

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

**İNHALASYON ANESTEZİKLERİNDEN SEVOFLURAN VE
DESFLURANIN MİKROSİRKÜLASYON ÜZERİNE
KARŞILAŞTIRMALI ETKİLERİ**

Dr. Hemra ÇİL

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2014

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

**İNHALASYON ANESTEZİKLERİNDEN SEVOFLURAN VE
DESFLURANIN MİKROSİRKÜLASYON ÜZERİNE
KARŞILAŞTIRMALI ETKİLERİ**

Dr. Hemra ÇİL

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. MERAL KANBAK**

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince bize mesleğimizin temel ilkelerini kazandıran, her türlü olanak sağlayan, hayatı boyunca edindiği tecrübelerini bizimle paylaşan çok değerli hocam Prof. Dr. Ülkü AYPAR' a,

Eğitimim süresince bize modern anestezi uygulamalarını öğreten, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve aynı zamanda bize bir aile olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalında ki tüm değerli hocalarıma,

Eğitimim boyunca geçirdiğim 4 yıl içinde gerek akademik, gerekse özel hayattaki prensiplerini örnek aldığım, hayatımın her aşamasında akademik ve manevi desteğini daima hissettiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Meral KANBAK' a,

Tezimin konusu, araştırma ve analizi konusunda yardımlarını esirgemeyen ve hayatımın her alanında yanımda hissettiğim, aynı zamanda bana bir aile olan Doç. Dr. Banu AYHAN' a,

Tezimin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mutlu HAYRAN ve Dr. Jale KARAKAYA' ya,

Tezimin analizinde yardımcı olan Gazi Üniversitesi Neonatoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ebru ERGENEKON' a,

Tüm ihtisasım boyunca, en yoğun çalıştığımız günlerde desteklerini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalındaki tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tüm anestezi teknikerlerine ve ameliyathane ekibine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çil H. İnhalasyon anesteziklerinden sevofluran ve desfluranın mikrosirkülasyon üzerine karşılaştırmalı etkileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Uzmanlık Tezi. Ankara 2014

Anestezik maddeler, organ disfonksiyonuna yol açan mikrosirkülatuar değişikliklere yol açabilir. Kardiyak cerrahi dışındaki operasyonlarda anesteziklerin mikrosirkülasyon üzerine etkileri ise tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışmada, 01/11/2012 - 31/12/2012 tarihleri arasında, Hacettepe Hastanesi ameliyathanesinde, ≥ 2 saat süren cerrahi uygulanacak ASA I-II hastalarda operasyon sırasında anestezi idamesinde kullanılan sevofluran ve desfluran inhalasyon gazlarının mikrosirkülasyona olan etkileri Sidestream Dark Field (SDF) görüntüleme tekniği kullanılarak saptanması amaçlanmıştır. Çalışmaya onamları alınan 39 erişkin hasta dahil edilmiştir. Verilen inhalasyon anesteziğe göre hastalar 2 gruba ayrılmıştır: Grup I - Sevofluran grubu (n=20) ve Grup II - Desfluran grubu (n=19). Tüm operasyon süresince bu ajanlar uygulanmıştır. Hemodinamik parametreler ve SDF verileri; indüksiyon sonrası ve operasyonun 2.saatinde kaydedilmiştir. Demografik, hemodinamik ve laboratuvar verileri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Sevofluran grubunda küçük çaplı damarlarda MFI ve PPV değerleri zamanla artarken; TVD ve PVD değerleri zamanla azalmıştır. Sadece PPV değerlerindeki artma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Desfluran grubunda küçük çaplı damarlarda MFI değerleri zamanla artarken; TVD, PVD ve PPV değerlerinde azalma gözlenmiştir. Fakat bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak; kardiyak dışı cerrahilerde, ASA I --II hastalarda, sevofluran ve desfluranın mikrosirkülasyonu anlamlı derecede değiştirmedigi kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: desfluran, mikrosirkülasyon, non-kardiyak cerrahi, sevofluran

ABSTRACT

Çil H. Comparison of the effects of inhalation anesthetics Sevoflurane and Desflurane on microcirculation. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation. Residency Thesis. Ankara 2014

Anesthetic agents can cause microcirculatory alterations which may lead to organ dysfunction. During non-cardiac surgery, the effects of anesthetic drugs on microcirculation is not well known. The aim of this study is to determine the effects of sevoflurane and desflurane on microcirculation in ASA I-II patients which undergone ≥ 2 hour surgery in Hacettepe University Hospital Operation Rooms during the period 01/11/2012 - 31/12/2012 by using sidestream dark field imaging technique (SDF). 39 adult patients who provided informed consent were included in this study. Patients were divided in to two groups according to the inhalation anesthetic used: Group I - Sevoflurane group (n=20) and Group II - Desflurane group (n=19). These agents were used in these patients during whole operation period. Hemodynamic parameters and SDF data were recorded after induction and 2nd hour of surgery. The groups were similar for demographic, hemodynamic and laboratory data. In sevoflurane group MFI and PPV values showed an increase by time, whereas TVD and PVD values decreased. Only the increase in PPV values was statistically significant ($p<0.05$). In desflurane group MFI values increased by time, whereas TVD, PVD and PPV values decreased. But these differences were not statistically significant. In conclusion, during non-cardiac surgery in ASA I-II patients sevoflurane and desflurane do not alter microcirculation significantly.

Key words: desflurane, microcirculation, non-cardiac surgery, sevoflurane

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Dolaşım Sistemi	2
2.2. Mikrosirkülasyon	2
2.3. Mikrosirkülasyon Ölçümü ve Analizi	4
2.3.1. Mikrosirkülasyon görüntüleme tekniklerinin tarihçesi	6
2.3.2. Sidestream dark field (SDF) görüntüleme yöntemi	6
2.3.3. Mikrovasküler bölgenin damarsal yapısının analizi	8
2.3.4. Automated- Otomatikleştirilmiş Vasküler Analiz (AVA) programı	10
2.4. İnhalasyon Anestezikleri	15
2.4.1. Sevofluran	15
2.4.2. Desfluran	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Hasta Grupları ve Uygulama	22
3.2. İstatistiksel Yöntem;	24
4. BULGULAR	25
4.1. Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri	25
4.2. Hastaların Laboratuvar Verileri	27
4.3. Hastanın Hemodinamik Verileri	28

4.3.1 Kalp Hızı Değerleri	28
4.3.2 Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) Değerleri	28
4.4. Hastaların SDF Verileri	29
4.4.1. Küçük çaplı damarlarda mikrovasküler flow (akım) indeksi – MFIs _m	29
4.4.2. Küçük çaplı damarlarda total vasküler dansite - TVDs _m	30
4.4.3. Küçük çaplı damarlarda perfüze damar dansitesi - PVDs _m	31
4.4.4. Küçük çaplı damarlarda perfüze olan damar oranı - PPVs _m	32
4.4.5. Diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda mikrovasküler flow (akım) indeksi - MFIs _{oth}	33
4.4.6. Diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda total vasküler dansite - TVDs _{oth}	34
4.4.7. Diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda perfüze damar dansitesi - PVDs _{oth}	35
4.4.8. Diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda perfüze olan damar oranı - PPVs _{oth}	36
4.4.9. Tüm damarlarda mikrovasküler flow (akım) indeksi - MFIs _{all}	37
4.4.10. Tüm damarlarda total vasküler dansite - TVDs _{all}	38
4.4.11. Tüm damarlarda perfüze damar dansitesi - PVDs _{all}	39
4.4.12. Tüm damarlarda perfüze olan damar oranı - PPVs _{all}	40
 5. TARTIŞMA	 42
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

μm	Mikrometre
ASA	Amerikan Anestezistleri Derneği
CO_2	Karbondioksit
FKD	Fonksiyonel kapiller dansite
H^+	Hidrojen iyonu
KABG	Koroner arter bypass grefti
KH	Kalp hızı
KPB	Kardiyopulmoner bypass
MFI	Mikrovasküler flow (akım) indeksi
O_2	Oksijen
OAB	Ortalama arteriyel basınç
OPS	Ortogonal polarizasyon spektral
oth	Diğer (orta ve büyük)
PVD	Perfüze damar dansitesi
PPV	Perfüze olan damar oranı
SDF	Sidestream darkfield
sm	Küçük

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Dolaşım sistemi yapıları	2
Şekil 2. Sublingual anatomi - (25)	5
Şekil 3. Sidestream dark field (SDF) kamera seti - (36)	7
Şekil 4. Sidestream dark field görüntüleme tekniği - (37)	8
Şekil 5. SDF görüntüleme tekniğinin çalışma prensibi - (17)	9
Şekil 6. a) De Backer skorlaması tanımlaması; damar dansitesi çizgilerin kestiği damar sayısının toplam uzunluğuna bölünmesiyle hesaplanır b) Mikrovasküler akım indeksi (MFI) skorlaması tanımlaması; görüntü 4 kadrana bölünüp her kadrandaki baskın olan akım tipi belirlenir. MFI bu dördünün ortalamasıdır - (21)	12
Şekil 7. Automated-otomatikleştirilmiş vasküler analiz (AVA) programı ekranı	13
Şekil 8. Automated-otomatikleştirilmiş vasküler analiz (AVA) programında görüntüde damar yapılarının belirlenmesi	13
Şekil 9. Automated-otomatikleştirilmiş vasküler analiz (AVA) programında analiz sonuçlarını örneği-1	14
Şekil 10. Automated-otomatikleştirilmiş vasküler analiz (AVA) programında analiz sonuçlarını örneği-2	14
Şekil 11. Sevofluran ve Desfluran gruplarında MFIs _m değerleri	29
Şekil 12. Sevofluran ve Desfluran gruplarında TVDs _m değerleri	30
Şekil 13. Sevofluran ve Desfluran gruplarında PVDs _m değerleri	31
Şekil 14. Sevofluran ve Desfluran gruplarında PPVs _m değerleri	32
Şekil 15. Sevofluran ve Desfluran gruplarında MFIs _{oth} değerleri	33
Şekil 16. Sevofluran ve Desfluran gruplarında TVDs _{oth} değerleri	34
Şekil 17. Sevofluran ve Desfluran gruplarında PPVs _{oth} değerleri	35
Şekil 18. Sevofluran ve Desfluran gruplarında PPVs _{oth} değerleri	36
Şekil 19. Sevofluran ve Desfluran gruplarında MFIs _{all} değerleri	37
Şekil 20. Sevofluran ve Desfluran gruplarında TVDs _{all} değerleri	38
Şekil 21. Sevofluran ve Desfluran gruplarında PVDs _{all} değerleri .	39
Şekil 22. Sevofluran ve Desfluran gruplarında PPVs _{all} değerleri .	40

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri.	25
Tablo 2. Hastaların ameliyat oldukları cerrahi bölüme göre dağılımı	25
Tablo 3. Hastaların operasyon sırasında kullanılan mayi miktarları ve kan transfüzyonu yapılan hasta sayısı	26
Tablo 4. Hastaların yandaş hastalıklarının gruplara göre dağılımı	27
Tablo 5. Hastaların preoperatif laboratuvar değerleri veriler	27
Tablo 6. Sevofluran ve desfluran gruplarındaki hastaların kalp hızı değerleri	28
Tablo 7. Sevofluran ve desfluran gruplarındaki hastaların ortalama arteriyel basınç değerleri	28
Tablo 8. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki MFIs _m değerleri	29
Tablo 9. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki TVDs _m değerleri	30
Tablo 10. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki PVDs _m değerleri	31
Tablo 11. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki PPVs _m değerleri.	32
Tablo 12. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki MFIO _{th} değerleri	33
Tablo 13. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki TVDO _{th} değerleri	34
Tablo 14. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki PVD _{th} değerleri	35
Tablo 15. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki PPVO _{th} değerleri.	36
Tablo 16. Sevofluran ve Desluran gruplarındaki MFI _{all} değerleri	37
Tablo 17. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki TVD _{all} değerleri.	38
Tablo 18. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki PVD _{all} değerleri	39
Tablo 19. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki PPV _{all} değerleri	40
Tablo 20. Sevofluran grubundaki SDF verileri	41
Tablo 21. Desfluran grubundaki SDF verileri	41

1.GİRİŞ

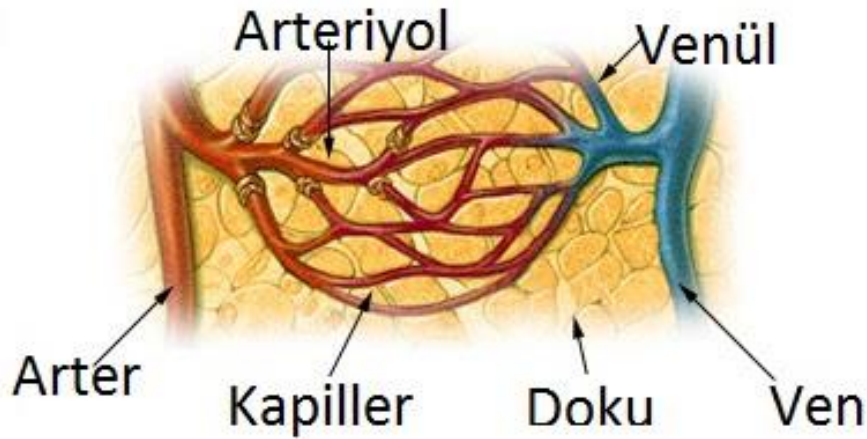
Mikrosirkülasyon; dolaşım sisteminin 100 μm ' den küçük kan damar ağından oluşan oksijen, besin, hormonlar ve atık ürünlerin dolaşım sistemiyle parankim hücreleri arasında değişimin yapıldığı kısımdır (1-3). Yeterli doku oksijenizasyonu ve dolayısıyla organ fonksiyonu için gerekli temel parçadır (3). Organ disfonksiyonlarının ve hastalıkların gelişmesinde anahtar rol oynar. Bu nedenle mikrosirkülasyon monitorizasyonu giderek önem kazanmaktadır. Günümüzdeki teknolojik gelişmeler, kritik hastalarda yatak başı mikrosirkülasyon monitorizasyonunu olası kılmıştır. Bunlardan biri olan Sidestream dark field (SDF) görüntüleme tekniği; mikrosirkülasyonu değerlendirmede en uygun video mikroskopik tekniklerden biridir (4). Birçok mikrovasküler bölgede araştırma yapılsa da; SDF tekniğinde, insan mukozal alanları arasında kolay ulaşılabilir olması, nedeniyle en çok sublingual mikrosirkülasyon çalışılmıştır.

Anestezik maddeler; organ disfonksiyonu ile sonuçlanabilen mikrosirkülatuar değişikliklere yol açabilir. Bazı deneysel çalışmalarla, çeşitli anestezik ajanların mikrosirkülasyon üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (5,6). İnsanlarda ise midazolam, sufentanil, propofol, desfluran ve sevofluranın sublingual mikrosirkülasyonda değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir (7,8). Bu değişimler, doku oksijenlenmesini bozmakta ve organ yetmezliğine neden olabilmektedir. Sevofluran ve Desfluran da günümüzde en çok kullanılan inhalasyon anesteziklerindendir. Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda ortogonal polarizasyon spektral (OPS) yöntemi kullanarak yapılan çalışmada desfluran grubunda anestezi süresince mikrosirkülasyonun stabil kaldığı, sevofluran anestezisinin ise mikrosirkülasyon üzerine negatif etkisinin olduğu gösterilmiştir (9). Fakat kardiyak cerrahi dışındaki operasyonlarda anesteziklerin mikrosirkülasyon üzerine etkileri ise tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde, iki saati aşkın süre cerrahi uygulanacak ASA I-II hastalarda, operasyon sırasında anestezi idamesi amacıyla kullanılacak sevofluran ve desfluran inhalasyon gazlarının mikrosirkülasyona etkilerini, sublingual bölgeden yapılacak ölçümlerle sidestream dark field görüntüleme tekniği ile saptanmasını amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Dolaşım Sistemi

Dolaşım sistemi ikiye ayrılır: sistemik dolaşım ve pulmoner dolaşım. Sistemik dolaşım akciğerler hariç tüm vücut dokularını besler ve periferik dolaşım olarak da adlandırılır. Arterler, arteriyoller, kapillerler, venüller ve venlerden oluşur. Arterler kanı kalpten dokulara taşıyan kalın vasküler duvarlı yapılardır. Arteriyoller ise arteriyel sistemin son küçük dallarıdır; kanın kapillerlere akışını kontrol ederler. Kapillerler bu yapının yüksek permeabiliteye sahip ince duvarlı kısmıdır. Kapillerlerin fonksiyonu; kan ile interstisiyel doku arasında madde değişimi sağlamaktır. Venüller, kanı kapillerlerden toplayarak venöz sisteme iletirler. Venler ise kanı kalbe taşırlar. Arteriyoller, kapillerler ve venüller mikrosirkülasyon yapıyı oluşturmaktadır (10) (Şekil 1).



Şekil 1. Dolaşım sistemi yapıları

2.2. Mikrosirkülasyon

Mikrosirkülasyon; 100 μm ' den küçük kan damar ağından oluşur ve dolaşımın bir parçasıdır (2,3). Mikrosirkülasyonu oluşturan temel hücre tipleri; mikrodamarlar içerisinde uzanan endotel hücreleri ve düz kas hücreleridir. Düz kas hücreleri genelde arteriyollerde mevcuttur. Bunun yanı sıra eritrositler, lökositler ve plazma komponentleri de mikrosirkülasyonda yer almaktadır (3). Yapı ve fonksiyon olarak

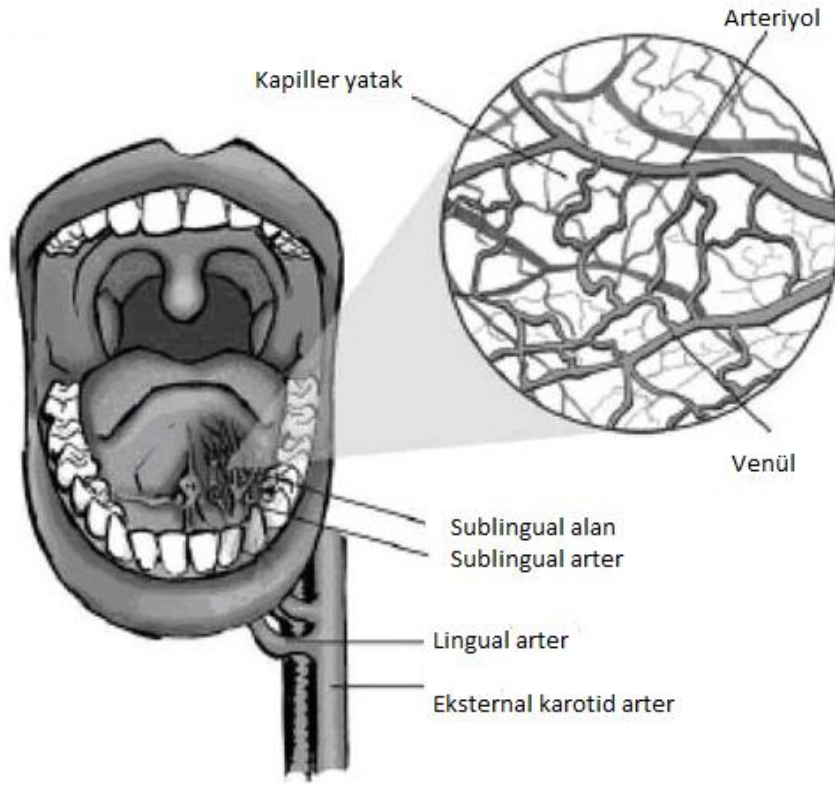
farklı organ sistemlerinde heterojenite göstermekle beraber; bu mikrodamarlar genel olarak arteriyoller, kapillerler ve postkapiller venüllerden oluşmaktadır (11). Arteriyoller; arterlerin kapillerlerle devamlılığını sağlayan ufak dallarıdır ve mikrosirkülasyonun major rezistans gösteren kısımlarıdır. Arteriyollerin duvarları sempatik sinir sistemi ile inerve edilen düz kas hücreleriyle çevrilidir (12). Venüller ise; mikrosirkülasyonun kanın kalbe dönüşünü sağlayan düşük basınçlı geniş rezervlerdir; total kan hacminin %75 kadarını içerebilir (13). Vücuttaki hemen hemen her hücre en az bir mikrodamarla yakın iletişim halindedir; daha doğrusu en az bir mikrodamarla direkt teması vardır (1). Bunun sonucu olarak da bir gram dokuya on binlerce mikrodamar düşmektedir.

