

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI İNHALASYON AJANLARININ İNTRAKRANİYAL KİTLE
CERRAHİSİ SONRASI ERKEN DERLENME VE BİLİŞSEL
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Erhan GÖKÇEK

DOÇ.DR. İ. ÖZKAN AKINCI

İSTANBUL

2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
ÖNSÖZ.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
ŞEKİLLER VE TABLOLAR.....	V
KISALTMALAR.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ.....	61
KAYNAKLAR.....	62
ÖZGEÇMİŞ.....	65

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca çalışma prensipleri ile bana yol gösteren, bilgi ve tecrübe edinmemde sağladıkları imkanlar gösterdikleri yakın ilgi destek ve yardımlarından dolayı Anesteziyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Lütfi TELCİ' ye tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Sn. Doç. Dr. İ. Özkan AKINCI başta olmak üzere, saygıdeğer öğretim üyeleri Sn. Prof. Dr. Tuğrul DENKEL'e, Sn. Prof. Dr. Kamil PEMBECİ'ye, Sn. Prof. Dr. Figen ESEN'e, Sn. Prof. Dr. Mehmet TUĞRUL'a Sn. Prof. Dr. Nahit ÇAKAR'a, Sn. Prof. Dr. Emre ÇAMCI'ya, Sn. Prof. Dr. Gül KÖKNEL TALU'ya, Sn. Prof. Dr. Mert ŞENTÜRK'e Sn. Doç. Dr. Tülay ÖZKAN SEYHAN'a, Sn. Doç. Dr. Perihan ERGİN ÖZCAN'a, Sn. Doç. Dr. Zerrin SUNGUR ÜLKE'ye, Sn.Yrd. Doç. Dr. Süleyman KÜÇÜKAY'a, Sn.Yrd. Doç. Dr. Ayşen YAVRU'ya;

Bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, önerileri ve yapıcı eleştirileri ile bana destek olan uzmanlarıma, tüm asistan arkadaşlarıma, uyanma odası ve yoğun bakım ünitelerinde görevli hemşire ve personelimize minnet ve teşekkürlerimle.

Dr. Erhan GÖKÇEK

ÖZET

Farklı İnhalasyon Ajanlarının İntrakraniyal Kitle Cerrahisi Sonrası Erken Derlenme Ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Dr. Erhan Gökçek

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı

Amaç: İntrakraniyal girişimlerden sonra hastaların anestezinin etkisinden erken kurtulması ve nörolojik muayenesinin erken yapılabilmesi, postoperatif komplikasyonların çabuk fark edilerek kalıcı hasar bırakmadan giderilmesi şansını verir. Çalışmamızda sevoflurane ve desflurane'nin intrakraniyal kitle cerrahisi sonrası erken derlenme ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Akademik Etik Kurul onayı alındıktan sonra intrakraniyal operasyon planlanan, 18-70 yaşları arasındaki 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 25'er kişilik sevoflurane ve desflurane grubu olmak üzere randomize 2 gruba ayrıldı. Tüm hasta gruplarına induksiyonda rutin olarak 0.05-0,2 mg/kg midazolam 1-2 mcg/kg fentanyl, 2-2,5 mg/kg propofol ve 0.1 mg/kg veküronyum kullanıldı. Anestezi idamesinde ise %40-60 oranında O₂/hava karışımı ile sabit 0,8 MAC düzeyinde inhalasyon gazları, 1.gruba sevoflurane ve 2. gruba desflurane olarak kullanıldı. Aneljezi için tansiyon arteriyeli normal sınırlarda tutacak dozda (0.05-0.5mcg/kg/dk) remifentanil infüzyonu kullanıldı. Operasyon bitiminde remifentanil infüzyonu ve inhalasyon anestezik gazlar kesilerek hastalar değerlendirildi. Değerlendirmede ağırlı uyarana çekme tarzında cevap, uyarana göz açma, el sıkma, ekstübasyon ve oryantasyon zamanı ile Modifiye Aldrete Skoru 9-10 olma zamanları ölçüldü. Sonuçların değerlendirilmesinde T test kullanıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda desflurane grubunda sevoflurane grubuna göre ağırlı uyarana çekme cevap zamanı ($4.8 \pm 1.7dk / 7.7 \pm 2.7dk$), göz açma zamanı ($6.3 \pm 2.2dk / 9.5 \pm 2.8dk$), el sıkma zamanı ($8.2 \pm 2.3dk / 12.1 \pm 2.9dk$), ekstübasyon zamanı ($7.1 \pm 1.6dk / 10.1 \pm 2.8dk$), oryantasyon zamanı ($10.3 \pm 2.7dk / 15.3 \pm 3.2dk$) ve aldrete scoru 9-10 olma zamanlarının ($15.8 \pm 3.8dk / 25.3 \pm 6.1dk$) istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu görüldü. ($p \leq 0.05$).

Sonuç: Desflurane kullanılan hastaların bilişsel fonksiyonlarına daha erken geri döndüğü, postoperatif dönemde hastaların nörolojik muayenesinin daha erken yapılabilmesine olanak sağladığı saptanmış olup intrakraniyal kitle cerrahisinde desflurane anestezisinin sevoflurane göre daha uygun bir seçim olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İntrakraniyal kitle cerrahisi, desflurane, sevoflurane, erken derlenme, nöroanestezi

ABSTRACT

The Effects of Different Inhalation Anesthetic Gases on Early Recovery and Cognitive Functions After Intracranial Surgical procedures.

Dr. Erhan Gökçek

I.U. Istanbul Medical Faculty Department of Anesthesiology

Background: The early recovery of the patients after intracranial surgery and early neurological examination can be made early, and post-operative complications were noticed quickly without leaving any permanent damage. In our research we aimed to examine that the effects on early recovery and cognitive functions of the different inhalation anesthetic gases after surgery for intracranial mass.

Methods: After obtaining the approval of the Academic Ethics Committee, scheduled for intracranial surgery, 50 patients of ASA physical status I-II class that fits between the ages of 18-70 were included to research. Patients were randomly assigned divided into 2 groups sevoflurane and desflurane. Induction of anesthesia in routine use in all patient groups, 0.05-0.2 mg / kg midazolam 1-2 mcg / kg fentanyl, from 0.2 to 2.5 mg / kg propofol and 0.1 mg / kg vecuronium was used, the maintenance of anesthesia, the rate of 40-60% O₂-air, fixed 0.8 MAC-level inhalation gases sevoflurane at the first group and desflurane at the second group were used. For the analgesia (from 0.05 to 0.5 mcg / kg / min) infusion of remifentanyl was used as keep the normal level of arterial blood pressure. At the end of the operation after the inhalation anaesthetics and remifentanyl infusion stopped, all the patients were evaluated in terms of pull response to painful stimulus time; time to eye opening; hand squeezing time; time of extubation; orientation time; and times of 9-10 points according to Aldrete score. All the data obtained were evaluated statistically.

Results: Comparisons between groups, time to pull painful stimuli (4.8 ± 1.7 min / 7.7 ± 2.7 min), eye-opening time (6.3 ± 2.2 min / 9.5 ± 2.8 min), hand-squeezing time (8.2 ± 2.3 min / 12.1 ± 2.9 min), time to extubation (7.1 ± 1.6 min / 10.1 ± 2.8 min), time to orientation (10.3 ± 2.7 min / 15.3 ± 3.2 min) and Aldrete score of 9-10 times (15.8 ± 3.8 min / 23.3 ± 6.1 min); desflurane group was significantly lower ($p \leq 0.05$).

Conclusion: Maintained with desflurane anesthesia provide to more quickly the recovery process of patients and patients' cognitive functions were returned to the earlier periods which allowing the patient's neurologic examination to be made early postoperative period. For intracranial mass surgery desflurane anesthesia was concluded to be appropriate than sevoflurane anesthesia.

Key Words: Intracranial mass surgery, desflurane, sevoflurane, early recovery, neuroanesthesia

ŞEKİLLER

Şekil 1: Willis Poligonu

Şekil 2: Desflurane Molekülü

Şekil 3: Sevofluran Molekül Yapısı

TABLolar

Tablo 1: Modifiye Aldrete Skoru

Tablo 2: Grupların Yaş, Cinsiyet, Ağırlık ve Anestezi Süresi Ortalamaları

Tablo 3: Gruplara Göre Operasyon Türleri

Tablo 4: Derlenme Kriterleri ve Aldrete Skorlarına Göre Grupların Karşılaştırılması

Tablo 5: Grupların İnhalasyon Ajanı Başlarken 5., 10., 15., 30.dk ve Kesilme Anı Fi/Fe Oranları, ExpMAC5 Değerleri

Tablo 6: Grupların Kesildikten %50 ye ve %80-90'a Ulaşmaya Kadar Geçen Sürelerinin Karşılaştırması

KISALTMALAR

ATP: Adenozin Trifosfat

BOS: Beyin Omirilik Sıvısı

CMRO₂: Serebral Oksijen Tüketimi

CO: Kardiak Output/Karbonmonoksit

EEG: Elektroensefalografi

Fe: Expiratuar Konsantrasyon

Fi: İspiratuar Konsantrasyon

İKB: İntrakranial Basıncı

MAC: Minimum Alveolar Konsantrasyon

OAB: Ortalama Arter Basıncı

PaCO₂: Parsiyel Karbondiyoksit Basıncı

PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

SKA: Serebral Kan Akımı

SPB: Serebral Perfüzyon Basıncı

SVA: Serebrovasküler Atak

SVR: Sistemik Vasküler Rezistans

SKV: Serebral Kan Volümü

KB: Kan Basıncı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezi pratiğinde kullanılan ajanların istenen en önemli özelliklerinden birisi kardiyovasküler yan etkilerinin az olmasının yanında hızlı etki başlaması ve hızlı derlenme sağlanmasıdır.⁽¹⁾

İnhalasyon ajanlarının çözünürlük katsayıları karşılaştırıldığında etkilerinin başlama ve ortadan kalkma sürelerini belirlemekte ana etkenler olarak gösterilebilir. Desflurane sevoflurane'a göre daha düşük çözünürlük katsayılarına sahiptir (kan-gaz:0.42/0.69, yağ-kan:27.2/47.5, beyin kan:1.29/1.70). Desfluranın düşük yağ-kan ve beyin-kan çözünürlük katsayıları nedeniyle özellikle uzun süren girişimler sonrası derlenme süresini kısalttığı bilinmektedir.⁽²⁾

İntrakraniyal kitle operasyonu gibi nöroşirürjikal girişimler sonrası gerek operasyonla ilişkili gerekse erken postoperatif dönemde gelişebilecek komplikasyonlara bağlı şuur değişiklikleri görülebilmektedir. Erken nörolojik değerlendirme bize postoperatif oluşan komplikasyonların (beklenmeyen nörolojik kayıplar ve epidural, subdural, intraserebral hemorajiler, vb.) erken fark edilerek kalıcı hasar bırakmadan giderilmesine olanak sağlar.

Bununla birlikte, intrakraniyal kitlelere bağlı kafa içi basıncı artabilmekte, kan beyin bariyeri bozulabilmektedir. Kitlenin çıkarılması sırasında da kitlenin çevre dokularında ekartmana bağlı farklı düzeylerde beyin doku hasarları görülebilmektedir. Tüm bu sebeplerden dolayı anestezi amacıyla kullanılan ajanların SSS üzerindeki bilinen normal etkilerini sağlayan farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinde değişiklikler beklenebilir.

Bu çalışmamızda günümüzde intrakraniyal kitle cerrahisi girişimlerde en sık kullanılan inhalasyon anestezik ajanlarından sevoflurane ve desflurane'ın erken derlenme, bilişsel fonksiyonların yerine gelmesi ve nörolojik muayenenin yapılabilmesine olanak verir hale gelme zamanlarını değerlendirerek, nöroanestezi pratiğindeki yerini görmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.SEREBRAL FİZYOLOJİ

2.1.1.Serebral Metabolizma

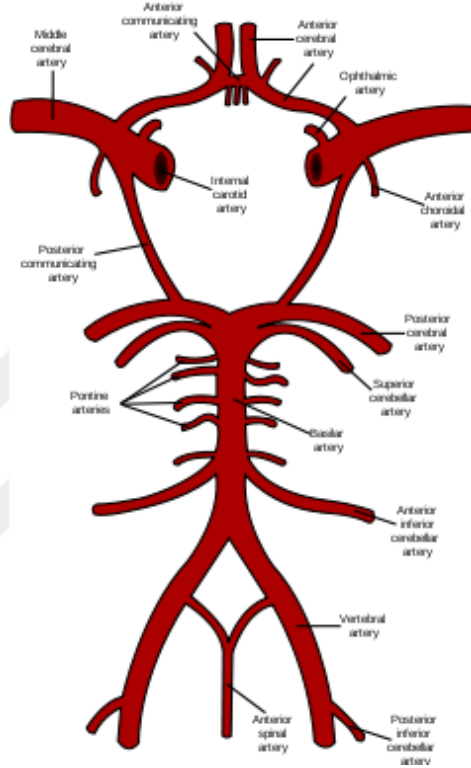
Beyin normal olarak, total vücut oksijen tüketiminin %20'sinden sorumludur. Serebral oksijen tüketiminin çoğu (% 60'ı) nöronal elektriksel aktiviteyi sağlamak için ATP üretiminde kullanılır. Serebral metabolik rate (CMR) genellikle oksijen tüketimi anlamında (CMRO₂) kullanılır. Ortalama değeri erişkinler için, 3-3,5 ml/100 g/dk'dır (50 ml/dk). CMRO₂, serebral korteksin gri maddesinde en büyüktür ve genellikle kortikal elektriksel aktiviteyle paraleldir. Nispeten yüksek oksijen tüketimi ve düşük oksijen rezervi nedeniyle, PaO₂'nin hızla 30 mmHg'nin altına düşmesiyle serebral perfüzyonun kesilmesi 10 sn içinde şuur kaybına yol açar. Eğer kan akımı düzeltilmezse dk'lar içinde (çoğu kez 3-8 dk içinde) ATP depoları boşalır ve irreversibl hücresel hasar oluşmaya başlar. Hipoksik injuriye en duyarlı bölgeler hipokampus ve serebellumdur.⁽³⁾

Nöronal hücreler normalde primer enerji kaynağı olarak glikozu kullanır. Beyin glikoz tüketimi yaklaşık 5 mg/100 g/dk'dır. Bunun % 90'i aerobik olarak metabolize edilir. CMRO₂ bu nedenle normal olarak glikoz tüketimiyle paraleldir. Bu ilişki açlıkta değişir, keton cisimleri (aseton asetat, beta-hidroksil butirat) temel enerji maddelerini oluşturur. Beyin aynı zamanda laktatı da metabolize edebilmesine karşın, serebral fonksiyon devamlılığı için sürekli glikoz desteği gereklidir. Akut inatçı hipoglisemi ile hipoksinin oluşturduğu hasar eşittir. Paradoksal olarak, hiperglisemi, serebral asidozis ve sellüler hasara yol açarak, global hipoksik beyin hasarını arttırabilir.⁽⁴⁾

2.1.2.Serebral Kan Akımı

Beyin kan akımının % 90'ı karotid ve % 10'u vertebral arterlerle sağlanır. Sol karotid ve subklavian arterler doğrudan aort arkusundan, sağdakiler ise innominant arterden çıkarlar. Karotid arterler C4 vertebra hizasında eksternal ve internal dallara ayrılır. Kafa kaidesinde her iki vertebral arter, arteria basillaris oluştururlar. Arteria basillaris ve internal karotid

arterlerden çıkan dalların oluşturduğu anastomozlarla Circulus Willi meydana gelir. Beyin arterleri bu anastomozdan ayrılırlar. Eksternal karotid arter, baş ve yüzün kas, kemik ve bezleri ile dura materi beslemektedir. İnternal karotid arter ise, korteks ve beyin ön kısmı ağırlıklı olmak üzere iç kısmı kanlandırmaktadır. Vertebral arterler, spinal kordun ön kısmı, beyin sapı ve beyin arka kısmına kan taşımaktadırlar.



Şekil 1:Willis Poligonu

Beyin venleri ise ince duvarlı, valvsiz, çok elastik yapıya sahiptirler. Büyük venöz sinüse dökülürler. Venöz sinus iki dura kılıfı arasında bulunmaktadır. Venöz kanın büyük bir kısmı kafatasını jugularis interna venleri aracılığıyla terk etmektedir. Az bir kısmı ise, vertebral venler ve spinal yollar ile geri dönmektedir.

Ortalama total serebral kan akımı 50 ml/100 g/dk olmasına karşın, gri cevherde akım 80 ml/100 g/dk iken, beyaz cevherde 20 ml/100 g/dk'dır. Erişkinde total serebral kan akımı ortalama 750 ml/dk'dır. Bu kardiyak outputun % 15-20'sidir. Akım 20-25 ml/100 g/dk'nın altında ise, serebral fonksiyonda bozulma, EEG'de yavaşlama oluşur. SKA'i 15-20 ml/100

g/dk arasında ise, EEG'de izoetektrik hat oluşur. 10 ml/100 g/dk'nın altında ise irreversibl beyin hasarı oluşur.

Serebral kan akımını azaltan faktörler;

- ✓ uyku,
- ✓ hipotermi,
- ✓ PaO₂ artması,
- ✓ PaCO₂ azalması ,
- ✓ OAB düşmesi,
- ✓ Ca⁺⁺ artması,
- ✓ Mg⁺⁺ azalması,
- ✓ polisitemi,
- ✓ İKB artışıdır.

Serebral kan akımını arttıran faktörler;

- ✓ ağrı,
- ✓ korku,
- ✓ hipertermi,
- ✓ anemi,
- ✓ PaO₂ düşmesi,
- ✓ PaCO₂ artması,
- ✓ OAB'in artması,
- ✓ K⁺ artması,
- ✓ H⁺ artması,
- ✓ CVP artması,
- ✓ intratorasik basıncın artması,
- ✓ intraabdominal basıncın artması,
- ✓ kan viskozitesinin düşmesidir.

Serebral kan akımı (SKA), metabolik aktiviteyle değişir. Henüz ne yazık ki, SKA ve CMRO₂'yi rutin olarak ölçme olanağımız yoktur. Bu amaçla kullanılan yöntemlerin çoğu deneysel amaçlı invaziv yöntemlerdir. Bunlar; gamma-emisyon izotop tekniği (133Xe gibi) pozitron emisyon tomografi tekniği (11C ve 15O kullanılarak), Xenon-enhanced CT(Xe/CT), SPECT, Magnetik Rezonans teknikleri, elektromagnetik akım problemleri ve doppler

teknikleridir. Bu çalışmalar rejyonel serebral kan akımının (rSKA) metabolik aktiviteyle paralel olduğunu doğrular ve bu 10-300 ml/100g/dk'dir. Örneğin, herhangi bir ekstremitedeki motor aktivite, motor kortekste o bölgeye uyan yerde rSKA'da hızlı bir artışa neden olur. Aynı şekilde, vizüel aktivite ile occipital vizüel kortekste uyan bölgede rSKA'da artışa yol açar. ⁽⁵⁾

2.1.3.Serebral Kan Akımının Regülasyonu

2.1.3.1.Serebral Perfüzyon Basıncı (SPB)

SPB'ı; ortalama arter basıncı (OAB) ile intrakraniyal basıncın (iKB) (ya da serebral venöz basınç) arasındaki fark oluşturur. Serebral venöz basıncın intrakraniyal basınçtan belirgin olarak büyük olduğu durumlarda, SPB'i OAB ile serebral venöz basınç arasındaki fark oluşturur. İKB ve serebral venöz basınç arasında birkaç mmHg fark olduğu ve İKB ölçümü daha kolay olduğu için $SPB=OAB-İKB$ olarak hesaplanır. SPB normalde 100 mmHg civarındadır. İKB normalde 10 mmHg altında olduğu için, SPB'i temel olarak OAB'na bağımlıdır. Orta ya da ileri derecede iKB artışlarında (30 mmHg üstü) normal OAB varlığında bile SPB ve SKA bozulabilir. SPB'i 50 mmHg altında sıklıkla EEG'de yavaşlama oluşur. SPB i 25-40 mmHg'da EEG'deki düzleşme tipiktir. SPB 25 mmHg altında ise, irreversibl beyin hasarına neden olur.

