA, Yin J, Xiao Z, Bornemann H, Dong H, Xiong L: Different propofol-remifentanyl or sevoflurane remifentanyl bispectral index levels for electrocorticographic spike identification during epilepsy surgery *Anesthesiology* 2013, 119:582-592.
- De Moura RS, Lopes MA. Effects of captopril on the human fetal placental circulation: an interaction with bradykinin and angiotensin I. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:497–501.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.
- Dewhurst E, Tobias JD, Martin PD: Propofol and remifentanyl for rapid sequence intubation in a pediatric patient at risk for aspiration with elevated intracranial pressure. *Pediatr Emerg Care* 2013, 29:1201-1203.
- Errasti AE, Werneck de Avellar MC, Daray FM, Tramontano J, Luciani LI, Lina Bard MJ, ve ark. Human umbilical vein vasoconstriction induced by epinephrine acting on α_1 -adrenoreceptor subtype. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1472-1480.
- Euler US. Action of adrenaline, acehylcholine and other substances on nerve-free vessels (human placenta). *J Physiol* 1938;93:129-43.
- Gambling DR, Sharma SK, White PF, Van Beveren T, Bala AS, Gouldson R. Use of sevoflurane during elective cesarean birth: a comparison with isoflurane and spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1995;81:90-95.
- Gibbs CP, Krischer J, Peckham BM, Sharp H, Kirschbaum TH. Obstetric anesthesia: a national survey. *Anesthesiology* 1986;65:298-306.
- Guerrero Orriach JL, Galán Ortega M, Ramirez Aliaga M, Iglesias P, Rubio Navarro M, Cruz Mañas J: Prolonged sevoflurane administration in the off-pump coronary artery bypass graft surgery: Beneficial effects *J Crit Care* 2013, 28:879.
- Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA: Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg* 2004, 98:632-641.
- Hales TG, Lambert JJ: The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. *Br. J. Pharmacol* 1991, 104:619-628.
- Hernandez G, Brunn A, Romero C, et al. Management of septic shock with a norepinephrine-based haemodynamic algorithm. *Resuscitation* 2006;66:63-69.
- Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, Morita T, Nakamura K, Kadoi Y, Kunimoto F, Horiuchi R: Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol* 2005, 60:176-182.
- Holmes CL. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:413-417.
- Horibe M, Kondo I, Damron DS, Murray PA. Propofol attenuates capacitative calcium entry in pulmonary artery smooth muscle cells. *Anesthesiology* 2001;95:681–688.
- Hu XQ, Dyer DC. Heterogeneity and complexity of alpha 1-adrenoceptors in the ovine uterine artery and umbilical vein. *Eur J Pharmacol* 1997, 324:67-75.
- Imarengiaye C, Littleford J, Davies S, Thapar K, Kingdom J. Goal oriented general anesthesia for Cesarean section in a parturient with a large intracranial epidermoid cyst. *Can J Anaesth* 2001, 48:884-889.
- Imura N, Shiraishi Y, Katsuya H, Ith T. Effect of propofol on norepinephrine-induced increase in $[Ca^{2+}]_i$ and force in smooth muscle of the rabbit mesenteric resistance artery. *Anesthesiology* 1998;88:1566–1578.