Mikrosirkülasyon yeterli doku oksijenizasyonu ve dolayısıyla organ fonksiyonu için gerekli temel parçadır ve organizmanın birçok fonksiyonunun devamlılığı için önemlidir. Kapiller kan akımı ve kapiller açıklık kapiller perfüzyonun temel belirleyicileridir (3). Sadece kapillerdeki kan akımı dokuya oksijen taşınmasının belirteci değildir, çünkü kapiller kan akımı geçici ve belli bir alana sınırlı olabilir (14,15). Lokal mikrovasküleritenin dansitesi ve anatomisi dokunun metabolik ihtiyaçları doğrultusunda değişir. Mikrosirkülasyonu düzenleyen mekanizmalar myojenik (gerilim algısı ve stres), metabolik (O_2 , CO_2 , laktat ve H^+) ve nörohumoral olarak sınıflandırılabilir. Bu kontrol sistemi otokrin ve parakrin bağlantılar kullanarak dokunun oksijen ihtiyacını karşılar. Mikrodamarlardaki endotel hücreleri bu kontrol sisteminde temel rol oynar (16). Endotel hücreleri akımı, metabolik ve diğer regüle edici maddeleri algılayarak arteriyolar düz kas hücre tonusu ve kapiller düzenlemeyi sağlar. Böylece vasküler rezistansı düzenleyerek yeterli doku perfüzyonu ve hemodinamiyi sağlamaya çalışır. Düz kas hücrelerinin kasılması kan basıncı ve vasküler rezistansı artırarak arteriyolar ve kapiller kan akımını redistribüe eder (17). Şok, kalp yetmezliği gibi anormal durumlarda vasküler rezistans ile arteriyal basıncın sağlanması arasındaki denge bozulabilir ve yetersiz doku kan akımı gerçekleşebilir (13,18,19). Örneğin şok durumda kan basıncındaki ani düşmeye geçici yanıt arteriyel rezistanstaki artıştır, bu da daha az hayati önemi sahip cilt ve splanknik sistemdeki kan akımının azalmasıyla sonuçlanabilir. Bunun yanı sıra; venöz vasküler tonustaki aktif ve pasif değişiklikler venöz kanın miktarını değiştirir; kardiyak preload ve kardiyak atım hacmini değiştirerek dolaşımdaki kan hacminin devamını sağlar (20).

2.3. Mikrosirkülasyon Ölçümü ve Analizi

Global hemodinamik ölçümler (kan basıncı, kardiyak atım hacmi, mikst venöz oksijen satürasyonu) kullanılarak mikrovasküler oksijen taşınmasının tahmin edilmesi yetersizdir (21). Bu parametrelerin volüm replasmanı ve vazoaaktif ilaçlarla agresif olarak düzeltilmesine rağmen, bazı hastaların progresif ilerleyen çoklu organ yetmezliği nedeniyle mortalite ile sonuçlandığı saptanmıştır (22). Ayrıca bu tedavilerin başarısını göstermek için kullanılan bazı parametrelerin (laktat seviyeleri, venöz oksijen satürasyonu, ortalama arteriyal basıncı vb.) de; rejyonel hipoksiyi saptamada yetersiz kaldığı bilinmektedir (23). Tüm bu sonuçlar; yeni tanısal yöntemlerin doğmasına neden olmuştur ve araştırmacıları mikrovasküler kan akımını nasıl değerlendiririz sorusuna yönlendirmiştir. Mikrosirkülasyon monitorizasyonunun sağlanması bir dönem güç olmuştur. Günümüzdeki teknolojik gelişmeler; kritik hastalarda yatak başı mikrosirkülasyon monitorizasyonunu olası kılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda en son olarak Sidestream dark field (SDF) görüntüleme tekniği geliştirilmiştir (3). Bu çalışmalar sırasında da birçok mikrovasküler yatak değerlendirilmiştir; bunların arasında sublingual bölge, cilt, beyin, barsaklar ve gözler yer alır.

Mikrovasküler yataklar arasında; insan mukozal alanları arasında kolay ulaşılabilir ve damarlanma yapısının beyin ve kalple benzer olması nedeniyle; en çok sublingual bölge kullanılmıştır. Sublingual bölgeye kan akımı eksternal karotid arterden lingual arter aracılığıyla gelir (Şekil 2). Sublingual arteriyol sayısı sınırlı olmakla birlikte sublingual alanda çok sayıda kapiller (çapı < 20µm) ve venül (çapı 20-100 µm) mevcuttur. Ayrıca dil ve barsak ortak embriyonik orjine sahip olduğu için sublingual alandaki kan akımı splanknik bölgeyi yansıtır. Chierago ve ark.ları (23) ilk olarak yoğun bakım hastalarında yaptıkları çalışma ile, splanknik alanda oluşan dolaşım bozukluklarının dil alt bölgesinde oluşan dolaşım bozukluklarıyla korele olduklarını saptamıştır. Bunun yanı sıra De Backer ve ark.ları (24) şiddetli kalp yetmezliği ve kardiyojenik şoktaki hastalarda, sublingual kapillerdeki perfüze olan damarların oranı ve hastaların yaşam süreleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenlerle mikrovasküler yataklar arasında sublingual bölge en çok çalışılan alan olmuştur.



Şekil 2. Sublingual anatomi - (25)

Mikrosirkülasyon görüntülerinin analiziyle elde edilen parametreler arasında mikrosirkülasyonun fonksiyonelliğini tanımlayan iki temel parametre vardır: fonksiyonel kapiller dansite (FKD) ve mikrosirkülasyon akım indeksi (MFI). Perfüze damarların dansitesi doku parankim hücrelerine yakın olan fonksiyonel kapillerleri ve damarlardaki akım ise mikrosirkülasyondaki oksijen konveksiyonunu tanımlar. Doku perfüzyonun kalitesinin ölçümünün evrensel olarak değerlendiren parametre fonksiyonel kapiller dansitedir (FKD). FKD, gözlenen alandaki eritrositlerle perfüze olan kapillerlerin toplam uzunluğu olarak tanımlanır. Mikrosirkülasyon görüntüleri bilgisayar video analiz program paketi kullanılarak analiz edilir (17). Mikrosirkülasyonla ilgili pek çok çalışmada ciddi hastalık durumlarında (sepsis, kalp yetmezliği ve kardiyojenik şok) ve girişimlerde (ciddi cerrahi işlemler, kan transfüzyonu ve farmakoterapi) doku FKD' sinde değişimler olduğu gösterilmiştir (9,23,24,26-29). Bu mikrovasküler değişimler özellikle oksijenin difüzyon aralığını artıran kapiller dansitede azalmayla karakterizedir. Daha önemlisi mikrovasküler kan akımındaki heterojenitedir. Heterojen perfüzyon doku oksijenizasyonunu homojen

olarak azalmış perfüzyondan daha çok bozmaktadır (30). Bu değişimler doku oksijenizasyonunu bozarak organ disfonksiyonu gelişmesinde önemli rol oynar, hücrel hasara neden olabilir.

Mikrosirkülasyondaki değişimlere neden olan mekanizmalar çok yönlüdür: inflamatuvar mediatörler, endotelin ve nitrik oksit gibi maddelerin neden olduğu vazokonstriksiyon, mikrovasküler hücrel iletişim ağı ve bunlardan birkaçıdır (31).

2.3.1. Mikrosirkülasyon görüntüleme tekniklerinin tarihçesi

İlk kez 1661 yılında Marcello Malpighi mikroskopla hayvan organlarını incelerken kapiller adını verdiği arter ve venleri birbirine bağlayan ince duvarlı uzun yapıları keşfetmiştir (32). Kapillerlerin ve bunları çevreleyen arteriol ve venüllerin keşfi mikrosirkülasyon araştırmalarının erken başlangıcını işaret etmektedir. 1839 yılında ise doku mikroskopisi ve hücrel bağlantılarla ilgili ilk intravital mikroskop çalışması yayınlanmıştır (17). 1971 yılında ilk kez Sherman ve arkadaşları mikrosirkülatuvar çalışmalar için ilk kez dark field illuminasyon tekniklerinden bahsetmişlerdir (33). Slaaf ve arkadaşları (34) 1987 yılında bu tekniğin daha da geliştirerek görüntü kalitesinin iyileşmesini sağlamıştır. Klinik olarak kullanılabilir, taşınabilir, elde kullanılabilir bir görüntüleme sistemi ortogonal polarizasyon spektral (OPS) görüntüleme yöntemi adıyla geliştirilmiştir (35). OPS görüntüleme yöntemi ilk kez hasta yatak başı organ ve doku mikrosirkülasyon gözlem ve araştırmalara olanak vermiştir. OPS görüntüleme yöntemi; mikrovasküler yatağı görüntülemek için hemoglobini absorban olarak kullanır, eritrositleri görünür hale getirmektedir. Görüntü kalitesinin iyileştirilmesi ve ilüminasyon için ek bir ışık kaynağı ihtiyacını gidermek için yapılan çalışmalar sonucunda Sidestream dark field (SDF) görüntüleme tekniği bulunmuştur (3).

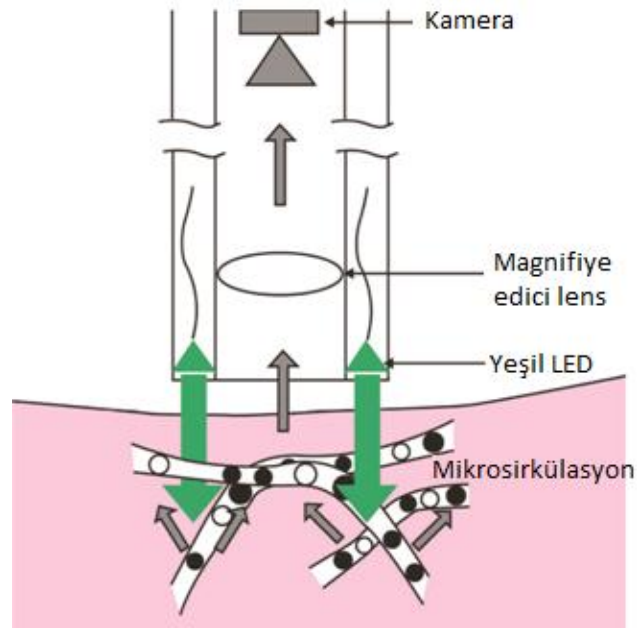
2.3.2. Sidestream dark field (SDF) görüntüleme yöntemi

Sidestream dark field (SDF) görüntüleme yöntemi; mikrosirkülasyonun görüntülenmesine izin veren non-invaziv yöntemlerdir. OPS cihazında olduğu gibi SDF probu x5 objektif lens sistemi içerir. SDF video bağlantı kablosuyla direk bilgisayar ekranına veya televizyon monitörüne bağlanabilir (Şekil 2). Steril tek kullanımlık koruyucu kılıflar kullanılarak hastadan görüntü alınır (36).



Şekil 3. Sidestream dark field (SDF) kamera seti - (36)

SDF görüntüsü merkezde yer alan ışık yayan diyot (LED)' un SDF aydınlatmasıyla çalışır (Şekil 3) (37). Işık kılavuzunun çekirdeğindeki lens sistemi aydınlatıcı dış halkadan optik olarak izole edilmiştir. Bu sayede, doku yüzeyi yansımalarının mikrosirkülasyon görüntülerini kontamine etmesi engellenmektedir. SDF probunun dış aydınlatıcı çekirdeğinden gelen ışık, dokuya penetre olur ve doku mikrosirkülasyonunu aydınlatır. LED 530 nm dalga boyunda yeşil ışık yayar; bu da (de)oksihemoglobinin absorpsiyon spektrumuyla uyumludur. Bu sayede dolaşımdaki eritrositteki hemoglobin ile serbest Hb oksijenizasyonun optik absorpsiyonun ayrılması garantilenmiş olur. Görüntülerde eritrosit akımı, beyaz/gri bir zeminde koyu hareket eden küreler şeklinde görülür. Hareket-bağımlı hemodinamik bulanıklık (yani akan eritrositler) için görüntüleme optimizasyonu düzeltilmesi CCD kamera kare hızı ile LED ışık aydınlatma hızı senkronize edilerek sağlanmıştır. Bu da, kısa aydınlatma aralıkları (13 ms) kullanan intravital stroboskopiye neden olmuştur. SDF görüntüleme tekniğinin bir diğer avantajı da düşük enerjili LED aydınlatıcı kullanmasıdır; bu yüksek hareket kabiliyetinin büyük öneminin olduğu ayaktan tedavi üniteleri ve acil yatak başı uygulamalarda pil ve (portabl) bilgisayar imkanı sağlar (17).

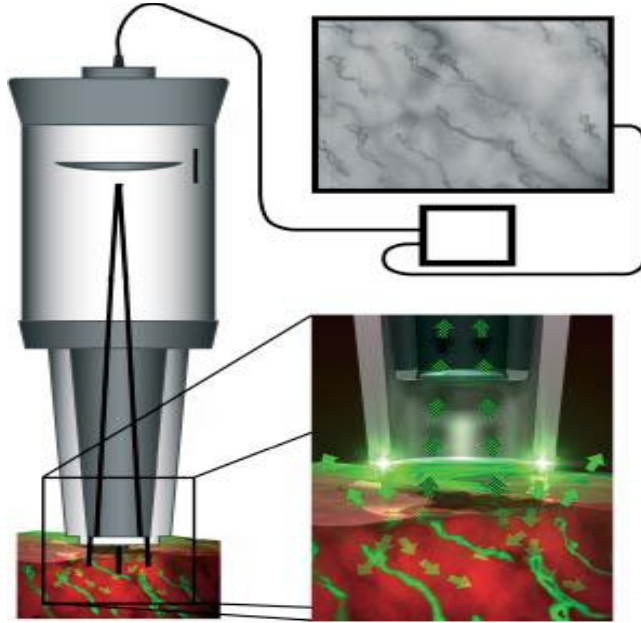


Şekil 4. Sidestream dark field görüntüleme tekniği - (37)

2.3.3. Mikrovasküler bölgenin damarsal yapısının analizi

Mikrosirkülasyonun analizi için görüntü kaydı alırken dikkat edilmesi gerekli bazı önemli durumlar bulunmaktadır. Bu hususlar da analiz sonucunu etkilemektedir. De Backer ve ark.ları (21) görüntü alırken dikkat edilmesi gereken 5 önemli hedefi saptamışlardır:

- Her bir organ için 5 farklı alandan 20' şer saniyelik 3' er görüntü alınmalı
- Basınç artefaktlarından kaçınılmalı (yoksa kapiller ve venüller kollabe edilebilir)
- Sekresyonlar uzaklaştırılmalı
- Odak ve kontrast ayarı uygun olmalı
- Yüksek kalitede görüntü kaydı yapılmalıdır



Şekil 5. SDF görüntüleme tekniğinin çalışma prensibi - (17)

Mikrosirkülasyonun analizinde bugüne kadar klinik pratikte iki skorlama sistemi kullanılmıştır. İlk skorlama sistemi De Backer ve ark.ları (27) tarafından geliştirilmiştir; yatay ve dikey çizilmiş 3'er eşit paralel çizgilerin kestiği damarların sayısının damar dansitesine oranı temel alınmıştır (Şekil 5a). Gözlemle perfüzyon sınıflandırılır: akım var (en az 20 sn sürekli akım), akım yok (en az 20 sn boyunca akım yok) veya akım aralıklı (sürenin en az %50' sinde akım yok). Sonra perfüze damarların oranı (PPV %) ve perfüze damar dansitesi (PVD) hesaplanır. Fonksiyonel kapiller dansite (FKD) de hesaplanabilir. 20 µm ölçüm değeri küçük damarları büyük damarlardan ayırmak için kullanılır.

$$PPV \% = 100 \times \frac{\text{Toplam damar sayısı} - (\text{Akım olmayan} + \text{Aralıklı akım olan damar sayısı})}{\text{Toplam damar sayısı}}$$

De Backer skorlama sistemi ile ölçülebilecek parametreler (21) :

- Total vasküler dansite (TVDall)
- Küçük damar dansitesi (TVDsm)
- Perfüze damar oranı (PPVall)
- Perfüze olan küçük damar oranı (PPVsm)
- Perfüze damar dansitesi (PVDall)
- Perfüze olan küçük damar dansitesi (PVDsm)

İkinci skorlama sistemi ise, Mikrovasküler akım indeksi (Microvascular flow index-MFI)' dir. Daha hızlı ve kolay bir şekilde skorlama sağlar fakat fonksiyonel kapiller dansite hesaplanamaz. Görüntünün 4 kadrana bölünmesi esasına dayanır (Şekil 5b).

Akım tipi: akım yok = 0, akım aralıklı = 1, yavaş akım = 2, normal akım=3. Her bir kadrandaki akım tipi belirlenir; bu dört kadrandaki akımın ortalaması MFI skorunu verir.

Hem kalitatif hem kantatif mikrovasküler kan akımının analizini sağlayan bir bilgisayar programı olan Automated-Otomatikleştirilmiş Vasküler Analiz (AVA), bu parametreleri otomatik olarak hesaplamaktadır.