2.1.3.2.Otoregülasyon

Kalp ve böbrekte olduğu gibi, beyin, kan basıncındaki büyük oynamaları kan akımında küçük değişikliklerle tolere eder. Serebral damarlar SPB'daki büyük değişikliklere hızla adapte olur. SPB'daki azalmalar serebral vazodilatasyona neden olurken SPB'daki artışlar vazokonstriksiyona neden olur. Normal kişilerde, 60 ile 160 mmHg arasındaki OAB değerlerinde SKA'ı sabit kalır. Bu limitlerin dışında kan akımı basınca bağımlıdır. 150-160 mmHg üstünde kan-beyin bariyeri bozulabilir ve serebral ödem ve hemoraji oluşabilir.

Otoregülasyonun varlığı için gerekli şartlar;

- ✓ sağlam kan-beyin bariyeri,
- ✓ normal serebral kan volumü,
- ✓ optimal CMRO₂,
- ✓ 60-160 mmHg arası OAB değerleri,

- ✓ normal PaCO₂ değerleri,
- ✓ normal BOS direnaji ve venöz dönüş,
- ✓ normal beyin kompliyansıdır

Kronik arteriyel hipertansiyonlu hastalarda serebral otoregülasyon eğrisi sağa kayar. Hem üst hem de alt limit kayar. Uzun süreli antihipertansif tedaviyle serebral otoregülasyon eğrisi normale döner. Serebral otoregülasyon hem myojenik hem de metabolik mekanizmalarla açıklanabilir. Myojenik mekanizma, OAB'daki değişikliklere, serebral arteriollerdeki düz kas hücrelerinin intrinsik cevabıdır. Metabolik mekanizma ise, metabolik ihtiyaçların arterioller tonusu sağlamasıdır. Böylece, doku ihtiyacı, kan akımından fazla ise, doku metabolitlerinin salınımı vazodilatasyona ve bu da akım artışına neden olur. Önceleri H⁺ iyonunun bu cevabı düzenlediği kabul edilirken, bu gün kabul edilen diğer metabolitler; nitrik oksit, adenozin, prostoglandinler ve muhtemelen elektrolit konsantrasyon gradyentleridir. ⁽⁶⁾

2.1.3.3. Ekstrensik Mekanizmalar

- **Arteriyel Kan Gazı Basınçları:** SKA üzerindeki en önemli ekstrensik etkiler arteriyel kan gazı basınçlarıdır (özellikle PaCO₂). SKA ile, 20 ile 80 mmHg arasındaki PaCO₂ değerleri arasında direkt orantı söz konusudur. Her 1 mmHg PaCO₂ artış SKA'da 1-2 ml/100g/dk lık değişiklik oluşturur. Bu etki hemen oluşur ve BOS ve serebral dokudaki pH değişikliklerine sekonder olduğu düşünülmektedir. Kan-beyin bariyerini iyonlar kolayca geçemediği ve CO₂ geçtiği için HCO₃'daki değil PaCO₂'deki akut değişiklikler SKA'nı etkiler. Bu nedenle, akut metabolik asidozisin SKA'na etkisi çok azdır. Çünkü H⁺ iyonları kan-beyin bariyerini kolayca geçemez. 24-48 saat sonra, PaCO₂'deki değişiklikleri kompanse etmek için BOS HCO₃ konsantrasyonunda değişiklikler meydana gelir ve böylece hipokapni ve hiperkapninin etkisi azalır. Belirgin hiperventilasyon (PaCO₂ < 20 mmHg) ile, normal kişilerde bile EEG'de anlamlı serebral bozukluk değişiklikleri oluşur. Sadece ileri derecede PaO₂ değişiklikleri SKA'nı değiştirebilir. Hiperoksi SKA'da minimal azalma (- % 10) oluştururken, ciddi hipoksemi PaO₂ < 50 mmHg) SKA'da büyük artışa neden olur. ⁽⁷⁾
- **Vücut Isısı:** Her 1°C'lik değişiklik ile SKA'da % 5-7'lik değişiklik meydana gelir. Hipotermi hem CMR hem de SKA'nı düşürürken, hiperpreksinin ters etkisi vardır. 20 °C 'de EEG izoelektrik hattadır, fakat vücut ısısındaki daha fazla azalmada tüm beyin CMR'inde azalma devam eder. Isı yükselmesi 39.5°C 'yi geçmedikçe kan akımı

etkilenmez. 42°C 'ye kadar % 30-50 artar. 42 °C üzerinde, oksijen aktivitesi azalmaya başlar ve hücrel hasar gösterebilir.

- **Viskozite:** Kan viskozitesindeki değişiklikler SKA'da belirgin değişiklik oluşturmaz. Kan viskozitesinin en önemli göstergesi hematokrittir. Hematokritteki azalma viskoziteyi azaltır ve SKA'ı artabilir. Fakat maalesef hematokritteki azalma aynı zamanda oksijen taşıma kapasitesini de azaltır ve böylece oksijen sunumu bozulabilir. Artmış hematokrit kan viskozitesini artırır ve SKA'nı azaltabilir. Optimal serebral oksijen sunumu % 30-34'lük hematokrit değerlerinde oluşabilmektedir.
- **Otonomik Etkiler:** İntrakraniyal damarlar; sempatik (vazokonstrüktör), parasempatik (vazodilator) ve nonkolinerjik nonadrenerjik innerve edilirler. Otonomik innervasyon ayrıca beyin hasarında izlenen serebral vazospazmda önemli bir rol oynar.

2.1.4.Kan Beyin Bariyeri

Vasküler endotel hücreler arasındaki birleşmelerin hemen hemen birbirine kaynaşmaları serebral kan damarlarına ait bir özelliktir. Kan-beyin bariyeri deyiminden porların az oluşu sorumludur. Bu lipid bariyeri lipide eriyen maddelerin geçişine izin verirken, iyonize ya da büyük molekuler ağırlıklı maddelerin geçişi sınırlıdır. Bu nedenle kan-beyin bariyerini geçişte; maddenin büyüklüğü yükü, lipide eriyirliliği ve kanda proteine bağlanma derecesi önemlidir. CO₂, O₂, ve lipid-solubl maddeler (anestezikler gibi) beyne serbestçe geçerken, çoğu iyonlar, proteinler ve mannitol gibi büyük maddelerin geçişi zayıftır.

Su, kan-beyin bariyerini kolayca geçerken, küçük iyonların bile geçişi uzar. Sonuç olarak plazma elektrolit konsantrasyonundaki hızlı değişiklikler (sekonder olarak osmolalitedeki) plazma ve beyin arasında geçici bir osmotik gradyante neden olur. Plazmada oluşan akut hipertonsite, suyun beyin dışına hareketine neden olur. Sonuçta denge sağlandığı için bu etkiler kısa sürelidir. Fakat, ileri derecede olduğunda, beyinde hızlı sıvı kaymalarına neden olabilir. Bu nedenle, serum sodyum ve glukoz konsantrasyonundaki ciddi anormallikler genellikle yavaş yavaş düzeltilmelidir. Normal olarak kan-beyin bariyerini geçmeyen osmotik olarak aktif bir madde olan mannitol, beyin su içeriğinde devamlı bir azalmaya neden olur ve beyin volümünü azaltmada sıklıkla kullanılır.

Kan-beyin bariyeri; ciddi hipertansiyon, tümörler, travma, SVA, infeksiyon, belirgin hiperkapni, hipoksi ve sürekli oluşan epileptik aktivite durumlarında bozulabilir. Bu

koşullarda, kan-beyin bariyerinden oluşan sıvı hareketleri osmotik gradyentten ziyade hidrostatik basınca bağlıdır. (8)

2.1.5.Beyin Omirilik Sıvısı

BOS, serebral ventrikül ile sisternalarda ve beyin ve spinal kordu çevreleyen subaraknoid aralıkta bulunur. En önemli fonksiyonu santral sinir sistemini travmaya karşı korumaktır. BOS'un çoğu serebral ventriküllerdeki koroid pleksuslar tarafından oluşturulur. Daha az miktarı; direkt olarak ependimal hücre hatlarından ve daha az olarak da serebral damarları çevreleyen perivasküler boşluklara sıvı kaçağıyla oluşur. Erişkinlerde normal günlük total BOS üretimi 500 ml iken (21 ml/saat), total BOS miktarı sadece 150 ml'dir. BOS; interventriküler foramina (foramen Monro) aracılığıyla lateral ventriküllerden 3. ventriküle, serebral aquaduct (Aquaductus Sylvius) ile 4. ventriküle ve buradan da Magendie ve Luschka foramenleriyle serebellomedullar sisternaya (Sistema Magna) gelir. Serebellomedullar sistenalardan sonra BOS sıvısı subaraknoid aralığa geçer, serebral hemisferlerdeki araknoid granülasyonlarda absorbe edilmeden önce beyin ve spinal kordu dolaşır. (8)

BOS oluşumu, koroid pleksusda aktif Na^+ sekresyonu ile oluşur. Oluşan sıvıda; Mg^{++} ve Cl^- yüksek; Ca^{++} , K^+ , HCO_3^- ve glukoz hafif düşük, PH: 7.3 (plazmayla izotonik denebilir) PCO_2 ise normalden biraz yüksektir (51 mmHg). Protein içeriği perivasküler sıvıya geçen çok düşük miktarlarla sınırlıdır.

BOS üretimini azaltan faktörler;

- ✓ koroid pleksuslarda kanlanmanın azalması,
- ✓ koroid pleksuslarda kapiller basınç azalması,
- ✓ hipotermi,
- ✓ serum osmolalitesinin yükselmesi,
- ✓ BOS basıncının artması,
- ✓ karbonik anhidraz inhibitörleri (acetazolamide),
- ✓ kortikosteroidler,
- ✓ spironolakton,

- ✓ furosemid,
- ✓ vazopressin,
- ✓ dijital preperatları,
- ✓ izofloran

BOS absorpsiyonu araknoid granulasyonlardan, serebral venöz sinüslere sıvının translokasyonu ile oluşur. Daha az miktarlar sinir uçlarında ve meningeal lenfatikler yoluyla absorbe olur. Mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen BOS absorpsiyonu, intrakranial basınçla doğru, serebral venöz basınçla ters orantılıdır.

2.1.6.İntrakranial Basınç

Kranial kemik yapı, sabit bir volüm içeren rijit bir yapıdır. %80'ini beyin, %12'sini kan ve %8'ni BOS oluşturur. Bir komponentteki artış, intrakranial basınç artışını önlemek amacıyla diğer bir komponentteki azalma ile kompanse edilir. İKB normalde 10 mmHg veya daha düşüktür. Ölçülen yere göre ufak değişiklikler olabilir, Fakat yan yatar pozisyonda BOS basıncı, yaklaşık supratentoryal basınca eşittir. İKB; direkt ventrikül içinden, subdural aralıktan yada epidural aralıktan ölçülebilir.

İKB'i azaltan durumlar :

- ✓ BOS kaybı,
- ✓ hematoma boşaltılması,
- ✓ hipertonic solüsyonlar,
- ✓ osmoterapi,
- ✓ diuretikler,
- ✓ steroidler,
- ✓ hiperosmolalite,
- ✓ hipokapni,
- ✓ hipoksi (kronik),
- ✓ alkaloz,
- ✓ hipotansiyon,
- ✓ ventrikulo-juguler şant,
- ✓ hipovolemi,
- ✓ hipotermi,

- ✓ baş yukarı pozisyon
- ✓ hiperventilasyon

İKB'i arttıran durumlar :

- ✓ intrakraniyal kanamalar,
- ✓ kafa-beyin travması sonrası gelişen yaygın kontuzyon,
- ✓ ödem,
- ✓ hematom,
- ✓ konjenital ya da akkiz hidrosefali,
- ✓ abse,
- ✓ tümör gibi yer kaplayan kitleler,
- ✓ enfeksiyöz, toksik ya da metabolik ensefalopati,
- ✓ akut/kronik pulmoner hastalıklar,
- ✓ hiperkapni,
- ✓ hipoksi (akut),
- ✓ asidoz,
- ✓ hipertansiyon,
- ✓ venöz staz,
- ✓ hipoglisemi,
- ✓ sıvı yüklenmesi,
- ✓ ağrı-korku,
- ✓ baş aşağı pozisyon,
- ✓ başın hiperekstansiyonu,
- ✓ apne,
- ✓ öksürük,
- ✓ ıkınma,
- ✓ respiratör ile uyumsuzluk,
- ✓ serebral kan akımını arttıran anestezi ajanları,
- ✓ yüzeysel anestezi

İntrakranial komplians, intrakranial volümdeki değişikliklere yanıt olarak oluşan intrakranial basınç değişikliğidir. Normalde, başlangıçta volum artışları iyi kompanse edilir. Bir noktaya ulaşıldıktan sonra, intrakranial basınçtaki artılar daha büyük volum artışlarına neden olur.

Major kompensatuar mekanizmalar;

- ✓ BOS'un başlangıçta kraniumdan spinal alana yer değiştirme,
- ✓ BOS absorpsiyonunda artış,
- ✓ BOS üretiminde azalma ve
- ✓ total serebral kan volümünde (primer olarak venöz) azalmadır.

Beynin farklı kompartmanlarında kompliansın değişmesine karşın, total intrakranial komplians, arteriyel kan basıncı ve PaCO₂'den etkilenir. Kan basıncındaki artışlar serebral kan volümünü azaltabilir. Çünkü otoregulasyon, serebral kan akımının devamlılığını sağlamak için vazokonstriksiyona neden olur. Tersine hipotansiyon serebral kan akımının devamlılığı için serebral damarları dilate ederek serebral kan akımında artışa neden olabilir. Her 1 mmHg PaCO₂ değişliğinde 0.56ml'lik serebral kan volüm artışı oluşur. Komplians intraventriküler kateterli hastalarda steril salin enjeksiyonuyla saptanabilir. 1 ml'lik salin infüzyonundan sonra 4 mmHg üzerindeki İKB artışı zayıf kompliansın göstergesidir. Bu noktada kompensatuar mekanizmalar zayıflar ve İKB daha da arttıkça SKA progresif olarak bozulur. İKB'daki sürekli artışlar katastrofik beyin herniasyonuna yol açabilir.

2.2. İNTRAKRANİYAL KİTLE CERRAHİSİNDE ANESTEZİ

İntrakraniyal kitleler konjenital, neoplastik (benign ya da malign), infeksiyöz (abse yada kist) yada vasküler (hematom yada malformasyon) olabilir. Kraniyotomi, en sık beynin primer tümörleri için yapılır. Primer tümörler genellikle; glial hücreler (astrocitoma, oligodentroglioma ya da glioblastoma), ependimal hücreler (ependimoma) ya da destek doku (menengioma, schwannoma ya da koroid papillom) orjinli olabilir. çocukluk çağı tümörleri genellikle medulloblastoma, nöroblastoma ve kordomadır.

Nedeni ne olursa olsun intrakraniyal kitleler; büyüme hızı, lokalizasyon ve intrakraniyal basınç açısından önemlidir. Yavaş büyüyen kitleler genelde sıklıkla uzun süre asemptomatik seyrederken, hızlı büyüyenler erkenden belirti verirler. En sık izlenen bulgular; baş ağrısı, konvulziyonlar, kavrama yada spesifik nörolojik fonksiyonlarda azalma ve fokal nörolojik defisittir. Supratentoryal tümörlerde; konvulziyonlar ,hemipleji ya da afazi tipik iken, infratentoryal tümörlerde en sık olarak; serebellar disfonksiyon (ataksi, nistagmus ve disartri) izlenir. Beyin sapı basılarında; kraniyal sinir paralizileri, şuur değişiklikleri yada anormal solunum izlenebilir. (8)

2.2.1.Preoperatif Değerlendirme

Anesteziyolojik açıdan bakıldığında intrakraniyal girişim uygulanacak hastalarda yapılması gereken laboratuvar tetkikleri; hemogram, elektrolitler (Na, K Ca), üre, kreatinin, karaciğer enzimleri (AST, ALT), kan şekeri, kanama ve pıhtılaşma zamanları, akciğer grafisi, EKG ve arteriyel kan gazları analizidir. Preanestezik değerlendirmede intrakraniyal hipertansiyon olup olmadığı ortaya konulmalıdır. CT ve MRI ile, beyin ödemi varlığı, 0.5 cm üzerindeki şifitler ve ventrikül ebadları gözden geçirilmelidir. Nörolojik muayenede, mental durum ve duysal ve motor defisitinin varlığı değerlendirilmelidir. Kortikosteroid, diüretik ve antikonvulzan tedaviler gözden geçirilmelidir. Laboratuvar değerlendirmesiyle; kortikosteroidlere bağlı hiperglisemi, diüretiklere bağlı elektrolit bozuklukları ya da ADH salgımadaki anormallikler ortaya konulmalıdır. Antikonvulsan seviyeleri kontrol edilmeli ve konvulziyonlar kontrol altında olmalıdır.

2.2.2.Premedikasyon

İntrakraniyal hipertansiyon şüphesinde premedikasyondan kaçınılmalıdır. Solunum deperesyonuna sekonder oluşan hiperkapni intrakraniyal basıncı artırabilir ve öldürücü olabilir. Normal intrakraniyal basınçlı hastalara genellikle bir benzodiyazepin türevi (oral diazepam veya i.v. ya da i.m. midazolam) verilebilir. Arteriyel hipertansiyonu olan hastalar büyük olasılıkla intraoperatif hipertansiyon krizleri ile karşılaşmaya kalabilirler. Bu hastaların premedikasyonunda oral verilecek alfa-2 agonist ajanlar (klonidin), perioperatif hemodinamik stabilite açısından yararlı olmasının yanısıra analjezik etkiye de sahip olduğu için anestezi idamesinde analjezik ihtiyacını da azaltır. Kortikosteroid ve antikonvulsan tedaviye operasyon

anına kadar devam edilmelidir. Operasyon sırasında ek doz ihtiyacı olabilir. Adrenal yetmezlik düşünölen hastalarda ek doz steroid uygulanır.

2.2.3. Monitorizasyon

Standart monitorizasyona ilaveten; direkt intraarteriyel basınç takibi, mesane kateterizasyonu zorunludur. İndüksiyon, hiperventitasyon, entübasyon, pozisyon verilmesi cerrahi manipulasyon sırasındaki hızlı kan basıncı değışikliklerini izlemek ve optimal serebral perfüzyonu sağlamak amacıyla invaziv kan basıncı monitorizasyonu gereklidir. Ayrıca, arteriyel kan gazı takibi için de gereklidir. Çoğu anesteziist arteriyel basıncın transdüserini sağ kalp seviyesinden ziyade baş hizasına (eksternal auditory meatus) tesbit ederler. Nedeni serebral perfüzyon basıncının daha kolay saptanmasıdır. End-tidal CO₂ tek başına solunum takibinde değerli değildir. Arteriyel ve end-tidal CO₂ farkı saptanmalıdır. CVP takibi vazoaaktif ajan gereken hastalarda düşünölmelidir. İnternal juguler venin kullanılması tartışmalıdır. Çünkü karotid arter delinebilir ve kateter beyinden venöz direnaji engelleyebilir. Çoğu klinisyen median basilik veni kullanır. Eksternal juguler ya da subklavian venler de kullanılabilir. İdrar sondası; nöroşirürjik girişimlerin uzun sürmesi, sık diüretik kullanılması ve sıvı tedavisinin değerlendirilmesi için gereklidir. Pulmoner arter kateteri sadece kardiyo-pulmoner hastalığı olan ve kesin endikasyonu bulunan hastalara uygulanmalıdır. Ayrıca tüm hastalarda nazogastrik sonda ve vücut ısısı takibi için nasofarengeal ısı probu takılmalıdır. Nöromüsküler fonksiyon takibi de yapılmalıdır ve bu hemiplejik hastalarda etkilenmeyen taraftan yapılmalıdır. Büyük hipofiz tümör cerrahisinde VEP'in monitörizasyonu optik sinir hasarının önlenilmesinde yararlıdır. İnttrakraniyal hipertansiyonlu hastalarda perioperatif olarak IKB monitorizasyonu son derece yararlıdır. Sıklıkla preoperatif olarak, nöroşirürjist tarafından lokal anestezi altında yapdan bir ventrikülostomi ile kateter yerleştirilebilir. Ayrıca, ventrikülostomiden, IKB'ı azaltmak amacıyla BOS direnaji da yapılabilir. ⁽⁹⁾

2.2.4. İndüksiyon

İnttrakraniyal kompliyansı bozulmuş ya da IKB'ı yükselmiş hastalarda anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon en kritik periyottur. Osmotik diüretikler, steroidler ya

da indüksiyondan hemen önce ventrikülostomi ile BOS direnaji sağlanarak bozulan intrakraniyal kompliyans düzeltilebilir. İndüksiyon sırasında oluşabilecek arteryel hipertansiyon SKV'nu arttırıp serebral ödemi arttırabilir. Şiddetli hipertansiyon intrakraniyal basınçta belirgin artışa yol açarak SPB nı düşürüp herniasyona yol açabilir. Arteryel basınçta düşmeler de SPB'nı düşürerek zararlı olabilir.

