



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN
FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİNİN
MATEMATİK MODEL KULLANARAK
ANALİZİ**

UZM. DR. ABDULLAH PEKTAŞ

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATİH KARAASLAN**

**MEDİKAL MODELLEME VE SİMÜLASYON ANA BİLİM DALI
MEDİKAL MODELLEME VE SİMÜLASYON YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TEMmuz/2024**

İTHAF

“Bu yüksek lisans tezini, attığım her adımda yanımda olan, en yakın arkadaşım, eşim Nur Aleyna PEKTAŞ’a ve canım kızım Fatma Sare’ye ithaf ediyorum.”

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansa başvurduğum günden beri bana rehberlik eden, akıl hocam ve meslektaşım Dr. Öğr. Üyesi Fatih Karaaslan'a, bilgi ve tecrübelerini pandeminin zor koşullarında biz öğrencilerine aktaran Prof. Dr. Yağmur Denizhan'a, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Emre Akçay'a ve yüksek lisans tezimin hazırlanma sürecinde kendisinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Tuba Sevimoğlu'na emekleri ve bana kattıkları için teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜRLER.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MODERN İNHALASYON ANESTEZİKLERİNE GENEL BİR BAKIŞ.....	3
2.1.1. İnhalasyon Anesteziklerinin Etki Mekanizması.....	3
2.1.1.1. Ölçülebilen Etkiler	3
2.1.2. Buhar Basıncı ve İnhalasyon Anestezik Sunum Sistemleri	4
2.1.2.1. Değişken Konsantrasyon Sunabilen By-pass Vaporizatörler.....	4
2.1.2.2. Rezervuar Sıcaklığı Arttırılmış Vaporizatörler.....	4
2.1.2.3. Çevresel ve Ekonomik Hassasiyetler.....	4
2.1.3. İnhalasyon Anesteziğinin Rölatif Potansı	4
2.1.4. İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakokinetiği.....	5
2.1.4.1. Alveoler Parsiyel Basıncı Belirleyen Faktörler.....	5
2.1.4.2. Anesteziden Derlenme.....	7
2.2. İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN FARMAKOKİNETİĞİNİN MODELLENMESİ.....	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. NUMERİK YÖNTEMLER VE RUNGE-KUTTA 4 NUMERİK YÖNTEMİ.....	11
3.2. SİSTEM MODELİ, ALT SİSTEMLER, KOMPARTMANLAR VE KOMPARTMANLARIN DİFERANSİYEL DENKLEMLERİ.....	13
3.2.1. Sistem Modelinde, Hava – Hava Kompartmanları, Hava – Kan Kompartmanları ve Kan – Doku Kompartmanları Arasında Madde Taşınmasının ve Madde Aışverişinin Temel Dinamikleri.....	15
3.2.2. Modelin Alt Sistemleri.....	18
3.2.2.1. Anestezi Makinesi Alt Sistemi Modeli	18
3.2.2.2. Akciğer Alt Sistem Modeli.....	27
3.2.2.3. Vücut Dolaşımı ve Organ Alt Sitemi.....	40
3.3. SİSTEMİN TEST EDİLMESİ.....	50

3.4. SİMÜLASYONDA ELDE EDİLEN VERİLERİN GERÇEK HASTA VERİLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	50
4. BULGULAR.....	55
4.1. SİMÜLASYON SONUÇLARININ KLİNİK ÇALIŞMA SONUÇLARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI.....	55
4.1.1. Kardiyak Debinin 90,48 ml/sn Olduğu Simülasyonda, Sevofluran Konsantrasyonunun, Lu Ve Arkadaşlarının Klinik Çalışma Sonuçları İle Karşılaştırılması.....	55
4.1.1.1. İnspiratuar Sevofluran Konsantrasyon.....	56
4.1.1.2. Arteriyel Sevofluran Konsantrasyon.....	57
4.1.1.3. End-ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyon.....	58
4.1.1.4. Jügüler Sevofluran Konsantrasyon.....	59
4.1.1.5. Venöz Sevofluran Konsantrasyon.....	61
4.1.2. Kardiyak Debinin 61,83 ml/sn Olduğu Simülasyonda Sevofluran Konsantrasyonunun, Lu ve Arkadaşlarının Klinik Çalışma Sonuçları ile Karşılaştırılması.....	62
4.1.2.1. İnspiratuar Sevofluran Konsantrasyon.....	64
4.1.2.2. Arter Sevofluran Konsantrasyon.....	65
4.1.2.3. End-ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyon.....	66
4.1.2.4. Jügüler Sevofluran Konsantrasyonu Çıktısı.....	67
4.1.2.5. Venöz Sevofluran Konsantrasyon.....	68
4.1.3. Kardiyak Debinin 61,83 ml / sn Olduğu Hasta Modelinde İnspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu Değerinin Sabit %3,5 Atanıp Simülasyonların Çalıştırılması.....	68
4.1.3.1. İnspiratuar Sevofluran Konsantrasyon.....	70
4.1.3.2. Arter Sevofluran Konsantrasyon.....	71
4.1.3.3. End-ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyon.....	72
4.1.3.4. Jügüler Sevofluran Konsantrasyon.....	73
4.1.3.5. Venöz Sevofluran Konsantrasyon.....	75
4.1.4. Kardiyak Debinin 61,83 ml / sn Olduğu Hasta Modelinde Doku Sevofluran Alınımının (Uptake) Arttırıldığı Simülasyonun Çalıştırılması.....	76
4.1.4.1. Arter Sevofluran Konsantrasyon.....	77
4.1.4.2. Venöz Sevofluran Konsantrasyon.....	78
4.1.4.3. End-ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyon.....	86
5. TARTIŞMA.....	88
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	93
KAYNAKLAR.....	94

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1: Anestezi cihazı kompartman hacimleri, anestezi cihazının girdi hacimleri ve çıktı hacimleri.....	26
Tablo 3.2: Akciğer modelinde yer alan hacim kompartmanları ve akciğer modelinin girdi hacimleri ve çıktı hacimleri.....	35
Tablo 3.3: 70 kg kitlesinde, 175 cm referans adam modeli için, dokuz organ sisteminin ve periferel şantın saniyelik perfüzyon miktarı, organ-doku hacimleri, organ kan dolaşımı ortalama geçiş süreleri ve sevofluran doku-kan solübilite oranları.....	49
Tablo 3.4: 70 kg' lık referans adam kan dolaşımının farklı dolaşım sistemlerindeki hacmi.....	49
Tablo 3.5: Kısaltmalar ve semboller.....	52
Tablo 4.1: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen inspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.2: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.3: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.4: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen jüğüler sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.5: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda ve klinik çalışmada jüğüler venöz sevofluran konsantrasyonunun arteriyel sevofluran konsantrasyonu ile dengeye ulaşma eğilimi.....	61
Tablo 4.6: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	62

Tablo 4.7: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen inspiratuar sevofluran konsantrasyonun, klinik çalışma ve kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyon ile karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.8: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonun, klinik çalışma ve kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyon ile karşılaştırılması.....	65
Tablo 4.9: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonun, klinik çalışma ve kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyon ile karşılaştırılması.....	66
Tablo 4.10: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen jüğüler sevofluran konsantrasyonun, klinik çalışma ve kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyon ile karşılaştırılması.....	67
Tablo 4.11: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonun, klinik çalışma ve kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyon ile karşılaştırılması.....	68
Tablo 4.12: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin sabit %3,5 olduğu simülasyonlarda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonun, klinik çalışma sonuçlarıyla ve kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin taze gaz akımı konsantrasyonuna bağlı olduğu simülasyon ile karşılaştırılması.....	71
Tablo 4.13: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin sabit %3,5 olduğu simülasyonlarda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonun, klinik çalışma sonuçlarıyla ve kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin taze gaz akımı konsantrasyonuna bağlı olduğu simülasyon ile karşılatırılması.....	72
Tablo 4.14: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin sabit %3,5 olduğu simülasyonlarda elde edilen jüğüler sevofluran konsantrasyonun, klinik çalışma sonuçlarıyla ve kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin taze gaz akımı konsantrasyonuna bağlı olduğu simülasyon ile karşılaştırılması.....	73

Tablo 4.15: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin sabit %3,5 olduğu simülasyonda ve klinik çalışmada jügüler venöz sevofluran konsantrasyonun, arteriyel sevofluran konsantrasyonu ile dengeye ulaşma eğilimi.....	74
Tablo 4.16: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin sabit %3,5 olduğu simülasyonlarda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu çıktılarının, klinik çalışma sonuçlarıyla ve kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin taze gaz akımı konsantrasyonuna bağlı olduğu simülasyon ile karşılaştırılması.....	75
Tablo 4.17: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonunun sabit %3,5 , sevofluranın periferel dokular tarafından alınımının (uptake) artmış olduğu simülasyonun arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktılarının, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ve periferel sevofluran alınımının değiştirilmediği simülasyon ile karşılaştırılması.....	77
Tablo 4.18: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonunun sabit %3,5, sevofluranın periferel dokular tarafından alınımının (uptake) artmış olduğu simülasyonun venöz sevofluran konsantrasyonu çıktılarının, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ve periferel sevofluran alınımının değiştirilmediği simülasyon ile karşılaştırılması.....	78
Tablo 4.19: Venöz sevofluran konsantrasyondaki düşmenin, arteriyel sevoflurandaki düşüşe etkisi.....	79
Tablo 4.20: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonunun sabit %3,5, sevofluranın periferel dokular tarafından alınımının (uptake) artmış olduğu simülasyonun end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktılarının, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ve periferel sevofluran alınımının değiştirilmediği simülasyon ile karşılaştırılması.....	86
Tablo 4.21: Klinik çalışmada ve farklı simülasyonlarda, farklı kompartmanlarda elde edilmiş anlık sevofluran konsantrasyonu değerleri.....	87

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1: Sistem modelinin şematik gösterimi.....	14
Şekil 3.2: Sistemde, hava-hava kompartmanları arasında, hava-sıvı kompartmanları arasında veya sıvı-sıvı kompartmanları arasında madde içerisinde çözünmüş olan sevofluranın taşınmasını gösteren şema.....	15
Şekil 3.3: Anestezi cihazı alt kompartmanları ve anestezi halka sistemi elemanları	19
Şekil 3.4: Tek yönlü valflerin halka sistemindeki rolünün şematik gösterimi.....	20
Şekil 3.5: Akciğer hava kompartmanları, pulmoner dolaşım ve akciğer sevofluran alış-verişinin şematik gösterimi.....	28
Şekil 3.6: Akciğerlere giren ve akciğerlerden ayrılan tidal volümün akım hızları.....	37
Şekil 3.7: 70 kg' lık referans adam modelinde akciğer ve anestezi cihazı kompartman hacimlerinin değişim grafikleri.....	38
Şekil 3.8: Beş saniyelik periyot içerisinde taze gaz akım ve atık gaz akım hızları	39
Şekil 3.9: Modelde dolaşım alt-sisteminin şeması.....	40
Şekil 3.10: Modelde dolaşım içerisinde kan taşınması şeması.....	41
Şekil 3.11: Organ içerisinde kan dolaşımı ve kan-doku sevofluran alış-verişi gösterimi	45
Şekil 3.12: Hepatik dolaşım şeması.....	47
Şekil 4.1: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen inspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	56
Şekil 4.2: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	57

Şekil 4.3: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	58
Şekil 4.4: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen jugüler sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	59
Şekil 4.5: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	61
Şekil 4.6: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen inspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	64
Şekil 4.7: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	65
Şekil 4.8: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	66
Şekil 4.9: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen jugüler sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	67
Şekil 4.10: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonun klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	68
Şekil 4.11: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi olan simülasyonda elde edilen inspiratuar sevofluran konsantrasyonun, klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	70
Şekil 4.12: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi olan simülasyonda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonun, klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	71

Şekil 4.13: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi olan simülasyonda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonunun klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	72
Şekil 4.14: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi olan simülasyonda elde edilen jügüler sevofluran konsantrasyonunun, klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	73
Şekil 4.15: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi olan simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonunun, klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	75
Şekil 4.16: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn , endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi ve periferik sevofluran alınımları artmış olan simülasyonda elde edilen arter sevofluran konsantrasyonunun klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	77
Şekil 4.17: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn , endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi ve periferik sevofluran alınımları artmış olan simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonunun, klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	78
Şekil 4.18: Periferik sevofluran alınımlarının arttığı ve değişmediği simülasyonlarda, arter sevofluran konsantrasyonu eğrisinin altında kalan alanın eğrilerinin ve venöz sevofluran konsantrasyonu eğrisinin altında kalan alanın eğrilerinin karşılaştırılması.....	81
Şekil 4.19: Venöz sevofluran konsantrasyonu değerinin azaldığı ve aynı olduğu simülasyonlarda akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmandan, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmana inspiryumda sevofluran geçişinin karşılaştırılması.....	82
Şekil 4.20: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn , endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi ve periferik sevofluran alınımları artmış olan simülasyonda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.....	86

İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİNİN MATEMATİK MODEL KULLANARAK ANALİZİ

ÖZET

Amaç: Akciğer hava boşluklarının bir yerine iki kompartmandan oluştuğu, ölü boşluk solunumunun alveolar ventilasyonun içinde olduğu, solunum ile genişleyip daralabilen ve solunumun sıklık olduğu bir akciğer modeliyle gerçeğe yakın olabilecek bir inhalasyon anestezi farmakokinetik modeli ortaya koymak.

Gereç ve Yöntem: Modelin kompartmanları ve kompartmanlara ait diferansiyel denklemler belirlendikten sonra, denklemler Matlab-Simulink 2018b programlama ortamında girdi-çıkı ilişkisi içerisinde birbiri ile bağlantılandırılmıştır. Böylece kaskadlar ve döngüler ortaya çıkmıştır ve bilgisayar ortamında farklı simülasyonlar çalıştırılmıştır. Simülasyon sonuçları, genel anestezi altında alınmış 60 dakikalık gerçek hasta verileri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Akciğerden kana sevofluran geçişi açısından, ilk on dakikada simülasyon sonuçları klinik çalışmanın % 4-5'i kadar üzerinde olmuş, sonraki on dakika boyunca klinik çalışmayla aynı sonuçları vermiş, sonraki 40 dakikada ise klinik çalışmanın % 4-5'i kadar altında kalmıştır.

Sonuç: Klinik çalışma ve model arasında, solunum havasındaki sevofluranın kana geçişi açısından %5 civarında fark olmuştur. Akciğer ölü boşluğun iki ayrı boşluk olarak temsil edildiği ve akciğer hava kompartmanları arasında tidal ventilasyon ile geçişin daha yüksek olduğu yeni bir modelde bu fark daha az çıkabilir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu kompartmanlı akciğer, Farmakokinetik model, İnhalasyon anesteziği, Sevofluran.

ANALYSIS OF THE PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF INHALATIONAL ANAESTHETICS BY USING A MATHEMATICAL MODEL

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to design a pharmacokinetic model to demonstrate the uptake, distribution, metabolism and elimination of inhalational anaesthetics (sevoflurane in case) in which respiration is cyclic, lungs consist of two mixing compartments and dead space ventilation participates in alveolar ventilation.

Materials and Methods: First, the compartments of the pharmacokinetic model and the differential equations representing these compartments are determined. Next, these differential equations are interconnected according to input-output relationships in the Matlab-Simulink 2018b programming environment. Once the cascades and loops are completed, simulations of many different scenarios are conducted and the results are compared to 60 minutes-long clinical recordings taken under general anaesthesia.

Results: Comparison of the simulation results and the clinical data in terms of pulmonary uptake of sevoflurane reveal that the simulation results are approximately 5% higher than the clinical values during the first 10 minutes, that they are very similar during the following 10 minutes, and that the simulation results are approximately 5% below the clinical values during the last 40 minutes.

Conclusion: In this model, the difference between model and clinical study in terms of the pulmonary uptake of sevoflurane is around 5%. Analysing the data acquired from the trends of change of sevoflurane concentration in different compartments one can expect that a model, in which lungs are represented by two different dead space and fraction of transmission of tidal volume between mixing lung air compartments is higher, would provide more precise results.

Key Words: Inhalational anaesthetics, Pharmacokinetic model, Mixing compartment lung model, Sevoflurane.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaçlar, dışarıdan vücuda alınırlar, vücutta dağılırlar, metabolize olurlar ve vücuttan atılırlar. Herhangi bir zamanda, bir ilacın kan veya doku konsantrasyonunu bilebilmek için, ilaca ait bu dört faktörün çok iyi biliniyor olması gerekmektedir. Aksi durumda ilaç için, istenen kan veya doku konsantrasyonuna ulaşamayabilir. Veyahut, vücut ilaç düzeyi toksik seviyelerin üzerine çıkabilir.

İlacın vücut konsantrasyonunu belirleyen dört faktörden her birinin profilini çıkartmak için sayısız deneysel ve klinik çalışma yapmak gerekmektedir. Bu faktörler hakkında yeterli veri elde edildikten sonra, bunlar birleştirilir ve ilacın farmakokinetik modeli ortaya çıkmış olur. Bu sayede farklı yaş, cinsiyet, vücut kitle endeksi, karaciğer enzim seviyesi, organ yetmezliği olan hastalarda tahmini ilaç konsantrasyonları bilinebilir ve kişiye özel tedaviler hazırlanabilir.

İlaçların farmakokinetik profillerini ortaya koyma süreçlerinde gerekli olabilecek bazı verilere ulaşmak için ölçüm yapmak, anatominin uygun olmaması, ölçüm yapılacak zaman aralığının verilere ulaşılması gereken takvimden yıllarca daha rötarlı olması gibi nedenlerle mümkün olmayabilir. Bazen, bir ölçüm veya değerlendirme yöntemi olsa bile, ölçüm yönteminin ölçümün yapıldığı canlıya zarar verme olasılığı varsa, ölçüm veya değerlendirmenin yapılması insani ve etik açıdan uygun değildir. Böyle bir durumda, eğer farmakokinetik profilin belirlenme sürecinde bazı verilere ulaşamıyorsa, ilaca ait mevcut veriler ve temel fizyoloji ve biyokimya bilgileri ışığında bir farmakokinetik model ortaya çıkartmak gerekmektedir.

Başta sevofluran ve desfluran olmak üzere, inhalasyon anestezikleri, son 70 senede cerrahiye büyük katkı sağlamıştır. Bu ajanların farmakokinetiğini yüksek isabetle gösteren bir modelin kurulmuş olması, birbirinden farklı özelliklere sahip hastalara optimum dozda ilaç verilmesini sağlayacaktır. Böylece, hastaya lüzumsuz yüksek dozda ilaç verilmesine bağlı toksik etkilerden kaçınıldığı gibi, yetersiz doz verilmesine bağlı, cerrahi için olması gerekenden daha az derinlikte anesteziye bağlı komplikasyonların da önüne geçilmiş olur. Bu bağlamda, ilacın farklı vücut kompartmanlarında anlık konsantrasyonunu gerçeğe yakın gösterebilecek ve hastaya uygun dozda ilaç verilme

öngörüsüne katkıda bulunabilecek bir farmakokinetik model ortaya konulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Modern anestezide kullanılmış olan inhalasyon ajanları, halotan, enfluran, isofluran, desfluran ve sevofluran olmuştur. Bunlardan halotan, enfluran ve isofluran artık yaygın olarak kullanılmamaktadır.

İnhalasyon anesteziklerinin genel anestezik olarak kullanılması 1840'lı yıllarda nitroz oksit, dietil-eter ve kloroformun kullanılması ile başlamıştır. 1920 ve 1940 arasında, o zaman için daha yeni inhalasyon anestezikleri olan etilen, siklopropan ve divinil-eter, nitroz oksit haricindeki önceki ajanlara göre popülerite kazanmıştır. Ancak bu ajanların her biri çok ciddi dezavantajlara sahipti. Dietil-eter, divinil-eter, etilen ve siklopropan yanıcı özelliklere sahipti, klörin ile halojenlenmiş olan kloroform, etil-klorid ve trikloro-etilen de oldukça toksikti.

Modern inhalasyon anesteziklerinin başlangıcı, florin ile halojenlenme teknolojisinin gelişimi ile beraber olmuştur. Eter türevlerinin florin ile halojenlenmesi ile beraber daha stabil ve daha az toksik moleküller ortaya çıkmıştır. Hasta kullanımına sunulan ilk halojenlenmiş inhalasyon anesteziği halotan, 1956'da klinik kullanıma sunulmuştur. Bu ajan, önceki inhalasyon anesteziklerine göre yanıcı değildi, tolere edilebilir bir kokusu vardı, daha az organ toksisitesi yapıyordu, daha hızlı anestezi indüksiyonu ve daha hızlı anesteziden derlenme koşulları sağlıyordu. Buna karşın, kullanıma girmesinden dört sene sonra halotan ile genel anestezi altında ameliyat olmuş hastalarda, başka nedenlerle açıklanamayan fulminan hepatit vakaları bildirilmeye başlamıştı. Bu öngörülemeyen karaciğer hasarı yan etkisi, yeni anestezik ajanların keşfi için arayışları hızlandırdı. Metoksifluran, 1960'lı yıllarda kullanıma girdi. Ancak kullanımı girişinin üzerinden daha on yıl geçmemişken, metabolizması sonucu ortaya çıkan flöridin nefrotoksik etkileri sebebiyle kullanımdan kaldırıldı. 1972'de enfluran klinik kullanıma girdi. Ancak onun da hipokapni varlığında, yüksek konsantrasyonda elektroensefalogramda (EEG) nöbet aktivitesi gösterebildiği görülmüştü. 1980'de isofluran klinik kullanıma girdi. Önceki ajanlara göre daha az toksikti ve daha hızlı genel anestezi indüksiyonu ve daha hızlı genel anesteziden derlenme imkanı sunuyordu. Sevofluran ve desfluran 1960 ve 1970'lerde sentezlenmiş ajanlardı. Ancak, sentezlenmesi oldukça zordu. 1980'lerde daha hızlı anestezi indüksiyonu ve daha hızlı anesteziden derlenme sağlayan ajanlara ihtiyacın artması sebebiyle, fiziksel olarak daha çok

florinlenmiş olduğu için kandaki çözünürlüğü daha az olan bir ajanın bu özelliği gösterebileceği düşüncesiyle 1980’lerde bu iki ajanın geliştirilmesi üzerinde durulmuş ve 1990’lardan sonra bu iki ajan dünyada en yaygın kullanılan inhalasyon anesteziikleri haline gelmiştir.

2.1. MODERN İNHALASYON ANESTEZİKLERİNE GENEL BİR BAKIŞ

2.1.1. İnhalasyon Anesteziiklerinin Etki Mekanizması

İnhalasyon anesteziikleri, etki ettikleri organizmanın santral sinir sistemini de içine alan farklı organizasyonlarında, birbirinden farklı moleküller ile etkileşime girerek anesteziik etki gösterirler. 180 yıldır kullanımda olmalarına rağmen, bu etkileşimler sonucunda gösterdikleri klinik etki olan genel anesteziyi tanımlayan kabul edilmiş, tek bir tanımlama yoktur. Cerrahi uyaran karşısında immobilité ve intraoperatif olaylar karşısında amnezi önemli etki parametreleri ve kullanışlı tanımlamalardır.

2.1.1.1. Ölçülebilen Etkiler: İnhalasyon anesteziiklerinin ölçülebilen ve evrensel karakteristiği immobilité ve amnezik etkidir. Cerrahi kesi ile hastaların %50’sinde immobilité sağlayan anesteziğin alveoler konsantrasyonu, minimal alveoler konsantrasyon (MAK) olarak tanımlanmıştır (1,2). Buna karşın immobilitenin olması, farkındalığın ortadan kalktığının ve amnezinin garantisi değildir. Ayrıca, immobil durumda ağrının derecelendirilmesi de mümkün değildir. Kan basıncı artışı ve kalp atım hızında artış gibi ağrı göstergeleri, anestezi altında hastanın ağrı duyduğunun göstergesi olabilir. Dolayısıyla, klinik pratikte, anestezi derinliğini değerlendirmek için pek çok parametrenin eş zamanlı göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

2.1.1.1.a. İmmobilité: Deserebre deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, immobilité yapıcı etkinin spinal kord seviyesinde gerçekleştiğini göstermektedir (3,4).

2.1.1.1.b. Amnezik Etki: Amigdala, hippokampus ve serebral korteks gibi süpraspinal yapılarda amnezik etkinin oluştuğu düşünülmektedir (5,6).

2.1.1.1.c. Merkezi sinir Sisteminin Baskılanması ve İyon Kanalları: İnhalasyon anesteziikleri, beyinde elektriksel aktivitenin üretimini ve organizasyonunu sağlayan iyon kanalları üzerinde etki ederler. İnhalasyon anesteziikleri muhtemelen inhibitör iyon kanallarının etkisini arttırarak ve eksitator iyon kanallarının etkisini bloke ederek etki gösterirler. İnhibitör kanallara gama-amino-bütirikasit-A (GABA-A) ve glisin

reseptörleri örnek verilebilirken, eksitator olanlara N-metil-D-aspartat (NMDA) örnek verilebilir (7-8-9).

2.1.2. Buhar Basıncı ve İnhalasyon Anestezik Sunum Sistemleri

İnhalasyon anestezikleri oda havasında, nitroz oksit haricinde sıvı haldedir. Nitroz oksit ise oda havasında sıvılaştırılmış halde tüp konteynırlarda bulunur. Bu sebeple, hasta solunum araçlarına sunumu farklıdır. Sıvı haldeki inhalasyon anesteziklerinin belli basınç ve belli sıcaklıkta, belli bir yüzey buhar basıncı vardır.

2.1.2.1. Değişken Konsantrasyon Sunabilen By-pass Vaporizatörler:

Vaporizatörlerin içerisine doldurulmuş inhalasyon anestezisinin oda sıcaklığında belli bir buhar basıncı vardır. Soluma devresine yönelen taze gaz akımı, birbirine paralel iki akıma ayrılır. Bunlardan bir tanesi vaporizatörün içerisine girer ve inhalasyon anestezisinin buhar basıncında, anestezik gaz ile satüre olur ve vaporizatörü terk eder. Vaporizatör çıkışında paralel akım ile birleşir ve dilüe olur. Vaporizatöre gelen akımın ve diğer by-pass akımının oranları kolayca ayarlanabilecek şekilde vaporizatör tasarlanmıştır. Böylece anestezi devresine giren inhalasyon anestezik konsantrasyonu anlık olarak değiştirilebilir.

2.1.2.2. Rezervuar Sıcaklığı Arttırılmış Vaporizatörler:

Desfluranın deniz seviyesinde, 20 santigrad derecede buhar basıncı 700 mmHg'dir. Bu neredeyse kaynama noktasıdır. Bundan dolayı desfluran sunumunda paralel akımlı, ayarlanabilen konsantrasyon sunumlu bir vaporizatör ile inhalasyon anestezik ajan sunumu, oda sıcaklığının artması durumunda anestezi devresine yüksek dozlarda inhalasyon anestezik ajan sunumuna neden olabilir. Bunun için, sıcaklık artışı ile rezervuar içi sıcaklığın 2 atm'ye yükseltildiği, devreye anlık belli konsantrasyonda inhalasyon ajanı sunan desflurana özel vaporizatör geliştirilmiştir.

2.1.2.3. Çevresel ve Ekonomik Hassasiyetler:

Hastanın solunum ile geri verdiği anestezik gazın atmosfere salınması hem çevreye zarar verir, hem de sisteme fazla gaz verilmiş olmasının hasta başı maliyeti daha yüksektir. Bu nedenle aynı gazın tek anestezi seansında hastaya tekrar solutulduğu ve sisteme olabilecek minimum miktarda anestezik gazın verildiği sistemlerin kullanılmasına özen gösterilmektedir.

2.1.3. İnhalasyon Anesteziğinin Rölatif Potansı

İnhalasyon anesteziğinin rölatif potansı genel olarak, hastaların %50'sinde cerrahi kesiyle hareketi baskılayan doz olarak nitelendirilmiştir. İnhalasyon anestezikleri için ölçümlenebilecek doz, ilacın alevollerdeki konsantrasyonudur. Ancak, alveollerdeki dozu ölçmek mümkün değildir. Bunun yerine alveollere en yakın konsantrasyon değeri olan ekspiryum havasının sonundaki konsantrasyon baz alınmıştır. Bu konsantrasyonun, anestezi etkiyi göstermekteki karşılığı 'minimal alveoler konsantrasyon (MAK)' olarak nitelendirilmiştir. Hastaların %50'sinde cerrahi uyarıya yanıtı baskılayan end-ekspiratuar konsantrasyon, doz-yanıt eğrisinde MAK-50 olarak tek bir noktayı gösterir. MAK için standart sapma %10'dur. Bu nedenle hastaların %95'i 1,2 MAK ile, %99 u 1,3 MAK ile cerrahi kesiye hareket ile yanıt göstermezler. MAK pek çok faktörden etkilenmiştir. Ancak, cinsiyet ve anestezi süresinin veya operasyonun uzunluğu bunlardan biri değildir. MAK değerine göre inhalasyon anesteziklerinin potansı birbiri ile karşılaştırılabilir. Ayrıca, etki değerleri birbiri ile direkt toplanarak, toplam etki değerleri bulunabilir. Mesela, anestezi sürecince, iki ayrı anesteziğin hastaya verildiği bir inhalasyon anestezi tercihinde, bir inhalasyon anesteziğinin 0,7'lik MAK değeri, bir diğeri 0,8' ik MAK değeri verilerek 1,5'lik MAK etkisi sağlanabilir (1,2).

2.1.4. İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakokinetiği

İnhalasyon anesteziklerinin farmakokinetiği, inhalasyon anesteziklerinin akciğer alveollerinden kan dolaşımına alınımını (uptake), vücutta dağılımını ve akciğerlerden atılım yoluyla ve karaciğer metabolizmasıyla eliminasyonunu ifade eder. İnhalasyon anesteziklerinin inspiratuar parsiyel basıncı (gaz fazında yüzdelik oranı) sabit tutularak, anestezi makinesinden hedef organ beyine ulaşan bir gradyan oluşturulur. Buradaki birinci amaç, stabil ve optimal bir anestezi koşulunu sağlayabilecek beyin anestezi parsiyel basıncına ulaşip bunu sürdürmektir. Beyin ve tüm dokular, onlara arteriyel dolaşımın sunduğu parsiyel basınç ile dengeye ulaşırlar, tıpkı akciğer dolaşımının alveollerle ulaştığı gibi. Bunun sonucunda alveollerdeki inhalasyon anestezi basıncı, arteriyel anestezi basıncı ve hedef organ basıncı birbirine eşit olur. Sabit alveoler basınç hedefinin tutturulması, sabit beyin basıncı hedefinin de tutturulmasını sağlar.

2.1.4.1. Alveoler Parsiyel Basıncı Belirleyen Faktörler: Alveoler inhalasyon anestezi kısmi basıncının sabitleşmesi, anestezi cihazından dokulara ulaşan durakların tamamında sistemin bir dengeye ulaştığını gösterir. Alveollerde böyle bir dengenin

oluşmasını sağlayan iki faktör temel olarak alveollere giren ve alveollerden çıkan inhalasyon anestezi miktarıdır. Alveollere giren inhalasyon anestezi miktarını, inspiratuar parsiyel basınç, alveoler ventilasyon miktarı ve anestezi solunum devresinin karakteristiği belirler. Alveollerden ayrılanı, yani alveollerden akciğer dolaşımına alınımı belirleyen faktörler, anestezi ajanının solübilitesi, kardiyak debi ve alveoler-venöz basınç farkıdır. Bu altı faktör simültane olarak anestezi ajanının alveoler parsiyel basıncını belirler.

2.1.4.1.a. İnspiratuar Tidal Volüm Anestetik Kısmi Basıncı: Anestezinin başlangıçtaki indüksiyonunda maksimum kısmi basınçta inhalasyon anesteziği tercih edilir. Bu yüksek konsantrasyon, kan dolaşımına alınımdan dolayı olan kaybı yerine koyar. Takip eden anestezi sürecinde, sistemin dengeye yaklaşması ile akciğer dolaşımına alım azalır. Bu nedenle, dengeli bir hedef organ kısmi basıncının sağlanabilmesi için, klinisyen başlangıçta yüksek açtığı inspiratuar kısmi basıncı düşürebilir.

2.1.4.1.b. Alveoler Ventilasyon: İnspiratuar inhalasyon anesteziğinin kısmi basıncının artırılması gibi, alveoler ventilasyonun da artırılması, alveollere giren inhalasyon anesteziği miktarını artırır. Net sonuç, alveollerdeki inhalasyon anesteziği kısmi basıncını arttırmaktır (10).

2.1.4.1.c. Anestezi Soluma Devresi: Anestezi halka sistemi için, alveollerde inhalasyon anestezi kısmi basıncını etkileyen faktörler, halka sistemi hacmi, inhalasyon anesteziğinin halka sistemi çeperini oluşturan kauçuk veya plastik gibi materyalde çözünürlüğü ve makinenin içine giren taze gaz akımının dinamikleridir. Halka sisteminin hacminin fazla olması, inspiratuar konsantrasyonun bir kısmının akciğerlere ulaşmadan önce bir tampon bölgede hapsolması etkisini yapar. Anestezi ajanının, halka sistemi materyalinin kendisinde çözünmesi de benzer etkiyi yapar. Bu iki etkiyi de yenmek için halka sistemine taze gaz akımı inhalasyon ajan miktarını arttırmak gerekir.

2.1.4.1.d. Çözünürlük: İnhalasyon anesteziğinin kanda ve dokularda çözünürlüğü, partitasyon katsayısı olarak nitelendirilmiştir. Partitasyon katsayısı, inhalasyon anesteziğinin, ortamlar arasında kısmi basınç eşit olduğu zaman, iki fazda dağılımının ne oranda olacağını belirtir (iki ayrı ortamda çözünmüş faz). Örneğin, kan-gaz partitasyon katsayısı 10 değerinin anlamı; inhalasyon anesteziğinin basıncı, akciğer alveollerinin hava boşluğu ve akciğer kan dolaşımında eşit olduğu zaman, inhalasyon anesteziğinin kandaki konsantrasyonu 10 birim iken, alveol havasında 1 birim olması

demektir (11-13). Partisyon katsayısı sıcaklıktan etkilenir. Örneğin, sıcaklık azaldıkça sıvıdaki çözünürlük artar. Aksi ifade edilmemişse, inhalasyon anesteziğinin partisyon katsayısı ile ilgili değerler 37° C'deki ölçümler için paylaşılmıştır (14,15).

2.1.4.1.e. Kan-Gaz Partisyon Katsayısı: İnhalasyon anesteziğinin yüksek çözünürlüğü, inhalasyon anesteziği hedef organda dengeye (equilibrium) ulaşmadan önce kanda yüksek oranda çözünmesi anlamına gelir. Bu durumda kan hacmi farmakolojik olarak inaktif bir rezervuar olarak işlev göstermiş olur. Dolayısıyla, yüksek kan çözünürlüğü, inhalasyon anesteziğinin hedef organda konsantrasyonunun yükselmesini yavaşlatan bir faktördür.

2.1.4.1.f. Doku-Kan Partisyon Katsayısı: Dokularda inhalasyon anesteziğinin çözünürlüğünün yüksek olması hedef organ haricindeki vücut dokularının, inhalasyon anesteziğini farmakolojik olarak inaktiktif bir rezervuar olarak tutması anlamını taşır. Bundan dolayı, hedef organda dengeye ulaşma hızı yavaşlamış olur.

2.1.4.1.g. Kardiyak Debi: Kardiyak debi, akciğer dolaşımından daha az veya daha çok inhalasyon anesteziği taşıyarak, alveollerde inhalasyon anesteziği kısmi basıncının artması veya azalmasına neden olabilir (16,17).

2.1.4.1.h. Pulmoner Şant: Kalbin sağ ventrikülünden, sol ventriküle transpulmoner veya intrakardiyak pulmoner şant, pulmoner dolaşım çıkışında inhalasyon anesteziği konsantrasyonunu dilüe eder.

2.1.4.1.i. Alveol ve Venöz Kan Arasındaki İnhalasyon Anesteziği Kısmi Basınç Farkı: Akciğer dolaşımına gelen venöz dönüş, pulmoner dolaşımı oluşturur. Alveollerden, akciğer dolaşımına inhalasyon anesteziği geçişi alveoller ve akciğer dolaşımı arasındaki inhalasyon anesteziği konsantrasyonu farkı ve iki ortamın partisyon katsayısına bağlıdır. Dolayısıyla venöz inhalasyon anesteziği konsantrasyonunun yüksek olması, inhalasyon anesteziği geçişini yavaşlatıp, alveollerdeki inhalasyon anesteziği kısmi basıncını yükselten bir faktördür. Beyin, kalp, böbrekler ve karaciğer gibi perfüzyonu yüksek olan organlar, vücut ağırlığının %10'undan azını oluştururken, kan dolaşımının %75'ten fazlasını alırlar. Düşük hacimli, yüksek perfüzyonlu olan bu organlar kısa sürede kan dolaşımı ile dengeye ulaşırlar. Bunun sonucunda sistemik dolaşımdan aldıkları inhalasyon anesteziği miktarı azalır ve venöz dönüşteki inhalasyon anesteziği miktarı artar (18-20).

2.1.4.2. Anesteziiden Derlenme: Anesteziiden derlenme alveollerde anesteziik ajan kısmi basıncının azalma hızı olarak değerlendirilmiştir. Bu durum pek çok bakımdan anestezi indüksiyonunun tam tersi yöndedir. Örneğin, alveol ventilasyonu, çözünürlük, kardiyak debi, alveollerdeki kısmi basıncı belirler. Sisteme anesteziik ajan girişi kesildikten sonra, anesteziik atılımı, akciğerlerden solunum yoluyla olur. Alveollerde inhalasyon anesteziğinin kısmi basıncı düştükçe, inhalasyon anesteziği dokulardan alveollere transfer olur. Hipoventilasyon veya sıfır kısmi basınçlı taze gaz akımı hızının düşük olması, anestezi halka sisteminden ve alveollerden inhalasyon ajanının uzaklaştırılmasını yavaşlatan faktörlerdir.

2.1.4.2.a. Doku İnhalasyon Anesteziik Konsantrasyonu: Sisteme inhalasyon anesteziik girdisi kesildikten sonra, dokular inhalasyon anesteziğinin bir rezervuarı konumuna gelirler. Alveollerin sıfır konsantrasyonlu inspiratuar tidal volüm ile ventile olması ile beraber alveollerde inhalasyon anesteziğinin kısmi basıncı düşer. Dolayısıyla akciğer dolaşımından, alveoller konsantrasyon farkı ve partitasyon katsayısına göre madde geçişi olur. Bunun sonucunda akciğer dolaşımından, daha düşük inhalasyon anesteziik konsantrasyonunda kan sistemik dolaşıma geçer. Sistemik dolaşımdan dokulara gelen kan, dokularla konsantrasyon farkına ve partitasyon katsayısına göre inhalasyon anesteziği alış-verişi yapar. Dokularda, inhalasyon anesteziik konsantrasyonunu belirleyen faktörler; dokunun perfüzyon miktarı, anesteziik ajan kesilmeden önceki anestezi süresi, dokunun kana göre inhalasyon anesteziik çözünürlüğü (partitasyon katsayısı) ve dokunun toplam hacmidir (21-23).

2.1.4.2.b. Metabolizma: İnhalasyon anesteziğinin eliminasyon yollarından biri metabolizmadır. İnhalasyon anesteziiklerinin metabolize olma oranları farklılıklar gösterir. Metoksifluran ve halotan için metabolizma hızı yüksekken, izofluran, desfluran ve sevofluran için düşüktür. Dolayısıyla izofluran, sevofluran ve desfluran için, inhalasyon anesteziğinin vücuttan eliminasyonunda metabolizma, solunum ile eliminasyonuna göre çok geride kalır (24).