- Jin Y, Zhao X, Li H, Wang Z, Wang D: Effects of sevoflurane and propofol on the inflammatory response and pulmonary function of perioperative patients with one lung ventilation. *Exp Ther Med* 2013, 6:781-785.
- Kaisti KK, Långsjö JW, Aalto S, Oikonen V, Sipilä H, Teräs M, Hinkka S, Metsähonkala L, Scheinin H: Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003,99:603-613.
- Karaaslan K, Gümüş E, Gülcü N, Altundere B: Dirençli jeneralize status epileptikusun propofol ile tedavisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2008, 3:53-56.
- Karaman S, Akercan F, Aldemir O, Terek MC, Yalaz M, Fırat V. The maternal and neonatal effects of the volatile anaesthetic agents desflurane and sevoflurane in caesarean section: a prospective, randomized clinical study. *J Int Med Res* 2006;34:183-192.
- Karwacki Z, Witkowska M, Niewiadomski S, Wiatr A, Bukowski P, Wierzchowska J, Zapaśnik A: Anaesthetic management for endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Anesthesiol Intensive Ther* 2013 45:145-148.
- Kashiwagi M, Okada Y, Kuwana S, Sakuraba S, Ochiai R, Takeda J: A neuronal mechanism of propofol-induced central respiratory depression in newborn rats. *Anesth Analg* 2004, 99:49-55.
- Kayhan Z. İntravenöz Anestezikler. *Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. baskı Logos yayıncılık. İstanbul* 2004; 120-122.
- Kayhan Z. Otonom sinir sistemi ve anestezi. *Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. baskı. Logos yayıncılık. İstanbul* 2004; 186-187.
- Komita M, Jin H, Aoe T: The effect of endoplasmic reticulum stress on neurotoxicity caused by inhaled anesthetics *Anesth Analg* 2013, 117:1197-1204.
- Kotani N, Akaike N: The effects of volatile anesthetics on synaptic and extrasynaptic GABA-induced neurotransmission *Brain Res Bull* 2013, 93:69-79.
- Krzych LJ, Szurlej D, Bochenek A: Rationale for propofol use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009, 23:878-885.
- Landoni G, Virzo I, Bignami E, Zangrillo A: Any rationale for propofol use in cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010, 24:903.
- Langesaeter E, Dragsund M, Rosseland LA: Regional anaesthesia for a caesarean section in women with cardiac disease: a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010, 54:46-54.
- Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol* 2012 ;166:143-50.
- Leung SW, Quan A, Lao TT, Man RY. Efficacy of different vasodilators on human umbilical arterial smooth muscle under normal and reduced oxygen conditions. *Early Hum Dev* 2006;82:457-462.
- Li D, Li X, Liang Z, Voss LJ, Sleight JW: Multiscale permutation entropy analysis of EEG recordings during sevoflurane anesthesia. *J Neural Eng* 2010, 7:460-470.
- Liang Z, Li D, Ouyang G, Wang Y, Voss LJ, Sleight JW, Li X: Multiscale rescaled range analysis of EEG recordings in sevoflurane anesthesia. *Clin Neurophysiol* 2012, 123:681-688.
- Lindgren L, Yli-Hankala A, Randell T, Kirvelä M, Scheinin M, Neuvonen PJ. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. *Br J Anaesth* 1993;70:306-310.
- Liu Q, Kong AL, Chen R, Qian C, Liu SW, Sun BG, Wang LX, Song LS, Hong J: *Acta Pharmacol Sin.*2011, 32:817-823.
- Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gülmezoglu AM, Souza JP, Taneepanichskul S, Ruyan P, et al. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007-08. *Lancet* 2010;375:490-499.
- Martin Mateos I, Mendez Perez JA, Reboso JA, Leon A: Modelling propofol pharmacodynamics using BIS guided anaesthesia. *Anaesthesia* 2013, 68:1132-1140.
- Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758-2760.