En yaygın induksiyon tekniği, iKB'i azaltmak için hiperventilasyonla beraber tiopental (5-7 mg/kg) kullanımındır. Tiopental insanlarda beyin metabolizmasını ve artmış IKB'ı, serebral vazokonstrüksiyon meydana getirerek düşürmektedir. Ve böylece laringoskopiye ve entübasyona zararlı etkiler önlenir. Koopere hastalar preoksijenasyon sırasında hiperventile edilebilir. Tüm hastalar tiopental enjekte edildikten sonra kontrollü ventilasyonla hiperventile edilmelidir. Ventilasyonu kolaylaştırmak ve IKB'ı arttıracak kasılma ve öksürüğü önlemek için bir kas gevşetici (0.3-0.5 mg/kg atrakurium veya 0.1 mg/kg vekuronium) verilir. Tiopentalden hemen önce bir narkotik ajan verilmesi (ör: 5-10 mcg/kg fentanil veya 30 mcg/kg alfentanil) özellikle genç hastalarda vazopressör cevabı azaltır. Tiopental veriliminden sonra entübasyondan önce, yaşlı yada düşükün hastalarda, 1.5-2 mg/kg . iV lidokain kullanımı ile aşırı dolaşımsal depresyon önlenebilir.

Kullanılan indüksiyon tekniği hastanın durumuna göre değişebilir. Propofol kullanımı çok kısa derlenme sağlaması açısından yararlıdır, etomidat ile dolaşımsal depresyon daha az iztenir. Düşük doz fentanil (5 mcg/kg), alfentanil (30 mcg/kg) veya sufentanil (0.5-1.5 mcg/kg) ile 0.15 mg/kg etomidat kombinasyonu stabil olmayan hastalarda uygundur. Reaktif havayollu (bronkospastik) hastalarda artan dozlarda tiopentalle beraber hiperventilasyon, düşük doz isofluran tercih edilebilir.

Nondepolarizan kas gevşeticilerden rocuronium, vecuronium, pipecuronium yada doxacurium hemodinamik stabilite sağlar. Süksinil kolin IKB'ı arttırır. Eğer kullanılacaksa, derin tiopental anestezisi ve hiperventilasyon gereklidir. Ayrıca, önce düşük doz nondepolarizan verilimiyle süksinil koline bağlı oluşan IKB artışı azaltılabilir. Bunun yanı sıra, hipoksemi ve hiperkarbi oluşabilecek zor hava yollu hastalarda seçilecek ajan süksinil kolindir. İndüksiyon sırasındaki hipertansiyon, anestezi derinleştirilerek tedavi edilmelidir. Esmolol ve labetolol de kullanılabilir. SKV ve IKB'a olumsuz etkileri nedeniyle vazodilatörlerden (nitroprussid, nitrogliserin, kalsiyum kanal blokerleri ve hidralazin gibi)

dura açılana dek kaçınılmalıdır. Geçici hipotansiyonlar i.v. sıvıdan ziyade vazopressör verilimiyle (efedrin, fenilefrin gibi) tedavi edilebilir.

2.2.5.Pozisyon Verilmesi

Frontal, temporal ve parieto-occipital kraniotomiler supin pozisyonda yapılır. Venöz ve BOS direnajını kolaylaştırmak amacıyla baş 15-30 derece eleve edilebilir. Başın ayrı bükülmesi juguler venöz direnaji bozabilir ve iKB'i arttırabilir. Çene ile sternum arasında iki parmak mesafe kalmalıdır. Pozisyon verme sırasında endotrakeal tüp iyice emniyete alınmalı ve tüm bağlantılar kontrol edilmelidir. Başın döndürülmesi sırasında brakial pleksus hasarlarına dikkat etmelidir. Omuz altına konacak yastıklarla bu komplikasyon önlenir. Ayrıca dizler hafif fleksiyona getirilerek desteklenmelidir.

2.2.6.Anesteziğin İdamesi

Çeşitli anestezi yöntemleri kullanılabilir. Nitroz oksit-narkotik-düşük doz isofluran (% 0.7-1) kullanılabilir. Opioid-düşük doz isofluran tekniği ya da total intravenöz anestezi (TIVA) teknikleri kullanılabilir. İnfüzyonlarda; tiopental 1,5-2 mg/kg/saat, propofol 3-6 mg/kg/saat, fentanil 7-10 mcg/kg/saat, alfentanil 0.5 mcg/kg/dk kullanılabilir. Stimülasyon periyodu az olmasına karşın hareketi önlemek amacıyla sürekli kas gevşemesi gereklidir. İntraoperatif devrede 25-30 mmHg'lik PaCO₂'yi sağlamak için hiperventilasyona devam edilmelidir. Daha düşük PaCO₂, serebral iskemiyi neden olabilir ve hemoglobinden oksijenin ayrılmasını zorlaştırır. PEEP ve yüksek frekans-düşük tidal volümlü ventilasyondan kaçınılmalıdır, CVP'i arttırarak IKB'a olumsuz etki oluşturabilirler.

IV sıvı replasmanı (6-8 ml/kg/saat) glukoz içermeyen izotonik kristaloid (laktatlı ringer ya da salin) ya da kolloidler ile yapılmalıdır. Nöroşirürjik hastalarda hiperglisemi yaygındır (kortikosteroid etkisi) ve bu iskemik beyin hasarını arttırabilir. Kristaloid ile kolloidler arasındaki seçim hala tartışmalı ise de, büyük miktar hipotonik kristaloid solusyonları beyin ödemi arttırabilir. Kolloid solusyonları intravasküler volüm defisitini restore etmek için, kristaloidler sıvı ihtiyacını karşılamak için kullanılmalıdır. Nöroşirürjikal girişimlerde minimal redistribütif sıvı kaybı olurken, sıklıkla büyük miktarlarda kan kaybı olmaktadır. Kayıplar iyi izlenmeli ve replase edilmelidir.

Operasyon sırasında beyin volümünün küçültülebilmesi amacıyla hipertonic solüsyonlar, diüretikler ve steroidler kullanılabilir. Hipertonic solüsyon olarak en çok bir heksahidrik alkol olan mannitol tercih edilmektedir. Dura açılmadan önce ve 15-20 dk içinde gidecek şekilde % 20'lik solüsyondan 0.5-2 g/kg mannitol ve/veya 0.3-0.5 mg/kg furosemid verilebilir. Dekametazon, tümör dokusu çevresindeki ödemi azaltmakta yararlıdır. Ancak en az 6 saat, hatta 12-24 saat öncesinden verilmelidir. Başlangıçta 10 mg, daha sonra 6 saatte bir 4 mg verilebilir.

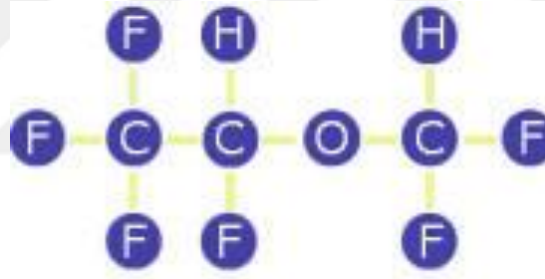
2.3.DESFLURAN

1960'lı yıllarda, daha iyi inhale anestetikler geliştirmeye yönelik bir program çerçevesinde Ohio Medical Products'da Dr. Ross C. Terrell ve çalışma arkadaşları 700'ün üzerinde florlu bileşik sentezlediler. Enfluran (347. Bileşik) ve izofluran (469. Bileşik) bu programdan elde edilen ürünler oldular. 700'ün üzerinde bileşiğin üretilmiş olmasına rağmen, son yıllara dek sadece bu iki inhalasyon anesteziği klinik uygulamalarda kullanılmıştır. Enfluran ve izofluran üzerinde yoğunlaşılmasında bazı faktörler rol oynamıştır. Bu faktörler, mükemmel bir anestezi sağlamaları ile sentezlenmelerinin kolay oluşu ve maliyetlerinin düşüklüğü olarak sayılabilir. Diğer bileşiklerin bir ya da daha fazla sakıncası bulunmaktaydı. Bazıları anestezi sağlayamıyordu; bazısı da çok toksikti. Çok azı görünüşte mükemmel bir anestezi sağlamakla birlikte, üretimleri olağan dışı zor, tehlikeli ve pahalı bulunmuştu. Bu görüşler, daha sonra desfluran ile birlikte dramatik bir şekilde değişikliğe uğradı.⁽¹⁰⁾

Desfluran (CF₂H-O-CF₂H-CF₃), serideki 653. bileşikti. Bileşiğin iki kısıtlayıcı yönü vardı; oda ısısında bir atmosfere yakın bir buhar basıncına sahipti, bu nedenle vaporizasyon için standart yöntemlerin kullanılması mümkün değildi ve izofluranın beşte biri düzeyinde etki gücüne sahipti. Bu da sentezini göreceli olarak pahalı hale getirmekteydi.⁽¹¹⁾ Bu nedenlerden dolayı desfluran, o sıralarda pazarlama açısından çekici bulunmadı. Daha sonra iki faktör bu görüşü de bitirdi. Birincisi, ayaktan gününbirlik anestezinin, anestezi uygulamalarının önemli bir parçası haline gelmesi, kısa etki süreli anesteziklere gereksinimi

arttırdı. Bu görüş başkaları tarafından da paylaşıldı ve kısa etki süreli kas gevşeticiler (atrakuryum, vekuronyum), narkotikler (alfentanil), benzodiazepinler (midazolam), indüksiyon ajanları (propofol) geliştirildi. İkincisi, desfluranın yapısı (florla halojenlenme), kanda çözünürlüğün çok daha az olabileceği ve dolayısıyla kısa etki süreli preparat gereksinimini karşılayabileceğini düşündürdü. ⁽¹²⁾ Bunun üzerine bu anesteziğe küçük miktarlar sentezlendi ve kandaki çözünürlüğü (kan/gaz partisyon katsayısı) incelendi. Beklendiği gibi, desfluranın çözünürlüğü (0.42), diğer güçlü etkili inhalasyon anesteziğinkinden düşüktü ve nitroz oksitinkine (0.46) eşitti.

2.3.1.Fizikokimyasal özellikleri:



Şekil 2:Desflurane Molekülü

Desfluran, bir metil etil eterdir(2,2,2-trifluoro-1-fluoroethyl-difluoromethyl ether).Kaynama noktası (760 mmHg = 1 atm. basınçta 22.8°C), izofluran ve sevofluranın kaynama noktalarından oldukça düşüktür. Yanıcı ve patlayıcı değildir. Molekül ağırlığı 168.04 daltondur. Düşük akım anestezisine imkân sağlar. Düşük kan-gaz çözünürlüğüne ve düşük anesteziğe potense sahip olduğundan, hasta tarafından alınımı da daha düşüktür. Eğer yüksek akım ile kullanılırsa hastanın ekshale ettiği hava ile büyük miktarda atılım olmakta ve yeniden yüksek miktarda anesteziğe ajan verilmesi gerekmekte, bu durumda boşa giden anesteziğe miktarı da daha fazla olmaktadır. Oysa bu ajan düşük akımla kullanılırsa; hem daha fazla tasarruf sağlanmakta, hem de başlangıçta gerekli olan yüksek akım periyodu daha kısa olmaktadır. Doymuş buhar basıncı (20°C'da 669 mmHg), izofluran ve sevofluraninkilerden

düşüktür.⁽¹³⁾ Desfluran yaklaşık 39 °C'a kadar ısıtılarak, yaklaşık 1460 mmHg gibi belli bir buhar basıncı sağlanır. Seyreltici akımı ile karıştığında, desfluranın parsiyel basıncı çok soğuk bir ortamda bile yoğunlaşmasına izin vermeyecek kadar düşüktür.⁽¹⁴⁾ Vaporizatörün tasarımında bazı güvenlik özellikleri de yer almaktadır. Vaporizatör, akan bir gaz kaynağına bağlı olmadıkça (O₂, O₂+N₂O ya da hava ile birlikte ya da O₂ ile birlikte olmaksızın) desfluran çıkışına izin vermez. Sensörler ısı ve basınçları ölçer. Standart değerlerden farkedilir düzeyde sapmalar oluşursa, preparat akışını durdurulmasını tetikleyecek ayarı yapar. Sıvı haldeki desfluran sürekli olarak buharlaşarak, rezervuarın içinde vaporizatörün doldurulmasını gösteren bir alarmın tetiklenmesine yol açan bir düzeye iner. Ayrıca, sıvı desfluran düzeyi de göstergede izlenebilir. Desfluran uygulamasına son vermeye gerek olmaksızın, herhangi bir zamanda vaporizatöre sıvı desfluran eklenebilir; desfluranın çok düşük kan-gaz eriyirliği (0.42), anestezi derinliğinin azalmasının önlenmesi için, vaporizatörün kapatılmadan doldurulması zorunluluğunu getirmiştir.⁽¹⁵⁾ Vaporizatör geliştirilirken, saydam bir madde ile kaplı, desfluran seviyesinin dışarıdan görülebilmesine imkân sağlayan elektronik sensörler yerleştirilmiştir. Sıvı seviye sensörleri sayesinde, vaporizatör içinde yaklaşık 60 ml desfluran kaldığında alarm verir ve içerideki desfluran miktarı çok düştüğünde ise aygıt ısıtıcılarını kapatır. Desfluran herhangi bir katkı maddesi veya koruyucu madde gerektirmez. Bunun tersine halotan, vaporizatörde tortu bırakabilen thymol ilavesini gerektirir. Sevofluranın olduğu gibi, desfluran da; paslanmaz çelik, pirinç, alüminyum, nikel kaplı pirinç, bakır ya da berilyum ile etkileşmez yani anestezi cihazlarında bulunan metallerin hiçbiri ile reaksiyona girmez.

Sodalime ile etkileşim sonucunda sevofluran kullanımında compound A, desfluran kullanımında ise karbon monoksit (CO) oluştuğu bilinmektedir. Düşük akımlı anestezi, kanister içindeki ısıyı yükselterek sevofluran ile compound A oluşumunu artırır. Compound A'nın sodalime yapısında bulunan KOH (Potasyum hidroksit) ile etkileşim sonucunda oluştuğu ve ısının da bu reaksiyonu arttırdığı gösterilmiştir.⁽¹⁶⁾ Desfluran kullanımı ile CO oluşumunda ise sodalime'in nem oranındaki azalma ve kuruluk sorumlu tutulmaktadır. Düşük akımlı anestezi kanister içinde daha nemli bir ortam oluştuğu için CO oluşumunun önemli düzeyde engellendiğine dikkat çekilmektedir.⁽¹⁷⁾ Diğer bir deyişle standart sodalime ile etkileşim bakımından düşük akımlı anestezi sevofluran kullanımında compound A oluşumunu arttırarak göreceli de olsa olumsuz, desfluran kullanımında ise CO oluşumunu azaltarak olumlu bir etkiye yol açmaktadır. Desfluranın oluşmasına neden olan klorun yerine flor geçmesi, aynı zamanda etki gücünde düşüşe de yol açmaktadır. Otuz ila altmış yaş arasındaki

erişkinlerde desfluranın MAC'ı %6 dır. MAC; yaş, vücut ısısındaki düşüş ve eş zamanlı olarak başka depresan etkili ilaçların (azot protoksit, fentanil, midazolam) uygulanması ile birlikte düşer.⁽¹¹⁸⁾ Anestezi süresi, MAC'ı etkilemez. İnsanlarda, yaşlılık desfluranın MAC'ını azaltmaktadır. Diğer güçlü etkili inhalasyon anesteziiklerinde olduğu gibi, MAC, bir yaşından küçüklerde en yüksek değerlerdedir. İleri yaşlarda da neredeyse yarı yarıya düşer. % 60 konsantrasyonunda azot protoksit eklenmesi, desfluranın MAC değerlerini tüm yaş gruplarında yaklaşık %3 azaltmaktadır.⁽¹⁹⁾

Anestezi adjuvanı olarak kullanılan depresanlar, beklendiği üzere desfluranın MAC'ı üzerine kalitatif etki göstermektedirler. Desfluran tek başına ya da % 60 azot protoksit üzerinde verildiğinde, fentanil desfluranın MAC'ını düşürmektedir. Bu düşüş doza bağlıdır. Oksijen içinde verilen desfluran ile fentanilin 3mcg/kg'lık indüksiyon dozu, desfluranın MAC'ını %6.3'ten % 2.6'ya düşürmektedir. Desfluran MAC'ındaki fentanil ile oluşturulan düşüş, sevofluranın MAC'ındaki düşüşle benzerdir. Benzer şekilde, midazolam da desfluranın MAC'ını düşürmektedir. Midazolamın 0.05 mg/kg düzeyindeki premedikasyon dozu, MAC'ı %22 oranında düşürmektedir ve bu etkisinden dolayı, anestezi sonrası uyanma süresini uzatmaktadır. Erişkin yaş grubunda, desfluranın %100 oksijenle MAC değeri %6-7.3 olup; %60 azot protoksit kullanılan vakalarda bu değer %2.8-4.0 düzeylerine düşerken; opioid veya benzodiazepin kullanılan hastalarda doz daha da azalır. Çocukluk çağında %100 oksijen varlığında MAC değerleri % 10 düzeylerinde iken, ileri yaşlarda bu değer, %5.2 ye iner⁽³¹⁾.Düşük kan/gaz dağılım katsayısı (0.42) ve doku/kan katsayıları (yağ/gaz:18.7,beyin/gaz: 0.54, kan/gaz: 0.45, beyin/kan: 1.3), anestezi idamesi sırasında alveoler konsantrasyonda hızlı değişikliklere izin verir; böylece anestezi derinliğinin kontrolü kolaylaşır. Daha yüksek erirliğe sahip inhalasyon ajanları ile karşılaştırıldığında, bu hızlı değişme yeteneği, total anesteziik kullanımını azaltır ve anesteziiden sonra hızlı bir derlenmeye katkıda bulunur. Desfluran, 22.8 °C'nin altındaki sıcaklıklarda renksiz, volatil bir sıvıdır. Kimyasal olarak oda ısısında stabildir ve en az 24 ay raf ömrü vardır.⁽²⁰⁾

Kimyasal olarak bilinen tek yıkım ürünü, sodalime ile doğrudan etkileşerek oluşan düşük düzeylerde florofromdur (CHF3). Oluşan CHF3 miktarı, eşit MAC dozlarında uygulanan izofluranla oluşan miktarla aynıdır. Kuvvetli asitlerin varlığında bilinen bir yıkım reaksiyonu yoktur.⁽²¹⁾ Karaciğerde minimum biyotransformasyona uğrar. Desfluranın %0.02'den daha azı idrarla, metabolitleri halinde atılır.