2.3.4. Automated- Otomatikleştirilmiş Vasküler Analiz (AVA) programı

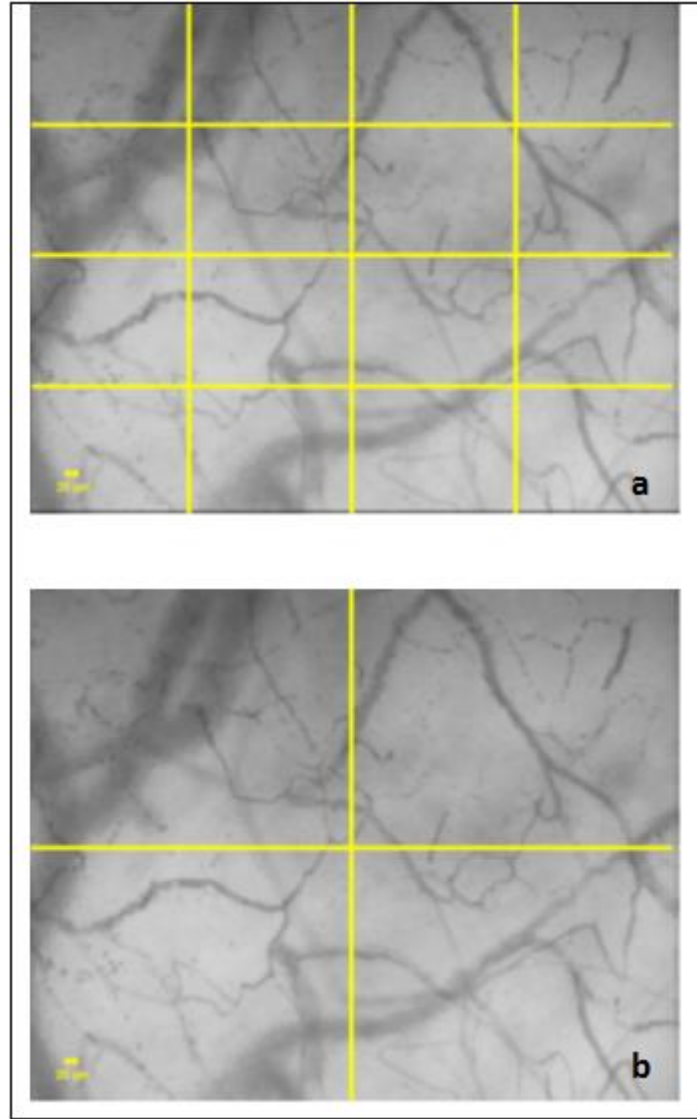
Mikrosirkülasyon görüntülerinin analizi için birçok program geliştirilmeye çalışılmıştır ve şu an hala görüntülerin kaydıyla eş zamanlı analiz yapan bir program bulunmamaktadır (38). AVA diğer adıyla Mikrovasküler Analiz Software (MAS) Microvision Medical şirketinin videoların analizi için geliştirdiği ve en yaygın kullanılan bir programdır (39) (Şekil 6). Hem kalitatif hem kantatif mikrovasküler kan akımının analizini sağlayan bir programdır. Görüntülerden kısa kesitler (20-25 sn) alınarak ya da kısa görüntü kayıtları alınarak analiz yapılmaktadır (Şekil 6). Seçilen kesitte damar yapıları yarı otomatik olarak AVA programı tarafından tespit edilmekte ve analizi yapan kişi tarafından düzenleme yapılmaktadır (Şekil 7). Sonrasında akım tipi tespit edilmekte ve damarların boy-çap oranı, dansite dağılımı, mikrovasküler kan akımı ve kanın akım-çap dağılımını içeren detaylı mikrosirkülatuar raporlara

ulaşılmaktadır (Şekil 8,9). Bir hastanın bir dönemi için en az 5 görüntü analiz edilerek 5 görüntünün ortalaması alınır.

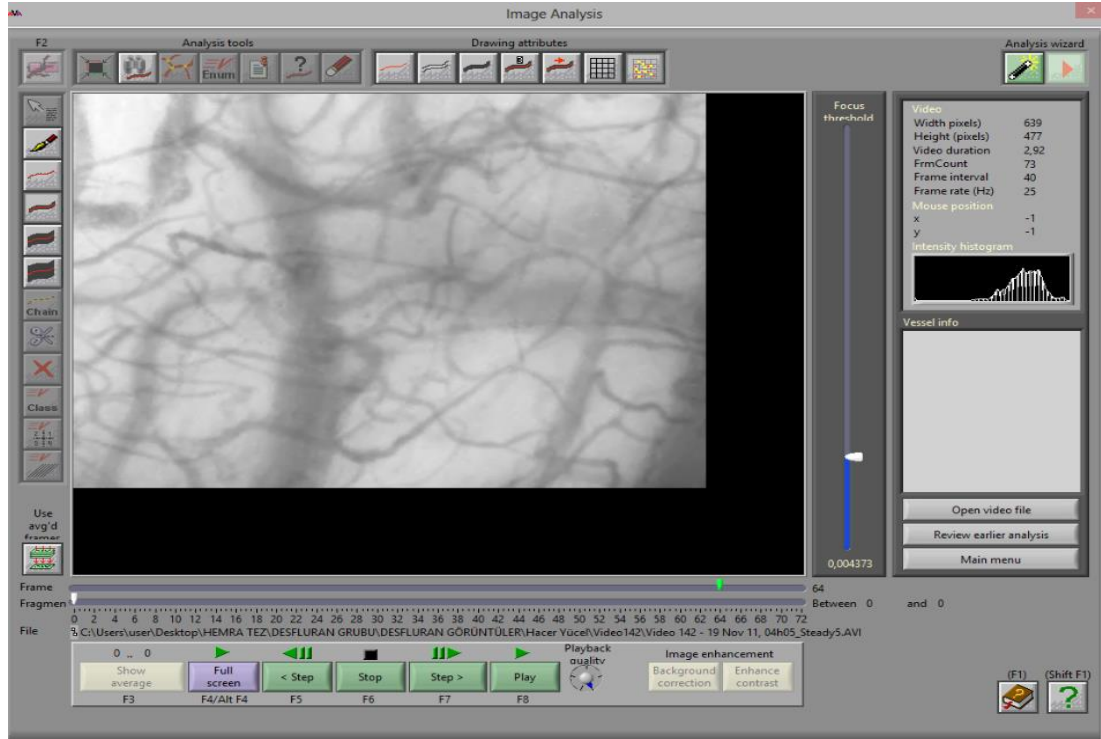
Küçük ($\text{çap} < 25\mu\text{m}$) , diğer ($25\mu\text{m} < \text{çap} < 100\mu\text{m}$) ve tüm damarlar için ayrı ayrı değerler elde edilmiş olur. Elde edilen değerler:

1. *Total vasküler dansite (mm/mm^2) (TVD)*: hem perfüze olan, hem de perfüze olmayan damarların dansitesini verir,
2. *Perfüze vasküler dansitesi (mm/mm^2) (PVD)*: sadece o bölgede perfüze olan damarların dansitesini verir, diğer bir deyişle fonksiyonel kapiller dansiteyi (FKD) gösterir.
3. *Perfüze olan damarların oranı (%) (PPV)*: o bölgede perfüze olan damar oranını verir.
4. *Mikrovasküler akım indeksi (AU) (MFI)*: mikrovasküler alanın kan akım hızı hesaplanır, Akım tipi: akım yok = 0, akım aralıklı = 1, yavaş akım = 2, normal akım=3. Her bir kadradaki akım tipi belirlenir; bu dört kadradaki akımın ortalaması MFI skorunu verir.

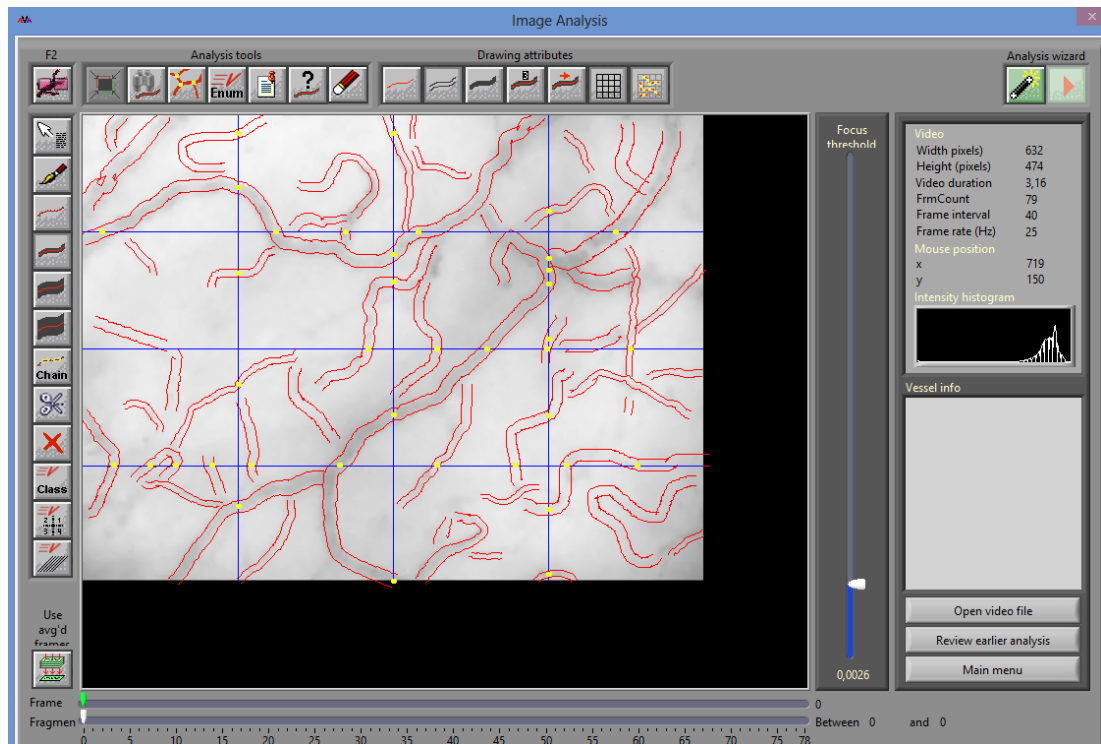
AVA programıyla hesaplanan FKD (fonksiyonel kapiller dansite)' nin ölçümü olan PVD; doku oksijenizasyonun en iyi göstergesidir. Dokuya difüzyonla geçen oksijen geçiş miktarını gösterir. Bir bölgedeki perfüze damar dansitesi ne kadar fazlaysa o bölgedeki dokuya geçen oksijen miktarı da o kadar fazladır. MFI ise oksijenin konveksiyonla dokuya geçişi ile ilişkilidir. Kan akımının çok yavaş olduğu yerlerde oksijenin dokuya geçişi azalır. Bu bölgelerde hipoksi görülebilir. Ya da tam tersi olarak kan akımının çok hızlı olduğu bölgelerde kanın oksijeni dokuya bırakacağı zaman kısılacığı için, yine hipoksi görülebilir. Ancak yeterli doku perfüzyonu için PVD değeri, MFI' dan daha önemlidir (35).



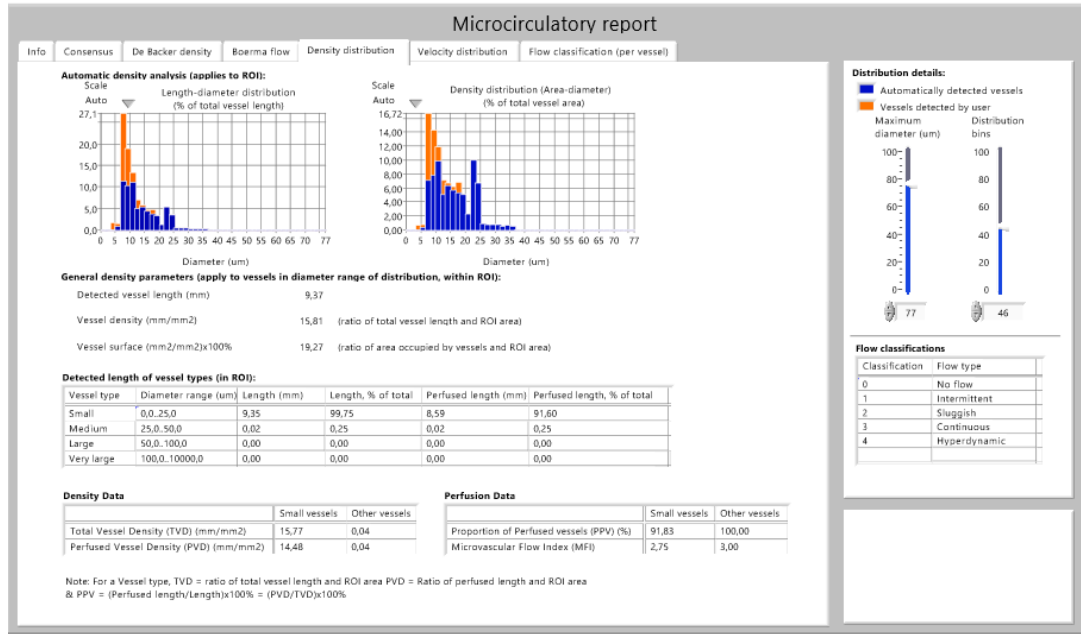
Şekil 6. a) De Backer skorlaması tanımlaması; damar dansitesi çizgilerin kestiği damar sayısının toplam uzunluğuna bölünmesiyle hesaplanır b) Mikrovasküler akım indeksi (MFI) skorlaması tanımlaması; görüntü 4 kadrana bölünüp her kadrandaki baskın olan akım tipi belirlenir. MFI bu dördünün ortalamasıdır - (21)



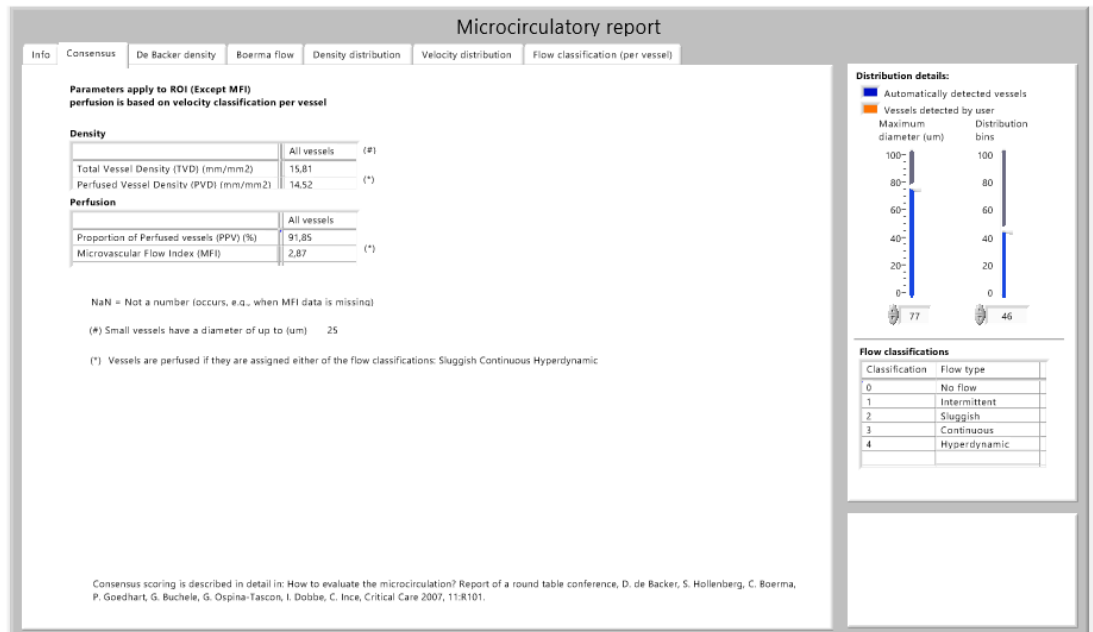
Şekil 7. Automated-otomatikleştirilmiş vasküler analiz (AVA) programı ekranı



Şekil 8. Automated-otomatikleştirilmiş vasküler analiz (AVA) programında görüntüde damar yapılarının belirlenmesi



Şekil 9. Automated-otomatikleştirilmiş vasküler analiz (AVA) programında analiz sonuçlarını örneği-1



Şekil 10. Automated-otomatikleştirilmiş vasküler analiz (AVA) programında analiz sonuçlarını örneği-2

2.4. İnhalasyon Anestezikleri

Mikrosirkülasyon ve mikrosirkülasyonun regülasyonu bazı patolojik durumlarda bozulmaktadır; anesteziistler de bu durumlarla sık sık yüzleşmektedirler. Bunu yanı sıra, anesteziik maddelerin organ disfonksiyonuna yol açan mikrosirkülatur değişikliklere sebep olabileceği bilinmektedir. Ajanların mikrosirkülasyona etkisinin bilinmesi bu nedenle önemlidir. Bazı deneysel çalışmalarla, çeşitli anesteziik ajanların mikrosirkülasyon üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (5,6). Bu mikrosirkülasyonda gelişen anormallikler, doku oksijenlenmesini bozmakta ve organ yetmezliğine neden olabilmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalar midazolam, sufentanil, propofol, desfluran ve sevofluranın sublingual mikrosirkülasyonda değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir (7,8). Kliniğimizde açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda OPS yöntemi kullanarak yapılan bir çalışmada desfluran grubunda anestezi süresince mikrosirkülasyonun stabil kaldığı, sevofluran anestezisinin ise mikrosirkülasyon üzerine negatif etkisi olduğu gösterilmiştir (9). Kardiyak cerrahinin kendisinin de mikrosirkülasyon üzerine negatif etkisi olduğu için; anesteziik ajanların etkilerinin diğer cerrahilerde de değerlendirilmesi önemlidir. Fakat kardiyak cerrahi dışındaki operasyonlarda anesteziiklerin mikrosirkülasyon üzerine etkileri ise tam olarak bilinmemektedir, kardiyak cerrahilerdeki araştırmalar da sınırlı sayıdadır (9,28).

İnhale anesteziikler klinik uygulamada çok sık kullandığımız ilaçlardır. Nitröz oksit ve eter 150 yıl önce tanıtılmış, halojenleşmiş ajanlar ise 1950' lerin ortasından beri kullanıma girmiştir (40). Bu inhale anesteziikler arasında Sevofluran ve Desfluran üçüncü kuşakta yer alır. İnhalasyon anesteziiklerin etki mekanizmalarının karmaşık olmasına rağmen, santral sinir sisteminde terapötik doku konsantrasyonuna ulaşarak etkili oldukları açıktır (41). Özel anesteziik vaporizatörler kullanılarak hastaya solunum yoluyla uygulanırlar. Kendilerine özgü farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini gösteren Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAK) değerleri vardır (42).