- Mayette M, Gonda J, Hsu JL, Mihm FG: Propofol infusion syndrome resuscitation with extracorporeal life support: a case report and review of the literature. *Ann Intensive Care* 2013, 3:32.
- Miller RD. *Miller Anestezi, İntravenöz Opid Olmayan Anestezikler* 6. baskı, İzmir 2010, Güven Kitabevi, 318-326.
- Morgan DJ, Campbell GA, Crankshaw DP. Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:144-148.
- Murdoch H, Scrutton M, Laxton CH: Choice of anaesthetic agents for caesarean section: A UK survey of current practice. *Int J Obstet Anesth* 2013, 22:31-35.
- Nakamura K, Toda H, Hatano Y, Mori K. Comparison of the direct effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on isolated canine coronary arteries. *Can J Anaesth* 1993;40:257-261.
- Navarro EM. Desflurane-general anesthesia for cesarean section compared with isoflurane and epidural anesthesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000, 35:232-236.
- Nolan JP, Deakin CD, Saar J, Böttiger BW, Smith G. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005;67:39-86.
- Oc B, Akinci SB, Kanbak M, Satana E, Celebioglu B, Aypar U: The effects of sevoflurane anesthesia and cardiopulmonary bypass on renal function in cyanotic and acyanotic children undergoing cardiac surgery *Ren Fail* 2012, 34:135-141.
- Ogawa Y, Iwasaki K, Shibata S, Kato J, Ogawa S, Oi Y: Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anesthesia and total intravenous anesthesia: autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated by blood pressure and heart rate variability analysis. *J Clin Anesth* 2006, 18:87-95.
- Orhan H, Sahin A, Sahin G, Aypar U, Vermeulen NP: Urinary lipid and protein oxidation products upon halothane, isoflurane, or sevoflurane anesthesia in humans: potential biomarkers for a subclinical nephrotoxicity *Biomarker* 2013, 18:73-81.
- Orhon ZN, Devrim S, Celik M, Dogan Y, Yildirim A, Basok EK: Comparison of recovery profiles of propofol and sevoflurane anesthesia with bispectral index monitoring in percutaneous nephrolithotomy. *Korean J Anesthesiol* 2013, 64:223-226.
- Park JH, Lee JH, Joo DJ, Song KJ, Kim YS, Koo BN: Effect of sevoflurane on grafted kidney function in renal transplantation *Korean J Anesthesiol* 2012, 62:529-535.
- Patel S: Cardiovascular Effects of intravenous anesthetics. *Int Anesthesiol Clin* 2002, 40:15-33.
- Pruszkowski O, Dalibon N, Moutafis M, Jugan E, Law-Koune JD, Laloe PA, Fischler M: Effects of propofol vs sevoflurane on arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 2007, 98:539-544.
- Quan A, Leung SW, Lao TT, Man RY. 5-hydroxytryptamine and thromboxane A2 as physiologic mediators of human umbilical artery closure. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10:490-495.
- Reisner LS, Lin D. Anesthesia for Cesarean Section. In: Chesnut DH, *Obstetric Anesthesia Principles and Practice*. 2nd St.Louis: Mosby Inc, 1999:465-492.
- Rhondali O, Mahr A, Simonin-Lansiaux S, De Queiroz M, Rhzioual-Berrada K, Combet S, Cejka JC, Chassard D: Impact of sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in children younger than 2 years. *Paediatr Anaesth* 2013, 23:946-951.
- Rogliani P, Calzetta L, Rendina EA, Massullo D, Dauri M, Rinaldi B, Capuano A, Matera MG: The influence of propofol, remifentanyl and lidocaine on the tone of human bronchial smooth muscle. 2013, 26:325-331.
- Royse CF, Liew DF, Wright CE, Royse AG, Angus JA. Persistent depression of contractility and vasodilation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. *Anesthesiology* 2008;108:87-93.
- Schneiders JJ, Ferns SP, van Ooij P, Siebes M, Nederveen AJ, van den Berg R, van Lieshout J, Jansen G, van Bavel E, Majoie CB: Comparison of phase-contrast