2.3.2.Teratojenik Etkileri:

Organogenez sırasında yaklaşık 10 ve 13 kümülatif MAC/saat desfluran uygulanan sıçan ve tavşanlarda herhangi bir teratojenik etki gözlenmemiştir. Yüksek dozlarda, implantasyon sonrası rejeksiyon ve maternal toksisitede artış gözlenmiştir. Bununla birlikte, 10 kümülatif MAC/saat desfluran uygulanan tavşanlarda, preterm sezaryen ile doğurtulan erkek yavruların vücut ağırlıklarında % 6 azalma gözlenmiştir. ⁽²¹⁾

2.3.3.Farmakokinetik:

Moleküler yapının farmakokinetik etkisi desfluran ile izofluranın karşılaştırılması ile ortaya konulabilir; izofluranın desflurandan tek farkı alfa etil karbon yerleşimindeki klor atomunun yerine flor atomunun gelmesidir. Desfluranın oluşumunu sağlayan bu değişim çözünürlüğü 3 kez azaltır, etkinliği ise 3 kez artırır. Bunun yanı sıra desfluranın buhar basıncı 3 kez daha yüksek olup, in vivo ve in vitro bozunuma direnç 10 kez daha yüksektir. Desfluranın minimum alveolar konsantrasyonu (MAC) isofluranın beş katı olmakla birlikte her iki bileşik de oksijenasyonu bozmadan anestezi sağlayabilir, azot protoksit de bu ilaçlarla birlikte sakıncasızca kullanılabilir. Desfluranın MAC değeri diğer inhalasyon anestezikleriyle aynı faktörlerden etkilenir. İndüksiyon hızını etkileyen temel faktörler; kan/gaz eriyebilirliği, alveolar ventilasyon, kardiyak output, inspire edilen ajanın kullanılan yoğunluğu ve havayolu irritasyonun derecesidir. İndüksiyon hızı sevoflurandan daha hızlıdır. Desfluranın kan ve dokulardaki çözünürlüğü, inhale edilen diğer gaz anesteziklerden daha düşüktür, bunun sonucunda ilaç uygulaması sırasında inhale edilen konsantrasyona karşı alveoler konsantrasyonunda daha hızlı bir yükselme ve eliminasyon sırasında da daha hızlı bir düşüş olur. ⁽²²⁾ Desfluranın keskin kokusu, anestezinin indüksiyon hızını sınırlasa da, hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmaların verileri, diğer inhale anesteziklerle karşılaştırıldığında, desfluran ile yapılan anesteziden sonraki uyanma hızının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Örneğin desfluran ile sağlanan anesteziden sonraki uyanma hızı, izofluran anestezisinden sonraki uyanma hızına kıyasla iki ile dört kat daha yüksektir. Benzer şekilde, desfluran anestezisinden sonra uyanma hızı, propofol gibi intravenöz ilaçlarla sürdürülene benzer düzeydeki intravenöz anesteziden uyanma hızı ile aynı ya da daha yüksektir. Tiopental, midazolam gibi sabit dozda hipnotik ilaçlar ya da narkotiklerin desfluran ile eş zamanlı olarak uygulanması diğer güçlü etkili inhale anestezikler ile sağlanan anestezilerden sonraki uyanma hızları ile arasındaki farkı azaltabilir. İç organlara geçen ya da anestezi

devresi içine olan desfluran kayıpları diğer güçlü etkili inhale anesteziklerdekinden daha azdır ve vücuda alınma ile eliminasyon özelliklerinde belirgin bir değişikliğe yol açmaz.⁽²²⁾

2.3.3.1.Desfluranın kan ve dokulardaki çözünürlüğü:

Desfluranın düşük (0.42) kan/gaz partitasyon katsayısı, diğer ajanların uygulamalarından sonra saptanan artış ve düşüslere göre desfluranda indüksiyon ve uyanma sırasında daha hızlı bir kinetik oluşturur. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar, önceden yapılan bu tahminleri doğrulamaktadır. Eş zamanlı olarak desfluran, izofluran, halotan ve sevofluran verilenlerde, desfluran ile alveoler konsantrasyonda; inspire edilen konsantrasyona yaklaşan daha hızlı artış gözlenmiştir. Desfluran ile elde edilen Fa/Fi (alveolar konsantrasyon/inspirasyon konsantrasyonu) sonuçları, tek başına desfluran verilen daha önceki bir çalışmaların sonuçlarını doğrulamaktadır. Yalnızca azot protoksit, desflurandan daha hızlı bir Fa/Fi artışına sahiptir. Bu fark, azot protoksitin daha yüksek konsantrasyonda verilmesinden kaynaklanan etki güçlenmesine (konsantrasyon etkisi) bağlıdır, nitröz oksid % 70'lik bir inspirasyon konsantrasyonu ile verilirken, desfluran sadece %2'lik bir konsantrasyonda verilmiştir.⁽²³⁾

Anestezi idamesi sırasında, desfluran kan ve dokulardaki düşük çözünürlüğü vaporezörden verilen anestezik konsantrasyonu (FD) ile alveollerde bulunan (FA) konsantrasyon arasındaki farkın izoflurandan 5 kat düşük olmasıyla sonuçlanmaktadır. Verilen ve alveollerde bulunan konsantrasyonların birbirine yakın olması, anestezinin daha etkin bir biçimde kontrol edilebilmesini sağlar. Desflurana daha hızlı ve kesin bir şekilde cevap alınması sayesinde, alveoler anestezik konsantrasyonu, özellikle ilaç için özel olarak tasarlanmış bir analiz cihazının yokluğunda da kolayca ayarlanabilir.

Anestezi indüksiyonunda olduğu gibi desfluranın alveoler konsantrasyonunun sürdürülmesi için de "yüksek basınç" kullanmak gerekmemekte, dolayısıyla da izofluranda olduğu gibi hedeflenen dozun üzerine çıkılması tehlikesi olmamaktadır. Anestezik maddenin eliminasyonu sırasında, desfluranın alveoler konsantrasyonu (FA), sevofluranın alveolar konsantrasyonuna kıyasla hızla düşmektedir. Sonuç olarak, desfluran kullanımında derlenme daha kısa sürede oluşmaktadır. Desfluran kullanımında, anestezinin sonlandırılması ile uyarıya ilk cevabın alınması arasında geçen süre izoflurandan iki kez kısadır. Benzer şekilde, desfluran anestezisinden sonra bilişsel yetiler ve koordinasyon, normale daha çabuk

dönmektedir.⁽²⁴⁾ Başka bulgular desfluranın derlenme kalitesinin de izoflurana kıyasla üstün olduğunu düşündürmektedir. Tsai ve ark.⁽²⁵⁾ desfluranın postoperatif dönemde izoflurana göre daha az titreme (desfluranla % 12.5, izofluranla % 56) ve deliryuma (desfluranla % 0, izofluranla % 44) yol açtığını saptamışlar. Bunun yanısıra derlenmenin ilk 45 dakikasının her döneminde desfluranın derlenme skorları daha iyiydi.

2.3.3.2. Metabolizma ve Eliminasyon:

Elde edilen veriler, desfluranın biyolojik yıkılıma karşı, halen bilinen halojenli anesteziklerin hepsinden daha dayanıklı olduğunu göstermektedir. En az metabolizasyona uğrayan potent inhalasyon anesteziğidir. Sevoflurandan 250 kez daha metabolize olur.⁽²⁴⁾ Desfluranın yıkılım oranı diğer halojenli preparatlar içinde en az yıkılıma uğrayan izofluranınkinin 1/10 u kadardır.⁽²¹⁾ Sitokrom P-450 vasıtasıyla, desfluranın alfa-etil karbon atomu ile hidrojen atomu arasına, aktif bir oksijen atomu sokulur; ortaya çıkan stabil olmayan ürün, üç serbest flor (FI) iyonuna yıkılarak, trifloroasetikasit, CO₂ ve su açığa çıkar.⁽²⁶⁾

2.3.4. Farmakodinamik

2.3.4.1. Solunumsal Etkileri

İndüksiyon sırasında, desfluranın %6'ya varan konsantrasyonlarının solunması, hava yolunu irrite etmemektedir. Bununla birlikte, daha yüksek konsantrasyonları nefesi tutma, öksürük, sekresyon artışı ve laringospazmı provoke edebilir.⁽²⁷⁾ Ancak anestezi indüksiyonunda kullanılması gerektiğinde; uygulanan yüksek doz, oksijen konsantrasyonunu seyreltir. Birlikte azot protoksit ya da hava kullanılıyorsa, yeterli oksijen konsantrasyonunun devamı için, azot protoksit ya da taze hava akımının olması gerekebilir. Bebek ve çocuklarda ise hemen her konsantrasyonda; laringospazm, öksürük, nefes tutulması, sekresyon artışı, oksihemoglobin desatürasyonuna neden olabileceğinden, genel anestezi indüksiyonu için maske ile kullanımı önerilmemektedir. Gönüllülerde, oksijen içinde verilen desfluran, ventilasyonu baskılayarak, bir yandan tidal volümü ve CO₂'e ventilatuar yanıtı azaltırken, bir yandan da PaCO₂ (Parsiyel karbondioksit basıncı) düzeyini yükseltir. Azot protoksitin eşit MAC konsantrasyonunda desfluran ile değiştirilmesi, PaCO₂ artışını azaltmakla birlikte, CO₂'deki bir artışa karşı ventilatuar yanıtındaki baskılanmayı etkilemez.

Gönüllülerden elde edilen ilk sonuçlar, desfluranın daha yüksek konsantrasyonlarına maruz kalan gönüllü ve hastalardan elde edilenlerden kalitatif ve kantitatif olarak farklılık göstermekteydi. İlk çalışmalarda olduğu gibi, %6'ya kadar olan desfluran konsantrasyonlarında hava yolu irritasyonuna ilişkin herhangi bir kanıt saptanmadı. %6 ila %7'yi aşan konsantrasyonlar başlangıçta sıklıkla nefes tutma, öksürük ve laringospazma yol açmaktaydı.⁽²⁷⁾ Hava yolu irritasyonuna yanıt olarak özellikle çocuklarda desatürasyon meydana gelmekteydi. Gönüllülerde gerçekleştirilen ilk çalışmalarda saptanan ventilasyon baskılanması, daha sonraki çalışmalarda uygulanan daha yüksek konsantrasyonlarda daha belirgin hale gelmiştir. PaCO₂'deki değişiklikler; minimal düzeyde solunumdaki azalmadan çok, tidal volümdeki azalma ile ölü boşluğun artmasına bağlıdır. Solunum hızındaki artış, minimal düzeydeki solunumda desfluranın yol açtığı benzer bir düşüştan kaynaklanan tidal volüm düşüşünü kısmen ya da tamamen engellemektedir. Solunum hızındaki artış, anestezinin dozu ile doğrudan ilişkilidir ve anestezide kullanılmışsa daha büyük olur. Solunum hızındaki artış, minimal düzeyde solunumu sürdürme eğiliminde olsa da, ölü ventilasyonun total ventilasyona oranı yükselir. Desfluran anestezisi oksijen tüketimini azaltmadığına göre, alveoler minimal düzeyde solunumda ortaya çıkan düşüş, PaCO₂'deki doza bağımlı artışı açıklar.^(28,29) Desfluranın bronkomotor tonus üzerine etkisi bilinmemektedir. Desfluran ile ilgili ilk klinik denemelerde, desfluran verilen 76 hastada astım öyküsü bulunmakla birlikte, bu hastaların hiçbirinde anestezisi sırasında hırıltılı solunum (wheezing) gelişmemiştir. Geri kalan astım öyküsü olmayan 1767 hastanın 10 tanesinde (% 0.57), anestezinin herhangi bir aşamasında, hırıltılı solunum olduğu belirtilmiştir. Desfluranın solunumu baskılayıcı etkilerinin, sevofluran gibi diğer güçlü etkili inhale anesteziklerinkilere benzer olduğu sonucuna varabiliriz. Anestezisi sağlayıcı konsantrasyonlar, solunum hızındaki artışa rağmen alveoler ventilasyonu azaltır. Bu düzeydeki konsantrasyonları ayrıca, hastanın hava yolunu açık tutabilme ya da hava yolundaki yabancı cisimlere refleks cevabı da zayıflatır. Bütün güçlü inhalasyon anestezikleri, doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olur.⁽³⁰⁾

2.3.4.2.Kardiovasküler Etkileri:

Küçük farklılıklarla birlikte, desfluranın dolaşım sistemi üzerindeki etkileri, izofluranın etkileri ile benzerdir. Her iki preparat da klinikte kullanılan dozlarda, kan basıncını, birincil olarak sistemik vasküler direnci azaltarak düşürür. Desfluran ve sevofluran, sağlıklı gönüllülerde kardiyak output yerine sistemik vasküler direnci azaltıcı etkileriyle kan basıncını düşürürler. Her ikisi de kalp atım sıklığını artırır, ancak desfluranın etkisi yüzeysel anestezide hafif iken, anestezi derinleştğinde artar. Yüksek doz desfluran taşikardiye yol açabilir ve aritmi sıklığı yetersiz anestezide ait bir belirti olmayabilir (bu durum desfluranın alveoler konsantrasyonunun yükselmesiyle daha da artabilir). Kalp atım hızındaki artış bazı hastalıklarda geçicidir; anestezinin derinleştirilmesiyle birlikte aniden ortaya çıkar ve birkaç dakika içinde azalır. Kalp atım hızındaki artışa kan basıncında geçici artış oluşması eşlik edebilir. Ne desfluran, ne de sevofluran miyokardı epinefrinin aritmojenik etkisine duyarlı kılmaz.⁽³¹⁾

Desfluran, izofluran ve halotanın kalp hızı üzerindeki etkileri farklılık gösterir. Desfluran, fazla derin olmayan anestezi düzeylerinde kalp hızında doza bağımlı hafif bir artışa ve derin anestezi düzeylerinde (konsantrasyonunun 1 MAC'ı aştığı düzeylerde) de bazen taşikardiye yol açmaktadır. Bu nedenle kalp hızının artması hemen her zaman yetersiz anestezinin göstergesi olmamalıdır.⁽³²⁾

Desfluran ile anestezi idamesi sırasında, artan konsantrasyonlarda kan basıncında doza bağımlı olarak düşme meydana gelir. Kan basıncında aşırı düşme, anestezi derinliği ile ilgilidir ve bu durum desfluranın solunan konsantrasyonu azaltılarak düzeltilebilir. Bununla birlikte, sevofluran ile olan kan basıncındaki azalma eşdeğer doz desflurana göre daha azdır. Premedikasyonsuz gönüllülerde, 1.2 MAC'ın üzerindeki konsantrasyonlarda sevofluranın, direkt olarak karşılaştırıldığı desfluran ve retrospektif olarak karşılaştırıldığı izofluran arasında kan basıncını etkileme bakımından fark bulunmamıştır. İnhalasyon anesteziklerinin kan basıncına etkileri arasındaki olası farkları daha iyi değerlendirmek için; kan basıncının iki anahtar belirleyicisi olan CO (Kardiyak output) ve SVR (Sistemik vasküler direnç)'in ölçülerek, özenle takip edilmesi gerekir. Desfluran koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda kullanılmıştır. Anestezi indüksiyonunun desfluran ve bir opioidle (fentanil) yapılmasının, miyokard infarktüsü gibi istenmeyen etkilere yol açma insidansı aynı işlemin sevofluran ya da fentanil kullanılarak yapılmasından farklı değildir. Buna karşılık, De Hert ve

ark. desfluranın anestezi indüksiyonunda opioid yerine tiyopentalle birlikte kullanılması halinde miyokard iskemisi insidansının arttığını saptamışlardır. Karşılaştırma grubu sufentanil verilen hastalardan oluşuyordu. De Hert ve ark. ⁽³³⁾ anestezi idamesi sırasında iskemi oluşumu açısından iki grup arasında fark bulamadılar, yine de sufentanil alanlarda, iskemi oluştuğunda iskemi alanı daha büyük gibi görünüyordu (yani, bu hastaların zaman içinde ST segmenti sapmasını tanımlayan eğri altında alanları daha büyüktü). Helman ve ark. 'nın çalışması da dahil olmak üzere, miyokard iskemisi riski taşıyan yüzlerce hasta üzerinde yapılan çalışmaların hiçbirinde desfluran ve diğer anesteziikleri kullananlarda istenmeyen postoperatif olayların insidansı (miyokard infarktüsü , kalp yetersizliği ya da kalp hastalığına bağlı ölüm) arasında fark bulunmamıştır. Ne desfluran ne de sevofluranın adenozin uygulamasıyla koroner steal fenomeninin gösterildiği köpek modelinde koroner steale neden olduğu saptanmamıştır. Desfluran, otonom innervasyonu bloke edilmiş köpeklerde koroner arteriyoler vazodilatasyona yol açmamıştır.

Derin anestezi dönemlerinde desfluran ile ortaya çıkan taşikardinin hem myokardın oksijen gereksinimini arttırması hem de diastol esnasında myokard perfüzyonu gerekli zamanı kısaltması nedeniyle koroner yedeği kısıtlı olan kişilerde desfluranın derin anestezi sağlayıcı düzeylerde kullanılmasını kısıtlayabilir. Oksijen içinde verilen desfluran, izofluran ve halotan santral venöz basıncı arttırmıştır. Desfluran primer sistolik ve diastolik basınçlarda, sol ventrikül end-diastolik kesit alanı, kas kan akımı ya da oksijen transportunda anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır. Pulmoner arter kateteri takılı hastalarda, desfluran anestezi sırasında prematür ventriküler ekstrasistoller saptanmamıştır. Zaman zaman izoritmik atriyoventriküler dissosiasyon ortaya çıkmakla birlikte, sistemik kan basıncını etkilememiştir. Domuzlarda yapılan çalışmalarda, epinefrinin 6-8 mcg/kg/dk'lık infüzyon hızları, 0.8-1.2 MAC desfluran ile sağlanan anestezi sırasında üç ya da daha fazla sayıda prematür ventriküler ekstrasistollere neden olmaktadır. Bu kadar yüksek ventriküler aritmi oluşturma eşiği, izofluran için de saptanmış olmakla birlikte sevofluran için saptanmamıştır. Desfluran ile birlikte epinefrinin aritmi oluşturuca eşik dozu, halotan için saptananın yaklaşık dört katıdır. Tüm anesteziikleri için de geçerli olan; anestezinin derinliğinin aritmiye predispozisyonu etkilemediğidir.⁽²⁹⁾ Prekordiyal (uyanık) ve transözefageal (anestezi sırasında) ekokardiyografik ölçümlerin karşılaştırılmasında, desfluranın ejeksiyon fraksiyonu ile sol ventrikül çevresinin kısalma hızında minör artışlara neden olduğu görülmüştür. Bu değişkenler, desfluran konsantrasyonunun artması ile birlikte farklılık göstermemiştir. EI ve ayak parmakları termoregülasyonda belirleyici role sahiptirler. Parmaklardaki şantlar, ısı

kaybını arttırmaları. Bu nedenle, el ve ayak parmaklarının sıcaklıklarındaki değişiklikler, vücut sıcaklığını değiştirmeye yönelik merkezi mekanizmaları yansıtırlar. Desfluran uygulaması sırasında ayak parmak cildi sıcaklığı dramatik olarak yükselir. İnhalasyon anesteziklerin konsantrasyonları, termoregülasyon merkezinin eşikliğini düşürmektedir (anestezi termoregülasyon merkezini, düşük sıcaklıklarda kutanöz vazokonstriksiyon açısından zorlanmaksızın, daha geniş bir aralıkta yer alan, sıcaklık değerlerinin ortaya çıkmasına izin verecek şekilde indükler). Desfluran anestezisi, vücut sıcaklığını, vücudun ısı kaybı ve yapımını düzenlemeye yönelik girişimlerde bulunmasına neden olacak düzeylere düşürür. Desfluran ve diğer inhalasyon ya da intravenöz anesteziklerle görülen kutanöz vazodilatasyonun nedeni de budur.⁽³⁴⁾

Anestezinin indüklenmesi ile birlikte, kutanöz vazodilatasyon ortaya çıkar ve ısının merkezden periferik aktarılmasına neden olur. Bu, vücut sıcaklığında anestezinin ilk yarım saatinde 0.5°C ila 1°C'lik düşüşe neden olur. Devam etmesine izin verilecek olursa, ısı kaybının düzenlenmesi için eşik noktasına ulaşıncaya ve vazokonstriksiyon oluşuncaya dek aşamalı bir şekilde düşüş devam eder.