2.4.1. Sevofluran

Sevofluranın ilk temelleri, 1960' ların sonlarında, Baxter-Travenol Laboratuvarlarında aday ilaç olarak R.F. Wallin, M.D. Napoli ve B.M. Regan isimli farmakologlarca atılmıştır. Halojenlenmiş inhale ajanların sentez ve testiyle ilgilenen Regan florlanmış izopropil eter serisini geliştirmiş ve en umut verici olanına

Sevofluran adını vermiştir. Faz I çalışmaları çok iyi neticelense de firmanın ilgi ve desteği olmaması nedeniyle çalışmalar yarıda kalmıştır. 1988 yılında Japon firması Maruishi Farmasötik (Osaka) sevofluranla ilgilenmeye başlamış ve klinik çalışmalarla ilacı güvenli, hızlı etkili ve kullanıcı dostu olarak tanımlamışlardır. 1990 yılında Japonya' da kullanımı yaygınlaşmış ve güvenlik raporlarıyla en popüler halojenlenmiş inhalasyon anestezi ilacı haline gelmiştir (43,44). 1995 yılında da Amerika' da klinik kullanıma girmiştir.

Günümüzde ise sevofluran sık kullanılan inhalasyon anesteziiklerinden biridir. Hızlı ve yumuşak bir anestezi indüksiyonu sağlar (45). Çocuklarda, obezlerde ve renal yetmezlikli hastalarda sevofluranın farmakokinetik özelliği değişmez (46).

Sevofluranın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sevofluran flor ile halojenlenmiş bir inhale ajandır (41). Fluorometil-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil eter kimyasal formülüdür. Oda sıcaklığı ve basıncında, sevofluran renksiz, yanıcı ve patlayıcı olmayan, az veya hiç kokusuz bir sıvıdır (47). Oda sıcaklığında bir şişede stabil olarak saklanabilir ve neredeyse iki yıldan fazla süre boyunca bozulmadan kaldığı gösterilmiştir (48). İzofluran, halotan ve enfluran gibi sevofluran yüksek kaynama noktası ve düşük buhar basıncı nedeniyle klasik vaporizatörlerde kullanılabilir (43,49). Sevofluran hızlı indüksiyon ve anestezi derinliğinin kontrolünü sağlayan, düşük çözünürlüğü sayesinde hızlı derlenmeye olanak veren potent bir inhale anesteziiktir (50). Desfluran dışındaki diğer tüm anesteziiklerden daha hızlı indüksiyon ve uyanma sağlayabilmektedir. Hızlı derlenme özelliği hastanın operasyon odası ve anestezi sonrası yoğun bakım ünitesinden hızlı taburculuğa olanak vermektedir (43). Sevofluran MAK değeri %2 olup buhar basıncı 160 mmHg (20°C)' dir (51).

Sevofluranın Metabolizma ve Biyotransformasyonu

Sevofluran diğer florlanmış volatil anesteziikler gibi organik ve inorganik florid metabolitlerine biyotransforme olur. Sitokrom p-450 sevofluran oksidasyonunu katalize eder (52). Sitokrom p-450 karaciğer mikrozomal enzimi (özellikle 2E1 izoformu) sevofluranı halotana göre dörtte bir oranında metabolize eder (%5' e karşı %20). Fakat etanol veya fenobarbital tedavisi ile indüklenebilir (41). Sevofluranın

primer organik metaboliti heksafloroisopropanol (HFIP)' dur. HFIP tanımlanmış tek organik florür metabolitidir ve hızlıca glukronik asitle konjuge olur (53).

Sevofluran karbondioksit absorbanıyla reaksiyon sonucu Compound A, B, C, D, E, F diye adlandırılan bileşiklerin oluşumuna yol açar. Compound A bileşiğinin sıçanlarda renal hasarı indükleyen kortikomedüller nekroza neden olduğunu gösterilmiştir.

Sevofluranın Solunum Sistemine Etkisi

Sevofluran doz bağımlı olarak solunum fonksiyonunu deprese eder; bu, PaCO_2 ' de ve dakika ventilasyonunda hafif bir artışla seyreder (50). Anestezi derinliği artıkça, tidal hacim - karbondioksit cevap eğrisinde azalma görülür. Pulmoner vazokonstriksiyonu doza bağımlı inhibe eder. Hava yolu irritasyonuna neden olmaz ve öksürük refleksini uyarmaz. Sevofluranın bir avantajı; çocuklarda hava yolu irritasyonu ve öksürük refleksi uyarımı yapmaz ve bu sayede inhalasyon anestezi indüksiyonu yapmaya olanak sağlar (54) .

Sevofluranın Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Sevofluran; miyokard kasılmasını deprese eder ve sistemik vasküler rezistansı azaltır. Arteriyel kan basıncı düşüşü, izofluran ve desflurandan bir miktar daha azdır. Yüksek sevofluran konsantrasyonlarında diğer inhale anesteziklerde olduğu gibi progresif olarak kan basıncı azalır (55). Sevofluran kalp hızını değiştirmez. Epinefrine bağlı kardiyak aritmileri potansiyalize etmez. Koroner akım redistribüsyonuna neden olmaz, miyokard kan akımı azalsa da miyokardiyal perfüzyonu etkilemez (56). Kalp hızındaki artış miyokard iskemisi olan hastalarda iskemiye tetikleyebilir. QT aralığının uzamasına neden olabilir (41). Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda kardiyoprotektif olduğu gösterilmiştir (57,58). Landoni ve ark.ları kardiyak cerrahi hastalarında desfluran ve sevofluranın mortalite ve kardiyak morbiditeyi azalttığını vurgulamışlardır (57). Amerikan Kalp Derneği kılavuzları da miyokardiyal iskemi riski olan hastaların kardiyak cerrahi dışı cerrahileri için genel anestezi idamesinde halojenlenmiş inhale anesteziklerin kullanımını önermektedir (59).

Sevofluranın Hepatik Sisteme Etkisi

Portal kan akımını azaltır, fakat hepatik kan akımını artırır. Bu sayede toplam hepatik kan akımı ve oksijen sunumu korunmuş olur (41). Volatil anesteziye bağlı asemptomatik alanin transaminaz yüksekliğinden fatal hepatik nekroza değişen spektrumda ilaç bağımlı karaciğer hasarı meydana gelebilir. Literatürde, modern inhalasyon anestezi ajanlarıyla ilgili kısıtlı çalışma mevcuttur. Özellikle travma hastalarında ilaç bağımlı karaciğer hasarının daha çok olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada, desfluran ve sevofluran arasında karaciğer hasarı oluşturma konusunda anlamlı bir fark bulunamamıştır (60). Bunun yanı sıra literatürde sevofluran maruziyeti sonrasında hepatik hasar gelişmiş vakalar bildirilmiştir (61,62).

Sevofluranın Üriner Sisteme Etkisi

Renal kan akımını azaltır (41). Sodyum veya baryum hidroksit gibi karbondioksit absorbanı alkaliler sevofluran yıkımına neden olabilir, Compound A adı verilen nefrotoksik bir bileşen açığa çıkabilir. Respiratuar gaz sıcaklığının artışı, düşük akımlı anestezi, kuru baryum hidroksit absorbanı, yüksek sevofluran konsantrasyonu ve uzun anestezi süresi Compound A seviyesini artırabilir (41). Gonsowski ve ark.ları (63,64) Compound A bileşiğinin sıçanlarda renal hasarı indükleyen kortikomedüller nekroza neden olduğunu göstermişlerdir. Renal hasarın doz ilişkili ve compound A konsantrasyonun 50 ppm ve üzerinde olması durumunda görüldüğünü bulmuşlardır. Fakat sevofluranın uzun dönemli etkileri bilinmese de; renal toksisite etkisi tartışmalıdır. İnsanlarda yapılan bazı çalışmalarda; anestezi sonrası renal disfonksiyon gösterilmemiştir. Bazı araştırmacılar birkaç saatten uzun sürecek anestezilerde taze gaz akımının en az 2 lt/dk olması gerektiğini ve önceden renal disfonksiyonu olan hastalarda sevofluran kullanılmaması gerektiğini önermektedirler (52). Nefrotoksisite potansiyeli inorganik florid (F^-) artışıyla ilişkilidir. Sevofluran uygulaması sırasında serum florid konsantrasyonun 50 $\mu\text{mol/L}$ ' yi aşan hastalarda (yaklaşık %7 hasta) renal disfonksiyon sevofluran anestezisiyle klinik olarak anlamlı bulunmamıştır (41).

Sevofluranın Santral Sinir Sistemine Etkisi

İzofluran ve Desfluranda olduğu gibi sevofluran da normokapnide serebral kan akımı ve kafa içi basıncın artmasına neden olur, fakat bazı çalışmalar serebral kan

akımında azalma göstermişlerdir. Yüksek sevofluran konsantrasyonlarında serebral kan akımının otoregülasyonu bozulabilir. Serebral metabolik oksijen ihtiyacı azalır ve nöbet aktivitesi bildirilmemiştir (41,65).

Sevofluranın Nöromusküler Sisteme Etkisi

Sevofluran çocuklarda inhalasyon indüksiyonu sonrasında entübasyon için yeterli kas gevşekliği sağlar (41).

2.4.2. Desfluran

Desfluran da sevofluran gibi üçüncü kuşak inhale anestezi ilaçlarından biridir. (40). İlk 1960'lı yıllarda ABD' de sentez edilmiş, 1990' da kullanıma girmiştir (49). Günümüzde sık kullanılan modern inhale anestezi ajanlarından birisidir. Klinik kullanımda güvenli ve efektif anestezi sağlar. Aynı zamanda hızlı derlenme ve ekstübasyon sağlar. Bu sayede hasta hızlıca derlenme odasına transfer edilip hızlı hasta değişimine olanak sağlar. Koruyucu hava yolu refleksleri ve uyanıklığı hızlıca sağladığı için hastaların derlenme odasında kalış süresini de kısaltır (40).

Desfluranın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Desfluran metil-etil eter' dir. Berrak, keskin kokulu bir sıvıdır (49). Desfluranın kaynama sıcaklığı 23,5°C' dir; düşük olması nedeniyle özel bir vaporizatör sistemine ihtiyaç duymaktadır(66).

Desfluran, fizyolojik ve farmakolojik özellikleri itibariyle bu gruptaki diğer halojenlenmiş ilaçlara benzemektedir; fakat diğer halojenlenmiş ajanlardan ayıran özelliği kan ve dokudaki düşük çözünürlüğüdür (40). Alınım, distribüsyon ve eliminasyonu benzer ilaçlardan daha hızlıdır. Bu özelliği sayesinde anestezi derinliğinde hızlı değişimlere olanak verir ve anesteziden hızlı derlenme sağlar. MAK değeri nitroz oksit hariç diğer inhale anestezi ajanlardan daha yüksektir (MAK=%6, erişkinlerde) (40,41,66). Yağda çözünürlüğün düşük olması obez hastalarda ve uzun cerrahilerde fayda sağlar (40). Anesteziden uyanma ve oryantasyonun desfluran grubunda sevoflurandan daha kısa sürede olduğu gösterilmiştir (67).

Desfluranın Metabolizma ve Biyotransformasyonu

Desfluran minimal olarak metabolize olur (%0,02) ve inhale halojenlenmiş anestezikler arasında en az in vivo metabolizmaya sahiptir. Yine de sevofluran, desfluran ve izofluran gib tüm halojenlenmiş inhale anestezikler metabolik olarak hepatoselüler hasara neden olabilirler. Bildirilen ilişkili hepatik ve renal hasar vakası çok ciddi ama nadirdir (40).

Diğer halojenlenmiş ajanlarda olduğu gibi malign hipertermi riski vardır (66).

Desfluranın Solunum Sistemine Etkisi

1,5 MAK değerinde desfluran; doz bağımlı tidal volümde azalma, CO₂ yanıtında depresyon ve solunum hızı, ölü boşluk/tidal ventilasyon oranı ve intrapulmoner şant fraksiyonunda artışa yol açar (45,57). Yani yüksek konsantrasyonda kullanımı total respiratuar rezistansa yol açar (68). 1,24 MAK değeri altında ise, desfluranla solunum depresyonu izoflurandan azdır. Anestezi indüksiyonu için tek başına kullanıldığında; solunum yollarını irrite edici, sekresyonu artırıcı, öksürük ve laringospazmı tetikleyici özelliği vardır (49,66). Sevofluran gibi bronkodilatasyona yol açmaz; özellikle sigara içenlerde anlamlı bronkokonstriksiyona yol açar (49).

Desfluranın Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Desfluran; doz bağımlı olarak ortalama kan basıncı, sistemik vasküler dirençte azalma ve kalp hızı, pulmoner arteriyel ve santral venöz basınçta artışa neden olarak; kardiyovasküler depresyona yol açar. Yine de; 1-2 MAK değerinde kardiyak atım hacmi korunur (41,69). Perfüzyon basıncında anlamlı bir düşüş olmasına rağmen; mikst venöz oksihemoglobin saturasyonu, oksijen tüketimi, oksijen taşınması ve oksijen taşınması/tüketimi oranına dayanılarak doku perfüzyonunun yeterli olduğu ileri sürülmüştür (70). Fakat mikrosirkülasyon çalışmalarıyla bilinmektedir ki, bu yeterli bir kanıt değildir. Koroner arter bypass cerrahi geçiren hastalarda desfluran indüksiyonu, miyokardiyal iskemiye neden olabilir (66).

Tüm volatil ajanlar kardiyak depresyon yaparlar ve bu da miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır. Bu sayede iskemi sırasında miyokardiyal oksijen dengesi olumlu yönde etkilenebilir. Sevofluran ve desfluranın kardiyak cerrahide kardiyoprotektif

etkilerinin olduğunu, miyokardiyal iskemi ve mortaliteyi azalttığını gösterilmiştir (57,58). İlk kez Landoni ve ark.'larının 2007 yılında yayınladıkları randomize kontrollü çalışmaların meta analiz sonuçları kardiyak cerrahi geçiren hastalarda sevofluran ve desfluran kullanımı ile morbidite ve mortalite açısından daha iyi sonuçlarla elde edildiğini göstermişlerdir (57). 2009 yılında yine Landoni ve ark.'larının yayınladığı derlemede bu hipotez tekrar vurgulanmıştır (71). Amerikan Kalp Derneği kılavuzları da, miyokardiyal iskemi riski olan hastaların, kardiyak cerrahi dışı cerrahileri için genel anestezi idamesinde halojenlenmiş inhale anesteziklerin kullanımını önermektedir (59).

Desfluranın Renal Sisteme Etkisi

Bilinen nefrotoksik etkisi yoktur. Diğer anesteziklerde olduğu gibi kardiyak atım hacminde azalma, idrar çıkışı ve glomerüler filtrasyonunu azaltabilir (41).

Desfluranın Santral Sinir Sistemine Etkisi

Desfluran serebral vazodilatasyon, serebral kan hacmi ve kafa içi basınç artışına yol açabildiğinden; bu nedenle kafa içi basıncın artmış olduğu hastalarda dikkatli olunmalıdır. Serebral oksijen tüketimi azalır, serebral metabolizması deprese olur (41). Desfluran ile 1,5 MAK değerine kadar CO₂ reaktivitesi korunur. Yaşlılarda postoperatif konfüzyon, deliryum ve kognitif disfonksiyon insidansı düşüktür (40). Diğer halojenli ajanlarla karşılaştırıldığında beyne penetrasyonu ve eliminasyonu çok daha hızlı bir farmakokinetiğine sahiptir; postanestezik uyanma son derece hızlı olduğu için nöroanestezi için uygun bir ajandır (72).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grupları ve Uygulama

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun 27/02/2012 tarih ve 04-116-12 sayılı karar yazısı ile onay alındı. Hasta onamları alındıktan sonra çalışma 01/11/2012 ile 31/12/2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanelerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya onayı 18 yaş üstü ASA I-II olan 39 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılmaya onam vermeyen, tok, obstrüksif / restriktif akciğer hastalığı, kardiyak aritmisi, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği, ağız içi enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Ameliyathaneye gelen tüm hastalara rutin monitorizasyon (elektrokardiyogram-EKG, pulse oksimetre (SpO₂), non-invaziv kan basıncı, end-tidal CO₂, solunum sayısı) yapılmıştır. Sonrasında hastalara; propofol 2 mg/kg, fentanil 1 mcg/kg ve rokuronyum 0,6 mg/kg ile anestezi indüksiyonu uygulanmıştır. İdamede ise %50-50 O₂-N₂O içerisinde desfluran (D) ve sevofluran (S) inhalasyon anestezi gaz verilmiştir. Verilen inhalasyon anesteziğe göre hastalar 2 gruba ayrılmıştır:

GRUP I - Sevofluran grubu (n=20): İndüksiyondan operasyon sonuna dek %2 konsantrasyonunda (1 MAC) sevofluran uygulanmıştır.

GRUP II- Desfluran grubu (n=19): İndüksiyondan operasyon sonuna dek %6 konsantrasyonunda (1 MAC) desfluran uygulanmıştır.

Her hasta pozitif basınçlı ventilasyon modlarından biri olan Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) ile ventile edilerek tidal volüm (6-8 ml/kg) ve solunum frekansı (10-12/dk) end-tidal CO₂ düzeyini fizyolojik sınırlar düzeyinde tutacak şekilde ayarlanmıştır.

Değerlendirilen parametreler;

- I. **Demografik veriler ve klinik özellikler;** yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, yandaş hastalık varlığı, hastanın ilaç kullanıp kullanmadığı, anestezi süresi, cerrahi bölümü, verilen kristaloid ve kolloid mayi miktarı, kan

ürünü ve inotropik/vazodilatör ilaç kullanımı olup olmadığı kaydedilmiştir.

II. Laboratuvar parametreleri; preoperatif hemoglobin, hematokrit, kreatinin ve üre düzeyi kaydedilmiştir.

III. Hemodinamik parametreler; Kalp hızı (KH) ve ortalama arteriyel basınç (OAB); indüksiyon sonrası, operasyonun 2.saati ve operasyon sonu kaydedilmiştir. Operasyon boyunca da vital parametreler bazal değerlerinin %20 aralığında tutulması hedeflenmiştir.