- MR imaging and endovascular Sonography for intracranial blood flow velocity measurements *AJNR Am J Neuroradiol* 2012, 33:1786-1790.
- Schroepfel TJ, Fabian TC, Clement LP, Fischer PE, Magnotti LJ, Sharpe JP, Lee M, Croce MA: Propofol infusion syndrome: A lethal condition in critically injured patients eliminated by a simple screening protocol. *Injury* 2014, 45:245-249.
- Sen P, Izdes S, But A: Effects of sevoflurane and propofol anaesthesia on cerebral oxygenation during normocapnia and mild hypercapnia: a pilot study *Br J Anaesth* 2013, 110:318-319.
- Shimizu S, Ding X, Murray PA. Intravenous anesthetics inhibit capacitative calcium entry in pulmonary venous smooth muscle cells. *Anesthesiology* 2006;104:791-797.
- Siddik-Sayyid SM, Taha SK, Aouad MT, Abdallah FW, Al Alami AA, Kanazi GE: Propofol 2 mg/kg is superior to propofol 1 mg/kg for tracheal intubation in children during sevoflurane induction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011, 55:535-538.
- Soares de Moura R, Silva GA, Tano T, Resende AC. Effect of propofol on human fetal placental circulation. *Int J Obstet Anesth* 2010, 9:71-76.
- Soares de Moura R, Silva GA, Tano T, Resende AC. Effect of propofol on human fetal placental circulation. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:71-76.
- Soares de Moura R, Solano Vale N. Effect of captopril on bradykinin inactivation by human fetal placental circulation. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:143-148.
- Song JC, Zhang MZ, Wu QC, Lu ZJ, Sun YM, Yang LQ, Yu WF: Sevoflurane has no adverse effects on renal function in cirrhotic patients: a comparison with propofol *Acta Anaesthesiol Scand* 2013, 57:896-902.
- Sonner JM, Zhang Y, Stabernack C, Abaigar W, Xing Y, Laster MJ: GABA(A) receptor blockade antagonizes the immobilizing action of propofol but not ketamine or isoflurane in a dose related manner *Anesth Analg* 2003, 96:706-712.
- Su JY, Tang LJ: Effects of halothane on the sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ stores and contractile proteins in rabbit pulmonary arteries. *Anesthesiology* 1998;88:1096-1106.
- Su JY, Vo AC: Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase II plays a major role in halothane-induced dose-dependent relaxation in the skinned pulmonary artery. *Anesthesiology* 2002; 97:207-214.
- Takata K, Kurita T, Morishima Y, Morita K, Uraoka M, Sato S: Do the kidneys contribute to propofol elimination? *Br J Anaesth* 2008, 101:648-652.
- Treggiari MM, Romand J-A, Burgener D, Suter PM, Aneman A. Effect of increasing norepinephrine dosage on regional blood flow in a porcine model of endotoxin shock. *Crit Care Med* 2002;30:1334-1339.
- Ulugenç H, Güler T, Güneş Y, Işık G: Comparative study of the antiemetic efficacy of ondansetron, propofol midazolam in the early postoperative period. *Eur J Anesthesiol* 2004, 21:60-65.
- Van de Velde M, Teunkens A, Kuypers M, Dewinter T, Vandermeersch E. General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section: maternal and neonatal effects of a remifentanyl-based technique. *Int J Obstet Anesth.* 2004;13:153-158.
- Villar R J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet* 2006;367:1819-1829.
- Wallerstedt SM, Törnebrandt K, Bodelsson M. Relaxant effects of propofol on human omental arteries and veins. *Br J Anaesth* 1998;80:655-659.
- Wujtewicz M, Sawicka W, Wenski W, Marciniak A, Wujtewicz MA, Stepnowski P, Twardowski P, Dylczyk-Sommer A, Owczuk R: The influence of low flow anaesthesia on renal function in cancer patients previously treated with nephrotoxic chemotherapeutic agents *Anesthesiol Intensive Ther* 2012, 8:71-75.
- Xuan YT, Glass PS. Propofol regulation of calcium entry pathways in cultured and rat aortic smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 1996;117:5-12.
- Yağar S, Kılıç M, Turan S, Özgök A: Propofole bağlı nöbet benzeri tablo. *J Turk Anaesth Int Care* 2010, 38:447-450.

- Yamanoue T, Brum JM, Estafanous FG. Vasodilatation and mechanism of action of propofol in porcine coronary artery. *Anesthesiology* 1994;81:443-451.
- You BC, Jang AS, Han JS, Cheon HW, Park JS, Lee JH, Park SW, Kim DJ, Park CS: A case of propofol induced oropharyngeal angioedema and bronchospasm. *Allergy Astma Immunol Res* 2012, 4:46-48.
- Yu J, Ogawa K, Tokinaga Y, Hatano Y. Sevoflurane inhibits guanosine 5'-[gamma-thio] triphosphate-stimulated, Rho/Rho-kinase-mediated contraction of isolated rat aortic smooth muscle. *Anesthesiology* 2003;99:646-651.
- Yu J, Ogawa K, Tokinaga Y, Iwahashi S, Hatano Y. The vascular relaxing effects of sevoflurane and isoflurane are more important in hypertensive than in normotensive rats. *Can J Anaesth* 2004, 51:979-985.
- Yuki K, Bu W, Xi J, Shimaoka M, Eckenhoff R: Propofol shares the binding site with isoflurane and sevoflurane on leukocyte function associated antigen-1. *Anesth Analg* 2013, 117:803-811.
- Zhang D, Shen Z, You J, Tang QF: Effect of ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting under different conditions of general anesthesia: a preliminary, randomized, controlled study. *Ups J Med Sci* 2013, 118:87-90.
- Zhang L, Dyer DC. Characterization of alpha-adrenoceptors mediating contraction in isolated ovine umbilical vein. *Eur J Pharmacol* 1991;197:63-67.
- Zijlmans M, Huiskamp GM, Cremer OL, Ferrier CH, van Huffelen AC, Leijten FS: Epileptic high frequency oscillations in intraoperative electrocorticography: the effect of propofol. *Epilepsia* 2012, 53:1799-1809.
- Eger EI 2nd, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Weiskopf RB: The effect of anesthetic auration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane, and on the kinetic characteristics of compound a, in volunteers. *Anesth Analg* 1998, 86:414-421.
- Akata T, Nakashima M, Kodama K, Boyle WA 3rd, Takahashi S. Effects of volatile anesthetics on acetylcholine-induced relaxation in the rabbit mesenteric resistance artery. *Anesthesiology* 1995;82:188-204.
- Kayhan Z. İnhalasyon Anestikleri. Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. baskı. Logos yayıncılık İstanbul 2004; 92-93.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji, Lange 4.baskı, Ankara, Günes Tıp Kitapevleri, 2008, 200-202.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji, Lange 4.baskı, Ankara, Günes Tıp Kitapevleri, 2008, 173-175.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji, Lange 4.baskı, Ankara, Günes Tıp Kitapevleri, 2008, 248-250.
- Miller RD. Miller Anestezi, İntravenöz Obstetrik Anestezi 6. baskı, İzmir 2010, Güven Kitabevi: 2307-2345.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