2.3.4.3. Nöromusküler etkileri

Desfluran, orotrakeal entübasyon ya da intrakaviter lezyonların cerrahi işlemlerinin yürütülmesi için yeterli düzeyde, doza bağımlı bir kas gevşetici etki gösterir. Desfluranın daha yüksek dozları orotrakeal entübasyona da izin verir. Tek başına ya da azot protoksitle kombine halde desfluran ile anestezi uygulanan normokapnik gönüllülerde, desfluranın endtidal konsantrasyonu ile orantılı olarak nörotransmisyonunda azalma gözlenir. Ulnar sinir stimülasyonuna yanıt olarak, tenar kasların kontraksiyon kuvveti, özellikle en yüksek konsantrasyonlarda olmak üzere, desfluranın konsantrasyonları arttıkça azalmaktadır. Azot protoksit eklenmesi, ek bir azalmaya neden olmamakta, hatta % 6 ve % 9 desfluranda kontraksiyon kuvvetini arttırmaktadır. Desfluranın nöromusküler etkinliği artırma kapasitesi; pankuronyum, süksinilkolin, atrakuryum, vekuronyum gibi kas gevşeticiler ile ispat edilmiş; paralizisi için gereken dozların altında kalınmıştır. Azot protoksit/opioide anestezisi ile karşılaştırıldığında, desfluranın anestezik konsantrasyonları, nöromusküler iletide %95 depresyon oluşturmak için gereken süksinilkolin dozunu %30, pankuronyum ve atrakuryum dozlarını %50 oranında azaltmıştır. Kas gevşemesine neden olan diğer inhalasyon anestezikleri gibi desfluran da myastenia gravisli hastaların anestezisi idamesinde kullanılabilir.

Sevofluran, izofluran, enfluran ve halotan gibi, desfluran da kas gevşetici enjeksiyonuna ihtiyaç olmaksızın kas gevşemesi sağlayabilir. Dolayısıyla bu hastalara kas gevşetici verilmemesi postoperatif rezidüel kas güçsüzlüğünü engellemiş olur. Desfluranın kan ve kaslardaki düşük çözünürlüğü de anestezinin neden olduğu kas güçsüzlüğünün hızlı bir şekilde ortadan kalkmasını sağlar. Böbrek ve karaciğer işlevlerinin bozuk olduğu hastalarda, kas gevşeticilerinin metabolizma ve eliminasyonu azalır. Beraberinde kas gevşetici kullanılsın ya da kullanılsın, desfluranın kendisi kas gevşetici etki gösterdiğinden, bu hastalarda ameliyat sonrası dönemde rezidüel gevşetici riski oluşabilir. Diğer tüm inhalasyon anestezikleri gibi desfluran da malign hipertermiyi tetikleyebilir .

2.3.4.4.Merkezi Sinir Sistemi Etkileri

Anestezinin belirtilen tüm derinlik düzeylerinde, desfluran, EEG'de değişikliklere neden olmaktadır. Değişiklikler, uyanık durumdaki paternden, anestezinin yüzeysel düzeylerindeki alfa ritmi ile daha derin düzeylerindeki delta ve teta ritmlerine kadar değişmektedir. Anestezinin derin düzeylerine, anestezi derinleştikçe artan elektriksel sessizlik dönemleri (burst baskılanması) eşlik eder. 1.7 MAC düzeylerinde genellikle elektriksel sessizlik ortaya çıkmaktadır. İzofluran gibi desfluran da anestezinin hiç bir döneminde epileptik aktiviteye yol açmaz .⁽³⁵⁾

Desfluran, hastalarda somatosensoriyel uyandırılmış potansiyelleri baskılamaktadır. Kafa içi tümör rezeksiyonu yapılan hastalarda, serebral kan akımı incelenmiş; 1 MAC değerlerde serebral kan akımı izoflurandan daha düşükken, 1.5 MAC değerlerine çıkıldıkça değişiklik göstermemiştir. 1.25 MAC'ta PaCO₂'nin 25 mmHg dan 35 mmHg'ya yükseltilmesi ile birlikte serebral kan akımı da artmıştır ve bu değişiklik izoflurandan daha fazladır. Desfluranın özellikle 1 MAC üzerindeki değerlerde, serebral vasküler direnci düşürerek, kafa içi basıncını hafif derecede yükselttikleri gösterilmiştir. Nöroşirürjideki sorunların kendine özgü oluşunun nedeni, kısmen beynin rijid bir muhafaza içinde bulunması ile ilişkilidir. Bu nedenle, beynin şişmesi, serebral perfüzyonu azaltması ve cerrahi erişimi engellemesi nedeniyle önemli bir risk teşkil eder. Nörosirürjideki diğer bir sorun da, beyinin travmaya hassas oluşu ve taşıdığı önemdir. Nörolojik fonksiyonlar ve operasyon sonuçlarının değerlendirilmesi için cerrahi işlemde sonra uyanmanın hızlı olması gerekir.

2.3.4.5.Hepatik Etkileri

Hayvan deneyleri, gönüllülerde ve hastalarda yapılan çalışmalar, desflurana sekonder gelişmiş karaciğer hasarı ile ilgili kesin kanıtlar ortaya koyamamıştır. Bu araştırmalar, hem uzun süreli, tekrarlanan ve derin anestezi düzeylerini, hem de anestezi öncesi indüklenen karaciğer enzimlerini kapsamaktadır. Hatta bunların arasında önceden karaciğer bozukluğu olan hastalar da vardır. Desfluranın hepatotoksitesinin olmaması, minimal düzeyde biyolojik yıkıma uğruyor olmasından, kullanımı sırasında hepatik kan akımının korunuyor olmasına kadarki süreçle uyumludur.⁽³⁶⁾

Desfluranın minimal düzeyde biyolojik yıkıma uğraması ya da hiç uğramaması, uygulanması sırasında kalp debisinin korunması ve anestezi sonrasında hızla elimine olması, karaciğerde minimalolumsuz etkileri olabileceğini ya da hiç olmayacağını düşündürmektedir.0.74 MAC/saat desfluran verilen gönüllülerdeki çalışmalar bu öngörüğü desteklemektedir. Serum total bilirubin, aspartat amino transferaz (AST yada SGOT), alanin amino transferaz (ALT yada SGPT), alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyleri, anestezi öncesi ölçülen düzeylere göre, 4, 24, 72 ve 192. saatlerde yapılan ölçümlerde herhangi bir değişiklik göstermemiştir.⁽³⁷⁾

Desfluranın anestezi sağlayan dozlarının uzun süreli verildiği çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Anestezi öncesi ve anesteziden sonraki 1, 4 ve 7. günlerdeki ALT, ALP, protrombin zamanı düzeyleri arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Desfluran anestezisi altında, özellikle, hepatik arter olmak üzere hepatik kan akımı, oldukça iyi bir düzeyde sürdürülebilmektedir. Desfluranın güçlü etkili olması da, %100 O₂ ile verilmesine izin vererek, hepatik iskemi olduğu bilinen durumlarda, yeterli oksijenizasyonun sağlanmasına yardım eder.⁽³⁷⁾

2.3.4.6.Renal Etkileri

İnsan ve hayvanlarda, derin ya da uzun süreli anesteziye rağmen, serum flor ve diğer metabolitlerdeki minimal artış ya da hiç artışın olmaması nedeniyle bu tip metabolitlerin yol açtığı böbrek hasarı beklenmez.⁽³⁸⁾ 0.74 MAC/saat anestezi uygulanan hastalarda yapılan

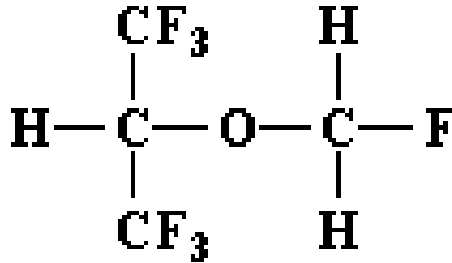
çalışmalarda, kreatinin klirensinde ve böbreğin konsantrasyon yeteneğinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca, retinol bağlayıcı protein (glomerüllerden pasif olarak salınıp, tekrar geri emilen, düşük molekül ağırlıklı bir protein) ve üriner n-asetil-13-0-glukozaminidaz (tubulus hücrelerindeki hasar sonrasında idrarda serbestleşen bir enzim) düzeyleri anestezi sonrası dönemde artmamış, idrar tetkiklerinde lökosit, eritrosit, kristal ve silendir bakımından farklılık görülmemiştir(80).Gönüllülerde yapılan başka bir çalışmada, anestezi sonrası, serum kreatinin ve BUN (kan üre azotu) değerleri yükselmemiş, CO2 ve serum elektrolitleri (Na, K, Ca, Ci) ile idrar tahlilleri bulguları değişmemiştir.Toplam 44 renal transplantasyon yapılmış hastada, % 50 azot protoksit ile birlikte, iki ayrı grupta, desfluran ve izofluran uygulanmış ve intraoperatif hemodinamik parametreler ile postoperatif böbrek fonksiyonları bakımından farklılık saptanmamıştır.Kronik böbrek yetmezliği olduğu bilinen 20 hastalık bir grupta yapılan çalışmada ise,postoperatif dönemde, hem BUN, hem de kreatinin düzeyleri 24. saatten itibaren düşme eğilimi göstermiştir.(39)

2.4.SEVOFLURAN

Sevofluran ilk kez 1960'ların sonlarında sentezlenmiş ve her açıdan benzersiz bir ilaç olarak lanse edilmiştir. O sıralar Baxter-Travenol laboratuvarlarında Wallin, Napoli ve Regan isimli farmakologlar inhalasyon anestetikleri ile ilgileniyorlarken Regan, yeni halojenli inhalasyon anestetiklerinin sentez ve test edilmeleri ile ilgili primer araştırmacı olarak florlanmış isopropil eterler serisini geliştirmiş ve en umut verici olanına Sevofluran ismini vermiştir(118). Dr.D.A.Holaday bazı faz 1 çalışmaları sırasında sevofluranın muhteşem anestetik özelliklerini göstermiştir(90). Fakat Baxter-Travenol laboratuvarları inhalasyon anestetikleriyle özellikle de florür iyonu salan ve CO2 absorbanlarıyla etkileşen bir ajanla pek ilgilenmemiştir. 1988'de Japon Maruishi Pharmaceuticals firması klinik ve laboratuvar çalışmalara başlayana kadar sevofluranda daha ileri gelişmeler gerçekleşmemiştir. Klinik çalışmalar ilacın güvenli hızlı ve "kullanana dost "olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar sonucunda 1990'da Japonya'da ilaca klinik onay alınmıştır. Sevofluran Japonya'da hızla en popüler halojenlenmiş inhalasyon ajanı haline gelmiş ve bu ülkede 2 milyondan fazla hastada kullanılmıştır. Amerika'da 1990'da sevofluran ile ilgili çalışmalar başlamış, 1992'de Abbott laboratuvarları ilacın lisansını Maruishi'den almıştır. ABD, Güney Amerika ve Avrupa'daki

geniş çaplı çalışmalar sevofluranın, onu şu anki mevcut anestetiklere iyi bir alternatif yapan çeşitli özelliklerini göstermiştir.

2.4.1.Fizikokimyasal Özellikleri



Şekil 3:Sevofluran Molekül Yapısı

Sevofluran, bir triflorometil etil eterdir (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(fluoromethoxy) propane). İndüksiyon sırasında apne, nefes tutulması, heyecanlanma, laringospazm, öksürük gibi solunum komplikasyonları görülme sıklığı daha yüksek olan izofluran, enfluran veya desfluranın tersine sevofluranın hoş ve non-irritan kokusu maske indüksiyonuna olanak sağlar. Sevofluran maske indüksiyonu açısından halotana benzerdir, fakat indüksiyon zamanı daha kısa ve solunum komplikasyonları daha azdır. Bu özellik pediatrik hastalarda maske ile indüksiyonun daha kolay olmasını sağlar. Kaynama noktası halotan, izofluran ve enflurana benzerdir; desflurandan daha yüksektir (760 mmHg'da 58.6°C). Yanıcı ve patlayıcı değildir. Molekül ağırlığı 200.05 Dalton'dur. Doymuş buhar basıncı, halotan, izofluran ve enflurana benzer, desflurandan daha düşüktür (20°C' de 157 mmHg). Kaynama noktası, patlayıcı olmayan yapısı ve buhar basıncı konvansiyonel vaporizatörlerle kullanımına izin verir. Herhangi bir katkı maddesi veya koruyucu madde gerektirmez. Bunun tersine halotan, vaporizatörde tortu bırakabilen thymol ilavesini gerektirir. Anestezi cihazlarında bulunan metallerin hiçbiri ile reaksiyona girmez. Bunun tersine halotan, bakır dahil çoğu metalleri aşındırma kapasitesine sahiptir. Oksijende MAC değeri %2.05'dir.Düşük kan/gaz ve doku/kan katsayıları, anestezi idamesi sırasında alveoler konsantrasyonda hızlı değişikliklere izin verir, böylece anestezi derinliğinin kontrolü kolaylaşır. Daha yüksek erirliliklere sahip inhalasyon ajanları ile karşılaştırıldığında, bu hızlı değişme yeteneği, total anestetik kullanımını azaltır ve

anesteziden sonra hızlı bir derlenmeye katkıda bulunur. İzofluran ve halotan gibi diğer volatil anestezi ajanları ile karşılaştırıldığında, sevofluranın kauçuk ve plastiklerde çözünürlüğü daha düşüktür; bu özelliği ajanın anestezi devresinde daha az oranda absorbe edilmesine neden olur. Sevofluran kimyasal olarak stabildir ve en az 24 ay raf ömrü vardır. Güçlü asitler ve ısı varlığında önemli bir degradasyon meydana gelmez. Bununla birlikte güçlü bir baz varlığında degrade olur. CO₂ absorbanları (sodalime, baralyne) ile direkt teması, klinik ortamda, aynı zamanda compound A olarak da bilinen pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether ve çok az miktarlarda (0.5ppm) Bileşik B (pentafluoromethoxy isopropyl fluoromethyl ether) meydana getirebilir. Hepatik metabolizması %5'in altındadır ve oluşan metabolitler inorganik flor ve hexafluoroisopropanol'dur.

2.4.2.Farmakokinetik:

İndüksiyon hızını etkileyen temel faktörler, kan/gaz eriyebilirliği, alveoler ventilasyon, kardiyak output(CO), inspire edilen ajanın kullanılan yoğunluğu ve havayolu irritasyonunun derecesidir. İndüksiyon hızı, desflurandan daha yavaş, izofluran ve halotandan hızlıdır. Kan/gaz eriyebilirliği düşük olduğundan vücuda izoflurandan daha hızlı girdiği ve daha çabuk atıldığı düşünülebilir. Bununla birlikte sevofluran ve izofluranın doku/kan partiyon katsayılarının yakın olması da, dengeye ulaşma hızı ve dokulardan elimine olmasının benzer olması gerektiğini düşündürür. Bu iki varsayımın test edildiği karşılaştırmalı bir çalışmada, bu varsayımı destekleyici şekilde, insanlarda FA/Fi'nin sevofluranda daha hızlı arttığı, doku eliminasyonunun ise değişiklik göstermediği, ayrıca metabolizmalarının da benzer olduğu bulunmuştur. Yine, sevofluranın farmakokinetiği üzerine yapılan bazı araştırmalarda, sıçanlar ve köpekler de dahil bazı hayvan türlerinde ve insanlarda sevofluranın sistemik dolaşıma hızlı bir şekilde girdiği, sevofluranın kesilmesinden sonra ise kan konsantrasyonunun hızlı bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir.

2.4.2.1.Metabolizma ve Eliminasyon

Bütün inhalasyon anestetikleri belirli oranlarda hepatik metabolizmaya uğrar. Sevofluran da organik ve inorganik florlu metabolitlere dönüşür. Sitokrom P-450 enzimi ile okside olarak inorganik flor ve hexafluoroisopropanol(HFIP) adlı organik flor metabolitine ayrışır. HFIP sevofluranın bugüne kadar saptanan tek organik flor metabolitidir. Flor ve HFIP eşmolar miktarlarda oluşur. HFIP'in daha ileri deflorinasyon veya oksidatif metabolizmaya(Faz 1) uğradığını gösteren kanıt yoktur. HFIP, glukronik asit ile konjuge olur(Faz 2 metabolizma).HFIP glukrenit oluşur, bu da idrarla atılır. Sevofluran, Faz 2 biotransformasyon(glukronidasyon) gösteren tek halojenlenmiş inhalasyon anestetikidir. Sevofluran metabolizması hızlıdır, flor ve HFIP oluşumu sunumdan dakikalar sonra gerçekleşir. Pik plazma flor konsantrasyonu ise yaklaşık bir saat sonra oluşur ve sevofluran konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Sevofluran kesilince, inorganik flor konsantrasyonu hızla düşer, postoperatif ilk günde pik seviyesinin çok altında olur. Plazma HFIP konsantrasyonları inorganik floriden daha sonra yükselir, her iki metabolit benzer hızda elimine olur. Sevofluran asıl olarak sitokrom P-450 2E1 aracılığı ile metabolize olur; fenobarbital ve fenitoin gibi enzim indükleyicilerinden etkilenmez. Bununla birlikte obesite, yağlı karaciğer filtrasyonu, isoniazid, kronik etanol tüketimi, tedavi edilmemiş diabet ve uzamış açlık gibi P450 2E1 indükleyicilerin, sevofluran metabolizmasını stimüle etmesi beklenir.

2.4.2.2.Toksisite

Biotransformasyon sırasında florür iyonu oluşumuna ve CO₂ absorbanlarıyla etkileşime bağlı nefretoksisite konusunda söylenenlerin gerçek olmaktan çok teorik olduğu gösterilmiştir. İnorganik florid sevofluran da dahil bütün volatil anestetiklerin metabolitidir. Metoksifluranın klinik deneyimlerine dayanarak >50mcM (micromol) serum inorganik florid konsantrasyonlarının nefrotoksisite ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve 50mcM inorganik florid konsantrasyonunun, renal florid konsantre etme yeteneğinin bozulması için eşik değer olduğu ileri sürülmüştür. Nefrotoksisite için ileri sürülen bu eşik değer, bu düşüncenin oluşmasını izleyen 20 yıl içinde, diğer halojenlenmiş ajanlarla yeniden değerlendirilmemiştir. Çünkü diğer halojenlenmiş ajanlar, genellikle <50mcM inorganik florid konsantrasyonları meydana getirirler,>50mcM olduğu özel durumlarda (örn. enfluran verilmeden önce isoniazid alan kişiler, uzun süre izofluran alan hastalarda hiçbir nefretoksisite bulgusu gözlenmemiştir.