IV. SDF verileri; SDF cihazı tarafından indüksiyon sonrası ve operasyonun 2.saatinde kaydedilmiştir:

- Küçük çaplı damarlarda mikrovasküler flow (akım) indeksi - MFIsm
- Küçük çaplı damarlarda total vasküler dansite - TVDsm
- Küçük çaplı damarlarda perfüze damar dansitesi - PVDsm
- Küçük çaplı damarlarda perfüze olan damar oranı - PPVsm
- Diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda mikrovasküler flow (akım) indeksi - MFIoth
- Diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda total vasküler dansite - TVDoth
- Diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda perfüze damar dansitesi - PVDoth
- Diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda perfüze olan damar oranı - PPVoth
- Tüm damarlarda mikrovasküler flow (akım) indeksi - MFIall
- Tüm damarlarda total vasküler dansite - TVDall
- Tüm damarlarda perfüze damar dansitesi - PVDall
- Tüm damarlarda perfüze olan damar oranı - PPVall

Oral sekresyon alındıktan sonra nazikçe SDF kamerası dilin yan tarafına yerleştirilerek sublingual bölgeden alınan görüntüler kaydedilmiştir. 5 farklı bölgeden alınan görüntüler AVA 3.1 (Automated-otomatikleştirilmiş Vasküler Analiz) programı kullanılarak analiz edilmiştir ve ortalaması alınarak her hasta için ayrı ayrı hesaplanmıştır. SDF görüntüleri tüm hastalardan aynı kişi tarafından kaydedilmiştir. Tüm görüntülerin analizi ise başka bir kişi tarafından kör olarak yapılmıştır.

3.2. İstatistiksel Yöntem;

İstatistiksel değerlendirmede veriler SPSS® 15.0 Windows programı kaydedilerek analiz yapıldı. p değerinin 0,05 değerinin altında olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Öncelikle parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediği analiz edildi. Parametrik verilerde zamanla grup içi anlamlı değişim olup olmadığı tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (one way ANOVA); nonparametrik verilerde zamanla grup içi anlamlı değişim olup olmadığı ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Parametrelerde zamanla değişimin gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (one way ANOVA) ve Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza 39 hasta dahil edilmiştir. Grupların yaş, vücut ağırlığı, yandaş hastalık varlığı, ilaç kullanım öyküsü ve anestezi süreleri Tablo 1' de belirtilmiştir ve bu özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri (Ortalama $\pm$ SD).

	Sevofluran (n=20)	Desfluran (n=19)	Toplam (n=39)	p değeri
Yaş (yıl)	47,95 $\pm$ 15,74	49,63 $\pm$ 14,52	48,77 $\pm$ 14,98	0,536
Kadın/Erkek	11 / 9	10 / 9	21 / 18	0,884
Vücut ağırlığı (kg)	71,65 $\pm$ 13,98	68,95 $\pm$ 18,21	70,33 $\pm$ 16,02	0,800
Yandaş hastalık (yok/var)	12/8	8/11	20/19	0,270
İlaç kullanımı (yok/var)	14/6	9/10	23/16	0,156
Anestezi süresi (dk)	138,50 $\pm$ 57,49	152,11 $\pm$ 81,77	145,13 $\pm$ 69,77	0,866

Çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat oldukları cerrahi bölüme göre dağılımı ise Tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların ameliyat oldukları cerrahi bölüme göre dağılımı

	Sevofluran (n=20)	Desfluran (n=19)
Genel cerrahi	8	3
Üroloji	4	3
Plastik cerrahi	3	4
Kadın doğum hastalıkları	1	6
Ortopedi	3	2
Damar cerrahisi	1	1
TOPLAM	20	19

Hastalara operasyon sırasında verilen mayi miktarları ve kan transfüzyonu yapılıp yapılmadığı ise Tablo 3' te özetlenmiştir. Sevofluran grubunda 1, desfluran grubunda 2 hastaya eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılmıştır. Diğer hastalarda ise replasman gerektirecek düzeyde kanama olmamıştır.

Tablo 3. Hastaların operasyon sırasında kullanılan mayi miktarları (Ortalama $\pm$ SD) ve kan transfüzyonu yapılan hasta sayısı

	Sevofluran (n=20)	Desfluran (n=19)	Toplam (n=39)
Kristaloid mayi miktarı (ml)	1550,00 $\pm$ 705,24	1765,79 $\pm$ 858,30	1655,13 $\pm$ 780,76
Kolloid mayi miktarı (ml)	282,50 $\pm$ 375,32	352,63 $\pm$ 367,225	316,67 $\pm$ 368,20
Kan transfüzyonu (var/yok)	1/19	2/17	3/36

Sevofluran grubunda yer alan hastaların 4'ünde izole hipertansiyon (HT), 1'inde izole diyabet (DM), 1'inde migren, 1'inde obezite ek hastalık olarak kaydedilmiştir. Yine sevofluran grubunda 1 hastada hem hipertansiyon hem diyabet mevcuttu. Sevofluran grubunda toplam 8 hasta yandaş hastalık kaydedilmiştir. Desfluran grubunda yer alan hastaların ise 3'ünde izole hipertansiyon, 1'inde izole diyabet, 1'inde izole hiperlipidemi (HL) ve 2'inde tiroid hastalığı ek hastalık olarak kaydedilmiştir. Bunun yanı sıra bu grupta 1 hastada hem hipertansiyon hem diyabet, 2 hastada hem diyabet hem koroner arter hastalığı ve 1 hastada hem hiperlipidemi hem koroner arter hastalığı olmak üzere toplam 4 hastada birden çok yandaş hastalık mevcuttu. Özetle Desfluran grubunda toplam 11 hastada yandaş hastalık kaydedilmiştir (Tablo 4). Bu yandaş hastalığa sahip hastalar ek hastalıklarına yönelik sevofluran grubunda antihipertansif ve antidiyabetik ilaçlar; desfluran grubunda ise antihipertansif, antidiyabetik ve antitiroid ilaçlar kullanılmaktadırlar.

Hastaların operasyonları sırasında vazodilatör ya da vazokonstriktör ilaç kullanımına ihtiyaç duyulmamıştır.

Tablo 4. Hastaların yandaş hastalıklarının gruplara göre dağılımı

	Sevofluran (n=20)	Desfluran (n=19)
İzole Hipertansiyon (HT)	4	3
İzole Diyabet (DM)	1	1
HT + DM	1	1
İzole Koroner arter hastalığı (KAH)	-	-
DM + KAH	-	2
İzole Hiperlipidemi	-	1
KAH + HL	-	1
Tiroid hastalığı	-	2
Migren	1	-
Obezite	1	-
Toplam	8	11

4.2. Hastaların Laboratuvar Verileri

Sevofluran ve Desfluran grubundaki hastaların operasyon öncesi hematokrit, hemoglobin, kreatinin ve kan üre azotu (BUN) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hastaların bu değerleri Tablo 4' te belirtilmiştir.

Tablo 5. Hastaların preoperatif laboratuvar değerleri veriler (Ortalama $\pm$ SD).

	Sevofluran (n=20)	Desfluran (n=19)	p değeri
Hematokrit (%)	40,01 $\pm$ 5,20	39,78 $\pm$ 3,33	0,870
Hemoglobin (gr/dl)	13,58 $\pm$ 1,94	13,51 $\pm$ 1,11	0,884
Kreatinin (mg/dl)	0,79 $\pm$ 0,15	0,92 $\pm$ 0,47	0,252
Kan üre azotu (mg/dl)	13,41 $\pm$ 4,52	17,83 $\pm$ 19,53	0,331

Hastaların intraoperatif izleminde sadece 3 hasta eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olmuştur. Bu hastaların transfüzyon sonrası Hb değerleri kontrol edilmiştir. Sevofluran grubunda hastanın Hb değeri 12,4 mg/dl' den 12,3 mg/dl' ye düşerken; Desfluran grubundaki hastalarda 14,4' ten 11,2'ye ve 11,9' dan 10,7 mg/dl' ye düşmüştür.

4.3. Hastanın Hemodinamik Verileri

4.3.1 Kalp Hızı Değerleri

Kalp hızı değerleri incelendiğinde her iki grupta da indüksiyon sonrası değerler ile karşılaştırıldığında intraoperatif 2.saatteki değerlerin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Sevofluran ve desfluran grupları kalp hızları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 6. Sevofluran ve desfluran gruplarındaki hastaların kalp hızı değerleri (Ortalama $\pm$ SD) (atım/dk)

	Sevofluran	Desfluran	P değeri**
İndüksiyon sonrası	82,45 $\pm$ 13,56	83,16 $\pm$ 12,58	0,867
İntraoperatif 2.saat	76,90 $\pm$ 11,83*	70,26 $\pm$ 11,83*	0,065
Operasyon sonu	77,90 $\pm$ 15,65	76,00 $\pm$ 12,21	0,676

* $p < 0.05$; İndüksiyon sonrası değer ile karşılaştırıldığında

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri

4.3.2 Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) Değerleri

Ortalama arteriyel basınç değerleri incelendiğinde her iki grupta da indüksiyon sonrası değerler ile karşılaştırıldığında intraoperatif 2.saat ve operasyon sonu değerler arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p > 0,05$). Sevofluran ve desfluran grupları ortalama arteriyel basınç değerleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 7. Sevofluran ve desfluran gruplarındaki hastaların ortalama arteriyel basınç değerleri (Ortalama $\pm$ SD) (mmHg)

	Sevofluran	Desfluran	P değeri**
İndüksiyon sonrası	89,25 $\pm$ 19,91	85,02 $\pm$ 10,81	0,418
İntraoperatif 2.saat	87,37 $\pm$ 13,25*	83,05 $\pm$ 10,18*	0,263
Operasyon sonu	86,85 $\pm$ 12,89*	87,09 $\pm$ 11,58*	0,952

* $p > 0.05$; İndüksiyon sonrası değer ile karşılaştırıldığında

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri

4.4. Hastaların SDF Verileri

4.4.1. Küçük çaplı damarlarda mikrovasküler flow (akım) indeksi – MFIs_m

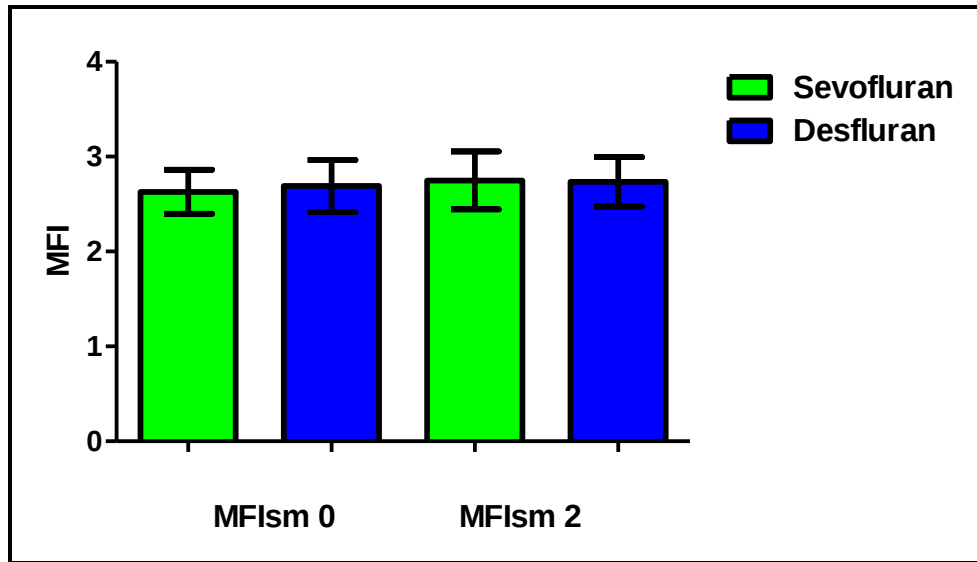
Sevofluran ve Desfluran grupları MFIs_m değerleri açısından değerlendirildiğinde 0.dk ve 2.saat değerlerinde grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki grupta da MFIs_m değerlerinde zamanla bir artış görülmüştür, fakat bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki gruptaki zamanla gerçekleşen değişim karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,436$).

Tablo 8. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki MFIs_m değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

	0.dk	2.saat	p değeri*
Sevofluran	2,63 $\pm$ 0,23	2,75 $\pm$ 0,31	0,092
Desfluran	2,69 $\pm$ 0,27	2,73 $\pm$ 0,26	0,561
p değeri**	0,477	0,863	

* p değeri: Ölçümlerin grup içi değişimin p değeri,

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri



Şekil 11. Sevofluran ve Desfluran gruplarında MFIs_m değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

4.4.2. Küçük çaplı damarlarda total vasküler dansite - TVDsm

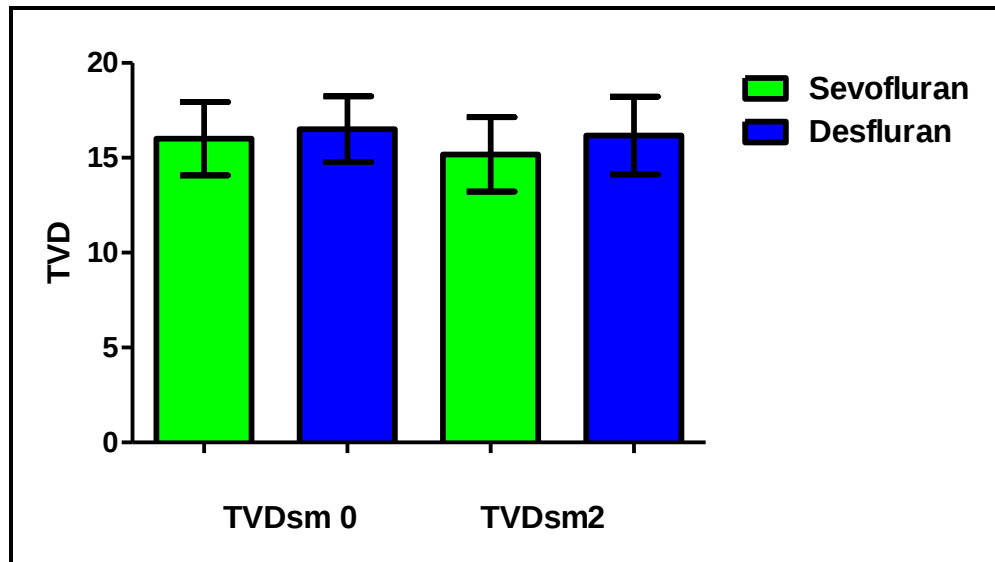
Sevofluran ve Desfluran grupları TVDsm değerleri açısından değerlendirildiğinde 0.dk ve 2.saat ölçümlerinde grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki grupta da TVDsm değerlerinde zamanla bir azalma görülmüştür, fakat bu azalma her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki gruptaki zamanla gerçekleşen değişim karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,444$).

Tablo 9. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki TVDsm değerleri (Ortalama $\pm$ SD) (mm/mm²).

	0.dk	2.saat	p değeri*
Sevofluran	16,01 $\pm$ 1,93	15,18 $\pm$ 1,96	0,07
Desfluran	16,51 $\pm$ 1,73	16,17 $\pm$ 2,05	0,465
p değeri**	0,399	0,130	

* p değeri: Ölçümlerin grup içi değişimin p değeri,

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri



Şekil 12. Sevofluran ve Desfluran gruplarında TVDsm değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

4.4.3. Küçük çaplı damarlarda perfüze damar dansitesi - PVDsm

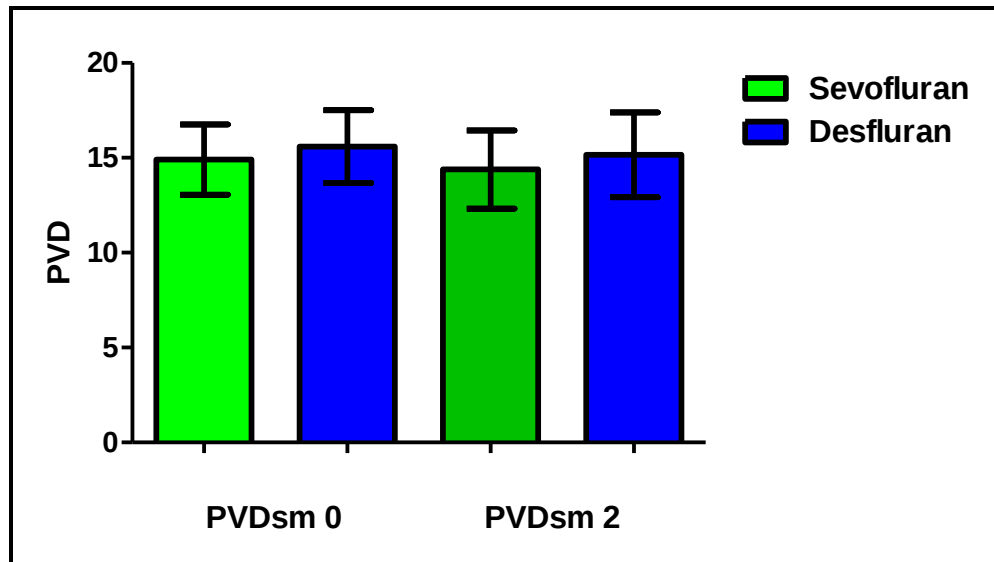
Sevofluran ve Desfluran grupları PVDsm değerleri açısından değerlendirildiğinde 0.dk ve 2.saat ölçümlerinde grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki grupta da PVDsm değerlerinde zamanla bir azalma görülmüştür, fakat bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki gruptaki zamanla gerçekleşen değişim karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,885$).

Tablo 10. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki PVDsm değerleri (Ortalama $\pm$ SD) (mm/mm²).

	0.dk	2.saat	p değeri*
Sevofluran	14,90 $\pm$ 1,85	14,38 $\pm$ 2,07	0,241
Desfluran	15,59 $\pm$ 1,91	15,16 $\pm$ 2,24	0,345
p değeri**	0,265	0,269	

* p değeri: Ölçümlerin grup içi değişimin p değeri,

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri



Şekil 13. Sevofluran ve Desfluran gruplarında PVDsm değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

4.4.4. Küçük çaplı damarlarda perfüze olan damar oranı - PPVsm

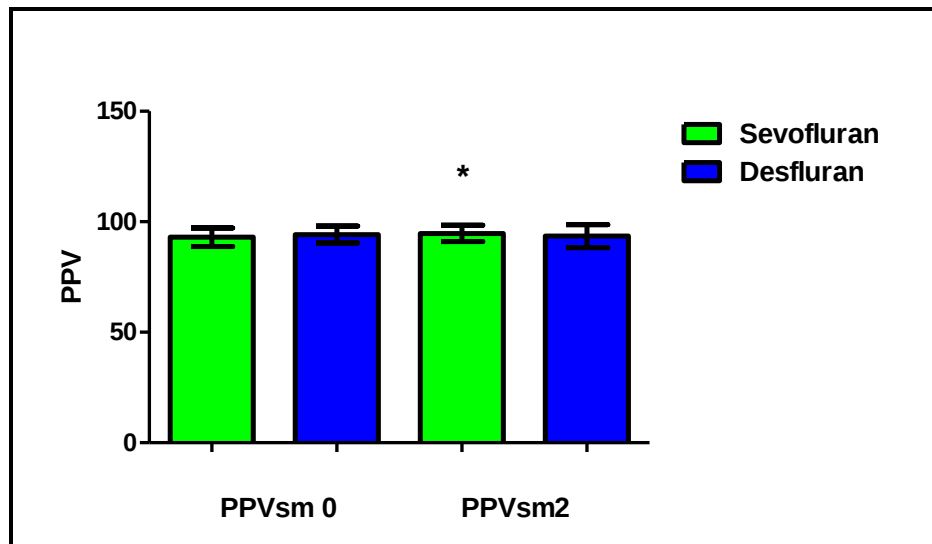
Sevofluran ve Desfluran grupları PPVsm değerleri açısından değerlendirildiğinde 0.dk ve 2.saat ölçümlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Sevofluran grubunun PPVsm 0.dk ve 2.saat değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p=0,036$). Desfluran grubunun 0.dk ve 2.saat değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki gruptaki zamanla gerçekleşen değişim karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,035$).