VAZOAKTİF İLAÇLARIN İZOLE İNSAN UMBİLİKAL ARTERİ ÜZERİNDE OLUŞTURDUĞU KASILMA YANITINA PROPOFOL VE SEVOFLURANIN ETKİLERİ

“Dr. Ergün GÜNDÜZ”

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ/Konya, 2013

Bu çalışmada, klinikte vazopressör olarak en sıklıkla kullanılan katekolaminler dopamin, adrenalin ve noradrenalinin izole endotelsiz insan umbilikal arterinde yaptıkları vazokonstriksiyon etkileri ile anestezi induksiyonu ve idamesinde sık kullanılan iki ilaç olan intravenöz anesteziik propofol ve volatil anesteziik sevofluranın elde edilen vazokonstriksiyona olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma, Etik Komite onayı ile normal doğum yapan sağlıklı gebelerden alınan umbilikal kordlardan umbilikal arter (3-4 mm X 10-15 mm) şeritleri kesildi. Daha sonra 10 ml Krebs Henseleit tampon solüsyonu içeren organ banyosunda askıya alınan şeritler %95 O₂ ve %5 CO₂ içeren bir gaz karışımı ile havalandırıldı. Şeritlerin başlangıç kontrol kontraksiyonları fenilefrin kullanılarak (10⁻⁵ M) kaydedildi. Protokoller endoteli soyulmuş arter şeritleri ile yürütüldü. Dinlenme periyodu sonrası 10⁻⁵ M dopamin (n=6), 10⁻⁵ M adrenalin (n=6) ve 10⁻⁵ M noradrenalin cevap eğrileri elde edildi. Vazoaktif ilaca maksimum yanıt kaydedildikten sonra kümülatif propofol (10⁻⁶ M, 10⁻⁵ M ve 10⁻⁴ M) veya kümülatif sevofluran (%1.2, %2.4 ve %3.6) organ banyosuna eklendi ve cevaplar kaydedildi. Maksimum ilaç cevapları (E_{max}) fenilefrinle indüklenmiş maksimum konsantrasyonun yüzdesi olarak ifade edildi. Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon (SD) olarak ifade edildi. p<0.05 =anlamli kabul edildi.

Propofol dopamin, adrenalin ve noradrenalinle kasılmış umbilikal arter şeritlerinde konsantrasyon bağımlı gevşeme oluşturdu. Anesteziik ilaç uygulanmadan oluşan kontraksiyonlarla karşılaştırıldığında dopamin, adrenalin ve noradrenalinle oluşmuş kontraksiyonlar sonrası oluşan doz bağımlı gevşeme istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Benzer şekilde sevofluran, dopamin, adrenalin ve noradrenalinle kasılmış umbilikal arter şeritlerinde konsantrasyon bağımlı gevşeme oluşturdu. Anesteziik madde uygulanmadan oluşmuş kontraksiyonla karşılaştırıldığında, dopamin, adrenalin ve noradrenalinle oluşmuş kontraksiyonlar için doz bağımlı gevşemeler anlamlıydı (p<0.05).

Propofol ve sevoflurane karşılaştırıldığında; yüksek konsantrasyonda (10⁻⁴ M) propofol, yüksek konsantrasyonda sevofluranla (%3.6) karşılaştırıldığında dopamine bağımlı kontraksiyonda anlamlı olarak daha yüksek oranda gevşeme oluşturdu. Adrenalinle oluşturulmuş kontraksiyonda, yüksek konsantrasyonda propofol (10⁻⁴ M), orta (%2.4) ve yüksek (%3.6) konsantrasyonda sevofluranla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek oranda gevşeme oluşturdu. Orta (%2.4) ve yüksek (%3.6) konsantrasyonda sevofluran, orta (10⁻⁵ M) ve yüksek (10⁻⁴ M) konsantrasyonda propofolle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek oranda gevşeme oluşturdu.