Gönüllülerde ve hastalarda sevofluran ile yapılan çalışmalarda, >50mcM plazma inorganik florid konsantrasyonlarında (çalışmaya alınan erişkinlerin yaklaşık %7'si) renal toksisiteye ait hiçbir kanıt bulunamamıştır.⁽⁴⁰⁾

Sevofluran, insanlarda renal enzimlerin substratı değildir ve renal enzimlerce metabolize edilmez. Metoksifluran anestezisi sonrasında gözlenen yüksek idrar çıkışlı yetmezliğin, hepatik olarak oluşan florüre değil, intrarenal oluşan florüre bağlı olduğu düşünülmektedir.⁽⁴¹⁾ Sıçanlarda compound A, 50-100ppm arasındaki konsantrasyonlarda, renal toksisite yapabilir.⁽⁴¹⁾ İnsanlarda düşük akımlı (<700 ml/dk) uzamış sevofluran anestezisi sırasında CO₂ absorbanı olarak sodalime kullanıldığında oluşan Bileşik A miktarı, 7.6ppm'in altında olup renal bozukluk bildirilmemiştir. Düşük akımlı anestezi devrelerini inceleyen hiçbir çalışmada, karaciğer ya da böbrek toksisitesi bulgusuna rastlanmamıştır. Metabolizma sonucunda oluşan HFIP'un klinik olarak toksisitesi gösterilememiştir

2.4.3.Farmakodinamik

2.4.3.1.Solunumsal Etkileri

Bütün güçlü inhalasyon anestetikleri, doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olur. Tidal volüm ve karbondioksit cevap eğrisi düşer ve PaCO₂ yükselir. Sevofluranın depressan etkileri halotandan daha belirgin olup, izofluranla oldukça benzer. Karbondioksit cevap eğrilerinin depresyonu, halotan ve sevofluranda 1.1 MAC'ta benzerdir, fakat 1.4 MAC'ta sevofluran daha ciddi depresyon yapar⁽¹⁰⁹⁾. Sevofluran ile tidal volüm halotanda olduğu gibi, anestezi derinliği arttıkça azalır.1,4 MAC'ta tidal volümler benzerdir, ne var ki solunum frekansı sevofluran ile yüksek olmasına rağmen tidal volüm azalmasını kompanse edemez. Sonuç, sevofluran ile dakika ventilasyonunun azalmasıdır. Dakika ventilasyonundaki bu azalma, halotan anestezisinden farklıdır. Halotanda solunum frekansındaki artış, tidal volümdeki azalmayı karşılar. Sevofluran ve halotan, anestezi derinliğinin artması ile ölü boşluğun tidal volüm oranında ve karbondioksit eliminasyonunda benzer artışlar gösterirler. Sevofluranın N₂O ile kombinasyonunun solunuma etkileri, Doi ve ark⁽⁴²⁾ tarafından araştırılmış, anestezi derinliğine bağlı veya onun bir fonksiyonu olarak hiperkapni bulunmuştur. Kochi ve ark, sevofluran ve halotanın santral respiratuar merkezler üzerine olan etkilerini karşılaştırmışlar, sevofluran ile solunum siklusunun süresinin daha uzun olduğu, oklüzyon basınç dalgalarına bakıldığında iki ajanın diafragma ve göğüs kafesi kaslarını farklı

etkiledikleri görülmüş, böylece iki ajanın santral respiratuar merkezleri farklı etkiledikleri sonucuna varılmıştır. İde ve ark. sevofluranın diafragma fonksiyonu üzerine etkisini araştırmışlar; 1, 1.5 ve 2 MAC'ta transdiafragmatik basıncın değişmediğini fakat 2 MAC üzerindeki suprafizyolojik stimülasyonun, transdiafragmatik basıncı azalttığını bulmuşlardır. Hayvan deneyleri, sevofluran ile indüksiyonun hızlı ve hava yolu irritasyonu yapmayan özelliğini göstermiştir. Doi ve ikeda tarafından, sevofluran nedeniyle oluşan hava yolu irritasyonunun saptanmasında, solunumsal pletismografi kullanılmıştır. Değişik anestetiklerin inhalasyonu ile solunum frekansı, tidal volüm ve ekspirasyon sonu volümde değişiklikler değerlendirilmiş; genel olarak, solunum sayısında artışa, tidal volüm ve ekspirasyon sonu volümde azalmaya neden oldukları görülmüş; sevofluranın tidal volüme en az etkiyi yaptığı, solunum hızına etkisiz olduğu ve öksürük refleksini başlatmadığı saptanmıştır. Sevofluran, bronkospazmın çözülmesinde etkili görünmektedir. Diğer üç inhalasyon anestetiği gibi vagal refleks bağımlı bronkokonstriksiyonu önlemede etkilidir ve köpeklerde, inhalasyon anestetikleri ile bronkokonstriksiyonun azaltılmasının direkt bir etki olmadığı gösterilmiştir. Mitsuhata ve ark. anafeksi sonucu oluşan pulmoner rezistans artışının sevofluran ile (1 MAC anestezi) azaltıldığını göstermişler, ayrıca sevofluran ve izofluran arasında bu konuda önemli bir fark olmadığını bulmuşlardır. Sevofluranın metakolin ile oluşan bronkokonstriksiyonu inhibe edip etmediği konusunda bir veri yoktur. Bundan dolayı, sevofluranın histaminin neden olduğu bronkokonstriksiyonu azaltmaktaki etki mekanizması bilinmemektedir. Sevofluranın inhalasyon indüksiyonu için gayet uygun olduğu bulunmuştur. Özellikle tek nefes inhalasyon indüksiyonu için uygun olduğu gösterilmiştir.⁽⁴³⁾ Bu teknikte kullanıldığında sevofluran indüksiyonu, konvansiyonel inhalasyon indüksiyonunun yarısı kadar zaman almaktadır ve kardiovasküler instabiliteye neden olmamaktadır. Halotana göre sevofluran ile indüksiyon hızlı olmakta ve öksürük, hareket etme gibi komplikasyonlar daha az görülmektedir. Ayrıca sevofluran ile indüksiyon yapılan gönüllüler, kokusunu halotan ile indüksiyon yapılanlara göre daha tolere edilebilir bulmuşlardır. Sevofluran, hava yolu irritasyonu yapmadığı ve öksürük refleksini uyarmadığı için, çocuklarda iyi bir inhalasyon indüksiyonu sağlayabilmektedir.

2.4.3.2.Kardiovasküler Etkileri

- **Kalp atımı ve ritmi:** Desfluran ve daha düşük oranda izofluran ile kalp atımında büyük artışlar görülebilir; bu da bazı hastalarda miyokard iskemisini tetikleyebilir. Son çalışmalarda, sevofluran kullanımı ile izoflurana oranla daha sabit ve düşük

kalp tepe atım hızı görüldüğü bildirilmiştir. Örneğin premedikasyonsuz, sağlıklı, 19-30 yaş arası kişilerde, sevofluran tek başına %1-3 konsantrasyonlarda uygulandığında, kalp hızı son derece stabil seyretmiştir.⁽⁴⁴⁾ ASA I-II, erişkin, elektif cerrahi hastalarında (iv midazolam ile premedike ve sodyum thiopental ile anestetize) yapılan bir diğer çalışmada, bazal sistolik basıncı \pm %20'de tutacak sevofluran konsantrasyonu ile, kalp hızı cerrahi boyunca belirgin olarak daha düşük seyretmiştir. Opioid eklendiğinde, sevofluran ve izofluran arasındaki kalp tepe atımı farkı, ihmal edilebilir düzeye inmiştir. Kalp ve damar hastalığı olanlarda yapılan iki çok merkezli çalışmada izofluran ve sevofluran, fentanil ile kombine edilerek kullanılmış ve her iki çalışmada da, hasta grupları arasında farka rastlanmamış ve her ikisinde de taşikardi veya bradikardi insidansı çok seyrek bulunmuştur. İnhalasyon anestetikleri, myokardı katekolaminlere karşı duyarlılaştırmaktadır. Epinefrinin aritmojenik eşik değeri köpeklerde epinefrin uygulamasının 15.sn'sinde, >4 prematür ventriküler atım oluşturan epinefrin dozu olarak saptanmış ve halotanın aritmojenik epinefrin dozu, diğer volatil anestetiklerden düşük bulunmuştur. Transsfenoidal cerrahi uygulanacak, I-II hastalarda, 1-1.3 MAC izofluran ve sevofluran verilerek, oral ve nazal mukozaya uygulanan epinefrinin aritmojenik etkisi incelendiğinde, 5mcg/kg'luk dozun altında prematüre ventriküler atıma rastlanmamış, daha yüksek dozlarda (5-14.9mcg/kg), prematüre ventriküler atım sıklığı ile anestetikler arasında ilişki saptanmamıştır. Sevofluran, feokromositomalı hastalarda sorunsuz olarak uygulanmıştır.

- **Arteriel kan basıncı:** Volatil anestetiklerle kan basıncı, kardiyak output ve vasküler rezistans değişikliklerine bağlı olarak değişir. Kan basıncı homeostazisinin bu iki majör komponenti, anesteziğin kalp ve vasküler düz kasa direkt etkileri ve otonom sinir sistemine indirekt etkileri yoluyla etkilenmektedir.⁽⁴⁵⁾ Tüm potent volatil anestetikler bu faktörleri, doza bağımlı olarak değiştirmektedirler. Hayvan deneylerinde görülen farklar türlere göre özellik gösterebilmektedir. Örneğin köpeklerde, artan sevofluran dozu, izoflurana göre daha fazla kan basıncı düşüşüne yol açarken bunu izleyen 3 çalışmada, sevofluran ve izofluran arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Domuzda, retrospektif bir incelemede sevofluran, izofluran ve halotana göre daha az kan basıncı düşüşüne yol açmıştır. Spontan solunumdaki sıçanlarda, sevofluran, halotana göre kan basıncını daha az düşürmüş, bu da sevofluran ile kardiyak outputun daha iyi korunmasından kaynaklanmıştır. Pediatrik

hastalarda (0-12 yaş), yaklaşık 1 MAC sevofluran ile sistolik kan basıncı, yaş ile ters orantılı olarak azalmıştır(84). Bununla birlikte, sevofluran ile olan azalma eşdeğer doz desfluran ile olandan daha azdır. Premedikasyonsuz gönüllülerde, 1.2 MAC'ın üzerindeki konsantrasyonlarda sevofluranın, direkt olarak karşılaştırıldığı desfluran ve retrospektif olarak karşılaştırıldığı izofluran ile arasında fark bulunmamıştır.⁽⁴⁴⁾ Sevofluran, 1.2MAC'ta ortalama arteriel basınç (OAB)'ta %30'luk bir düşüş meydana getirmektedir. Sağlıklı, genç, premedikasyonsuz gönüllülerde yapılan çalışmalarda yüksek MAC'larda izofluran, kan basıncını sevoflurandan fazla düşürmektedir. Ancak, ASA I-II, basit ve kompleks cerrahi girişim uygulanacak hastalara, primer anestetik olarak izofluran veya sevofluran verilerek kan basıncı değişiklikleri izlendiğinde, hipo veya hipertansiyon açısından anlamlı bir değişikliğe (bazalden %20 değişme) rastlanmamıştır.

- **Kardiak Output(CO) ve Sistemik Vasküler Rezistans(SVR):** Volatil anestetiklerin kan basıncına etkileri arasındaki olası farkları daha iyi değerlendirmek için, kan basıncının iki anahtar belirleyicisi olan CO ve SVR'ın özenle izlenmesi gerekir(129). Köpeklerde, CO ve SVR yanıtları sevofluran ve izofluran için 1.2 ve 2 MAC'ta benzer bulunmuş, hiçbiri 1.2 MAC'ta CO'yu düşürmezken 2 MAC'ta ikisi de CO'yu anlamlı olarak düşürmüş, SVR ise MAC arttıkça anlamlı olarak azalmıştır. Faz 1 insan deneylerinde, CO ve SVR'de sevofluran ve izofluran arasında fark bulunmamış , ancak bu çalışmada kan basıncı çok düşen denekler çalışmadan çıkarılmıştır.⁽⁴⁶⁾
- **Bölgesel Kan Akımı:** Hepatik dolaşım anestetiğe bağlı karaciğer hasarı ve ilaçların farmakokinetiği ile ilgili olduğundan özel önem taşır. Köpeklerle yapılan 2 çalışmada,2 MAC sevofluran ile CO ve kan basıncında düşmeye rağmen hepatik kan akımı korunmuştur. Karaciğer kan akımı izofluran ile de korunurken; halotan ve enfluran ile 1.5 MAC'ta %40-50 azalma saptanmıştır. Benzer şekilde sıçanlarda sevofluran, eşdeğer anestetik konsantrasyonda halotana göre, hepatik kan akımını daha iyi korumuştur. 1 MAC'ın üzerinde sevofluran ile portal venöz kan akımı da korunmuştur. Renal kan akımı, 1 MAC sevofluran ile korunurken, 1 MAC halotan ile düşmüştür. Splenik, pankreatik ve pulmoner kan akımı, sevofluran ile izoflurandan daha iyi korunurken, barsak ve kas kan akımlarında fark gözlenmemiştir.Halojenli volatil anestetikler genellikle, doza bağımlı olarak serebral kan akımını(CBF)arttırır, serebral metabolizma hızını (CMR02) düşürürler. Tavşan ve köpeklerde yapılan

çalışmalar, sevofluran ve izofluranın 0.5-1 MAC'ta CBF'u etkilemezken intrakraniyal basıncı arttırdığını göstermiştir. Bu veriler, sevofluran ve izofluranın venodilatasyona neden olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca sevofluran düşük kan/gaz erirliliği nedeniyle nörolojik değerlendirme için intraoperatif veya erken postoperatif uyanmaya izin verir.

- **Otonomik ve Barorefleks Etkileri:** Sıçanlarda artan sevofluran konsantrasyonlarında sempatik sinir iletisi azalırken, parasempatik sinir iletisi değişmemektedir. Bu bilgi bize artan sevofluran konsantrasyonları ile taşikardi görülmemesini açıklamaktadır. İnsanda, mikronörografi ile sempatik sinir iletisinin, iskelet kasını besleyen kan damarları üzerine etkisi ölçülmüştür. Bu sinir iletisi istirahatte CO'un %40'ını oluşturan kas kan akımını düzenler. 0.4-1.2 MAC sevofluran ve izofluran verilen durağan anestezi süreçlerinde, uyanık sürece kıyasla sempatik ileti ve plazma katekolamin düzeyleri değişmemektedir. Oysa desfluran ile katekolamin düzeyleri artmaktadır. Aniden yükselen izofluran konsantrasyonları sempatik eksitasyon, taşikardi ve hipertansiyon dönemlerine neden olur ancak şiddeti desflurandan düşüktür. İnsanda hızla artan sevofluran düzeylerinde ise, sempatik aktivite gözlenmemiştir.
- **Miyokard Fonksiyon ve Kasılması:** Bernard ve ark. köpeklerde yaptıkları çalışmalarda izofluran ve sevofluranın miyokard kasılmasında eşdeğer bir azalma yaptıkları sonucuna varmışlardır. Yine Harkin ve ark. köpeklerde sistolik ve diastolik fonksiyonu araştırmışlar, sevofluranın izofluran ve desflurana benzer olarak doza bağımlı bir şekilde kontraktiletiyi azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca bu azalmanın otonom fonksiyondan bağımsız olduğunu bulmuşlardır. Kikura ve ikeda, ASA I-II elektif cerrahi hastalarında, sevofluranın kontraktilete üzerine etkilerini N₂O eşliğinde, enfluran ile karşılaştırmalı olarak incelemişler, sevofluranın enflurana göre kontraktiletiyi % 15-20 daha az azalttığını göstermişlerdir. Malan ve ark. sağlıklı gönüllülerde sevofluranın kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini araştırmışlar, giderek artan konsantrasyonlarda miyokard kasılmasında değişiklik görülmediği sonucuna varmışlardır.
- **Koroner Akım ve Koroner Damar Direnci:** Manohar ve Parks, domuzlarda, sevofluranın koroner kan akımı ve miyokard O₂ tüketimini doza bağlı olarak

azalttığını gözlemlemişlerdir. Conzen ve ark. sıçanlarda benzer veriler elde etmişler, sevofluranın doza bağlı olarak koroner damar direncini azalttığı ama bu etkinin izoflurandan daha az olduğunu göstermişlerdir. Crawford ve ark. sıçanlarda sevofluranın koroner kan akımını da miyokard O₂ tüketimini de etkilemediğini gözlemlemişlerdir. Bu çalışmalar, sevofluranın miyokard perfüzyon-O₂ sistemi dengesini koruduğunu, ancak koroner vazodilatatör etkisinin olmadığını göstermektedir. Larach ve Schuler, koroner kan akımı üzerine halotan izofluran ve sevofluranın etkilerini araştırmışlar, sevofluranın diğerlerine göre daha az etkin bir koroner vazodilatatör olduğu sonucuna varmışlardır. Bernard ve Harkin, köpeklerde yaptıkları çalışmalarda sevofluranın doza bağlı olarak koroner damar direncini azalttığına dair önceki verileri ve izoflurandan daha az etkin bir koroner vazodilatatör olduğunu desteklemektedirler. Hirano ve ark.⁽⁴⁷⁾ köpeklerde sevofluran ile doza bağlı miyokard O₂ tüketiminin azaldığını rapor etmişler, sevofluranın koroner vazodilatasyon yaptığını ancak bu dilatasyonun miyokard O₂ ihtiyacının üzerinde bir perfüzyon artışına yol açıp açmadığının belirsiz olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kersten ve ark.⁽⁴⁸⁾ sevofluranın vazodilatatör etkisinin, koroner çalma sendromuna yol açmaya yetip yetmeyeceğini araştırmışlar, sonuçta iskemik miyokarddaki kollateral dolaşımın azalmadığı sonucuna varmışlardır.

2.4.3.3.Nöromusküler Etkileri

Yaygın olarak kullanılan diğer anestezi ajanları gibi, sevofluranın da deneysel hayvan modellerinde malign hipertermiyi tetiklediği, ancak halotana göre daha zayıf bir tetikleyici olduğu gösterilmiştir. Abbott klinik programında, bir malign hipertermi vakasına rastlanmış, diğer vakalar japon klinik deneyiminin bir parçası olarak rapor edilmiştir. İnhalasyon anestetiklerinin hem farmakolojik hem de etki süresi açısından kas gevşeticileri üzerinde güçlendirici bir etkisi olduğu görülmektedir. Etkinin kesin mekanizması henüz tanımlanmamış olmasına rağmen, bazı çalışmalar eter bağlantısı olan halojenli anestetiklerin (örn. enfluran, izofluran, sevofluran) kavşak sonrası son plaklarda periferik nöromusküler iletimi etkileyebileceğini göstermektedir. Sevofluranın, cerrahi hastalarda vekuronyum ve pankuronyum ile nöromusküler blokajın şiddetini ve süresini etkilediği rapor

edilmiştir. Sevofluran ile birlikte uygulanan bu kas gevşeticiler için doz ayarlamaları izofluran için gerekenlere benzerdir.

2.4.3.4.Hepatik Etkileri

- **Hepatotoksisite potansiyeli:** Halotan, hepatotoksisitesi açısından en çok incelenmiş olan halojenli anestetiktir ve insidans oranı 1 :35000'dir. Halotanın hepatik kan akımını azalttığı ve serbest radikal metabolitler oluşturduğu gösterilmiştir. Halotan kaynaklı hepatotoksisite için ileri sürülen başlıca üç mekanizma vardır: Halotan metabolizması araçlarının direkt hepatotoksik etkisi, sistemik ve/veya bölgesel hepatik dolaşım bozukluklarının sebep olduğu hepatik hipoksi, immünolojik kaynaklı hepatik nekroz. Teorik olarak, halotan ile karşılaştırıldığında sevofluranın direkt veya immünolojik bir hepatotoksik yanıt oluşturma kapasitesi daha azdır. Sevofluran, düşük doku çözünürlüğü, hızlı pulmoner eliminasyonu ve metabolitlerinin stabilitesi nedeniyle karaciğerde minimal metabolizma (<5%) geçirir. Diğer volatil anestetiklerin tersine, trifluoroasetikasit (TFA) sevofluranın metaboliti değildir, sevofluranın organik metaboliti olan hekzafluoroisopropanol (HFIP) kimyasal olarak TFA'dan daha az reaktiftir. Sevofluran, daha ileri metabolizma ve metabolik ürünlerinin atılımı için faz 2 biyotransformasyon (glukuronidasyon) gerektiren tek halojenli volatil anestetiktir. HFIP'in glukuronidasyonu o kadar hızlıdır ki, eğer bileşiğin karaciğerdeki makromoleküllere kovalent olarak bağlanma kapasitesi olsaydı bile, hızlı faz 2 reaksiyonu ile şiddetli bir şekilde engellenirdi. Bu yüzden sevofluran ile immünolojik bir hepatotoksik yanıt büyük ölçüde olanak dışıdır. Bu durum, halotanın tersine sevofluranın immünolojik hepatotoksik yanıt açısından düşük bir potansiyeli olduğunu gösteren, sıçan modelindeki in vitro testler ile doğrulanmıştır.
- **Hepatik metabolik fonksiyona etkileri:** Literatürde, Japonya'daki 2 milyondan fazla sevofluran uygulamasında 5 hepatik disfonksiyon vakası bildirilmiştir. Abbott klinik programındaki laboratuvar parametrelerinin (örn., SGOT, SGPT, alkalın fosfotaz, total bilirubin) de erlendirme sonuçları, sevofluranın karaciğer fonksiyonu üzerinde klinik değ olarak önemli bir etkisi olmadığını ve referans ajanlarla arasında önemli bir farklılık ortaya çıkmadığını göstermektedir. Buna ek olarak, sevofluran ve izofluran hepatik bozukluğu olan 16 hastada anestezinin sürdürülmesi için primer ajan olarak

kullanıldığı zaman aynı derecede etkili oldukları ve iyi tolere edildikleri ve de daha önceden varolan hepatic bozukluğu alevlendirmedikleri gözlenmiştir.