Tablo 11. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki PPVsm değerleri (Ortalama $\pm$ SD) (%).

	0.dk	2.saat	p değeri*
Sevofluran	93,05 $\pm$ 4,19	94,73 $\pm$ 3,65	0,036
Desfluran	94,24 $\pm$ 3,77	93,50 $\pm$ 5,20	0,358
p değeri**	0,361	0,398	

* p değeri: Ölçümlerin grup içi değişimin p değeri,

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri



* $p=0,036$, grup içi başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında

Şekil 14. Sevofluran ve Desfluran gruplarında PPVsm değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

4.4.5. Diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda mikrovasküler flow (akım) indeksi - MFloth

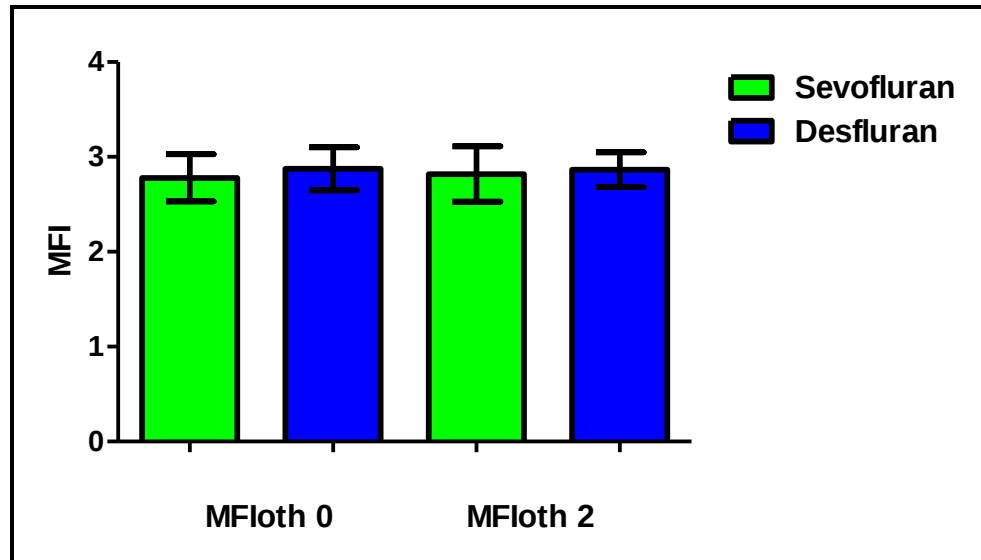
Sevofluran ve Desfluran grupları MFloth değerleri açısından değerlendirildiğinde 0.dk ve 2.saat değerlerinde grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p < 0,05$). Sevofluran grubunda MFloth değerlerinde zamanla bir artış görülürken; desfluran grubunda ise azalma görülmüştür. Her iki grupta da olan zamanla artış/azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Her iki gruptaki zamanla gerçekleşen değişim karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0,652$).

Tablo 12. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki MFloth değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

	0.dk	2.saat	p değeri*
Sevofluran	2,78 $\pm$ 0,25	2,82 $\pm$ 0,29	0,620
Desfluran	2,88 $\pm$ 0,23	2,86 $\pm$ 0,18	0,884
p değeri**	0,217	0,572	

* p değeri: Ölçümlerin grup içi değişimin p değeri,

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri



Şekil 15. Sevofluran ve Desfluran gruplarında MFloth değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

4.4.6. Diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda total vasküler dansite - TVDoth

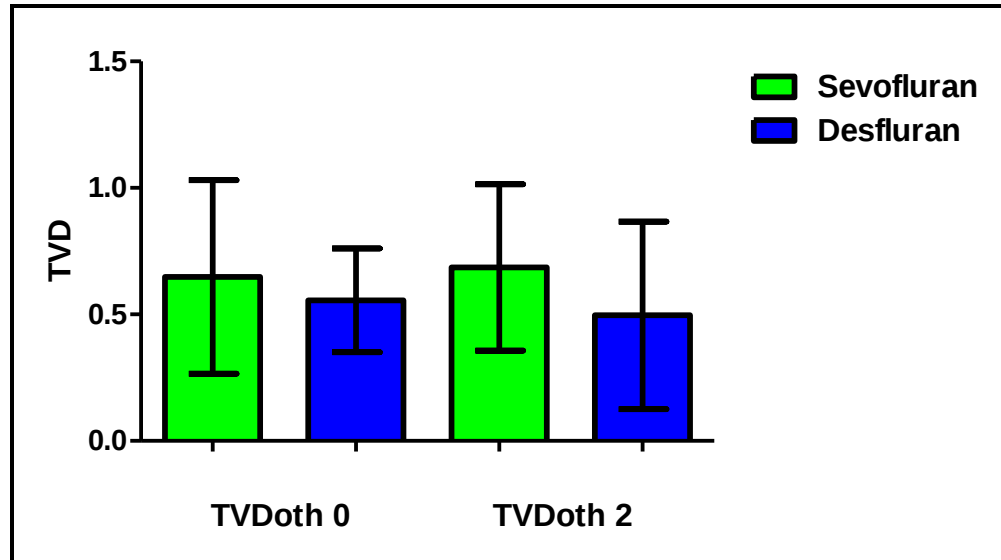
Sevofluran ve Desfluran grupları TVDoth değerleri açısından değerlendirildiğinde 0.dk ve 2.saat değerlerinde grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sevofluran grubunda TVDoth değerlerinde zamanla bir artış görülürken; Desfluran grubunda azalma görülmüştür. Fakat her iki grupta da zamanla gerçekleşen değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki gruptaki zamansal değişim karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,590$).

Tablo 13. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki TVDoth değerleri (Ortalama $\pm$ SD) (mm/mm^2).

	0.dk	2.saat	p değeri*
Sevofluran	$0,67 \pm 0,38$	$0,69 \pm 0,33$	0,848
Desfluran	$0,56 \pm 0,20$	$0,50 \pm 0,37$	0,568
p değeri**	0,277	0,104	

* p değeri: Ölçümlerin grup içi değişimin p değeri,

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri



Şekil 16. Sevofluran ve Desfluran gruplarında TVDoth değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

4.4.7. Diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda perfüze damar dansitesi - PVDoth

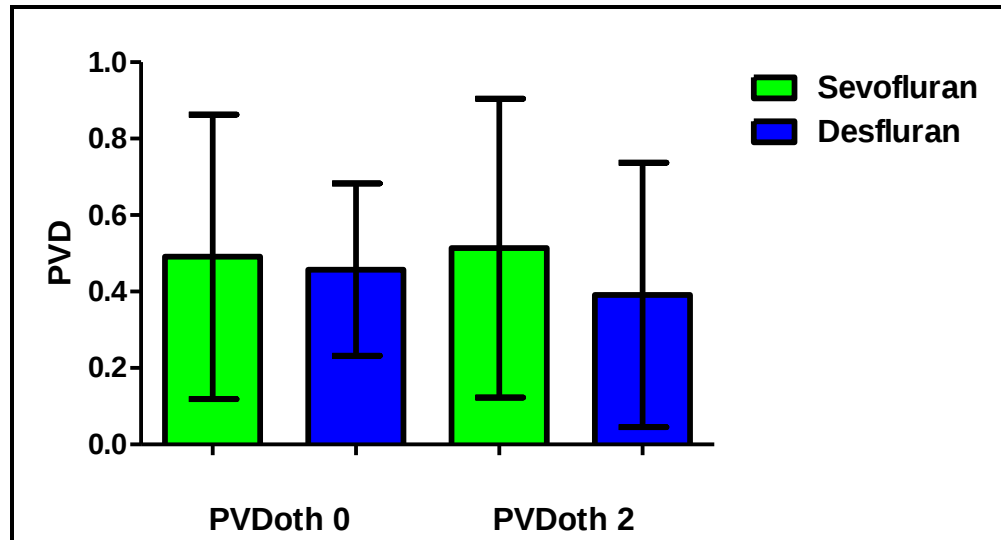
Sevofluran ve Desfluran grupları PVDoth değerleri açısından değerlendirildiğinde 0.dk ve 2.saat değerlerinde grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sevofluran grubunda PVDoth değerlerinde zamanla bir artış görülürken; Desfluran grubunda ise azalma görülmüştür. Fakat her iki grupta da zamanla gerçekleşen değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki gruptaki zamansal değişim karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,480$).

Tablo 14. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki PVDoth değerleri (Ortalama $\pm$ SD) (mm/mm^2).

	0.dk	2.saat	p değeri*
Sevofluran	$0,67 \pm 0,38$	$0,69 \pm 0,33$	0,848
Desfluran	$0,56 \pm 0,20$	$0,50 \pm 0,37$	0,568
p değeri**	0,277	0,104	

* p değeri: Ölçümlerin grup içi değişimin p değeri,

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri



Şekil 17. Sevofluran ve Desfluran gruplarında PPVoth değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

4.4.8. Diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda perfüze olan damar oranı - PPVoth

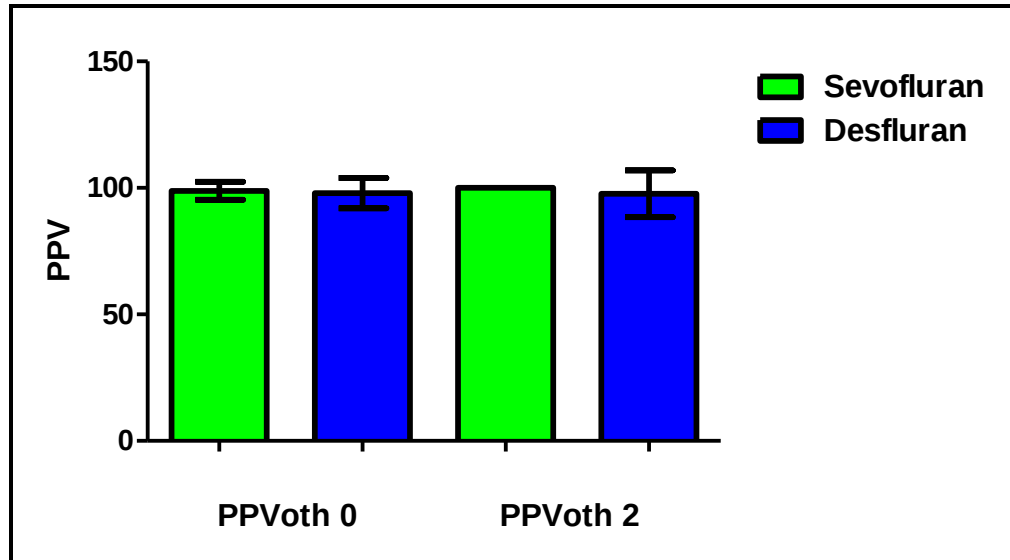
Sevofluran ve Desfluran grupları PPVoth değerleri açısından değerlendirildiğinde 0.dk ve 2.saat değerlerinde grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sevofluran grubunda PPVoth değerlerinde zamanla bir artış görülürken; Desfluran grubunda azalma görülmüştür. Fakat her iki grupta da zamanla gerçekleşen değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki gruptaki zamansal değişim karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,817$).

Tablo 15. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki PPVoth değerleri (Ortalama $\pm$ SD) (%).

	0.dk	2.saat	p değeri*
Sevofluran	99,41 $\pm$ 2,55	100,0 $\pm$ 0,0	0,317
Desfluran	97,96 $\pm$ 5,97	97,71 $\pm$ 9,26	1,00
p değeri**	0,792	0,583	

* p değeri: Ölçümlerin grup içi değişimin p değeri,

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri



Şekil 18. Sevofluran ve Desfluran gruplarında PPVoth değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

4.4.9. Tüm damarlarda mikrovasküler flow (akım) indeksi - MFIall

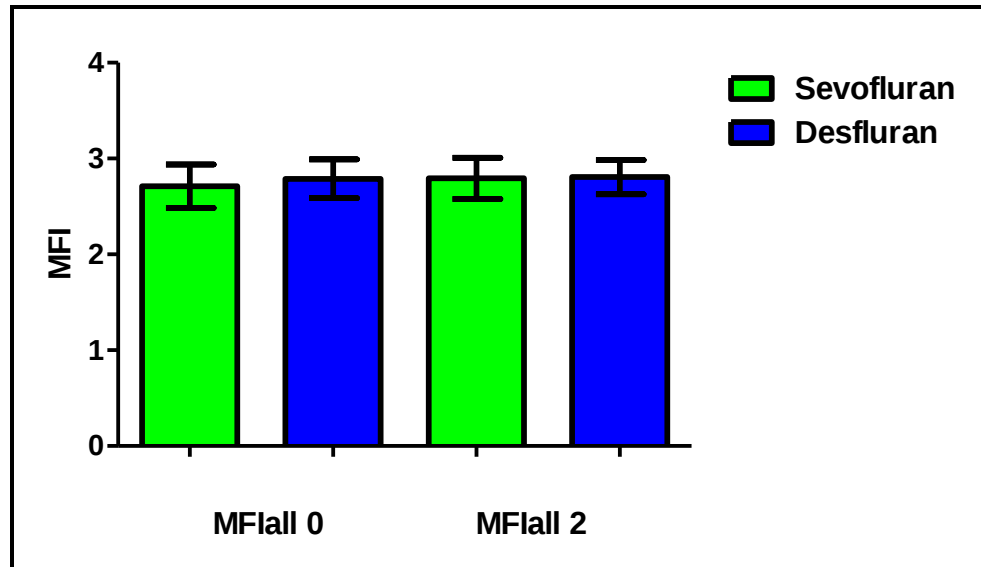
Sevofluran ve Desfluran grupları MFIall değerleri açısından değerlendirildiğinde 0.dk ve 2.saat değerlerinde grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Her iki grupta da MFIall değerlerinde zamanla bir artış görülmüştür, fakat bu artış her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki gruptaki zamanla gerçekleşen artış karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,491$).

Tablo 16. Sevofluran ve Desluran gruplarındaki MFIall değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

	0.dk	2.saat	p değeri*
Sevofluran	2,71 $\pm$ 0,27	2,79 $\pm$ 0,21	0,202
Desfluran	2,79 $\pm$ 0,20	2,81 $\pm$ 0,18	0,771
p değeri**	0,271	0,811	

* p değeri: Ölçümlerin grup içi değişimin p değeri,

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri



Şekil 19. Sevofluran ve Desfluran gruplarında MFIall değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

4.4.10. Tüm damarlarda total vasküler dansite - TVDall

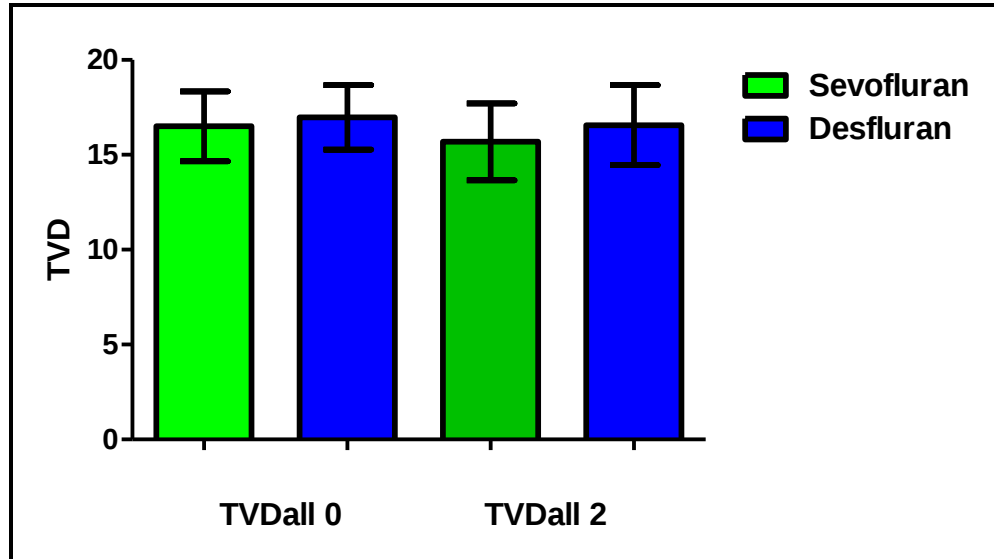
Sevofluran ve Desfluran grupları TVDall değerleri açısından değerlendirildiğinde 0.dk ve 2.saat değerlerinde grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki grupta da TVDall değerlerinde zamanla bir azalma görülmüştür, fakat bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki gruptaki zamanla gerçekleşen değişim karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,513$).

Tablo 17. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki TVDall değerleri (Ortalama $\pm$ SD) (mm/mm²).

	0.dk	2.saat	p değeri*
Sevofluran	16,50 $\pm$ 1,84	15,69 $\pm$ 2,03	0,066
Desfluran	16,97 $\pm$ 1,70	16,57 $\pm$ 2,24	0,345
p değeri**	0,413	0,192	

* p değeri: Ölçümlerin grup içi değişimin p değeri,

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri



Şekil 20. Sevofluran ve Desfluran gruplarında TVDall değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

4.4.11. Tüm damarlarda perfüze damar dansitesi - PVDall

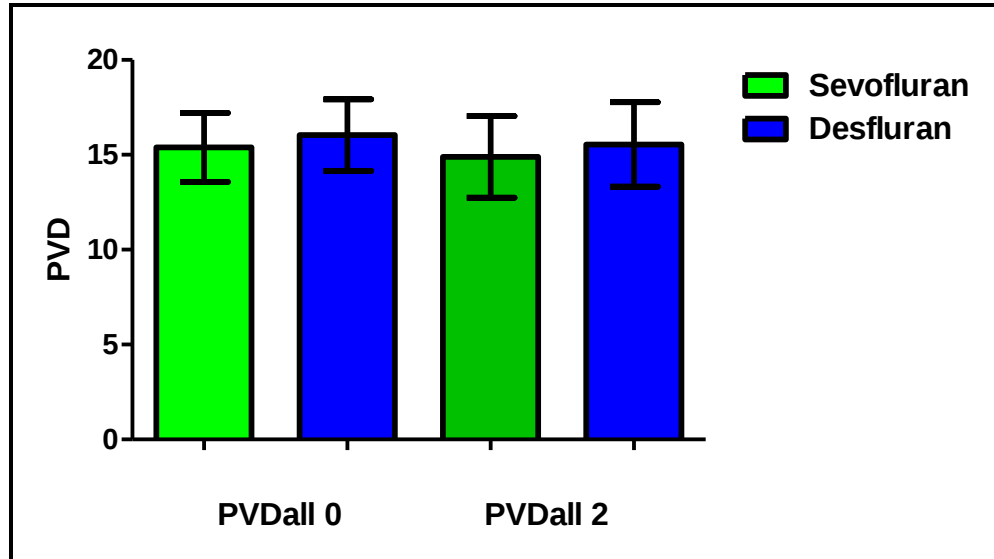
Sevofluran ve Desfluran grupları PVDall değerleri açısından değerlendirildiğinde 0.dk ve 2.saat değerlerinde grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki grupta da PVDall değerlerinde zamanla bir azalma görülmüştür, fakat bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki gruptaki zamanla gerçekleşen değişim karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=1,00$).

Tablo 18. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki PVDall değerleri (Ortalama $\pm$ SD) (mm/mm²).

	0.dk	2.saat	p değeri*
Sevofluran	15,39 $\pm$ 1,81	14,90 $\pm$ 2,15	0,243
Desfluran	16,04 $\pm$ 1,89	15,55 $\pm$ 2,23	0,255
p değeri**	0,278	0,359	

* p değeri: Ölçümlerin grup içi değişimin p değeri,

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri



Şekil 21. Sevofluran ve Desfluran gruplarında PVDall değerleri (Ortalama $\pm$ SD).

4.4.12. Tüm damarlarda perfüze olan damar oranı - PPVall

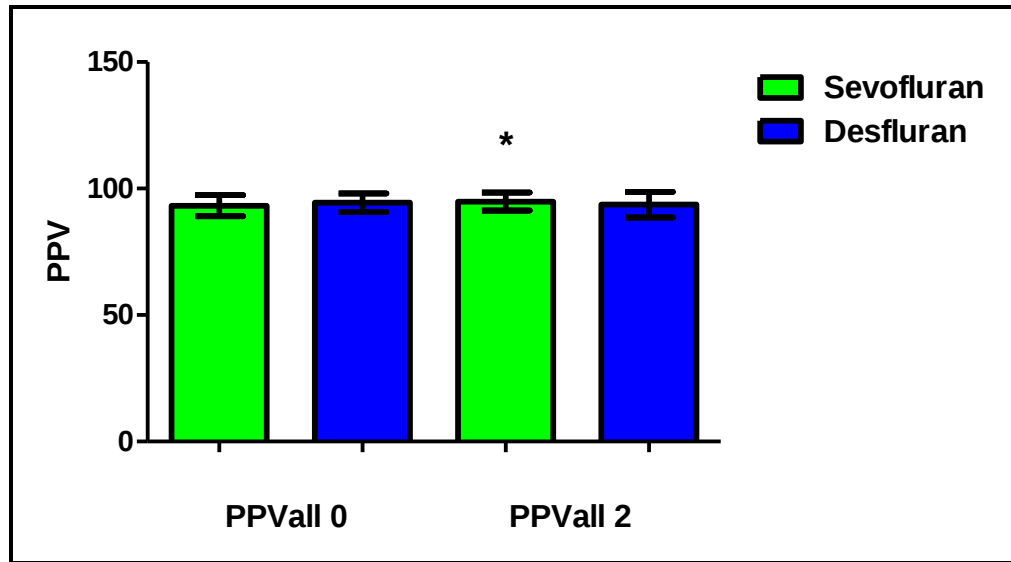
Sevofluran ve Desfluran grupları PPVall değerleri açısından değerlendirildiğinde 0.dk ve 2.saat değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Sevofluran grubunun PPVall 0.dk ve 2.saat değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p=0,037$). Desfluran grubunda ise zamanla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma izlenmiştir ($p>0,05$). Her iki gruptaki zamanla gerçekleşen değişim karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,035$).

Tablo 19. Sevofluran ve Desfluran gruplarındaki PPVall değerleri (Ortalama $\pm$ SD) (%).

	0.dk	2.saat	p değeri*
Sevofluran	93,23 $\pm$ 4,16	94,87 $\pm$ 3,55	0,037
Desfluran	94,39 $\pm$ 3,65	93,65 $\pm$ 5,10	0,345
p değeri**	0,361	0,389	

* p değeri: Ölçümlerin grup içi değişimin p değeri,

** p değeri: Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasının p değeri



* $p=0,037$, grup içi başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında

Şekil 22. Sevofluran ve Desfluran gruplarında PPVall değerleri (Ortalama $\pm$ SD).

Her iki grubun küçük çaplı damarlardaki SDF verileri özetlenecek olursa;

Tablo 20. Sevofluran grubundaki SDF verileri (Ortalama $\pm$ SD)

	MFI sm	TVD sm (mm/mm²)	PVD sm (mm/mm²)	PPV sm (%)
0.dk	2,63 $\pm$ 0,23	16,01 $\pm$ 1,93	14,90 $\pm$ 1,85	93,05 $\pm$ 4,19
2.saat	2,75 $\pm$ 0,31	15,18 $\pm$ 1,96	14,38 $\pm$ 2,07	94,73 $\pm$ 3,65
p değeri	0,092	0,07	0,241	0,036*

*p<0,05 bazal değerle karşılaştırıldığında (grup içi)

Sevofluran grubunun küçük çaplı damarlardaki SDF verileri değerlendirildiğinde MFI ve PPV değerleri zamanla artarken; TVD ve PVD değerleri zamanla azalmıştır. Sadece PPV değerlerindeki artma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0,05).

Tablo 21. Desfluran grubundaki SDF verileri (Ortalama $\pm$ SD)

	MFI sm	TVD sm (mm/mm²)	PVD sm (mm/mm²)	PPV sm (%)
0.dk	2,69 $\pm$ 0,27	16,51 $\pm$ 1,73	15,59 $\pm$ 1,91	94,24 $\pm$ 3,77
2.saat	2,73 $\pm$ 0,26	16,17 $\pm$ 2,05	15,16 $\pm$ 2,24	93,50 $\pm$ 5,20
p değeri	0,561	0,465	0,345	0,358

Desfluran grubunun küçük çaplı damarlardaki SDF verileri değerlendirildiğinde MFI değerler zamanla artarken; TVD, PVD ve PPV değerlerinde azalma gözlenmiştir. Fakat bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Mikrosirkülasyon yeterli doku oksijenizasyonu ve dolayısıyla organ fonksiyonu için gerekli temel parçadır. Hipertansiyon, diyabet, sepsis veya çoklu organ yetmezliği gibi birçok akut ve kronik hastalığın patogeneğinde mikrosirkülasyon kritik bir öneme sahiptir.

Klinikte mikrovasküler kan akımındaki değişiklerin izlenmesi, hastaların takip ve tedavi süreçlerinin incelenmesinde yeni bir bakış açısı vermektedir. Günümüzde geliştirilen yeni yöntemler birçok hastalıkta mikrosirkülasyonu değerlendirme fırsatı sağlamasına karşın, literatüre bakıldığında sepsis, şok, kardiyak cerrahi gibi durumların dışında mikrosirkülasyon ile ilgili çalışma çok az sayıdadır. Cerrahi ve anestezinin de vücudun çeşitli bölgelerine olan kan akımını etkilediği bilinmektedir, bu da postoperatif dönemde organ disfonksiyonun gelişmesinde önemli rol oynamaktadır.

Çalışmamız sevofluran ve desfluran inhalasyon ajanlarının ASA I-II hastalarda kardiyak dışı cerrahilerde mikrosirkülasyona olası etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Her iki grubun da mikrosirkülasyonu etkileyebilecek demografik, laboratuvar ve hemodinamik verileri benzerdi. Mikrosirkülasyon görüntülerinin analiziyle elde edilen parametreler arasında mikrosirkülasyonun fonksiyonelliğini tanımlayan iki temel parametre vardır: fonksiyonel kapiller dansite (FKD) ve mikrosirkulatuar akım. Çalışmamızın gruplarını değerlendirecek olursak sevofluran grubunda FKD değeri küçük çaplı damarlarda % 2,81 oranında azalırken diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda % 39,84 oranında artmıştır. Desfluran grubunda ise FKD değeri küçük çaplı damarlarda % 2,37 oranında azalırken diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda % 26,92 oranında artmıştır. FKD değişimleri ve ölçümleri arasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. MFI ölçümlerini değerlendirecek olursak sevofluran grubunda MFI değeri küçük çaplı damarlarda % 5,13 oranında, diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda % 2,55 artmıştır. Desfluran grubunda ise küçük çaplı damarlarda % 2,12 oranında, diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda % 0,19 oranında artmıştır. FKD ile aynı şekilde MFI değişimleri ve ölçümleri arasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızın sonucunda her iki grupta mikrosirkülasyonun sevofluran ve desfluran uygulamasına bağlı anlamlı değişmediği sonucuna varılmıştır.

Literatüre bakıldığında mikrosirkülasyon ve cerrahi ilişkili araştırmalar çoğunlukla kardiyak cerrahi ile ilgilidir. Kardiyak cerrahi anlamlı mikrosirkülatuar değişimlerin olduğu bir cerrahi türüdür. Bu değişimler özellikle koroner bypass grefti sırasında olmaktadır. Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasındaki sistemik oksijen sunumu vücut ısısı, hematokrit, sistemik kan akımı ve arteriyel perfüzyon basıncı olmak üzere 4 faktöre bağımlı düzenlenmektedir (9). Ortalama arteriyel kan basıncının 80 mmHg civarında tutulmasının yanı sıra pompa akımı, anestezi ajanları, vazodilatör ilaçlar mikrosirkülasyonu etkilemektedir. Bauer A ve ark.ları (2007) açık kalp cerrahisinde fonksiyonel kapiller dansitenin KPB sırasında azaldığını göstermişler ama bu azalmanın başka faktörlere de bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Anestezi ajanının etkisinden hiç bahsetmemişlerdir (28). Uil ve ark.ları 2008 yılında elektif koroner bypass cerrahisi geçiren hastalarda ameliyat öncesi-sırası-sonrası sublingual mikrosirkülasyon değişimlerini araştırmıştır. Sonuç olarak kan basıncı değişimlerinden bağımsız olarak pompa döneminde mikrovasküler kan akımında özellikle diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda azalma saptamışlardır. Bu değişimin yoğun bakımda normale dönmüştür. Çalışmada anestezi ajanı olarak sevofluran kullanılmıştır ve bu mikrosirkülasyondaki bozulma pompaya bağlanmıştır (73).

De Backer ve ark.ları 2009 yılında KPB kullanılan ve kullanılmayan kardiyak cerrahi hastalarını tiroidektomi hastalarıyla mikrosirkülasyon yönünden karşılaştırdıkları bir çalışma yayınlamışlardır. Çalışma sonucunda kardiyak cerrahide mikrosirkülasyon değişiminin olduğunu ve bunun KPB kullanımına bağlı olmadığı sonucuna varmışlardır. Anestezinin bu değişime geçici de olsa katkıda bulunduğunu tespit etmişlerdir. Tiroidektomi grubunda mikrosirkülasyondaki bozulma hızla düzelirken; kardiyak cerrahi gruplarında ise ilk gün boyunca devam etmiştir. Kardiyak cerrahi geçiren hastalardaki mikrosirkülasyon değişiklikleri şiddeti serum laktat düzeyiyle korele bulunmuştur (26). Bu çalışma sırasında anestezi idamesinde inhale ajanların yerine propofol ve remifentanil kombinasyonu kullanılmıştır. Bu ajanların mikrosirkülasyonda oluşturduğu bozulmanın geçici olduğu gözlenmiştir.

Maier ve ark.ları (2009) KPB sırasında perfüzyon basıncını yükseltmek için vazokonstriktör olan fenilefrin infüzyonu kullanmışlar ve bunun sublingual mikrosirkülatuar kan akımını azalttığını bulmuşlardır (74). Bizim çalışmamızda her iki

grupta da hemodinamik veriler bazal değerinin %20 aralığında tutulmuş ve herhangi vazokonstriktör ilaç kullanımına gerek duyulmamıştır.

Daha önce kliniğimizde gerçekleştirilen ve Özaslan ve ark.ları 2010 yılında yayınladıkları çalışmada, Koroner arter bypass grefti (KABG) cerrahisinde sevofluran, izofluran ve desfluranın mikrosirkülasyon üzerine olan etkilerinden bahsetmişlerdir. Mikrosirkülasyon değişminin en çok KPB döneminde olduğunu vurgulamışlardır. Sevofluranın pompa sırasında mikrosirkülasyonu negatif yönde etkiledikleri sonucuna varmışlardır. İzofluran ise makrovasküler değişiklikleri daha belirgin etkilerken mikrosirkülasyonda dansiteyi azaltmış ve perfüze olan damar akımı ve oranını artırmıştır. İzofluran bu hasta grubunda mikrosirkülasyonu koruyucu etkili olmuştur. Desfluran grubunda ise anestezi süresince mikrosirkülasyon değerlerinin stabil kaldığı gözlenmiştir. Her üç grupta da mikrosirkülasyon değerleri 24.saatte normalde dönmüştür; bu üç inhalasyon ajanının da mikrosirkülasyona olan etkilerinin geçici olduğunu vurgulamışlardır (9). Bizim alışmamızda sevofluran grubunda mikrovasküler kan akımında istatistiksel olarak anlamlı değişme gözlenmemiştir ve bunun yanısıra pompa kullanımı yoktur. Sevofluran grubunda küçük ve diğer (orta ve büyük çaplı) damarlarda zaman için MFI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir.

Literatürde anestezi ajanlarının mikrosirkülasyona olan etkilerini inceleyen çalışmalara bakarsak; bunlardan biri olan Blasi ve ark.'larının 2008 yılında yapmış olduğu maksillofasial cerrahi geçiren sağlıklı hastalarda Sevofluran + remifentanil ve propofol + remifentanilin kas mikrosirkülasyonuna etkilerini Near-infrared spektroskopisi (NIRS) ile karşılaştırdığı çalışmadır. Nonkardiyak cerrahide anestezi sırasında Sevofluran + remifentanil kullanımı mikrovasküler komplians ve kas oksijen tüketimini azaltarak; propofol + remifentanil kullanımının ise kas kan akımını artırarak kas mikrosirkülasyonunu anlamlı derecede artırmıştır. Bizim alışmamızda ise desfluran ve sevofluranın mikrosirkülasyonu anlamlı derecede etkilemediğini gösterdi. Farklı olarak bizim alışmamızda SDF metodunu kullanılmıştır ve bu metod daha hassas ve yeni bir tekniktir. Ayrıca Blasi ve ark.larının kullandıkları sevofluran MAK oranı yüksektir ve sevofluranın doz bağımlı kardiyak depresyon etkisi mevcuttur; hastaların hemodinamik bilgilerine bakıldığında ise anestezi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (8). Bizim alışmamızda ise

hastaların hemodinamik verileri incelendiğinde her iki grupta da ortalama kan basınçları açısından 2. saatte düşüş saptanmış ama iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Landsverk ve ark.larının SDF' ten farklı bir yöntem olarak laser doppler yöntemiyle cilt mikrosirkülasyonunu araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada genel anestezinin cilt kan akımında azalmaya yol açtığını bulmuşlardır (75). Fakat bu çalışmada anestezi idamesinde inhalasyon ajanı kullanılmamıştır ve anestezi ilaç kombinasyon halinde kullanılmıştır. Anestezi indüksiyonunda propofol, fentanil ve midazolam; idamesinde ise hedef kontrollü propofol infüzyonu kullanmışlardır. Mikrosirkülasyon üzerine olan bu etkinin propofole bağlı olduğu anlaşılmaktadır.

Koch ve ark.ları ise propofolun insan mikrosirkülasyonu üzerine etkilerini oosit toplanması işlemi sırasında ASA I kadınlar üzerinde araştırmışlardır. Çalışmaları sırasında SDF cihazını kullanmışlardır ve propofol infüzyonunun küçük damarlardaki kapiller dansiteyi yani kapiller kan akımını istatistiksel anlamlı olarak azalttığını bulmuşlardır. Fakat bu çalışmada hastaların ortalama arteriyel basıncı da azalmıştır (76). Propofole bağlı tanımlanan bu mikrosirküler değişiklik 3 saat sonra normale dönmüştür. Biz çalışmamızda sadece anestezi indüksiyonu sırasında propofol kullandık ve hemodinamik açıdan değişiklik oluşmadı.

Daha önce de bahsettiğimiz gibi yapılan mikrosirkülasyon çalışmaları genelde sepsis ve septik şok hastalarında gerçekleştirilmiştir. Çünkü mikrosirkülasyon değişimleri yoğun bakım hastalarında özellikle sepsis ve septik şokta organ yetmezliği gelişiminde önemli rol almaktadır. Literatürdeki birçok çalışma sepsis hastalarında mikrosirkülasyonun bozulduğu gösterilmiştir. Bu konuda özellikle De Backer ve ark.larının birçok çalışması bulunmaktadır. De Backer ve ark.larının 2002 yılında yaptıkları çalışmada 50 ağır sepsis hastası; 10 sağlıklı gönüllü, 16 kardiyak cerrahi öncesi hasta ve 10 sepsis olmayan yoğun bakım hastayla karşılaştırılmıştır. Sepsiste mikrovasküler kan akımı ve damar yoğunluğu değişimin daha sık ve ciddi olduğunu ve bu durumu mortaliteyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (27). Bunun yanı sıra sepsiste arteriyel kan basıncı ile mikrovasküler perfüzyon arasında ilişki olmadığı kanısına varmışlardır. Sakr ve ark.ları septik şokta yoğun bakım hastalarında günlük mikrosirkülasyon takipleri sonucunda mortalite grubunda kalıcı mikrosirkülasyon değişikliklerinin geliştiğine işaret etmişlerdir. Bunun global hemodinamik ve

oksijenizasyon parametrelerinden daha değerli olduğunu öne sürmüşlerdir (19). Trzeciak ve ark.ları da akım skoru, akım heterojenite indeksi ve kapiller dansite gibi erken mikrosirkülatuar perfüzyon indekslerinin ciddi sepsis ve septik şok mortalite grubunda global kardiyovasküler disfonksiyonla beraber daha belirgin bozulduğunu belirtmişlerdir (22). Mikrosirkülasyon değişiklikleri bozulma düzeyinin organ disfonksiyonu ve mortaliteyle ilişkili olduğunu De Backer ve ark.ları yaptıkları son çalışmada da vurgulamışlardır. Mikrosirkülasyondaki bozulmada endotel disfonksiyonu, endotel hücreleri arasındaki iletişim bozulması, glikokaliks değişimi ve endotel hücreleri ile dolaşımdaki hücreler arasındaki etkileşimin bozulması gibi birçok mekanizmanın rol oynadığını ve mikrosirkülasyon odaklı tedavinin hala araştırıldığını belirtmişlerdir (77). Sepsisin yanı sıra kalp yetmezlikli hastalarda araştırma yapan De Backer ve ark.ları akut ciddi kalp yetmezlikli hastalarda mikrovasküler kan akımı değişikliğinin sık ve mortaliteyle bağımlı olduğunu bulmuşlardır (24).

Mikrosirkülasyonla ilgili olup farklı bir alanda gerçekleştirilen bir başka çalışma ise Martin ve ark.larına aittir. Martin ve ark.ları 2009 yılında Himalayalara tırmanan 12 gönüllüde yaptıkları çalışmada yükseklerle çıkıldıkça MFI' de azalma saptamışlardır. Bu durumu hematokrit artışına bağlamışlardır (78).

Görüntüleme tekniğiyle ilgili sınırlamalar çalışma sonuçlarını etkilemektedir. Preoperatif dönemde çalışmayla ilgili detaylı bilgilendirme sonrasında hastadan preoperatif dönemde görüntü alma çalışmalarımızın başarısız olması sonucunda ilk ölçümü hastanın indüksiyonu sonrasında uygulamaya karar verdik. Bu uygulama yeterli ve uygun görüntü almamıza olanak sağladı. Bunun yanı sıra kişiler arası farklılıkların önüne geçebilmek için hastalardan görüntü alınması ve görüntülerin analizi aynı bir kişi tarafından gerçekleştirildi.

Çalışmamızın kısıtlılığı çalışmamızın küçük bir grup üzerinde gerçekleştirilmiş olmasıdır. Operasyon süresi kısadır ve biz 2. saatteki değişimleri karşılaştırdık. Daha uzun süreli cerrahi sırasında daha farklı değişimler olabilir. Operasyon tipleri açısından da majör olmayan cerrahileri çalışmaya dahil ettik ama farklı operasyonların mikrosirkülasyona etkisi olabilir mi halen bilinmemektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda genel durumu daha kötü ve organ yetmezliği riski yüksek olan ASA III-IV hastalarda bu inhale anestezi ajanlarının mikrosirkülasyon

üzerine etkileri ve farklı cerrahi tiplerinde anestezi ajanların mikrosirkülasyona etkilerinin araştırılması önerilmektedir. Bu çalışma bize özellikle riskli hastalarda organ yetmezliğini önlemede hangi inhale anestezi ajanı seçmemiz konusunda yardımcı olacaktır.

Bunun yanı sıra mikrovasküler dansite ve perfüzyonun hızlı ve tamamen otomatik bir metotla değerlendirilmesi için biyomedikal çalışmalar halen devam etmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda ASA I-II hastalarda kardiyak cerrahi dışındaki operasyonlarda sevofluran ve desfluran isimli inhalasyon ajanlarının mikrosirkülasyona etkilerini sidestream dark field görüntüleme tekniğini kullanarak sublingual bölgeden yaptığımız ölçümlerle ile saptadık.

SDF değişkenleri özetlenmek istendiğinde;

- Sevofluran grubunun küçük çaplı damarlardaki SDF verileri değerlendirildiğinde MFI ve PPV değerleri zamanla artarken; TVD ve PVD değerleri zamanla azalmıştır. Sadece PPV değerlerinde artma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- Desfluran grubunun küçük çaplı damarlardaki SDF verileri değerlendirildiğinde MFI değerleri zamanla artarken; TVD, PVD ve PPV değerlerinde azalma gözlenmiştir. Fakat bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Özetle; iki ajan karşılaştırıldığında kardiyak cerrahi dışı cerrahilerde ASA I-II hastalarda sevofluran ve desfluran anestezisi ile mikrosirkülasyonun anlamlı derece değişmediği kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Bohlen, H.G. (2009) The microcirculation and the lymphatic system. R. Rhoades & D. R. Bell (Ed.). Medical physiology : principles for clinical medicine (3rd bs., s. 262-275). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
2. Donati, A., Domizi, R., Damiani, E., Adrario, E., Pelaia, P., Ince, C. (2013) From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit Care Res Pract*, 2013, 892710.
3. Ince, C. (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*, 9 Suppl 4, S13-19.
4. De Backer, D., Donadello, K., Cortes, D.O. (2012) Monitoring the microcirculation. *J Clin Monit Comput*, 26 (5), 361-366.
5. Brookes, Z.L., Brown, N.J., Reilly, C.S. (2000) Intravenous anaesthesia and the rat microcirculation: the dorsal microcirculatory chamber. *Br J Anaesth*, 85 (6), 901-903.
6. Schumacher, J., Porksen, M., Klotz, K.F. (2001) Effects of isoflurane, enflurane, and halothane on skeletal muscle microcirculation in the endotoxemic rat. *J Crit Care*, 16 (1), 1-7.
7. Lamblin, V., Favory, R., Boulo, M., Mathieu, D. (2006) Microcirculatory alterations induced by sedation in intensive care patients. Effects of midazolam alone and in association with sufentanil. *Crit Care*, 10 (6), R176.
8. De Blasi, R.A., Palmisani, S., Boezi, M., Arcioni, R., Collini, S., Troisi, F. ve diğ erleri. (2008) Effects of remifentanil-based general anaesthesia with propofol or sevoflurane on muscle microcirculation as assessed by near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth*, 101 (2), 171-177.
9. Ozarslan, N.G., Ayhan, B., Kanbak, M., Celebioglu, B., Demircin, M., Ince, C. ve diğ erleri. (2012) Comparison of the effects of sevoflurane, isoflurane, and desflurane on microcirculation in coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 26 (5), 791-798.
10. Guyton, A.C., Hall, J.E. (2006). Textbook of medical physiology (11 bs.). Philadelphia: Elsevier Saunders.
11. den Uil, C.A., Klijn, E., Lagrand, W.K., Brugts, J.J., Ince, C., Spronk, P.E. ve diğ erleri. (2008) The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 51 (2), 161-170.
12. Koller, A., Kaley, G. (1991) Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation. *Am J Physiol*, 260 (3 Pt 2), H862-868.
13. Hainsworth, R. (1986) Vascular capacitance: its control and importance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 105, 101-173.

14. Tyml, K., Ellis, C.G., Safranyos, R.G., Fraser, S., Groom, A.C. (1981) Temporal and spatial distributions of red cell velocity in capillaries of resting skeletal muscle, including estimates of red cell transit times. *Microvasc Res*, 22 (1), 14-31.
15. Ellis, C.G., Wrigley, S.M., Groom, A.C. (1994) Heterogeneity of red blood cell perfusion in capillary networks supplied by a single arteriole in resting skeletal muscle. *Circ Res*, 75 (2), 357-368.
16. Vallet, B. (2002) Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med*, 30 (5 Suppl), S229-234.
17. Dan M. J. Milstein, R.B., Can Ince. (2012) Sidestream dark field (SDF) video microscopy for clinical imaging of the microcirculation. M. J. Leahy (Ed.). Microcirculation imaging (s. 32-52). Weinheim: Wiley-Blackwell
18. Spronk, P.E., Zandstra, D.F., Ince, C. (2004) Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*, 8 (6), 462-468.
19. Sakr, Y., Dubois, M.J., De Backer, D., Creteur, J., Vincent, J.L. (2004) Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 32 (9), 1825-1831.
20. Peters, J., Mack, G.W., Lister, G. (2001) The importance of the peripheral circulation in critical illnesses. *Intensive Care Med*, 27 (9), 1446-1458.
21. De Backer, D., Hollenberg, S., Boerma, C., Goedhart, P., Buchele, G., Ospina-Tascon, G. ve diğeri. (2007) How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care*, 11 (5), R101.
22. Trzeciak, S., Dellinger, R.P., Parrillo, J.E., Guglielmi, M., Bajaj, J., Abate, N.L. ve diğeri. (2007) Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med*, 49 (1), 88-98, 98 e81-82.
23. Chierego, M., Verdant, C., De Backer, D. (2006) Microcirculatory alterations in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol*, 72 (4), 199-205.
24. De Backer, D., Creteur, J., Dubois, M.J., Sakr, Y., Vincent, J.L. (2004) Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J*, 147 (1), 91-99.
25. Cerny, V. Sublingual anatomi. Erişim: 01 Ocak 2014, Ağ Sitesi: <http://www.sdfops.com/en-index.htm>
26. De Backer, D., Dubois, M.J., Schartz, D., Koch, M., Ducart, A., Barvais, L. ve diğeri. (2009) Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg*, 88 (5), 1396-1403.

27. De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J.C., Dubois, M.J., Vincent, J.L. (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 166 (1), 98-104.
28. Bauer, A., Kofler, S., Thiel, M., Eifert, S., Christ, F. (2007) Monitoring of the sublingual microcirculation in cardiac surgery using orthogonal polarization spectral imaging: preliminary results. *Anesthesiology*, 107 (6), 939-945.
29. Ayhan, B., Yuruk, K., Koene, S., Sahin, A., Ince, C., Aypar, U. (2013) The effects of non-leukoreduced red blood cell transfusions on microcirculation in mixed surgical patients. *Transfus Apher Sci*, 49 (2), 212-222.
30. Walley, K.R. (1996) Heterogeneity of oxygen delivery impairs oxygen extraction by peripheral tissues: theory. *J Appl Physiol* (1985), 81 (2), 885-894.
31. De Backer, D., Donadello, K., Taccone, F.S., Ospina-Tascon, G., Salgado, D., Vincent, J.L. (2011) Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care*, 1 (1), 27.
32. Pearce, J.M. (2007) Malpighi and the discovery of capillaries. *Eur Neurol*, 58 (4), 253-255.
33. Sherman, H., Klausner, S., Cook, W.A. (1971) Incident dark field illumination: a new method for microcirculatory study. *Angiology*, 22 (5), 295-303.
34. Slaaf, D.W., Tangelder, G.J., Reneman, R.S., Jager, K., Bollinger, A. (1987) A versatile incident illuminator for intravital microscopy. *Int J Microcirc Clin Exp*, 6 (4), 391-397.
35. Groner, W., Winkelmann, J.W., Harris, A.G., Ince, C., Bouma, G.J., Messmer, K. ve diğ erleri. (1999) Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med*, 5 (10), 1209-1212.
36. Microvision Medical. Eriş im: 01 Ocak 2014, <http://www.microvisionmedical.com/>
37. Elbers, P.W., Ince, C. (2006) Mechanisms of critical illness--classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care*, 10 (4), 221.
38. Demir, S.U., Hakimzadeh, R., Hargraves, R.H., Ward, K.R., Myer, E.V., Najarian, K. (2012) An automated method for analysis of microcirculation videos for accurate assessment of tissue perfusion. *BMC Med Imaging*, 12, 37.
39. Dobbe, J.G., Streekstra, G.J., Atasever, B., van Zijderveld, R., Ince, C. (2008) Measurement of functional microcirculatory geometry and velocity distributions using automated image analysis. *Med Biol Eng Comput*, 46 (7), 659-670.
40. Jakobsson, J. (2012) Desflurane: a clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic. *Acta Anaesthesiol Scand*, 56 (4), 420-432.

41. John F. Butterworth, D.C.M., John D. Wasnick. (2013) Inhalation anesthetics. G. E. Morgan & M. S. Mikhail (Ed.). Clinical anesthesiology (4 bs., s. 153-173). New York: Lange Medical Books/McGraw Hill, Medical Pub. Division
42. Neslihan Alkış, İ.A., Ali Abbas Yılmaz. (2010) Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı (1 bs.): MN Medikal & Nobel.
43. Brown, B. (1995) Sevoflurane: Introduction and Overview. *Anesthesia & Analgesia*, 81 (6S), 1S-3S.
44. Wallin, R.F., Regan, B.M., Napoli, M.D., Stern, I.J. (1975) Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg*, 54 (6), 758-766.
45. Lerman, J. (2004) Inhalational anesthetics. *Paediatr Anaesth*, 14 (5), 380-383.
46. Behne, M., Wilke, H.J., Harder, S. (1999) Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet*, 36 (1), 13-26.
47. SevoFlo® (Sevoflurane). (2010) Erişim: 01 Ocak 2014, http://www.abbottanimalhealth.com/static/cms_workspace/pdfs/Veterinary_Professionals/Products/Anesthesia/SEVO-151_R2_SevoFlo_Package_Insert_250_and_100_mL.pdf
48. Young, C.J., Apfelbaum, J.L. (1995) Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth*, 7 (7), 564-577.
49. Bedi, A., Howard Fee, J.P. (2001) Inhalational anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 14 (4), 387-392.
50. Green, W.B., Jr. (1995) The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg*, 81 (6 Suppl), S23-26.
51. Eger, E.I. (1994) New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 80 (4), 906-922.
52. Kharasch, E.D. (1995) Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg*, 81 (6 Suppl), S27-38.
53. Schindler, E., Hempelmann, G. (1998) Perfusion and metabolism of liver and splanchnic nerve area under sevoflurane anesthesia. *Anaesthesist*, 47 Suppl 1, S19-23.
54. Lerman, J. (1995) Sevoflurane in pediatric anesthesia. *Anesth Analg*, 81 (6 Suppl), S4-10.
55. Ebert, T.J., Harkin, C.P., Muzi, M. (1995) Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg*, 81 (6 Suppl), S11-22.

56. Bulte, C.S., Slikkerveer, J., Kamp, O., Heymans, M.W., Loer, S.A., de Marchi, S.F. ve diğerleri. (2013) General anesthesia with sevoflurane decreases myocardial blood volume and hyperemic blood flow in healthy humans. *Anesth Analg*, 116 (4), 767-774.
57. Landoni, G., Biondi-Zoccai, G.G., Zangrillo, A., Bignami, E., D'Avolio, S., Marchetti, C. ve diğerleri. (2007) Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 21 (4), 502-511.
58. Landoni, G., Fochi, O., Tritapepe, L., Guarracino, F., Belloni, I., Bignami, E. ve diğerleri. (2009) Cardiac protection by volatile anesthetics. A review. *Minerva Anesthesiol*, 75 (5), 269-273.
59. Fleisher, L.A., Beckman, J.A., Brown, K.A., Calkins, H., Chaikof, E.L., Fleischmann, K.E. ve diğerleri. (2007) ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 50 (17), 1707-1732.
60. Lin, J., Moore, D., Hockey, B., Di Lernia, R., Gorelik, A., Liew, D. ve diğerleri. (2014) Drug-induced hepatotoxicity: incidence of abnormal liver function tests consistent with volatile anaesthetic hepatitis in trauma patients. *Liver International*, 34 (4), 576-582.
61. Shichinohe, Y., Masuda, Y., Takahashi, H., Kotaki, M., Omote, T., Shichinohe, M. ve diğerleri. (1992) A case of postoperative hepatic injury after sevoflurane anesthesia. *Masui*, 41 (11), 1802-1805.
62. Zizek, D., Ribnikar, M., Zizek, B., Ferlan-Marolt, V. (2010) Fatal subacute liver failure after repeated administration of sevoflurane anaesthesia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22 (1), 112-115.
63. Gonsowski, C.T., Laster, M.J., Eger, E.I., 2nd, Ferrell, L.D., Kerschmann, R.L. (1994) Toxicity of compound A in rats. Effect of a 3-hour administration. *Anesthesiology*, 80 (3), 556-565.
64. Gonsowski, C.T., Laster, M.J., Eger, E.I., 2nd, Ferrell, L.D., Kerschmann, R.L. (1994) Toxicity of compound A in rats. Effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology*, 80 (3), 566-573.

65. Ebert, T.J., Muzi, M., Lopatka, C.W. (1995) Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane. *Anesthesiology*, 83 (1), 88-95.
66. Caldwell, J.E. (1994) Desflurane clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*, 27 (1), 6-18.
67. Mahmoud, N.A., Rose, D.J., Laurence, A.S. (2001) Desflurane or sevoflurane for gynaecological day-case anaesthesia with spontaneous respiration? *Anaesthesia*, 56 (2), 171-174.
68. Nyktari, V., Papaioannou, A., Volakakis, N., Lappa, A., Margaritsanaki, P., Askitopoulou, H. (2011) Respiratory resistance during anaesthesia with isoflurane, sevoflurane, and desflurane: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth*, 107 (3), 454-461.
69. Patel, S.S., Goa, K.L. (1995) Desflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs*, 50 (4), 742-767.
70. Weiskopf, R.B., Cahalan, M.K., Eger, E.I., 2nd, Yasuda, N., Rampil, I.J., Ionescu, P. ve diğerleri. (1991) Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg*, 73 (2), 143-156.
71. Landoni, G., Fochi, O., Bignami, E., Calabro, M.G., D'Arpa, M.C., Moizo, E. ve diğerleri. (2009) Cardiac protection by volatile anesthetics in non-cardiac surgery? A meta-analysis of randomized controlled studies on clinically relevant endpoints. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 1 (4), 34-43.
72. Erhan, Ö.L. (2010) İnhalasyon anesteziikleri ve uygulamaları. F. Tüzüner (Ed.). *Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı* (s. 157-179)
73. den Uil, C.A., Lagrand, W.K., Spronk, P.E., van Domburg, R.T., Hofland, J., Luthen, C. ve diğerleri. (2008) Impaired sublingual microvascular perfusion during surgery with cardiopulmonary bypass: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136 (1), 129-134.
74. Maier, S., Hasibeder, W.R., Hengle, C., Pajk, W., Schwarz, B., Margreiter, J. ve diğerleri. (2009) Effects of phenylephrine on the sublingual microcirculation during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*, 102 (4), 485-491.
75. Landsverk, S.A., Kvandal, P., Bernjak, A., Stefanovska, A., Kirkeboen, K.A. (2007) The effects of general anesthesia on human skin microcirculation evaluated by wavelet transform. *Anesth Analg*, 105 (4), 1012-1019.
76. Koch, M., De Backer, D., Vincent, J.L., Barvais, L., Hennart, D., Schmartz, D. (2008) Effects of propofol on human microcirculation. *Br J Anaesth*, 101 (4), 473-478.

77. De Backer, D., Orbegozo Cortes, D., Donadello, K., Vincent, J.L. (2013) Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*, 5 (1).
78. Martin, D.S., Ince, C., Goedhart, P., Levett, D.Z., Grocott, M.P., Caudwell Xtreme Everest Research, G. (2009) Abnormal blood flow in the sublingual microcirculation at high altitude. *Eur J Appl Physiol*, 106 (3), 473-478.