Bu çalışma dopamin, adrenalin ve noradrenalinin insan umbilikal arterinde kasılma cevabı oluşturduğunu ortaya koymuştur ve noradrenalin en fazla kasılmaya neden olan katekolamindir. Hem propofol hem de sevofluran bu kasılma cevabını doz bağımlı şekilde inhibe etmektedir. Propofol, dopamin ve adrenaline bağımlı kontraksiyonda daha güçlü şekilde gevşeme oluştururken, sevoflurane noradrenaline bağımlı kontraksiyonda daha güçlü gevşeme oluşturur.

Anahtar Kelimeler: Adrenalin, Dopamin, Noradrenalin, Propofol, Sevofluran, Umbilikal arter, Vasküler etki

7. SUMMARY

EFFECTS OF PROPOFOL AND SEVOFLURANE ON CONTRACTIONS ELICITED BY VASOACTIVE DRUGS IN ISOLATED HUMAN UMBILICAL ARTERY

This study aims to assess the vasoconstrictor effects of catecholamines in common clinical use as vasopressors; dopamine, adrenaline and noradrenaline on isolated human umbilical arteries and the effects of the two most common anesthetics propofol and sevoflurane on the catecholamine elicited vasoconstriction.

After the approval of the Human Ethics Committee umbilical cord samples were obtained from normal deliveries. Cords were cut into spiral strips (3-4 mm X 10-15 mm) and suspended in organ baths containing Krebs-Henseleit solution bubbled with oxygen-carbon dioxide mixture. Control contraction to phenylephrine (10^{-5} M) was recorded. Protocols were conducted with endothelium-denuded strips. Response curves were obtained to 10^{-5} M dopamine (n=6), 10^{-5} M adrenaline (n=6) or 10^{-5} M noradrenaline (n=6). Afterwards either cumulative propofol (10^{-6} M, 10^{-5} M and 10^{-4} M) or cumulative sevoflurane (%1.2, %2.4 and %3.6) was added to the organ bath and the responses were recorded.

Responses (E_{max}) were expressed as a percentage of maximum phenylephrine induced contraction. Results are expressed as mean \pm SD. Values of $p < 0.05$ were considered to be significant.

Propofol elicited significant concentration dependent relaxations in strips pre-contracted with dopamine, adrenaline and noradrenaline ($p < 0.05$). Similarly sevoflurane elicited concentration dependent relaxation in umbilical artery strips precontracted with dopamine, adrenaline and noradrenaline ($p < 0.05$).

High (10^{-4} M) concentration of propofol caused significantly higher relaxation compared to the high (3.6%) concentration of sevoflurane in the contraction elicited by dopamine. High concentration of propofol (10^{-4} M) caused significantly higher relaxation compared to the middle (2.4%) and high (3.6%) concentrations of sevoflurane in the contraction elicited by adrenaline. Middle (2.4%) and high (3.6%) concentrations of sevoflurane caused significantly higher relaxation compared to the middle (10^{-5} M) and high (10^{-4} M) concentrations of propofol.

The present study shows that dopamine, adrenaline and noradrenaline elicit contractions in human umbilical arteries noradrenaline causes the highest contraction. Both propofol and sevoflurane inhibit these contractions in a dose dependent manner. Propofol caused greater relaxation in the contractions elicited by dopamine and adrenaline, while sevoflurane caused greater relaxation in the contraction elicited by noradrenaline.

Key Words: Adrenaline, Dopamine, Noradrenaline, Propofol, Sevoflurane, Umbilical artery, Vascular effect

8. ÖZGEÇMİŞ

Ergün GÜNDÜZ 1981 de Diyarbakır'ın Ergani ilçesinde doğdu.İlkokul, ortaokul ve liseyi Ergani'de tamamladı. Üniversiteyi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde okudu, 2008 yılında tıp doktoru oldu.Mecburi hizmetini 2008-2009 yılları arasında Diyarbakır'ın Çermik İlçesi Çermik Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak yaptı. Tıpta uzmanlık sınavı sonucu başladığı Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık eğitimini 2009-2014 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda tamamladı. Yabancı dili İngilizce'dir. Evli ve 2 çocuk babasıdır.