2.4.3.5.Renal Etkileri

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar, uzamış uygulamalardan sonra bile, idrar konsantrasyon yeteneğinde bir bozukluk meydana gelmediğini göstermektedir. Abbott klinik programında, renal fonksiyonu gösteren laboratuvar parametrelerindeki postoperatif değişikliklerin insidansı ve derecesi, sevofluran ve referans ajanlar arasında benzer bulunmuştur. Sevofluran verilmesinden sonra gözlenen yükselmiş inorganik florid konsantrasyonları, renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili değildir. <2L/dk taze gaz akım hızında,CO₂ absorbanı ve kapalı devre anestezisi kullanılan hastalarda renal fonksiyonu gösteren parametrelerdeki postoperatif değişikliklerin insidansı ve derecesi sevofluran ve referans ajanlar arasında benzer bulunmuştur. Bu durum, klinik koşullarda meydana gelen Bileşik A konsantrasyonlarının renal fonksiyonu etkilemediğini düşündürmektedir. Sevofluran daha önceden varolan renal disfonksiyonu alevlendirmemektedir.⁽⁴⁹⁾

2.5.İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN SEREBRAL METABOLİZMA VE OTOREGÜLASYON ÜZERİNE ETKİLERİ

İnhalasyon anestezikleri doza bağlı olarak serebral damarlarda vazodilatasyon ile serebral kan akımını, serebral oksijen ve glukoz metabolizmasını arttırlar. Serebral kan akımı ve serebral kan volümündeki artış ile de intrakraniyal basıncı arttırlar.

2.5.1.Beyin Metabolizma Hızı

İnhalasyon anestezikleri, beyin metabolizma hızını doza bağımlı azaltırlar. En fazla depresyonu izofluran ve enfluran (% 50), en az depresyonu halotan (% 25) yapar. Desfluran ve sevofluranın etkileri genel olarak izoflurana benzer. Metabolik hızdaki bu azalma beynin her yerinde eşit değildir, izofluran en fazla neokortekste metabolik hızı azaltır.

2.5.2.Beyin Kan Akımı ve Volüm

İnhalasyon anesteziğlerinin serebral vaskülarite üzerine dual etkisi vardır. Düşük konsantrasyonlarda halotan, izofluran ve sevofluran serebral metabolizma supresyonuna bağlı olarak serebral damarlarda daralmaya neden olur. Ancak artan konsantrasyonlarda, doza bağımlı olarak, direkt vazodilatör etki hakim olur, serebral kan akımı ve volüm artışı ile intrakraniyal basınçta artış meydana gelir ve otonöregülasyon bozulur. Beyin kan akımı üzerine etkisi en fazla olan ajan halotandır, % 1'den yüksek konsantrasyonlarda tüm beyin bölgelerinde kan akımını artırırken (% 200) serebral otonöregülasyonu hemen hemen ortadan kaldırır. İzofluran ise beyin kan akımını primer olarak subkortikal ve arka beyin bölgelerinde olmak üzere % 20 artırır. 13 Serebral damarların CO₂'e yanıtı genellikle tüm inhalasyon ajanlarıyla korunur. ⁽⁵⁰⁾

2.5.3.Serebral Koruma

Serebral koruma, ya glutamat sensitif NMDA reseptörlerin inhibisyonu ile ya da GABA-A bağımlı inhibitör yolları artırarak gerçekleşir. İnhalasyon ajanları hem hipokampusta NMDA reseptör inhibisyonu ile hem de GABA-A reseptör aktivasyonu ile, intravenöz anesteziğler ise sadece GABA-A reseptör aktivasyonu ile serebral koruma sağlarlar. İzofluran, glutamat sensitif NMDA reseptörlerini daha fazla etkilediği için sevoflurandan daha fazla serebral koruyucu etkiye sahiptir. Ancak bu durumun kliniğe nasıl yansıtacağı tam açıklığa kavuşmamıştır.

2.5.4.Serebrospinal Sıvı Dinamikleri

İnhalasyon anesteziğleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) oluşumu ve emilimi üzerine de etkilidir. Enfluran, BOS oluşumunu arttıran ve emilimini azaltan tek inhalasyon ajanıdır. Halotan BOS emilimini bozar ama oluşumunu minimal etkiler. İzofluran ise emilimi hızlandırır, böylece BOS dinamikleri üzerine olumlu etkisi olan tek inhalasyon ajanıdır.

2.5.5.Kafa İçi Basınç

İnhalasyon anesteziğlerinin kafa içi basınç üzerine net etkisini, serebral kan volümü ve BOS dinamikleri değişiklikleri ile arteriyel CO₂ basıncı belirler. Bu bağlamda, sevofluran 1

MAK altında uygulandığında, daha az vazoaaktif etki ile diğer inhalasyon ajanlarına göre serebral kan volümü ve intrakraniyal basıncı daha az etkiler

2.5.6.Nöbet Aktivitesi

Enfluran özellikle hipokapni varlığında 1,5-2 MAK dozunda EEG'de nöbet paternine neden olabilir. Spike aktivite bazen elektriksel sessizlik öncesi izofluran kullanımı ile beraber görülse de nöbetle sonuçlanmaz. Sevofluran da epileptiform patern gösterebilir, bu etki antikonvülzan ilaç kullanan veya febril konvülsiyon öyküsü olan çocuklarda ve yüksek konsantrasyonda inhalasyon ajanı kullanılan olgularda daha siktir. Sevofluranın daha düşük konsantrasyonda kullanımı ve hiperventilasyon ile bu durumdan kaçınılabılır.

2.5.7.Otoregülasyon

İnhalasyon anesteziğlerinin doza bağlı olarak otoregülasyonu bozduğu, intravenöz anesteziğlerinin ise otoregülasyonu koruduğu klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. İnhalasyon ajanları, beyinde nitrik oksit artışı ile otoregülasyonu bozarlar. Sıçanlarda 2 MAK sevofluran uygulanarak bozulmuş olan otoregülasyon NO-sentetaz inhibitörü L-Arginin metil ester verilerek ortadan kaldırılmıştır. İnhalasyon anesteziğlerinin serebral otoregülasyonu inhibe edici özelliklerinden dolayı, intrakraniyal cerrahi uygulanacak, otoregülasyonu tam olmayan hastalarda, anesteziğ ilavesi ile otoregülasyonun bozulacağı, artmış serebral perfüzyon basıncının serebral kan akımında artışa ve dolayısıyla intrakraniyal basınç artışına yol açabileceği unutulmamalıdır. Hastalarda olusacak intrakraniyal basınç artışı, bu ajanlardan kaçınarak veya oldukça düşük konsantrasyonlar kullanılarak önlenebilir.

2.6.İNTRAKRANİAL KİTLE CERRAHİSİNDE DERLENME

Kraniotomi yapılan hastaların çoğu, intrakraniyal hipertansiyon olmadıkça ekstube edilir. Ekstrakraniyal operasyonlar, komplikasyonsuz anevrizma operasyonları, transsfenoidal hipofizektomi, yüzeysel supratentoriyel tümör rezeksiyonu, ekstra-intrakraniyal bypass operasyonları, intrakraniyal ekstraserebral girişimler gibi girişimlerden sonra hastalar erken uyandırılabilir. Arka ukur girişimleri, ağır kanama geçiren veya tekrar kanama riskli hastalarda, artmış intrakraniyal basınç, beyin ödemi tehlikesi, beyin sapı veya kafa çiftlerinin hasarının sözkonusu olduğu durumlarda, uzun süren operasyonlarda (6 saat üzeri), sorunlu

hastalar ve opiyat etkilerinin devam ettiği hastalarda ekstübasyon geciktirilebilir. Entübe kalan hastalar sedatize, paralize ve hiperventile edilmelidir. Operasyon odasındaki ekstübasyon özellik arz eder. Hastanın entübe haldeyken kasılması, çırpınması intrakraniyal hemorajiyi ve serebral ödemi arttırabilir. İndüksiyon gibi uyandırmada yavaş ve kontrollü yapılmalıdır. Cerrahi örtüler kalkana kadar ve hasta normal pozisyona döndürülene kadar anestezi gazları kesilmemeli ve hasta revers edilmemelidir. Hastayı ekstübe etmeden ve aspire etmeden önce öksürüğü baskılamak için, düşük doz lidokain (1.5 mg/kg) ya da düşük doz propofol (20-30 mg) ya da tiopental (25-50 mg) verilebilir. Hızlı uyanma nörolojik değerlendirme açısından önemlidir ve TIVA bu açıdan üstündür. Postoperatif erken nörolojik muayene ağrılı uyanma verilerek veya hastayı sarsarak uyandırmaya çalışmak kesinlikle red edilmelidir. Bu tür davranış hem çok az bilgi vermekte hem de sistemik kan basıncının artmasına neden olarak kanamaları davet etmektedir. Uyanmanın gecikmesi, opioid over dozu ya da uzun süre volatil kullanımına bağlı olabilir. Opioid over dozunda solunum frekansı düşüktür ve naloksan ile revers edilebilir. Hastalar postoperatif olarak yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Nöroşirurjik girişimler sonrası hastalarda postoperatif ağrı genellikle minimaldir.

2.7.MODİFİYE ALDRETE SKORU

Modifiye Aldrete Skor Sistemi, hastaların derlenme odasından servise gönderilmeleri sırasında hazır olduklarının belirlenmesinde kullanılan skarlama sistemidir. Aldrete skoru 9 puana ulaştığında hastalar derlenme odasından servise gönderilebilir.

Aktivite (emirle veya serbest hareketle)	4 ekstremitte	2 puan
	2 ekstremitte	1 puan
	0 ekstremitte	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı \pm 20 mmHg preanesteziik dönem	2 puan
	Kan basıncı \pm 20 – 50 mmHg preanesteziik dönem	1 puan
	Kan basıncı \pm 50 mmHg preanesteziik dönem	0 puan
Şuur	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
O₂ saturasyonu	Oda havasında > % 92	2 puan
	% 90 SpO ₂ için O ₂ inhalasyonu gerekli	1 puan
	O ₂ desteği ile < % 90	0 puan

Tablo 1: Modifiye Aldrete Skoru

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Şubat 2011 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapılmıştır. Akademik Etik Kurul onayı alındıktan sonra intrakraniyal operasyonu planlanan, 18-70 yaşları arasındaki American Society of Anesthesiology (ASA) I-II sınıfına uyan toplam 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yaşı 18 altı ve 70 üstü hastalar, ASA > III-IV hastalar, bilinen renal, hepatik, kronik akciğer (KOAH , Astım gibi) ya da kalp hastalığı varlığı ve çalışma için aydınlatılmış onam alınmamış olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca sevoflurane veya desflurane karşı bilinen aşırı hassasiyeti olanlar, araştırmaya başlamadan 6 ay içerisinde miyokardial enfarktüs geçirmiş olanlar, araştırmadan çekilmeyi gerektirebilecek klinik olarak belirgin karaciğer yetmezliği, koroner kalp hastalığı, dekompanse kalp yetmezliği, gastrointestinal yakınması olanlar, kanama diyatezi, astım, rinit veya ürtiker belirtileri gösterenler çalışma dışı bırakılmıştır.

Cerrahi girişimden bir gün önce hastaların daha önce yapılan preoperatif değerlendirmeleri tekrarlanmış, operasyon öncesi en az sekiz saat aç kalmaları sağlanan olgular operasyondan 30 dakika önce preoperatif hazırlık odasına getirilmişler ve i.v. damar yolları açılmıştır. Operasyon odasına alınan tüm olgularda rutin monitorizasyon gerçekleştirilmiştir. EKG, non invaziv tansiyon arteryel monitorizasyon ve periferik oksijen saturasyon (SpO₂) Datex-ohmedia S/5 Avance anestezi cihazı monitörü ile izlenmeye başlanmıştır.

Hasta ameliyat masasına alındıktan sonra tüm hasta gruplarına anestezi induksiyonunda rutin olarak 0.05-0,2 mg/kg midazolam, 1-2 mcg/kg fentanyl, 2-2,5 mg/kg propofol ve 0,1 mg/kg veküronyum kullanılmıştır. Kas gevşekliğinin idamesi veküronyum bromürün aralıklı tekrarlayan dozları (0,025 mg/kg) ile sağlanmıştır. Anestezi idamesinde ise %40-50 oranında O₂-hava içinde, sabit 0,8 MAC düzeyinde inhalasyon gazları kapalı zarf usulüne göre randomize olarak belirlenip sevoflurane (%1,45); veya desflurane (%5,3) olarak kullanılmıştır. Tüm hastalara induksiyondan sonra sağ radial arter perkütan kateterize edilerek invaziv arter monitörizasyonu sağlanmış ve sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları sürekli izlenmeye başlanmıştır. Tüm olgularda santral venöz basıncı takip etmek amacıyla santral ven kateterizasyonu yapılmış ve saatlik idrar takibi için Foley idrar sondası takılmıştır. Tüm hastalara ameliyat süresince analjezi için tansiyon arteryeli stabil düzeyde

tutacak dozda (0,05-0,5mcg/kg/dk) remifentanil infüzyonu kullanılmıştır. Hastaların Ortalama Arteriel Basınç (OAB) 60-100 mmHg arasında olacak şekilde remifentanil titrasyonu yapılmış ve ameliyatın sonunda hastanın pozisyonu için kullanılan çivili başlık çıkarıldığında kesildi. Hastalarda hemodinamik parametreler preoperatif dönem, perioperatif ve postoperatif dönemlerde kaydedildi. Bir dakikadan daha uzun süreli OAB'nın <60 mmHg olması hipotansiyon olarak kabul edildi. Hipotansiyonun tedavisi ilk aşamada kullanılan remifentanilin dozunun azaltılması ve gerektiğinde vazokonstrüktör ajan uygulanması (efedrin 5-10mg) şeklinde yapıldı. Kalp Tepe Atımı (KTA) 'nın <45 olması bradikardi olarak tanımlandı ve bradikardi geliştiğinde antikolinergik ilaç (atropin sülfat 0,015 mg/kg) uygulanması yapıldı. Yüzeysel anestezi belirtileri geliştiğinde (OAB>100 mmHg olması, olguda hareket veya %20 den fazla KTA'mı artışı görülmesi), anestezi derinleşene kadar remifentanil dozunun artırılması ile yapıldı. Olgular 8 ml/kg tidal volüm, PEEP:5 ile end-tidal karbondioksit (ETCO₂) değeri 30-35 mmHg aralığında olacak şekilde PCV modunda ventile edildi (Datex - ohmedia). Tüm olgulara antiödem tedavi amaçlı mannitol (0,5 mg/kg) ve deksametazon (0,25 mg/kg) uygulandı. İdame sıvısı olarak % 0,9 NaCl 500cc kullanıldı. Hematokrit seviyesinin % 30-32 arasında olması sağlandı. Hastalara entübasyon sonrası inhalasyon ajan başladıktan sonra 5. 10. 15. 30. dk daki inspiratuar ve ekspiratuar volatil ajan konsantrasyonu (Fi/Fe) oranlarını karşılaştırdık. Operasyonun tamamlanmasının ardından uygulanan inhalasyon ajanları kesildiği anki inspiratuar ve ekspiratuar volatil ajan konsantrasyonu (Fi/Fe) oranlarını ve operasyon bitiminde ajanlar kesilip Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAC) 'nun 5.dk daki değeri (ekspiratuar MAC 5. dk) değerlendirildi. Spontan solunum başladıktan sonra, neostigmin (0,05 mg/kg) ve atropin sülfat (0,015 mg/kg) kombinasyonu ile dekürarizasyon yapıldı. Oda havası solurken solunum sayısı >10, SpO₂ değeri > % 95 ve öksürük refleksi yerinde olan olguların ekstübasyonu gerçekleştirildi. Anestezi kesilmesinden itibaren ağırlı uyarana çekme tarzında yanıt alınana kadar geçen süre, ekstübasyona kadar geçen süre, sözlü uyarana, göz açana kadar geçen süre ve el sıkana kadar için geçen süreler kaydedildi. Volatil ajan kesildikten sonra konsantrasyonunda %50' ye ve %80-90'a düşüş zamanları kaydedildi. Ekstübe edilen tüm olgulara, postoperatif emezisi önlemek amacıyla 10mg metoklopramid uygulandı. Hastaların postoperatif dönemde inhalasyon ajanlarının kesildiği süreden itibaren tam oryante oldukları süreye kadar geçen zaman ölçülerek oryantasyon zamanı olarak kaydedildi. Yine inhalasyon anesteziyelerinin kesildiği andan itibaren hastaların Modifiye Aldrete skorlarının 9-10 olduğu ana kadar geçen süre aldrete 9-10 olma süresi olarak kaydedildi.

Her iki grubun verileri ortalama ve (+/-) standart sapma olarak verildi. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 15,0 programı kullanıldı. Parametrik veriler için student –T testi, nonparametrik veriler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı için $p < 0, 05$ düzeyi esas alındı.



4.BULGULAR

4.1.DEMOGRAFİK VERİLER

Sevoflurane ve Desflurane gruplarının yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımı, kilo ve anestezi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. ($p>0.05$) (Tablo 2),

	Sevoflurane	Desflurane	P
Yaş(yıl)	45,3±13,4	47,5±12,1	0,74
Cinsiyet(K/E)	13/12	14/11	0.65
Kilo(kg)	67.1±12	74.4±13.9	0.56
Anestezi süresi(dk)	338.2±63.1	360.1±98.4	0.09

Tablo 2: Grupların Yaş, cinsiyet, ağırlık ve anestezi süresi ortalamaları

OPERASYON	SEVOFLURANE	DESFLURANE
FRONTAL KİTLE	3	2
SUPRASELLAR KİTLE	8	8
TEMPORAL KİTLE	4	5
TRİGEMİNAL NEVRALJİ	3	1
ANEVRİZMA	4	5
OKSİPİTAL KİTLE	1	2
MENENJİOM	2	2

Tablo 3: Gruplara Göre Operasyonların Dağılımı

4.2.DERLENME KRİTERLERİ VE ALDRETE SKORLARINA GÖRE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Sevoflurane ve Desflurane gruplarının postop karşılaştırmalarında hastaların ağrılı uyarın ile çekme, sözlü uyarana göz açma, ekstübasyon, el sıkma, oryantasyon ve Modifiye Aldrete skorunun 9-10 olma yanıtlarının oluşmasına kadar geçen sürelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak Desflurane grubunda anlamlı derecede kısa olduğu görüldü. (p=0,001) (Tablo 4),

	Sevoflurane	Desflurane	P
Ağrılı Uyarınla çekme (dk)	7.7±2.7	4.8±1.7	<0.001
Göz açma (dk)	9.5±2.81	6.3±2.2	<0.001
Ekstübasyon (dk)	10.1±2.87	7.1±1.6	<0.001
El sıkma (dk)	12.1±2.9	8.2±2.3	<0.001
Oryantasyon (dk)	15.3±3.2	10.3±2.7	<0.001
MAS 9-10 olma zamanı (dk)	23.3±6.1	15.8±3.8	<0.001

Tablo 4: Derlenme Kriterleri ve Modifiye Aldrete Skorlarına Göre Grupların Karşılaştırılması

(MAS: Modifiye Aldrete Skoru)

4.3.GRUPLARIN İNHALASYON AJANI BAŞLANDIKTAN SONRAKİ İNSPİRYUM-EKSPİRYUM (Fi/Fe) ORANLARININ KARŞILAŞTIRMALARI

Sevoflurane ve Desflurane gruplarının 5, 10, 15 ve 30.dk' daki inspire edilen anestezi konsantrasyonunun (Fi), ekspiryum konsantrasyonuna (Fe) oranları arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada desflurane grubunda oranlar anlamlı derecede düşük saptandı. (Tablo 5),

Sevoflurane ve Desflurane gruplarının operasyon bitiminde inhalasyon ajanlarının kesilirken gaz akımı dakika volümünün üzerine çıkarılıp inspiratuar gaz konsantrasyonunun 0 olması sağlanıp 5.dk Ekspiratuar MAC değerine bakıldı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. (p=0.230) (Tablo 5),

Sevoflurane ve Desflurane gruplarının operasyon bitiminde inhalasyon ajanları kesilmeden hemen önceki Fi/Fe oranlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasada desflurane grubunda doygunluğun daha iyi olduğu görüldü (p=0.10) (Tablo 5),

	Sevoflurane	Desflurane	P
Fi/Fe 5.dk	1.41±0.22	1.19±0.09	<0.0001
Fi/Fe 10.dk	1.33±0.14	1.15±0.07	<0.0001
Fi/Fe 15.dk	1.24±0.09	1.12±0.04	<0.0001
Fi/Fe 30.dk	1.18±0.11	1.10±0.03	0.004
Kesilme Anı Fi/Fe	1.11±0.07	1.07±0.04	0.10
Eksp. MAC 5.dk	0.28±0.06	0.27±0.04	0.230

Tablo 5: Grupların inhalasyon ajanı başladıktan sonra 5, 10, 15, 30.dk, kesilme anı Inspiratuar (Fi) / Ekspiratuar (Fe) oranları ve ajanların kesildikten 5 dk sonra ekspiryumdaki MAC konsantrasyonları (Eksp. MAC 5. Dk)

Sevoflurane ve Desflurane grubu ajanların kesildikten sonra ekspiratuar konsantrasyonu %50 ve %80-90'a düşünceye kadar geçen sürelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. ($p > 0.05$) (Tablo 6),

Volatil Ajan	Sevoflurane	Desflurane	P
Konsantrasyonda %50'ye düşüş(dk)	1.5±0.6	1.2±0.6	0.14
%80-90'a düşüş(dk)	3.2±1.05	3.3±0.95	0.74

Tablo 6: Grupların Ajanlar Kesildikten Sonra Konsantrasyonun %50 ye ve %80-90'a Düşüşüne Kadar Geçen Sürelerinin Karşılaştırması

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda; günümüzde intrakraniyal kitle cerrahisi girişimlerinde en sık kullanılan inhalasyon anestezi ajanlarından Desflurane ve Sevoflurane'nin erken derlenme, bilişsel fonksiyonların yerine gelmesi ve nörolojik muayenenin yapılabilmesine olanak verir hale gelme zamanlarını araştırdık ve desflurane kullandığımız hastaların ağırlı uyaran ile çekme, göz açma, ekstübasyon ve el sıkma zamanlarının sevoflurane kullandığımız gruba göre anlamlı derecede kısa olduğunu gördük. Ayrıca hastaların oryantasyon zamanı ve Modifiye Aldrete skorlarının 9-10 olma sürelerinin de yine desflurane grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğunu saptadık.