2.2. İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN FARMAKOKİNETİĞİNİN MODELLENMESİ

Halotanın klinik kullanıma girdiği 1950’li yıllardan beri inhalasyon anesteziiklerinin akciğerden vücuda alınımı, vücutta dağılımı ve dokularda alınımı matematik modellenmiştir. İntravenöz yolla verilen anesteziik ajanlar için biyoyararlanım

%100 olurken, inhalasyon anesteziikleri için biyoyararlanım, anestezi devresine inhalasyon anesteziğinin verildiği taze gaz akımından başlayıp, akciğer alveolokapiller membranına kadar uzanan pek çok değişkene bağlıdır. Ayrıca, intravenöz ajanlar için istenilen biyoyararlanımı elde etmek saniyeler içerisinde belli bir miktarın enjeksiyonu ile olurken, inhalasyon anesteziikleri için bu durum en iyi koşullarda bile zaman almaktadır. İntravenöz ajanlar, damar içerisine enjekte edildikten sonra hedef organa yüksek konsantrasyonda ulaşırlar. Hedef organdaki ve diğer organlardaki ilk distribüsyon ile doku ve kan arasında ajanın konsantrasyon farkına ve solübilitesine göre alış-veriş olduğu olduktan sonra, organın venöz dönüşüne geçen ajan miktarı tüm dolaşımda tur atarak tekrar organlara gelir. Buna redistribüsyon denir. İntravenöz ajanların doku konsantrasyonu ilk verilen doza ve redistribüsyona bağlıdır. İnhalasyon anesteziikleri için ise, dokulardaki konsantrasyon hem süregelen dışarıdan inhalasyon ajanı alınımına, hem de redistribüsyona bağlıdır. İnhalasyon anesteziiklerinin farmakokinetiğinde, hedef organda istenilen konsantrasyona ulaşma amacıyla pek çok faktörün etkili olması klinisyenleri tedirgin etmiştir. Bu tedirginliğe neden olan gerekçelerin bir ucunda, hastaya cerrahi müdahale için gerekli olan anestezi derinliğinin sağlanamaması veya geç sağlanması korkusu varken, diğer ucunda anestezi derinliğine ulaşmakta geç kalmak kaygısıyla hastaya bir süre olması gerekenden yüksek konsantrasyonda inhalasyon anesteziği vermek korkusu bulunur. Bu kaygılar, inhalasyon anesteziğinin farmakokinetiğinin daha iyi bilinmesi ile giderilebilir. İnhalasyon anesteziiklerinin farmakokinetiği, temel kimyadan gelen teorik bilgiler ve deneysel çalışmalardan gelen veriler ile 1950'li yıllardan itibaren modellenmiştir. Bu sayede son üç çeyrek asırdır, dünya genelinde anesteziistler hastaları için daha güvenli genel anestezi koşullarını sağlayabilmiştir. Önceki yıllarda inhalasyon anesteziiklerinin farmakokinetiği modellenirken temel amaç anlık hedef doku düzeyinin tespit edilmesi iken, günümüzde bunun yanı sıra çevreye daha az zarar vermek için sisteme minimum miktarda inhalasyon ajanının verilmesini sağlayacak simülasyonların ortaya koyulması da önemli amaçlar arasına girmiştir.

İnhalasyon anesteziiklerinin farmakokinetiği modellenirken, modelin basit olması için birtakım kabullerde bulunulmuştur. Örneğin, sıklık olan solunum, modellerde sürekli olarak varsayılmıştır (25,26). Ölü boşluk solunumu tamamiyle yok sayılmıştır (27,28). Alveoller solunum ile genişleyip, daralabilen boşluklarken, modellerde sabit hacimli kabul edilmiştir (28). Bu kabullerin her biri tek başına yapıldığı zaman, modelin

simülasyon çıktılarında minimal bir değişikliğe neden olabilir (26). Ancak, birden fazlası aynı anda yapıldığı zaman simülasyon çıktısındaki fark anlamlı derecede büyük olabilir.

Günümüzde klinik kullanımda en çok tüketilen iki inhalasyon anesteziğinden biri olan sevofluranın farmakokinetik matematik modelinin yapıldığı çalışmamızda, akciğerler homojen tek bir boşluk yerine birbirine seri bağlı iki boşluk olarak kabul edilmiştir. İki boşluktan biri diğer ucundan anestezi halka sistemine seri bağlıdır, diğeri alveolokapiller membran ile akciğer dolaşımı ile inhalasyon anesteziği alış-verişi yapmaktadır. Akciğerlerde solunum siklik kabul edilmiştir. Siklik solunumda iki boşluk da inspiryumda tidal volüm ile genişler, ekspiryumda tidal volüm kadar eski hacmine geri döner. Modelde ölü boşluk solunumu, akciğer solunumunun içine katılmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

İnhalasyon anesteziğinin (sevofluran) vücuda akciğerlerden alımını, vücutta dağılımını ve dokularda alımını analiz etmek amacıyla matematik model geliştirilmiştir. Model geliştirilirken daha önce literatürde yayınlanmış modellerden yararlanılmıştır (27-32). Ayrıca, yapılan bazı kabuller ile modele özgünlük kazandırılmıştır. Bu kabullerin bir tanesi, alveolun homojen tek bir boşluk yerine, birbirleriyle alışveriş halinde ve birbirine seri bağlı, 2 adet hipotetik kompartmandan oluşmasıdır (33). Modeldeki diğer kabul ise, fizyolojiye daha yakın olması sebebiyle, akciğer hacminin inspiryum ve ekspiryumla ilgili olarak değişmesidir.

Matematik model geliştirilirken ilk adım, modeli oluşturan kompartmanların belirlenmesi olmuştur. Kompartmanlar belirlendikten sonra, bu kompartmanların girdileri karşısında çıktılarını ifade eden diferansiyel denklemler belirlenmiştir. Diferansiyel denklemlerin belirlenmesi ile beraber, Matlab-Simulink, 2018b programı kullanılarak, diferansiyel denklemler bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Bilgisayar ortamında diferansiyel denklemlerin girdileri, başka denklemlerde o girdiyi ifade eden çıktılardan çekilerek, girdi denklemindeki yerine konmuştur. Böylece diferansiyel denklemler, girdi-çıkı ilişkisi içerisinde birbiri ile ilişkilendirilmiş ve sistemi oluşturan kaskadlar ve döngüler ortaya çıkmıştır. Simulink programında işlemler blok diyagramları yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Sistem kurulduktan sonra simülasyonda integratör olarak Runge-Kutta 4 yöntemi kullanılmış, adım genişliği 0,1 saniye olarak seçilmiştir.

Bu bölümde numerik yöntemlerden ve Runge-Kutta 4 numerik yönteminden kısaca bahsedildikten sonra, sistem modeli, sistem modelinin alt sistemleri, sistemin oluşturan kompartmanlar ve kompartmanları ifade eden diferansiyel denklemler açıklanacaktır.

3.1. NUMERİK YÖNTEMLER VE RUNGE-KUTTA 4 NUMERİK YÖNTEMİ

Diferansiyel denklemlerin çözümü için çeşitli analitik yöntemler geliştirilmiştir. Fakat doğrusal diferansiyel denklemlerden farklı olarak, doğrusal olmayan diferansiyel denklemlerin çoğunda analitik çözüm mümkün değildir. Bu sebeple diferansiyel denklemlerin yaklaşık olarak çözümünü bulan sayısal yöntemler geliştirilmiştir. Sayısal

yöntemlerin çalışma mekanizmasını açıklamak için öncelikle birinci dereceden başlangıç değer probleminin ele alınması uygundur. Birinci dereceden diferansiyel denklem ve ilk değeri

$$\frac{dy}{dt} = f(t,y) \text{ ve } y(t_0) = y(0) \text{ olmak üzere,}$$

f ve f_y fonksiyonlarının t, y düzleminde devamlı olduğu ve (t_0, y_0) noktasını içerdiği kabul edilir. Böylece bu diferansiyel denklemin, t_0 noktası civarında, tek bir $y = \phi(t)$ fonksiyonu çözüm olarak bulunur. Çünkü; f ve $\frac{\partial f}{\partial y}$ fonksiyonlarının, (t_0, y_0) noktasını içermek üzere, $\alpha < t < \beta$ ve $\gamma < y < \delta$ aralığında olduğu kabul edilirse, $(t_0-h) < t < (t_0+h)$ aralığında, $y = f(t, y)$ ve başlangıç değeri $y(t_0) = y_0$, başlangıç değer probleminin $y = \phi(t)$ gibi bir tek çözümü vardır. Bu başlangıç değer probleminin sayısal olarak çözümlenmesi; $y = \phi(t)$ fonksiyonunun, $t_0, t_1, t_2, t_3, \dots, t_n$ noktalar kümesi için $y_0, y_1, y_2, y_3, \dots, y_n$ değerlerinin yaklaşık olarak hesap edilmesidir.

İlk değer probleminin çözümü ϕ ile gösterildiğinde, $t = t_0$ 'da çözüm değeri $\phi(t_0)$ 'a eşittir. y_n ise $\phi(t_n)$ 'in yaklaşık değeridir. Bildiğimiz ilk değerden başladığımız için $\phi(t_0) = y(0)$ dir. Fakat, $n > 1$ değerleri için genellikle $\phi(t_n) \neq y_n$ dir. Ayrıca zaman ekseninde sabit genişlikte interval (h) aldığımız zaman, $t_1 = t_0 + h$, $t_2 = t_1 + h$, $t_2 = t_1 + h = t_0 + 2h$ ve genelleme yaparsak $t_n = t_0 + nh$ elde edilir. y_0 ve t_0 , bilindiği için, $t = t_0$ noktasında çözüm eğrisine teğet olarak çizilen doğrunun eğimi, yani $\phi'(t_0) = f(t_0, y_0)$ bulunur. Böylece t_0 noktasında çözüm eğrisine çizilen teğetin eğimini kullanarak t_1 noktasında y_1 değerini yaklaşık olarak bulabiliriz. Böylece;

$$y_1 = y_0 + \phi'(t_0) \cdot (t_1 - t_0)$$

$$y_1 = y_0 + f(t_0, y_0) \cdot (t_1 - t_0) \text{ elde edilir.}$$

y_1 değerini elde ettikten sonra, t_2 noktasına gelindiğinde;

$$y_2 = y_1 + \phi'(t_1) \cdot (t_2 - t_1)$$

$$y_2 = y_1 + f(t_1, y_1) \cdot (t_2 - t_1) \text{ elde edilir.}$$

Böylece Euler yönteminin genel formülü, $y_{n+1} = y_n + f(t_n, y_n) \cdot (t_{n+1} - t_n)$ bulunur. Eğer $t_0, t_1, t_2, t_3, \dots, t_n$ noktaları arasında sabit genişlikte h adım genişliği var olduğu kabul

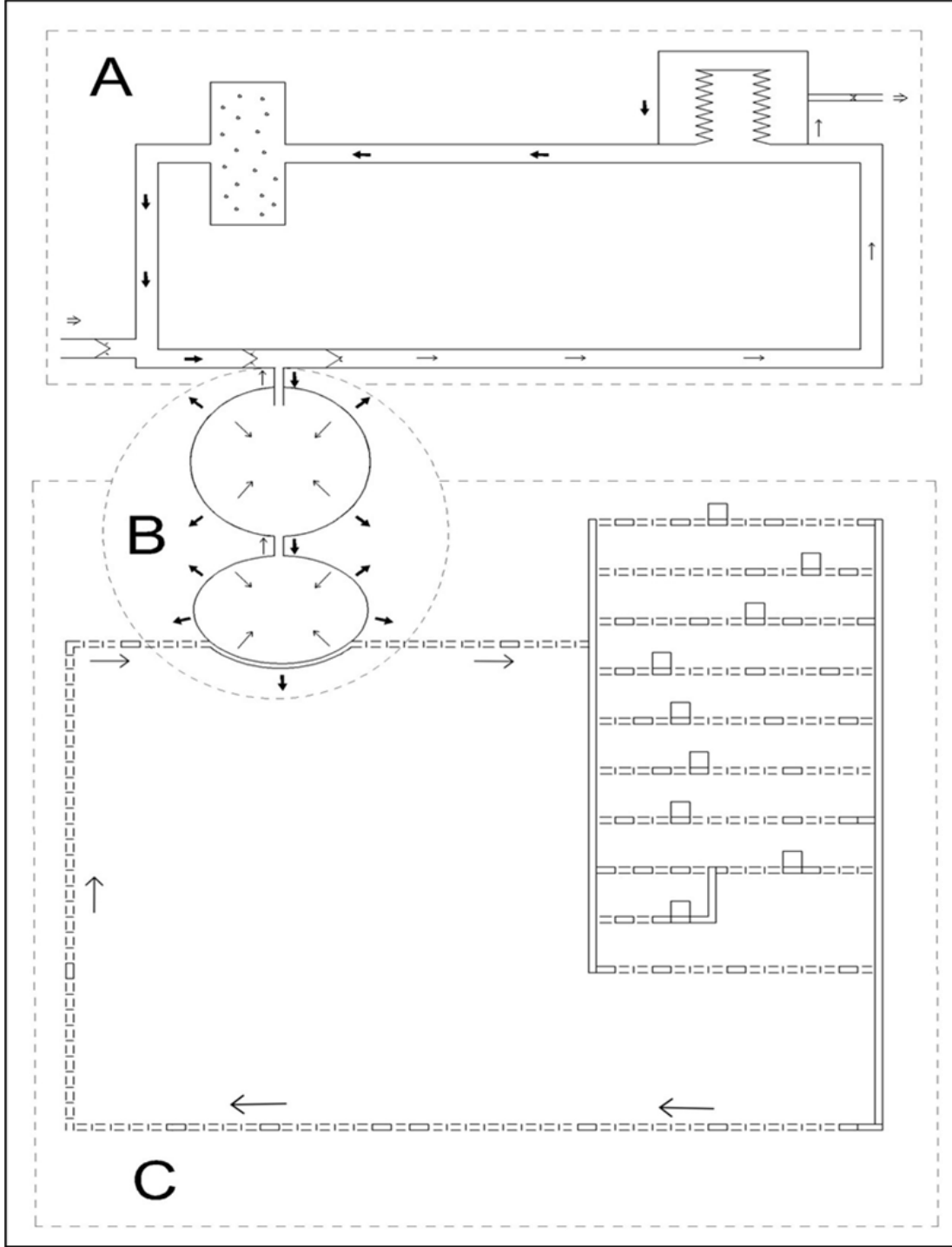
edilirse, $t_{n+1} = t_n + h$ olarak bulunur. Böylece Euler formülü, $y_{n+1} = y_n + h \cdot f(t_n, y_n)$ olarak yazılabilir. Böylece Euler yönteminin algoritması;

(yeni_değer)=(eski_değer)+(eğim × adım_genişliği) olarak tanımlanır.

Runge-Kutta yönteminde ise, $t_n < t < t_{n+1}$ zaman aralığının çeşitli noktalarında, $f(t, y)$ fonksiyonunun değerlerinin ağırlıklı ortalaması hesaplanmaktadır (34).

3.2. SİSTEM MODELİ, ALT SİSTEMLER, KOMPARTMANLAR VE KOMPARTMANLARIN DİFERANSİYEL DENKLEMLERİ

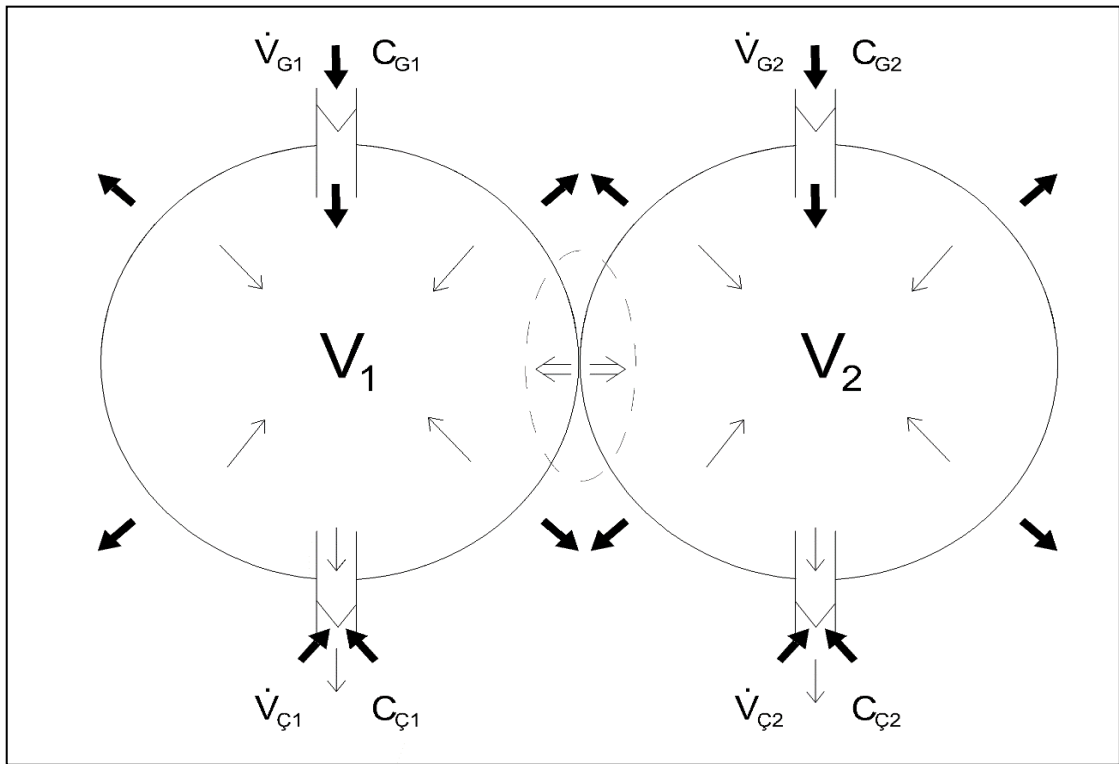
Model, temel olarak üç alt sistemden oluşmaktadır. Üç alt sistem anestezi cihazı alt sistemi, anestezi cihazı ile kan dolaşımı arasında bağlantıyı sağlayan akciğer alt sistemi ve sistemik dolaşım ve organ alt sistemidir. Şekil 3.1’de model, alt sistemleri ile beraber görülmektedir.



Şekil 3.1: Sistem modelinin şematik gösterimidir. Sistem modelinin birbiri ile bağlantılı üç alt sistemi görülmektedir. **A.** Anestezi cihazı alt sistemi **B.** Akciğer alt sistemi **C.** Sistemik dolaşım ve organ doku-doku dolaşım alt sistemi (28,32).

3.2.1. Sistem Modelinde, Hava-Hava Kompartmanları, Hava-Kan Kompartmanları ve Kan-Doku Kompartmanları Arasında Madde Taşınmasının ve Madde Alışverişinin Temel Dinamikleri

Sistem modelinin dizaynında her bir denklem ifade edilirken Maddenin Korunumu yasasına uygunluk temel alınmıştır. Modelin basit ve uygulanabilir olması için birtakım kabuller yapılırken denkleme girdi ve çıktı arasında bu yasanın sağlanması ve gerçek hayattaki fizyolojik yapıdan uzaklaşmamak temel iki prensip olmuştur.



Şekil 3.2: Sistemde, hava-hava kompartmanları arasında, hava-sıvı kompartmanları arasında veya sıvı-sıvı kompartmanları arasında madde içerisinde çözünmüş olan sevofluranın taşınmasını gösteren şekildeki V_1 ve V_2 kapalı boşlukları; içerisine giren hacim kadar genişleyebilir ve içerisinden azalan hacim kadar küçülebilir. Boşlukların içerisindeki ana madde içerisinde çözünmüş olan ikinci madde (sevofluran) miktarı, ortama dış ortamdan girdi ($\dot{V}_{G1}$, C_{G1} , $\dot{V}_{G2}$, C_{G2}) ve ortamdan dış ortama çıktı ($\dot{V}_{C1}$, C_{C1} , $\dot{V}_{C2}$, C_{C2}) ile değişebilir. Aynı zamanda iki ortam arasında, arada bulunan yarı geçirgen zar yoluyla iki ortam arasında çözünmüş maddenin çözünürlüğüne ve konsantrasyon farkına göre madde alış-verişi gerçekleşir.

Modeldeki madde alış-verişinin temel yapısını Şekil 3.2'deki sistem göstermektedir. Burada birinci kapalı boşluk (V_1) ve ikinci kapalı boşluk (V_2), belirli bir maddenin konsantrasyon farkına göre geçişine elverişli yarı geçirgen bir membran ile birbirinden ayrılmış iki kapalı boşluktur. Bu iki boşluğu dolduran birbirinden farklı ya da aynı karakterde olabilen hava veya sıvı madde içerisinde çözülmüş olan belirli bir maddenin iki boşluk arasındaki alışverişinin bu iki ortamdaki çözünebilme yeteneğine ve bu iki ortamdaki anlık konsantrasyonun farkına göre sonsuz kısa vakitte gerçekleştiği kabul edilmiştir.

V_1 ortamına ana maddenin ve dolayısıyla ana madde içerisinde çözülmüş olan bilinen bir maddenin Δt_1 süresi boyunca $\dot{V}_{G1}$ sabit akım hızında ve C_{G1} çözülmüş madde konsantrasyonunda girişi olmaktadır. V_1 kapalı ortamı, ortama giren hacim kadar inflasyon ve ortamdaki hacim kadar deflasyon gösterebilmesini sağlayan basınç ile genişleyebilen ve basınç azalınca büzüşebilen özelliğe sahip bir çepere sahiptir. Aynı zamanda V_1 ortamından, $\dot{V}_{G1}$ girişi ile farklı veya aynı periyotta Δt_2 süresi boyunca $\dot{V}_{C1}$ sabit akım hızında ve C_{C1} çözülmüş madde konsantrasyonunda madde çıkışı olmaktadır. V_1 ortamında olduğu gibi; V_2 ortamına, V_1 ortamındaki ile farklı veya aynı akışkan bir ana maddenin ve ana madde içerisinde V_1 'de çözülmüş olan ile aynı çözülmüş maddenin $\dot{V}_{G1}$ ve $\dot{V}_{C1}$ madde giriş ve çıkışları ile farklı veya aynı periyotta Δt_3 süresi boyunca $\dot{V}_{G2}$ sabit akım hızında ve C_{G2} çözülmüş madde konsantrasyonunda akışkan madde girişi vardır. V_2 kapalı ortamının V_1 ortamı gibi ortama giren hacim kadar inflasyon ve ortamdaki hacim kadar deflasyon gösterebilmektedir. Aynı zamanda $\dot{V}_{G1}$, $\dot{V}_{C1}$ ve $\dot{V}_{G2}$ giriş ve çıkışları ile farklı veya aynı periyotlarda V_2 ortamından Δt_4 süresi boyunca $\dot{V}_{C2}$ sabit akım hızında ve C_{C2} çözülmüş madde konsantrasyonunda madde çıkışı olmaktadır. Çözülmüş olan maddenin iki ortam arasında, iki ortamdaki çözünebilirliğine göre yarı geçirgen membran aracılığıyla bir adım süresinde dengeye ulaşmaktadır. Bu kabul yapılırken genel anestezi gazları 1960'lı yıllardan itibaren modellenirken, vücuttaki çözünürlüklerinin yüksek olması sebebiyle, kan-doku ve hava-kan ortamları arasında, dengeye hemen ulaştıkları kabulünden yola çıkılmıştır (35). Bu modellerde, anestezi gazının iki ortam arasındaki sabit çözünme eğiliminin oranı, anestezi gaz partitasyon katsayısı olarak nitelendirilmiştir. Buna göre, V_1 ve V_2 ortamındaki maddenin iki ortamdaki çözünürlüğü S_1 ve S_2 , iki ortam arasındaki çözünürlüğünün oranı, diğer bir

değişle partitasyon katsayısı $\frac{S_1}{S_2}$ ve sabit olan partitasyon katsayısını bir sembolle ifade etmek gerekirse bu sabitin sembolü $K_{S-V_1-V_2}$ 'dir. Bu durumda; bu iki ortamın toplamına V hacminde ve C konsantrasyonunda yeni madde girişi olursa, sistemin bütününe girmiş olan bu madde miktarı iki kompartman arasındaki bir adım süresindeki paylaşımı, iki ortam arasındaki çözünebilme yeteğini gösteren solübülite katsayısı ve ortamın hacmi ile doğru orantılı olur. Buna göre; eğer iki kompartman bütün bir sistem olarak düşünülürse sistemdeki bir adım süresindeki madde miktarı değişiminin ifadesi:

$$\left(\frac{dC_1}{dt} \times V_1\right) + \left(\frac{dC_2}{dt} \times V_2\right) = (C_{G1} \times \dot{V}_{G1}) + (C_{G2} \times \dot{V}_{G2}) - (C_{\dot{C}1} \times \dot{V}_{\dot{C}1}) - (C_{\dot{C}2} \times \dot{V}_{\dot{C}2})$$

İki kompartmanın konsantrasyonlarının ve anlık konsantrasyon değişimlerinin oranı her an sabit kabul edilmiştir. Buna göre:

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{\frac{dC_1}{dt}}{\frac{dC_2}{dt}} = \frac{S_1}{S_2} = K_{S-V_1-V_2}, \quad C_1 = C_2 \times K_{S-V_1-V_2} \text{ ve } \frac{dC_1}{dt} = \frac{dC_2}{dt} \times K_{S-V_1-V_2} \text{ 'dir.}$$

İki kompartmandan çıkış konsantrasyonları kompartmanların o anki konsantrasyonuna eşittir. Buna göre;

$$C_{\dot{C}1} = C_1 \text{ ve } C_{\dot{C}2} = C_2 \text{ 'dir.}$$

Bu değişkenler formüldeki yerlerine koyulursa:

$$\begin{aligned} \left(\frac{dC_2}{dt} \times K_{S-V_1-V_2} \times V_1\right) + \left(\frac{dC_2}{dt} \times V_2\right) &= \\ (C_{G1} \times \dot{V}_{G1}) + (C_{G2} \times \dot{V}_{G2}) - (C_2 \times K_{S-V_1-V_2} \times \dot{V}_{\dot{C}1}) - (C_2 \times \dot{V}_{\dot{C}2}) & \\ \left(\frac{dC_2}{dt} \times ((K_{S-V_1-V_2} \times V_1) + V_2)\right) &= \\ (C_{G1} \times \dot{V}_{G1}) + (C_{G2} \times \dot{V}_{G2}) - (C_2 \times (K_{S-V_1-V_2} \times \dot{V}_{\dot{C}1}) + \dot{V}_{\dot{C}2})) & \\ \left(\frac{dC_2}{dt}\right) = \frac{[(C_{G1} \times \dot{V}_{G1}) + (C_{G2} \times \dot{V}_{G2}) - (C_2 \times (K_{S-V_1-V_2} \times \dot{V}_{\dot{C}1}) + \dot{V}_{\dot{C}2}))]}{[(K_{S-V_1-V_2} \times V_1) + V_2]} & \end{aligned}$$

Kompartman hacimlerinin değişimi:

$$V_1 = V_{1\text{-rezidüel}} + (\dot{V}_{G1} \times \Delta t_1 - \dot{V}_{\dot{C}1} \times \Delta t_2),$$

$$V_2 = V_{2\text{-rezidüel}} + (\dot{V}_{G2} \times \Delta t_3 - \dot{V}_{\dot{C}2} \times \Delta t_4)$$

$$(\dot{V}_{G1} \times \Delta t_1) = (\dot{V}_{\dot{C}1} \times \Delta t_2), \quad (\dot{V}_{G2} \times \Delta t_3) = (\dot{V}_{\dot{C}2} \times \Delta t_4).$$

Sistemin sürdürülebilirliği için;

$$V_{1(\text{MIN})} \geq 0 \text{ ve } V_{2(\text{MIN})} \geq 0 \text{ olmalıdır.}$$

Modelde kompartmanlar arası madde taşınmasının olduğu her durumda bu formül kullanılmıştır. Bu formülün uygulandığı kompartmanların içeriği hava, sıvı veya katı olabilir, değişebilen hacimli veya sabit hacimli kompartmanlar olabilir, madde konsantrasyon değişimi kompartman içine ve dışına bir akım ile veya sadece yarı geçirgen membran vasıtasıyla difüzyonla komşu kompartmandan olabilir.

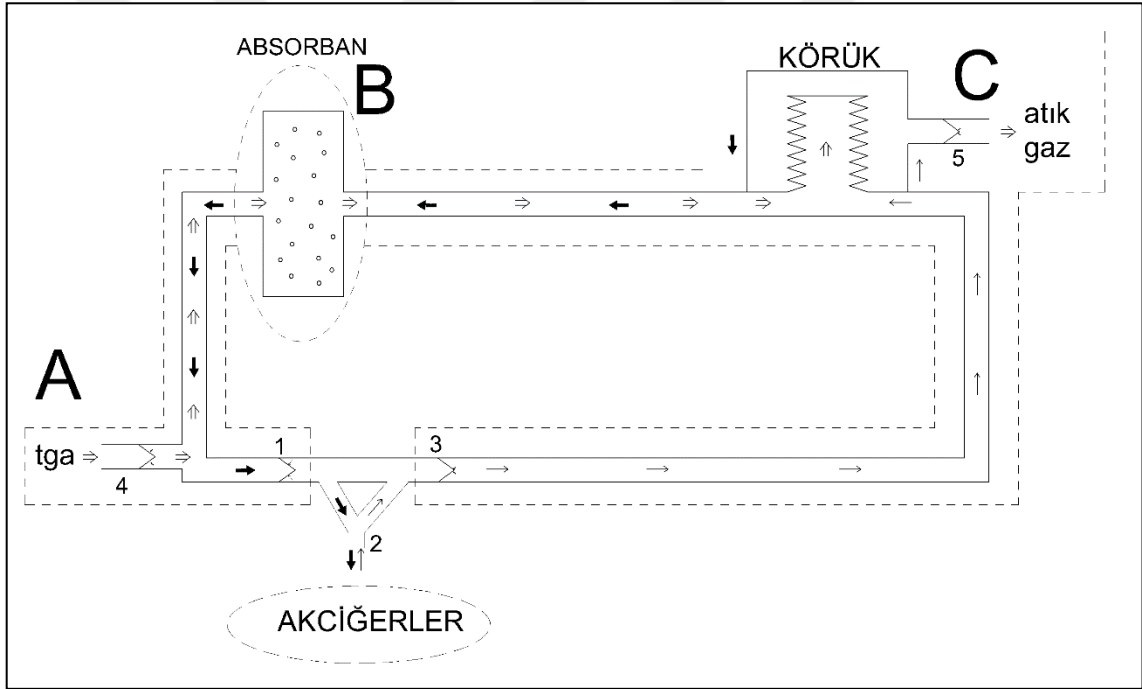
3.2.2. Modelin Alt Sistemleri

Sistem modelinin birbiri ile alış-veriş halinde olan ana üç alt sistemi, anestezi cihazı, akciğerler ve kan dolaşımı-organ alt sistemleridir. Üç sistemin merkezinde akciğerler yer alır. Akciğerler, konsantrasyon farkına göre, anestezi cihazından aldığı maddeyi kan dolaşımına, kan dolaşımından aldığı maddeyi anestezi cihazına taşır.

3.2.2.1. Anestezi Makinesi Alt Sistemi Modeli: Daha önceden kompartmanlarının hacimleri ölçülüp modellendiği için modelde mekanik ventilatör olarak, Datex-Ohmeda 7850 körüklü ventilatörü seçilmiştir (28). Modelde, bahsedilen cihaz için literatürde daha önceden paylaşılan hacimlerde bazı ufak değişiklikler yapılmıştır.

Şekil 3.3'te görüldüğü gibi, anestezi halka sistemi birbirine seri bağlı inspiratuar kompartman, körüğün olduğu ekspiratuar kompartman ve absorbanın olduğu ekspiratuar kompartman olarak üç kompartmana ayrılmıştır. Bu üç kompartman esasında her zaman aynı yönde hava akımının döndüğü tek lümenli ve çember şeklinde bir kanal sistemidir. Bu tek lümenli kanal sistemini farklı üç kompartmana ayırmaktaki birinci neden; modeldeki solunumun sıklık yapısında belirli zaman aralıklarında halka sisteminin bazı noktalarında hava akışı gerçekleşiyorken başka bazı noktalarında gerçekleşmiyor olması ve bundan dolayı halka sisteminin farklı noktalarında, aynı anda farklı bir dinamiğin

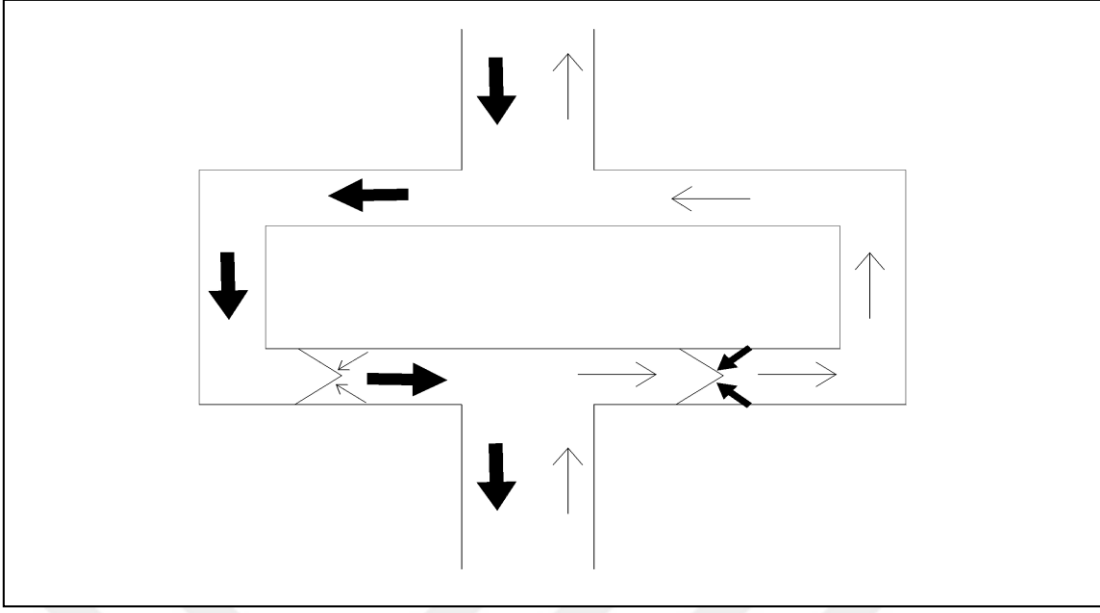
yaşanıyor olmasıdır. İkinci neden ise, tek lümenli sirküler halka sisteminin farklı noktalarından halka sisteminin dış ortamıyla gaz alışverişinin yapılıyor olması ve devrenin bazı noktalarında bazı ilâve araçların bulunuyor olmasıdır. Örneğin; tek lümenli ve bir halka oluşturan kanal sisteminin bir lokasyonuna sistemin dışarısından taze gaz akımı gerçekleşir, bir başka lokasyon hasta akciğeri ile tidal ventilasyon ile gaz alışverişinin gerçekleştiği noktadır, diğer bir lokasyon ise sistemden dışarı atık gazın tahliye edildiği noktadır. Sistem kompartmanlarının birinde bir araç olarak sistem içinde hacmi azaltıp basıncı arttırarak tidal volüm oluşumunu sağlayan körük bulunur, bir başka kompartmanda ise sistem içerisinde biriken fazla karbondioksiti absorbe eden materyal bulunur.



Şekil 3.3: Anestezi cihazı alt kompartmanları ve anestezi halka sistemi elamanları görülmektedir. Buna göre; **A.** Inspiratuar kompartmanda taze gaz akımı girişi (4), inspiratuar kompartman ile hasta arasında inspirium valvi (1), inspiratuar valften geçen inspiratuar tidal volümü hastaya taşıyan Y-parçası (2) gösterilmiştir. **B.** Absorbanın olduğu ekspiratuar kompartman gösterilmiştir. **C.** Körüğün olduğu ekspiratuar kompartman gösterilmiştir. Hasta ile arasında ekspirium valvi (3) bulunur. Atık gaz çıkışından (5) geçen fazla gaz hastane atık gaz sistemine tahliye olur (28).

Solunum gerçek fizyolojide siklik olduğu halde, daha önce hazırlanan modellerin çoğunda, siklik olmayan bir modelin sisteme ve akciğerlere giren-çıkan madde miktarı açısından anlamlı bir fark oluşturmayaçağı düşüncesi ve basit bir gösterim elde etme amacı ile solunum sürekli kabul edilmiştir (25). Bu modellerde ayrıca; solunum fizyolojisinde değişken hacimli olan akciğer ve anestezi halka sistemi sabit hacimli kabul edilmiştir (28). Tasarladığımız modelde hem solunum, normal fizyolojide olduğu gibi siklik kabul edilmiş, hem de normal fizyolojide olduğu gibi hacim olarak genişleyip, daralabilen akciğerin bu özelliğı modele dahil edilmiştir. Modelde, körüğün oluşturduğu tidal volüm, tek yönlü valfler sayesinde körüğün olduğu ekspiratuar kompartmandan absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmana, buradan inspiratuar kompartmana, inspiratuar kompartmandan da akciğerlere yönelir. Akciğerlerden dönen tidal volüm tek yönlü valfler sayesinde körüğün olduğu ekspiratuar kompartmana gelir. Böylece tek lümenli bir kanal sistemi olan anestezi halka sistemindeki hava akışı, tek yönde hareket ederek bir turunu tamamlamış olur.

3.2.2.1.a. Tek Yönlü Valfler: Anestezi cihazının içerisinde ve anestezi cihazı ile hasta arasında inspiratuar ve ekspiratuar tidal volüm aktarımı, yüksek basınç bölgesinden alçak basınç bölgesine doğru olur. Ancak anestezi makinesinin içerisinde hava akımının taşındığı anestezi halka sisteminin döngüsel olarak devrenin tamamlandığı bir kanal sistemi olması sebebiyle, hava akımı saat yönünde veya tersi yönde yol katedebilir. Anestezi halka sisteminin içerisinde hava akımının her zaman tek yönde olmasını tek yönlü valfler sağlar (Şekil 3.4).



Şekil 3.4: Tek yönlü valflerin halka sistemindeki rolünün şematik gösterimidir. Bir giriş noktasında basınç artışının oluşturduğu hava akımı, devrede bir yöne yerleştirilmiş valfin açık pozisyonuna yönelirken, halka sistemi içerisindeki basınç artışı diğer valfi kapalı pozisyonda tutar (28).

3.2.2.1.b. Körüğün Olduğu Ekspiratuar Kompartman: Modelde körüğün olduğu ekspiratuar kompartman hacmi, 1,5 litresi körük, 1 litresi tüp sistemleri olmak üzere toplam 2,5 litredir. Bu kompartmanın bir ucu Y-parçasının ekspiryum yönündeki çıkışı ile endotrakeal entübasyon tüpüne, öteki ucu absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmana bağlanır (Tablo 3.1).

Körüğün kompartmanın içine doğru sabit hızda yer değiştirmesi ile bu yer değiştirmenin oluşturduğu hacim kadar tidal volüm oluşur. Tidal volüm oluşum sürecinde devre içerisinde meydana gelen basınç artışı tidal volümü, bu esnada direncin en düşük olduğu akciğerlere doğru yönlendirir. Körükte oluşup devre içerisinde yol almaya başlayan inspiratuar tidal volüm anestezi halka sistemine yerleştirilmiş tek yönlü valfler sayesinde absorbanın olduğu ekspiratuar kompartman yönünde akciğerlere doğru yol alır. Modelde belirlenen tidal volüm, daha önceden 70 kg'lık hasta modelinde çalışılmış olan 560 ml'dir (28). 560 ml'lik inspiratuar tidal volüm 1 saniyelik periyotta sabit hızda oluşur. Böylece $\dot{V}_{TI}$ sabit hızında, körüğün olduğu ekspiratuar kompartmanın sevofluran konsantrasyonu (C_{EKK}) ile eş konsantrasyondaki inspiratuar tidal volüm ($\dot{V}_{TI}$), körüğün olduğu ekspiratuar kompartmandan absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmana bir

saniye boyunca taşınır. İnspiryumun hemen ardından körük ilk pozisyonuna doğru yer değiştirir. Eş zamanlı olarak inspiyumdaki pozitif basınçlı ekspansiyonun hemen ardından akciğerlerin nötral pozisyonuna dönmesi ile akciğerlerde iki saniye boyunca pasif olarak ekspiratuar tidal volüm ($\dot{V}_{TE}$) oluşur. Oluşan ekspiratuar tidal volüm bu esnada devre rezistansının en düşük olduğu körüğün olduğu ekspiratuar kompartmana yönelir. Tek yönlü valflerin yerleşimi ile ekspiratuar tidal volümün devre içerisindeki yönü, Y-parçasından inspiratuar kompartman çıkışına doğru değil, Y-parçasının körüğün olduğu ekspiratuar kompartman çıkışına doğru olur. Modelde ekspiryumun ilk saniyesi içerisinde oluşan ekspiratuar tidal volümü sabit 420 ml, ikinci saniyede oluşanı 140 ml olarak kabul edilmiştir (Tablo 3.1 ve Şekil 3.6). Böylece körüğün olduğu ekspiratuar kompartman inspiyumda bir saniye süresince, sağ kol üzerindeki komşusu olan absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmana vermiş olduğu kadar inspiratuar tidal volüm hacmini, takip eden iki saniyelik periyotta, sol kol komşusu olan akciğerlerden almış olur. Ekspiryum süresince, sabit akım hızındaki ekspiratuar tidal volüm ($\dot{V}_{TE}$), sevofluranı akciğer alveolokapiller membran ile alışveriş harici kompartmandan körüğün olduğu ekspiratuar kompartmana taşır. Ekspiratuar tidal volüm konsantrasyonu, alveolokapiller membran ile alışveriş harici kompartman (C_{AAKAH}) sevofluran konsantrasyonuna eşittir. Körük ilk pozisyonuna geri döndükten sonra körüğe entegre olan atık gaz vanası açılır ve devrede biriken atık gaz hastane atık gaz sistemine yönlendirilir. Bu atılım modelde, inspiratuar ve ekspiratuar tidal volümü takip eden iki saniye boyunca gerçekleşir. Körüğün olduğu ekspiratuar kompartmanda iki saniyelik ekspiryum süreci ve ekspiryumu takip eden iki saniyelik atık gaz tahliye süreci gerçekleşirken, inspiratuar kompartmanda eş zamanlı olarak, bu dört saniye boyunca inspiyum süresince kapalı olan taze gaz akım girişi açılmıştır ve kompartmana sevoflurandan zengin gaz akışı gerçekleşir. Taze gaz akımının inspiratuar kompartmanda basınç artışına neden olması ve bu esnada anestezi halka sisteminde direncin en düşük olduğu kompartmanın körüğün olduğu ekspiratuar kompartman olması sebebiyle, inspiratuar kompartmandan absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmana, absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmandan da körüğün olduğu ekspiratuar kompartmana taze gaz akım hızında, akım gerçekleşir. Dolayısıyla inspiratuar tidal volümün olmadığı bu dört saniyenin her bir saniyesinde, absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmandan körüğün olduğu ekspiratuar kompartmana, taze gaz akımına ($\dot{V}_{TGA}$) eşit sabit akım hızında, absorbanın olduğu ekspiratuar kompartman sevofluran konsantrasyonunda (C_{EKA}) hacim girişi olur.

Bir dakika içerisinde, devreden atık gaz sistemine tahliye edilen toplam atık gaz miktarı, bir dakika içerisinde, devreye giren taze gaz akımı miktarına eşittir. Modelde bu değer dakikalık beş litredir. Modeldeki beş saniyelik siklusun tidal ventilasyonun olmadığı iki saniyelik periyodunda 416 ml gaz tahliyesi gerçekleşmektedir. Dolayısıyla beş saniyelik sıklusta toplam taze gaz akım girişi de 416 ml olmalıdır. Ancak beş saniyelik sıklusta atık gaz periyodu iki saniye iken, taze gaz akım periyodu dört saniyedir. Bundan dolayı taze gaz akım hızı saniyelik 104 ml iken, atık gaz tahliye hızı bunun iki katı olan 208 ml olmalıdır (Tablo 3.1 ve Şekil 3.8).

Körüğün olduğu ekspiratuar kompartmanda beş saniyelik periyotta gerçekleşen döngü dakikada 12 defa aynı şekilde tekrar eder. Bir sıklustaki tidal volüm hacminin 560 ml olması sebebiyle, bir dakikalık akciğer ventilasyonu 6720 ml olur. Körüğün olduğu ekspiratuar kompartmanda beş saniyelik periyot boyunca sevofluran miktar değişiminin ifadesi;

$$\left(\frac{dC_{EKK}}{dt} \times V_{EKK}\right) = (C_{AAKAH} \times \dot{V}_{TE}) - (C_{EKK} \times \dot{V}_{Ti}) - (C_{AG} \times \dot{V}_{AG}) + (C_{EKA} \times \dot{V}_{TGA}) \quad (1)$$

Ekspiratuar kompartman hacminin değişimi;

$$V_{EKK} = V_{EKK\text{-rezidüel}} - (\dot{V}_{Ti} \times \Delta t_{ins}) + (\dot{V}_{TE1} \times \Delta t_{eks1}) + (\dot{V}_{TE2} \times \Delta t_{eks2}) \quad (2)$$

Periyot içerisinde inspiryum ekspiryumdan önce gelir. İnspiryum süresi bir saniyedir ve akım hızı ($\dot{V}_{Ti}$) sabit 560 ml/sn'dir. Hemen ardından ekspiryumun ilk saniyesi takip eder. Süresi bir saniyedir ve akım hızı ($\dot{V}_{TE1}$) sabit 420 ml/sn'dir. Hemen ardından ekspiryumun ikinci saniyesi gelir ve akım hızı ($\dot{V}_{TE2}$) sabit 140 ml/sn'dir . Dolayısıyla, modeldeki kompartman hacim değişimi her beş saniyelik periyot içerisinde kendini tekrar eden periyodik bir fonksiyondur.

Bu durumda inspiryum boyunca sevofluran konsantrasyonu değişiminin ifadesi;

$$\dot{V}_{TE1} = 0, \dot{V}_{TE2} = 0, \dot{V}_{AG} = 0 \text{ ve } \dot{V}_{TGA} = 0 \text{ ise;}$$

$$\left(\frac{dC_{EKK}}{dt} \times V_{EKK}\right) = -(C_{EKK} \times \dot{V}_{Ti})$$

$$\left(\frac{dC_{EKK}}{dt}\right) = \frac{-(C_{EKK} \times \dot{V}_{Ti})}{[V_{EKK\text{-başlangıç}} - (\dot{V}_{Ti} \times \Delta t_{ins})]} \quad (3)$$

Ekspiryumun ilk saniyesi boyunca sevofluran konsantrasyonu değişiminin ifadesi;

$$\dot{V}_{Ti} = 0, \dot{V}_{TE2} = 0 \text{ ve } \dot{V}_{AG} = 0 \text{ ise;}$$

$$\left(\frac{dC_{EKK}}{dt} \times V_{EKK} \right) = (C_{AAKAH} \times \dot{V}_{TE1}) + (C_{EKA} \times \dot{V}_{TGA})$$

$$\left(\frac{dC_{EKK}}{dt} \right) = \frac{(C_{AAKAH} \times \dot{V}_{TE1}) + (C_{EKA} \times \dot{V}_{TGA})}{[V_{EKK-\text{başlangıç}} - (\dot{V}_{Ti} \times \Delta t_{ins}) + (\dot{V}_{TE1} \times \Delta t_{eks1})]} \quad (4)$$

Ekspiryumun ikinci saniyesi boyunca sevofluran konsantrasyonu değişiminin ifadesi;

$$\dot{V}_{Ti} = 0, \dot{V}_{TE1} = 0 \text{ ve } \dot{V}_{AG} = 0 \text{ ise;}$$

$$\left(\frac{dC_{EKK}}{dt} \times V_{EKK} \right) = (C_{AAKAH} \times \dot{V}_{TE2}) + (C_{EKA} \times \dot{V}_{TGA})$$

$$\left(\frac{dC_{EKK}}{dt} \right) = \frac{(C_{AAKAH} \times \dot{V}_{TE2}) + (C_{EKA} \times \dot{V}_{TGA})}{[V_{EKK-\text{başlangıç}} - (\dot{V}_{Ti} \times \Delta t_{ins}) + (\dot{V}_{TE1} \times \Delta t_{eks1}) + (\dot{V}_{TE2} \times \Delta t_{eks2})]} \quad (5)$$

Atık gaz vanasının açılıp atık gazın tahliye edildiği iki saniye boyunca sevofluran konsantrasyonu değişiminin ifadesi;

$$\dot{V}_{TE1} = 0, \dot{V}_{TE2} = 0 \text{ ve } \dot{V}_{Ti} = 0 \text{ ise;}$$

$$\left(\frac{dC_{EKK}}{dt} \times V_{EKK} \right) = -(C_{AG} \times \dot{V}_{AG}) + (C_{EKA} \times \dot{V}_{TGA})$$

$$C_{AG} = C_{EKK}$$

$$\left(\frac{dC_{EKK}}{dt} \right) = \frac{-(C_{EKK} \times \dot{V}_{AG}) + (C_{EKA} \times \dot{V}_{TGA})}{V_{EKK-\text{başlangıç}}} \quad (6)$$

3.2.2.1.c. Absorbanın Olduğu Ekspiratuar Kompartman: Absorbanın olduğu ekspiratuar kompartman, körüğün olduğu ekspiratuar kompartman ve inspiratuar kompartman arasında yer alır. Tek yönlü valflerin dizilimiyle inspiratuar tidal volüm, körüğün olduğu ekspiratuar kompartmandan sağ kol komşusu absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmana doğru geçer ve aynı anda absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmanın içerisinde oluşan sevofluran karışımı inspiratuar tidal volüm ile sağ kol komşusu inspiratuar kompartmana geçer. Yine tek yönlü valflerin devre içerisindeki dizilimiyle, ekspiratuar tidal volüm, akciğerlerden sol kol komşusu inspiratuar

kompartmana doğru değil, sağ kol komşusu körüğün olduğu kompartmana doğru yönelmiştir. Dolayısıyla ekspiratuar tidal volüm oluşumu inspiratuar kompartmanda bir basınç artışına sebep olmadığı için bu periyotta inspiratuar kompartmandan, sol kol komşusu absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmana da ekspiratuar tidal volüm ile meydana gelmiş olan bir gaz taşınması olmaz. Ancak tek yönlü valflerin dizilimi sebebiyle ekspiratuar tidal volüm kaynaklı inspiratuar kompartman içi basınç artışının yaşanmadığı iki saniyelik ekspiryum süresinin ve ekspiratuar veya inspiratuar tidal volümün olmadığı iki saniyelik sürenin toplamı olan dört saniye boyunca inspiratuar kompartmana devre dışından taze gaz akışı ile inspiratuar kompartman içerisinde basınç artışı yaşanır ve bu periyotta inspiratuar kompartman içerisinde oluşan sevofluran karışımı, tek yönlü valfler sayesinde basıncın daha düşük olduğu sol kol komşusu absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmana doğru yol alır. Eş zamanlı olarak absorbanın olduğu ekspiratuar kompartman içerisinde oluşan yeni sevofluran karışımı basıncın daha az olduğu sol kol komşusu körüğün olduğu ekspiratuar kompartmana geçiş yapar.

Absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmanın içinde rijit duvarlı 2 litrelik hacmi olan kanister bulunur. Kanisterin içini doldurulan kalsiyum hidroksit ve sodyum hidroksit gibi taşların yüksek karbondioksit tutucu özelliği vardır ve solunum ile oluşan karbondioksiti absorbe ederler. Böylece kapalı döngülü solunumda karbondioksitin yeniden solunmasının önüne geçilmiş olur. Bu kompartmanda ayrıca, körüğün olduğu ekspiratuar kompartmana ve inspiratuar kompartmana bağlantı sağlayan tüp yapıları bulunur. Modelde kanisterin içerisindeki taşlar arasındaki hava boşluğunu ve bağlantıların toplam hacmini sabit 560 ml olarak kabul edilmiştir (Tablo 3.1). Modelde inpiryum süresince; absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmana körüğün olduğu ekspiratuar kompartmandan hacim olarak sabit akımlı inspiratuar tidal volüm girer, absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmandan inspiratuar kompartmana hacim olarak sabit akımlı inspiratuar tidal volüm çıkar. Diğer dört saniyelik periyot boyunca inspiratuar kompartmandan hacim olarak sabit taze gaz akımı girer, körüğün olduğu ekspiratuar kompartmana hacim olarak sabit taze gaz akımı çıkar. Bu hacimler içerdikleri konsantrasyon oranında sevofluran buharı miktarını taşır. Absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmanda beş saniyelik periyot boyunca sevofluran miktar değişiminin ifadesi;

$$\left(\frac{dC_{EKA}}{dt} \times V_{EKA}\right) = (C_{iK} \times \dot{V}_{TGA}) - (C_{EKA} \times \dot{V}_{TGA}) + (C_{EKK} \times \dot{V}_{Ti}) - (C_{EKA} \times \dot{V}_{Ti}) \quad (7)$$

İnspiryum boyunca sevofluran konsantrasyonu değişiminin ifadesi;

$\dot{V}_{TGA} = 0$ ise;

$$\left(\frac{dC_{EKA}}{dt} \right) = \frac{(C_{EKK} \times \dot{V}_{Ti}) - (C_{EKA} \times \dot{V}_{Ti})}{V_{EKA}} \quad (8)$$

İnspiryum harici dört saniyelik periyot boyunca sevofluran konsantrasyonu değişiminin ifadesi;

$\dot{V}_{Ti} = 0$ ise;

$$\left(\frac{dC_{EKA}}{dt} \right) = \frac{(C_{IK} \times \dot{V}_{TGA}) - (C_{EKA} \times \dot{V}_{TGA})}{V_{EKA}} \quad (9)$$

Tablo 3.1: Anestezi cihazı kompartman hacimleri, anestezi cihazının girdi hacimleri ve çıktı hacimleri gösterilmiştir. Hacimler için değer kabulleri yapılırken, literatürdeki çalışmalardan faydalanılmıştır (28,32). Taze gaz akımı sevofluran konsantrasyonu değeri %3,5 olarak belirlenmiştir. Bunun dışında olan konsantrasyon değerleri, sistem dinamiklerinin zamana bağlı bir çıktısıdır.

Sembol	Tanım	Kabul
V_{EKK}	Körüğün olduğu ekspiratuar kompartman hacmi	2500 ml - 1940 ml
C_{EKK}	Körüğün olduğu ekspiratuar kompartman sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)	
V_{EKA}	Absorbanın olduğu ekspiratuar kompartman hacmi	560 ml
C_{EKA}	Absorbanın olduğu ekspiratuar kompartman sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)	
$\dot{V}_{Ti}$	bir saniyelik inspiratuar tidal volümün sabit akım hızı	560 ml/sn
$\dot{V}_{TE-1}$	ekspiryumun ilk saniyesindeki sabit akım hızı	420 ml/sn
$\dot{V}_{TE-2}$	ekspiryumun ikinci saniyesindeki sabit akım hızı	140 ml/sn
$\dot{V}_{AG}$	atık gaz sistemine tahliye için sabit akım hızı	208,33 ml/sn
C_{AG}	Atık gaz sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)	
$\dot{V}_{TGA}$	taze gaz akımı sabit akım hızı	104,16 ml/sn
C_{TGA}	taze gaz akımı sevofluran konsantrasyonu (%ml/ml)	%3,5
V_{AAKAH}	‘akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman’ hacmi	600 ml
C_{AAKAH}	‘akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman’ sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)	
V_{AAKA}	‘akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartman’ hacmi	1500 ml
C_{AAKA}	‘akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartman’ sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)	
V_{FRC}	fonksiyonel rezidüel kapasite hacmi	2100 ml
F_{AAKA}	tidal volümün akciğer hava kompartmanları arasında paylaşım oranı	0,7
V_{AK}	akciğer kapiller yatak hacmi	108 ml
C_{AK}	Pulmoner kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)	
Q_{AK}	akciğer kapiller yatak perfüzyonu	108 ml/sn
$K_{S-KAN-HAVA}$	sevofluran kan-hava partitasyon katsayısı	0,65

3.2.2.1.d. Absorbanın Olduğu Ekspiratuar Kompartman: İnspiratuar kompartman, absorbanın olduğu ekspiratuar kompartman ile endotrakeal entübasyon tüpü arasında yer alır. Modelde hacmi, sabit hacimli 2240 ml olarak kabul edilmiştir. Anestezi halka sistemindeki tek yönlü valfler sayesinde, inspiryum boyunca tidal volüm absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmandan endotrakeal tüpe doğru yönelir. Böylece inspiratuar kompartmanın bir hacim girdisi absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmandan inspiryum boyunca sabit akımlı inspiratuar tidal volümdür. İnspiratuar tidal volüm içerisinde absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmandan sevofluran taşınır. Eş zamanlı olarak inspiratuar kompartman içerisinde oluşan sevofluran karışımı da inspiratuar tidal volüm ile endotrakeal entübasyon tüpü ile akciğerlere taşınır.

İnspiratuar kompartmanın diğer gaz girdisi taze gaz akımıdır. Sabit akımlı taze gaz akımı sabit konsantrasyonda sevofluran taşır. Modelde, taze gaz akımı inspiratuar tidal volüm boyunca kesilir, beş saniyelik periyodun diğer dört saniyesi boyunca devam eder. Hastaya daha yüksek konsantrasyonda oksijen sağlayabilmek için taze gaz akımı girişi hastaya en yakın yere yerleştirilmiştir. Modelde buna en yakın durumu yansıtabilmek için inspiratuar kompartman birbirine seri bağlı 560 mililitrelik dört kompartmandan oluşmuştur ve taze gaz akımı çıkışı endotrakeal entübasyon tüpüne en yakın olanına bağlanmıştır. En uzak olanı absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmana bağlıdır.

Bir saniyelik inspiryum süresince inspiratuar kompartmandan sağ kol komşusu endotrakeal tüpe sabit akımlı inspiratuartidal volüm kadar hacim geçişi olur. Bu hacmin sevofluran konsantrasyonu inspiratuar kompartmanın anlık sevofluran konsantrasyonu kadardır. Bunun dışındaki dört saniyelik periyot boyunca inspiratuar kompartmandan sol kol komşusu absorbanın olduğu ekspiratuar kompartmana, inspiratuar kompartman dışarıdan girmiş olan sabit akımlı taze gaz akımı kadar hacim geçişi olur. Bu hacmin sevofluran konsantrasyonu inspiratuar kompartmanın anlık sevofluran konsantrasyonu kadardır. İnspiratuar kompartmanın beş saniyelik periyot boyunca sevofluran miktarı değişiminin ifadesi;

$$\left(\frac{dC_{IK}}{dt} \times V_{IK}\right) = (C_{TGA} \times \dot{V}_{TGA}) - (C_{IK} \times \dot{V}_{TGA}) + (C_{EKA} \times \dot{V}_{Ti}) - (C_{IK} \times \dot{V}_{Ti}) \quad (10)$$

İnspiryum boyunca sevofluran konsantrasyonu değişiminin ifadesi;

$\dot{V}_{TGA} = 0$ ise,

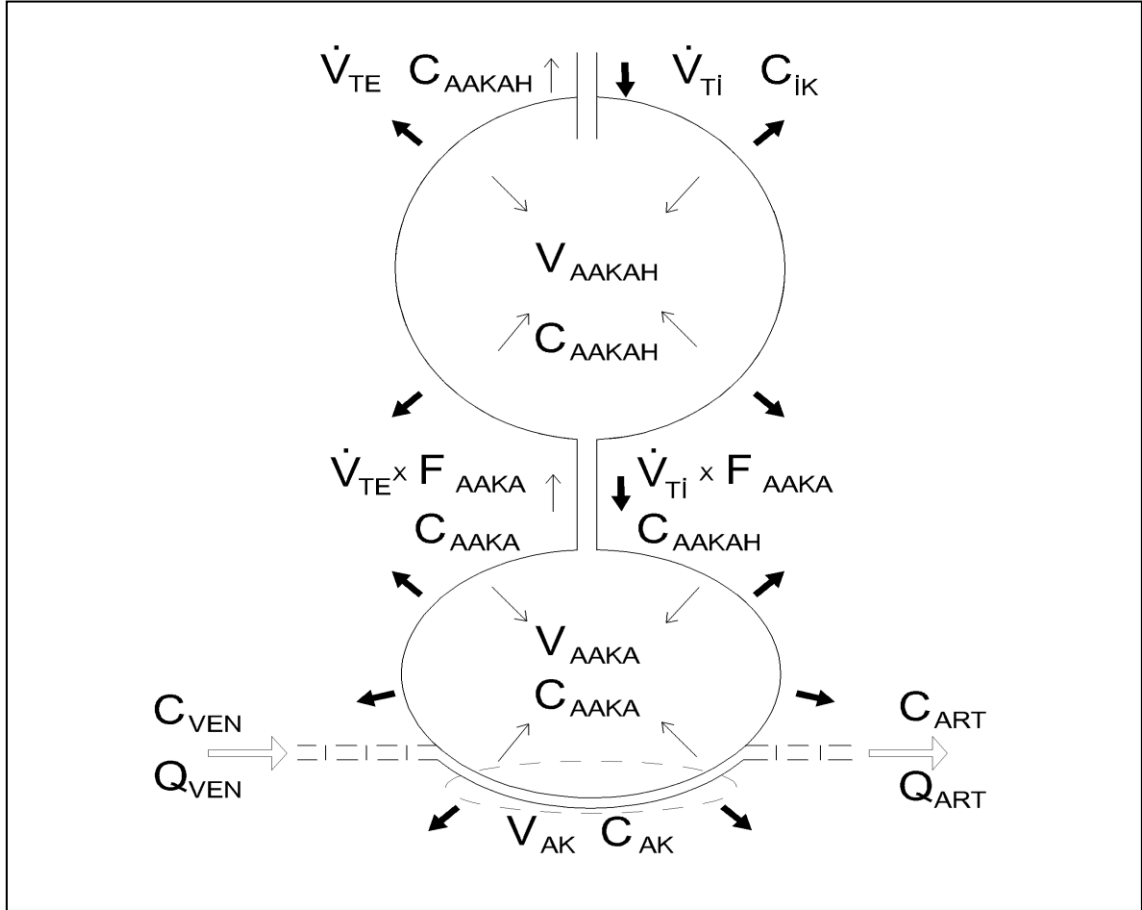
$$\left(\frac{dC_{IK}}{dt}\right) = \frac{(C_{EKA} \times \dot{V}_{TI}) - (C_{IK} \times \dot{V}_{TI})}{V_{IK}} \quad (11)$$

İnspiryum harici dört saniye boyunca sevofluran konsantrasyonu değişiminin ifadesi;

$\dot{V}_{TI} = 0$ ise,

$$\left(\frac{dC_{IK}}{dt}\right) = \frac{(C_{TGA} \times \dot{V}_{TGA}) - (C_{IK} \times \dot{V}_{TGA})}{V_{IK}} \quad (12)$$

3.2.2.2. Akciğer Alt Sistem Modeli: Akciğer alt sistem modeli, Şekil 3.5’de alt kompartmanları ile beraber gösterilmiştir.



Şekil 3.5: Akciğerin birbiri ile tidal volüm yoluyla alış-veriş halinde olan iki hava kompartmanı ve kan dolaşımı kompartmanı gösterilmiştir.

Akciğerler, metabolizmanın sürdürülebilmesi için metabolik yanma reaksiyonlarını gerçekleştiren temel molekül olan oksijenin atmosferden kana alınımının ve oksijenin yer aldığı metabolik reaksiyonların ürünü olan karbondioksitin kandan atmosfere salınımın temel organı olduğu gibi, sevofluranın havadan kana alınımının ve kandan havaya salınımının da temel organıdır.

Sistem modelinde akciğer dışında herhangi bir yerden vücuda sevofluran alınmadığı ve vücuttan sevofluran atılmadığını kabul edilmiştir. Yalnızca karaciğer metabolizmasıyla, transformasyon yoluyla anlık olarak belli bir oranda sevofluranın elimine olduğu kabul edilmiştir.

Akciğer, temel olarak beş-altı litrelik organın her bir köşesine yayılmış olan hava boşluğu ve akciğer dokusundan oluşmuştur. Akciğer dokusu temel olarak kan damarlarından oluşur. Akciğerlerdeki kan damarlarının terminalindeki en küçük ve tüm akciğerde en yaygın hali olan pulmoner kapiller damarların tek katlı yassı epitelden oluşan ince duvarları vardır. Pulmoner kapiller damarlar, dokuyu ayakta tutmayı sağlayan az sayıda doku destek unsuru ve hava keselerini akciğer dokusundan ayıran, hava kompartmanı duvarı boyunca örülü ikinci bir tek katlı yassı epitelyum ile hava kompartmanından ayrılır. Hava boşluğu ve akciğer kan damarlarının lümeni arasındaki mesafede, iki adet tek katlı yassı epitelyum hücresi ve az miktarda bağ dokusundan oluşan ince bir doku tabakasının olması, bu iki boşluk arasında çok hızlı küçük molekül alışverişinin yapılmasını sağlar.

Ağız ve burun ile başlayan solunum yolunun en uç kör keseleri olan alveoller ile pulmoner kapiller damar arasında hızlı madde alış-verişinin yapıldığı bölge alveolokapiller membran olarak ifade edilir. Alveolokapiller membran pulmoner kapiller damar lümeninden alveol lümenine uzanan uzaklıkta; pulmoner kapiller damar endotelyumunun tek katlı yassı epitel duvarı, az miktarda akciğer doku destek elemanları ve alveol tek katlı yassı epitelinden oluşur.

Doğal veya kontrollü solunumla vücut dışından üst havayolunun unsurları olan burun veya ağız yoluyla farenksten larenkse ve larenksten trakeaya geçen hava veya üst havayolunun kullanılmadığı bazı durumlarda endotrakeal entübasyon tüpü veya trakeostomi tüpü gibi bazı aparatlarla trakeaya geçen hava, trakeadan trakeanın bigeminal ayrımları olan sağ ve sol ana bronşlara, sağ ve sol bronşlardan ana bronşların bigeminal ayrımıyla oluşmuş olan daha küçük bronşlara, daha küçük bronşlardan bronşların yaklaşık yirmi defa tekrar bigeminal ayrılması ile oluşan terminal bronşiyollere ve terminal bronşiyollerden de havayolunun son kör kesesi olan alveollere yol alır. Havanın bu mesafeyi katetmesini sağlayan fiziksel olay doğal veya yapay inspiratuar tidal volümdür.

Alveollere ulaşan hava içerisindeki madde, hava ve kan ortamındaki çözünürlük ve konsantrasyon farkına göre, alveolokapiller membran boyunca pulmoner kapiller damar lümeni ve alveoller arasında yer değiştirir. Bu alış-verişin hızı, değişik maddelerin hava ve kan ortamındaki solübilite özelliğine göre birbirinin yüzlerce katı olabilir.

Alveole inspiryum boyunca gelmiş olan hava, inspiryumun hemen ardından geldiği yolu ters yönde terk ederek vücudu terk eder. Bu olaya ekspiryum denir. Oluşan hava akımı da ekspiratuar tidal volüm olarak nitelendirilir. Alveollerde inspiryumun veya ekspiryumun havayoluyla madde taşımadığı periyotta alveolokapiller membran boyunca madde alışverişi devam eder.

İnspiratuar tidal volüm ve ekspiratuar tidal volümün peşi sıra yaşandığı, spirometride doğal solunumda periyodik dalgalanmalar olarak görülen grafik tidal volüm dalgalanması olarak nitelendirilir. Doğal solunumda inspiryum; baskın olarak kandaki karbondioksit artışına bağlı olarak beyindeki pH reseptörlerinde tespit edilen asitlilikte artış verisi ve daha geri planda bazı atar damarlardaki oksijen reseptörlerinde elde edilen kan oksijen kısmi basıncında düşme verisi ile beyindeki solunum merkezinin kontrol edip tetiklediği, bunun sonucunda diyafram ve göğüs duvarı kaslarının enerji tüketerek kasıldığı aktif bir süreçken, ekspiryum, bu kasların ve akciğer dokusunun doğal pozisyonuna dönme eğilimi ile pasif bir süreçtir. Doğal bir solunum için tipik olarak ekspiryum süresi, inspiryum süresinin iki katıdır. Solunum siklusunu belirleme insiyatifinin doğal fizyolojik süreçler yerine, kontrollü yapay solunum reçetesini yazan klinisyenin elinde olduğu pozitif basınçlı kontrollü solunum için de makbul olanı bu oranın gözetilmesidir. Aksi durumda, ekspiryum süresinin inspiryum süresinin iki katından daha az olması durumunda vücutta karbondioksitin yükseldiği asidoz veya tam tersi bir senaryoda karbondioksitin düştüğü alkoloz gibi klinik tablolar ortaya çıkabilir.

Akciğerde hava ile alveoller arasında gerçekleşen iki yönlü hava akışı ve alveolokapiller membranda yaşanan iki yönlü madde alışverişi birbirinden ayrı modellenmiştir. İki ayrı fonksiyondan eş zamanlı elde edilen çıktılardan bazısı diğer fonksiyonun girdisi olmuştur.

3.2.2.2.1. Akciğer Hava Kompartmanları Arasında Madde Geçişi: Havanın vücut dışından üst havayolunun ağız veya burun gibi organları tarafından alınıp alveolokapiller membrana ulaştığı fizyolojik mekanizma için yapılan alışlagelmiş kabullerde tipik olarak; üst havayoluyla havayoluna giren hava, bir kısmı ölü boşluk olarak nitelendirilen kan dolaşımı ile madde alışverişi halinde olmadığı kabul edilen burun, farenks, larenks, trakea, bronşlar ve solunumsal olmayan bronşiooller gibi boşluklarda kaldıktan sonra, diğer kısmı kan ile madde alış-verişi halinde olan çok daha geniş bir boşluk olan alveollere gelir ve homojen olarak dağılır. Burada yapılan kabuller

için tartışılabilir bir durum; havada çözünmüş olan maddelerin özelliğine göre değişebilecek olan ölü boşluk olarak nitelendirilen boşluklarla onları çevreleyen mukozal duvar arasında alveolokapiller membrandaki kadar hızlı olmasa bile bir madde geçişinin olabileceğidir. Ayrıca ölü boşlukla alveoler boşluk arasında, tidal volüm ile madde taşınması haricinde maddenin iki hava kompartmanı arasında havadan difüzyonu ile de madde taşınması olabilir. Genel kabüller için irdelenmesi gereken diğer bir husus, alveoler boşluğun homojen bir boşluk olarak kabul edilmesidir. Ekspiryum sonunda akciğerlerde rezidüel hacim olarak kalmış olan volümü ifade eden ve normal değeri yaş, cinsiyet, pozisyon gibi değişkenlere göre 1,7 lt ve 3,5 lt arasında değişebilen fonksiyonel rezidüel kapasitenin yaklaşık 150 mililitrelik ölü boşluk çıkartıldıktan sonraki hacmi olan alveoler boşlukta, kendisinin üçte biri-dörtte biri hacimdeki tidal volüm ile taşınan maddenin, alveoler keselerin alveolokapiller membran tarafında kana doğru sürekli bir madde kaçağı varken homojen olarak dağılması tartışmaya açık bir konudur (36). Fonksiyonel rezidüel kapasite ölçümünün değerlendirildiği bir çalışmada alveollerde maddenin homojen dağılmasından ziyade hava boşlukları arasında bir denge oluşuncaya kadar birbiriyle madde alışverişinde olan hava madde konsantrasyonu katmanlarının olduğu dille getirilmiştir (33). Christ Harrison'ın çalışmasında, akciğer tek ve birden fazla kompartmanlı olarak modellenmiş, ayrıca ölü boşluk ventilasyonu bu kompartmanlardan birine ilave edilmiştir. Modeller, platismografi ile ölçülen hasta fonksiyonel rezidüel kapasite sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Birden fazla kompartmanlı modelin, tek kompartmanlı modele göre gerçeğe daha yakın olduğu tespit edilmiştir (33). Benzer şekilde, modelimizde akciğer 2 kompartmanlı olarak tasarlanmıştır ve ölü boşluk ventilasyonu bu kompartmanlardan birine ilave edilmiştir.

Akciğer modelinde akciğer hava boşlukları, birbiri ile tidal ventilasyon ile karışan iki hipotetik kompartman olarak kabul edilmiştir (Şekil 3.5). Bu kompartmanlardan biri alveolokapiller membran boyunca pulmoner kapiller yatak ile madde alış-verişinde olan, 'akciğer alveolokapiller membran ile alışveriş halinde olan kompartman' olarak nitelendirilmiştir. Diğer kompartman ise akciğer alveolokapiller membran ile alışveriş halinde olan kompartman ile endotrakeal entübasyon tüpü arasındaki kompartmandır. Bu kompartman ise 'akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman' olarak nitelendirilmiştir.

İnhalasyon anesteziikleri ile ilgili akciğer modellemesi yapılırken bilgisayarda hesaplanmasının kolay olması için akciğer volümleri genel olarak sabit tutulmuştur (25,26,28). Ancak volümün sabit kabul edilmesi akciğer rezidüel volümünün üçte biri-dörtte biri kadar volüm giriş çıkışının olduğu solunumda, konsantrasyon değerlerinde gerçekten daha yüksek anlık dalgalanmalara neden olabilir. Modelde, akciğerdeki iki kompartman hacmi de solunumla, solunumdan aldıkları tidal volüm hacmi kadar genişleyebilen ve solunumla aldıkları tidal volümü geri vererek rezidüel durumlarına geri dönebilen hacimler olarak kabul edilmiştir (Şekil 3.5).

Akciğer Alveolokapiller Membran ile Alış-veriş Harici Kompartman (AAKAH): Modelde, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman hacmi, 70 kg vücut kitlesindeki referans adam için 600 ml olarak kabul edilmiştir. Bu 600 mililitrenin içerisinde yaklaşık 150 ml hacmindeki ölü boşluk da yer almaktadır. Diğer bir deyişle ölü boşluk hacmi ve ölü boşluk solunumu da akciğer solunumunun içerisine katılmıştır. Akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman, inspiryumda tidal volümü inspiratuar kompartmandan alır, tidal volümün fraksiyonel olarak bu kompartman için ayrılmış olan %30' luk kısmı akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmanda hacim ekspansiyonunu sağlar. Bu süreçte, inspiratuar tidal volümün taşıdığı sevofluran miktarı, akciğer alveolokapiller membran alış-veriş harici kompartman ile karışır. Eş zamanlı olarak, inspiratuar tidal volümün akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartman için ayrılmış olan fraksiyonel olarak %70'lik kısmı kadar hacim, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmandan seri olarak bağlı olduğu akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş kompartmanına geçer. Tidal ventilasyonun akciğer hava kompartmanları arasında %70'e %30 olarak paylaşımının kabulünden önce, %50'ye %50, %60'a %40 ve %90'a %10 oranları denenmiştir. Çalışmadaki akciğer modelinde, bu paylaşım oranlarından %70'e %30 paylaşım oranının kabul edilmesi tercih edilmiştir. Bu hacmin taşıdığı sevofluran konsantrasyonu akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmanın sevofluran konsantrasyonudur. Ekspiryumda ise, ekspiratuar tidal volümün, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmanı için atanmış olan fraksiyonel olarak %70'lik oranı kadar sevofluran hacmi, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmandan, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmana gelir. Bu hacmin taşıdığı sevofluran konsantrasyonu akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan

kompartmanının sevofluran konsantrasyonudur. Eş zamanlı olarak, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmanda oluşan yeni karışım, ekspiratuar tidal volüm ile akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici olan kompartmandan körüğün olduğu ekspiratuar kompartmana geçer. Akciğerden çıkan ekspiratuar tidal volümün tekrar inspiratuar kompartman yerine, ekspiratuar kompartmana yönelmesini sağlayan faktör tek yönlü valflerdir. Ekspiryum sonunda akciğer kompartman hacimleri ilk rezidüel konumunu alır. Buna göre akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmanı için sevofluran miktar değişiminin ifadesi:

$$\left(\frac{dC_{AAKAH}}{dt} \times V_{AAKAH}\right) = (C_{iK} \times \dot{V}_{Ti}) - (C_{AAKAH} \times \dot{V}_{Ti} \times F_{AAKA}) + (C_{AAKA} \times \dot{V}_{TE} \times F_{AAKA}) - (C_{AAKAH} \times \dot{V}_{TE}) \quad (13)$$

İnspiryum süresince sevofluran miktar değişiminin ifadesi;

$\dot{V}_{TE} = 0$ ise,

$$\left(\frac{dC_{AAKAH}}{dt} \times V_{AAKAH}\right) = (C_{iK} \times \dot{V}_{Ti}) - (C_{AAKAH} \times \dot{V}_{Ti} \times F_{AAKA}) \quad (14)$$

Ekspiryum süresince sevofluran miktar değişiminin ifadesi;

$\dot{V}_{Ti} = 0$ ise,

$$\left(\frac{dC_{AAKAH}}{dt} \times V_{AAKAH}\right) = (C_{AAKA} \times \dot{V}_{TE} \times F_{AAKA}) - (C_{AAKAH} \times \dot{V}_{TE}) \quad (15)$$

$$V_{AAKAH} = V_{AAKAH\text{-rezidüel}} + (\dot{V}_{Ti} \times (1 - F_{AAKA}) \times \Delta t_{Ti}) - (\dot{V}_{TE} \times (1 - F_{AAKA}) \times \Delta t_{TE}) \quad (16)$$

Kompartman hacmi, inspiratuar tidal volüm ve ekspiratuar tidal volüm ile değişen periyodik bir fonksiyondur. Her beş saniyelik periyot içerisinde aynı şekilde tekrar eder.

Akciğer Alveolokapiller Membran ile Alış-veriş Kompartmanı (AAKA): Modelde, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş yapan kompartman ile alış-veriş yapan kompartmanın hacmi 1500 ml olarak kabul edilmiştir. Böylece akciğerin total fonksiyonel rezidüel kapasitesi (FRC), akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman hacminin de eklenmesi ile 2100 ml olur (Tablo 3.2). Akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartman, anestezi makinesi tarafındaki çıkışında, akciğerin diğer hava kompartmanı olan akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman ile inspiratuar tidal volüm ve ekspiratuar tidal

volüm ile gaz alış-verişi yaparken, diğer taraftan alveolokapiller membran boyunca akciğer dolaşımı ile sevofluran alış-verişi yapar. İnspiryumun olduğu bir saniye boyunca, inspiratuar tidal volümün %70'lik fraksiyonel paylaşım oranı ile akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmandan, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde kompartmana, inspiratuar tidal volüm girişi olur. Bu hacmin sevofluran konsantrasyonu, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmanın konsantrasyonudur. Aynı zamanda inspiratuar tidal volümün fraksiyonel hacmi ile kompartman ekspansiyon olur. Eş zamanlı olarak alveolokapiller membran boyunca, akciğer pulmoner kapiller yatak ile sevofluran alış-verişi olur. Alveolokapiller membran boyunca olan sevofluran alış-verişi, sevofluranın iki ortamdaki solübilite oranına ve iki ortamdaki konsantrasyon farkına göre değişir. Daha önceden ifade edildiği gibi hava ve kan ortamları arasındaki sevofluran solübilite oranı, kan-gaz partitasyon katsayısı olarak nitelendirilmiştir ve her an sabittir. İnspiryumun hemen ardından, iki saniyelik ekspiriyum boyunca, ekspiratuar tidal volümün %70'lik fraksiyonel paylaşımı kadar tidal volüm ile akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmandan, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmana, ekspiratuar tidal volüm akışı olur. Ekspiratuar tidal volümün taşıdığı sevofluran konsantrasyonu, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmanın sevofluran konsantrasyonudur. Sonraki iki saniyelik akciğer solunumunun olmadığı periyotta tidal volüm yoluyla hava kompartmanları arasında bir alış-veriş olmaz. Ancak alveolokapiller membran ile akciğer pulmoner kapiller yatak arasında solübilite ve konsantrasyon farkına göre sevofluran alış-verişi devam eder. Eğer alveoler tarafta konsantrasyon yüksek ise akciğer hava boşluğundan kan dolaşımına alınımla (uptake) devam eder.

Tüm vücut sistemlerinden venöz kanı toplayan ana venöz damarlar, kalbe girdikten sonra sağ ventrikülden tek bir pulmoner arter olarak akciğer dolaşımına girer. Daha sonra pulmoner arterde bir dizi dallanmalar olur. Bu dallanmaların terminal ucu tüm akciğerleri ağ gibi saran kapiller damarlardır. Birbirine paralel pulmoner kapiller damarlardaki kan dolaşımı, pulmoner kapiller yatak olarak nitelendirilebilir. Pulmoner kapiller yatak, akciğerde dolaşımın alveoller ile direkt temas halinde olduğu ve hava ile direkt madde alış-verişinin yapıldığı dolaşım bölgesidir. Değişik otopsi ve radyolojik çalışmalara göre hacmi 65 mililitre civarındadır (37). Dolayısıyla kardiyak debisi 100 ml/sn olan birisinin akciğer pulmoner yatak dolaşımı bir saniyede 1,5 defa yenilenmiş olur. Böylece venöz dönüş ile gelen kan, akciğerlerde hızlı bir sevofluran alış-verişine

girip yoluna devam etmiş olur. Pulmoner kapiller damarlar sonra birleşirler ve en sonunda üç tane ana pulmoner veni oluştururlar. Pulmoner venler kalbe gelir ve kalpten sonra yoluna ana arter olan aorta olarak devam ederler. Modelde birbirine paralel binlerce kapiller damarın oluşturduğu pulmoner kapiller yatak tek bir dolaşım olarak kabul edilmiştir. Pulmoner arter ve pulmoner kapiller yatak birbirine seri bağlıdır.

Tablo 3.2: Akciğer modelinde yer alan hacim kompartmanları ve akciğer modelinin girdi hacimleri ve çıktı hacimleri gösterilmiştir. Hacim değerleri belirlenirken, ağırlıklı olarak Lerou ve arkadaşlarının bilgisayar modelini yapay akciğer üzerinde test ettikleri çalışmadaki değerler kabul edilmiştir (28).

Sembol	Tanım	Kabul
$\dot{V}_{TI}$	bir saniyelik inspiratuar tidal volümün sabit akım hızı	560 ml/sn
$\dot{V}_{TE-1}$	ekspiryumun ilk saniyesindeki sabit akım hızı	420 ml/sn
$\dot{V}_{TE-2}$	ekspiryumun ikinci saniyesindeki sabit akım hızı	140 ml/sn
$\dot{V}_{AG}$	atık gaz sistemine tahliye için sabit akım hızı	208,33 ml/sn
$\dot{V}_{TGA}$	taze gaz akımı sabit akım hızı	104,16 ml/sn
V_{AAKAH}	akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman hacmi	600 ml
V_{AAKA}	akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartman hacmi	1500 ml
V_{FRC}	fonksiyonel rezidüel kapasite hacmi	2100 ml
F_{AAKA}	tidal volümün akciğer hava kompartmanları arasında paylaşım oranı	0,7
V_{AK}	akciğer kapiller yatak hacmi	108 ml
Q_{AK}	akciğer kapiller yatak perfüzyonu	108 ml/sn
$K_{S-KAN-HAVA}$	sevofluran kan-hava partitision katsayısı	0,65

Modelde, pulmoner kapiller yatağın hacmi, bir saniyelik kardiyak debi hacmi olarak kabul edilmiştir (Tablo 3.2). Pulmoner kapiller yatağa bir saniyelik periyotta venöz kan akımının taşıdığı kadar kan girer. Giren kanın sevofluran konsantrasyonu venöz sevofluran konsantrasyonudur. Pulmoner kapiller yatakta, kan dolaşımı ve alveoller arasında solübilite ve konsantrasyon farkına göre sevofluran alış-verişi olur. Daha sonra pulmoner kapiller yaktan kan arteriyel kan akımı ile uzaklaşır. Bu kanın taşıdığı

sevofluran konsantrasyonu pulmoner kapiller yataktaki sevofluran konsantrasyonudur. Vücuttaki sistemin sürdürülebilirliği için, total venöz kan akımı, pulmoner kapiller kan akımı ve total arteriyel kan akımı birbirine eşit olmalıdır.

Akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartman, pulmoner dolaşım ile tek bir ünite olarak kabul edilmiştir. Buna göre bu üniteye beş saniyelik periyotta anlık sevofluran miktar değişiminin ifadesi;

$$\left(\frac{dC_{AAKA}}{dt} \times V_{AAKA}\right) + \left(\frac{dC_{AK}}{dt} \times V_{AK}\right) = (C_{AAKAH} \times \dot{V}_{Ti} \times F_{AAKA}) - (C_{AAKA} \times \dot{V}_{Te} \times F_{AAKA}) - (Q_{ART} \times C_{ART}) + (Q_{VEN} \times C_{VEN}) \quad (17)$$

Sistemik arteriyel, sistemik venöz ve akciğer kapiller yatak perfüzyonları eşittir. Ayrıca akciğer kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu, akciğer dolaşımından çıkınca değişmeden arter sevofluran konsantrasyonu olarak yoluna devam eder. Buna göre; $Q_{VEN} = Q_{ART}$, $Q_{VEN} = Q_{ART} = Q_{AK}$, $C_{ART} = C_{AK}$

Kan-gaz partitasyon katsayısı her zaman sabit kabul edilmiştir. Dolayısıyla iki ortamın konsantrasyonu ve konsantrasyon değişim oranı da hep sabittir (Tablo 3.2).

$$\frac{C_{AK}}{C_{AAKA}} = \frac{\frac{dC_{AK}}{dt}}{\frac{dC_{AAKA}}{dt}} = \frac{S_{KAN}}{S_{HAVA}} = K_{S-KAN-HAVA}$$

Eşitlikler denklemdeki yerine koyulursa;

$$\left(\frac{dC_{AAKA}}{dt} \times V_{AAKA}\right) + \left(\frac{dC_{AAKA} \times K_{S-KAN-HAVA}}{dt} \times V_{AK}\right) = - (C_{AAKAH} \times \dot{V}_{Ti} \times F_{AAKA}) - (C_{AAKA} \times \dot{V}_{Te} \times F_{AAKA}) - (Q_{ART} \times C_{AAKA} \times K_{S-KAN-HAVA}) + (Q_{VEN} \times C_{VEN})$$

Sadeleştirmeler yapıldıktan sonraki denklem;

$$\frac{dC_{AAKA}}{dt} \times (V_{AAKA} + (V_{AK} \times K_{S-KAN-HAVA})) = (C_{AAKAH} \times \dot{V}_{Ti} \times F_{AAKA}) - C_{AAKA} \times [(\dot{V}_{Te} \times F_{AAKA}) + (Q_{ART} \times K_{S-KAN-HAVA})] + (Q_{VEN} \times C_{VEN}) \quad (18)$$

İnspiryum süresince ünite de bir saniyelik periyotta anlık sevofluran miktar değişiminin ifadesi;

$\dot{V}_{TE} = 0$ ise,

$$\frac{dC_{AAKA}}{dt} \times (V_{AAKA} + (V_{AK} \times K_{S-KAN-HAVA})) = (C_{AAKAH} \times \dot{V}_{Ti} \times F_{AAKA}) - C_{AAKA} \times (Q_{ART} \times K_{S-KAN-HAVA}) + (Q_{VEN} \times C_{VEN}) \quad (19)$$

Ekspiryum süresince ünite de iki saniyelik periyotta anlık sevofluran miktar değişiminin ifadesi;

$\dot{V}_{Ti} = 0$ ise,

$$\frac{dC_{AAKA}}{dt} \times (V_{AAKA} + (V_{AK} \times K_{S-KAN-HAVA})) = -C_{AAKA} \times [(\dot{V}_{TE} \times F_{AAKA}) + (Q_{ART} \times K_{S-KAN-HAVA})] + (Q_{VEN} \times C_{VEN}) \quad (20)$$

İnspiryum ve ekspiryumun olmadığı iki saniye boyunca ünite de anlık sevofluran miktar değişiminin ifadesi;

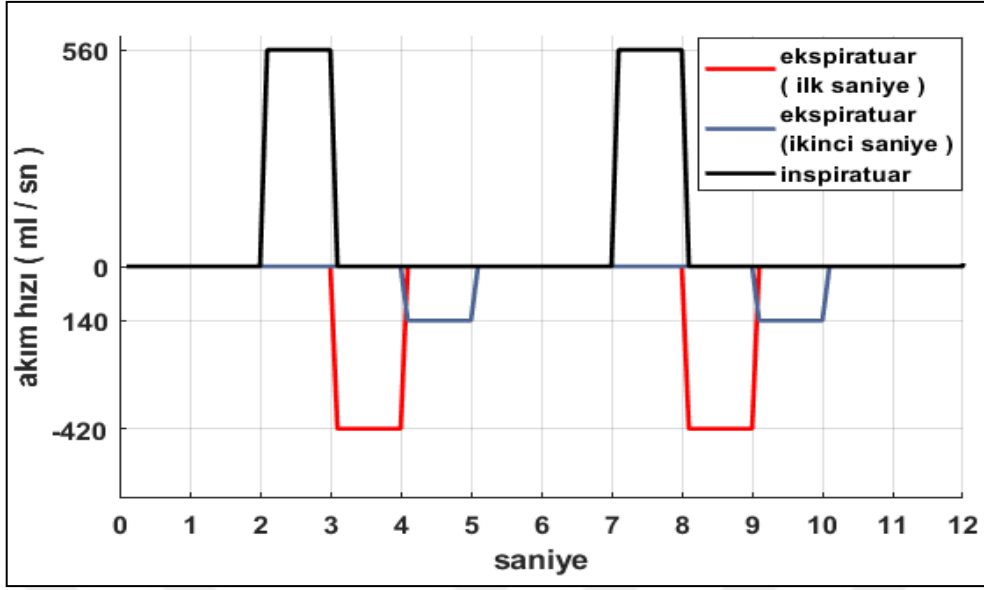
$\dot{V}_{TE} = 0$ ve $\dot{V}_{Ti} = 0$ ise,

$$\frac{dC_{AAKA}}{dt} \times (V_{AAKA} + (V_{AK} \times K_{S-KAN-HAVA})) = -C_{AAKA} \times (Q_{ART} \times K_{S-KAN-HAVA}) + (Q_{VEN} \times C_{VEN}) \quad (21)$$

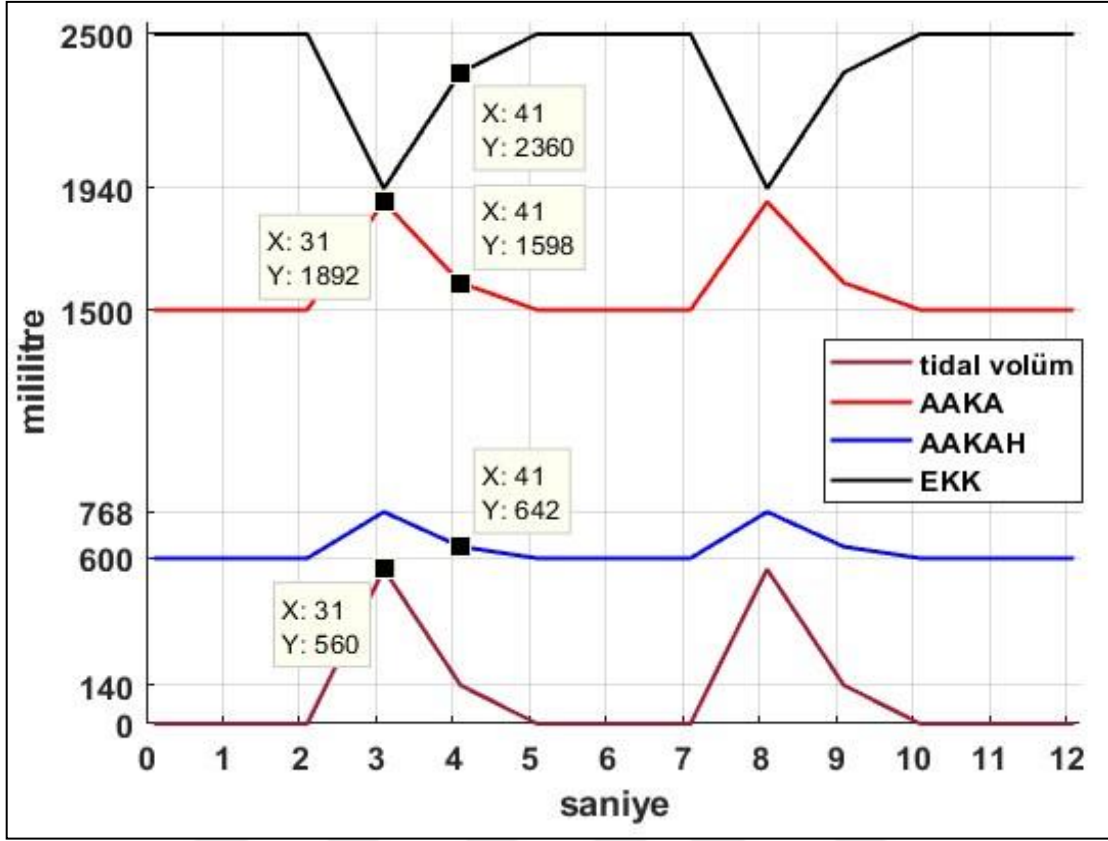
$V_{AK} = \text{sabit}$

$$V_{AAKA} = V_{AAKA-\text{rezidüel}} + (\dot{V}_{Ti} \times F_{AAKA} \times \Delta t_{Ti}) - (\dot{V}_{TE} \times F_{AAKA} \times \Delta t_{TE}) \quad (22)$$

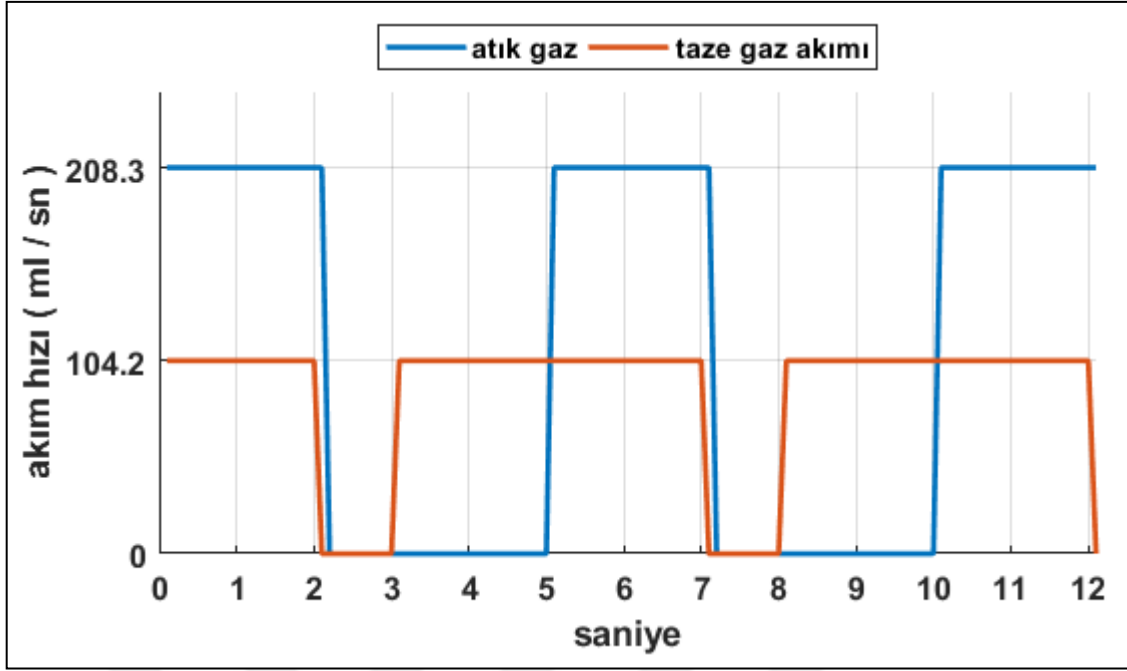
Akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartman hacmi periyodik bir fonksiyondur. Her beş saniyelik periyod içerisinde aynı şekilde tekrar eder.



Şekil 3.6: Akciğerlere giren ve akciğerlerden ayrılan tidal volümün akım hızları görülmektedir (28).



Şekil 3.7: 70 kg'lık referans adam modelinde akciğer ve anestezi cihazı kompartman hacimlerinin değişimi gösterilmektedir. Körüğün olduğu ekspiratuar kompartmandaki körüğün, kompartman içerisine sabit hızda yer değiştirmesi ile kompartman içerisindeki hacim azalır ve basınç artar. Basınç artışının oluşturduğu sabit akım hızındaki tidal volüm, sabit hacimli absorbanın olduğu ekspiratuar kompartman ve inspiratuar kompartmanı geçerek akciğerlere gelir. İnspiratuar tidal volüm ile akciğerler sabit akım hızında genişler. Akciğerlerdeki genişleme, akciğerin kompartmanları olan 'akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici (AAKAH)' kompartman ve 'akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş kompartmanı (AAKA)' arasında, inspiratuar tidal volümün fraksiyonel dağılımı oranında olur.



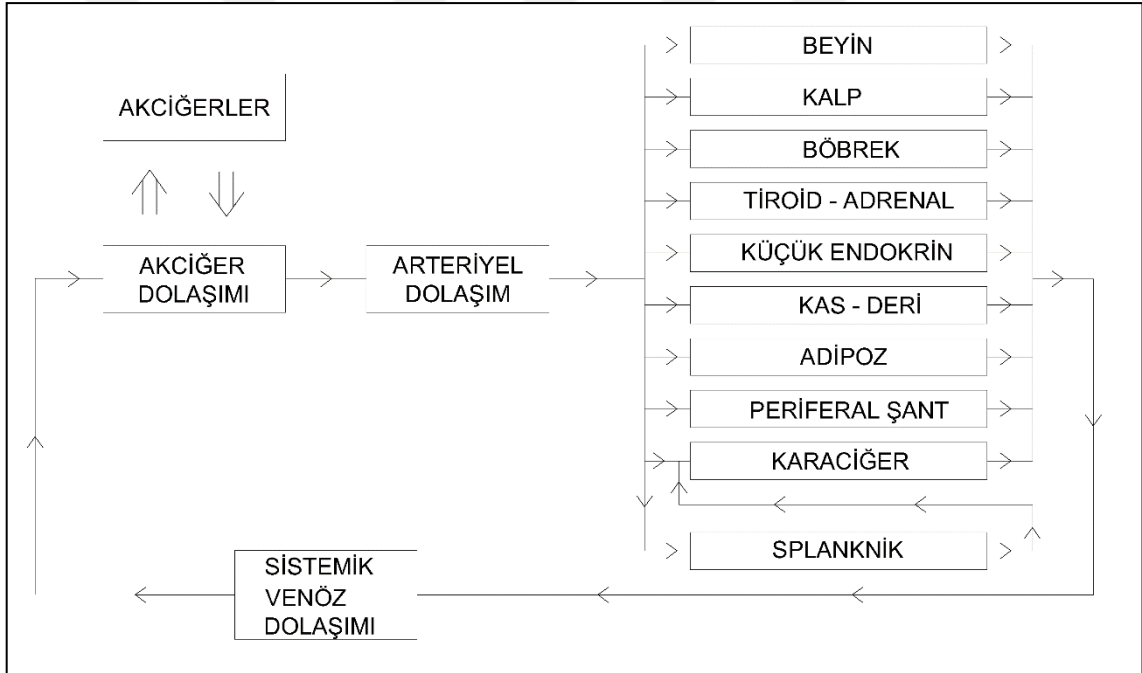
Şekil 3.8: Sistemin tamamına dışarıdan gaz girişi, taze gaz akımı ve sistemden dışarı gaz çıkışı ise, atık gazdır. Sistem basıncının sürekli olarak yükselmemesi veya düşmemesi için beş saniyelik periyotta bu iki hacmin toplamı birbirine eşit olmalıdır. Anestezi devre dizaynında, inspiryum süresince taze gaz akımı girişi kesilmektedir. Dolayısıyla beş saniyelik periyodun dört saniyesi boyunca sisteme taze gaz akımı sağlanmaktadır. Atık gaz sistemi valvi ise ekspiryum sonunda açılmaktadır ve inspiryumun hemen başında kapanmaktadır. Dolayısıyla beş saniyelik periyodun iki saniyesi boyunca atık gaz tahliyesi yapılmaktadır. Beş saniyelik periyotta, atık gaz sistemi periyodunun taze gaz akımı periyodunun yarısı olması sebebiyle, akım hızının iki katı olması gerekir.

Simülasyonlarda End-ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu Değeri: End-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu parametresi, ekspiryumun son kısmındaki ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu değeridir. Bu değer ekspiryumun sonunda elde edildiği için alveoler konsantrasyona en yakın değer olduğu kabul edilmiştir. Alveoler sevofluran konsantrasyonu değeri de, arter sevofluran konsantrasyonu değerinin belli bir katsayı ile çarpılmış hali olarak kabul edildiği için, end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu değerinin arter sevofluran konsantrasyonu yansıttığı düşünülmüştür (38). End-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu, modelde, ekspiryumun son 14 mililitrelik hacminin konsantrasyonu olarak ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu değerinden elde edilmiştir. Modelde, ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu değeri ise, akciğer

alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmandan, ekspiryum boyunca körüğün olduğu ekspiratuar kompartmana transfer olan ekspiratuar tidal volümün, dolayısıyla bu zaman aralığındaki AAKAH kompartmanının sevofluran konsantrasyonudur.

3.2.2.3. Vücut Dolaşımı ve Organ Alt Sitemi:

Dolaşım sistemi; kalpten çıkan tek bir damardan gelen kan akımının, birbirine paralel organ dolaşımlarına ayrıldıktan sonra, organ çıkışlarında tekrar birleşip, tek bir ortak veni oluşturduğu, tek bir organ veninin önce akciğer dolaşımına, sonra kalbe bağlandığı damarlar ağını ve tek yönlü kan akımını ifade eder (Şekil 3.9).



Şekil 3.9: Modelde dolaşım alt-sisteminin şeması gösterilmektedir (28,29).

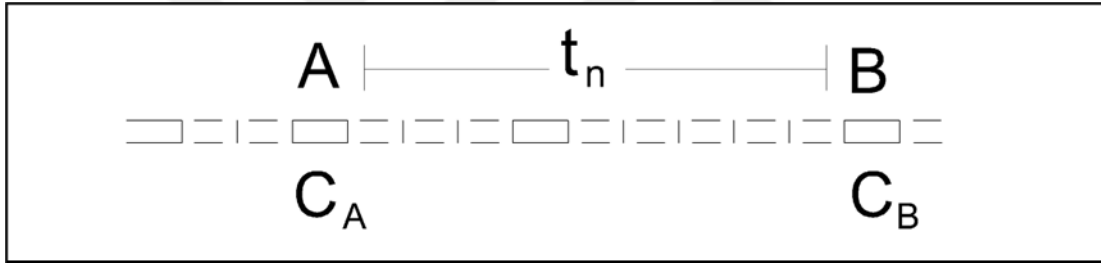
3.2.2.3.1. Sistemik Dolaşım: Modelde, pulmoner dolaşımdan sistemik dolaşıma tek bir arter yoluyla çıkan kan dolaşımı, organların giriş arterlerine altı saniyelik sürede ulaşır. Önceden çalışılmış bazı modellerde, arteriyel dolaşım, kan akımı sürecinde vertikal olarak karışmayan bir dolaşım olarak ele alınmıştır (29).

Modelde, arteriyel dolaşım, vertikal olarak karışmadan içindeki arteriyel sevofluran konsantrasyonu hedef organa taşınır. Bu trendeki bir vagonda taşınan bir yük

gibidir. Tren hareket halindeyken vagonlar arasında yük alış-verişi olmaz. Hedefe lokomotifin yer değiştirmesi kadar hızla gidilir ve varış noktasında her vagon kendi yükünü bırakır. Pulmoner dolaşımdan çıkan bir saniyelik dolaşım süresi hacmindeki dolaşım vagonu, altı saniye sonra, yükünü (sevofluran) dokuz ayrı organ perfüzyonunun ve periferel şantın birbirine paralel dallandığı, organ arterlerinin başlangıç noktasına getirmiş olur. Bunun matematik ifadesi, konsantrasyonun zamanda altı saniye ötelenmesidir. Şöyle ki; dolaşım boyunca bir A noktası ve B noktası olsun. Bu iki mesafenin dolaşımda birbirine mesafesi t_n süresi olsun.

Bu durumda B noktasının t anındaki konsantrasyonu, A noktasının $(t-t_n)$ anındaki konsantrasyonudur.

$$C_A(t-t_n) = C_B(t) \quad (23)$$



Şekil 3.10: Modelde dolaşım içerisinde kan taşınması şematize edilmiştir. Her bir kare bir saniyelik kan akımının taşıdığı kan hacmini temsil etmektedir. Modelde bir saniyelik taşıma hacminin, önündeki ve arkasındaki taşıma hacmi ile madde alış-verişi yapmadan kan akımı ile ilerlediği kabul etmiştir. Bu durumda şekilde gösterilen, dolaşım sistemi içerisindeki B noktasındaki sevofluran konsantrasyonu, A noktasındaki sevofluran konsantrasyonunun zamanda ötelenmiş halidir (29).

Sistemik arter ile taşınan kan, altı saniye sonra birbirine paralel on ayrı dolaşım sistemine ayrılır. Bu dolaşım sistemleri beyin, kalp, böbrek, tirod-adrenal bezler, splanknik dolaşım, karaciğer, adipoz (yağ), kas-deri, küçük endokrin bezler ve periferel şanttır. Bu organların giriş arteri, sistemik dolaşımdan arteriyel kanı alır. Organ arteri, terminal olarak birbirine paralel konumlanmış kapillerlerin oluşturduğu doku kapiller yatağını oluşturur. Modelde, organ içerisinde birbirine paralel kapiller ağ damarları, tek bir kapiller damar olarak kabul edilmiştir. Daha sonra, doku ile alış-veriş yapan kapiller

yataktan çıkan dolaşım tek bir organ veni olur. Her bir organın tek bir organ veni, diğer organların venleri ile birleşerek tek bir sistemik veni oluşturur. Organ venlerinin birleşme noktasından, pulmoner kapiller yatağa mesafe altı saniyedir. Böylece, organ içi dolaşım harici sistemik dolaşımın süresi, altı saniyelik sistemik venöz süre, bir saniyelik pulmoner kapiller akım süresi ve altı saniyelik arteriyel akım süresinin toplamı olan onüç saniyedir. Bu süreleri tayin ederken Oldendorf'un antekübita fossadaki venden enjekte edilen bir maddenin karotid arterde oniki saniye sonra tespit edilme gözlemi temel alınmıştır (29). Modelde, organ içerisinde birbirine seri bağlı organ arter, organ kapiller ve organ ven debileri birbirine eşit kabul edilmiştir. Sistemik dolaşımda ise sistemik arter ve sistemik venin debisi birbirine eşittir. On paralel dolaşıma ayrılmış olan organ arterlerinin toplam debisi, organ venlerinin toplam debisine eşittir. Ayrıca, organ perfüzyonuna seri bağlı olan sistemik ven ve sistemik arterin debisi, organ dolaşımlarının toplam debisine eşittir. Modeldeki, 70 kg kitlesinde, 1,85 m² vücut yüzey alanına sahip referans adam için sistemik kan debisi, diğer bir deyişle kardiyak debi 108 ml/sn'dir.

Paralel organ dolaşımları, sistemik arter ve sistemik venin perfüzyonlarının ifadesi;

$$Q_{\text{SİSTEMİK-ARTER}} = Q_{\text{SİSTEMİK-VEN}} = Q_{\text{BEYİN}} + Q_{\text{KALP}} + Q_{\text{BÖBREK}} + Q_{\text{TİR-ADR}} + Q_{\text{KARACİĞER}} + Q_{\text{SPLANKNİK}} + Q_{\text{KAS-DERİ}} + Q_{\text{ADİPOZ}} + Q_{\text{ENDOKRİN}} + Q_{\text{PERİFERAL ŞANT}} \quad (24)$$

3.2.2.3.2. Organ Dolaşımı ve Organ Kapiller Damar Yatağı ve Doku Arasında Sevofluran Alış-verişi: Modelde, her bir organ, sistemik arterden tek bir organ ana arteri ile dallanır. Daha sonra organ arteri, tek bir organ kapilleri olarak devam eder ve tek bir organ kapilleri de tek bir sistemik organ veni olarak devam eder. Her bir organ sisteminde, organ arterinin başlangıcından bir eritrosit tanesinin girip organ veninin en ucundan çıkması olarak nitelendirilebilecek olan, organ ortalama geçiş süresi farklıdır. Bu beyin, böbrek, kalp gibi organlarda 8-10 saniye iken, yağ ve kas dokusunda 98 saniye kabul edilmiştir.

Modelde, her bir organ için doku ile alış-veriş halinde olan kapiller yatağın ortalama geçiş süresi bir saniye olarak kabul edilmiştir. Organ ortalama geçiş süresi için kalan süre ise, prekapiller arteriyel dolaşım ve postkapiller venöz dolaşımda geçen sürenin toplamıdır. Modelde, kan dolaşımının vertikal olarak karışmadığı kabul edildiği

için ortalama geçiş süresinin kapiller dolaşımdan kalan süresi, organ arteri ve organ veni arasında paylaştırılırken net bir oransal değerlendirmede bulunulmamıştır.

Doku-Doku Kapiller Yatak Arası Sevofluran Alış-verişi: Her bir organ, sistemik dolaşımdan kendi perfüzyonu kadar kan akımı alır. Aldığı kanın sevofluran konsantrasyonu, sistemik arterde o anki sevofluran konsantrasyonudur. Dolayısıyla organa anlık sevofluran girdisi o organın kan akım hızı ve o anki arter sevofluran konsantrasyonuna bağlıdır. Organın arteriyel sisteminde sevofluranın vertikal karışmadığı modelde, organın arteriyel geçiş süresi kadar zamanda arterden giren sevofluran miktarı kapiller yatağa girer. Daha önceden belirtildiği gibi, anestezi gazlar vücutta yüksek çözünme yeteneğine sahip maddelerdir ve bu sebeple, 1960'lı yıllardan beri anestezi gazların vücutta dağılımının modellendiği çalışmalarda, doku-kan ve kan-hava ortamları arasındaki konsantrasyon dengesine, anlık kısa bir zamanda ulaşıldığı kabul edilmiştir (35). Kan ile doku arasında çözünme miktarının oranı, sabit kan-doku partitasyon katsayısı olarak ifade edilmiştir. Buna göre, modelde kapiller yatakta, organ kapiller yatağı ve organ dokusu arasında anlık kısa bir sürede sevofluranın, organ kan solübilitesine ve konsantrasyon farkına göre, diğer bir deyişle iki ortam arasındaki sabit partitasyon katsayısına göre dengeye ulaştığı kabul edilmiştir. Doku ile bahsedilen kinetikle alış-veriş yapmış olan kapiller kan, daha sonra organ venöz kanı olarak yoluna devam eder. Venöz kandaki sevofluran konsantrasyonu kapiller yataktaki ile aynıdır. Kapiller yataktan çıkan kan, organ venöz geçiş süresi kadar bir yol aldıktan sonra diğer organ sistemlerinden gelen paralel dolaşım ile birleşir. Her bir organın bir hacmi vardır. Modeldeki hasta modelinin temel alındığı 'Uluslararası Radyolojik Korunma Komisyonu'nun referans adam modelinde organların kapiller yatağının hacim atanmasının dayanağı olan hayvan postmortem incelemeleri ve radyolojik görüntüleme verileri birbirinin birkaç katı olabilen farklı değerler vermiştir (37). Bu bağlamda, modelde bir standart olması için, modelde her bir dokunun kapiller yataktaki kan hacmi, her bir organ için, organ hacminin otuzda biri olarak kabul edilmiştir (37).

Organ Kapilleri ve Doku Arasındaki Sevofluran Alış-verişinin Matematik İfadesi: Organ kapiller yatağı ve organ dokusu birbiri ile yarı geçirgen bir membran ile ayrılmış iki sabit hacimli boşluk olarak kabul edilmiştir. İki boşluk bir ünite olarak kabul edilirse, üniteye sevofluran miktar girişi, kapiller yatağa seri bağlı olduğu organ arteri tarafından, aynı konsantrasyonda olur. Sevofluran, doku-kan partitasyon katsayısına göre

yarı geçirgen membrandan doku ve kapiller yatak arasında paylaşılır (Tablo 3.3) Paylaşım sonunda kapiller yatakta kalan sevofluran konsantrasyonu yoluna, kapiller yatağa seri bağlı organ veni olarak devam eder. Doku ve doku kapiller yatakta, sevofluran miktarının anlık değişiminin ifadesi aşağıda gösterilmiştir.

$$\left(\frac{dC_{\text{ORGAN-D}}}{dt} \times V_{\text{ORGAN-D}}\right) + \left(\frac{dC_{\text{ORGAN-DK}}}{dt} \times V_{\text{ORGAN-DK}}\right) = (Q_{\text{ORGAN-ART}} \times C_{\text{ORGAN-ART}}) - (Q_{\text{ORGAN-VEN}} \times C_{\text{ORGAN-VEN}})$$

Doku ve kan arasındaki sevofluran partitasyon katsayısı sabittir. Dolayısıyla, doku ve kapiller yatak arasındaki sevofluran konsantrasyonu değeri ve sevofluran konsantrasyonu değişimi de sabittir. Buna göre;

$$\frac{C_{\text{ORGAN-D}}}{C_{\text{ORGAN-DK}}} = \frac{\frac{dC_{\text{ORGAN-D}}}{dt}}{\frac{dC_{\text{ORGAN-DK}}}{dt}} = \frac{S_{\text{ORGAN-D}}}{S_{\text{ORGAN-DK}}} = K_{\text{S-D-DK}}$$

Organ arteri, organ veni ve organ kapiller yatağındaki kan akım debileri eşittir. Buna göre eşit olan değişkenler denklemdeki yerlerine koyulursa;

$$Q_{\text{ORGAN-VEN}} = Q_{\text{ORGAN-ART}} = Q_{\text{ORGAN-DK}}, \quad C_{\text{ORGAN-DK}} = C_{\text{ORGAN-VEN}}$$

Aynı olanlar denklemdeki yerine koyulursa;

$$\left(\frac{dC_{\text{ORGAN-DK}} \times K_{\text{S-D-DK}}}{dt} \times V_{\text{ORGAN-D}}\right) + \left(\frac{dC_{\text{ORGAN-DK}}}{dt} \times V_{\text{ORGAN-DK}}\right) = (Q_{\text{ORGAN-ART}} \times C_{\text{ORGAN-ART}}) - (Q_{\text{ORGAN-ART}} \times C_{\text{ORGAN-DK}})$$

$$\frac{dC_{\text{ORGAN-DK}}}{dt} \times ((K_{\text{S-D-DK}} \times V_{\text{ORGAN-D}}) + V_{\text{ORGAN-DK}}) = Q_{\text{ORGAN-ART}} \times (C_{\text{ORGAN-ART}} - C_{\text{ORGAN-DK}})$$

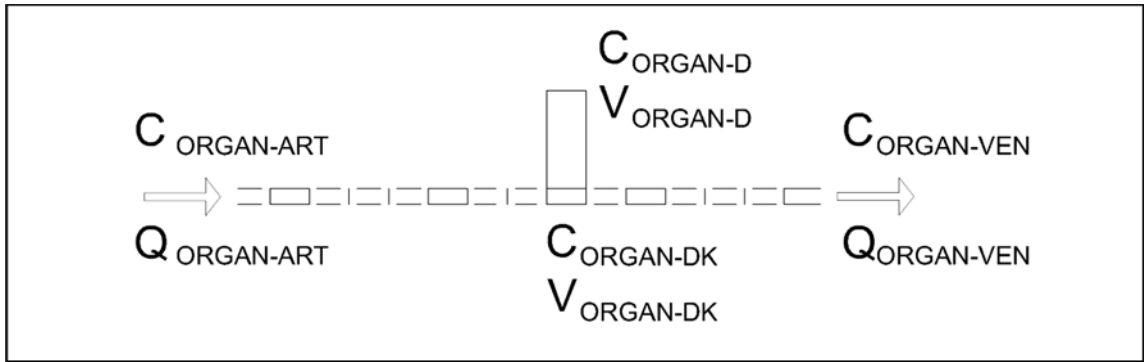
Organ kapiller yatağındaki, dolayısıyla organ ven girişindeki sevofluran konsantrasyonu değerinin anlık değişimi;

$$\frac{dC_{\text{ORGAN-DK}}}{dt} = \frac{Q_{\text{ORGAN-ART}} \times (C_{\text{ORGAN-ART}} - C_{\text{ORGAN-DK}})}{((K_{\text{S-D-DK}} \times V_{\text{ORGAN-D}}) + V_{\text{ORGAN-DK}})}$$

Doku kapiller yatağından çıkan sevofluran konsantrasyonu yoluna organ veni olarak devam eder. Organ veni geçiş süresi kadar zaman sonra sistemik venle birleşir.

Diğer bir deyişle, sevofluran konsantrasyonu değeri, ven geçiş süresi kadar zaman dolaşımda ötelenmiştir.

Her bir organda; aynı mekanizma ile sistemik dolaşımdan sevofluran girişi olur, daha sonra dokunun içerisinde organ kapiller damar yatağı ve organ dokusu arasında sevofluran alış-verişi olur ve organ kapiller yatağındaki sevofluran konsantrasyonu organ venöz sevofluran konsantrasyonu olarak, sistemik venöz dönüşe dökülür. Burada altının çizilmesi gereken nokta, her dokunun kan-doku partitasyon katsayısının birbirinden farklı olduğudur (Tablo 3.3).



Şekil 3.11: Organ ile sistemik dolaşım arasında ve organ içerisinde kan akımının ve organ içerisinde kapiller damar yatağı ve doku arasında madde alış-verişinin şematik gösterimidir. Sistemik arterden organ arterine giren kan akımı, yol boyunca herhangi bir madde alış-verişi yapmadan doku kapillerlerine ulaşır. Doku kapillerlerinde doku kapilleri ve doku arasında sevofluranın çözünürlüğüne ve konsantrasyon farkına göre sevofluran alış-verişi olur. Doku kapiller yatağından çıkan kan yoluna organ veni olarak devam eder. Organ venindeki kan, organda mesafe aldıktan sonra sistemik vene dökülür. Doku kapiller yatağın hacmi, her organ için organ hacminin otuzda biri olarak kabul edildi. Doku kapiller yatak ortalama geçiş süresi, her organ için bir saniye kabul edildi. Kalan organ ortalama geçiş süresi ise, organ arter ve veninin toplam ortalama geçiş süresidir. Bu dolaşımlarda, kan taşınırken, vertikal olarak madde alış-verişi olmadığı için, arter ve vendeki ortalama geçiş sürelerinin toplamı organ içerisindeki sevofluran konsantrasyonunun sistemik vene aktarılmasının ertelenmesi anlamı taşır (29,32).

Beyin Dokusu ve Beyin Kapiller Yatak Sevofluran Konsantrasyonu Değişimi:

$$\frac{dC_{\text{BEYİN-DK}}}{dt} = \frac{Q_{\text{BEYİN-ART}} \times (C_{\text{BEYİN-ART}} - C_{\text{BEYİN-DK}})}{((K_{\text{S-BEYİN-KAN}} \times V_{\text{BEYİN-D}}) + V_{\text{BEYİN-DK}})} \quad (25)$$

Kalp Dokusu ve Kalp Kapiller Yatak Sevofluran Konsantrasyonu Değişimi:

$$\frac{dC_{\text{KALP-DK}}}{dt} = \frac{Q_{\text{KALP-ART}} \times (C_{\text{KALP-ART}} - C_{\text{KALP-DK}})}{((K_{\text{S-KALP-KAN}} \times V_{\text{KALP-D}}) + V_{\text{KALP-DK}})} \quad (26)$$

Böbrek Dokusu ve Böbrek Kapiller Yatak Sevofluran Konsantrasyonu Değişimi:

$$\frac{dC_{\text{BÖBREK-DK}}}{dt} = \frac{Q_{\text{BÖBREK-ART}} \times (C_{\text{BÖBREK-ART}} - C_{\text{BÖBREK-DK}})}{((K_{\text{S-BÖBREK-KAN}} \times V_{\text{BÖBREK-D}}) + V_{\text{BÖBREK-DK}})} \quad (27)$$

Tiroid-Adrenal Dokusu ve Tiroid-Adrenal Kapiller Yatak Sevofluran Konsantrasyonu Değişimi: Tiroid ve adrenal bezler perfüzyonları birbirine paralel, aynı doku-sevofluran solübilite katsayısına sahip iki organdır. Bu sebeple ikisi tek bir organ olarak kabul edilmiştir.

$$\frac{dC_{\text{TİR-ADR-DK}}}{dt} = \frac{Q_{\text{TİR-ADR-ART}} \times (C_{\text{TİR-ADR-ART}} - C_{\text{TİR-ADR-DK}})}{((K_{\text{S-TİR-ADR-KAN}} \times V_{\text{TİR-ADR-D}}) + V_{\text{TİR-ADR-DK}})} \quad (28)$$

Küçük Endokrin Bezlerin Dokusu ve Küçük Endokrin Bezler Kapiller Yatak Sevofluran Konsantrasyonu Değişimi: Tüm vücuda dağılmış tüm endokrin bezler tek bir organ olarak kabul edilmiştir.

$$\frac{dC_{\text{ENDOKRİN-DK}}}{dt} = \frac{Q_{\text{ENDOKRİN-ART}} \times (C_{\text{ENDOKRİN-ART}} - C_{\text{ENDOKRİN-DK}})}{((K_{\text{S-ENDOKRİN-KAN}} \times V_{\text{ENDOKRİN-D}}) + V_{\text{ENDOKRİN-DK}})} \quad (29)$$

Adipoz (Yağ) Doku ve Adipoz Doku Kapiller Yatak Sevofluran Konsantrasyonu Değişimi: Adipoz dokunun büyük hacimler halinde bulunduğu ana iki anatomik lokasyon, cilt altı yağ dokusu ve karın boşluğu içi yağ dokusudur. Ayrıca, kemik iliği ve karaciğer gibi organların içerisinde de toplamda birkaç litre yağ dokusu bulunur. Tüm vücuda yayılmış olan adipoz doku, aynı kan akımı ortalama geçiş süresi ile tek bir organ olarak kabul edilmiştir.

$$\frac{dC_{\text{ADİPOZ-DK}}}{dt} = \frac{Q_{\text{ADİPOZ-ART}} \times (C_{\text{ADİPOZ-ART}} - C_{\text{ADİPOZ-DK}})}{((K_{\text{S-ADİPOZ-KAN}} \times V_{\text{ADİPOZ-D}}) + V_{\text{ADİPOZ-DK}})} \quad (30)$$

Modelde kilo alma senaryosunda kilo artışı, toplam adipoz dokuya ilave doku olarak eklenmiştir. Ancak, adipoz doku hacminin artışı, perfüzyon artışına direkt yansımamıştır (39). Adipoz doku kitle artışı karşısında perfüzyon artışının ifadesi;

$$\text{adipoz doku perfüzyon çarpanı} = \left(\frac{\text{adipoz doku yeni kitlesi}}{\text{adipoz doku eski kitlesi}} \right)^{0,75} \quad (31)$$

Kas-Deri Doku ve Kas-Deri Doku Kapiller Yatak Sevofluran Konsantrasyonu Değişimi: Vücuttaki her anatomik lokasyona dağılmış olan kas ve deri dokusu solübiliterlerinin aynı olması sebebiyle tek bir organ olarak kabul edilmiştir.

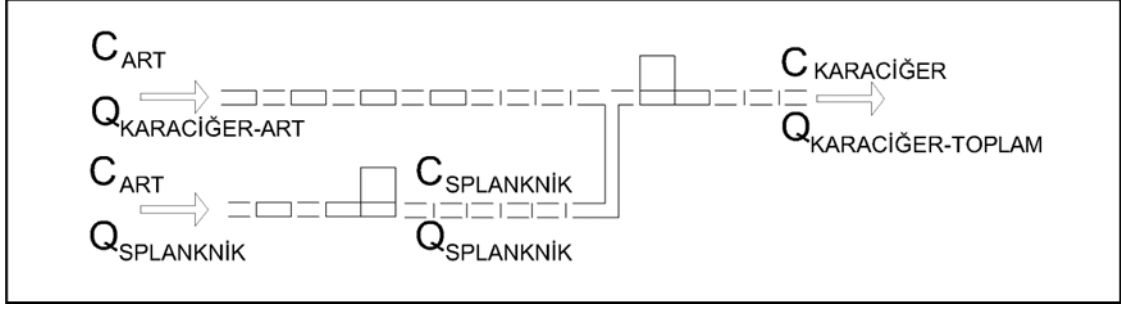
$$\frac{dC_{\text{KAS-DERİ-DK}}}{dt} = \frac{Q_{\text{KAS-DERİ-ART}} \times (C_{\text{KAS-DERİ-ART}} - C_{\text{KAS-DERİ-DK}})}{(K_{\text{S-KAS-DERİ-KAN}} \times V_{\text{KAS-DERİ-D}} + V_{\text{KAS-DERİ-DK}})} \quad (32)$$

Periferel Şant Arteriyel ve Venöz Sevofluran Konsantrasyonu Değişimi: Periferel şant, vücutta sistemik arterden ayrıldıktan sonra hiçbir organ ile sevofluran alışverişine uğramadan sistemik venöz dönüşü katılan perfüzyonu temsil eder. Modelde, bu perfüzyonun sistemik arteriyel dolaşımdan sistemik venöz dolaşıma geçiş süresi sekiz saniye olarak kabul edilmişti. Sistemik arterden alınan sevofluran miktarı değişmeden, 8 saniye sonra sistemik artere aktarılır.

Splanknik Doku ve Splanknik Doku Kapiller Yatak Sevofluran Konsantrasyonu Değişimi: Dalak, ince bağırsak, kalın bağırsak gibi organların toplam dolaşımını ifade eden splanknik dolaşım tek bir dolaşım olarak kabul edilmiştir. Organ arteriyel dolaşımını sistemik arterden alan splanknik dolaşım venöz dönüşünü sistemik ven yerine karaciğer dolaşımına verir.

$$\frac{dC_{\text{SPLANKNİK-DK}}}{dt} = \frac{Q_{\text{SPLANKNİK-ART}} \times (C_{\text{SPLANKNİK-ART}} - C_{\text{SPLANKNİK-DK}})}{((K_{\text{S-SPLANKNİK-KAN}} \times V_{\text{SPLANKNİK-D}}) + V_{\text{SPLANKNİK-DK}})} \quad (33)$$

Karaciğer Dolaşımı ve Splanknik Dolaşım: Her organa bir arter girip, organı bir ven terk ederken, karaciğere bir arter ve bir ven girişi olur. Karaciğeri tek ven terk eder. Dalak, ince ve kalın bağırsak dolaşımını ifade eden splanknik dolaşım, doku kapiller dolaşımını tamamladıktan sonra diğer adı portal ven olan, ortak venöz splanknik dolaşımı oluşturur. Portal venöz dolaşım, sistemik vene doğrudan katılmaz ve karaciğere giriş yapar.



Şekil 3.12: Her organa bir arter girip, organda bir ven çıkarken; karaciğere bir arter, bir ven girer ve bir ven çıkar. Karaciğer, hem splanknik dolaşımın venöz dönüşünü, hem de sistemik dolaşımdan hepatik arterler yoluyla sistemik arteriyel dolaşımdan oksijen açısından zengin arteriyel kan akımını alır. Hepatik venler yoluyla sistemik vene çıkan akım hacmi, iki hacim girdisinin toplamıdır (28,32).

Karaciğer Dokusu ve Karaciğer Kapiller Yatak Sevofluran Konsantrasyonu Değişimi (Karaciğer Metabolizması Hesaba Katılmadan):

$$\frac{dC_{\text{KARACIĞER-DK}}}{dt} = \frac{[(Q_{\text{SPLANKNİK-VEN}} \times C_{\text{SPLANKNİK-VEN}}) + (Q_{\text{KARACIĞER-ART}} \times C_{\text{KARACIĞER-ART}}) - ((Q_{\text{KARACIĞER-ART}} + Q_{\text{SPLANKNİK-VEN}}) \times C_{\text{KARACIĞER-DK}})]}{[(K_{\text{S-KARACIĞER-KAN}} \times V_{\text{KARACIĞER-D}}) + V_{\text{KARACIĞER-DK}}]}$$

Karaciğer Sevofluran Metabolizması: Karaciğer sevofluran transformasyon kinetiğinin sıfırıncı dereceden veya birinci dereceden olduğuna dair literatürde veriye ulaşılamadı. Ancak, belirli bir zaman aralığında vücuda giren toplam sevofluran miktarının ve vücuttan çıkan toplam sevofluran miktarından farkının baz alındığı çalışmaların birinde sevofluran metabolizması %1,3-%1,6 arası tespit edilmiştir (40). Daha sonra yapılan bir başka çalışmada, zamanla değişen kan sevofluran konsantrasyonu ve sevofluran metabolizmasının bir ürünü olan florür metabolitleri değerlendirilmiştir ve sevofluran metabolizması %5,5 tespit edilmiştir (41). Modelde, karaciğerden çıkan sevofluranın %12 azaldığı kabul edilerek, birinci dereceden kinetiğe uyan karaciğer metabolizma atamasında %3,5 sevofluran konsantrasyonu ile 2 saat boyunca simülasyon çalıştırılmıştır. 2 saatten sonra sevofluran konsantrasyonu sıfıra indirilmiştir ve simülasyon 81,3 saat boyunca sıfır konsantrasyonda sevofluran içeren taze gaz akımı girdisi ile çalıştırılmıştır. Taze gaz akımı girişine ve atık gaz sisteminin çıkışına yerleştirilen integratörlerdeki değerler okunmuştur. Atık gaz sistemindeki integratörde

okunan sevofluran hacmi 20430 ml, girdide okunan 21000 ml olmuştur. Ayrıca farklı kompartmanlarda %0,0016 civarı sevofluran konsantrasyonu tespit edilmiştir. Vücutta sevofluran metabolizmasının gerçekleştiği tek yerin karaciğer olarak kabul edildiği modelde, sisteme giren gazla, sistemden çıkan gazın farkının giren gaza oranı %2,7 olmuştur. Buradan yola çıkarak modelde, sevofluran metabolizmasının %2,7 civarında olduğu söylenebilir.

Karaciğere giren sevofluranın %12'sinin metabolize edildiği kabul edilirse, karaciğerde anlık sevofluran konsantrasyonu değişiminin ifadesi;

$$\frac{dC_{\text{KARACİĞER-DK}}}{dt} = \frac{88}{100} \times \left(\frac{[(Q_{\text{SPLANKNİK-VEN}} \times C_{\text{SPLANKNİK-VEN}}) + (Q_{\text{KARACİĞER-ART}} \times C_{\text{KARACİĞER-ART}}) - ((Q_{\text{KARACİĞER-ART}} + Q_{\text{SPLANKNİK-VEN}}) \times C_{\text{KARACİĞER-DK}})]}{[(K_{\text{S-KARACİĞER-KAN}} \times V_{\text{KARACİĞER-D}}) + V_{\text{KARACİĞER-DK}}]} \right) \quad (34)$$

3.2.2.3.3. Sistemik Ven Sevofluran Konsantrasyonu: Her bir organ veninden çıkan kan sistemik vende toplanır (Tablo 3.4). Her bir venden o an için gelen sevofluran miktarının toplanması, sistemik vene gelen sevofluran miktarını verir. Sistemik vendeki sevofluran konsantrasyonu ise, bir saniyelik kan akımındaki sistemik ven hacminin bir mililitresindeki sevofluran yüzdesel miktarıdır. Daha sonra bu konsantrasyon vertikal olarak karışmadan akciğer dolaşımına ulaşır. Sistemik vendeki anlık sevofluran miktarının değişiminin ifadesi;

$$\begin{aligned} (Q_{\text{SİSTEMİK-VEN}} \times C_{\text{SİSTEMİK-VEN}}) &= [(Q_{\text{BEYİN}} \times C_{\text{BEYİN-DK}}) + (Q_{\text{KALP}} \times C_{\text{KALP-DK}}) + \\ & (Q_{\text{BÖBREK}} \times C_{\text{BÖBREK-DK}}) + (Q_{\text{TİROİD}} \times C_{\text{TİROİD-DK}}) + (Q_{\text{KARACİĞER}} \times C_{\text{KARACİĞER-DK}}) + \\ & (Q_{\text{SPLANKNİK}} \times C_{\text{SPLANKNİK-DK}}) + (Q_{\text{KAS-DERİ}} \times C_{\text{KAS-DERİ-DK}}) + (Q_{\text{ADİPOZ}} \times C_{\text{ADİPOZ-DK}}) + \\ & (Q_{\text{ENDOKRİN}} \times C_{\text{ENDOKRİN-DK}}) + (Q_{\text{PERİFERAL ŞANT}} \times C_{\text{PERİFERAL ŞANT-DK}})] \end{aligned} \quad (35)$$

Simülasyonlardan Elde Edilen Arter Sevofluran Konsantrasyonu Değerinin Gösterilmesi: Simülasyonlarda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktısı, anlık arteriyel sevofluran konsantrasyonu değerini gösterir ve anlık flüktüasyonlar gösterebilir. Klinik çalışmada elde edilen arter sevofluran konsantrasyonu değeri ise, bir-iki saniyelik bir sürede periferik bir arterden alınan birkaç mililitrelik bir kan numunesindeki ortalama değeridir. Hem simülasyonda elde edilen arter sevofluran konsantrasyonu-zaman grafiğindeki anlık flüktüasyonları azaltmak, hem de klinik

çalışmadaki koşullara yakın bir örnekleme koşulu sağlanması için, arter sevofluran konsantrasyonu değerlerinin her iki saniyede bir ortalama değeri alınmış ve elde edilen değerler klinik çalışma ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 3.3: 70 kg kitlesinde, 175 cm referans adam modeli için, dokuz organ sisteminin ve periferel şantın saniyelik perfüzyon miktarı, organ-doku hacimleri, organ kan dolaşımı ortalama geçiş süreleri ve sevofluran doku-kan solübilite oranları gösterilmiştir (32,42,43).

Organ	Organ Ortalama Geçiş Süresi (sn)	Organ-Doku Toplam Hacmi (ml)	Organ Kapiller Yatak Hacmi (ml)	Doku/Kan Sevofluran Partisyon Katsayısı	Organ Perfüzyonu (ml/sn)
Beyin	9	1300	43,33	1,7	12,35
Böbrek	3	270	9	2,3	20,35
Tir-Adrenal	2	31	1,03	2	2,85
Kalp	9	307	10,23	1,3	4,43
Endokrin	8	186	6,2	2	0,95
Splanknik	42	1334	44,46	2,4	18,51
Karaciğer	12	1639	54,63	2,4	7,41
Adipoz	98	14786	492,86	48	5,7
Kas-Deri	98	33200	553,33	3,1	19,11
Periferel Şant	8	-	-	-	16,31
Toplam	-	53053	1215	-	108

Tablo 3.4: 70 kg'lık referans adam kan dolaşımının farklı dolaşım sistemlerindeki ve toplam miktarı (32).

Organ Arter, Kapiller ve Venöz Kan Hacmi Toplamı	Sistemik Dolaşım Toplam Kan Hacmi	Toplam
3777 ml	1404 ml	5108 ml

3.3. SİSTEMİN TEST EDİLMESİ

Model, gerçek klinik verilerle karşılaştırılmadan önce, kütle korunumu yasasına uygun çalışıp çalışmadığı test edilmiştir. Bunun için, bir saat süresince %3,5 sevofluran girişi yapılmış, birinci saatin sonunda sevofluran girişi durdurulmuş, taze gaz akışı %0 sevofluran konsantrasyonunda devam etmiştir. Toplamda sisteme giren ve çıkan sevofluran miktarı birbirine eşit bulunmuştur.

Bu test yapılırken, modeldeki sistemin taze gaz akımı girişine, sistem atık gaz sistemi çıkışına, endotrakeal entübasyon tüpü girişine ve endotrakeal entübasyon tüpü

çıkışına integratör yerleştirilmiştir. Ayrıca test sürecinde karaciğer metabolizması sıfır kabul edilmiştir. Simülasyon, 0,1 adım aralığında Runge-Kutta 4 yöntemi ile çalıştırılmıştır. 3600 adım boyunca sisteme %3,5 sevofluran konsantrasyonunda, taze gaz akımı verilmiştir. 3600. adımdan sonra gaz girişi sıfır konsantrasyona indirilmiştir. Simülasyon 540000 adım boyunca da %0 sevofluran konsantrasyonda taze gaz akımı ile çalıştırılmıştır.

Bir süre belli bir konsantrasyonda girdi ile çalıştıktan sonra uzunca bir süre sıfır girdi ile çalışan simülasyon sonunda beklenen durum, sisteme giren sevofluran miktarı ile çıkanın birbirine eşit olmasıdır. Aynı şekilde akciğerden vücuda giren ile akciğer yoluyla vücuttan çıkanın da birbirine eşit olması beklenir. Toplamda 543600 adımlık simülasyon sonunda, sisteme giren toplam sevofluran hacmi 10500 ml, çıkan 10470 ml olmuştur. Kompartmanlarda %0,0002 konsantrasyon civarında gaz kalmıştır. Akciğerlere ise, 11660 ml sevofluran hacmi girmiştir ve 11630 ml sevofluran hacmi çıkmıştır. Dokularda kalmış olan %0,0002 konsantrasyondaki sevofluran miktarının sistemde tamamiyle sıfırlanması için sistemin kaç adım daha çalıştırılacağını kestirmek zor olabilir. O nedenle bahsedilen verilerle modelin, maddenin korunumu yasasına uygun çalıştığı kabul edilmiştir.

3.4. SİMÜLASYONDAN ELDE EDİLEN VERİLERİN GERÇEK HASTA VERİLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI

Modelin simülasyonlarının, gerçek hasta verileri ile karşılaştırılması için literatür taraması yapıldı. Tarama yaparken, klinik çalışmada yer alan hastalarda mümkün olduğunca çok değişken sonucunun eş zamanlı paylaşılmış olmasına dikkat edildi. Bu kriterlere uyan Lu ve arkadaşlarının ve Nakamura ve arkadaşlarının yapmış olduğu iki ayrı klinik çalışma bulundu. Bu çalışmalardan Lu ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastalar, yaş, boy, kitle, cinsiyet gibi değişkenlerde birbirine daha yakın bir hasta grubuydu. Ayrıca bu çalışmada 30. ve 60. dakikada kardiyak debi ölçümü de yapılmıştı. Bu nedenle, Lu ve arkadaşlarının çalışması, simülasyon çıktılarının karşılaştırılması için tercih edilmiştir. Lu ve arkadaşlarının klinik çalışmasında, 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 ve 60. dakikalarda arter sevofluran konsantrasyon, end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyon, venöz sevofluran konsantrasyon, jugüler sevofluran konsantrasyon değerlerine bakılmıştır.

Lu'nun klinik çalışması, koroner arter by-pass cerrahisi yapılacak, 67 yaş ortalamasında, ortalama boyu 160 cm, ortalama kilosu 60,6 kg olan 7 erkek, 3 kadın hastada yapılmıştır. Modeldeki referans adam modeli ise, 30-35 yaşında, 175 cm boyunda, 70 kg erkektir (Tablo 3.3 ve Tablo 3.4). Modelin simülasyon sonuçlarının ve klinik çalışmadaki verileri karşılaştırabilmesi için, öncelikli olarak simülasyonları çalıştırmadan önce, modeldeki referans adamı klinik çalışmadaki hasta grubuna benzetmek gerekmektedir.

175 cm boyunda, 70 kg kitlesinde referans adamın, aynı vücut kitle endeksinde 160 cm uzunluğundaki karşılığı kitle 58,8 kg olarak hesaplanmıştır. Yaşa bağlı olarak kas kitlesinde azalma beklenen bir durumdur (44). Kas kitlesinde %10'luk bir kayıpla, kitle 56 kg olur. Ortalama kitlesi 60,6 kg olan klinik çalışma hastaları ile kitlenin maksimum yakın olabilmesi için, referans adama adipoz doku ilavesi yapılmıştır. 4,76 kg adipoz doku ilavesi ile referans adam 60,76 kg olmuştur. Böylece Adipoz doku kitlesi 1,4 katına çıkmıştır. Adipoz dokuda kitlenin artışına bağlı olarak, organ perfüzyonu artışı, daha önceden belirttiğimiz $\left(\frac{\text{yeni adipoz doku kitlesi}}{\text{eski adipoz doku kitlesi}}\right)^{0,75}$ formülü ile belirlenmiştir.

Vücudun genel kitlesi 70 kilogramdan 58,8 kg'ye inerken 0,84 oranında küçüldüğü kabul edilmiştir. Akciğer kompartman hacimleri, ölü boşluk hacmi, tidal volüm, organ perfüzyonları, sistemik perfüzyon gibi fizyolojik parametreler de bu oranla küçültülmüştür.

Modelde, kardiyak debinin 0,84 oranında azalmasıyla 108 ml/sn olan kardiyak debi, 90,48 ml/sn olmuştur. Ancak, klinik çalışmada 30. dakikadaki kardiyak debi ölçüm sonucu 61,83 ml/sn, 60. dakikada ise 71 ml/sn olarak verilmiştir. Modeldeki kardiyak debinin klinik çalışma ile birbirine yakın olması için, tüm organ perfüzyonları, global kardiyak debinin 61,83 ml/sn olabilmesi için, $\left(\frac{61,83}{90,48}\right)$ oranında azaltılmıştır. Simülasyonlarda, hem kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu, hem 61,83 ml/sn olduğu senaryolar çalıştırılmıştır. Kardiyak debinin farklı atandığı simülasyon sonuçları, birbiri ve klinik çalışma ile karşılaştırılmıştır.

Klinik çalışma protokolünde, hastalarda fentanyl, tiopental ve panküronyum ile genel anestezi indüksiyonu sağlanıp, hastalar entübe edilmiş ve daha sonra ilk cerrahi kesiden 1 saat öncesi süresince %3,5 taze gaz akımı sevofluran konsantrasyonu ile genel anestezi idamesi sağlanmıştır. Bu hastalara pulmoner arter katateri takılıp, hem mikst venöz

sevofluran konsantrasyonu ölçümü için kan örneği alınmış, hem de kardiyak debi ölçümü yapılmış. İnternal jugüler vene katater takılıp jugüler bulbdan sevofluran konsantrasyonu ölçümü için kan örneği elde edilmesi için koşullar sağlanmış, radial artere katater takılarak da arteriyel sevofluran konsantrasyonu ölçümü için kan örneği elde edilebilmesi için koşullar sağlanmış. Hastalarda, 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 ve 60. dakikalarda inspiratuar, end-tidal ekspiratuar, arteriyel, venöz ve jugüler sevofluran konsantrasyonu ölçümleri yapılmış. Pulmoner arter katateri yardımıyla 30. ve 60. dakikalarda kardiyak debi ölçümü de yapılmıştır.

Tablo 3.5: Kısaltmalar ve semboller.

C_{EKK}	Körüğün olduğu ekspiratuar kompartman sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
V_{EKK}	Körüğün olduğu ekspiratuar kompartman hacmi (ml)
$\dot{V}_{TE}$	Ekspiratuar tidal volüm akım hızı (ml/sn)
$\dot{V}_{TE-1}$	Expiryumun ilk saniyesindeki ekspiratuar tidal volüm akım hızı (ml/sn)
$\dot{V}_{TE-2}$	Expiryumun ikinci saniyesindeki ekspiratuar tidal volüm akım hızı (ml/sn)
$\dot{V}_{TI}$	İnspiratuar tidal volüm akım hızı (ml/sn)
$\Delta t_{ins, exp1, exp2}$	İnspiryum zaman aralığı, expiryumun ilk saniyesi ve ikinci saniyesi zaman aralığı
C_{AG}	Atık gaz sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$\dot{V}_{AG}$	Atık gaz akım hızı (ml/sn)
$\dot{V}_{TGA}$	Taze gaz akımı akım hızı (ml/sn)
C_{AAKAH}	Akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
C_{EKA}	Absorbanın olduğu ekspiratuar kompartman sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
V_{EKA}	Absorbanın olduğu ekspiratuar kompartman hacmi (ml)
C_{IK}	İnspiratuar kompartman sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
V_{IK}	İnspiratuar kompartman hacmi (ml)
V_{AAKAH}	Akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman hacmi (ml)
F_{AAKA}	Tidal volüm, 'akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartman' fraksiyonel dağılımı (%)
C_{AAKA}	'akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartman' sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
V_{AAKA}	'akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartman' hacmi (ml)
C_{AK}	Pulmoner kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
V_{AK}	Pulmoner kapiller yatak hacmi (ml)
Q_{ART}	Sistemik arter debisi (ml/sn)
C_{ART}	Sistemik arter sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
Q_{VEN}	Sistemik ven debisi (ml/sn)
C_{VEN}	Sistemik ven sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
Q_{ADIPOZ}	Adipoz perfüzyonu (ml/sn)
$K_{S-ADIPOZ-KAN}$	Adipoz -kan sevofluran partitasyon katsayısı
$C_{ADIPOZ-D}$	Adipoz dokusu sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$C_{ADIPOZ-DK}$	Adipoz doku kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$Q_{ENDOKRİN}$	Endokrin perfüzyonu (ml/sn)
$K_{S-ENDOKRİN-KAN}$	Endokrin -kan sevofluran partitasyon katsayısı
$C_{ENDOKRİN-D}$	Endokrin doku sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$C_{ENDOKRİN-DK}$	Endokrin doku kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)

Tablo 3.5 (devam):

$K_{S-KAN-HAVA}$	Kan-hava sevofluran partitasyon katsayısı
$Q_{BEYİN}$	Beyin perfüzyonu (ml/sn)
Q_{KALP}	Kalp perfüzyonu (ml/sn)
$Q_{BÖBREK}$	Böbrek perfüzyonu (ml/sn)
$Q_{TİR-ADR}$	Tiroid-Adrenal bez perfüzyonu (ml/sn)
$Q_{KARACİĞER}$	Karaciğer perfüzyonu (ml/sn)
$Q_{SPLANKNİK}$	Splanknik dolaşım perfüzyonu (ml/sn)
$Q_{KAS-DERİ}$	Kas-deri perfüzyonu (ml/sn)
$Q_{ADİPOZ}$	Adipoz doku perfüzyonu (ml/sn)
$Q_{ENDOKRİN}$	Küçük endokrin perfüzyonu (ml/sn)
$Q_{PERİFERAL \text{ ŞANT}}$	Periferal şant debisi (ml/sn)
$C_{ORGAN-D}$	Organ doku sevofluran konsantrasyonu (%)
$V_{ORGAN-D}$	Organ doku hacmi (ml)
$C_{ORGAN-DK}$	Organ doku kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$V_{ORGAN-DK}$	Organ doku kapiller yatak kan hacmi (ml)
$Q_{ORGAN-ART}$	Organ arteri perfüzyonu (ml/sn)
$Q_{ORGAN-VEN}$	Organ veni perfüzyonu (ml/sn)
$C_{ORGAN-ART}$	Organ arter sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$C_{ORGAN-VEN}$	Organ ven sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$Q_{BEYİN}$	Beyin perfüzyonu (ml/sn)
$K_{S-BEYİN-KAN}$	Beyin-kan sevofluran partitasyon katsayısı
$C_{BEYİN-D}$	Beyin dokusu sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$C_{BEYİN-DK}$	Beyin kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
Q_{KALP}	Kalp perfüzyonu (ml/sn)
$K_{S-KALP-KAN}$	Kalp -kan sevofluran partitasyon katsayısı
C_{KALP-D}	Kalp dokusu sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$C_{KALP-DK}$	Kalp kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$Q_{BÖBREK}$	Böbrek perfüzyonu (ml/sn)
$K_{S-BÖBREK-KAN}$	Böbrek -kan sevofluran partitasyon katsayısı
$C_{BÖBREK-D}$	Böbrek dokusu sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$C_{BÖBREK-DK}$	Böbrek kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$Q_{TİROİD}$	Tiroid perfüzyonu (ml/sn)
$K_{S-TİROİD-KAN}$	Tiroid -kan sevofluran partitasyon katsayısı
$C_{TİROİD-D}$	Tiroid dokusu sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$C_{TİROİD-DK}$	Tiroid kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$K_{S-KARACİĞER-KAN}$	Karaciğer -kan sevofluran partitasyon katsayısı
$C_{KARACİĞER-D}$	Karaciğer dokusu sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$C_{KARACİĞER-DK}$	Karaciğer kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$Q_{SPLANKNİK}$	Splanknik perfüzyonu (ml/sn)
$K_{S-SPLANKNİK-KAN}$	Splanknik -kan sevofluran partitasyon katsayısı
$C_{SPLANKNİK-D}$	Splanknik dokusu sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$C_{SPLANKNİK-DK}$	Splanknik kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$Q_{KAS-DERİ}$	Kas-deri perfüzyonu (ml/sn)
$K_{S-KAS-DERİ-KAN}$	Kas-deri -kan sevofluran partitasyon katsayısı
$C_{KAS-DERİ-D}$	Kas-deri dokusu sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$C_{KAS-DERİ-DK}$	Kas-deri kapiller yatak sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)
$Q_{KARACİĞER}$	Karaciğer perfüzyonu (ml/sn)
$Q_{PERİFERAL \text{ ŞANT}}$	Periferal şant perfüzyonu (ml/sn)
$C_{PERİFERAL \text{ ŞANT}}$	Periferal şant sevofluran konsantrasyonu (% ml/ml)

4. BULGULAR

4.1. SİMÜLASYON SONUÇLARININ KLİNİK ÇALIŞMA SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Geliştirilen model, sırasıyla dört adet klinik senaryo ile test edilmiştir.

A. Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olarak atandığı model ile Lu ve arkadaşlarının klinik çalışmasının karşılaştırılması.

B. Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olarak atandığı model ile Lu ve arkadaşlarının klinik çalışmasının karşılaştırılması.

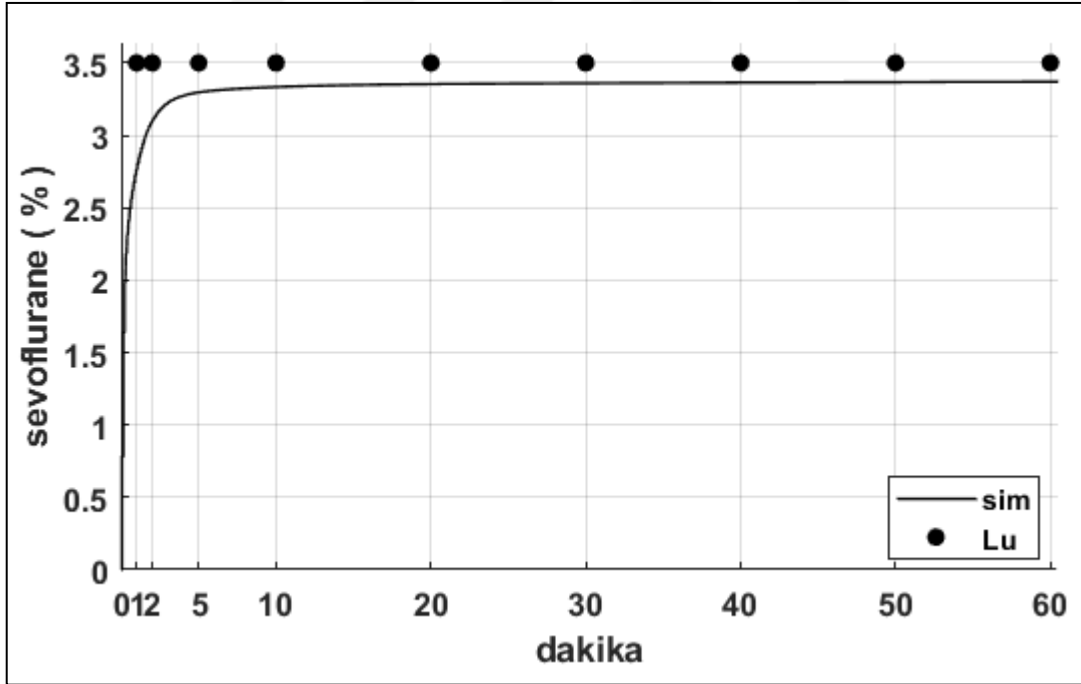
C. Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olarak ve akciğere gelen inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin 1. dakikadan itibaren sabit %3,5 olarak atandığı model ile Lu ve arkadaşlarının klinik çalışmasının karşılaştırılması.

D. Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olarak, akciğere gelen inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin 1. dakikadan itibaren sabit %3,5 olarak atandığı ve periferik dokulara gelen organ kan akımının değiştirilerek atandığı model ile Lu ve arkadaşlarının klinik çalışmasının karşılaştırılması.

4.1.1. Kardiyak Debinin 90,48 ml/sn Olduğu Simülasyonda, Sevofluran Konsantrasyonunun Lu ve Arkadaşlarının Klinik Çalışma Sonuçları İle Karşılaştırılması

70 kg'lık hasta modeli, 60,76 kg kitleye dönüştürülerek, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışmasındaki 60,6 kg ortalama ağırlığa sahip 10 kişilik hasta grubunun ortalamasına yaklaştırdıktan sonra simülasyonlar çalıştırıldı. Simülasyon sonuçları, klinik çalışmadaki hastalardan elde edilen veriler ile karşılaştırdı. Karşılaştırması yapılan temel çıktılar Lu ve arkadaşlarının 0, 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 ve 60. dakikalarda örnek alıp sonucunu paylaştığı çıktılar olan; inspiratuar sevofluran konsantrasyonu, end-ekspiratuar tidal volüm sevofluran konsantrasyonu, arteriyel sevofluran konsantrasyonu, juguler sevofluran konsantrasyonu ve venöz sevofluran konsantrasyonu değerleridir. 60 dakikalık simülasyon süresince, kardiyak debi 90,48 ml/sn olarak alınmıştır.

4.1.1.1. İnspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu: Şekil 4.1'deki ve Tablo 4.1'deki inspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktı sonuçları Lu ve arkadaşlarının klinik çalışma sonuçları ile karşılaştırdığı zaman, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışmasında 0. saniyede sisteme %3,5 sevofluran konsantrasyonunda taze gaz akımının enjekte edilmesinden 1 dakika sonraki ilk ölçüm anı olan 1. dakikada inspiratuar sevofluran konsantrasyonu değerinin taze gaz akımı sevofluran konsantrasyonu değeri olan %3,5'e ulaştığı görülmektedir. Simülasyonda ise, 1. dakikadaki hesaplama %2,7, 2. dakikada %3,1, 5. dakikada %3,3, daha sonraki çıktı noktalarında sistem dengeye ulaştığında %3,37 civarında olmuştur. Buna göre simülasyon inspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktısı 1. dakikada klinik çalışmadaki değerin yaklaşık %20'si kadar düşük, 2. dakikada yaklaşık %10'u kadar düşük, ilerleyen dakikalarda ise %3-4'ü kadar düşük olmuştur. Simülasyon ve klinik çalışmanın inspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktılarının karşılaştırması Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

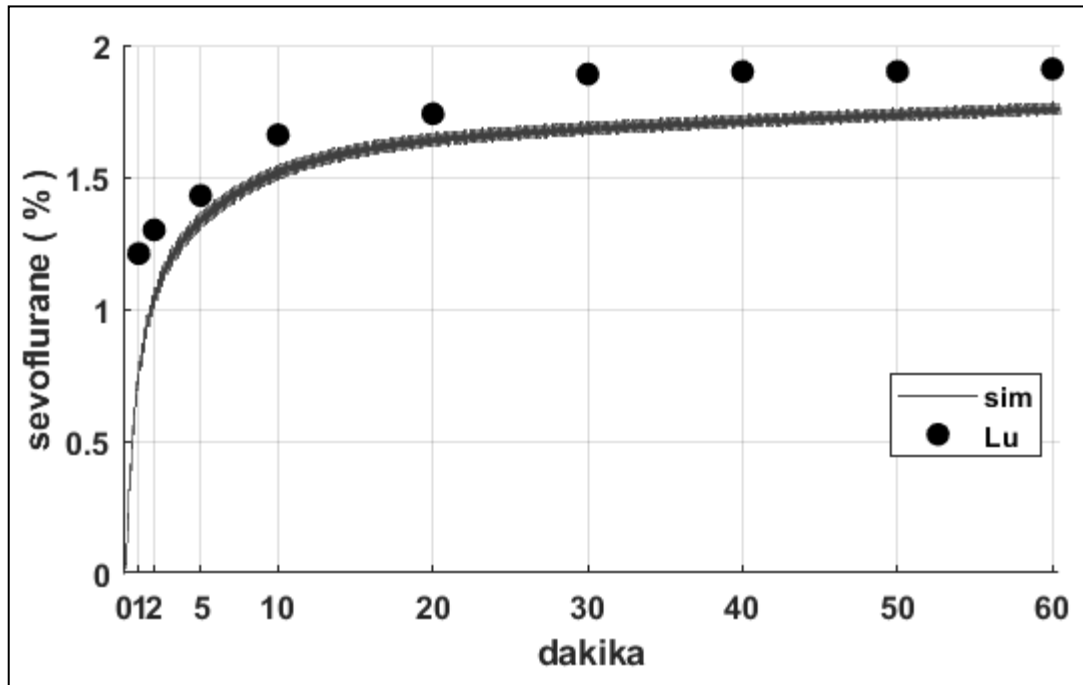


Şekil 4.1: Hasta modeli kardiyak debisinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen inspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.1: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen inspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıların Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ile karşılaştırılması. Fark, klinik çalışmada elde edilen değerden yüzdelik fark olarak $\left(\frac{\text{klinik değer} - \text{simülasyon değeri}}{\text{klinik değer}} \right) \times \%100$ şeklinde hesaplanmıştır.

İNSPIRATUAR SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Simülasyon	2,77	3,1	3,3	3,33	3,35	3,36	3,36	3,37	3,37
Fark	%21	%11	%6	%5	%4	%4	%4	%4	%4

4.1.1.2. Arteriyel Sevofluran Konsantrasyonu: Klinik çalışma ve simülasyon arasında arter sevofluran konsantrasyonu çıktılarını karşılaştırdığı zaman; tüm simülasyon süresince, arter sevofluran konsantrasyonunun, gerçek verilerden daha düşük olduğu görülmektedir. Birinci dakikada, modelde, arter sevofluran konsantrasyonu değeri, klinik sonuçtan yaklaşık, %39 daha düşük iken, 60. dakikada bu fark % 8'e kadar inmektedir (Tablo 4.2 ve Şekil 4.2).

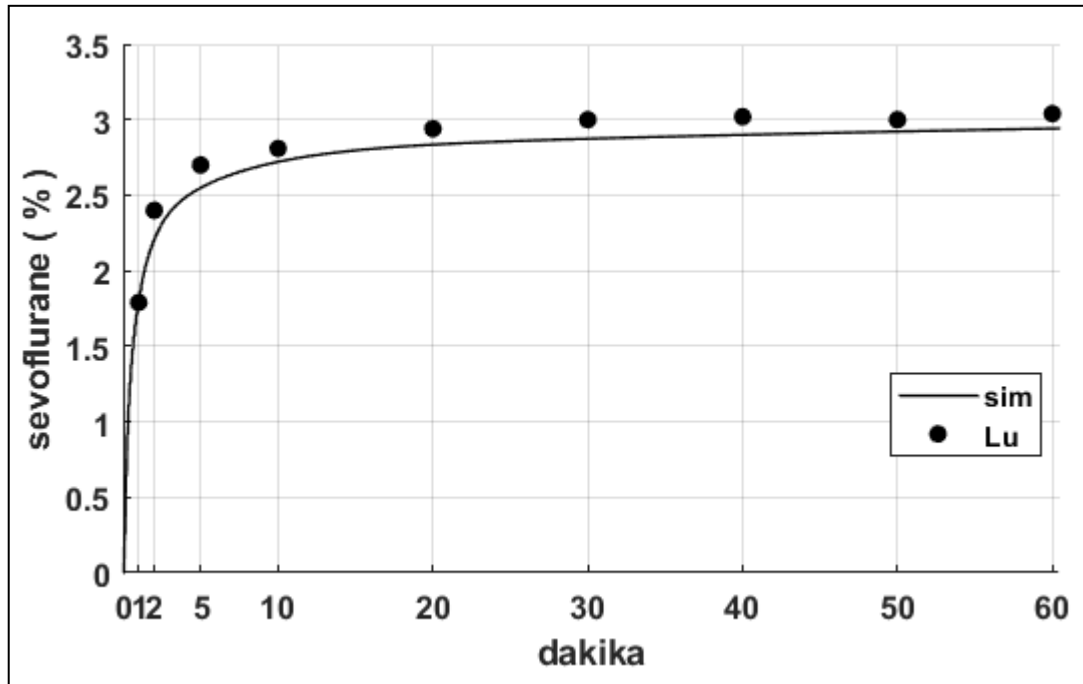


Şekil 4.2: Hasta modeli kardiyak debisinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.2: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktılarının, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ile karşılaştırılması. Fark, klinik çalışmada elde edilen değerden yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

ARTERİYEL SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	1,21	1,30	1,43	1,66	1,74	1,89	1,90	1,90	1,91
Simülasyon	0,75	1,01	1,32	1,51	1,63	1,68	1,70	1,74	1,75
Fark	%38	%22	%6	%9	%5	%11	%11	%8	%8

4.1.1.3. End-ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu: Şekil 4.3’de simülasyon ve klinik çalışmada elde edilen değerleri görülen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktısının 1. dakikada %1,82 olduğunu görülmektedir. Bu değer klinik çalışmadaki ölçümle elde edilen değer yaklaşık %2’si kadar yüksektir. Modelin, 2. dakikada elde edilen %2,21 çıktısı klinik çalışmadaki değer yaklaşık %8’i kadar düşüktür. Bu fark, zamanla azalarak, 60. dakikada %3’e kadar inmektedir (Tablo 4.3).

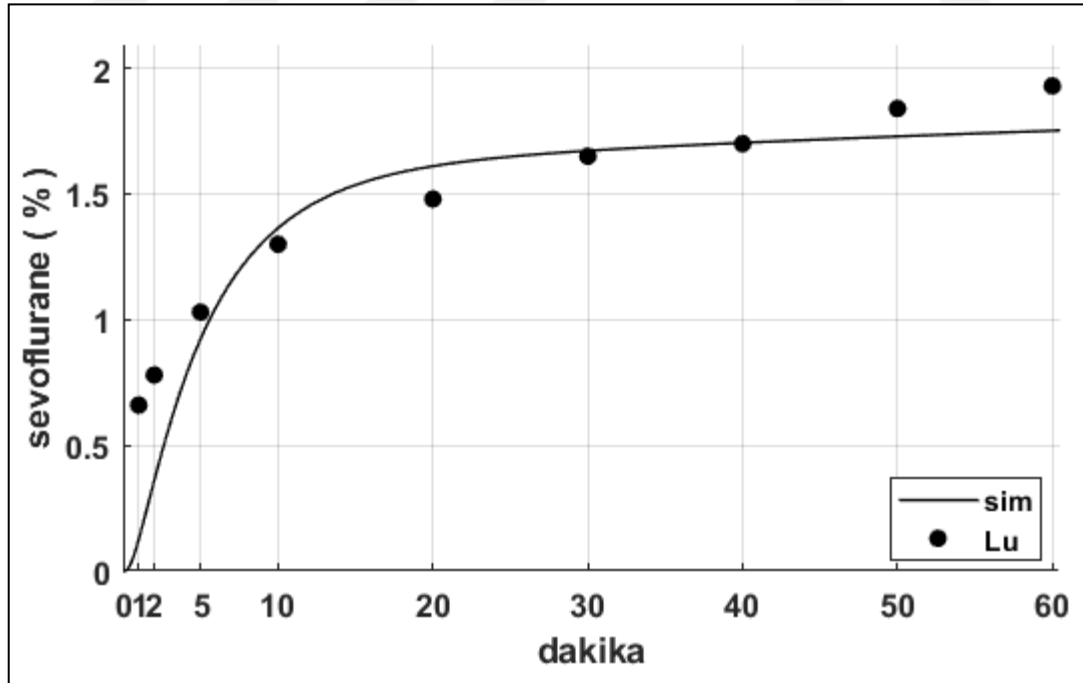


Şekil 4.3: Hasta modeli kardiyak debisinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.3: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktılarının, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ile karşılaştırılması. Fark, klinik çalışmada elde edilen değerden yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

END-EKSPİRATUAR SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	1,79	2,40	2,70	2,81	2,94	3,00	3,02	3,00	3,04
Simülasyon	1,82	2,21	2,55	2,72	2,84	2,87	2,90	2,92	2,94
Fark	-%2	%8	%6	%3	%3	%4	%4	%2,5	%3

4.1.1.4. Jügüler Sevofluran Konsantrasyonu: Simülasyonda 1. dakika jügüler sevofluran konsantrasyonu çıktısı %0,13 olurken bu değer klinik çalışmada %0,66 olarak elde edilmiştir, simülasyonda 2. dakika jügüler sevofluran konsantrasyonu çıktısı %0,36 olurken bu değer klinik çalışmada %0,92 olarak elde edilmiştir. Model ve gerçek veriler arasındaki farklar Tablo 4.4’de ve Şekil 4.4’de görülmektedir.



Şekil 4.4: Hasta modeli kardiyak debisinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen jügüler sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.4: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen jügüler sevofluran konsantrasyonu çıktılarının, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ile karşılaştırılması. Fark, klinik çalışmada elde edilen değerden yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

JÜGÜLER SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	0,66	0,78	1,03	1,30	1,48	1,65	1,70	1,84	1,93
Simülasyon	0,13	0,36	0,92	1,36	1,61	1,67	1,70	1,73	1,75
Fark	%80	%54	%9	-%5	-%9	-%1	0	%6	%9

Simülasyonda 1. ve 2. dakikalarda jügüler sevofluran konsantrasyonu çıktısının klinik çalışmadaki değer in üçte biri kadar olması daha önceden hem Lu ve arkadaşları tarafından, hem de başka makalelerde başka araştırmacılar tarafından tartışılmış bir konudur (45,46). Bu konu ileride daha detaylı değerlendirilecektir. Klinik çalışma ve simülasyon arasında, 5. ve 40. dakikalar arasında birbiriyle örtüşen sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu zaman diliminde klinik çalışmada, jügüler sevofluran konsantrasyonu değerinin girdisi olan arteriyel sevofluran konsantrasyonu değeri için daha yüksek değerler elde edildiğini göz önünde bulundurursa (Tablo 4.4), simülasyonda elde edilen jügüler sevofluran konsantrasyonu çıktılarının bu periyotta klinik çalışmada elde edilen değerlerin göreceli olarak %5-%10'u arasında daha yüksek olduğu söylenebilir. 50. ve 60. dakikalarda klinik çalışmada elde edilen değerlerin belirgin daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak jügüler sevofluran konsantrasyonu çıktısının, arter sevofluran konsantrasyonu girdisinin bir sonucu olduğu ve nihai olarak bu konsantrasyon ile dengeye ulaşacağı göz önünde bulundurulursa; kardiyak debideki ani yükselmelerle beraber arteriyel sevofluran konsantrasyonu değerinin aniden düştüğü bazı kısa anlar dışında, sistemin dışarıdan girdi olarak giren daha yüksek konsantrasyonlu sevofluran ile yüklendiği zaman aralığında, jügüler sevofluran konsantrasyonu değerinin kendi ortamına girdi olarak giren arteriyel sevofluran konsantrasyonu değerinden yüksek olması mümkün değildir. Bu sebeple; simülasyonda 50. dakikada ve 60. dakikada, klinik çalışmaya göre belirgin düşük olan jügüler sevofluran konsantrasyonu değerlerini değerlendirilirken, simülasyonda aynı dakikalarda arteriyel sevofluran konsantrasyonu değerinin Tablo 4.5’de gösterildiği gibi jügüler sevofluran konsantrasyonu değeri ile aynı

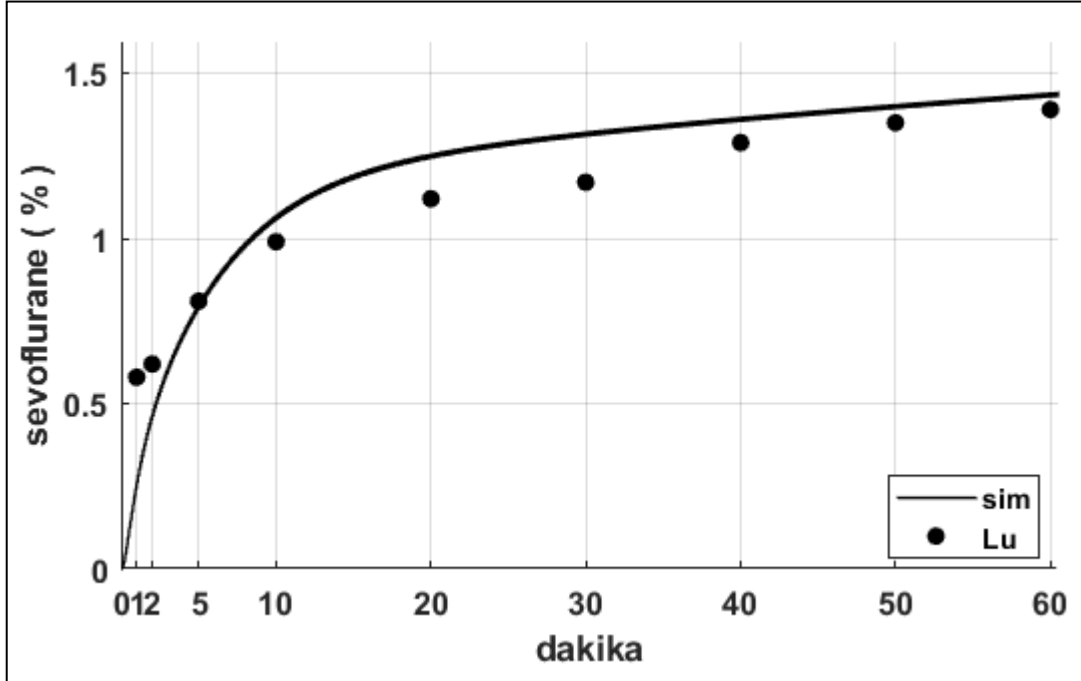
olduğuna dikkat çekmek gerekir. Dolayısıyla, arteriyel sevofluran konsantrasyonu değeri ile jüğüler sevofluran konsantrasyonu değeri arasında bir dengeden (equilibrium) söz edilebilir.

Tablo 4.5’te klinik çalışmadaki ve simülyasyondaki arter sevofluran konsantrasyonu karşısında, jüğüler sevofluran konsantrasyonu değeri görölmektedir.

Tablo 4.5: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülyasyonda ve klinik çalışmada jüğüler venöz sevofluran konsantrasyonunun, arteriyel sevofluran konsantrasyonu ile dengeye ulaşma eğilimi gösterilmiştir. Fark, yüzdelik fark olarak verilmiştir.

SİMÜLYASYONDA VE KLİNİK ÇALIşMADA ARTER SEVOFLURAN KONSANTRASYONU İLE JÜĞÜLER SEVOFLURAN KONSANTRASYONU KARşILAşTIRMASI									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma- ARTER	1,21	1,30	1,43	1,66	1,74	1,89	1,90	1,90	1,91
Klinik Çalışma- JÜĞÜLER	0,66	0,78	1,03	1,30	1,48	1,65	1,70	1,84	1,93
Fark	%45	%40	%28	%22	%15	%12	%11	%3	-%1
Simülyasyon- ARTER	0,75	1,01	1,32	1,51	1,63	1,68	1,70	1,74	1,75
Simülyasyon- JÜĞÜLER	0,13	0,36	0,92	1,36	1,61	1,67	1,70	1,73	1,75
Fark	%83	%64	%30	%10	%1	<%1	0	<%1	0

4.1.1.5. Venöz Sevofluran Konsantrasyonu: Şekil 4.5 ve Tablo 4.6’da kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu model simülasyonlarının, klinik karşılaştırma ile karşılaştırılması görülmektedir.



Şekil 4.5: Hasta modeli kardiyak debisinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.6: Kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu çıktılarının, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ile karşılaştırılması. Fark, klinik çalışmada elde edilen değerden yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

VENÖZ SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika	1	2	5	10	20	30	40	50	60
konsantrasyon									
Klinik Çalışma	0,58	0,62	0,81	0,99	1,12	1,17	1,29	1,35	1,39
Simülasyon	0,26	0,47	0,8	1,07	1,25	1,32	1,36	1,40	1,44
Fark	%55	%24	<%1	-%8	-%15	-%13	-%5	-%4	-%4

Klinik çalışmada 1. ve 2. dakikalarda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu değerinin, simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu çıktısından tıpkı aynı dakikalarda jüğüler sevofluran konsantrasyonu değerinde olduğu gibi belirgin yüksek olduğu göze çarpmaktadır. 5. dakikada bu değer simülasyon ve klinik çalışmada aynı olmuş, 10. dakikada simülasyonda elde edilen çıktı, klinik çalışmada elde

edilen değerin yaklaşık %8'i kadar fazla, 20. dakikada yaklaşık %11'i kadar fazla, 30. dakikada yaklaşık %13'ü kadar fazla, 40. dakikada yaklaşık %5'i kadar fazla, 50. dakikada yaklaşık %4'ü kadar fazla ve 60. dakikada yine yaklaşık %4'ü kadar fazla olmuştur. Aynı ölçüm noktalarında simülasyonda elde edilen arter sevofluran konsantrasyonu çıktılarının, klinik çalışmada elde edilen değerlerden %5'i ile %10'u arasında daha düşük olduğu göz önünde bulundurulursa, venöz sevofluran konsantrasyonu değeri açısından simülasyon lehine olan fark daha büyümeaktadır.

4.1.2. Kardiyak Debinin 61,83 ml/sn Olduğu Simülasyonda Sevofluran Konsantrasyonunun Lu ve Arkadaşlarının Klinik Çalışma Sonuçları ile Karşılaştırılması

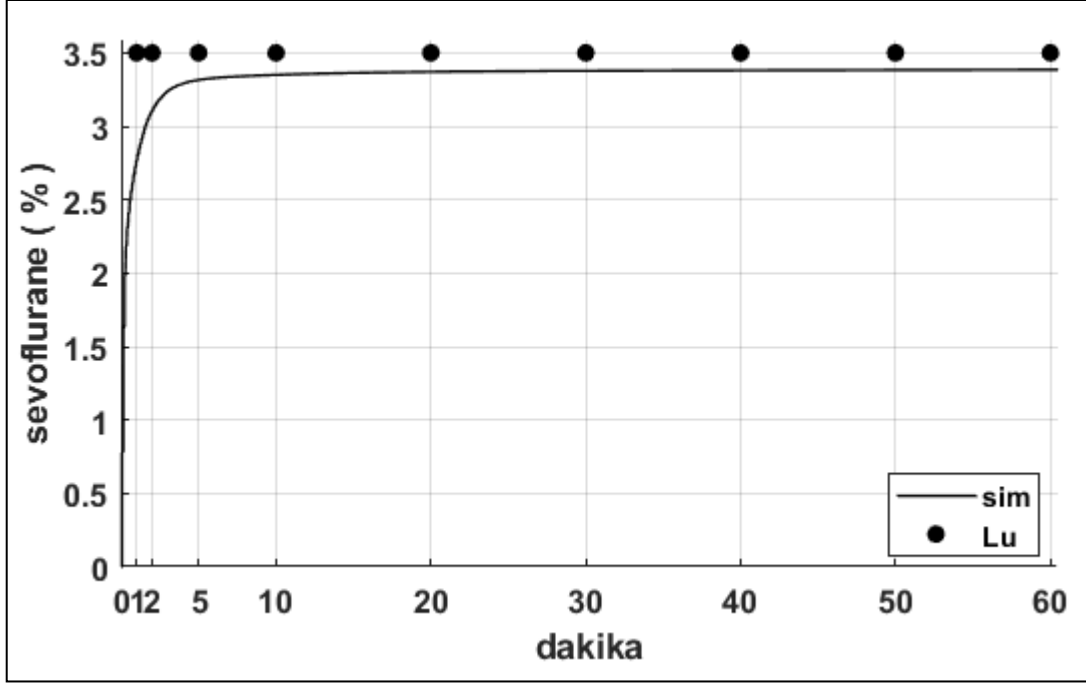
Daha önceden Mapleson'ın modellediği referans adam örneğinin temel alındığı hasta modeli (32), Lu ve arkadaşlarının klinik çalışmasındaki hasta grubunun kilo ve vücut kitle endeksine uyarlayıp simülasyonu çalıştırıldığında, kardiyak debi çıktısı 90,48 ml/sn olarak elde edildi. Ancak Lu ve arkadaşlarının klinik çalışmasında 30. ve 60. dakikalarda kardiyak debi ölçümü yapılmış ve bu değerler sırasıyla 61,83 ml/sn ve 71 ml/sn olarak elde edilmiş. Aslında tahmin edilen kardiyak debi değeri ile anestezi altında ölçülen değer arasında belirgin bir fark olması sıra dışı bir durum değildir (47). Bir de klinik çalışmadaki hastaların yaşı ve en az bir ana atardamarında ciddi aterosklerotik plak oluşumuna sebep olan kardiyovasküler bir rahatsızlığı bulunan bir hasta grubu olduğu göz önünde bulundurulursa, kardiyak debide daha dramatik bir düşmenin de olması olağan karşılanabilir.

Kardiyak debinin daha düşük olması; pulmoner dolaşımda kan akışını yavaşlatarak pulmoner kapiller yataktan ve pulmoner kapiller yatakla direkt alış-veriş halinde olan alveoler boşluktan sevofluranın sistemik dolaşıma sürüklenmesini yavaşlatan, dolayısıyla pulmoner kapiller yatakta ve alveoler boşlukta sevofluran birikimine neden olan bir faktördür. Model için paylaşılan akciğer perfüzyonu ve akciğer hava boşluğundan pulmoner dolaşıma sevofluran geçişi ile alakalı 17. denkleme bakıldığı zaman; kan akımı ile venöz kan sevofluran konsantrasyonunun akciğer kompleksine bir girdi olarak girdiği, aynı kan akım hızıyla da pulmoner kapiller sevofluran konsantrasyonunun bir çıktı olarak ayrıldığı görülmektedir. Sisteme venöz konsantrasyondan daha yüksek sevofluran konsantrasyonunda inspiratuar sevofluran girdiği sürece pulmoner kapiller yataktaki sevofluran konsantrasyonu venöz kandakinden

yüksek olacaktır. Bundan dolayı kardiyak debinin artması ile akciğer kompleksine venöz kanın taşıdığı sevofluran miktarı girdisinden daha çok miktarda pulmoner yataktan arteriyel sisteme sevofluran miktarı çıkışı olur. Böylece kardiyak debinin artmış olması, alveoler ve pulmoner kapiller sevofluran konsantrasyonunu düşürür. Bunun tam tersi yaşanırsa, yani kardiyak debinin daha düşük olması pulmoner kapiller yatakta anlık sevofluran konsantrasyonu değerinin belirgin daha yüksek olmasına sebep olur.

Klinik çalışmada 30. dakikada kardiyak debi değerinin 61,83 ml/sn olarak ölçülmüş olması sebebiyle, modelde 90,48 ml/sn olan kardiyak debi değeri 0. saniyeden itibaren 61,83 ml/sn olarak değiştirildi. Bu yapılırken her bir organa giren ve her bir organdan çıkan perfüzyon, ayrıca periferel şanta giren ve periferel şanttan çıkan perfüzyonu $(61,83/90,48)$ değeri ile çarpıldı. Kardiyak debi değerinin değiştirildiği modelde simülasyon çalıştırıldı ve değişik kompartmanlarda elde edilen sevofluran konsantrasyonu çıktıları, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışmasında elde edilen sevofluran konsantrasyonu değerleri ile karşılaştırdı. Simülasyon sonuçları ve simülasyon sonuçlarını klinik çalışma ve kardiyak debinin 90,48 ml/sn atandığı simülasyon sonuçları ile karşılaştırıldığı şekil ve tablolar aşağıda gösterilmektedir.

4.1.2.1. İnspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu: İnspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktısı açısından; kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve 90,48 ml/sn olduğu modellerin simülasyonları arasında çok küçük farklar olduğu söylenebilir. Fark bazı çıktı noktalarında, diğer simülasyondaki çıktının %0,3'ü kadardır (Şekil 4.6 ve Tablo 4.7).

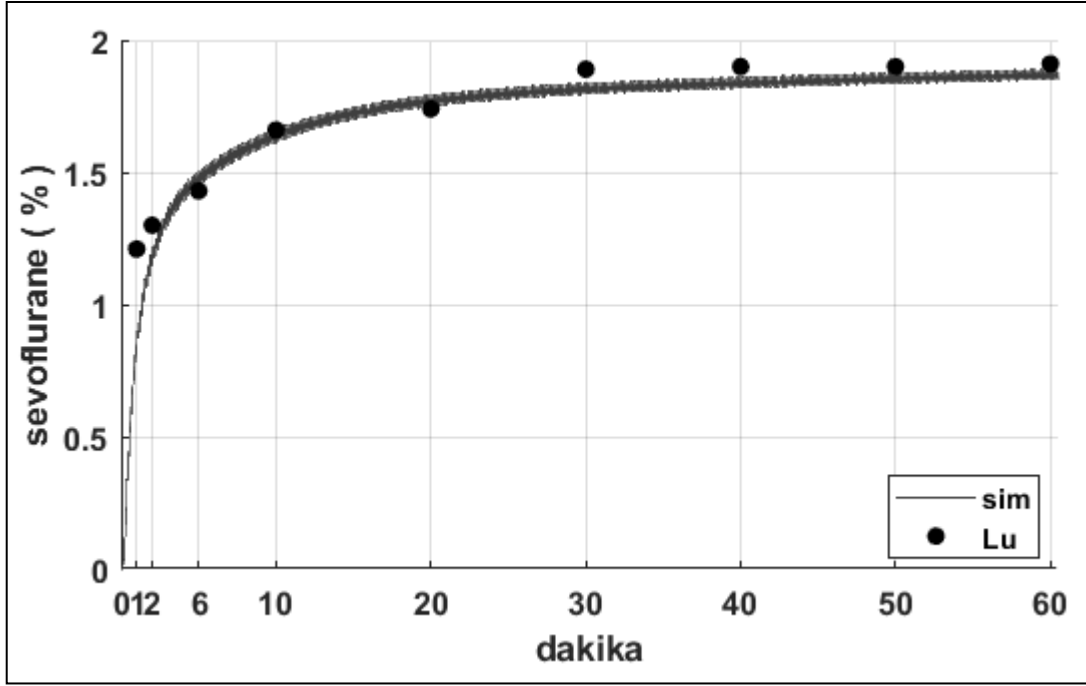


Şekil 4.6: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen inspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.7: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen inspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıları, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ile ve kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonun çıktılarıyla karşılaştırılmıştır. Fark, yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

İNSPİRATUAR SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Simülasyon (61,83)	2,77	3,11	3,32	3,35	3,37	3,38	3,38	3,38	3,39
Fark	%21	%11	%5	%4	%4	%3	%3	%3	%3
Simülasyon (90,48)	2,77	3,1	3,3	3,33	3,35	3,36	3,36	3,37	3,37
Simülasyon Farkı (61,83-90,48)	0	0	<%1	<%1	<%1	<%1	<%1	0	<%1

4.1.2.2. Arter Sevofluran Konsantrasyoun: Modelde belirlenmiş olan kardiyak debi değerinin 90,48 ml/sn'den, klinik çalışmadaki ölçümlere yaklaştırılması ile elde edilen simülasyonlardaki arteriyel sevofluran konsantrasyonu değerinin önceki simülasyon ve klinik çalışma ile karşılaştırılması Şekil 4.7 ve Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

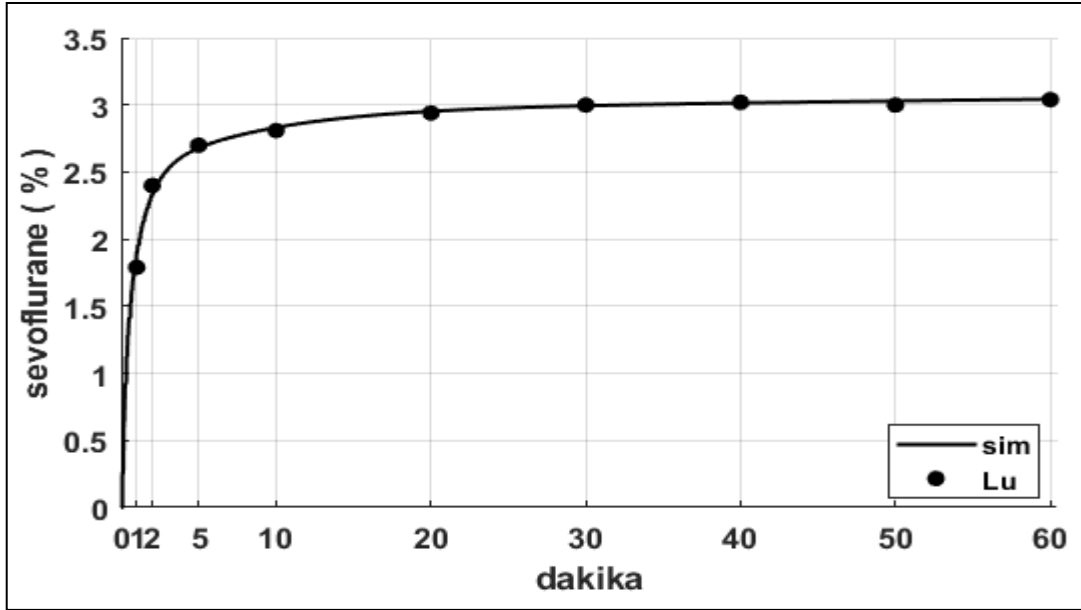


Şekil 4.7: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.8: Kardiyak Debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktıları, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ile ve kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonun çıktılarıyla karşılaştırılmıştır. Fark, yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

ARTERİYEL SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
konsantrasyon \ dakika	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	1,21	1,30	1,43	1,66	1,74	1,89	1,90	1,90	1,91
Simülasyon (61,83)	0,85	1,19	1,48	1,64	1,77	1,82	1,84	1,86	1,87
Fark	%30	%8	-%3	%1	-%1	%4	%3	%2	%2
Simülasyon (90,48)	0,75	1,01	1,32	1,51	1,63	1,68	1,70	1,74	1,75
Simülasyon Farkı (61,83-90,48)	%12	%15	%11	%8	%8	%8	%8	%6	%6

4.1.2.3. End-ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu: Modelde belirlenmiş olan kardiyak debi değerinin 90,48 ml/sn'den, klinik çalışmadaki ölçümlere yaklaştırılması ile elde edilen simülasyonlardaki end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu değerinin önceki simülasyon ve klinik çalışma ile karşılaştırılması Şekil 4.8 ve Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

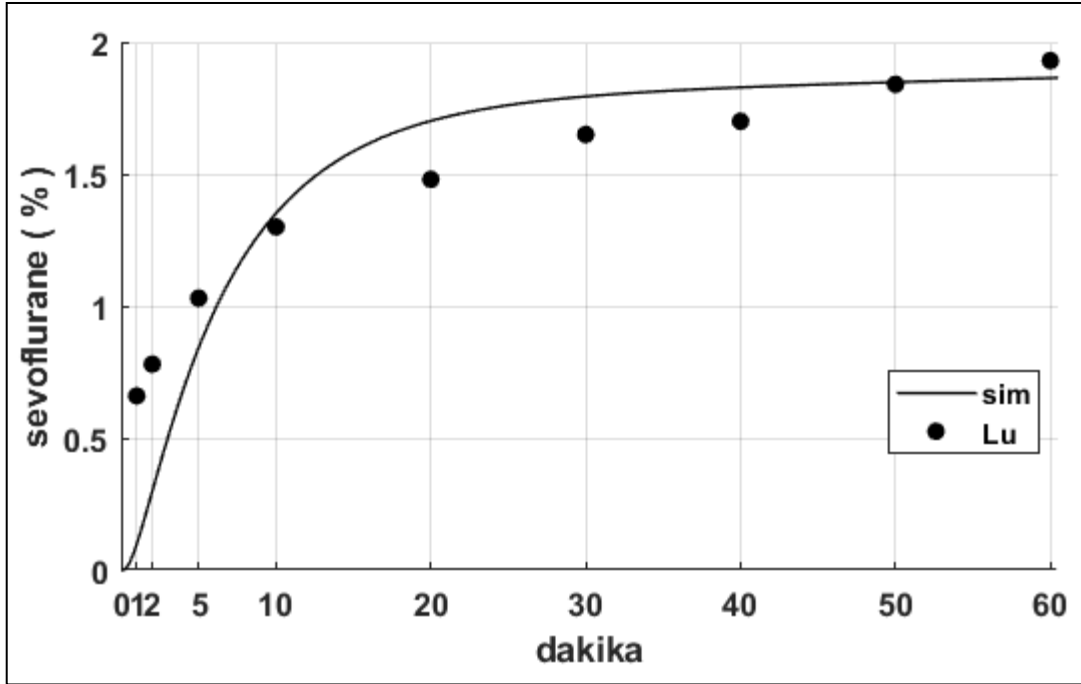


Şekil 4.8: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.9: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıları, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ile ve kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonun çıktılarıyla karşılaştırılmıştır. Fark, yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

END-EKSPİRATUAR SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
Dakika Konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	1,79	2,40	2,70	2,81	2,94	3,00	3,02	3,00	3,04
Simülasyon (61,83)	1,9	2,34	2,68	2,83	2,95	2,99	3,02	3,03	3,04
Fark	-%6	%3	< %1	<-%1	<-%1	<%1	0	%1	0
Simülasyon (90,48)	1,82	2,21	2,55	2,72	2,84	2,87	2,90	2,92	2,94
Simülasyon Farkı (61,83-90,48)	%4	%6	%5	%4	%4	%4	%4	%3	%3

4.1.2.4. Jügüler Sevofluran Konsantrasyonu: Modelde belirlenmiş olan kardiyak debi değerinin 90,48 ml/sn'den, klinik çalışmadaki ölçümlere yaklaştırılması ile elde edilen simülasyonlardaki jügüler sevofluran konsantrasyonu değerinin önceki simülasyon ve klinik çalışma ile karşılaştırılması Şekil 4.9 ve Tablo 4.10'da gösterilmiştir.



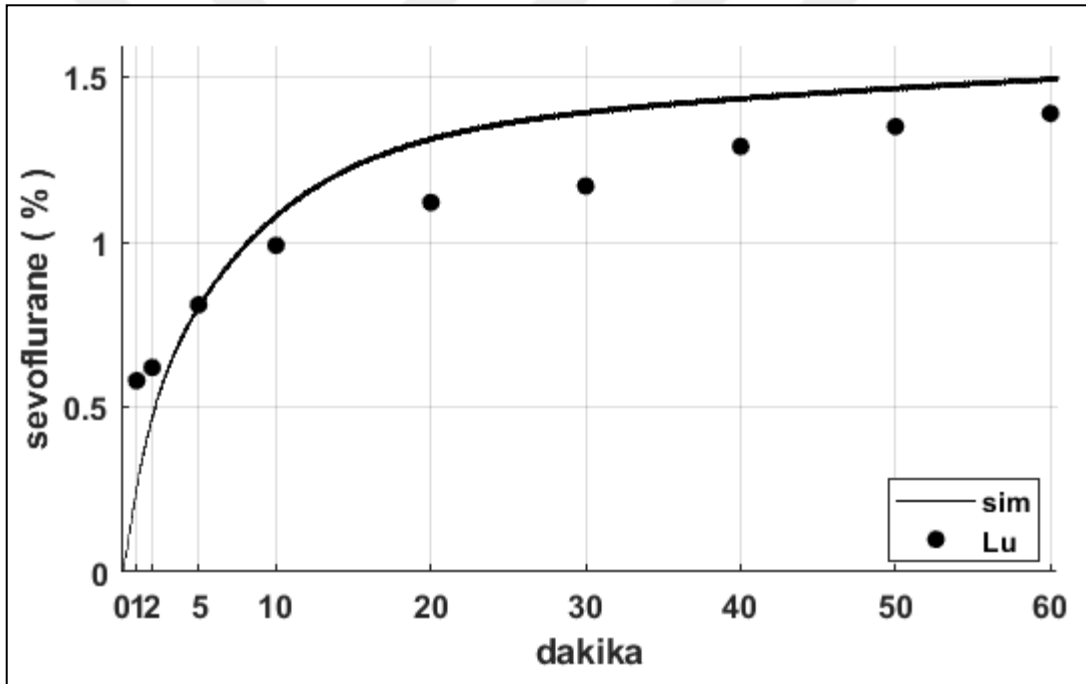
Şekil 4.9: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen jügüler sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.10: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen jügüler sevofluran konsantrasyonu çıktıları, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ile ve kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonun çıktılarıyla karşılaştırılmıştır. Fark yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

JÜGÜLER SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	0,66	0,78	1,03	1,30	1,48	1,65	1,70	1,84	1,93
Simülasyon (61,83)	0,10	0,30	0,84	1,35	1,70	1,79	1,83	1,85	1,86
Fark	%85	%62	%18	-%4	-%15	-%8	-%8	0	%4
Simülasyon (90,48)	0,13	0,36	0,92	1,36	1,61	1,67	1,70	1,73	1,75
Simülasyon Farkı (61,83-90,48)	-%30	-%20	-%10	0	%5	%7	%7	%6	%6

Simülasyonda ve klinik çalışmada elde edilen jugüler sevofluran konsantrasyonu değerlerine bakıldığında zaman, göze çarpan bir durum 1. ve 2. dakikalarda klinik çalışmada ölçülmüş olan jugüler sevofluran konsantrasyonu değerinin simülasyondakinin 4-5 katı olmasıdır. Daha önceden belirtildiği gibi; bu durum hakkında, klinik çalışmayı yapan Lu ve arkadaşları tarafından ve daha sonra başka araştırmacılar tarafından makaleler yazılmıştır. Bu durum hakkında ileride daha detaylı bir yorumda bulunulacaktır.

4.1.2.5. Venöz Sevofluran Konsantrasyonu: Modelde belirlenmiş olan kardiyak debi değerinin 90,48 ml/sn'den, klinik çalışmadaki ölçümlere yaklaştırılması ile elde edilen simülasyonlardaki arteriyel sevofluran konsantrasyonu değerinin önceki simülasyon ve klinik çalışma ile karşılaştırılması Şekil 4.10 ve Tablo 4.11'de gösterilmiştir



Şekil 4.10: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.11: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu çıktıları, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ile ve kardiyak debinin 90,48 ml/sn olduğu simülasyonun çıktılarıyla karşılaştırılmıştır. Fark yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

VENÖZ SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	0,58	0,62	0,81	0,99	1,12	1,17	1,29	1,35	1,39
Simülasyon (61,83)	0,26	0,47	0,81	1,08	1,31	1,39	1,43	1,47	1,49
Fark	%55	%24	0	-%9	-%17	-%19	-%12	-%9	-%7
Simülasyon (90,48)	0,26	0,47	0,8	1,07	1,25	1,32	1,36	1,40	1,44
Simülasyon Farkı (61,83-90,48)	0	0	0	%1	%5	%5	%5	%5	%3

4.1.3. Kardiyak Debinin 61,83 ml / sn Olduğu Hasta Modelinde İnspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu Değerinin Sabit %3,5 Atanp Simülasyonların Çalıştırılması

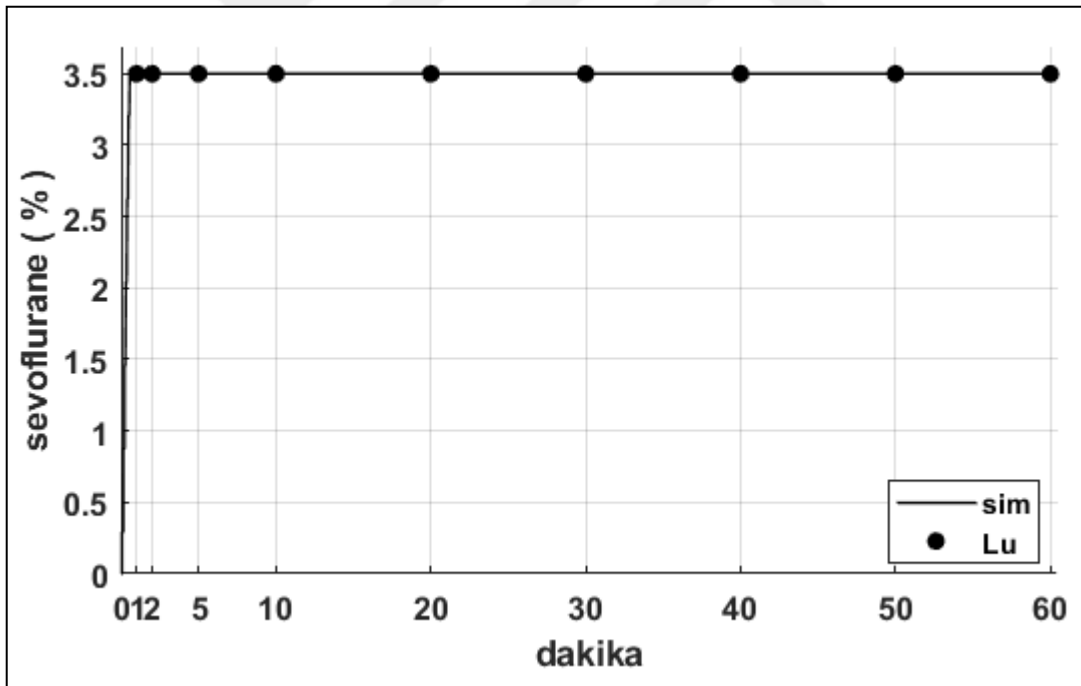
Kullanımda olan yüzlerce marka anestezi cihazında farklı solunum halka dizaynları çalıştırılmaktadır. Dolayısıyla her birinde farklı inspiratuar sevofluran konsantrasyonu değeri elde edilebilir. İnspiratuar sevofluran konsantrasyonu değerinde farklılığa sebep olabilecek bir diğer faktör de, inspiratuar sevofluran ölçümünün taze gaz akımı çıkışına hangi uzaklıkta yapıldığı ve inspiryumun hangi periyodunda yapıldığıdır.

Modelin simülasyonlarında solunum halka sistemine taze gaz akımı ile taşınan sevofluran girişinin hasta ventilasyonu başlangıcı ile eş zamanlı olmasına rağmen, inspiratuar sevofluran konsantrasyonu değeri ilk dakikada taze gaz akımı sevofluran konsantrasyonu değerinin yaklaşık %20'si kadar az, 2. dakikada yaklaşık %10'u kadar az, ilerleyen dakikalarda ise yaklaşık %3-4'ü kadar az olmuştur. Bu değerler taze gaz akımı sevofluran konsantrasyonu değerine oldukça yakın değerlerdir. Buna karşın ilk dakikadan itibaren inspiratuar sevofluran konsantrasyonu değerinin taze gaz akımı sevofluran konsantrasyonu değeri ile dengeye ulaştığı Lu ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerlerden %3-4'ü kadar bile az olsa farklıdır. İnspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktısındaki küçük olarak değerlendirilebilecek bu fark, simülasyonlarda farklı kompartmanlarda elde edilen anlık sevofluran konsantrasyonu değerlerini klinik çalışma ile karşılaştırırken, verilere ilk bakışta değerlendirmede bir nebze güçlüğü neden olmaktadır. Bu nedenle klinik çalışma ve simülasyon arasındaki, akciğere inspiratuar

sevofluran konsantrasyonu değeri girdisinin bu minimal farkı elimine edip simülasyonları yeniden çalıştırıldı ve çıktıları klinik çalışma ile karşılaştırıldı.

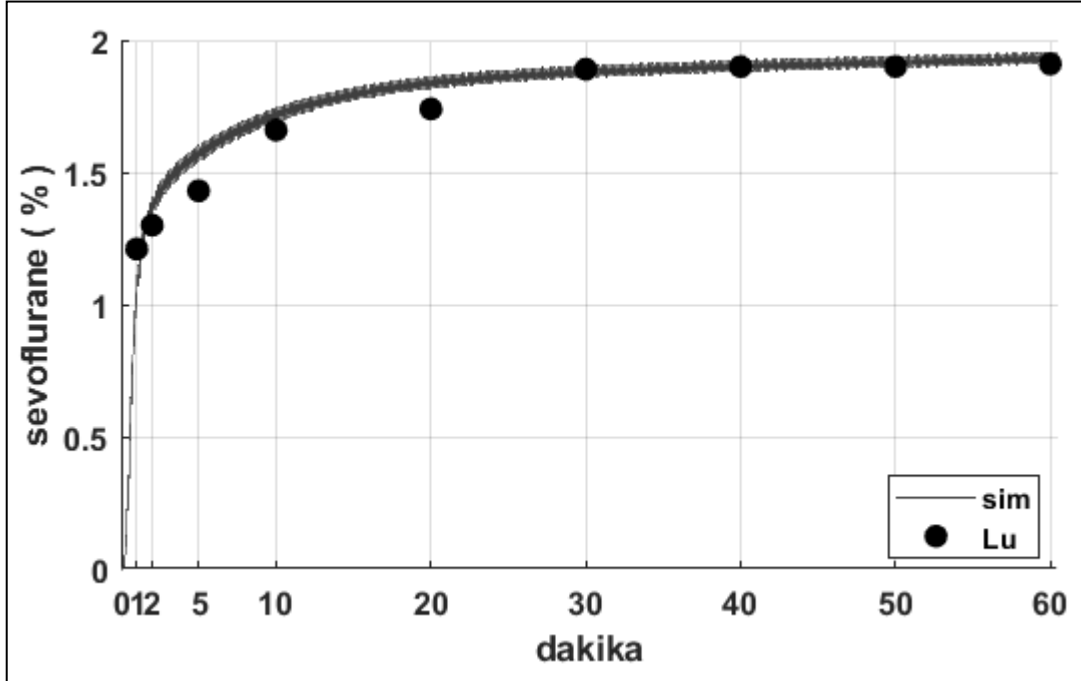
Simülasyonda farklı kompartmanlarda elde edilmiş anlık sevofluran konsantrasyonu değerlerinin, klinik çalışma ile daha net bir biçimde karşılaştırılabilmesi için inspiratuar sevofluran konsantrasyonu değeri temel girdisindeki farklılıkların elimine edilmesi adına sistem modelinden anestezi halka sistemi tamamiyle çıkartıldı. Bunun yerine inspiratuar tidal volüm girdisi, aynı hacimde endotrakeal entübasyon tüpüne verildi. İnspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisi, taze gaz akımı ve anestezi halka sisteminin değişkenlerinden bağımsız, direkt atanabilen bir parametre oldu.

4.1.3.1. İnspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu: İnspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisi, 0. saniyeden 30. saniyeye kadar kademeli olarak %0'dan %3,5'e yükseltilmiştir. 30. saniyeden sonra her bir an sabit %3,5 olmuştur (Şekil 4.11)



Şekil 4.11: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn ve endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi olan simülasyonda elde edilen inspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.

4.1.3.2. Arter Sevofluran Konsantrasyonu: Akciğerlere sabit konsantrasyonda inspiratuar sevofluran girdisinin olduğu simülasyonların sonuçları ve klinik çalışma ile karşılaştırılması Tablo 4.12 ve Şekil 4.12’de görülmektedir.

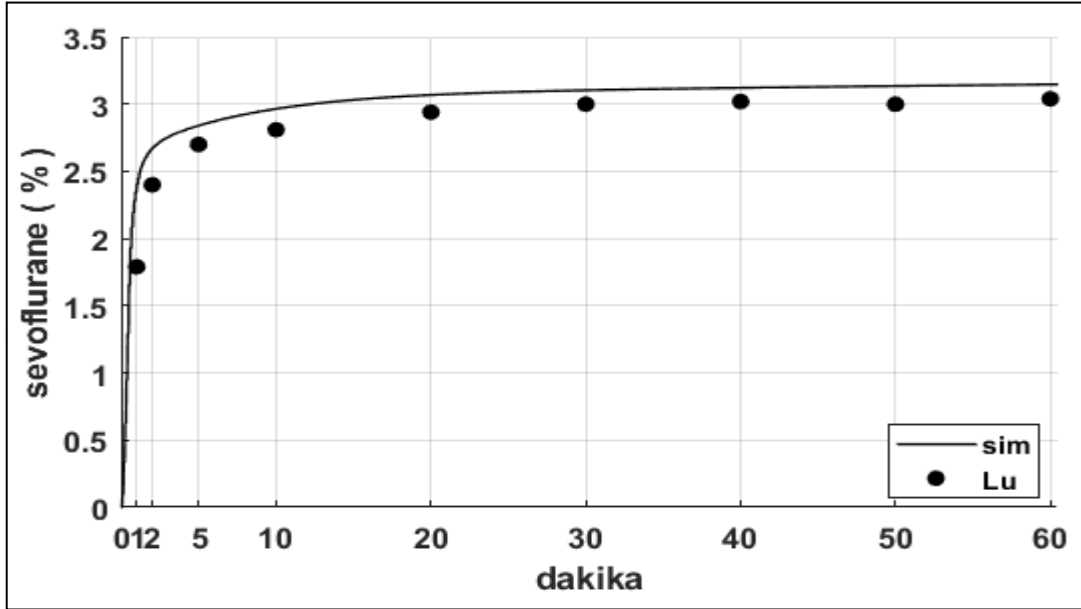


Şekil 4.12: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn ve endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi olan simülasyonda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.12: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin sabit %3,5 olduğu simülasyonlarda elde edilen arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktıların, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışma sonuçlarıyla ve kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin taze gaz akımı konsantrasyonuna bağlı olduğu simülasyon ile karşılaştırılması. Fark, yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

SABİT İNSPİRATUAR GİRDİ, ARTERİYEL SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	1,21	1,30	1,43	1,66	1,74	1,89	1,90	1,90	1,91
Simülasyon (sabit %3,5 sevo. ve 61,83)	1,02	1,38	1,58	1,72	1,84	1,88	1,90	1,92	1,93
Fark	%16	-%6	-%10	-%4	-%6	0	0	-%1	-%1
Simülasyon (taze gazı bağlı sevo. ve 61,83)	0,85	1,19	1,48	1,64	1,77	1,82	1,84	1,86	1,87
Simülasyon Farkı	%17	%14	%6	%5	%4	%3	%3	%3	%3

4.1.3.3. End-ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu: End-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu değerlerinin klinik ve model sonuçları Şekil 4.13 ve Tablo 4.13'te yer almaktadır.

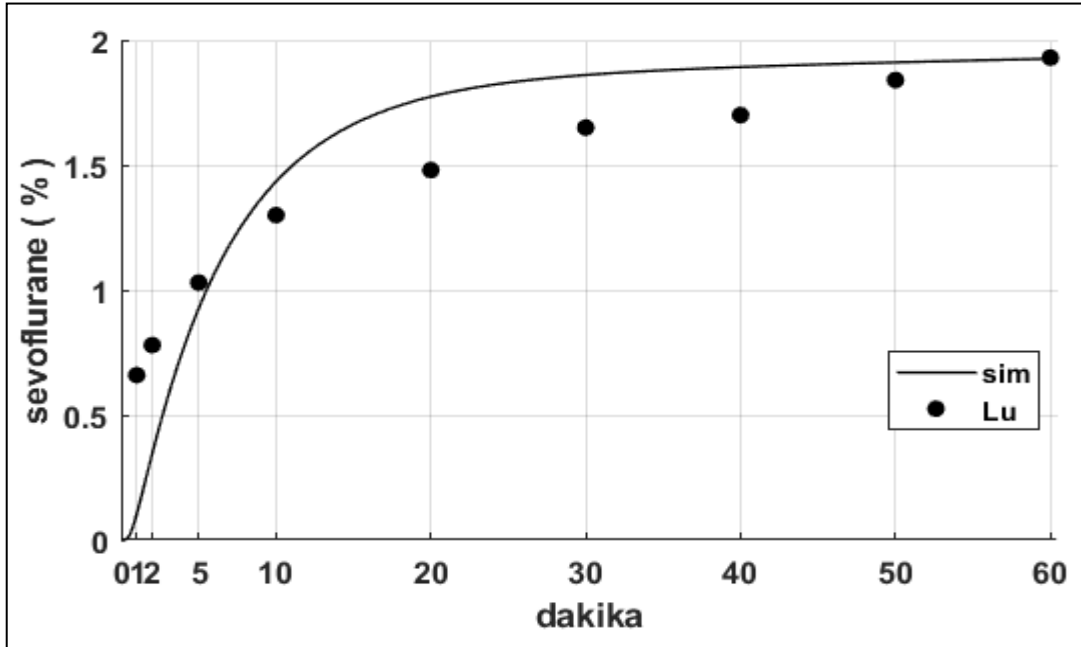


Şekil 4.13: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn ve endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi olan simülasyonda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.13: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin sabit %3,5 olduğu simülasyonlarda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıların, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışma sonuçlarıyla ve kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin taze gaz akımı konsantrasyonuna bağlı olduğu simülasyon ile karşılaştırılması. Fark, yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

SABİT İNSPİRATUAR GİRDİ, END-EKSPİRATUAR SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	1,79	2,40	2,70	2,81	2,94	3,00	3,02	3,00	3,04
Simülasyon (sabit %3,5 sevo. ve 61,83)	2,40	2,67	2,84	2,97	3,07	3,10	3,12	3,14	3,15
Fark	-%34	-%11	-%5	-%6	-%4	-%3	-%3	-%4	-%4
Simülasyon (taze gaza bağlı sevo. ve 61,83)	1,90	2,34	2,68	2,83	2,95	2,99	3,02	3,03	3,04
Simülasyon Farkı	%21	%12	%6	%5	%4	%4	%3	%4	%3

4.1.3.4. Jügüler Sevofluran Konsantrasyonu: Jügüler ven sevofluran model ve klinik çalışma konsantrasyonu sonuçları, Şekil 4.14 ve Tablo 4.14'te görülmektedir.



Şekil 4.14: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn ve endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi olan simülasyonda elde edilen jügüler sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.14: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyon girdisinin sabit %3,5 olduğu simülasyonlarda elde edilen jügüler sevofluran konsantrasyonu çıktıların, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışma sonuçlarıyla ve kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin taze gaz akımı konsantrasyonuna bağlı olduğu simülasyon ile karşılaştırılması. Fark, yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

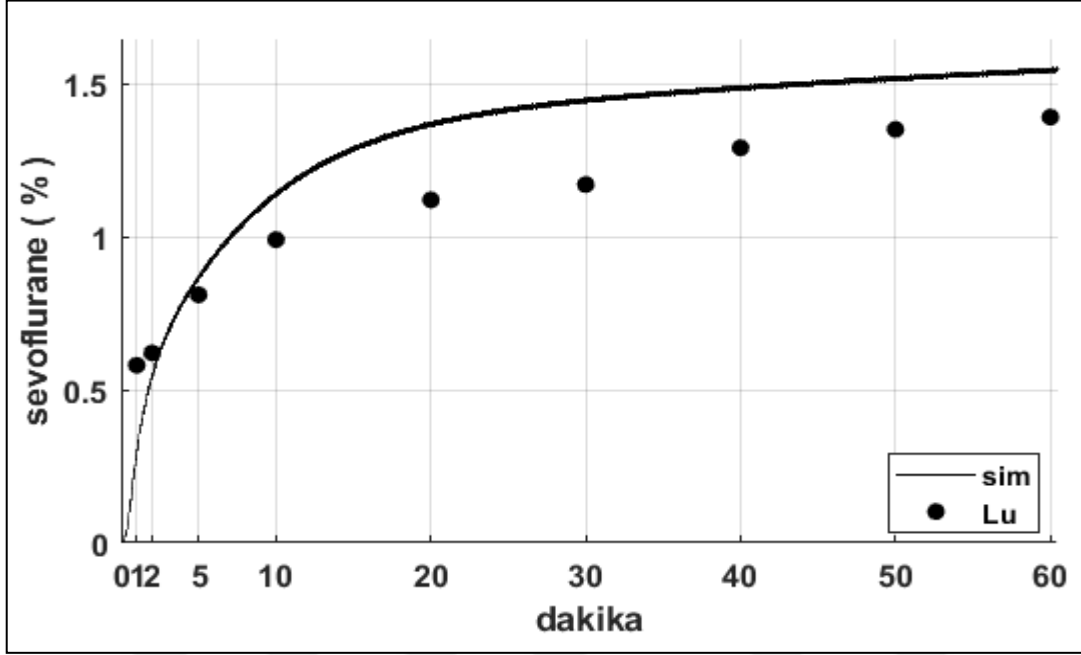
SABİT İNspirATUAR GİRDİ, JÜGÜLER SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	0,66	0,78	1,03	1,30	1,48	1,65	1,70	1,84	1,93
Simülasyon (sabit %3,5 sevo. ve 61,83)	0,10	0,35	0,93	1,43	1,77	1,86	1,89	1,91	1,93
Fark	%85	%55	%10	-%10	-%20	-%13	-%11	-%4	0
Simülasyon (taze gaza bağlı sevo. ve 61,83)	0,10	0,30	0,84	1,35	1,70	1,79	1,83	1,85	1,86
Simülasyon Farkı	0	%14	%10	%6	%4	%4	%3	%3	%4

Daha önceki simülasyonlarda olduğu gibi benzer arteriyel sevofluran konsantrasyonu girdileri ile 1. ve 2. dakikadaki jügüler sevofluran konsantrasyonu çıktısı klinik çalışmada, simülasyondaki değerlere göre belirgin yüksek olmuştur. Daha sonraki dakikalarda jügüler sevofluran konsantrasyonu değeri simülasyonda belirgin yüksek olmuş ve klinik çalışmadan dakikalar önce 20.dakika civarında arter sevofluran konsantrasyonu değeri ile dengeye ulaşmıştır. Klinik çalışmada ise 40. ile 50. dakika arasında bir yerde jügüler sevofluran konsantrasyonu değeri, arteriyel sevofluran konsantrasyonu ile dengeye ulaşmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin sabit %3,5 olduğu simülasyonda ve klinik çalışmada jügüler venöz sevofluran konsantrasyonunun, arteriyel sevofluran konsantrasyonu ile dengeye ulaşma eğilimi gösterilmiştir. Fark, yüzdelik fark olarak verilmiştir.

İNSPİRATUAR SEVOFLURAN KONSANTRASYONU GİRDİSİ SABİT %3,5, SİMÜLASYONDA VE KLİNİK ÇALIŞMADA ARTER SEVOFLURAN KONSANTRASYONU İLE JÜGÜLER SEVOFLURAN KONSANTRASYONU KARŞILAŞTIRMASI									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma- ARTER	1,21	1,30	1,43	1,66	1,74	1,89	1,90	1,90	1,91
Klinik Çalışma- JÜGÜLER	0,66	0,78	1,03	1,30	1,48	1,65	1,70	1,84	1,93
Fark	%45	%40	%28	%22	%15	%12	%11	%3	-%1
Simülasyon- ARTER	1,02	1,38	1,58	1,72	1,84	1,88	1,90	1,92	1,93
Simülasyon- JÜGÜLER	0,10	0,35	0,93	1,43	1,77	1,86	1,89	1,91	1,93
Fark	%90	%75	%41	%17	%4	%1	<%1	<%1	0

4.1.3.5. Venöz Sevofluran Konsantrasyonu: Venöz sevofluran konsantrasyonu değerleri model ve klinik sonuçları Şekil 4.15 ve Tablo 4.16’da verilmektedir.



Şekil 4.15: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn ve endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi olan simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.16: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin sabit %3,5 olduğu simülasyonlarda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu çıktılarının, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışma sonuçlarıyla ve kardiyak debinin 61,83 ml/sn ve inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin taze gaz akımı konsantrasyonuna bağlı olduğu simülasyon ile karşılaştırılması. Fark, yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

SABİT İNSPİRATUAR GİRDİ, VENÖZ SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	0,58	0,62	0,81	0,99	1,12	1,17	1,29	1,35	1,39
Simülasyon (sabit %3,5 sevo. ve 61,83)	0,30	0,55	0,87	1,14	1,37	1,44	1,49	1,52	1,54
Fark	%48	%11	-%7	-%15	-%22	-%23	-%16	-%13	-%11
Simülasyon (taze gaza bağlı sevo.ve 61,83)	0,26	0,47	0,81	1,08	1,31	1,39	1,43	1,47	1,49
Simülasyon Farkı	%13	%15	%7	%5	%4	%3	%4	%3	%3

Jügüler sevofluran konsantrasyonu değerinde olduğu gibi, 1. ve 2. dakikalarda klinik çalışmada venöz sevofluran konsantrasyonu değeri simülasyona göre daha yüksek olmuştur. Daha sonra 5. dakikada arter sevofluran konsantrasyonu girdisine göre venöz sevofluran konsantrasyonu değeri simülasyon ve klinik çalışma arasında dengelenmiştir. Takip eden ölçümlerde simülasyonda elde edilen değerler, klinik çalışmada elde edilenlere göre bariz yüksek olmuş, aradaki fark klinik çalışmada elde edilen değer %20'si kadar bir değere yükselmiş, 60. dakikada ise klinik çalışmada elde edilen değer yaklaşık %10'u kadar yüksek olmuştur.

4.1.4. Kardiyak Debinin 61,83 ml/sn Olduğu Hasta Modelinde Doku Sevofluran Alınımının (Uptake) Arttırıldığı Simülasyonun Çalıştırılması

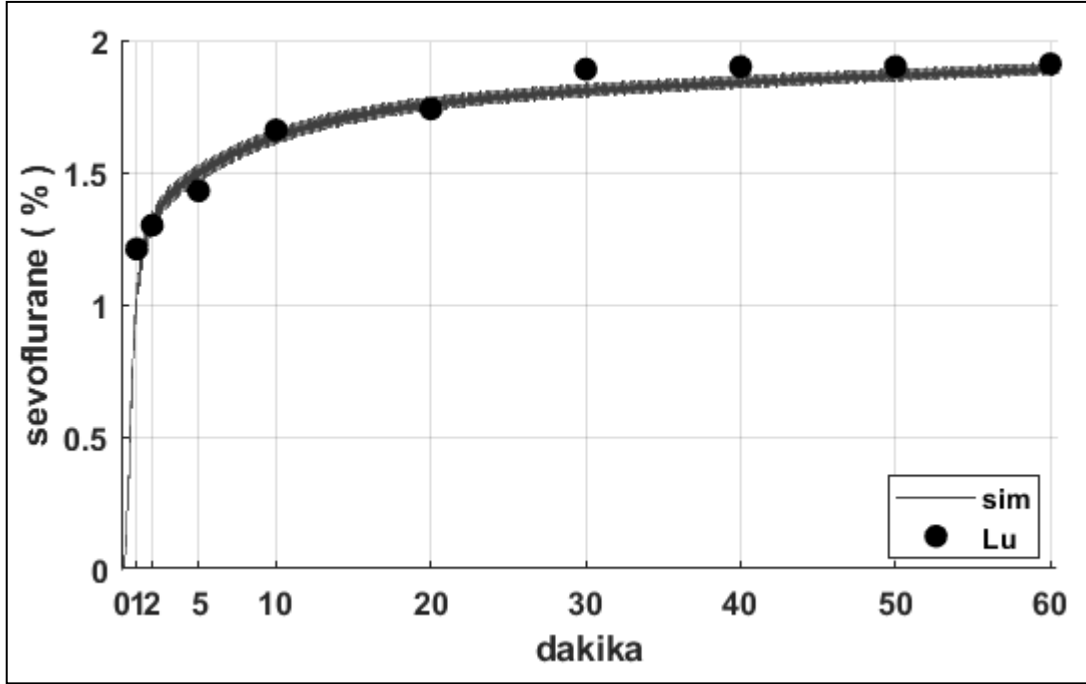
Simülasyon ve klinik çalışma karşılaştırıldığı zaman göze çarpan bir bulgu; benzer arteriyel sevofluran konsantrasyonu girdileri ile simülasyonlarda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu değerinin klinik çalışmaya göre daha yüksek olmasıdır. Bu simülasyonlarda toplam doku sevofluran alınımının (uptake), klinik çalışmaya göre daha düşük olduğunu gösterir.

Tüm vücuttaki dokulara sevofluran alınımı, perfüzyonu ve sevofluran solübilitesi birbirinden farklı çok sayıda organın sevofluran alım hızına bağlı olduğu için, akciğerden vücuda sevofluran alınımına göre daha fazla değişkenden etkilenebilir. Ayrıca

genel anestezinin kendisi farklı konsantrasyonda farklı dokuların perfüzyonunu değiştirebilir (48,49). Bunun yanı sıra klinik çalışmadaki hasta grubu en az bir ana arterinde ciddi darlık olduğu bilinen, anestezi altında global perfüzyonda ve lokal organ perfüzyonunda değişimlere açık hastalardır ve bu ani değişikliklere zemin hazırlayan %3,5 gibi yüksek bir inspiratuar sevofluran konsantrasyonuna maruz kalmıştır.

Dokularda sevofluran alınımlarını artırılıp, venöz sevofluran konsantrasyonunun biraz azaldığı bir koşulda, farklı model kompartmanlarında sevofluran konsantrasyonunun değişimini gözlemleyebilmek için inspiratuar sevofluran konsantrasyonunun sabit olduğu, kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu modelde bazı değişiklikler yapıldı. Periferik şantın perfüzyonunun yarısı kesildi ve bu perfüzyon olduğu gibi kas ve deri dokusuna aktarıldı. Böylece global perfüzyon yine 61,83 ml/sn oldu. Kas ve deri kan akımı ise yaklaşık %47 arttı. Bu artış ile kas ve deri kan akımı, global perfüzyonunun 90,48 ml/sn olduğu uyanıklıktaki kas ve deri kan akımı seviyesine geldi. Böylece anestezi altında tüm organların perfüzyonu azalmışken, kas dokusunun kan akımının uyanıklıktaki ile aynı kalması gibi bir senaryo ortaya çıkmıştır. Sevofluran anestezisi altında yapılan bazı çalışmalarda bazı kas gruplarında perfüzyonun arttığı görülmüştür (48).

4.1.4.1. Arter Sevofluran Konsantrasyonu: Modelde global kardiyak debinin aynı kalması koşuluyla organ perfüzyon oranlarının değişmesi ile beraber arter sevofluran konsantrasyonu değerlerinin, klinik çalışma ve önceki simülasyonlar ile karşılaştırılması Şekil 4.16 ve Tablo 4.17’de gösterilmiştir.



Şekil 4.16: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn, endotrakeal entübasyontüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi ve periferel sevofluran alınımlı artmış olan simülasyonda elde edilen arter sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.

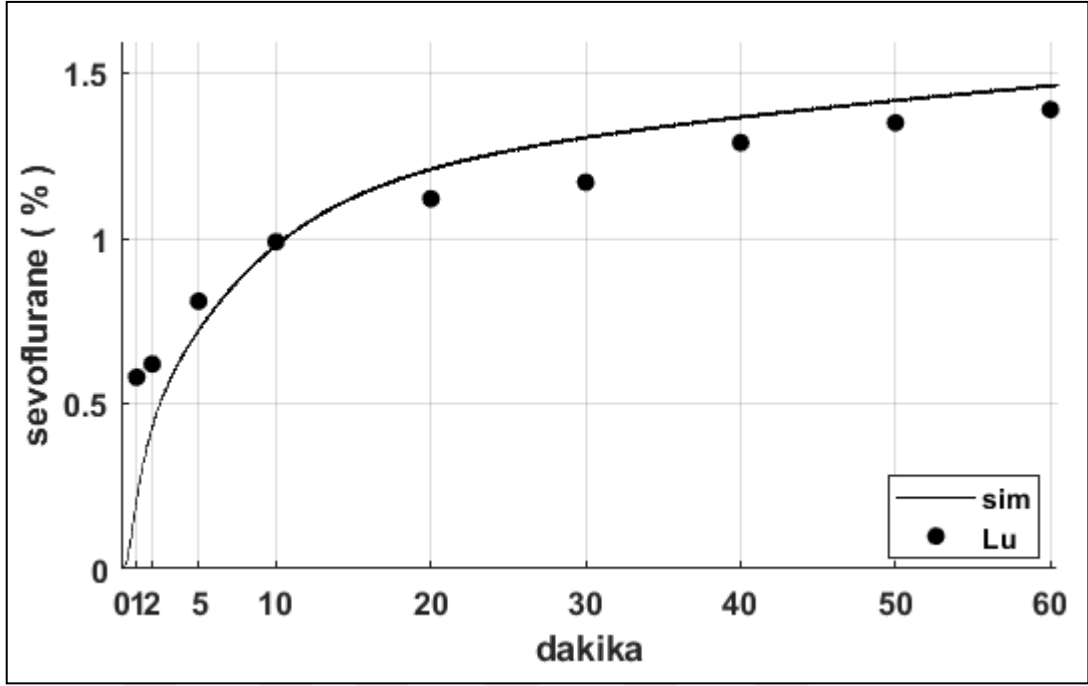
Tablo 4.17: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonunun sabit %3,5, sevofluranın periferel dokular tarafından alınımının (uptake) artmış olduğu simülasyonun arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktılarının, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ve periferel sevofluran alınımının değiştirilmediği simülasyon ile karşılaştırılması. Fark, yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

SABİT İNSPİRATUAR GİRDİ, ARTMIŞ PERİFERAL SEVOFLURAN ALINIMI, ARTERİYEL SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	1,21	1,30	1,43	1,66	1,74	1,89	1,90	1,90	1,91
Simülasyon (artmış periferel alınım ve 61,83)	1,01	1,33	1,50	1,64	1,76	1,82	1,84	1,87	1,89
Fark	%17	-%1	-%5	%1	-%1	%4	%3	%2	%1
Simülasyon (değişmemiş periferel alınım ve 61,83)	1,02	1,38	1,58	1,72	1,84	1,88	1,90	1,92	1,93
Simülasyonlar Farkı	-%1	-%3,76	-%5,33	-%4,87	-%4,54	-%3,3	-%3,26	-%2,67	-%2,12

4.1.4.2. Venöz Sevofluran Konsantrasyonu: Dokularda total sevofluran alınımindaki artış ile venöz sevofluran konsantrasyonunda meydana gelen değişim Tablo 4.18 ve Şekil 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.18: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonunun sabit %3,5, sevofluranın periferik dokular tarafından alınımının (uptake) artmış olduğu simülasyonun venöz sevofluran konsantrasyon çıktılarının, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ve periferik sevofluran alınımının değiştirilmediği simülasyon ile karşılaştırılması. Fark, yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

SABİT İNSPİRATUAR GİRDİ, ARTMIŞ PERİFERAL SEVOFLURAN ALINIMI, VENÖZ SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	0,58	0,62	0,81	0,99	1,12	1,17	1,29	1,35	1,39
Simülasyon (artmış periferik alım ve 61,83)	0,21	0,43	0,72	0,98	1,21	1,31	1,37	1,42	1,46
Fark	%64	%31	%11	%1	-%16	-%12	-%6	-%5	-%5
Simülasyon (değişmemiş periferik alım ve 61,83)	0,30	0,55	0,87	1,14	1,37	1,44	1,49	1,52	1,54
Simülasyonlar Farkı	-%42,85	-%27,9	-%20,83	-%14,03	-%13,22	-%5,34	-%8,75	-%7,04	-%5,47



Şekil 4.17: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn, endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi ve periferik sevofluran alımını artmış olan simülasyonda elde edilen venöz sevofluran konsantrasyonu çıktılarının klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Modelde organ-sistemleri arasında kan akımı dağılımının değiştirilmesi ile dokuların total sevofluran alımında ve bunun bir sonucu olarak dokulardan venöz sevofluran çıkışında değişim oldu. Total doku sevofluran alımının arttığı simülasyon ve total doku sevofluran alımının daha az olduğu simülasyonun venöz sevofluran konsantrasyonu çıktılarının birbiri ile ve klinik çalışma ile karşılaştırılması yukarıda gösterilmiştir. Periferik şanta atanan perfüzyonun yarısının kas dokusuna ilave perfüzyon olarak atanması ile beraber, organlar tarafından alınan (uptake) total sevofluran miktarının arttığı görülmektedir. Bu tespit, venöz sevofluran konsantrasyonu değerindeki istikrarlı düşmeye bakarak söylenebilir (Tablo 4.18).

Çıktı sonuçlarını değerlendirirken, odaklanması gereken bir başak durum, venöz sevofluran konsantrasyonu değerinin, akciğerlerde arteriyel sevofluran konsantrasyonu değerinin bir girdisi olmasıdır. Simülasyonda periferik dokuların sevofluran alım artışı ile venöz sevofluran konsantrasyonu değerindeki düşmenin, arter sevofluran konsantrasyonu çıkışındaki değişime etkisi Tablo 4.19’da gösterilmiştir.

Tablo 4.19: Venöz sevofluran konsantrasyonundaki düşmenin, arteriyel sevoflurandaki düşüşe etkisi gösterilmektedir.

SEVOFLURANIN PERİFERAL DOKULARDAN ALINIMININ ARTIŞI İLE BERABER VENÖZ SEVOFLURAN KONSANTRASYONUNDAKİ DÜŞMENİN ARTERİYEL SEVOFLURAN KONSANTRASYONUNA ETKİSİ									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Simülasyon-Arter (artmış periferik alınım ve 61,83)	1,01	1,33	1,50	1,64	1,76	1,82	1,84	1,87	1,89
Simülasyon-Arter (değişmemiş periferik alınım ve 61,83)	1,02	1,38	1,58	1,72	1,84	1,88	1,90	1,92	1,93
Fark	-0,01	-0,05	-0,08	-0,08	-0,08	-0,06	-0,06	-0,05	-0,04
Simülasyon-Ven (artmış periferik alınım ve 61,83)	0,21	0,43	0,72	0,98	1,21	1,31	1,37	1,42	1,46
Simülasyon-Ven (değişmemiş periferik alınım ve 61,83)	0,30	0,55	0,87	1,14	1,37	1,44	1,49	1,52	1,54
Fark	-0,09	-0,12	-0,17	-0,16	-0,16	-0,13	-0,12	-0,10	-0,08

Tablo 4.19'a bakıldığı zaman, simülasyonda venöz sevofluran konsantrasyon değerindeki düşüşün arteriyel sevofluran konsantrasyonu değerindeki düşüşe oranının hızla 2:1'e yakınsadığı ve 10.dakikada bu oranda sabitlendiği görülmektedir. Aslında modelin yapısını anımsanırsa bu şaşırtıcı bir durum değildir. Modelin akciğer alt sisteminde, bir adım süresinde arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktısını veren alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmanına, iki girdiden biri venöz sevofluran konsantrasyonu değeri, diğeri ise inspiryumda akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmandan gelen sevofluran miktarıdır. Tidal volümün sıklık olduğu modelde beş saniyelik bir periyotta akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmandan, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmana toplam tidal volüm girdisi, 70 kg'lık referans adam için atanmış olan 560 mililitrelik tidal volümün, klinik çalışmadaki hastaların vücut kitle endeksine göre ayarlanmış olan 470,4 mililitrelik karşılığının akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartman için fraksiyonel olarak ayrılmış olan %70'lik kısmı olan yaklaşık 329 mililitredir. Aynı zaman diliminde akciğer alveolokapiller mebran ile alış-veriş halinde olan kompartmana toplam venöz kan hacmi girdisi, her bir saniyede 61,83 mililitre sistemik venöz dönüşün beş saniyelik toplamı olan 309 mililitredir.

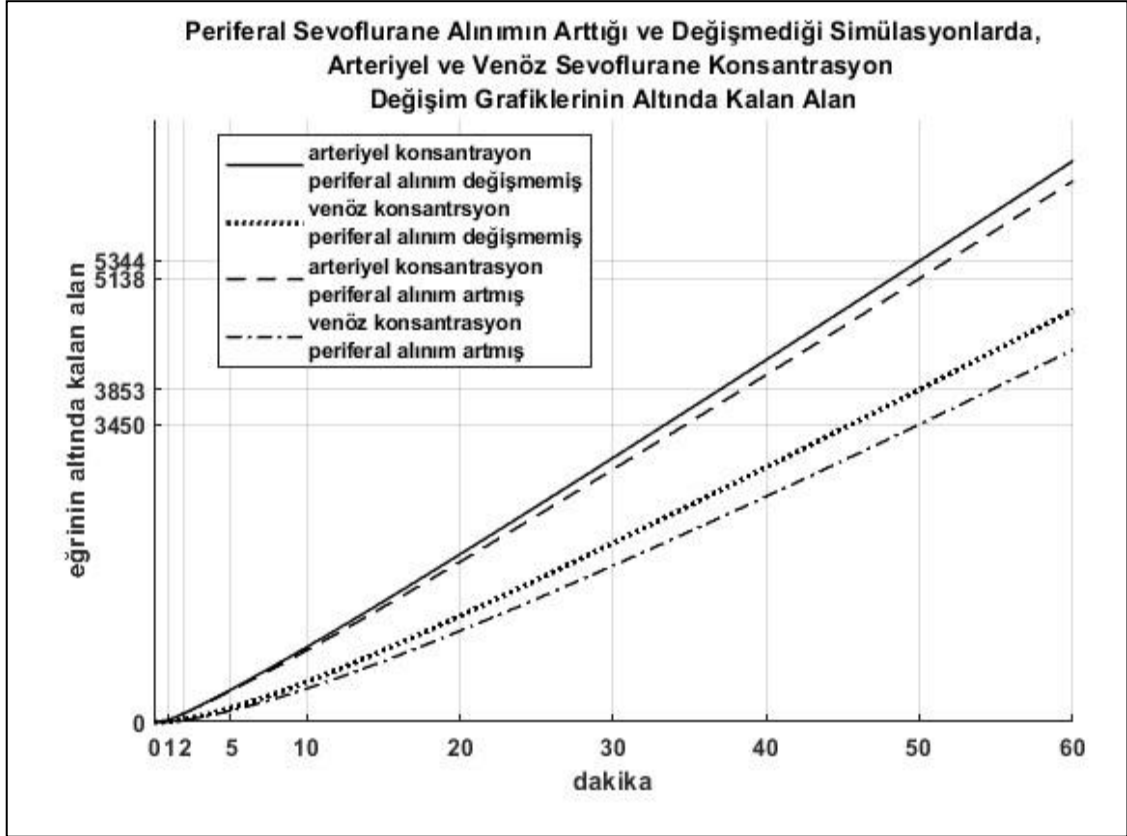
Akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmana beş saniyelik bir periyotta iki hacim girdisinden birinin oranı yaklaşık %51,5 iken öteki yaklaşık %48,5'tir. Simülasyonlara temel teşkil eden modele göre, bu iki hacmin içeriğinin sevofluran konsantrasyonu değerinin sabit olduğu bir sistemde, beş saniyelik periyot boyunca ortaya çıkan arter sevofluran konsantrasyonu çıktısına bu iki girdinin etkisi sabit oranda ve yaklaşık eşit olur. Bu kuralın gerçek sistemde de geçerli olduğu klinik verilerle doğrulandığı takdirde, pratik uygulamalar için çok değerli bir ipucu olacaktır.

İnspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin sabit %3,5 olduğu akciğer alt sisteminde, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman konsantrasyon değeri, büyük oranda inspiryumdaki girdisi olan inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisine bağlıdır. Diğer bir girdisi ise, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmandan ekspiryumda gelen sevofluran miktarıdır. Akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmanın bir girdisi, venöz sevofluran konsantrasyonu girdisi olduğu için, venöz sevofluran konsantrasyonundaki bir değişim bu kompartmandaki sevofluran konsantrasyonu değerini etkiler. Ancak bu konsantrasyondaki değişimin ekspiryumda sevofluran girdisi verdiği akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici olan kompartmana etkisi, muhtemelen inspiratuar sevofluran konsantrasyonu değerine göre daha zayıf olacaktır.

İnspiratuar sevofluran konsantrasyonu değerinin sabit olduğu bir akciğer alt sisteminde, venöz sevofluran konsantrasyonu değerindeki değişimin etkisinin arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktısındaki değişime etkisi %48,5'e %51,5'ten, venöz sevofluran konsantrasyonu değerinin ağırlığının biraz daha arttığı bir orana dönüşebilir. Bunu kestirmek zordur.

Simülasyonda venöz sevofluran konsantrasyonu değerinin değişimi karşısında, arter sevofluran konsantrasyonu değerinin değişimi Tablo 4.19'da gösterilmiştir. Şekil 4.18'de periferik sevofluran alımının arttığı ve venöz sevofluran konsantrasyonu değerinin düştüğü simülasyonun, arter sevofluran konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alanın ve venöz sevofluran konsantrasyonu-zaman eğrisinin altından kalan alanın eğrileri gösterilmiştir. Aynı şekilde, periferik sevofluran alımının aynı olduğu ve venöz sevofluran konsantrasyonu değerinin değişmediği simülasyonun da, arter sevofluran konsantrasyonu-zaman ve venöz sevofluran konsantrasyonu-zaman

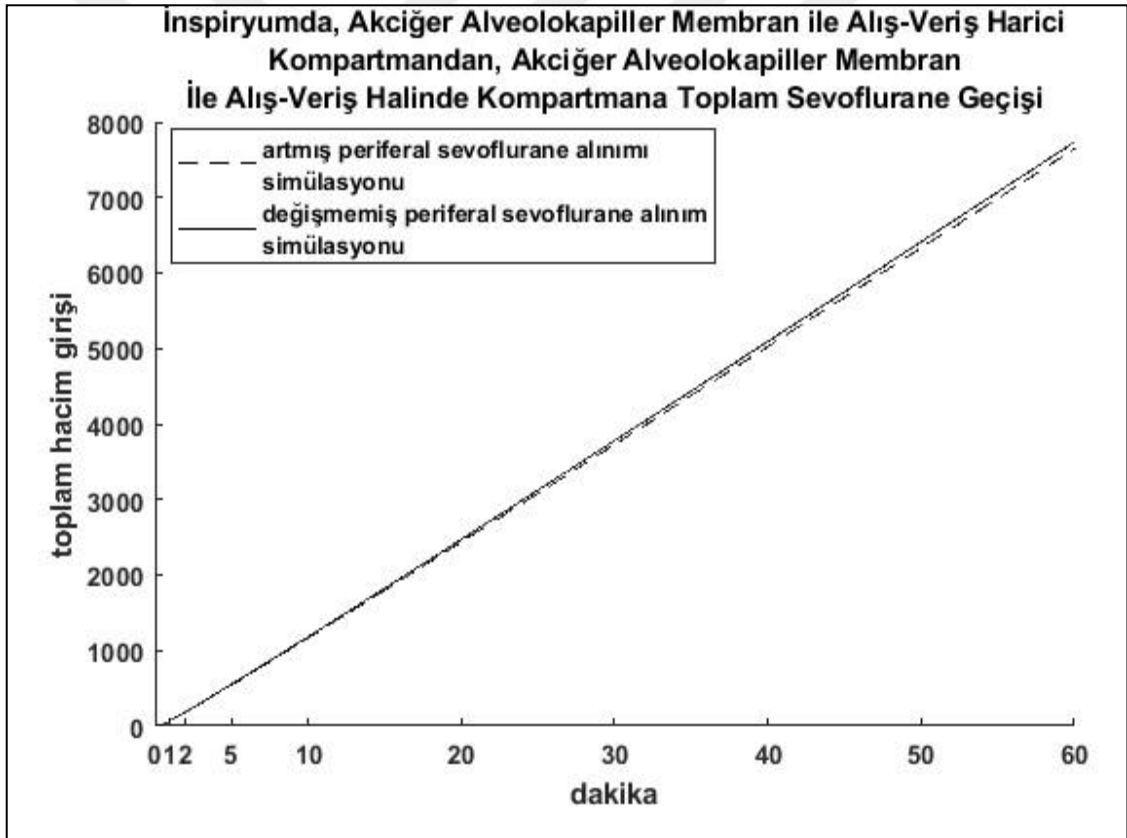
eğrilerinin altında kalan alanın eğrileri de gösterilmiştir. Eğrilerin altında kalan alan, zamanın fonksiyonu olarak konsantrasyonun integraline karşılık gelmekte olup, konsantrasyonun o ana kadar olan ortalamasının zamanla çarpımına eşittir. Dolayısıyla bu eğriler, salınımların ortalamasına orantılı değerler göstermektedir ve farklı konsantrasyonların ortalama değerlerinin zamanla nasıl değiştiğini karşılaştırılmaya elverişlidir.



Şekil 4.18: Periferik sevofluran alımının arttığı ve değişmediği simülasyonlarda, arter sevofluran konsantrasyonu eğrisinin altında kalan alanın eğrilerinin ve venöz sevofluran konsantrasyonu eğrisinin altında kalan alanın eğrilerinin karşılaştırılması verilmiştir.

İki simülasyonun arter sevofluran konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alanın farkı, iki simülasyondaki arter sevofluran konsantrasyonu değişiminin farkını gösterir. İki simülasyonun venöz sevofluran konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alanın farkı, iki simülasyondaki venöz sevofluran konsantrasyonu değişiminin farkını gösterir. Şekil 4.18’de iki simülasyonun venöz sevofluran konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alan eğrilerinin farkı ile arter sevofluran konsantrasyonu-zaman eğrilerinin altında kalan alan eğrilerinin farkı arasında istikrarlı bir oran olduğu

görülmektedir. Bu oranın %51,3 civarında olduğu görülmektedir. Bu önceden kabaca öngörölmüş olan %48,5 oranının biraz üzerindedir. Bunun muhtemel sebebi, arter sevofluran konsantrasyonu çıktısının bir diğer girdisi olan akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman konsantrasyonunun dolaylı bir girdisinin, venöz sevofluran konsantrasyonu değeri olmasıdır. Bu kompartmanın konsantrasyon değerinin ana girdisinin %3,5 sabit sevofluran konsantrasyonunda olan inspiratuar sevofluran konsantrasyonu olduğu belirtmişti. Şekil. 4.19’da perifer al sevofluran alınınının arttığı ve aynı kaldığı simölasyonlarda akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmandan, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmana toplam madde geçişinin karşılaştırması gösterilmiştir.



Şekil 4.19: Venöz sevofluran konsantrasyonu değerin azaldığı ve aynı olduğu simölasyonlarda akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmandan, akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmana inspiyumda sevofluran geçişinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Şekil 4.19'daki grafiğe bakarak, venöz sevofluran konsantrasyonu değerindeki düşme ile akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartman sevofluran konsantrasyonunda da minimal bir düşme olduğu söylenebilir. Bu etki, kabaca venöz sevofluran konsantrasyonu değerindeki bir düşme ile bunun %48,5 oranı kadar bir düşmenin arteriyel sevofluran konsantrasyonda yaşanacağına dair tahminimizi, %50'nin üzerine çekmiştir.

Venöz sevofluran konsantrasyonu değerindeki değişim karşısında arter sevofluran konsantrasyonu değerindeki değişim hakkında paylaşılan simülasyon sonuçlarından yola çıkarak, inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin sabit olduğu sistemde, venöz sevofluran konsantrasyonu değerindeki değişim ile arter sevofluran konsantrasyonu değerinde, kabaca bu değişimin yarısı kadar bir değişim olacağını öne sürülebilir.

Modelin akciğer alt sisteminde, akciğerden sistemik artere sevofluran geçişini gösterilirken, yorum yapmayı güçleştiren bir faktör, akciğer alt sisteminin bir girdisi olan inspiratuar sevofluran girdi miktarı sabitken venöz sevofluran girdi miktarı açısından klinik çalışma ve simülasyonlar arasında %20'lere varan farklar olmasıdır. Ayrıca klinik çalışmada, farklı zamanlarda yapılan ölçümler de birbiriyle çok tutarlı olamayabilir. Klinik çalışmadaki hastaların, en az bir ana atar damarında darlık olduğu bilinen, ileri yaşı, majör bir kardiyovasküler cerrahiye giren hastalar olduğu göz önünde bulundurulursa genel anestezi altında hem global perfüzyonda, hem de organ perfüzyonlarında anlık değişimlerin yaşanması oldukça olağan bir durumdur. Global ve organ perfüzyonlarında dakikalık değişimlerin yaşanması sonucunda, sevofluranın organlar arasındaki distribüsyonu değişip periferik sevofluran alınımları ve venöz sevofluran konsantrasyonu değeri dakikalık flüktüasyonlar gösterebilir. Bu durum modelde periferik perfüzyonun yarısı alınıp, kas dokusuna aktararak gösterildi. Böylece, hem organlardaki perfüzyon dağılımının değişmesi ile venöz sevofluran konsantrasyonunun ne şekilde değiştiği, hem de venöz sevofluran konsantrasyonu değişimi ile arter sevofluran konsantrasyonu değişiminin ne şekilde olduğu gösterilmiş oldu. Ancak, organlardaki perfüzyon oranlarını değiştirip venöz sevofluran konsantrasyonu değerinin klinik çalışma ile birebir örtüştüğü bir periferik sevofluran alınımlar modelinin ortaya konması oldukça zahmetli bir uğraş olabilir. Bunun için dakikalık periyotlar için organ perfüzyon değerlerinin değiştirilmesi gerekebilir.

Akciğer alt sisteminde sevofluranın sistemik dolaşıma alınımının değerlendirilebilmesi için, venöz sevofluran konsantrasyonu değerinin klinik çalışmadaki ile birebir örtüşebileceği periferik sevofluran alınımını sağlayabilecek organ-perfüzyon atamaları uğraşında bulunulması yerine mevcut simülasyonlardan elde edilen çıktılar ile birtakım çıkartımlarda bulunularak venöz sevofluran konsantrasyonu değerleri tahmini olarak klinik çalışmadaki değerlere yaklaştırılabilir. Simülasyonda gözlemlenen ilişkinin genel geçerliliği farklı koşullarda tekrarlanacak simülasyonlar ve klinik ölçümlerle doğrulandığı taktirde, tahminler yapılırken, venöz sevofluran konsantrasyonu değerindeki değişimin yarısı kadar arter sevofluran konsantrasyonu değerinde düşme yaşanacağı kabulünü uygulamak büyük kolaylık sağlayacaktır.

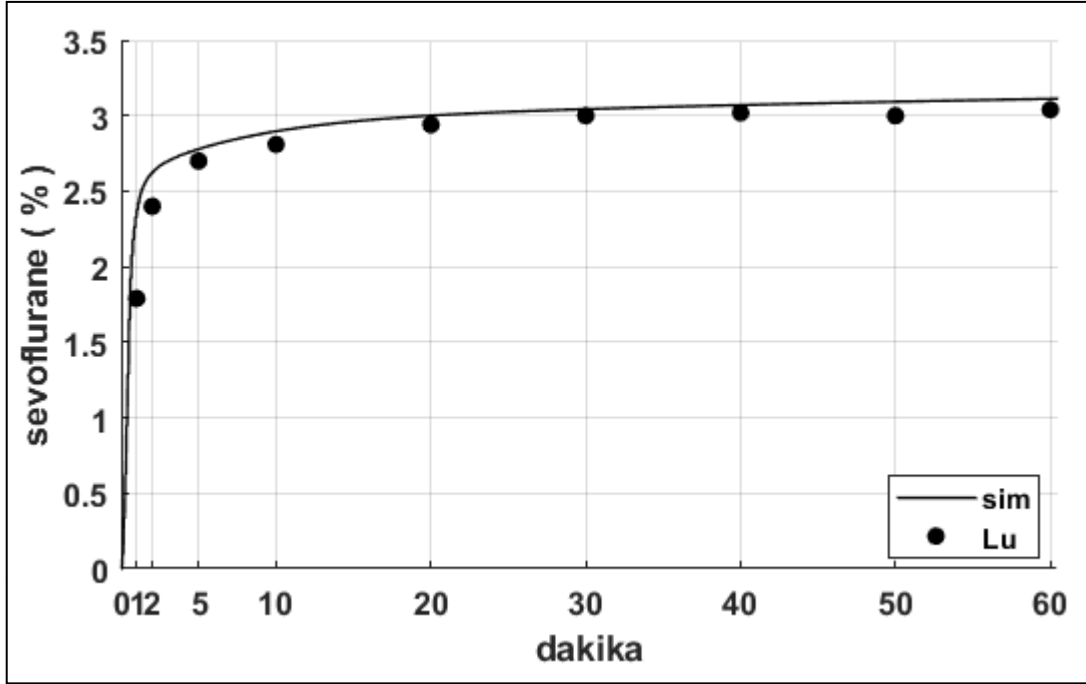
Simülasyonlardaki ve klinik çalışmadaki venöz sevofluran konsantrasyonu değerlerine 60. dakikadan itibaren geriye doğru tek tek bakılarak ilerlenirse ve her dakikada simülasyondaki venöz sevofluran konsantrasyonu değerini klinik çalışmadaki ile aynı yapacak bir simülasyonun 0. dakikadan itibaren çalışmış olduğu hayal edilirse, önceki simülasyon ve yeni tahmini simülasyondaki venöz sevofluran konsantrasyonu değerindeki değişimin yarısı civarında arter sevofluran konsantrasyonu değerinde değişim yaşanır. Böylece her ölçüm dakikasında, klinik çalışmaya yaklaştırılmış venöz sevofluran konsantrasyonu değerine karşılık gelen yeni bir arteriyel sevofluran konsantrasyonu tahmini elde edilmiş olur. Bu tahmin yöntemi, periferik alınımın artmış olduğu simülasyon sonuçlarına uygulanırsa; 60. dakikada %1,46 olan venöz sevofluran konsantrasyonu değeri klinik çalışmadaki %1,39 değerine gelirse, arter sevofluran konsantrasyonu değeri tahmini yaklaşık %1,86'ya gelir. 50. dakikada %1,42 olan venöz sevofluran konsantrasyonu değeri klinik çalışmadaki %1,35 değerine gelirse arter sevofluran konsantrasyonu değeri tahmini yaklaşık %1,84 olur. 40. dakikada %1,37 olan venöz sevofluran konsantrasyonu değeri klinik çalışmadaki %1,29 değerine gelirse, arter sevofluran konsantrasyonu değeri tahmini yaklaşık %1,80 olur. 30. dakikada %1,31 olan venöz sevofluran konsantrasyonu değeri klinik çalışmadaki %1,17 değerine gelirse, arter sevofluran konsantrasyonu değeri tahmini yaklaşık %1,75 olur. 20. dakikada %1,21 olan venöz sevofluran konsantrasyonu değeri klinik çalışmadaki %1,12 değerine gelirse, arter sevofluran konsantrasyonu değeri tahmini yaklaşık %1,72 olur. 10. dakikada klinik çalışmadaki ve simülasyondaki venöz sevofluran konsantrasyonu değerleri aynıdır. 5. dakikada %0,72 olan venöz sevofluran konsantrasyonu değeri klinik çalışmadaki %0,81 değerine gelirse, arter sevofluran konsantrasyonu değeri tahmini yaklaşık %1,54 olur. 2.

dakikada %0,43 olan venöz sevofluran konsantrasyonu değeri klinik çalışmadaki %0,62 değerine gelirse, arter sevofluran konsantrasyonu değeri tahmini yaklaşık %1,42 olur. 1. dakikada %0,21 olan venöz sevofluran konsantrasyonu değeri klinik çalışmadaki %0,58 değerine gelirse, arter sevofluran konsantrasyonu değeri tahmini yaklaşık %1,19 olur.

Yapılan hesaplamalarla klinik çalışmada 1. dakikada %1,21 olan arter sevofluran konsantrasyonu, %1,19 civarına gelmiş olur. Klinik çalışmada 2. dakikada %1,3 olan arter sevofluran konsantrasyonu %1,42 civarına gelmiş olur. Klinik çalışmada 5. dakikada %1,43 olan arter sevofluran konsantrasyonu %1,54 civarına gelmiş olur. Klinik çalışmada 10. dakikada %1,66 olan arter sevofluran konsantrasyonu %1,64 civarına gelmiş olur. Klinik çalışmada 20. dakikada %1,74 olan arter sevofluran konsantrasyonu %1,72 civarına gelmiş olur. Klinik çalışmada 30. dakikada %1,89 olan arter sevofluran konsantrasyonu %1,75 civarına gelmiş olur. Klinik çalışmada 40. dakikada %1,90 olan arter sevofluran konsantrasyonu %1,80 civarına gelmiş olur. Klinik çalışmada 50. dakikada %1,90 olan arter sevofluran konsantrasyonu, %1,84 civarına gelmiş olur. Klinik çalışmada 60. dakikada %1,91 olan arter sevofluran konsantrasyonu %1,86 civarına gelmiş olur.

Venöz sevofluran konsantrasyonu değerinin klinik çalışmadaki sonuçlara yaklaştırılmasıyla elde edilen simülasyon arter sevofluran konsantrasyonu değerleri, ilk beş dakikada klinik çalışmadaki arter sevofluran konsantrasyonu değerinin yaklaşık %7'si kadar fazla olan arter sevofluran konsantrasyonu çıktısı, 10. ve 20. dakikalarda klinik çalışmadaki değerin yaklaşık %1'i kadar düşük olmuştur. 30. dakikada klinik çalışmadaki değerin %7,5'i kadar düşük, 40. dakikada yaklaşık %5'i kadar düşük, 50. ve 60. dakikalarda yaklaşık %3'ü kadar düşük olmuştur.

4.1.4.3. End-ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu: Modelde global kardiyak debinin aynı kalması koşuluyla organ perfüzyon oranlarının değişmesi ile beraber end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu değerlerinin, klinik çalışma ve önceki simülasyonlar ile karşılaştırılması Şekil 4.20 ve Tablo 4.20'de gösterilmiştir.



Şekil 4.20: Hasta modeli kardiyak debisinin 61,83 ml/sn, endotrakeal entübasyon tüpüne sabit %3,5 sevofluran konsantrasyonu girdisi ve perifer alınımları artmış olan simülasyonda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıların klinik çalışma ile karşılaştırılması.

Tablo 4.20: Kardiyak debinin 61,83 ml/sn, inspiratuar sevofluran konsantrasyonunun sabit %3,5, sevofluranın perifer dokular tarafından alınımının (uptake) artmış olduğu simülasyonun end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu çıktıların, Lu ve arkadaşlarının klinik çalışması ve perifer alınımlarının değiştirilmediği simülasyon ile karşılaştırılması. Fark, yüzdelik fark olarak belirtilmiştir.

SABİT İNSPİRATUAR GİRDİ, ARTMIŞ PERİFERAL SEVOFLURAN ALINIMI, END-EKSPİRATUAR SEVOFLURAN KONSANTRASYONU									
konsantrasyon \ dakika	1	2	5	10	20	30	40	50	60
Klinik Çalışma	1,79	2,40	2,70	2,81	2,94	3,00	3,02	3,00	3,04
Simülasyon (artmış perifer alınımları ve 61,83)	2,38	2,63	2,78	2,90	3,00	3,04	3,07	3,09	3,11
Fark	-%33	-%10	-%3	-%3	-%2	-%1	-%2	-%3	-%2
Simülasyon (değişmemiş perifer alınımları ve 61,83)	2,4	2,67	2,84	2,97	3,07	3,10	3,12	3,14	3,15
Simülasyonlar Farkı	-%1	-%1,5	-%2,16	-%2,41	-%2,33	-%1,97	-%1,62	-%1,62	-%1,27

Tablo 4.21: Klinik çalışmada ve farklı simülasyonlarda, farklı kompartmanlarda elde edilmiş anlık sevofluran konsantrasyonu değerleri.

Lu ve Arkadaşlarının Klinik Çalışmasından Elde Edilen Sonuçlar									
Klinik Çalışma-30. Dakika Kardiyak Debi: 61,83 ml/sn									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
İnspiratuar	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
end-ekspiratuar	1,79	2,40	2,70	2,81	2,94	3,00	3,02	3,00	3,04
Arteriyel	1,21	1,30	1,43	1,66	1,74	1,89	1,90	1,90	1,91
Jügüler	0,66	0,78	1,03	1,30	1,48	1,65	1,70	1,84	1,93
Venöz	0,58	0,62	0,81	0,99	1,12	1,17	1,29	1,35	1,39
Simülasyon – Kardiyak Debi: 90,48 ml/sn									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
İnspiratuar	2,77	3,1	3,3	3,33	3,35	3,36	3,36	3,37	3,37
end-ekspiratuar	1,82	2,21	2,55	2,72	2,84	2,87	2,90	2,92	2,94
Arteriyel	0,75	1,01	1,32	1,51	1,63	1,68	1,70	1,74	1,75
Jügüler	0,13	0,36	0,92	1,36	1,61	1,67	1,70	1,73	1,75
Venöz	0,26	0,47	0,8	1,07	1,25	1,32	1,36	1,40	1,44
Simülasyon – Kardiyak Debi: 61,83 ml/sn									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
İnspiratuar	2,77	3,11	3,32	3,35	3,37	3,38	3,38	3,38	3,39
end-ekspiratuar	1,9	2,34	2,68	2,83	2,95	2,99	3,02	3,03	3,04
Arteriyel	0,85	1,19	1,48	1,64	1,77	1,82	1,84	1,86	1,87
Jügüler	0,10	0,30	0,84	1,35	1,70	1,79	1,83	1,85	1,86
Venöz	0,26	0,47	0,81	1,08	1,31	1,39	1,43	1,47	1,49
Simülasyon – Kardiyak Debi: 61,83 ml/sn, Sabit İnspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
İnspiratuar	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
end-ekspiratuar	2,4	2,67	2,84	2,97	3,07	3,1	3,12	3,14	3,15
Arteriyel	1,02	1,38	1,58	1,72	1,84	1,88	1,90	1,92	1,93
Jügüler	0,10	0,35	0,93	1,43	1,77	1,86	1,89	1,91	1,93
Venöz	0,30	0,55	0,87	1,14	1,37	1,44	1,49	1,52	1,54
Simülasyon – Kardiyak Debi: 61,83 ml/sn, Sabit İnspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu, Artmış Periferik Sevofluran Alınımı									
dakika konsantrasyon	1	2	5	10	20	30	40	50	60
İnspiratuar	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
end-ekspiratuar	2,38	2,63	2,78	2,90	3,00	3,04	3,07	3,09	3,11
Arteriyel	1,01	1,33	1,50	1,64	1,76	1,82	1,84	1,87	1,89
Jügüler	0,10	0,33	0,89	1,37	1,69	1,79	1,83	1,86	1,88
Venöz	0,21	0,43	0,72	0,98	1,21	1,31	1,37	1,42	1,46

5. TARTIŞMA

Modelin simülasyon sonuçları ve klinik çalışma sonuçları, akciğerin vücut dışından girdi olan inspiratuar sevofluran konsantrasyonu, kan sirkülasyonuna girdi olan arter sevofluran konsantrasyona çıktı verme mekanizması üzerinden değerlendirilecek olursa, diğer bir deyişle akciğerlerden sevofluran alım (uptake) mekanizması üzerinden değerlendirecek olursa, kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonlarda, aynı inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdileri ile klinik çalışma ve simülasyonda birbiri ile oldukça örtüşen arter sevofluran konsantrasyonu çıktıları görülmektedir. Ancak, arteriyel sevofluran çıktı sonuçlarının birbirine çok yakın olması, doğrudan akciğerden sistemik dolaşıma sevofluran alım miktarının da birbirine çok yakın olduğu anlamını taşımayabilir. Çünkü, akciğerlerin vücut dışından sevofluran girdisinin inspiratuar sevofluran miktarı olmasına karşın, arter sevofluran miktarının girdileri hem inspiratuar tidal volüm, hem de venöz sevofluran miktarıdır. Kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyon ile klinik çalışma arasında venöz sevofluran konsantrasyonu değerindeki farklılıkların kabaca minimuma indirilebildiği koşulda; simülasyonun ilk on dakika içerisinde arteriyel sevofluran konsantrasyonu çıktısının klinik çalışmadaki değerinin %7'si kadar fazla olduğu anlar olmuş, 10. ve 20. dakikalarda klinik çalışma ve modelin simülasyon çıktıları hemen hemen aynı olmuş, 30. dakikada model için klinik çalışmanın %7,5'i kadar az olan arter sevofluran konsantrasyonu farkı, 40. dakikada simülasyon için, klinik çalışmadaki değerinin %5'i kadar az olmuş, 50. ve 60. dakikalarda ise klinik çalışmadaki değerinin yaklaşık %3'ü kadar az olmuştur. Bu sonuçlara bakınca 10. dakikadan önce ve 20. dakikadan sonra iki ayrı eğilim görülmektedir. Arter sevofluran konsantrasyonu değerlerinde simülasyonun başında ve sonunda klinik çalışmaya göre iki farklı eğilimin ortaya çıkmasının altında, akciğer alt sisteminin dizaynında yapılan iki tercih yatıyor olabilir. Bu tercihlerinden biri ölü boşluk solunumunun tidal volüm ile hacim alış-verişi yapan hava boşluklarının içerisine katılması, ikincisi ise iki akciğer hava kompartmanı arasındaki tidal volümün fraksiyonel dağılımının %70'e %30 gibi düşük bir oran olması olabilir. Ölü boşluk solunumu tidal volümün içerisine katıldığı zaman, inspiryumda yüksek konsantrasyonda sevofluran ile beslenen ölü boşluk hacmi akciğerlere giriş yapar. Gerçek hayatta da ölü boşluk tidal volüm ile akciğer hava kompartmanları içerisine giriş yapar ama ölü boşluk içerisindeki sevofluran

konsantrasyonu, inspiratuar tidal volümün yüksek sevofluran konsantrasyonu yerine, hava kompartmanları henüz dengeye ulaşmamışken, ekspiryum ile hava boşluklarından gelen daha düşük konsantrasyonlu ekspiratuar tidal volümün ölü boşlukta kalmış miktarıdır. Dolayısıyla, ölü boşluk solunumunun modeldeki gibi solunuma katıldığı durumda ilk dakikalarda her tidal volümde ölü boşluk hacmi kadar yüksek sevofluran konsantrasyonlu hacim akciğerlere girmiş olur. Model kurulurken, diğer bazı modellerde yapılan kabullerde olduğu gibi ölü boşluk solunumunun akciğere giren inspiratuar tidal volüme paralel olduğu, kendi hacmi kadar tidal volümü inspiratuar tidal volümden çektiği, daha sonra akciğerlere yönelen kalan tidal volüm ile ekspiryumda birleşerek ekspiratuar tidal volümü oluşturduğu kabulü yapılabilir (28). Ancak, böyle bir kabulde ölü boşluk ve akciğer hava kompartmanlarının denge durumuna daha yakın olduğu zamanlarda akciğer solunumuna katılması gereken ölü boşluk hacmi kadar tidal volüm solunuma katılmamış olur. Farklı ölü boşluk konsantrasyonlarında birbirine zıt bu iki etkiyi ortadan kaldıracak bir öneri, iki ölü boşluklu akciğer modeli olabilir. Ölü boşluklardan bir tanesi akciğer girişinde inspiratuar tidal volüme paraleldir, inspiratuar tidal volümden kendi hacmi kadar tidal volümü çeker, ekspiryumda ise ekspiratuar tidal volümün kendi hacmi kadar eksilttiği kadar kısmı ile birleşir ve ekspiratuar tidal volümü oluşturur. Bu ölü boşluk dizaynı akciğer hava kompartmanlarına ilk dakikalarda yüksek konsantrasyonlu inspiratuar tidal volümden zengin ölü boşluğun girişini engeller. İkinci ölü boşluk ise akciğer hava kompartmanlarına bağlantılı, hacim girdisi ve çıkışı kadar genişleyip büzülme özelliğine sahip bir kese olan ölü boşluktur. Kese şeklinde ölü boşluk, inspiryumun başında içindeki hacmin ölü boşluk ventilasyonu kadar hacmini akciğer hava kompartmanlarına aktarır, ekspiryumun sonunda da bu hacim kadar hacmi hava kompartmanlarından alır. Böylece hava kompartmanlarının bir yeniden solutma kesesi (rebreathing sac) gibi davranır. İlk dakikalarda, simülasyonda arter sevofluran konsantrasyonu değerinin yüksek olması, bahsedildiği gibi yüksek sevofluran konsantrasyonlu ölü boşluk solunumuna bağlı olabilir. İlerleyen zamanda gerçek hayatı temsil eden klinik hasta grubunda akciğer hava kompartmanları ile ölü boşluğun denge durumuna yaklaşıyor olması, ölü boşluk konsantrasyonu farkından kaynaklanan bu etkiyi minimize ediyor olabilir. İlk dakikalarda simülasyonda arter sevofluran konsantrasyonu değerini yükselten bu etkinin ilerleyen dakikalarda minimize olması ile beraber, akciğer hava kompartmanları arasında tidal volümün %70'e %30 olarak atanmış olmasının, olması gerekenden düşük bir oran olma gerçeği ortaya çıkmış olabilir. Buradan yola

çıkarak, iki ölü boşluklu olarak dizayn edilecek bir akciğer modelinin, akciğer hava kompartmanları arasındaki tidal volümün fraksiyonel dağılımı, %70'e %30'dan daha yüksek bir oran olarak kabul edilebilir.

Simülasyon ve klinik çalışmaların karşılaştırması için Tablo 4.12 ve Tablo 4.13'e bakıldığı zaman, arter sevofluran konsantrasyonu değerlerinin birbirine yakın olduğu, inspiratuar sevofluran konsantrasyonu girdisinin sabit olduğu, kardiyak debinin 61,83 ml/sn olduğu simülasyonda, arter sevofluran konsantrasyonu 5. dakikada klinik çalışmadakinin yaklaşık %10'u kadar yüksekken end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu yaklaşık %5'i kadar yüksek olmuştur. Aynı simülasyonda bu değerler 10. dakikada %4'ü kadar fazla iken %6'sı kadar fazla, 20. dakikada %4'ü kadar fazla iken yine %4'ü kadar fazla, 30. dakika arter sevofluran konsantrasyonu değerleri aynı iken end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu %3'ü kadar fazla, 40. dakikada aynı iken %3'ü kadar fazla, 50. dakikada %1'i kadar fazla iken %4'ü kadar fazla, 60. dakikada %1'i kadar fazla iken %4'ü kadar yüksek olmuştur. Bu verilerden yola çıkarak simülasyonlarda elde edilen end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu değerlerinin, klinik çalışmadan maksimum %5'i kadar yüksek olduğunu, genel itibar ile %3'ü kadar yüksek olduğu söylenebilir. Pulmoner kapiller yatak ve alveollerdeki sevofluran konsantrasyonunun bir saniyeden daha kısa bir sürede kan ve havadaki solübilite eğilimine göre dengeye ulaştığının kabul edildiği bir sistemde, alveoler sevofluran konsantrasyon, arteriyel konsantrasyonu yansıtır. End-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu ise, alveol yönünden gelen en son hava akımı olduğu için, ekspiratuar tidal volümün, alveoler sevofluran konsantrasyonuna en yakın konsantrasyonda olan kısmıdır. Bu durumda, klinik çalışma ve simülasyon sonuçları karşılaştırılırken, arteriyel sevofluran konsantrasyonu değerleri birbirine çok yakinken, simülasyonda end-ekspiratuar sevofluran konsantrasyonunun daha yüksek olması, ekspiratuar tidal volüm, alveolokapiller membran ile alış-veriş halinde olan kompartmandan, kendinden daha yüksek sevofluran konsantrasyonuna sahip olan akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmana geçip yeni bir karışım yapıp akciğerleri terk ederken, simülasyonda klinik çalışmaya göre akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmanla fraksiyonel olarak daha yüksek oranda karışım yapmış demektir. Ya da akciğer alveolokapiller membran ile alış-veriş harici kompartmanın sevofluran konsantrasyonu simülasyonda klinik çalışmaya göre daha yüksek demektir. İki olasılıkta da %70'e %30 tidal volümün fraksiyonel karışım oranı olması gerekenden az demektir.

Klinik çalışma ve simülasyonlar arasında, jüğüler sevofluran konsantrasyonu değerleri karşılaştırıldığı zaman, 60 dakikalık sürede, farklı zaman aralıklarında birbirine zıt eğilimlerin ortaya çıktığı görülmektedir. İlk dakikalarda klinik çalışmada simülasyonun iki-üç katı yüksek olan değer için, ilerleyen dakikalarda simülasyonlarda elde edilen jüğüler sevofluran konsantrasyonu değeri, klinik çalışmaya göre çok daha erken arteriyel sevofluran konsantrasyonu değeri ile dengeye ulaşmıştır. İlk dakikalarda klinik çalışmada bu değer yüksek olması, hem Lu ve arkadaşları tarafından, hem de başka başka araştırmacılar tarafından farklı yorumlanmıştır. Serebral arterlerle jüğüler ven arasında şant, serebral dolaşım ve beyin dokusu arasında hayali bir bariyer gibi olasılıklar üzerinde durulmuştur (45,46). Burada dikkat çekmek gereken durum, 1. ve 2. dakikalarda sadece jüğüler venöz konsantrasyon değerinin değil, sistemik venöz konsantrasyon değerinin de klinik çalışmada belirgin yüksek olmasıdır. Lu ve arkadaşlarının hayali bir bariyer olarak nitelendirdikleri, sevofluranın kandan beyin dokusuna geçişini yavaşlatan durum, muhtemelen organ ortalama geçiş süresinin beyin gibi kısa olduğu, böbrek, kalp gibi diğer organlarda da gerçekleşmektedir. Bu durum bir bariyer varlığından ziyade sistemin kompartmanlarının ilk dakikalarda, sıfırdan yüksek konsantrasyonlu sevofluran ile doldurulmuş olmasına bağlı olabilir. Sisteme sevofluran girişi ile beraber, ilk önce inspiratuar tidal volüm sevofluran konsantrasyonu saniyeler içerisinde %0'dan %3,5'e yükselmiştir. Buna paralel olarak, arter sevofluran konsantrasyonu da hızla yükselir. Ancak, arter sevofluran konsantrasyonunun hızla yükseldiği bu süreçte, arteriyel kan ortalama geçiş süresinin kısa olduğu organlardan geçerken, dokularla alış-veriş yapma hızı, arter sevofluran konsantrasyonu hızındaki yükselmenin gerisinde kalmış olabilir.

Öte yandan, klinik çalışma ve simülasyon jüğüler sevofluran konsantrasyonu değerleri karşılaştırılırken, klinik çalışmada jüğüler sevofluran konsantrasyonu değerinin arter sevofluran konsantrasyonu değeri ile daha geç dengeye ulaşılıyor olmasını açıklayabilecek en olası durum serebral perfüzyonun genel anestezi altında azalıyor olmasıdır. Bu belli bir orana kadar literatürde gösterilmiş bir durumdur (49). Ancak buradaki tahmini düşme, literatürde gösterilmiş olandan muhtemelen daha fazladır.

Klinik çalışmada venöz sevofluran konsantrasyonu değeri bahsedildiği gibi ilk dakikalarda simülasyonlardan daha fazla olmuştur. Ancak ilerleyen dakikalarda bu durumun tam tersi görülmüştür. Özellikle 20. dakikadan sonra venöz sevofluran

konsantrasyonu değeri, klinik çalışmada simülasyonların çok gerisine düşmüştür. Toplam doku sevofluran alınımını çok sayıda organın birbirine göre perfüzyon oranları ve bu organların dokularının sevofluran solübilite eğilimleri belirlemektedir. Perfüzyonda global ve lokal olarak oynaklıkların olması by-pass cerrahisine giden sevofluran anestezisi altındaki hastalarda sıradışı sayılabilecek bir durum olmayabilir.

Simülasyonlarda kardiyak debi 0. saniyeden 60. dakikaya kadar sabit alınmıştır. Böyle bir atama yapılırken klinik çalışmada 30.dakikada yapılan 61,83 ml/sn ölçümünü baz alınmıştır. Ayrıca 60. dakikada yapılmış olan 71 ml/sn ölçümü de mevcuttur. Klinik çalışmanın açıklamasında kan basıncı düştüğü zaman efedrin dozları ile kan basıncının yükseltildiği belirtiliyor. Ancak yapılan toplam efedrin dozu hakkında bilgi verilmemiş. Ayrıca efedrin dozu öncesi ve sonrasında kardiyak debi ölçümü de bilinmiyor. Klinik çalışmada, kardiyak debinin 50 ml/sn gibi değerlerin altına düştüğü ve efedrin ile kardiyak debinin yükseltildiği birkaç dakika uzunluğunda çok sayıda periyot olmuş olabilir. Pulmoner kapiller yataktan sevofluran kardiyak debinin sürüklüyor olması sebebiyle kardiyak debideki ani düşmeler ile arter sevofluran konsantrasyonu aniden %5-6'sı kadar artabilir. Ancak periferik dokulara taşınan sevofluran miktarı hem konsantrasyon hem de perfüzyona bağlı olduğu için bu periyotlarda jüğüler vende veya sistemik vende arteriyel sevofluran konsantrasyondaki yükselmenin etkilerini görülmeyebilir. Klinik çalışmada, jüğüler sevofluran konsantrasyonu değerinin arter sevofluran konsantrasyonu değerine göre önceki ve sonraki on dakikadaki ölçüme göre belirgin düşük olduğu anlar, arter sevofluran konsantrasyonunun kardiyak outputtaki ani düşmeye bağlı olarak, aniden dramatik olarak yükseldiği, buna karşın jüğüler sevofluran konsantrasyonu değerinin değişmediği bir ana denk gelmiş olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Akciğerlerden kana sevofluran alınımı bakımından, ilk on dakikada, modelde, klinik çalışmanın ortalama %5'i kadar daha fazla alınımlı olmuşken, sonraki on dakika model ve klinik çalışmada akciğerden kana sevofluran alınımı aynı olmuş, sonraki kırk dakikada ise modelde alınımlı, klinik çalışmadan ortalama %5 civarı az olmuştur.

Modelin simülasyonlarından elde edilen sevofluran konsantrasyonu sonuçlarının eğilimlerinden yaptığımız analize göre, biri akciğer hava kompartmanlarının içerisinde, öteki anestezi cihazı ile bağlantı sağlayan Y-parçasına paralel iki ölü boşluklu ve akciğer hava kompartmanları arasında tidal volüm ile sevofluran taşınma oranının arttırıldığı bir model gerçeğe daha yakın sonuçlar verebilir.

KAYNAKLAR:

1. Eger EI. (2002). A brief history of the origin of minimum alveolar concentration (MAC). *Anesthesiology*, 96, 238-239.
2. Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. (1965). Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*, 26, 756-763.
3. Antognini JF, Schwartz K. (1993). Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology*, 79, 1244-1249.
4. Rampil IJ, Mason P, Singh H. (1993). Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology*, 78, 707-712.
5. Alkire MT, Nathan SV. (2005). Does the amygdala mediate anesthetic induced amnesia? Basolateral amygdala lesions block sevoflurane induced amnesia. *Anesthesiology*, 102:754-760.
6. Alkire MT, Gorski LA. (2004). Relative amnesic potency of five inhalational anesthetics follows the Meyer-Overton rule. *Anesthesiology*, 101, 417-429.
7. Eckenhoff RG. (2001). Promiscuous ligands and attractive cavities: how do the inhaled anesthetics work? *Mol Interv*, 5:258-268.
8. Zeller A, Jurd R, Lambert S. (2008) Inhibitory ligand-gated ion channels as substrates for general anesthetic actions. *Handb Exp Pharmacol*, 182, 31-51.
9. Hemmings HC Jr, Akabas MH, Goldstein PA. (2005). Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci*, 26, 503-510.
10. Yamamura H, Wakasugi B, Okuma Y, Maki K. (1963). The Effects of Ventilation on the Absorption and Elimination of Inhalation Anaesthetics. *Anaesthesia*, 18, 427-438.
11. Levitt DG. (2002). PKQuest: volatile solutes—application to enflurane, nitrous oxide, halothane, methoxyflurane and toluene pharmacokinetics. *BMC Anesthesiol*, 2:5.
12. Wissing H, Kuhn I, Rietbrock S, Fuhr U. (2000). Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in a clinical setting: comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth*, 84, 443-449.
13. Steward A, Allott PR, Cowles AL, Mapleson WW. (1973). Solubility coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil and biological media. *Br J Anaesth*, 45, 282-293.
14. Munson ES, Eger EI. (1970). The effects of hyperthermia and hypothermia on the rate of induction of anesthesia: calculations using a mathematical model. *Anesthesiology*, 33, 515-519.
15. Allott PR, Steward A, Flook V, Mapleson WW. (1973). Variation with temperature of the solubilities of inhaled anaesthetics in water, oil and biological media. *Br J Anaesth*, 45, 294-300.
16. Kennedy RR, Baker AB. (2001). The effect of cardiac output changes on end-tidal volatile anaesthetic concentrations. *Anaesth Intensive Care*, 29, 535-538.
17. Watt SJ, Cook LB, Ohri S, Lockwood GG. (1996). The relationship between anaesthetic uptake and cardiac output. *Anaesthesia*, 51, 24-28.
18. Barrett EJ, Rattigan S. (2012). Muscle perfusion: its measurement and role in metabolic regulation. *Diabetes*, 61, 2661-2668.
19. Larsen OA, Lassen NA, Quaade F. (1966). Blood flow through human adipose tissue determined with radioactive xenon. *Acta Physiol Scand*, 66, 337-345.
20. Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM. (1995). Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology*, 82, 662-673.
21. Lemmens HJ, Saidman LJ, Eger EI 2nd, Laster MJ. (2008). Obesity modestly affects inhaled anesthetic kinetics in humans. *Anesth Analg*, 107, 1864-1870.
22. Hendrickx JF, Lemmens HJ, Shafer SL. (2006). Do distribution volumes and clearances relate to tissue volumes and blood flows? A computer simulation. *BMC Anesthesiol*, 6, 7.
23. Nordmann GR, Read JA, Sale SM. (2006). Emergence and recovery in children after desflurane and isoflurane anaesthesia: effect of anaesthetic duration. *Br J Anaesth*, 96, 779-785.
24. Kharasch ED. (2008). Adverse drug reactions with halogenated anesthetics. *Clin Pharmacol Ther*, 84, 158-162.
25. Kety, SS. (1951). The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev*, 3(1), 1-41.
26. Riggs DS, Goldstein A. (1961). Equation for inert gas exchange which treats ventilation as cyclic. *J Appl Physiol*, 16, 531-7.
27. Lerou JG, Dirksen R, Beneken Kolmer HH, Booij LH. (1991). A system model for closed-circuit inhalation anesthesia. I. Computer study. *Anesthesiology*, 75(2):345-55.

28. Lerou JG, Booi L. (2001). Model-based administration of inhalation anaesthesia. 1. Developing a system model. *Br J Anaesth*, 86(1), 12-28.
29. Mapleson WW. (1973). Circulation-time models of the uptake of inhaled anaesthetics and data for quantifying them. *Br J Anaesth*, 45(4), 319-34.
30. Mapleson WW. (1964). Mathematical aspects of the uptake, distribution and elimination of inhaled gases and vapours. *Br J Anaesth*, 36, 129-39.
31. Mapleson WW. (1963). An electric analogue for uptake and exchange of inert gases and other agents. *J Appl Physiol*, 18, 197-204.
32. Davis NR, Mapleson WW. (1981). Structure and quantification of a physiological model of the distribution of injected agents and inhaled anaesthetics. *Br J Anaesth*, 53(4), 399-405.
33. Harrison CD, Phan PA, Zhang C, Geer D, Farmery AD, Payne SJ. (2017). Modelling mixing within the dead space of the lung improves predictions of functional residual capacity. *RespirPhysiolNeurobiol*, 242, 12-18.
34. Larson CP, Eger EI, Severinghaus JW. (1962). The solubility of halothane in blood and tissue homogenates. *Anesthesiology*, 23, 349-55.
35. Duke J. (2010). *Anaesthesia Secrets*, Amsterdam: Elsevier.
36. International Commission on Radiological Protection. (1974). *Report of The Task Group on Reference Man*, no.23.
37. Eger EI, Guadagni NP. (1963). Halothane Uptake in Man at Constant Alveolar Concentration. *Anesthesiology*, 24, 299-304.
38. Kleiber M. (1947). Body size and metabolic rate. *Physiol Rev*, 27(4), 511-41.
39. Holaday DA, Smith FR. (1981). Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology*, 54(2), 100-6.
40. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. (1995). Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology*, 82(6), 1369-78.
41. Steward A, Allott PR, Cowles AL, Mapleson WW. (1973). Solubility coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil and biological media. *Br J Anaesth*, 45(3), 282-93.
42. Wissing H, Kuhn I, Rietbrock S, Fuhr U. (2000). Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in a clinical setting: comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth*, 2000, 84(4), 443-9.
43. Melton LJ, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. (2000). Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc*, 48(6), 625-30.
44. Lu CC, Tsai CS, Ho ST, Chen WY, Wong CS, Wang JJ, Hu OY, Lin CY. (2003). Pharmacokinetics of sevoflurane uptake into the brain and body. *Anaesthesia*, 58(10), 951-6.
45. Turner MJ, McCulloch TJ, Kennedy RR, Baker AB. (2004). Pharmacokinetics of sevoflurane uptake into the brain. *Anaesthesia*, 59(12), 1201-6.
46. Hendrickx JF, Van Zundert AA, De Wolf AM. (1998). Sevoflurane pharmacokinetics: effect of cardiac output. *Br J Anaesth*, 81(4), 495-501.
47. De Blasi RA, Palmisani S, Boezi M, Arcioni R, Collini S, Troisi F, Pinto G. (2008). Effects of remifentanyl-based general anaesthesia with propofol or sevoflurane on muscle microcirculation as assessed by near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth*, 101(2), 171-7.
48. Artru AA, Lam AM, Johnson JO, Sperry RJ. (1997). Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. *Anaesth Analg*, 85(3), 587-92.