Beyin cerrahisinde desflurane'nin derlenme üzerine etkilerinin değerlendirildiği iki çalışmaya ulaşabildik. Bunlardan Magni G. ve arkadaşları elektif kraniyotomi operasyonuna alınan 120 hastayı 60 'ar kişilik 2 gruba ayırmışlar. İlk gruba genel anestezi idamesinde sevoflurane inhalasyonu, 2.gruba ise desflurane inhalasyonu uygulamışlar. Tüm hasta gruplarında inhalasyon anesteziklerinin kesilmesi anından itibaren ekstübasyon (15.2 ± 3.0 dk & 11.3 ± 3.9 dk) ve oryantasyon (18.2 ± 2.3 dk & 12.4 ± 7.7) süreleri ölçülerek istatistikî olarak karşılaştırılmış ve desflurane grubunda anlamlı derecede kısa olduğu görülmüştür.⁽⁵¹⁾ Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde etmemize rağmen bizim çalışmamızda tüm bu süreler yaklaşık 4-5 dk. daha kısa olarak bulundu. Burada en önemli etkenin Magni G. ve arkadaşları analjezi için fentanil kullanırken bizim ultra kısa etkili opioid olan remifentanil seçmemiz ve hastaların yaş ortalamalarının yaklaşık 15 yaş kadar genç olması gösterilebilir.

Kaye ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada desflurane ile isoflurane'i beyin cerrahisi operasyonlarında karşılaştırmışlar desflurane ile anestezide %50 oranında erken derlenme ve göz açma zamanı elde etmişlerdir.⁽⁵²⁾ Çalışmamızla kıyasladığımızda onların çalışmasında komutlara uyma süresi (~30 dk) bizim çalışmamızdan daha uzun (~10 dk) olarak bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızın kısa olmasındaki faktörün yine aynı şekilde analjezi için çok kısa etkili opioid olan remifentanil kullanılması olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde farklı inhalasyon gazları ile farklı cerrahi girişimlerde yapılmış desflurane anestezisinden derlenmeyi değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Eger ve arkadaşları sağlıklı gönüllülere 2lt/dk taze gaz akımı içinde, 8 saat boyunca sevoflurane ve desflurane

uygulayarak derlenme özelliklerini karşılaştırmışlar ve desflurane grubunda derlenmenin sevoflurane grubuna göre yaklaşık iki kat daha hızlı olduğunu tespit etmişlerdir.⁽⁵³⁾ Bizim çalışmamızda oryantasyon süresi desflurane ile yaklaşık %30 (10.3 ± 2.7 dk – 15.3 ± 3.2 dk) oranında kısalığını gördük. Bu farkın intrakraniyal girişimlerin bilişsel fonksiyonlar üzerinde oluşturduğu etkilerden dolayı olduğunu düşünüyorum.

Strum ve arkadaşları elektif açık batın operasyonununa alınan 25'er kişilik iki morbid obez grupta yapmış olduğu çalışmada desflurane'nin sevoflurane'a oranla derlenme zamanını ve postop derlenme odasında kapiller oksijen satürasyonlarını araştırmışlar. Hastaları postop Modifiye Aldrete Skoru (MAS) ve pulse oksimetre ile kapiller satürasyonları açısından karşılaştırmışlar. Desflurane grubunda derlenme süreleri (göz açma: 9.9 ± 4.5 dk / 18.5 ± 8.7 dk, ekstübasyon: 14.2 ± 8.0 dk / 25.5 ± 12.0 dk el sıkma: 13.8 ± 7.1 dk / 22.4 ± 11.5 dk MAS: (20.4 ± 8.8 dk / 34.5 ± 14.4 dk) sevoflurane grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanırken, kapiller oksijen satürasyonları ise sevoflurane grubunda anlamlı derecede düşük saptanmış.⁽⁵⁴⁾ Bizim sonuçlarımıza göre daha uzun olan bu sürelerin obesite ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Baysalman ve arkadaşları TİVA ve desflurane anestezisinin farklı yaş gruplarında postoperatif erken derlenme ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda, desflurane uygulanan hastalarda ekstübasyon süresi: 7.1 ± 1.6 dk; göz açma: 6.3 ± 2.2 dk; el sıkma: 8.2 ± 2.3 dk; oryantasyon: 10.3 ± 2.7 dk; MAS: 15.8 ± 3.8 dk bulunurken; Baysalman ve arkadaşlarının çalışmasında ekstübasyon süresi: 5.5 ± 1.5 dk; göz açma: 6.6 ± 1.5 dk; el sıkma: 7.1 ± 1.8 dk; oryantasyon: 8.7 ± 2.1 dk; MAS: 9.8 ± 1.6 dk olarak tespit edilmiştir.⁽⁵⁵⁾ Bizim çalışmamızla kıyasladığımızda, Baysalman ve arkadaşlarının çalışmalarında sürelerin daha kısa olduğu görülmektedir. Bu durumu bizim çalışmamızın nöroşirurjik girişim olması ve operasyon süresinin (350 dk/ 90 dk) daha uzun olması ile açıklayabiliriz.

Nathanson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; kısa süreli girişimler için ambulatuvar anestezi uygulanacak 42 hastada %3-6 desflurane ve %1-2 sevoflurane ile %60 N₂O ile idamede kullanmıştır. İnhal anestezik titre edilerek yeterli derinlikte anestezi sağlanmış ve ortalama arter basınç değerleri induksiyon öncesine oranla %20 sınırları içinde tutulmuş. Desfluran grubunda uyanma dönemi (spontan göz açma 4.8 ± 2.4 dk), sevofluran grubuna (7.8 ± 3.8 dk) oranla hızlı ve ekstübasyon dönemi (5.1 ± 2.2 dk / 8.2 ± 4.2 dk) çok kısa olarak bulunmuş.⁽⁵⁶⁾ Bizim çalışmamızda da; desflurane grubunda sevoflurane grubuna göre göz

açma (6.5dk / 9.5dk) ve ekstübasyon süresi (7.1 ± 1.6 dk/ 10.2 ± 2.1 dk) anlamlı derecede kısa bulunmuştur

Literatürde yapılmış farklı inhalasyon anestezi gazların intrakraniyal kitle cerrahisi sonrası erken derlenme ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerini araştıran çalışmalara baktığımızda bizim çalışmamızla paralel sonuçlara ulaşıldığını görmekteyiz. Biz çalışmamızda ağırlı uyarana çekme zamanı, göz açma, el sıkma, ekstübasyon, oryantasyon ve aldrete scoru 9-10 olma zamanlarında desflurane'in sevoflurane'a oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük saptadık.



6.SONUÇ

Çalışmamızda; intrakraniyal operasyonlarda Desflurane ile Sevoflurane karşılaştırıldığında, Desflurane uygulanan olgularda postoperatif dönemde daha erken anesteziik derlenme sağlanmıştır. Çalışmada kullandığımız ultra kısa etkili opioid olan remifentanilin sadece Desflurane için değil Sevoflurane için de derlenme zamanlarını beklendiği gibi kısalttığını gördük. Özellikle remifentanil ile desteklenmiş Desflurane kullanımının nöroşirürjikal girişimler sonrası derlenme süresini benzer çalışmalara göre oldukça kısalttığını gördük. Bu postoperatif dönemde olası komplikasyonların erken tanınmasına ve hızlı tedavisine olanak sağlayabileceğinden, Desflurane'nın nöroşirürjikal girişimlerde tercih edilen bir ajan olabileceğini düşünürüz.



KAYNAKLAR

1. Chen X, Zhao M, White PF, Li S, Tang J, Wender RH, Sloninsky A, Naruse R, Kariger R, Webb T, Norel E; The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane; *Anesth Analg*. 2001 Dec;93(6):1489-94, table of contents
2. Eger EI, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology*. 1997;87:517-26
3. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell MT. Principles of Neuronal Science. New York: Mc Graw Hill, 2000,pp67-296
4. Black S., Michenfelder JD. Cerebral blood flow and metabolism. In: Cucchiara RF, Black S, Michenfelder JD(eds). Clinical Neuroanesthesia. New York: Churchill Livingstone, 1998:1-40
5. Bilgin Hülya. Nörofizyoloji. *Yogun Bakım Dernegi Dergisi* 2005; 3:12-13
6. Bazin JE. Effects of anesthetic agents on intracranial pressure. *Ann Fr Anesth. Reanim*. 1997;16(4):445-52
7. Keçik Yüksel, Ünal Necmettin. Nöroanestezi. 1.baskı,Ankara:Atlas Kitapçılık Ltd. Sti., 2000
- 8.Yrd. Doç.Dr. Atilla ENGİN, Nöroanestezi ders notları,2004
9. Ronald D. Miller MD, Lars I. Eriksson, Lee A. Fleisher MD and Jeanine P. Wiener-Kronish MD Miller's Anesthesia: Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features and Print, 2-Volume Set by (May 22, 2009)
10. Waugaman WR, Foster SD: New advances in anesthesia. *Nurs Clin North Am* 1991 Jun; 26 (2): 451-461
11. Yasuda N, Eger EI 2nd, Weiskopf RB, Tamfuji Y, Kobavashi K: Solubility of Desflurane (1-653),sevoflurane, isoflurane and halotane in human blood. *Masui* 1991; 40 (7): 1059-1062
12. Fciss P: New halogenated agents: should i change my practice? *Minerva Anesthesiol* 2000; 66 (5): 264-267
13. Byhahn C, Lischke, Westpal K: Occupational exposure in the hospital to laughing gas and the new inhalation anesthetics desflurane and sevoflurane. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124 (6): 137-141
14. Abdi S, Acquadro MA: Technical failure of desflurane vaporizer Tec-6.*Anesthe siology* 1995; 85(1): 227-228
15. Weiskopf RB, Sampson D, Moore MA: The desflurane (Te c 6) vaporizer: design, design considerations and performance evaluation. *Br J Anaesth* 1994; 72: 474-479
16. Funk Gruber M, Jakop Hobbhahn J: Compound A does not accumulate during dosed circuit sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 350-353
17. Torri G, Montani C, Tommasino C: Interaction of sodalime and halogenated anesthetics. *Minerva Anesthesiol* 1997; 63: 159-165
18. Alaouchiche Duflo i, Debon R, Toumadre JP. Chassard i: Influece of sepsis on minimum alveolar concentration of desflurane in a pordne model *Br J Anaesth* 2001; 87(2): 280-283
- 19.Vivien B, Lageron O, Coriat P, Riou B: Minimum alveolar anesthetic concentration of volatile anestaties in normal and cardiomyopathic hamsters. *Anesth Analg* 1999; 88(3): 489-493
20. Lerman J: Deflurane: The dawn of a newware? *Can J Anaesth* 1991; 38 (8): 954957
21. Sutton TS, Kobiin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil U, Waskell I:. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 1991; 73(2): 180-185

22. Froba G: Alternatives to nitrous oxide-desflurane Anesthesiol Intensiv Med Notfallmed Schmerzther 2001;36(10): 646-648
23. Yic T, Guo X, Sang N: The pharmacokinetic study of desflurane, sevoflurane, isoflurane and enflurane in general anesthesia. *Ihonghua Yi Xue la Ihi. Chinese J A.* 1998; 78(10): 768-770
24. Bohic M, Wilke HJ, Lischke V: Recovery and pharmacokinetic parameters of desflurane, sevoflurane and isoflurane in patients undergoing urologic procedures. *J Clin Anesth* 1999; 11 (6): 46-55
25. Tsai SK, Lee C, Kuan WF, Chen BJ: Recovery of cognitive functions after anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1992; 69(3): 255-258
26. Smiley RM, Omstein E, Pantuek EJ, Pantuek CB, Matteo RS: Metabolism of desflurane and isoflurane to fluoride ion in surgical patients. *Can J Anaesth.* 1991; 38(8): 965-968
27. Sonner J, Fisher DM: Do sevoflurane and desflurane differ in upper airway reactivity? *Anesthesiology* 2002; 65 (5): 1274-1275
28. Seharzkopf K, Svhreiber T, Baner R, Sehuert N, Preussler P, Gaser E, K/e/n U, Karza/ W: The effect of increasing concentrations of isoflurane and desflurane on pulmonary perfusion and systemic oxygenation during one-lung ventilation in pigs. *Anesth Analg* 2001; 93(6): 1434-1438
29. Langboin T, Sonnlag H, Trapp D, Hoffmann A, Malms w: Roth EP, Mors \i, ZellnerR: Volatile anaesthetics and the atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth* 1999; 82(1): 66-73
30. Kloek PA Jr, Özses/iek EG, K/afta JM, Ovassapian A, Moss J: The effect of sevoflurane and desflurane on upper airway reactivity. *Anesthesiology* 2001; 94(6): 963-967
31. Ciofolo MJ, Reiz S: Circulatory effects of volatile anesthetic agents. *Minevra nestesiol*1999; 65(5): 232-238
32. Pac-Soo CK, Wang C, Chakrabarti MK, Whitwam JG: Comparison of the effects of inhalational anaesthetic agents on sympathetic activity in rabbits. *Eur J Anaesthesiol*2000; 17(5): 311-318
33. De Hert SG, Van der Linden PJ, Ten Broecke Pvv, Vermeylen KT, Rodogus HE, Stockhman BA: Effects of desflurane and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients. *Anesth.*2001 ;95: 3573-363
34. Beanssier M, Deeorps A, TillenI P, Megnigbeto A, Ballardur P, Leinhart A: Desflurane improves the throughput of patients in the PACU. A cost-effectiveness comparison with isoflurane:(L'usage du desflurane permet de reduire l'occupa SOR: etude rentabilite comparee avec l'isoflurane) *Can J Anaesth* 2002; 49(4): 339-346
35. Vangha GJ, Thomton C, Wright DR, Femandes JR, Robbins P, Dore C, Brunner MD: Effects of different concentrations of sevoflurane and desflurane on subcortical somatosensory evoked responses in anaesthetized, non-stimulated patients. *Br J Anaesth* 2001; 86(1): 59-62
36. Berghans TM, Baron A, Geier A, Lamerz R, Paumgartner G: Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. *Hepatology* 1999; 29(2): 613-614
37. Granados Iltias LM, Navas Rivera E, Marengo de la Fucrite MI, Balanza Ortiz R, Suarez Collazes F, Puenle Egide JJ: Mobilization of alpha-glutathione Stransferase in the anesthetized patient *Rev Esp Anesth* 1999;46(89): 350-353
38. Ebert T J, Arain SR: Renal responses to low- flow desflurane, sevoflurane and propofol in patients *Anesthesiology* 2000; 93(6): 140-146
39. Eger EI, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology.* 1997;87.517-26

40. Frink EJ; Ghantous H, Malan TP, et al: Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: Correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 74,2315, 1992
41. Kharasch ED, Hankins OC, Thummel KE: Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism: intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 81:A434, 1994
42. Doi M, Takahashi T, Ike da K: Respiratory effects of sevoflurane used in combination with nitrous oxide and surgical stimulation. *J Clin Anesth* 6: 1-4, 1994
43. Mitsuhashi H, Saitoh J, Shimizu R, et al: Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs. *Anesthesiology*. 81: 1230-4,1994
44. Ebert T J, Muzi M, Lopatka CW: The neurocirculatory responses to sevoflurane anesthesia in humans: A comparison to desflurane. *Anesthesiology* 83: 88-95, 1995
45. Ebert T J, Harkin CP, Muzi M: Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg* 81: 1-12, 1995
46. Malan TP, DiNardo JA, Frink EI Jr, Isner RJ, Brown EA: Cardiovascular effects of sevoflurane and isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 81: A 131, 1994
47. Hirano M, Fujigaki T, Shibata O, et al: A comparison of coronary hemodynamics during sevoflurane and desflurane in dogs (abstract). *Anesthesiology* 77: A614, 1992
48. Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS, et al: Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 81: 995-1004, 1994
49. McGrath B, Hodgins L, Frink E, Nossaman B, Bihkazi G: The effect of sevoflurane and isoflurane on renal function in patients with renal insufficiency. *Anesth Analg* 80: S312, 1995
50. Luginbuehl IA, Fredrickson MJ, Karsli C, Bissonnette B: Cerebral blood flow velocity in children anaesthetized with desflurane. *Paediatr Anaesth* 13: 496-500, 2003.
51. Magni G, Rosa IL, Melillo G, Savio A, Rosa G. A comparison between sevoflurane and desflurane anesthesia in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery, *Anesth Analg*. 2009 Aug;109(2):567-71
52. Kaye A, Kucera JJ, Heavner J, et al. The comparative effects of desflurane and isoflurane on lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy for supratentorial tumors. 2004; 98: 1127-1132.
53. Eger EI, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Weiskopf RB. The effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane and on the kinetic characteristics of compound A, in volunteers. *Anesthesia and Analgesia* 1998;86(2):414-21.
54. Strum EM, Szenohradszki J, Kaufman WA, Anthone GJ, Manz IL, Lumb PD. Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: a prospective, randomized study, *Anesth Analg*. 2004 Dec;99(6):1848-53, table of contents
55. Baysalman H, Oğuz G, Şavlı S, Açıkgöz G, Aksakal F; Total intravenöz ve desfluran anesteziilerinin erken derlenme ve kognitif fonksiyonlara etkileri; *Türk Anest Rean Dergisi* 2011;39(1):25-32
56. Nathanson, Michael H, Fredman B, Smith I, White PF. Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia. *Anesth Analg*. 1995;81 (6):1186.

8.ÖZGEÇMİŞ

- ADI SOYADI** : Erhan Gökçek
- DOĞUM TARİHİ VE YERİ** : 10.11.1979 DOĞANŞEHİR/MALATYA
- MEDENİ DURUMU** : Evli
- GÖREVİ** : İ. Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı,
Araştırma Görevlisi
- UNVANI** : Doktor
- Eğitim Durumu** : Dedeyazı İlköğretim Okulu, Malatya (1985-1993) Öğrenci
Malatya Lisesi, Malatya (1994-1996)Öğrenci
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi(1998-2005) Öğrenci
- Uzmanlık Eğitimi** : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı,
Asistan Doktor 2007- halen
- Yabancı Dil** : İngilizce
- Dernek üyelikleri** : Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği