

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

**Prof Dr Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**DESFLURAN, SEVOFLURAN VE PROPOFOL
ANESTEZİLERİNİN ERKEN POSTOPERATİF KOGNİTİF
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Rabia ERKOÇAK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof Dr. Şeref OTELCİOĞLU**

KONYA-2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kognitif Fonksiyonlar.....	2
2.2. Genel Anestetikler.....	4
2.3. İnhalasyon Anestetikleri.....	5
2.4. Sevofluran.....	8
2.5. Desfluran.....	12
2.6. Total İntravenöz Anestezi.....	15
2.7. Propofol.....	18
2.8. Remifentanil.....	21
3. MATERYAL METOD.....	24
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ.....	43
7. ÖZET.....	44
8. SUMMARY.....	46
9. KAYNAKLAR.....	48
10. TEŞEKKÜR.....	53

KISALTMALAR

O₂	: Oksijen
CO₂	: Karbondioksit
N₂O	: Azot Protoksit
SpO₂	: Periferik Oksijen Saturasyonu
PaCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
EKG	: Elektrokardiyogram
EEG	: Elektroensefologram
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
KAH	: Kalp Atım Hızı
ETCO₂	: End Tidal Karbondioksit
MAK	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
SSS	: Santral Sinir Sistemi
ASA	: American Society of Anesthesiologists
VAS	: Visuel Analog Scala
TDT	: Triger Dot Testi
TOF	: Train of Four
DSST	: Digit Symbol Substitution Testi
MMST	: Mini Mental State Test
TİVA	: Total İntravenöz Anestezi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezide amaç, yeterli derinlikte hipnoz, analjezi ve kas gevşemesi sağlamaktır. Bunun yanı sıra ideal bir anestezi uygulaması, organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına zarar vermeden uygun cerrahi ortamı, hemodinamik dengeyi sürdürmeli, kısa sürede, güvenli ve kaliteli bir derlenme dönemi sağlamalıdır. Anestezi sonrasında, daha hızlı bir derlenme amacıyla etkisi çabuk başlayıp sonlanan anestezik ajanlara yönelik çalışmalar artmıştır.

Anestezi uygulamalarında kullanıma en son sunulmuş inhalasyon ajanı olan desfluranın yağ, kan ve sudaki çözünürlüğü diğer volatil anesteziklerden belirgin derecede daha düşüktür. Bu nedenle desfluranın absorpsiyonu, dağılımı, akciğerlerden atılımı benzeri ajanlara göre daha hızlıdır. Bu özelliklerinden dolayı desfluran anestezisinin süratli indüksiyon ve derlenmeye neden olduğu ve gününbirlik olgularda desfluranın tercih edilebileceği öne sürülmektedir.

Sevofluran, düşük kan-gaz çözünürlüğü olan bir inhalasyon anesteziğidir. Bu özelliğinden dolayı sevofluran anestezisi ile intravenöz anestezi uygulamalarındaki kadar hızlı derlenme ve kognitif fonksiyonların geri dönüşü mümkün olabilir.

Propofol gününbirlik vakalarda hızlı indüksiyon ve derlenme sağlama ve antiemetik etkisi olması nedeniyle total intravenöz anestezi (TİVA) şeklinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Anestetiklerin tüm organ ve sistemler üzerine etkileri olmakla beraber asıl etkileri sinir sistemi üzerine olmaktadır. Bu da üst beyin faaliyetleri olan kognitif fonksiyonların anestezisi sonrası değişen derecelerde etkilenmesine neden olur. Genel anestezi uygulanan hastaların hızla derlenmeleri ve mental anlamda da anestezi öncesi durumlarına gelmeleri anestezi uzmanları için önemli bir hedefdir (1-4). Anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmak ya da anesteziklerin artık etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamak amacıyla postoperatif kognitif fonksiyonlar değerlendirilmektedir.

Postoperatif kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde çeşitli psikomotor testler uygulanmaktadır (5). Ancak hala ortak bir karara varılmış testlerin yokluğu, erken postoperatif değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Kısa bellek geri bildirim testi (SOMCT) diğer testlere mini mental değerlendirme testi (MMSE) ve bireysel psikoloji testi (SPT) kıyasla operasyon sonrası kısa sürede kognitif fonksiyon değerlendirmesine olanak sağlamaktadır (6).

Çalışmamızda, desfluran ve sevofluran ile inhalasyon anestezisi ve propofol ile dengeli intravenöz anestezinin erken postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOGNİTİF FONKSİYONLAR

Kognitif fonksiyonlar: a) Sensoriyum: Bilinç düzeyi, b) Hafıza ve oryantasyon: Yakın geçmişteki henüz olmuş olayların hatırlanması, az önceki veya daha eski olayların hatırlanması; zaman, yer ve kişi oryantasyonu, c) Konsantrasyon, d) Genel bilgi, e) Zeka, f) Anlama ve yargı yeteneği bileşenlerinden oluşur (7).

Bilinç; kısa tanımıyla çevrenin ve kendisinin farkında olma; daha geniş tanımıyla insanın çevresinden ve kendi organizmasından gelen uyarıları algılayabilmesi, anlamlı zihinsel ve fiziksel hareketi başlatabilmesi için gerekli uyanıklık halidir (8).

Bellek; kişinin geçmiş bilgi ve deneyimlerini akılda tutabilme ve hatırlama yeteneğidir. Bellek üç kısımda incelenebilir.

1. Anlık bellek (çok yakın bellek): Saniyelerden birkaç dakika öncesine kadar ki süreyi kapsar. Bir durumla karşılaşma sürecini izleyen dakikalarda oluşur, uyarının sürmemesi halinde kaybolur. Muayenesinde sıra izlemeyen 6-7 farklı sayı söylenip tekrarı veya bir isim veya bir adres söyleyip birkaç dakika sonra tekrarı istenir.
2. Yakın bellek: Dakikalardan saatler öncesine kadar ki süreyi kapsar. Muayenesinde 3 kelimelik bilgilerin 5 dk sonra tekrarı veya o gün veya bir gün önce yaptıkları, yedikleri, güncel politik olaylar sorulur.
3. Uzak bellek: Günler, aylar yıllar öncesine ait bilgileri kapsar. Muayenesinde doğum tarihi, evlenme tarihi, tarihi olaylar, ünlü kişiler sorulabilir (8).

Konsantrasyon; muayenesinde hastaya ardı ardına yedileri toplayıp çıkarmak, yılın aylarını aralıktan başlayarak tersine doğru saymak şekline sorular yöneltilerek konsantrasyon düzeyi test edilir.

Genel bilgi; devlet bakanının, başkentin adı ve benzeri sorular sorularak hastanın muayenesi yapılır

Zeka; atasözlerini yorumlaması, okuldaki ve iş yerindeki zeka ile ilgili kayıtlarının duruma uyup uymadığı değerlendirilerek karar verilir.

Anlama ve yargı yeteneği; özellikle o anki durum hakkındaki düşünceleri ve gelecekle ilgili planları sorularak hastanın anlama ve yargı yeteneği hakkında karar verilerek genel bir kognitif fonksiyon değerlendirilmesi yapılmış olur.

Cerrahi servislerinin günümüzdeki koşullarının belirgin olarak değişmesinden dolayı, hastanede cerrahi sonrası hastalar günlerce tutulmak yerine erken taburcu edilmek istenmektedir. Erken taburculuk üzerine olan bu büyük ilgi nedeniyle, hastaların ne zaman güvenli olarak eve gidebileceklerini saptamak için kriterlere gereksinim olmuştur (9).

Güvenli bir anestezi uygulamasını takiben psikomotor ve kognitif yetersizliğin en az düzeyde olmasını sağlamak için, taburcu olma durumu iyi değerlendirilmeli ve hastaların kooperasyonundan emin olunmalıdır (10).

Derlenme, erken devreleri intraoperatif bakımı da kapsayan devamlı bir süreçtir. Hastalar preoperatif fizyolojik durumlarına geri döndüğünde tamamen derlenmiş kabul edilir. Bu günler alabilir ve üç farklı fazda incelenebilir. Erken derlenme evresi uyanmayı, orta derlenme evresi eve taburculuğa hazır olmayı ve hastaneden taburcu olmayı içerir (11). Hastalar hastaneden taburcu edildikten sonra da araba sürmek ve işe dönüş gibi normal günlük aktivitelerine geri dönene kadar psikomotor ve kognitif yetersizlik göstermektedirler (10).

Erken derlenme, anestezinin kesilmesinden hastaların koruyucu reflekslerini ve motor fonksiyonlarını kazanıncaya kadar geçen süredir (9). Bu evrede yakın monitörizasyon gereklidir ve normal olarak postanestezi bakım ünitelerinde uygun olarak eğitilmiş hemşire grubu ile yapılır. Hastaların yataklarına gönderilmesi için uygun olup olmadığını belirlemede Aldrete skorlama sistemi kullanılır. Bu skorlama, ilk olarak 1970 yılında tanımlanmıştır (12).

Yeni anestezi teknikleri ve teknikler daha hızlı uyanmaya fırsat verir ve böylece erken derlenme operasyon odasında tamamlanabilir. Hastalar postanestezi bakım ünitesine girmeden ambulatuvar cerrahi ünitesine gidebilirler. Hastalar operasyon odasından ambulatuvar cerrahi ünitesine transfer edildiğinde, orta derlenme tamamlanana kadar orada kalmalıdır (örneğin: koordine, ayakta ve taburcu olmaya hazır olduğuna karar verilmiş). Hastalar hastaneden taburcu edilmelerine rağmen, kendi preoperatif fizyolojik ve fonksiyonel durumlarına dönene kadar derlenmenin tamamlandığı düşünülemez. Doktor bir hastanın ambulatuvar cerrahi ünitesini terk etmek için derlenme düzeyinin yeterli olduğuna ve bir yakını veya başka bakıcı tarafından bakılabileceğine karar vermelidir. Eğer hastanın evde refakatçisi yoksa, işlem ertelenmeli veya hasta hastaneye alınmalıdır. Anestezi veya sedasyondan sonra araba kullanmama öğütleri anestezinin süresine göre 24 ile 48 saat arasında değişir. Psikomotor yetersizlikli hastalar, taşınma sırasında veya evde kazalara eğilimli olabilirler (9).

Dikkatlice seçilmiş psikomotor test serileri, araba sürme simülörleri veya gerçek sürüş görevleri hastanın psikomotor derlenmesini değerlendirmek için kullanılabilir; bununla birlikte bu testler komplekstir ve klinik pratikte rutin olarak kullanılamaz. Anestezist ise esas olarak derlenme odasında hastanın ilgisiz bırakıldığında risk altında olup olmadığı ile ilgilenmelidir. Hastanın anesteziden ne kadar süre sonra hastaneden güvenli olarak taburcu

edilebileceği ve hastalarımızın ne zaman araba kullanmasına izin vereceğimiz karar vermemiz gereken durumlardır (10).

Anesteziden derlenmeyi değerlendirmek ve basit bir üretken test bulabilmek için birçok girişim yapılmıştır. Bu testlerin çoğu başka alanlarda kullanılmış ve postanestezik dönem için adapte edilmiştir. Modifiye bir Gestalt testi (Trieger Dot Test) 1969 da derlenmeyi ölçmek için önerilmiştir. Kullanılan öteki testler, “Maddox Wink” (ekstraoküler kas dengesini ölçmek için), araba sürme simulatörleri, reaksiyon zamanı testleri ve “Peg Board” testleri, “Flicker Fusion Threshold” testleri, algılama hız testleri ve “Digit Symbol Substitution” testtir. Bu testler klinik pratikte kendi yerlerini alamamışlardır (9).

Günümüzde anesteziden derlenme sırasında kognitif fonksiyonları ölçmek için sıklıkla tercih edilen ve pratik uygulamalarda kullanılan testler şunlardır:

1. “Triger Dot” Testi (TDT)
2. “Digit Symbol Substitution” Testi (DSST)
3. “Verbal Learning” Testi
4. “Stroop Color and Word Interference” Testi
5. “Four Boxes” Testi
6. “Visual Verbal Learning” Testi
7. Mini Mental Durum Testi (MMST)

TDT’de hastalardan noktalardan oluşmuş bir şekli noktaların üzerinden geçerek çizmeleri istendi ve atlanılan nokta sayıları kaydedildi. DSST’de hastalardan karışık olarak dizilmiş şekilleri rakamlarla eşleştirmeleri istendi ve bir dakika içinde doğru olarak eşleştirdikleri şekil sayısı kaydedildi. MMST ise; oriyantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap, hatırlama, lisan testleri bölümlerinden oluşan; toplam 30 puan üzerinden değerlendirilen pratik bir testtir. 23 veya daha az skorlar kognitif yetersizliğin göstergesidir. Kognitif fonksiyondaki bir düşüşü gösteren kriter de MMST testte 2 veya daha fazla puan düşüşüdür.

Anesteziden sonra santral sinir sistemi (SSS) disfonksiyonu önemli bir istenmeyen sonuçtur. “Stroke”daki ve ajite deliriumdaki belirgin nörolojik bozukluktan, kognitif fonksiyondaki belli belirsiz bir bozukluğa kadar değişen çeşitli görünümde olabilir. Postoperatif kognitif disfonksiyon cerrahiden sonra haftalarca veya aylarca sürebilir ve bu durum sadece nörofizyolojik testler kullanılarak tespit edilebilir. Son zamanlarda, yaşlı hastalardaki nonkardiyak cerrahiden sonra postoperatif kognitif disfonksiyon objektif yöntemlerle tespit edilmiştir. Bu, genel anesteziden sonra görülen en sık nörolojik

komplifikasyon gibi görünmektedir. Bu komplifikasyonun ayırıcı tanısını yapabilmek için de kognitif fonksiyonları ölçen testlere gereksinim duyulmaktadır (13).

2.2. GENEL ANESTEZİKLER

Anestezi, kelime anlamı olarak “duyarsızlık, hissizlik” demektir. Genel anestezi, şuur kaybı, analjezi, refleks kaybı ve kas gevşemesi ile karakterize reverzibl bir durumdur. Vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalmayla karakterizedir. Bu durum, genel anestezi etkili ilaçların SSS’nde yaptığı kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp, bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezler sırasını izleyen inisi bir depresyonun sonucudur. Bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanması yanında kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponenti olup üçü birlikte genel anestezinin triadını oluşturmaktadır (14).

Genel anestezi oral, nazal, subkutan, transdermal, rektal, intravenöz (iv) ve inhalasyon yoluyla uygulanabilmekte ise de pratikte iv ve inhalasyon yolu yaygın olarak kullanılmaktadır (15,16).

Genel anestezinin seyri üç fazda incelenir: 1.İndüksiyon, 2.İdame, 3.Uyanma. Pediatrik hastalarda damar yolunun uygulanması güç olduğundan indüksiyon inhalasyon anestezi ile yapılır. Erişkinler damar yolu ile indüksiyonu tercih eder. İdame için inhalasyon anestezi kullanıldığında, uyanma bunların solunum yoluyla tekrar dışarı atılması ile olmaktadır. İnhalasyon anestezi özelliği pulmoner sirkülasyondan girişleri nedeniyle arter kanına daha hızlı geçişleridir (17).

2.3. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

İnhalasyon yolu ile verilen anestezi ile sağlanan inhalasyon anestezisi, uygulama kolaylığı ve verilen ajanların farmakolojik özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir. İnhalasyon anestezi oda ısısı ve basıncındaki fizik durumlarına göre gaz ve sıvı olarak ikiye ayrılır (16,18).

1. Gaz Anestezi: Siklopropan, etilen, azotprotoksit (N₂O).
2. Sıvı Anestezi: Kloroform, eter, trilen, etil klorür, fluorksen, halotan, metoksifluran, enfluran, izofluran, sevofluran, desfluran.

2.3.1. İdeal İnhalasyon Anestezinin Özellikleri (18):

1. Kimyasal saflık ve stabilite,
2. Vücutta metabolize olmama,
3. Organ-spesifik toksik etki taşımama,

4. Hızlı indüksiyon ve eliminasyon sağlayacak olan düşük kan/gaz partisyon katsayısı,
5. Oksijen (O₂) ve N₂O ile birleştiğinde yanıcı ve patlayıcı olmaması,
6. Uzun vadede çalışanlar üzerinde olumsuz etkisi olmama,
7. Hoş kokulu ve solunum yolları için iritan olmaması,
8. Vital fonksiyonlara minimal etki,
9. Analjezi sağlaması,
10. SSS'nde kısa sürede kalkan etki,
11. Uygun fiat.

2.3.2. İnhalasyon Anesteziklerinin Alınması ve Dağılımı:

Solunum yoluyla alınan anestezik gaz ve buharlar alveollere, oradan da kana diffüze olur. Beyne ulaşan anestezik miktarı belirli seviyeye vardığında da genel anestezi meydana gelir. İnhalasyon anesteziklerinin meydana getirdiği genel anestezinin derinliği, bu maddelerin beyindeki parsiyel basıncına, uyuma ve uyanmanın hızı da basıncın değişim hızına bağlıdır. Beyindeki anestezik ajan basıncı hemen daima arteriyel kandaki basıncına çok yakındır (15,17).

Bu basınçları kontrol eden etkenler; inspire edilen gaz karışımı içindeki anestezik yoğunluğu, anestezik maddelerin akciğere ulaştırılmasını sağlayan pulmoner ventilasyon, anestezik maddenin alveollerden arteriyel kana geçmesi ve anestezik maddenin arteriyel kandan dokulara dağılmasıdır (15,17).

Ajanın kanda erirliği, pulmoner kan akımı, anestezik maddenin alveol ve venöz kandaki parsiyel basınçları arasındaki fark ve ikinci gaz etkisi, anesteziğin etkinliğini belirler. İnhalasyon ajanları arteriyel kan tarafından dokulara taşındığında giderek bu dokular tarafından tutulur ve dokulardaki anestezik parsiyel basıncı artar. Gazın kandan dokulara geçiş hızı, gazın dokudaki erirliği, dokuların kan akımı ve doku ile kan arasındaki anestezik parsiyel basıncına bağlıdır. Anestezik ajan başta beyin dokusu olmak üzere kandan doku anestezik dengesinin oluştuğu vital organlardan, kan akımının daha az olduğu organlara doğru denge oluşuncaya kadar bir redistribisyona uğrar. Anestezi süresi uzadıkça çeşitli dokulardaki anestezi düzeyi birbirine yaklaşır. Anesteziklerin eliminasyonunda etkili faktörler alımındakilere benzerdir. Pulmoner ventilasyon, kan akımı, kan ve dokulardaki erirlik anesteziğin dokulardan venöz kana, oradan da alveollere taşınması, anesteziğe maruz kalma süresi, anesteziğin karaciğer ve diğer dokularda metabolize olma hızı bu süreci etkiler (Tablo 1, 2) (15,17).

Tablo 1. Volatil anesteziğin partiyon katsayıları (37 °C).

Ajan	Kan/Gaz	Beyin/Kan	Kas/Kan	Yağ/Kan
Azot Protoksit	0,47	1,1	1,2	2,3
Halotan	2,4	2,9	3,5	60
Metoksifluran	12,0	2,0	1,3	49
Enfluran	1,9	1,5	1,7	36
İzofluran	1,4	2,6	4,0	45
Desfluran	0,42	1,3	2,0	27
Sevofluran	0,65	1,7	3,1	48

Tablo 2. Kanlanma miktarı ve anesteziğin eriyebilirliğine göre doku grupları.

	Damardan Zengin	Kas Grubu	Yağ Grubu	Damardan Fakir
Vücut ağırlığına oranı (%)	10	50	20	20
Kardiak output (%)	75	19	6	0
Kanlanma (mL/dk/100gr)	75	3	3	0
Eriyebilirlik oranı	1	1	20	0

İnhalasyon anesteziğinin etkinliği minimum alveoler konsantrasyon (MAK) ile ifade edilir. Bir MAK, insan ya da hayvanların %50'sinde, bir atmosfer basınçta cerrahi bir cilt kesisi gibi ağırlı uyaranlara cevapsızlık oluşturan MAK yoğunluğu olarak tanımlanmaktadır (16,17).

Anesteziğin maddelerin alınması, dağılımı ve eliminasyonunu etkileyerek kan düzeyini değiştirebilecek etkenler de MAK düzeyini etkileyebilirler. MAK'ı etkileyen bir çok faktör vardır (Tablo 3) (15,16,17,19,20). MAK ne kadar düşükse o kadar potent demektir (21).

Tablo 3. MAK değerini etkileyen faktörler.

MAK'ı Azaltanlar	MAK'ı Artıranlar
Artan yaş	Azalan yaş
Hipotermi	Hipertermi
Akut alkol intoksikasyonu	Kronik alkol
Hipoksi	Tirotoksikoz
Hipotansiyon	Hipernatremi
Anemi	Efedrin
Gebelik	Amfetamin
Hipnotikler	Antikolinesterazlar
Verapamil	Kokain
Sedatifler	Naloksan
Metil Dopa	
Opioidler	
Lokal anestezipler	
Kas gevşeticiler	

2.3.3. İnhalasyon Anesteziplerinin Sistemlere Etkileri:

Anestezi etki dışındaki etkilerdir. Kardiyovasküler sistemde; miyokardiyal depresyon, atım hacmi ve kan basıncında düşme, serebrovasküler otoregülasyonda bozulma, splanknik kan akımında azalma, renal kan akımında doza bağlı azalma şeklindedir. Medüller merkezlerin depresyonu ile doza bağımlı solunum depresyonu ve hipoksik uyarıya duyarlılıkta azalma, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonda depresyon ile ventilasyon-perfüzyon ilişkisinde bozulma olur. Pulmoner vasküler direnç genellikle azalır. Akciğer volümlerini etkileyerek hava yolu direncini artırıp kompliyansı azaltabilirler. Mukosilyer aktivite baskılanır. İnhalasyon ajanlarının hemen hepsi yüksek dozlarda toksiktir. Klinik dozlarda nadir olarak ortaya çıkan gerçek organ toksisitesi irreversibl olup fatal sonuçlanabilir (14).

2.3.4. Anestezi Denetlenmesi:

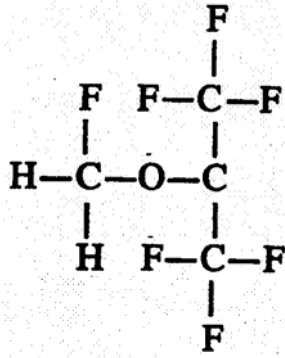
İnhalasyon anestezipleri kesildiğinde venöz kan ile alveol arasında bir gradient oluşur. Burada çözünürlük önem kazanır. Düşük çözünürlüklü bir ajan hem dokularda az tutulduğu için, hem de çabuk denge oluşturduğu için dakikalara içinde vücuttan temizlenir. Denetlenme esas olarak beyin dokularındaki anestezi ajan konsantrasyonunun azalmasına yani ajanın eliminasyon hızına bağlıdır. Kanlanması zengin olan grup hemen ilk

dakikalarda temizlenirken, yağ dokusunun tamamen temizlenmesi saatler, hatta günler alabilir (17,22).

2.4. SEVOFLURAN

Florlu inhalasyon genel anesteziğidir. 1970'li yıllarda R.F.Wallin ve grubu tarafından sentez edilmesine rağmen, ilk kez 1990 yılında Japonya'da klinik onay almıştır (18,23,24).

2.4.1. Fizikokimyasal özellikler: Sevofluran, metilizopropil eter'in florlu türevidir. Flor dışında başka bir halojen içermez (Şekil 1) (24).



Şekil 1. Sevofluranın kimyasal yapısı.

Sevofluranın fizikokimyasal özelliklerinden dolayı; daha rahat ve daha çabuk induksiyon sağlandığı, anestezi derinliğinin kesin ve çabuk olarak ayarlanmasına olanak verdiği ve çok iyi bir uyanma profiline sahip olduğu gösterilmiştir (25). Renksiz, hafif eter kokulu, yanıcı olmayan sıvı haldedir. Kan ve dokuda çözünürlüğü halotandan düşük, desflurandan yüksektir. Kan/gaz partisyon katsayısı 0.59, beyin/kan partisyon katsayısı 1.7'dir (17).

Anestezi devrelerinde kullanılan plastik ve kauçuk için plastik/gaz, kauçuk/gaz partisyon katsayısı diğer inhalasyon ajanları ile kıyaslanınca sıralama; halotan> izofluran> sevofluran> desfluran şeklindedir (26). Sevofluran ve desfluran kauçuk ve plastikte temas ettiklerinde izofluran ve halotana göre daha düşük çözünürlüğe sahiptirler. Bu nedenle anestezi devreleri, anestezi verilimi sırasında bazı ajanlar açığa çıkarırlar ve eliminasyon süresince bu ajanlar tekrar solunan gazlara katkıda bulunurlar. Bununla beraber hiç bir materyal sevofluranla ve diğer daha solübl ajanlarla anestezi akışını etkilemez (19).

Sevofluranın buhar basıncı 20°C'de 170 mmHg'dır. Bu konvansiyonel vaporizatörlerin kullanılmasına olanak verir. Ancak taze gaz girişi 2lt/dk'nın altında olan vaporizatörlerde kullanımı önerilmemektedir. Diğer volatil anestezikler gibi sevofluranın MAK'ı da artan

yaşla, N₂O ve opioid kullanımı ile azalır. Erişkinde MAK değeri %(1,7- 2,05) arasındadır (20,23).

Son yıllarda, anestezi uzmanları, intravenöz induksiyon tekniğinin dezavantajlarını ortadan kaldırmak için inhalasyon induksiyonu tekniklerine ilgi göstermişlerdir. Bu dezavantajlar hipotansiyon, apne, anafilaksi, bilinci açık endişeli hastalarda iv uygulama ve iv kanülasyonla ilgili ağrı duyulması olarak sayılabilir. Sevofluran minimal keskin koku, düşük kan/gaz partiyon katsayısı, düşük MAK ve minimal havayolu irritasyonu gibi birçok yararlı özelliğe sahiptir (27).

Obstetrik vakalarda sevofluran üzerinde sınırlı bilgi vardır. Sevofluran, izofluran'la benzer uterin etkilere sahip görünmektedir ve bu iki ajanın eşit konsantrasyonları (0,5 MAK) karşılaştırıldığında elektif sezeryan operasyonu sırasında maternal veya fetal sonuçlarda fark görülmemiştir (28).

Sevofluran klinik olarak gerekli nöromusküler blok yapar ve öteki anestezi uzmanlarına benzer şekilde nöromusküler blokerleri potansiyalize eder. Duyarlı vakalarda malign hipertermiyi tetikleyebilir (28).

Postoperatif bulantı (%74) ve kusma (%50) hastanın taburcu olmasını geciktiren ve en sık görülen yan etkilerdir. Genel anestezi uzmanlarıyla birlikte N₂O veya opioidlerin kullanılması görülme insidansını artırır. Sevofluran anestezi uzmanlarından derlenme sırasında, propofol veya enfluran ile karşılaştırıldığında antiemetik gereksinimi benzerdir (26).

2.4.2. Metabolizma ve toksisite: Sevofluran metabolizması hemen hemen tümüyle florometoksi karbon üzerinden olur, burada oksidasyon inorganik florür ve hegzofloroizopropanolol'e (HFIP) ayrılan geçici bir ara bileşik oluşturur. HFIP bugüne kadar sevofluranın tanımlanmış tek organik florür metabolitidir (29). HFIP oluştuğu zaman glukuronik asit ile hızlı bir şekilde konjuge olur. Konjugasyondan sonra HFIP, idrarla glukuronil konjugat olarak atılır (26).

Florür, metabolik süreçlerin potent bir inhibitörüdür. Üriner dilüsyon ve konsantrasyon, toksik florür düzeylerinden etkilenmektedir. Henle kulpu'nun medüller kısmında aktif klor transportunu bozduğu düşünülmektedir (30).

Flor toksisitesine bağlı böbrek yetmezliği; poliüri, hipernatremi, hiperozmolarite, BUN ve kreatinin seviyelerinin artması ile karakterizedir (18,30,31).

Metoksifluran ile yaşanan klinik deneyimlere dayanılarak; 50 µmol/L'den fazla serum inorganik florid konsantrasyonlarının nefrotoksisite ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve renal florid konsantrasyonunu etme yeteneğinin bozulması için eşik değeri olduğu ileri sürülmüştür. Gönüllülerde ve hastalarda sevofluran ile yapılan çalışmalarda, 50 µmol/L'den fazla

plazma inorganik florid konsantrasyonlarında (çalışmaya alınan erişkinlerin yaklaşık %7'si) renal toksisiteye ait hiçbir kanıt bulunamamıştır (32). Metoksifluran anestezisi sonrasında gözlenen yüksek idrar çıkışlı yetmezliğin hepatik olarak oluşan florüre değil, intrarenal oluşan florüre bağlı olduğu düşünülmektedir (30).

Sevofluran'ın metabolizması hızlıdır. Florür ve HFIP sevofluran uygulandıktan sonraki birkaç dakika içinde plazmada ortaya çıkar. Pik plazma florür konsantrasyonu hastanın sevoflurana maruz kalma dozuna ve süresine bağlı olmadan (en azından 0,35-0,95 MAK/saat arasında) bir saat içinde ortaya çıkar. Pik plazma florür konsantrasyonu MAK/saat olarak doz ile doğru orantılıdır. İnorganik serum florür konsantrasyonu sevofluran uygulanımı bittikten sonra hızla düşer ve postoperatif birinci günde pik değerinin çok altına iner (33).

Sevofluran %2-5 oranında, karaciğerde P450 2E1 tarafından metabolize edilir, geriye kalan %95'i öncelikle akciğerlerden olmak üzere vücuttan atılır. Florür ise böbrekler tarafında hızla vücuttan uzaklaştırılır (33).

Enfluran anlamlı derecede flor seviyelerini yükseltebilir. Ancak bu durum lipid çözünürlüğünün düşük olmasından dolayı renal toksisiteye yol açmaz. İzofluran oldukça az flor oluşturur. Sevofluran da enfluran gibi yüksek miktarda flor oluşturmasına rağmen enflurana benzer şekilde toksisite görülmez. Desfluran da ise flor konsantrasyonu hiç değişmez (34,35).

Sevofluranın hem nisbeten az çözülmesinin, hem de vücuttan hızla uzaklaştırılmasının, ayrıca böbrekteki sevofluran metabolizması düzeyinin minimal olmasının böbrek fonksiyon bozukluğu olasılığını azalttığı öne sürülmektedir (32,36).

Sevofluranın kauçuk ve plastiklerdeki çözünürlüğü düşüktür. Bu özelliği anestezi devresinde az oranda absorbe edilmesine neden olur. Kimyasal olarak stabil bir molekül olup, güçlü asitler ve ısı ile degradasyon meydana gelmez. Ancak güçlü bazlarla degrade olur (19). Bu nedenle karbondioksit (CO₂)absorbanlarıyla (sodalaym, barolaym) direkt teması sonucu compaund A (pentafluorometoksiizopropanil fluorometil eter-PMFE, C₅H₆F₆O) meydana getirir (19,33,37).

Compaund A'da degradasyonun doza bağlı olduğu ve Compaund A ve Compaund B'nin alkalin hidrolizi sonucu formaldehit meydana geldiği gösterilmiştir (37,38).

2.4.3. Sistemler Üzerine Etkileri

2.4.3.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri: Tüm volatil ajanlar gibi doz bağımlı solunum depresyonu yapar. Sağlıklı hastalarda doz bağımlı olarak tidal volümü düşürür, dakika ventilasyonunu azaltır, CO₂ yanıtını baskılar, buna rağmen solunum hızını artırır.

Solunumu deprese edici etkisi halotandan daha belirgindir (24,39,40). Bronkospazmın düzeltilmesinde etkin olup bronkodilatasyon yapar (17,41).

2.4.3.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri: Kardiyovasküler sistem üzerine depresan etkilidir. Adrenalin varlığında kardiyak aritmileri uyarmaması daha kararlı kardiyak profil çizmesine sebep olur. Doza bağımlı olarak arteriyel kan basıncını azaltır. Koroner kan akımını önemsiz derecede etkiler, koroner çalma sendromuna neden olmaz (24,26).

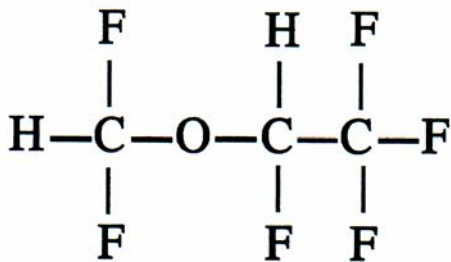
2.4.3.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: İzofluran ve desfluran'a benzer SSS etkilerine sahiptir. Sevofluranın yüksek inspiratuar konsantrasyonlarında (izofluran ile analog olarak) intrakranial basınç yükselir; bununla birlikte 0,5-1 MAK aralığında bu etki minimaldir. Serebral metabolik hızı ve serebral vasküler direnci azaltır. Serebral otonöregülasyon korunur. Konvülsif veya epileptik aktivite yaratmaz. Elektroensafalogram (EEG)'da doza bağımlı değişiklikler yapar (19,24,28).

2.4.3.4. Renal Sistem Üzerine Etkileri: Metoksifluran ve sevofluran, 50 µmol/L'den fazla plazma florür konsantrasyonu oluşturmalarına rağmen aynı nefrotoksik etkiyi göstermemektedir (33). Renal kan akımını etkilemez ve konsantrasyon fonksiyonunu bozmaz (26,34).

2.4.3.5. Hepatik Sistem Üzerine Etkileri: Sevofluranın metaboliti HFIP'nin karaciğer makromoleküllerine affinitesi vardır. Bu immün bir yanıtı başlatabilir. Ancak klinik çalışmalarda hepatik hasar görülmemiştir (26,42).

2.5. DESFLURAN

Tessel tarafından 1960'ların başında sentezlenmiştir. İnhalasyon ajanı üretebilmek için sentezlenen 700 maddeden 653'üncüsüdür. Orjinal adı I.653'tür. I.653 florla tamamen halojenlenmiştir ve kanda çözünür olmadığı düşünülmüştür. Kimyasal sentezindeki zorluklar ve buhar basıncının 1 atmosfere yakın olması I.653'ün gelişimini engellemiştir. Hastanedeki günü birlik cerrahi vakaları artırma çabaları nedeniyle I.653 yeniden incelenmiş ve desfluran adıyla 1992 yılında klinik kullanıma girmiştir (Şekil 2) (43).



Şekil 2. Desfluranın kimyasal yapısı.

Desfluran ($\text{CF}_3\text{-CFH-O-CF}_2\text{H}$) moleküler ağırlığı 168 olan yüksek oranda florillenmiş metiletileter'dir. Desfluranın izoflurandan farkı alfa etil karbonunda klor yerine flor bulunmasıdır (43). Bu değişiklik desfluranın kan gaz çözünürlüğünü N_2O 'e eşit değerlere düşürür. Her ne kadar desfluranın iki optik izomeri varsa da ikisinin de biyolojik aktivitesi eşittir (43,44). Florinizasyonun kullanılması buhar basıncını arttırır. Bir atmosfer basıncı, 23°C sıcaklıkta 680 mm/Hg olması nedeniyle sevofluran, izofluran ve enfluran için kullanılan vaporizatör teknolojisi desfluran için uygun değildir. Desfluran ısıtılarak gaz haline getirilir ve sonra taze gaz akımı ile karıştırılır. Sonuç olarak desfluran vaporizatörleri daha karışık ve daha fazla kontrol mekanizmasına sahip pahalı vaporizatörlerdir (43).

Desfluranın MAK'1 30-60 yaş arası için $6,0\pm 0,09$ olarak belirlenmiştir. Bazı moleküler faktörler inhalasyon ajanının solübilitesini etkiler. Bunlar molekül büyüklüğü, halojenasyon genişliği ve kullanılan halojenleri kapsar. Tam halojenasyon olması veya halojenasyonun olmaması anestezide pek kullanışlı olmayan çok düşük solübilite ile sonuçlanır. Tam halojenasyon potent olmayan bileşikler oluşturur ve halojenasyon olmaması da yetersiz potens ile birlikte patlayıcılıkla sonuçlanır. Benzer olarak küçük ve büyük moleküllerde optimum potens sunamayabilir. Son olarak daha hafif atomlarla yapılan halojenizasyon hem solübilite, hem de potens azaltır. Desfluran ($\text{CF}_2\text{H-O-CFH-CF}_3$) tüm bunlara en güzel örnektir (45).

Metil etil eter iskeleti, makul büyüklüğü ve 2 H'nin eklenmesi ile desflurana uygun potens sağlar. Florillenmesi ile daha düşük solübilite ve patlayıcılık özelliğini kaybetmesi, seçkin kullanım özelliği sunar. Desfluran'da izofluran'dan ($\text{CF}_2\text{H-O-CCIH-CF}_3$) farklı olarak α etil karbonunda klor yerine flor vardır. Desfluran'ı oluşturan bu değişim solübiliteyi 3 kez ve potens 5 kez azaltır. Ayrıca desfluran 3 kat daha fazla buhar basıncı ve 10 kat daha fazla invitro ve invivo degradasyona direnç gösterir (45).

Desfluran oldukça stabil bir bileşiktir. Diğer halojenli anesteziklere göre en az indirgenebilen ajandır. Sadece sodalime ile izofluranın 1/10'u indirgenebilir (45,46). Kuru CO_2 absorban varlığında ve yüksek sıcaklıkta (45°C) izoflurana göre 15 kat daha fazla CO üretir. Yüksek gaz akımı CO_2 absorbanın kurumasına ve CO üretiminin artmasına neden olmakla birlikte, düşük gaz akımında veya kapalı sistem anestezisinde böyle bir etki gösterilmemiştir (47). Bütün soda tuzları, anestezi cihazı 24 saatten fazla kullanıldığında değiştirilmelidir. Günün ilk vakasından en az bir dakika önce anestezi makinesi %100 O_2 ile temizlenmelidir (43).

Eş potent konsantrasyonlarda desfluran ve enfluran diğer anesteziyelere göre daha fazla CO üretir. İzofluran yıkımı ile az miktarda, sevofluran ve halotan ile ihmal edilebilir düzeyde CO oluşur. CO üretimini etkileyen faktörler sıcaklık, absorban kuruluğu, absorban tipi, anestezi seçimi ve anestezi konsantrasyonudur (48).

Desfluran ile anestezi indüksiyonu hızlıdır. Ancak respiratuar irritasyon yaptığı için inhalasyon yoluyla indüksiyon yöntemi yaygın kabul görmemektedir (49). Desfluranın keskin kokusu sekresyon artışı, öksürük ve nefes tutmaya neden olur. Bu durum çocuklarda hipoksemiye neden olabilir. Bu nedenle pediatrik hastalarda inhalasyon yoluyla indüksiyon anesteziinde desfluran önerilmez. Keskin koku desfluranla olan anesteziin devamında problem yaratmaz (43,45).

Anesteziden çıkış sırasında da desfluranın alveolar konsantrasyon düzeyi diğer ajanlardan daha hızlı düşer. İnsanlarda otuz dakikalık anesteziyi takiben, desfluranın kesilmesinden 5 dakika sonra Alveolar konsantrasyon düzeyi anestezi maddenin sonlandırılmasında hemen önceki alveolar konsantrasyonun %12'sine düşer. On dakika sonra bu oran %10, 30 dakika sonra ise %3 olur (50).

2.5.1. Sistemler Üzerine Etkileri

2.5.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri: Desfluran da diğer volatil ajanlar gibi doz bağımlı solunum depresyonu yaparak tidal volümü ve CO₂ yanıt eğrisini baskılar. Solunum hızını artırır, fakat bu artış tidal volümdeki azalmayı karşılamaya yetmediğinden, etki net olarak PaCO₂'de artışa yol açar. 1,5-2 MAK düzeyinde apne görülür (27).

2.5.1.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

2.5.1.2.a. Direkt Etkileri:

Desfluranın kardiyovasküler sistem üzerine etkileri izoflurana benzemektedir. Desfluranın OAB'ı, sistemik vasküler direnci, kardiyak outputu ve miyokardiyal kontraktiletiyi doz bağımlı düşürdüğüne dair genel bir görüş vardır (43,51). Aslında bu değişiklikler aynı MAK'taki izoflurana göre daha azdır. Köpeklerde desfluranın miyokardiyal kan akımını halotan veya izoflurana göre daha iyi sağladığı, fakat 'koroner steal' mekanizması ile kollateral kan akımını %20 azalttığı görülmüştür. Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda desfluranın koroner steal fenomenine yol açıp açmadığı halen tartışmalıdır (45).

2.5.1.2.b. Sempatik Sinir Sistemi Etkileri:

Desfluran konsantrasyonundaki hızlı artışın beyindeki medüller merkezleri direkt olarak etkilemesi de olasıdır. Medüller aktivitedeki artış sempatik aktiviteyi artıracak ve bu da

geçici olarak kardiyovasküler stimülasyona yol açacaktır. Klonidin, fentanil, esmolol, propofol, etomidat ve deksmedetomidine bu yanıtı tam olarak baskılayamaz. Bu yanıtın büyüklüğü göz önüne alınarak taşikardi ve hipertansiyonun istenmediği hasta grubunda desflurandan kaçınılması tavsiye edilmektedir (43).

2.5.1.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: Desfluran doz bağımlı olarak EEG aktivitesini azaltır, genel anestezi düzeylerinde elektriksel sessizliğe neden olur. Anestezinin hiç bir düzeyi diken aktivitelere veya konvülsiv aktiviteye neden olmaz. Desfluran serebral damar direncini azaltır ve serebral kan akımını artırır. Desfluranın 0,8 MAK'a kadar olan konsantrasyonlarında kafa içi basıncı az etkilenir ama daha yüksek konsantrasyonlar kafa içi basıncını arttırabilir (43).

2.5.1.4. Nöromusküler Sistem Üzerine Etkileri: Desfluran nöromusküler fonksiyonları potent olarak baskılar, 1,5 MAK üzerinde Train of Four (TOF) yanıtında azalmaya yol açabilir. Bu, ilacın kavşak öncesi etkisine bağlı olabilir. Desfluran hem depolarizan, hem de nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini artırır. Malign hipertermiye yol açabilir fakat halotana nazaran daha geç görülür (43).

2.5.2. Metabolizma ve toksisite: Desfluranda bulunan karbonflorit bağı, klorillenmiş analogu olan izoflurana nazaran desflurana biyodegradasyona daha dayanıklı kılar. Desflurana uzun süreli maruz kalma sonunda serum ve idrar florid düzeyinde artış olmaz (52). Minimal biodegradasyona uğraması ve çok hızlı eliminasyonu nedeniyle hepatotoksik değildir (43).

2.5.3. Desfluranın kontrendikasyonları: Hipovolemi, malign hipertermiye eğilim, intrakranial hipertansiyon.

2.6. TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ

İnhalasyon anesteziklerinin toksik etkileri, tekrarlanan uygulamalarının sakıncalı olması ortam havasını kirleterek çalışanları etkilemeleri gibi sakıncaları dikkate alınarak, büyük ve uzun süreli cerrahi girişimlerde de ağırlıklı olarak iv anestezi kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu uygulama hipnotik etkinin iv ajanın infüzyon şeklinde verilmesi ile sağlandığı bir dengeli anestezi şekli sayılabilir. Bu yöntem hızlı, kolay, güvenilir bir anestezi sağlarken, genellikle daha ekonomik de olmaktadır. Kümülatif etki üzerinde durulması gereken en önemli konudur. İlacın plazma düzeyi indüksiyon dozundan sonra hızla yükselir, daha sonra dağılım, atılım ve metabolizma sonucu giderek azalır. TİVA'de hedef infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek, belirli bir plazma düzeyi sağlamaktır (53).

TİVA dengeli anestezinin doğal bir uzantısıdır. Yeni iv ilaçlar günümüzde tamamen iv anesteziyle oluşturulabilen ve uzun süreli infüzyonlardan sonra bile hızlı derlenme sağlayabilen, güvenilir anestezi sağlamaktadır. Ayrıca, günümüzde bu ajanların manuel enjeksiyondan daha üstün bir şekilde verilmesine izin veren donanım ve cihazlar bulunmaktadır. Özellikle minimal olarak uyarıcı işlemlerde fentanil türevleri TİVA'nın sıklıkla önemli bir parçasıdır (54).

TİVA'nın bir, iki ve hatta üç simultane infüzyon pompası ve programı ile verilmesindeki karmaşıklık, modern inhalasyon ajan vaporizatörlerindeki basitlikle karşılaştırıldığında bir teknik zorluk olarak görülmektedir. Birçok uzman, eğer yararlar en fazla düzeyde arttırılmak ve dezavantajlar en aza indirilmek isteniyorsa, devamlı infüzyonun TİVA'nın önemli bir parçası olduğunda hemfikirdir. İlaçların infüzyonla verilmesinde pek çok yarar bulunmaktadır (54).

Bazı araştırmacılar ve klinisyenler popülasyon-bazlı veya diğer farmakokinetik verileri, yazılım programlarını, cep hesaplayıcıları kullanımlarını veya ilaç infüzyonu güvenilirliğini arttıran diğer metodları kullanmakta ve tavsiye etmektedirler. Bununla birlikte, TİVA ve ilaç infüzyonları sıklıkla klinik titrasyonla ve ilaç ihtiyaçlarının matematiksel ve/veya bilgisayar-asistanlı hesaplaması olmadan başarılı bir şekilde yapılabilir. İlaç verilmesi ve kullanımının yönetiminde farmakolojik modellerin geliştirilmesinde birçok gelişme olmuştur. Bununla birlikte, ilaç seviyelerinin ve tek tek hastalardaki etkilerinin ölçülmesi ve/veya tahmin edilmesindeki yetersizlik TİVA tekniklerinin yayılmasını engellemeye devam etmektedir (54).

TİVA karşısındaki bir engel de birçok anestezi uygulamasında olduğu gibi fayda/maliyet analizidir. Bu ilaçların büyük maliyetlerini haklı çıkaracak faydaları konusu karmaşık ve her zaman açık değildir. Yeni anestetiklerin potansiyel faydaları daha az ağrı, daha az bulantı ve kusma, daha hızlı derlenme ve hastaneden taburculuğu içerir (54).

TİVA sağlamak için birçok farklı iv ajan birkaç kombinasyonda kullanılabilir. En sık, hipnoz ve amneziyi sağlamak için bir opioid başka bir ilaçla kombine edilir. Propofol-opioid kombinasyonunun uygulandığı TİVA popülerdir (Tablo 4). Örneğin, alfentanil ve propofol'un her ikisi de benzer şekilde kısa etkili ajanlardır ve farmakodinamik olarak mükemmel sinerjizme sahiptirler. Alfentanil zararlı uyarılara yanıtları azaltırken analjezi ve hemodinamik stabiliteyi sağlar. Propofol hipnoz ve amnezi sağlar ve antiemetiktir. Daha büyük sinerjizm iki ajandan daha fazlası, örneğin propofol-alfentanil-midazolam kombine edildiğinde sağlanabilir (54).

Tablo 4. Devamlı infüzyonun opioidlerin anestezide intermittan bolus dozları şeklinde verilmesi karşısındaki potansiyel avantajları.

Azalmış total doz
Artmış hemodinamik stabilite
Azalmış yan etkiler (ör, rijidite)
Ek tedaviye ihtiyaç azalması
Bilincin daha hızlı yerine gelmesi
Daha az respiratuar depresyon ve azalmış antagonist ihtiyacı
İlk postoperatif periyoda daha az ağrı
Kısalması taburcu süresi

Propofolün birçok alternatifi bulunmasına rağmen; farmakokinetik profili, etkisinin kısa süreli olması, antiemetik özellikleri ve hastalarda postoperatif olarak kendini iyi hissetmeyi sağlaması onu popüler hale getirmektedir. Hastanın durumuna, düşünülen cerrahi işleme ve başka isteklere göre opioid eklenebilir (54).

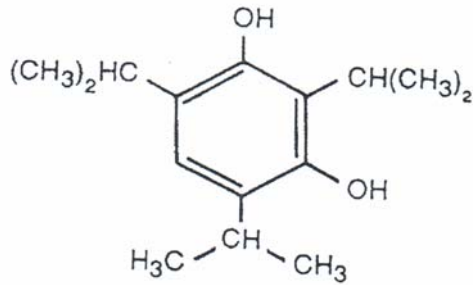
Vuyk ve arkadaşları, propofol ve alfentanil arasında belirgin sinerjizm göstermiş ve kan ilaç konsantrasyonlarında pek çok kombinasyonlar araştırmışlardır. Vuyk ve arkadaşları, bütün modern fentanil türevleri için kompüter modellemeleri oluşturarak yeterli anestezi ve çabuk derlenme için optimal propofol-opioid konsantrasyonlarını tanımlamışlardır. Optimal propofol konsantrasyonları fentanil> alfentanil> sufentanil> remifentanil sıralamasında giderek azalır. Bu sonuçlar biraz sezgiseldir ve opioidlerin yarılanma ömürleri ile paralellik içindedir. Bu sebeple, daha kısa yarılanma ömürlü opioidler anestezi sırasında uzamış opioid etkileri oluşturmadan daha yüksek miktarlarda opioid (ve daha az propofol) verilmesine izin verecektir (55).

Alfentanil-propofol anestezisinden önce premedikasyon uygulanması postoperatif derlenmeyi uzatabilir. İlaç infüzyon cihazları hazırlanmalı ve anestezi indüksiyonundan önce infüzyon başlatılmalıdır. Böylece anestezi yeterli derinliğe ulaşana kadar klinik çabalar havayolu sağlanmasına yönlendirilebilmelidir. Anestezi indüksiyonu bir kas gevşeticinin verilmesiyle kolaylaştırılabilir (54).

İdame infüzyonlarında doz ayarlanması hastanın durumuna ve cerrahi uyarıya göre değişir. İlaç infüzyonları eğer, benzer fakat dengeli bir anestezik ajana N₂O eklenmişse anestezi bitiminden 10-20 dakika önce sonlandırılmalıdır. Başka durumlarda da, hastanın beklenen uyanmasından 5-10 dakika önce propofol infüzyonları sonlandırılmalıdır.

Daha önceden de tanımlandığı gibi, TİVA için birçok ajan kullanılabilir. Midazolam-opioid kombinasyonları da tam bir anestezi sağlayabilir. Bununla birlikte midazolam-alfentanil ile TİVA, flumazenil kullanıldığında bile rezidüel benzodiazepin aktivasyonlarının ters etkileri sebebi ile propofol-alfentanil ile TİVA ile karşılaştırılabilecek seviyede bulunmamıştır. Başka bir taraftan da, major (kardiyak) ve/veya uzun operasyonlar için TİVA etkili bir şekilde, midazolam-sufentanil veya midazolam-fentanil ile sağlanabilir. Sufentanil ve midazolam ile TİVA ayrıca malign hipertermi kuşkusu olan hastalarda veya feokromasitoma rezeksiyonları için kullanılabilir. İnhalasyon ajanlarının dağılımının kuşkulu olduğu durumlarda TİVA teknikleri özellikle kullanışlıdır. Örnekler; belirgin V/Q anormallikleri olan veya tek akciğer ventilasyonu gereken hastalarla birlikte, jet ventilasyon gibi özel ventilasyon tekniklerine ihtiyaç duyan hastaları içerir. Sonuç olarak, dengeli anestezinin hedeflerini akılda tutarak, modern opioid ve diğer ilaçları kombine ederek, infüzyon pompaları kullanarak, farmakokinetik konusundaki bilgilerimizi artırarak klinisyenler değişik TİVA tekniklerini başarılı bir şekilde uygulayabilirler (54).

2.7. PROPOFOL



Şekil 3. Propofolün kimyasal yapısı.

1970'li yıllarda James ve Glen tarafından derivelerinin hipnotik özellikleri araştırılırken bulunmuştur. Kimyasal olarak 2,6 diisopropofol'dür. Klinikte ilk çalışma 1977'de Kay ve Rolly tarafından yapılmış ve yayınlanmıştır (Şekil 3).

2.7.1. Fizikokimyasal özellikler: Alkil fenol grubundandır (56). Oda ısısında yağ formunda olduğundan suda çözünmez, lipide çözünürlüğü yüksektir. Emülsiyon formülasyonunda %1 propofol, %10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 saflaştırılmış yumurta fosfatidi vardır. Molekül ağırlığı 178, pH'sı 7, oktonol/su partiyon katsayısı 3,7, sudaki

pKa'sı 11 dir. Oda ısısında stabildir. Propofol enjeksiyonu ile ağrı oluşabilir. El sırtındaki venlerin tercih edilmeyerek daha geniş venlerin kullanılması, enjeksiyon öncesinde lidokain uygulanması veya propofol solüsyonuna lidokain eklenmesi ile bu ağrı önlenbilir (57).

2.7.2. Metabolizma: Karaciğerde hızlı bir şekilde glukuronid ve sülfatlarla konjuge edilir. Oluşan inaktif metabolitler suda çözünebildiğinden idrarla atılırlar. Değişmeden idrarla atılan miktar %1 iken, feçesle atılan %2' dir. Propofolün klirensi karaciğer kan akımını aştığı için karaciğer dışında bir yıkım merkezi olduğu düşünülmektedir (57,58). Renal ve hepatik disfonksiyonlu hastalarda propofolün farmakokinetik parametrelerinde anlamlı değişiklikler saptanmadığından, her iki grup hastada kullanılabilir (57).

2.7.3. Farmakokinetiği: Farklı dozların ve sürekli infüzyonun farmakokinetiği pek çok kişi tarafından araştırılmıştır. Tek bolus enjeksiyonu takiben kan propofol düzeyleri redistribüsyon ve eliminasyon nedeni ile hızla düşer. Araştırmacılar hem ikili hem de üçlü kompartman modelinin olduğunu savunmuşlardır. Başlangıç distirübüsyon yarılanma ömrü 2-8 dakikadır. Üç kompartman modelinde ise redistribüsyon hızı 30-60 dakika, eliminasyon yarı ömrü 4-7 saattir. Eliminasyon yarı ömrünün bu uzunluğu propofolün sınırlı perfüzyonu olan derin kompartmanları olduğunu ve santral kompartmana geri dönüşü yavaşlattığını gösterir. Bu durum uzun süren infüzyonların birikimine yol açtığı ve hızlı derlenmeyi engelleyeceğinden önemlidir. Santral kompartmanlardaki distirübüsyon volümü ise 150-700 L'dir. Propofolün klirensi oldukça yüksek olup 1,5-2,1 L/dakikadır ve karaciğer kan akımından yüksektir (59).

Propofolün farmakokinetiğini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar yaş, cins, ağırlık, önceden var olan hastalıklar ve premedikasyondur. Kadınlarda dağılım hacmi ve klirens daha yüksek iken, eliminasyon yarı ömrü erkeklere eşittir. Yaşlılarda propofolün klirens hızı önemli ölçüde azalmıştır fakat distirübüsyon volümü de azalmış olduğundan, 50 yaş ve üzeri hastalarda propofolün indüksiyon dozunun ve idame infüzyon hızının azaltılması önerilmektedir. Çocuklarda santral kompartman volümü %50 oranında ve klirens ise %25 oranında artmış olduğundan, çocuklarda gereken infüzyon dozu daha yüksektir (60).

Karaciğer hastalarında eliminasyon yarı ömrü hafifçe uzarken klirens aynıdır (58). Renal yetmezlikte propofolün kinetiği etkilenmez. Alfentanil propofolün kinetiğini etkilemezken, fentanil klirensini azaltır.

2.7.4. Farmakodinamiği: Barbütüratların aksine antianaljezik değildir, ancak analjezik etkisinin de olduğu ispat edilememiştir. 2,5 mg/kg dozunu takiben kol beyin dolaşım

zamanında, yaklaşık 30 saniye içinde hastalar bilinçlerini kaybeder. Hipnozün süresi doza bağlıdır, 2-2,5 mg/kg sonrası 5-10 dakika sürer.

Normal veya artmış kafa içi basıncı olan hastalarda intrakranial basıncı azaltır. Önceden küçük doz opioid verilmesi, endotrakeal entübasyonun neden olacağı kafa içi basınç artışını önler. İnfüzyon sırasında CO₂'e cevap olarak oluşan normal serebral aktiviteler devam eder. Serebral metabolik oksijen tüketimini azaltır.

2.7.5. Sistemler Üzerine Etkileri

2.7.5.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri: İndüksiyondan sonra görülen apnenin insidansı ve süresi doza, enjeksiyon hızına ve yapılan premedikasyona bağlıdır. %13-83 oranında apne görülür. Premedikasyonda ve entübasyon öncesi opioid verilmesi genelde 30 saniye kadar süren apnenin süresini 50-60 saniye kadar uzatabilir. Uzun apne insidansı diğer indüksiyon ajanlarına oranla daha fazladır. Apne tidal volümde %40 azalma ve solunum hızında %20 artma ile beraberdir. İnfüzyon sırasında PaO₂'de önemli değişiklik olmazken CO₂'e solunumsal yanıt azalır. Opioidle beraber kullanılıyorsa klinik olarak: End Tidal Karbondioksit (ETCO₂)'de ki artış daha belirgindir, izlemesi gerekir (60).

2.7.5.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri: Bu sistemdeki en önemli etkisi indüksiyon sırasında arteriyel kan basıncını düşürmesidir. American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II hastalarda 2,5 mg/kg'lık indüksiyon dozu ile sistolik arter basıncı %15-40 azalırken, diastolik arter basıncı ve ortalama arter basıncı (OAB) da düşer. Kardiyak output ve kardiyak indeks %15, stroke bolüm indeksi %20, sistemik vasküler rezistans %15 azalır. Kalp kapağı hastalığı olanlarda preload ve afterload düşüşüne bağlı olarak pulmoner kapiller wedge basıncı düşer. Kalp atım hızında (KAH) değişme olmaz (60). Kan basıncında düşmeye rağmen kalp hızının değişmemesi santral sempatolitik ve vagolitik mekanizmalar nedeniyledir. Endotrakeal entübasyon nedeniyle sistemik vasküler rezistans arttığından kan basınçları başlangıç noktasına çıkar. İdame infüzyon sırasında ise sistolik arter basıncı indüksiyon öncesi düzeylere göre %20-30 düşüktür. İnfüzyon sırasında miyokardiyal kan akımı ve oksijen tüketimi oranı değişmez.

2.7.5.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: Propofol serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı azaltır. İntrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda serebral perfüzyon basıncında ciddi azalmalara neden olabilir. Tiyopental'e benzer olarak akut iskemide serebral protektif etkiye sahiptir. Antikonvülzan etkisi yoktur. İntraoküler basıncı

%30-40 oranında azaltır. Subhipnotik dozlarda antiemetik etkilidir. Postoperatif bulantının önlenmesinde 10 mg'lık bolus doz uygulaması başarılı sonuç vermiştir. İndüksiyona nadiren kas seğirmesi, spontan hareket veya hıçkırık gibi eksitatör fenomenler eşlik eder (57).

Propofol nondepolarizan veya depolarizan nöromuskuler bolker ilaçların etkisini güçlendirmez. Malign hipertermide tercih edilecek anestezi ajanı olabilir (61).

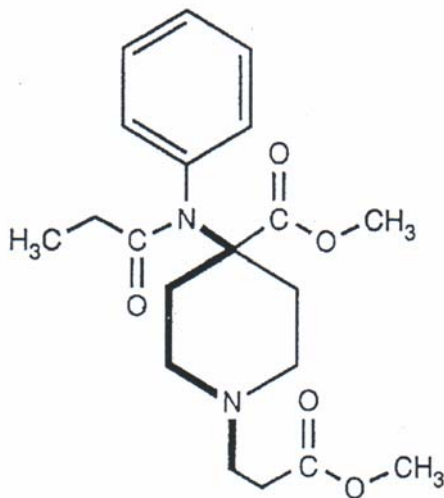
2.7.5.4. Diğer Etkileri: Malign hipertermiyi tetiklemez, histamin salınımına yol açmaz. Mutajenik-teratojenik etkisi hayvanlarda gösterilememiştir. Anne sütüne geçişi azdır. İntrensek antiemetik etkinliği vardır. Tiyopental ile karşılaştırıldığında, depolarizan veya nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini arttırmadığı görülmüştür (62).

2.7.6. Kullanıldığı Yerler: Anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyon amacıyla kullanılır. Derlenmesi oldukça hızlıdır.

2.7.7. Yan Etkileri: Enjeksiyon yerinde ağrı, miyoklonus, nadir olarak da tromboflebit bildirilmiştir.

2.8. REMİFENTANİL

Remifentanil bir piperidin türevidir, propanoik asit, metil esterdir. (Şekil 4). Klinik kullanımı 1996 yılında onaylanmıştır (63).



Şekil 4: Remifentanilin kimyasal yapısı.

2.8.1. Fizikokimyasal özellikler: Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklindedir. Uygulamadan önce hazırlanması ve 25 veya 50 µg/ml'lik çözeltiye sulandırılması gerekir. Hazırlandıktan sonra pH'sı 3 olur. Ve PKa 7,7'dir. Kendiliğinden yıkılmakla beraber pH 4'ün altında 24 saat süreyle kararlı kalır (64).

Oktanöl su/partisyon katsayısı pH 7,4'de 17,9'dur. Bu remifentanilin yağda yüksek oranda çözüldüğünü ifade eder (64). Plazma proteinlerine (özellikle α asit glikoproteinlerine) %92 oranında bağlanır.

Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin µ reseptörlerine afinitesinin güçlü, κ ve δ reseptörlerine afinitesinin ise zayıf olduğunu göstermiştir (65).

Naloksan, remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder.

2.8.2. Metabolizma: Remifentanil iki şekilde metabolize olur. Minör metaboliti N-dealkilasyon yolu ile oluşan G1-94219'dur. Major metaboliti ise nonspesifik plazma ve doku esterazları tarafından ekstrahepatik hidrolize edilerek oluşan karboksilik asit metaboliti remifentanil asittir (G1-90291) (66).

Major metabolik ürün olan G1-90291, remifentanilden 1/2000 - 1/4000 oranında daha etkilidir. Spesifik plazma esterazları tarafından hidrolize olmadıklarından bütirikolinesteraz (psödokolinesteraz) aktivitesinin azaldığı durumlarda doz ayarlaması gerekmez. Aynı şekilde, remifentanil, süksinilkolin veya esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını veya süresini değiştirmemektedir (67).

Remifentanilin etkisi hızlı başlamaktadır, dağılım hacmi küçüktür, yeniden dağılımı hızlı ve terminal eliminasyon yarı ömrü 8-20 dakikadır. Remifentanilin hızlı etki gösterdiği, plazma ile etkide bulunduğu kompartman arasındaki dengelenme yarı ömrünün ($t_{1/2 k_{e0}} = 1-1,5$ dk) kısalığından bellidir. Bu kısa $t_{1/2 k_{e0}}$, hızlı yeniden dağılımla birlikte bolus uygulamadan sonra etkinin doruğa erişme süresinin 1,5 dakika olmasına yol açmaktadır.

Koşullara duyarlı yarılanma ömrü (context- sensitivite half time) ajanların belli bir süre kararlı durum konsantrasyonu oluşturacak ve sürdürecektir bir infüzyon şeması tasarlandıktan sonra plazma ilaç konsantrasyonu %50 azalması için gereken süreyi tanımlar.

Dolayısıyla koşullara duyarlı yarılanma ömrü ile, hem eliminasyonun hem de yeniden dağılımının ilaç konsantrasyonunun azalma hızı üzerindeki etkileri hesaba katılmaktadır. Yeniden dağılımın azalma hızına etkisi infüzyon süresine bağlıdır.

Remifentanil için $T_{1/2}$ context infüzyon süresinden bağımsız olarak 3-5 dakika ve yine infüzyon süresinden bağımsız olarak ilaç konsantrasyonunun %80 azalması için geçen süre 15 dakikadan daha azdır. Bu da infüzyon durdurulduğunda etkisinin hızla kaybolmasıyla

sonuçlanır (64, 67). Terminal yarılanma ömrü 8,8-40 dakika iken, toplam klirensi 40-60 mL/dk/kg (2,2-3,8 L/ dk'dır.) (64,67).

2.8.3. Sistemler Üzerine Etkileri

2.8.3.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri: Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri diğer μ grubu opioid ilaçlarla benzerdir. Doza bağımlı olarak kalp atım hızını, kan basıncını ve kardiyak outputu düşürürler. Remifentanil arter kan basıncında ve KAH'nda %20 düşüş yapar ve bu histamin salınımı ile ilişki değildir. Bu etkilerin santral olarak vagal sinir aktivitesinin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak remifentanil ile yapılan çalışmalarda 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık dozlara kadar sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olduğu saptanmıştır. Remifentanil 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ve altında dozlarında histamin salınımına yol açmaz (68).

2.8.3.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri: Diğer opioidler gibi remifentanil de doza bağlı solunum depresyonuna yol açmaktadır. Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesinin yalnızca doza değil, yaş, genel tıbbi durum, ağrı olması ve başka uyarılar gibi çok sayıda etkene bağlı olduğu açıktır. Solunum depresyonu ilacın özelliklerinden dolayı kısa sürelidir (69).

2.8.3.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: Remifentanil EEG' de doza bağlı bir baskılanmaya neden olur. İnsanlarda remifentanil infüzyonu sırasında konvülsiyon bildirilmemiştir. Merkezi kan akımı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerinde etkileri diğer μ reseptör agonistlerine benzer. Kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır. Diğer opioidler gibi remifentanil de kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. 1 dakikada verilen 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ altındaki dozların rijiditeye yol açtığı bildirilmemiştir (70).

2.8.4. Yan Etkileri: Remifentanilin yan etkileri doza ve veriliş hızına bağlı olarak bradikardi, hipotansiyon, solunum depresyonu, kas rijiditesi, bulantı ve kusma sayılabilir.

Piperidin sınıfındaki diğer opioidler gibi remifentanil de plasentadan kolayca geçer.

Formülünde glisin bulundurduğundan epidural yolla uygulanmamaktadır. Çünkü glisin farelerde yapılan çalışmalarda intratekal verildiğinde geri dönüşümlü olarak motor zayıflığa neden olan bir nörotransmitter gibi davranmaktadır. İnsanlardaki çalışmalar sadece intravenöz yolla yapılmıştır. (63).

Remifentanil anestezi indüksiyon ve idamesinde lokal ya da rejyonel anestezi uygulamalarında, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır.

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, elektif girişim planlanan, ASA I-II risk grubuna giren, en az sekiz yıl eğitim görmüş, 20-60 yaş grubunda, 60 hastada, desfluran, sevofluran ve propofol anestezilerinin erken postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkilerini karşılaştırmak amacı ile gerçekleştirildi. Her hasta konu hakkında bilgilendirilerek yazılı onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

SSS ve kognitif fonksiyonları etkileyen nörolojik veya psikiyatrik bir hastalığı olan, SSS'ini etkileyen herhangi bir ilaç kullanan, haftada iki veya daha fazla düzenli alkol alan veya herhangi bir madde bağımlılığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Hastalara kognitif fonksiyonların etkilenmemesi için premedikasyon verilmedi. Operasyondan bir gün önce TDT, DSST, MMST yapılarak, hastaların normal kognitif fonksiyon düzeyleri tespit edildi. Operasyon odasına alınan hastalara 16 veya 18 gauge kanülle periferik damar yolu açıldı ve anestezi indüksiyonuna kadar 500 cc % 0,9 NaCl solüsyonu verildi. Elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve non invaziv arteriyel basınç monitörizasyonu (Datex-Ohmeda S/5 ADU, SWEDEN) uygulandı. İndüksiyon öncesi, sonrası ve operasyon sonlanana kadar her 15 dakikada bir OAB, KAH, SpO₂, ETCO₂, end-tidal volatil anestezi ajan konsantrasyonları ölçüldü (Datex, Capnomac® SWEDEN) ve kaydedildi.

Operasyon süresince OAB ve KAH değerlerinin, bazal değerinin \pm %20 sınırında tutulacak şekilde anestezi ve analjezik gereksinimi ayarlandı. Hastanın OAB değerindeki %20'lik artış ve/veya KAH'nın > 90 atım/dakika olması yüzeysel anestezi kabul edilerek remifentanil (Ultiva™ GlaxoSmithKline) dozu %25 artırıldı. OAB değerinde %20 azalma ve /veya KAH'nın < 50 atım/dakika olması ise derin anestezi olarak kabul edilerek remifentanil dozu %25 azaltıldı. Remifentanil dozunun azaltılması yetmediğinde kullanılan genel anestezi ajan dozu azaltıldı. Buna rağmen 2 dakika süre ile devam eden bradikardi varlığında atropin, hipotansiyon varlığında efedrin kullanıldı.

Operasyon odasına alınan hastalara indüksiyon öncesinde, %100 O₂ ile 5 dakika preoksijenasyon uygulandı.

I. Gruptaki hastalara anestezi indüksiyonu amacı ile intravenöz yoldan 0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu başlandı ve 2-3 mg/kg propofol (Propofol® Fresenius Kabi) verildi. Spontan solunum kaybolunca kas gevşemesi için 0,5 mg/kg dozunda atrakuryum (Tracrium® GlaxoSmithKline) uygulandı ve 3 dakika sonra hasta orotrakeal yolla entübe

edilerek mekanik ventilasyon desteğine (Datex-Ohmeda S/5TM Anestezi Cihazı ile) alındı. Anestezi idamesi %50 O₂ + %50 N₂O ile birlikte 0,5-1 MAK desfluran ve 0,25-0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. 6-8 mL/kg tidal volüm ve 10-14 /dakika solunum sayısı ile ventilasyon sağlandı.

II. Gruptaki hastalara anestezi indüksiyonu amacı ile intravenöz yoldan 0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu başlandı ve 2-3 mg/kg propofol verildi. Spontan solunum kaybolunca 0,5 mg/kg atrakuryum uygulandı ve 3 dakika sonra hasta orotrakeal yolla entübe edilerek mekanik ventilasyon desteğine alındı. Anestezi idamesi %50 O₂ + %50 N₂O ile birlikte 0,5 -1 MAK sevofluran ve 0,25-0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. ETCO₂ değeri 30-35 mmHg olacak şekilde ventilasyon sağlandı.

III. Gruptaki hastalara anestezi indüksiyonu amacı ile intravenöz yoldan 0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu başlandı ve 2-3 mg/kg propofol verildi. Spontan solunum kaybolunca 0,5 mg/kg atrakuryum uygulandı ve 3 dakika sonra hasta orotrakeal yolla entübe edilerek mekanik ventilasyon desteğine alındı. ETCO₂ 30-35 mmHg olacak şekilde, 6-8 mL/kg tidal volüm ve 10-14 /dk solunum sayısı ile ventilasyon sağlandı. Anestezi idamesi %50 O₂ + %50 N₂O ile birlikte 4 mg/kg/h propofol infüzyonu ve 0.25-0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Propofol ve remifentanil infüzyonları için ikinci bir damar yolu açıldı. Total intravenöz anestezi için Perfüsör Compact S, Braun-Germany cihazı kullanıldı.

Operasyonun sonlanmasına yakın cilt kapatılmaya başlandığında N₂O, genel anestezi ajan ve cilt tamamen kapatıldığında remifentanil infüzyonu sonlandırıldı. Nöromusküler bloğun 0,01 mg/kg atropin ve 0,03 mg/kg neostigmin ile antagonizasyonunu takiben, spontan solunumları yeterli düzeye ulaştığında hastalar ekstübe edildi. Her 3 gruptaki hastaya postoperatif analjezi amacı ile bir kontraendikasyonu yoksa tramadol HCl (Contramal ® Abdi İbrahim) 1 mg/kg intravenöz olarak uygulandı.

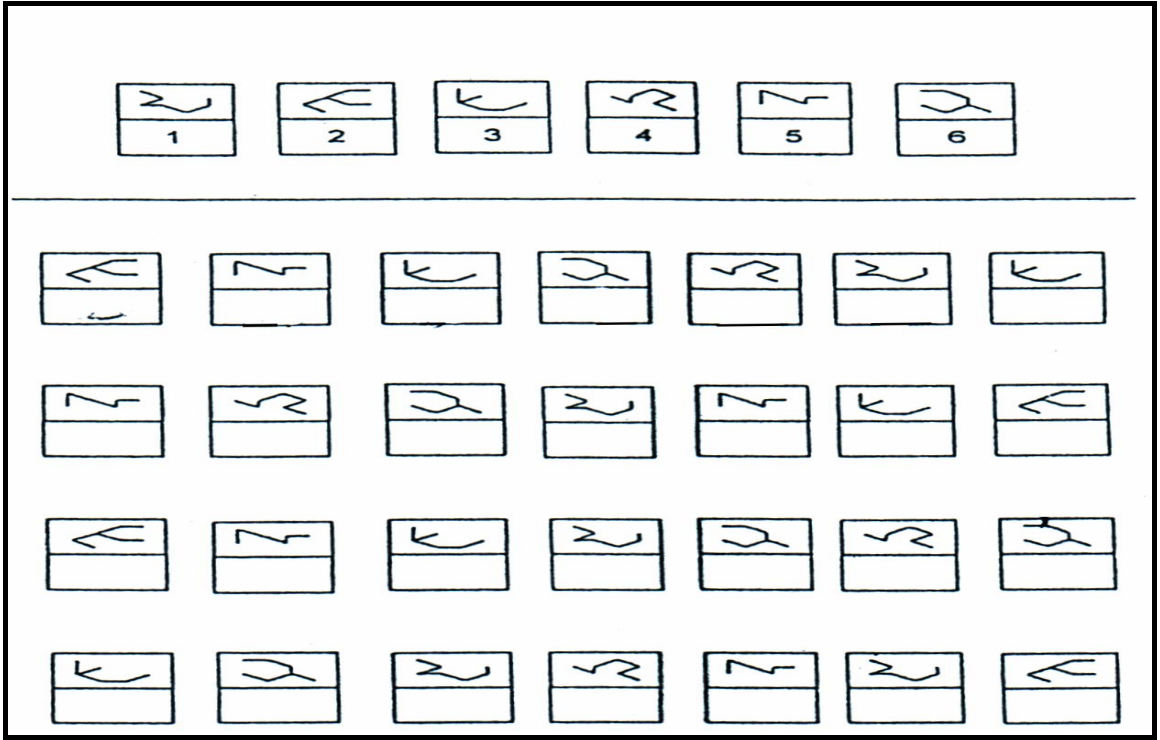
Ekstübasyon zamanı, spontan göz açma zamanı, ekstübasyon sonrası 2. ve 5. dakikalardaki Aldrete Derlenme Skorları (Tablo 5) (12) kaydedildi. Aldrete Derlenme Skoru 8 olduğunda hastalar postoperatif bakım odasına alındı. Anestezi derlenmesinden 15, 60, 120 dakika sonra , DSST (Şekil 5) (71) ve TDT (Şekil 6) (72) ile; postoperatif 120 dakika sonra MMST testi (Tablo 6) (73) ile kognitif fonksiyonlar değerlendirildi. Herhangi bir yan etki açısından hastalar takip edildi.

Veriler SPSS 16,0 paket programına girildi. Tanımlayıcı istatistikler tablo ve grafikler yardımıyla gösterildi. Gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı. Gruplar arası farklılık açısından parametrelerin ikili karşılaştırması Post-Hoc

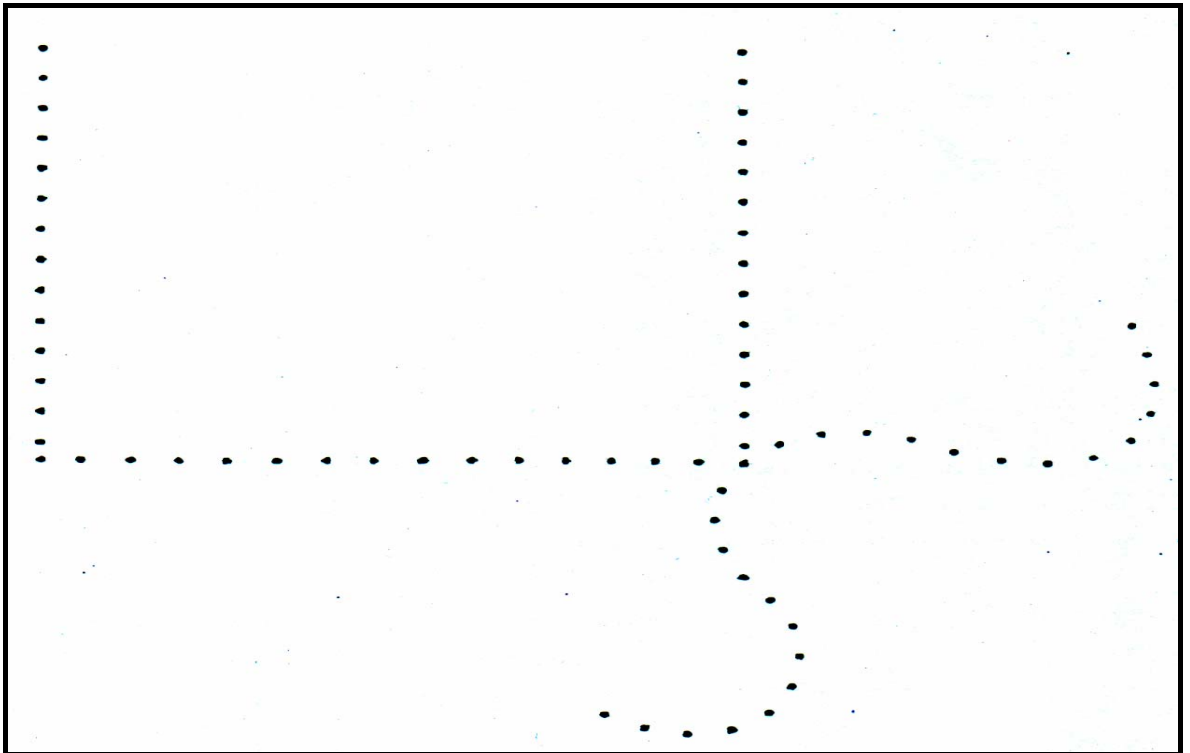
Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. Cinsiyet ve ASA gruplar arasında Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Grup içi tekrarlı ölçümler Friedman testi ile yapıldı. Anlamlı çıkanlar Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Signed Ranks testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alındı.

Tablo 5. Aldrete derlenme skoru.

Bilinç	Tamamen uyanık ve oriyente (isim, yer, gün)	2 puan
	Seslenmekle uyandırılabilir	1 puan
	Yanıtsız	0 puan
Aktivite	Dört ekstremitisini hareket ettirebilir	2puan
	İki ekstremitisini hareket ettirebilir	1 puan
	Ekstremitelerini hareket ettiremez	0 puan
Solunum	Derin solunum yapar ve rahatça öksürür	2 puan
	Dispne, sınırlı solunum veya takipne	1 puan
	Apneik veya mekanik ventilasyonda	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı preanestezi düzeyin \pm %20'si	2 puan
	Kan basıncı preanestezi düzeyin \pm % 20-49'u	1 puan
	Kan basıncı preanestezi düzeyin \pm %50'si	0 puan
Oksijen Saturasyonu	Oda havasında $SpO_2 > 92$	2 puan
	Ek oksijen desteği ile $SpO_2 > 90$	1 puan
	Ek oksijen desteği ile $SpO_2 < 92$	0 puan



Şekil 5. "Digit Symbol Substitution" Testi.



Şekil 6. "Trieger Dot" Testi.

Tablo 6. Mini Mental State Test

Sorular	Puan
1. Hangi yıl içindeyiz?	1
2. Hangi mevsimdeyiz?	1
3. Hangi aydayız?	1
4. Bu gün ayın kaçı?	1
5. Hangi gündeyiz?	1
6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	1
7. Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	1
8. Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	1
9. Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	1
10. Şu an bu binada kaçınca kattasınız?	1
11. Size söyleyeceğim 3 ismi tekrarlayınız (masa, bayrak, elbise)	3
12. 100'den geriye doğru 7 çıkararak gidin	5
13. Biraz önce söylenen 3 kelimeyi hatırlıyormusunuz?	3
14. Bu nesnelere ismi nedir? (saat, kalem vb.)	2
15. Cümleyi tekrarlayın (eğer ve fakat istemiyorum)	1
16. Masadaki kağıdı alıp, iki elinizle ikiye katlayıp yerine koyun	3
17. Size bir cümle vereceğim, okuyun ve yazıda söyleneni yapın	1
18. Size vereceğim kağıda anlamlı bir cümle yazın	1
19. Size göstereceğim şekli çizin	1
(biri diğerinin içinde eşkenar dörtgen Eğitimsizler için üçgen içinde daire)	
Toplam	30

4. BULGULAR

Genel anestezi altında elektif cerrahi girişim planlanan ASAI-II risk grubunda 60 olgu çalışmaya dahil edildi. Kullanılan anestezi ajanına göre desfluran grubu (grup I = 20 olgu), sevofluran grubu (grup II = 20 olgu) ve propofol grubu (grup III = 20 olgu) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Her üç grupta da yaş, ağırlık, cinsiyet, operasyon ve anestezi süreleri benzerdi ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların demografik verileri.

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Yaş (yıl)	30,6 ± 9,9	31,7 ± 11,1	38,3 ± 10,9
Ağırlık (kg)	69,7 ± 8,6	69,6 ± 12,0	72,8 ± 12,7
Cinsiyet (Kadın/ Erkek)	8/12	10/10	8/12
Operasyon Süresi (dk)	74,6 ± 23,0	74,1 ± 21,6	73,6 ± 25,2
Anestezi Süresi (dk)	91,9 ± 20,2	86,7 ± 21,8	82,7 ± 25,5

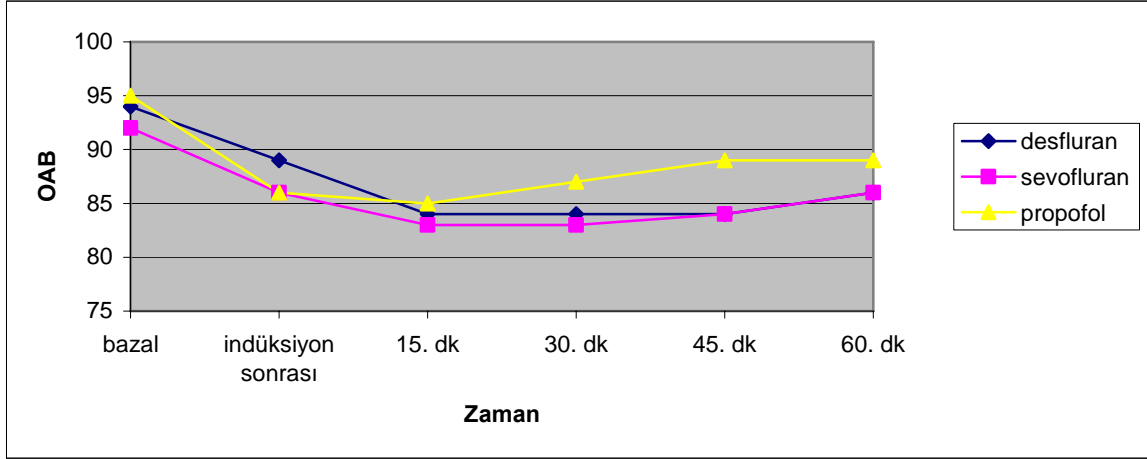
Her üç grubun total remifentanil dozu istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p > 0,05$). Desfluran grubunda ortalama E_T desfluran dozu $2,38 \pm 0,51$; sevofluran grubunda ortalama E_T sevofluran dozu $0,95 \pm 0,17$; propofol grubunda total propofol dozu $341,9 \pm 137,3$ mg olarak tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Toplam ilaç dozları.

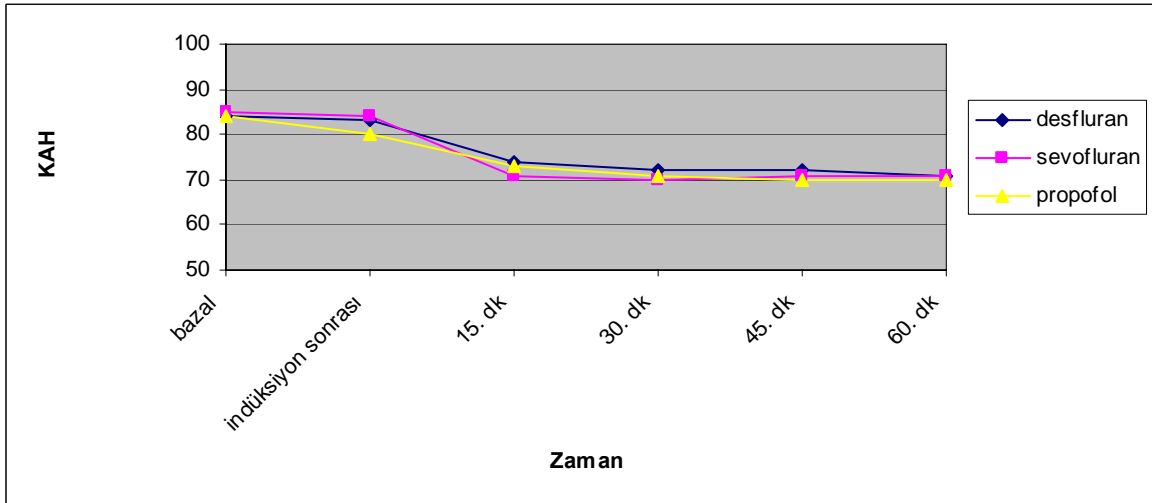
	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
	(min – maks)	(min – maks)	(min – maks)
Total remifentanil (μg)	1199,3 ± 276,7 (748-1640)	1231,6 ± 299,0 (750-1825)	1229,6 ± 531,4 (610-2200)
Ortalama E_T desfluran (%)	2,38 ± 0,51	-	-
Ortalama E_T sevofluran (%)	-	0,95 ± 0,17	-
Total infüze edilen propofol (mg)	-	-	341,9 ± 137,3 (180-640)

Çalışmaya alınan hasta gruplarında hemodinamik açıdan benzer özellikler ve stabil bir seyir (bazal değerlere göre \pm %20'yi aşmayan) tespit edildi. Hemodinamik parametrelerin ilk 60 dakikası istatistiksel olarak değerlendirmeye alındı. Her üç grupta da benzer şekilde OAB anestezi indüksiyonundan sonra düşme gösterdi. KAH ve OAB 15 dakika ara ile yapılan ölçümlerde üç grupta da istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$). (Grafik 1, Grafik 2).

Grafik 1. Gruplar arası OAB değerlerinin zaman içindeki değişimi.



Grafik 2. Gruplar arası KAH değerlerinin zaman içindeki değişimi.



Ekstübasyon ve göz açma süresi açısından desfluran ve sevofluran grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Desfluran ve propofol grupları karşılaştırıldığında ekstübasyon süresi açısından fark gözlenmezken ($p > 0,05$), göz açma süresinin desfluran grubunda daha uzun olduğu saptandı ($p < 0,05$). Sevofluran ve propofol grupları karşılaştırıldığında ekstübasyon ve göz açma süresinin sevofluran grubunda daha

uzun olduğu saptandı ($p < 0,05$). Her üç grubun operasyon sonrası 2 ve 5. dakikalardaki Aldrete Derlenme Skorları istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Postoperatif değerlendirme.

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Ekstübasyon süresi (dk)	6,5 ± 3,8	6,6 ± 2,9	4,3 ± 2,4 †
Göz açma süresi (dk)	7,9 ± 4,3	7,9 ± 3,0	4,7 ± 3,0 * †
2, dk Aldrete skoru	9,5 ± 0,5	9,3 ± 0,6	9,6 ± 0,4
5, dk Aldrete skoru	9,9 ± 0,3	9,9 ± 0,2	9,5 ± 3,8

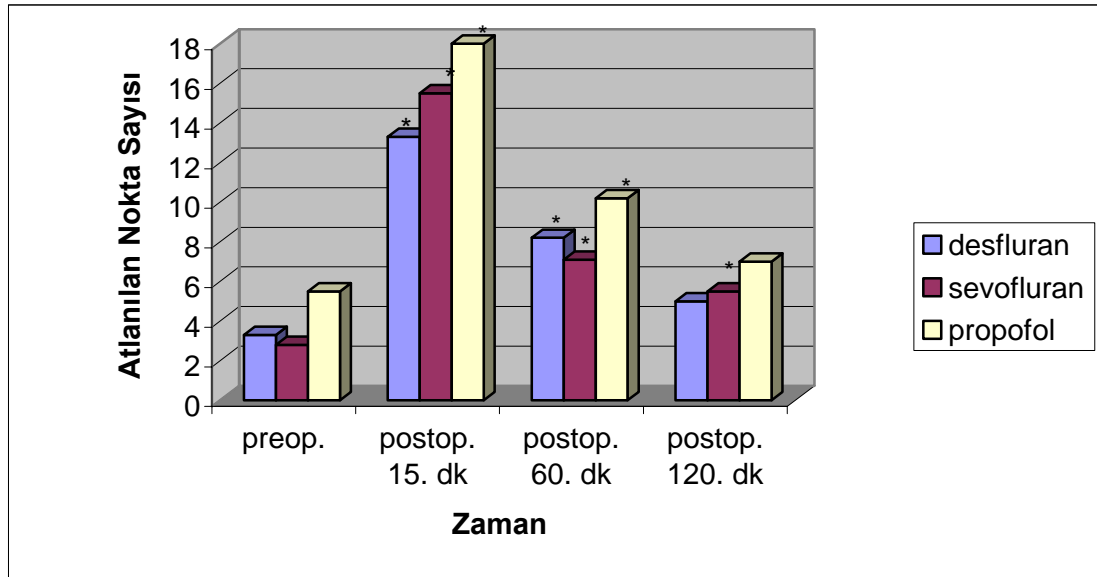
* $p < 0,05$, Grup I ile karşılaştırıldığında.

† $p < 0,05$, Grup II ile karşılaştırıldığında.

TDT' de hastalardan noktalardan oluşmuş bir şekli noktaların üzerinden geçerek çizmeleri istenmiş ve atlanılan nokta sayıları kaydedilmişti. Postoperatif 15. ve 60. dakikada her üç grupta atlanılan nokta sayısı preoperatif değerlere göre yüksekti ($p < 0,05$). Postoperatif 120. dakikada atlanılan nokta sayısı giderek düşmekle birlikte, desfluran ve propofol gruplarında preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak fark yok iken ($p > 0,05$), sevofluran grubunda hala preoperatif değerlerden yüksekti ($p < 0,05$). Her üç gruba ait test sonuçları istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$) (Grafik 3, Tablo 10).

DSST' de hastalardan karışık olarak dizilmiş şekilleri rakamlarla eşleştirmeleri istenmiş ve bir dakika içinde doğru olarak eşleştirdikleri şekil sayısı kaydedilmişti. Postoperatif 15. dakikada doğru eşleştirilen şekil sayısı preoperatif değerlerden düşüktü ($p < 0,05$). Postoperatif 60. dakikada doğru eşleştirilen şekil sayısı preoperatif değerlerden istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0,05$). Postoperatif 120. dakikada ise desfluran grubunda hastalar preoperatif değerlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla sayıda şekli doğru olarak eşleştirmişlerdi ($p < 0,05$). Diğer iki grupta preoperatif değerlere göre anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Her üç gruba ait test sonuçları istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$) (Grafik 4, Tablo 11).

Grafik 3. TDT sonuçları.



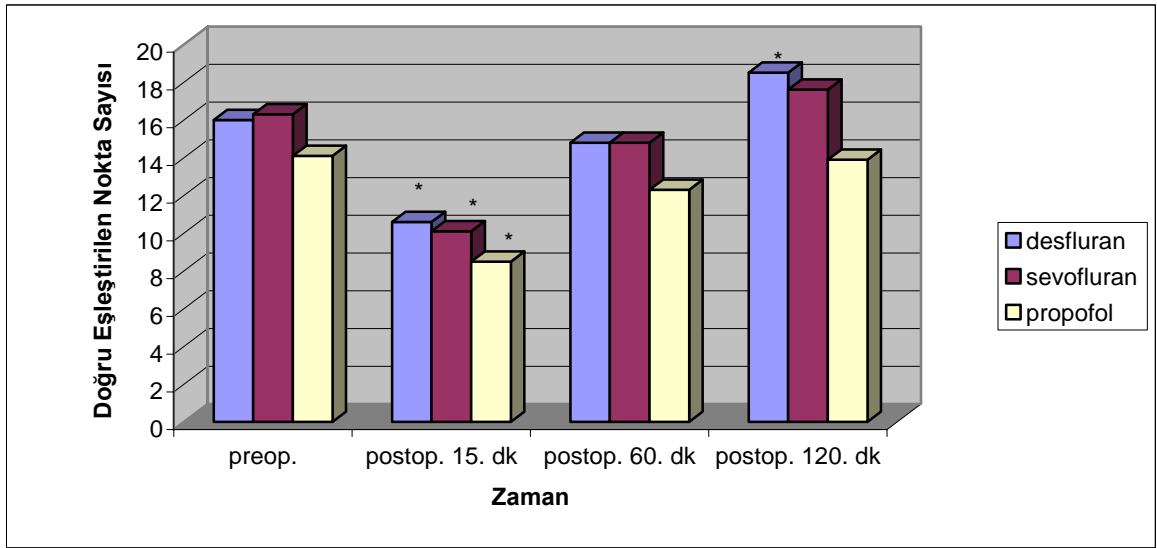
* $p < 0,05$, grup içi değerler preop. değerleri ile karşılaştırıldığında

Tablo 10. TDT Sonuçları.

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
	(min – maks)	(min – maks)	(min – maks)
Preop. TDT	3,3 ± 3,4 (0-11)	2,8 ± 2,0 (0-7)	5,5 ± 4,2 (0-17)
Postop, 15, dk TDT	13,3 ± 7,0 † (1-26)	15,5 ± 9,0 † (5-37)	18,0 ± 6,1 † (6-29)
Postop, 60, dk TDT	8,2 ± 5,1 † (1-22)	7,1 ± 4,6 † (0-20)	10,2 ± 5,0 † (1-20)
Postop, 120, dk TDT	5,0 ± 3,6 (0-14)	5,5 ± 5,3 † (0-20)	7,0 ± 4,2 (0-17)

† $p < 0,05$, grup içi değerler preop. değerler ile karşılaştırıldığında.

Grafik 4. DSST sonuçları



* $p < 0,05$, grup içi değerler preop. değerleri ile karşılaştırıldığında

Tablo 11: DSST sonuçları

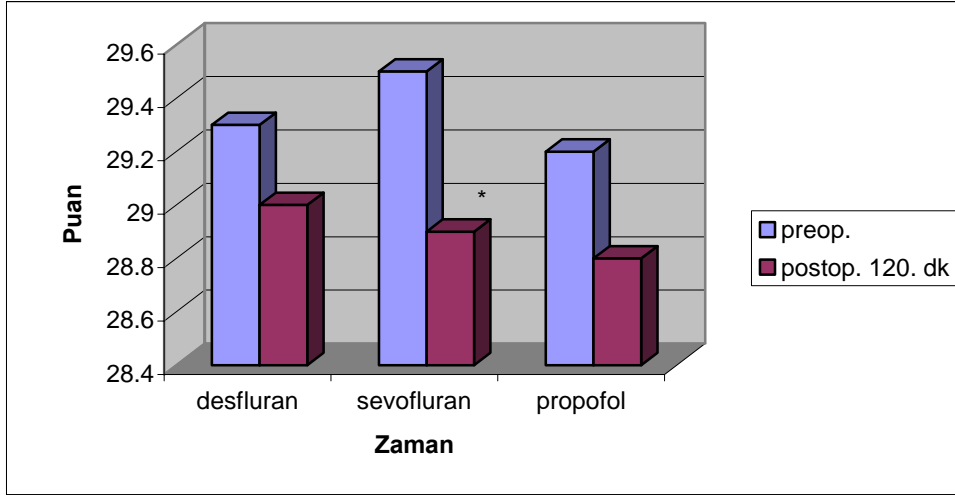
	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
	(min – maks)	(min – maks)	(min – maks)
Preop. DSST	16.0 ± 5.1 (6-26)	16.3 ± 7.2 (4-28)	14.1 ± 6.2 (6-26)
Postop. 15. dk DSST	10.6 ± 5.2 † (2-20)	10.1 ± 5.4 † (3-20)	8.5 ± 5.8 † (2-21)
Postop. 60. dk DSST	14.8 ± 5.9 (5-25)	14.8 ± 6.3 (5-24)	12.3 ± 6.5 (5-25)
Postop. 120. dk DSST	18.5 ± 6.6 † (7-28)	17.6 ± 7.1 (6-28)	13.9 ± 5.8 (6-27)

†: $p < 0.05$, grup içi değerler preop. değerler ile karşılaştırıldığında

MMST, 30 puan üzerinden değerlendirildi. Postoperatif 120. dakikada her üç grupta da benzer şekilde preoperatif değerlere göre düşüş tespit edildi. Bu düşüş preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında sevofluran grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken ($p <$

0,05), diğer iki grupta fark yoktu ($p > 0,05$) Her üç gruba ait test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Grafik 5, Tablo 13).

Grafik 5. MMST sonuçları.



* $p < 0,05$, grup içi değerler preop. değerler ile karşılaştırıldığında.

Tablo 12. MMST sonuçları.

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
	(min – maks)	(min – maks)	(min – maks)
Preop. MMST	29,3 ± 0,8 (28-30)	29,5 ± 1,0 (26-30)	29,2 ± 1,2 (26-30)
Postop, 120, dk MMST	29,0±0,9 (27-30)	28,9 ± 0,8 † (27-30)	28,8 ± 1,1 (26-30)

† $p < 0,05$, grup içi değerler preop. değerler ile karşılaştırıldığında.

5. TARTIŞMA

Genel anestezi sonrası kognitif fonksiyonların değerlendirilmesindeki amaç, anesteziden derlenme derecesini saptamak olduğu kadar cerrahinin ve anestezinin artık etkilerini saptamaktır. Bu değişiklikler anestezik ajana bağlı olabildiği gibi, anesteziden kaynaklanan fizyolojik değişikliklere de bağlı olabilir. Sorunsuz anestezi indüksiyonu ve idamesi yanı sıra, en kısa sürede ameliyat öncesi performansa dönülebilmesi ve kalıcı kognitif bozukluk gelişmemesi amaçlanmaktadır. Anestezistler giderek hastanın derlenmesinde psikomotor performans testlerine önem vermektedir. Hastanın gözlerini açabilmesinden ileri performans testlerine kadar pek çok yöntem kullanılmaktadır (44,74,75,76,77).

Anesteziden derlenme kognitif fonksiyonları ölçen testlerle değerlendirildiği çalışma sayısı fazla değildir. Bu çalışmalarda opioid olarak genellikle fentanil kullanılmışsa da, son yıllarda yapılmış olan birkaç çalışmada remifentanil infüzyonuna rastlanmaktadır.

Çalışmamızda, desfluran, sevofluran ve propofol anestezilerinin erken postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini MMST, TDT ve DSST ile ölçerek karşılaştırmayı amaçladık. Kognitif fonksiyonları ölçmek için kullandığımız MMST, TDT ve DSST; literatürde oldukça sık kullanılan testlerdir. Uzamış opioid etkisinin, kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkilerini elimine etmek amacıyla seçilecek opioid, intraoperatif analjeziyi sağlarken, kısa etki süresine ve iyi derlenme profiline sahip olmalıdır. Çalışmamızda bu özellikleri taşıyan en kısa etkili opioid olan remifentanil tercih edildi. Remifentanil yarı ömrü infüzyon süresinden bağımsız olarak 3-6 dakika ve terminal eliminasyon yarı ömrü 10-20 dakika olan, bu özelliği nedeni ile diğer opioidlere göre avantaja sahip kısa etkili bir ajandır (11). Remifentanil her üç grupta da, anestezi indüksiyon ve idamesinde intravenöz infüzyon şeklinde kullanıldı.

Katoh T ve arkadaşları (78), tarafından sevofluran ve izofluran anestezisinden derlenmede uyanma süresi, cinsiyet ve cerrahinin tipi ile herhangi bir ilişki bulunmamışken yaş ile önemli bir korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda demografik veriler istatistiksel olarak benzerdi.

Fredman ve arkadaşları, gününbirlik cerrahi uygulanan hastalarda sevofluran ve propofol anestezilerini karşılaştırmıştır (79). Çalışmaya dahil edilen hastalar üç gruba ayrılmıştır. Grup I'de anestezi indüksiyon ve idamesinde propofol kullanılmış; Grup II'de anestezi indüksiyonunda propofol, anestezi idamesinde sevofluran (Et %1-2 olarak) kullanılmış; Grup III'de ise hem anestezi indüksiyonunda hem de idamesinde sevofluran (Et %1-4

olarak) kullanılmıştır. Ayrıca bütün hastalara indüksiyonda fentanil ve vekuronyum verilmiş ve idamede N₂O kullanılmıştır. Hastaların gözlerini açma ve basit sözlü emirlere yanıt verme yetenekleri, anesteziğin kesilmesinden sonra 15 ile 30 saniye aralıklarla değerlendirilmiştir. Ekstübasyon süresi, hastanın adını, yaşını, doğum tarihini söylediği süre ve oryantasyon zamanı 30 ile 60 saniye aralıklarla değerlendirilmiştir. Hastada preoperatif ve postoperatif bakım ünitesine alınca 15, 30, 60, 90 ve 120. dakika sonra DSST ile kognitif fonksiyonlar değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, anestezi indüksiyonu için propofol kullanılan hastalarda bilinç kayboluncaya kadar geçen sürenin, sevofluran ile indüksiyon yapılanlara göre önemli ölçüde kısa olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda sevofluran grubundaki hastaların anestezi indüksiyonu, diğer gruplar gibi intravenöz propofol (2-3 mg/kg) ile gerçekleştirildi ve bilincin kaybolmasına kadar geçen süre ölçülmediği için, bu açıdan bir karşılaştırma yapılmadı.

Fredman ve arkadaşlarının çalışmasında (79), anestezi başlatıldıktan sonra, KAH ve OAB değerleri her üç tedavi grubunda da azalmıştır. Propofol ile indüksiyon yapılan gruplarla kıyaslanınca, sevofluran ile indüksiyon yapılan grupta, indüksiyondan hemen sonraki dönemde daha düşük KAH değerleri görülmüştür. Anestezi idamesi sırasında bütün gruplarda KAH ve OAB değerlerinde benzer değişiklikler tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, hemodinamik parametreler (sistolik ve diastolik kan basınçları, KAH) istatistiksel olarak her üç grupta da benzer bulunmuştur.

Fredman ve arkadaşlarının çalışmasında (79), anestezinin sonlandırılmasından kendiliğinden gözünü açma, sözlü emirlere yanıt verme, ekstübasyon ve adını, yaşını, doğum tarihini doğru söylemeye kadar geçen derlenme süresi, her üç tedavi grubunda da benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ekstübasyon ve göz açma süresi desfluran ve sevofluran grupları arasında benzerdi; desfluran ve propofol grupları arasında ekstübasyon süresi benzerken, göz açma süresi desfluran grubunda daha uzundu; sevofluran ve propofol grupları karşılaştırıldığında ekstübasyon ve göz açma süresinin sevofluran grubunda daha uzun olduğu saptandı. Aldrete derlenme skoru her üç grupta da benzerdi. Bu çalışmada da, bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, her üç tedavi grubunda da DSST ile ölçülen kognitif fonksiyonlar benzerdi. Yazarlar, sevofluran'ın ambulatuvar cerrahide, genel anesteziyi başlatmak ve sürdürmek için propofol'e alternatif olabileceği sonucuna varmışlardır.

Nathanson M.H. ve arkadaşları (80), gününbirlik anestezide desfluran ve sevofluran gazlarının idame ve derlenme profillerini karşılaştırmıştır. Anestezi indüksiyonu bütün hastalarda propofol, fentanil ve vekuronyum ile yapılmış; anestezi idamesi için bir grupta

sevofluran diğ er grupta desfluran kullanılmıştır. Kognitif fonksiyonlar DSST ile preoperatif ve postoperatif 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra ölçülmüştür. Desfluran grubunda, sevofluran grubu ile karşılaştırıldığında daha hızlı derlenme ve daha kısa ekstübasyon süresi tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda desfluran ve sevofluran grupları arasında ekstübasyon ve göz açma süreleri benzerdi. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak bu çalışmada da DSST ile ölçülen kognitif fonksiyonların geri dönüşü her iki grupta benzer bulunmuştur. Yazarlar bu sebeple günöbirlik anestezide sevofluran'ı desfluran'a karşı kabul edilebilir bir alternatif olarak görmekte dir.

Bizim bulgularımızla uyumlu olarak Nathanson ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, indüksiyon sonrası arter basınçlarının her iki grupta da düştüğü gösterilmiştir.

Günöbirlik cerrahi uygulanan erişkinlerde sevofluran veya propofol anestezisini takiben derlenme karakteristiklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada Wandel ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (81). Bu çalışmada, preoperatif ve kognitif fonksiyonlar DSST ile ölçülmüş; ekstübasyon, göz açma ve el sıkma süreleri kaydedilmiştir. Sevofluran grubunda ekstübasyon, göz açma ve el sıkma süreleri propofol grubuna göre daha kısa bulunmuştur. Benzer şekilde, DSST ile ölçülen kognitif fonksiyonlar sevofluran anestezisinden sonra belirgin olarak daha hızlı preoperatif değerlere dönmüştür. Bizim çalışmamızda sevofluran ve propofol grupları karşılaştırıldığında ekstübasyon ve göz açma süresi propofol grubunda daha kısa, postoperatif saatlerde yapılan DSST ölçümleri ise her iki grupta benzerdi. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre yazarlar, günöbirlik anestezide sevofluran'ı propofol'e karşı kullanışlı bir alternatif olarak görmekte dir.

Larsen ve arkadaşları, ASA I-II grubundan 60 hastada remifentanil, propofol, desfluran ve sevofluran ile yaptıkları çalışmada kognitif fonksiyonlar ve derlenmeyi karşılaştırmışlardır (25). Bu çalışmada; I. gruptaki hastalara remifentanil- propofol ile TİVA, II. gruptaki hastalara desfluran-fentanil-N₂O ile dengeli anestezi ve III. gruptaki hastalara sevofluran-fentanil-N₂O ile dengeli anestezi uygulanmıştır. Desfluran ve sevofluran uygulanan hastalarda anestezi indüksiyonu propofol ile yapılmıştır. Kas gevşetici olarak rokuronyum kullanılmıştır. Cerrahiden bir gün önce hemodinamik parametreler ölçülmüş ve psikomotor durum TDT, DSST ile değerlendirilmiştir. Anestezinin sonlandırılmasından ve göz açma, el sıkma, spontan solunum, trakeal ekstübasyon, adını ve doğum gününü hatırlamaya kadar geçen süreler ve Modifiye Aldrete derlenme skoru 9 ve üzerinde olana kadar geçen süre (dakika) ölçülmüştür. DSST ve TDT anestezinin sonlandırılmasından 30, 60 ve 90 dk sonra postanestezik bakım ünitesinde tekrarlanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre; remifentanil-propofol grubundaki hastalar,

erken derlenme fazında, desfluran ve sevofluran grubundaki hastalardan belirgin olarak daha hızlı uyanma ve derlenme göstermiştir. Ayrıca desfluran ve sevofluran anestezipleri arasında, desfluran anestezişinden sonra belirgin olarak hızlı göz açma dışında fark gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda 2. ve 5. dakikalardaki Aldrete derlenme skorları her üç grupta benzerdi. Larsen ve arkadaşlarının aynı çalışmasında (25), remifentanil-propofol grubundaki hastalar TDT testinde, desfluran ve sevofluran anestezişisi uygulanan hastalara oranla daha az yanlış yanıtlar oluşturmaya eğilim göstermişlerdir. Anestezişinin sonlandırılmasında 30 dakika sonra, remifentanil-propofol ve desfluran grubundaki hastalar sevofluran grubundaki hastalara oranla DSST testine daha fazla doğru yanıt vermişlerdir. Anestezişiden 60 dakika sonra ise desfluran ve sevofluran anestezişisi uygulanan hastalar arasında fark gösterilemezken, remifentanil-propofol anestezişisi uygulanan hastalarda daha yüksek başarı saptanmıştır. Anestezişinin sonlandırılmasında 90 dakika sonra ise bu üç grupta DSST testinde fark gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda ise; TDT sonuçlarında, operasyondan 15, 60 ve 120 dakika sonra, her üç grupta fark gözlenmedi. Operasyondan 120 dakika sonra ise desfluran ve propofol grupları preoperatif değerlerine döndüler, ancak sevofluran grubunda hala atlanılan nokta sayısı preoperatif değerlerden yüksekti. Çalışmamızda DSST sonuçlarında her üç grupta fark yoktu. Her üç grupta da hastalar, operasyondan 60 dakika sonra DSST sonuçlarına göre preoperatif değerlere döndüler. Hatta operasyondan 120 dakika sonra elde edilen değerler desfluran grubunda preoperatif değerlerden yüksekti. Bu da bize testlerin tekrarlayan uygulamalarında öğrenmenin sonuçları etkileyebileceğini göstermektedir.

Larsen ve arkadaşlarının bu çalışmasında yazarlar (25), remifentanil-propofol grubundaki daha hızlı uyanmanın, bu ilaçların desfluran ve sevofluran ile karşılaştırıldığında daha hızlı eliminasyonu sebebiyle olduğunu düşünmektedir. Ek olarak, fentanil, desfluran ve sevofluran gruplarındaki tüm hastalara verildiği için, her iki anestezişiden derlenmede rezidüel etkisi olabileceği belirtilmektedir.

Larsen ve arkadaşlarının çalışmasında (25), anestezi bitiminden yarım saat sonra desfluran grubundaki hastalar sevofluran grubundaki hastalardan daha iyi performans göstermişlerdir. Yapılan araştırmaların çoğunda, desfluran anestezişinden sonraki erken derlenme karakteristikleri, sevofluran anestezişindekiinden daha hızlı bulunmuştur. Ancak, klinik çalışmalarda desfluran ve sevofluran anestezişileri arasında taburculuk zamanlarında farklılık bulunmamıştır.

Briedler ve arkadaşlarının bir çalışmasında (82), remifentanil-propofol ve sevofluran-fentanil anestezişilerinden sonra erken postoperatif dönemde kognitif yetersizlik

karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da indüksiyonda propofol ve atrakuryum kullanılmıştır. Sevofluran-fentanil grubunda indüksiyonda 1 µg/kg fentanil, remifentanil-propofol grubunda ise 1 µg/kg remifentanil uygulanmıştır. Anestezi idamesi sevofluran-fentanil grubunda sevofluran inhalasyonu ile, remifentanil-propofol grubunda ise 0,25 µg/kg/dk dozunda remifentanil ve 0,6 mg/kg/dk dozunda propofol infüzyonu ile sağlanmıştır. Kognitif fonksiyonlar “Verbal learning” testi (Sözcük öğrenme testi), “Stroop colour and word interference” testi, “Digit symbol substitution” test (Sembol bulma ve yerleştirme testi) ve “Four boxes” testi (Genişletilmiş tepki testi) ile cerrahiden bir gün önce ve anestezinin bitiminden 30 dakika, 1 saat, 2 saat ve 4 saat sonra değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda yukarıda bahsedilen testlerden sadece Digit symbol substitution test’i kullanılmıştır (operasyondan önceki gün, operasyondan sonra 30, 60 ve 120 dakikada). Ayrıca yukarıdaki çalışmada kullanılmayan Trieger dot test ve Mini mental durum testi çalışmamızda kullanılmıştır.

Briedler ve arkadaşlarının bu çalışmasında (82), anestezinin bitiminden sonra remifentanil-propofol grubunda kognitif fonksiyonlar 2 saat (Verbal learning test ile ölçülen) ve 4 saat (Stroop colour and word interference test, DSST, Four boxes test ile ölçülen) sonra hala yetersiz bulunmuştur. Sevofluran-fentanil anestezisinden sonra kognitif yetersizlik, “Four boxes” testi ile aynı sürede devam etmiş; fakat “Stroop colour and word interference” testi ve DSST ile daha kısa sürede normale dönmüştür. “Verbal learning” testi ile sevofluran-fentanil anestezisinden sonra kognitif yetersizlik bulunamamıştır. Çalışmamızda ise DSST ile ölçülen kognitif fonksiyonlar propofol, sevofluran ve desfluran grubunda postoperatif 1. saatte preoperatif değerlere geri dönmüştü. DSST testinin birçok varyasyonu vardır. Çalışmamızda kognitif fonksiyonların postoperatif daha kısa sürede geri dönmüş olması, bizim kullandığımız DSST testinin daha kolay ve basit olabileceğini düşündürmektedir.

Briedler ve arkadaşlarına ait çalışmada yazarlar (82), erken postoperatif periyotta bu araştırmada kullanılan testler ile ölçülen kognitif yetersizliğin kullanılan anestezik prosedürler ile değişiklik gösterdiğini ve sevofluran-fentanil anestezisi ile remifentanil-propofol anestezisinden daha hızlı derlenme sağlandığını düşünmektedirler.

Yine sevofluran, desfluran ve propofol anestezilerinin karşılaştırıldığı Song ve arkadaşlarının çalışmasında (83); desfluran ve sevofluran grupları arasında, bizim çalışmamızla uyumlu olarak ekstübasyon, derlenme ve oryantasyon zamanları arasında fark saptanmazken, propofol grubunda daha geç ekstübasyon ve derlenme tespit edilmiştir.

Bizim bulgularımızla uyumlu olarak Tarazi ve Philip'in yaptığı çalışmada (84), sevofluran ve desfluran anestezisi sonrası uyanma ve kognitif fonksiyonların geri dönme süreleri arasında farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada taburculuk süresi de sevoflurandan daha hızlı bulunmuştur.

Dupont ve arkadaşlarının (85) akciğer cerrahisi geçiren 1000 hastada desfluran, sevofluran ve izofluran anestezisini karşılaştırdığı çalışmalarında; anestezi boyunca her üç ajanla da benzer arter basıncı, kalp hızı ve oksijenasyon elde etmişlerdir. Benzer şekilde Eger ve arkadaşlarının çalışmasında da (86) sevofluran grubu ile desfluran grubu arasında vital bulgular açısından gerek anestezi sırasında, gerekse anestezi sonrasında fark tespit edilememiştir.

Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde çalışmaya alınan hasta gruplarında hemodinamik açıdan benzer özellikler ve stabil bir seyir (bazal değerlere göre \pm %20'yi aşmayan) tespit edildi. Her üç grupta da benzer şekilde OAB, anestezi indüksiyonundan sonra bazal değerlere göre düşüş gösterdi, Bu düşüş, indüksiyon ve cerrahi uyarının geç başlamasına bağlandı.

Röhm ve arkadaşları (87), ASA I-III grubu 49 hastada, uzun süreli cerrahilerde (en az 150 dakika süren), desfluran-fentanil ve propofol-remifentanil ile yaptıkları çalışmada kognitif fonksiyonlar ve derlenmeyi karşılaştırmışlardır. Ekstübasyon süresi, hastanın adını, doğum tarihini söylediği süre, göz açma zamanı ve MMST ile hastanın derlenme kalitesini değerlendirilmiştir. Ekstübasyon süresi, hastanın adını ve doğum tarihini söylediği süre desfluran'da daha kısa bulunmuştur. Göz açma zamanı ve MMST skoru açısından fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda, desfluran ve propofol grupları arasında ekstübasyon süresi, ve MMST açısından fark gözlenmezken, göz açma süresinin desfluran grubunda daha uzun olduğu saptandı.

Chen ve arkadaşları tarafından genel anesteziden sonra yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonun düzelmesi desfluran ve sevofluran anestezilerinde karşılaştırılmıştır (88). Bu çalışmada, 65 yaş ve üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve erken postoperatif dönemde özellikle yaşlı hastalarda belirgin bir problem olan kognitif yetersizliğin (delirium, konfüzyon gibi) ölçülmesi hedeflenmiştir. Çalışmamızda ise 20-60 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Chen ve arkadaşlarına (88) ait bu çalışmada, anestezi indüksiyonu fentanil, propofol ve süksinilkolin ile gerçekleştirilmiştir. Anestezi idamesinde bir grupta desfluran, diğer grupta sevofluran kullanılmıştır. Nöromusküler bloğun idamesinde her iki grupta da sisatrakuryum kullanılmıştır. Desfluran ve sevofluran konsantrasyonları elektroensefalogram (EEG) ve bispektral indeks monitörleri kullanılarak

ayarlanmıştır ve kas gevşetici idamesinde periferik sinir stimülatörü kullanılarak doz ayarlamasına gidilmiştir. Anestezinin sonlanmasından göz açmaya, trakeal ekstübasyona, komutlara uyma ile beraber adını ve doğum gününü söylemeye kadar geçen süre; 30-60 dakikalık aralıklarla ölçülmüştür. Preoperatif devrede ve anestezinin bitimini takiben 1, 3, 6 ve 24 saatte, hastanın hangi anestezi grubuna dahil olduğunu bilmeyen bir araştırmacı, Mini Mental Durum Testi (MMST) ile hastanın derlenme kalitesini değerlendirmiştir. MMST testi, kognitif yetersizliği kantitatif olarak gösteren bir testtir ve maksimum skoru 30 puandır. 23 veya daha az skorlar kognitif yetersizliğin göstergesidir. Kognitif fonksiyonlardaki düşüşü gösteren kriter MMST testte 2 yada daha fazla puan düşüştür. Biz de çalışmamızda, preoperatif ve postoperatif 120. dakikada MMST testini uyguladık.

Chen ve arkadaşlarının çalışmasında (88) anestezinin sonlanmasından göz açmaya kadar olan derlenme zamanı, trakeal ekstübasyon, verbal komutları takip etme ve oriyantasyon; desfluran grubunda daha kısa bulunmuştur. Çalışmamızda ise ekstübasyon ve göz açma süresi açısından desfluran ve sevofluran grupları arasında fark yoktu. Preoperatif bazal MMST değerleri ile karşılaştırıldığında, ortalama MMST skorları her iki grupta da postoperatif 1. saatte düşmüştür. Her iki gruptaki hastaların %85'ten fazlası postoperatif 3. saatte preoperatif bazal değerlerine dönmüşlerdir. Postoperatif 24. saatte sevofluran grubundaki bir hasta dışında bütün hastalar bazal MMST skorlarına dönmüştür. Her iki grup arasında preoperatif ve postoperatif 1, 3, 6 ve 24. saatlerdeki MMST skorlarına göre fark tespit edilememiştir. Çalışmamızda da, her üç grupta MMST skorları postoperatif 2. saatte, preoperatif değerlere göre hafif bir düşüş gösterdi. Bu düşüş sevofluran grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken, diğer iki grupta fark yoktu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Postoperatif kognitif yetersizlik, hafıza ve konsantrasyondaki yetersizlikle karakterize bir durumdur ve major cerrahi geçiren yaşlı hastalarda sık olarak görülür. Genel anesteziye ek olarak, hastanın predispozisyonu, postoperatif faktörler (örn: opioid analjezikler) yaşlılarda kognitif yetersizlik gelişimine yol açabilirler. Anestezi ilaçlarının seçimi de postoperatif bilişsel durumu etkileyebilir; çünkü volatil anesteziğin rezidüel seviyeleri SSS aktivitesinde değişimler oluşturabilir. Bu nedenle, hızlı eliminasyon ve düşük metabolizmayla birlikte olan anesteziğin kullanımı bu hasta popülasyonunda avantaj sunabilir. Volatil anesteziğin desfluran ve sevofluran, geleneksel volatil anesteziğinle karşılaştırıldığında anesteziğden erken derlenmeye yol açan düşük kan-gaz partiyon katsayısına sahiptirler. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında (88) yazarlar, daha genç hastaları içeren daha önceki çalışmalarla tutarlılık gösterecek şekilde, sevofluran ile

karşılaştırıldığında desfluran anestezisinden sonra derlenmenin daha çabuk olduğunu düşünmektedir. Desfluran, erken derlenme periyodu açısından sevofluran'a göre bir avantaj sunmakla beraber, psikometrik testlerle ölçülen derlenme fazı iki volatil anestetik arasında belirgin bir farklılık göstermemiştir. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında, MMST genel anestezi ile cerrahi girişim geçiren yaşlı hastalar için kısa sürede uygulanabilirliği ile birlikte yüksek güvenilirlik sağladığı için seçilmiştir.

6. SONUÇ

Toplam 60 olgu üzerinde yaptığımız bu çalışma, desfluran ve sevofluran ile inhalasyon anestezisi ve propofol ile dengeli intravenöz anestezi sırasında erken postoperatif dönemde kognitif fonksiyonların karşılaştırılması amacı ile gerçekleştirildi. Kognitif fonksiyonlar, TDT, DSST ve MMST testleri ile değerlendirildi. TDT ve DSST, preoperatif olarak ve postoperatif 15, 60, 120. dakikalarda; MMST ise preoperatif ve postoperatif 120. dakikada uygulandı.

Anestezi indüksiyonundan sonra hemodinamik açıdan her üç grupta benzer ve stabil bir seyir tespit edildi. Ekstübasyon ve göz açma süresi desfluran ve sevofluran grupları arasında benzerdi. Desfluran ve propofol grupları karşılaştırıldığında ekstübasyon süresi açısından fark gözlenmezken, göz açma süresinin desfluran grubunda daha uzun olduğu saptandı. Sevofluran ve propofol grupları karşılaştırıldığında ekstübasyon ve göz açma süresinin sevofluran grubunda daha uzun olduğu tespit edildi. Her üç grubun operasyon sonrası 2 ve 5. dakikalardaki Aldrete Derlenme Skorları istatistiksel olarak farklı bulunmadı. TDT, DSST ve MMST testleri ile ölçülen erken postoperatif dönemdeki kognitif fonksiyonların derlenmesi her üç grupta da benzer özellikler gösterdi.

Sonuç olarak; kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini karşılaştırdığımız desfluran, sevofluran ve propofol anestezilerinin birbirlerine üstün olmadığı kanaatine varıldı.

7. ÖZET

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında genel anestezi altında elektif cerrahi girişim geçirecek olgularda uygulanan desfluran, sevofluran ve propofol anestezilerinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamız, kognitif fonksiyonları etkileyecek herhangi bir ilaç veya alkol kullanmayan, nörolojik veya psikiyatrik bir hastalığı olmayan, en az sekiz yıl eğitim görmüş, ASA I-II grubunda, 20-60 yaş arası 60 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Operasyondan bir gün önce TDT, DSST, MMST yapılarak, hastaların normal kognitif fonksiyon düzeyleri tespit edildi. Hastalara kognitif fonksiyonların etkilenmemesi için premedikasyon verilmedi. EKG, periferik oksijen saturasyonu, sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı monitörizasyonları kaydedildi. Anestezi induksiyonu amacı ile bütün hastalara remifentanil, propofol ve atrakuryum verildi. Desfluran grubunda anestezi idamesi 0,5-1 MAK desfluran ve remifentanil infüzyonu ile, sevofluran grubunda anestezi idamesi 0,5-1 MAK sevofluran ve remifentanil infüzyonu ile ve propofol grubunda 4 mg/kg/h propofol ve remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Spontan solunumları yeterli düzeye ulaştığında hastalar ekstübe edildi. Ekstübasyon zamanı, spontan göz açma zamanı, Aldrete Derlenme Skorları kaydedildi. Aldrete Derlenme Skoru ekstübasyon sonrası 2. ve 5. dakikalarda uygulandı, skor 8 ve üzerinde olduğunda, hemodinamik durumu stabil hastalar postoperatif bakım odasına alındı. Anestezi derlenmesinden 15, 60, 120 dakika sonra DSST, TDT ile; postoperatif 120 dakika sonra MMST testi ile kognitif fonksiyonlar değerlendirildi.

Gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis testi, varyans analizi, Wilcoxon Signed Ranks testi ve Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Her üç grubun demografik özellikleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Her üç grupta da benzer şekilde OAB anestezi induksiyonundan sonra düşüş gösterdi. Ancak çalışmaya alınan hasta gruplarında hemodinamik açıdan benzer özellikler ve stabil bir seyir (bazal değerlere göre \pm %20'yi aşmayan) tespit edildi ($p > 0,05$). Her üç grubun total remifentanil dozu istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$). Ekstübasyon ve göz açma süresi desfluran ve sevofluran grupları arasında istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$). Desfluran ve propofol grupları karşılaştırıldığında ekstübasyon süresi açısından fark gözlenmezken ($p > 0,05$), göz açma süresinin desfluran grubunda daha uzun olduğu saptandı ($p < 0,05$). Sevofluran ve propofol grupları karşılaştırıldığında ekstübasyon ve göz açma

süresinin sevofluran grubunda daha uzun olduğu saptandı ($p<0,05$). Her üç grubun operasyon sonrası Aldrete Derlenme Skorları benzerdi ($p>0,05$). Benzer şekilde TDT, DSST ve MMST testleri açısından farklılık yoktu ($p>0,05$).

Sonuç olarak; desfluran, sevofluran ve propofol anestezilerinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerinin farklı olmadığı kanaatine varıldı.

8. SUMMARY

Our aim was to compare the effects of desflurane, sevoflurane and propofol on cognitive functions of patients that were planned for elective surgery under general anesthesia in Selçuk University Medical Faculty Anesthesiology and Reanimation Department.

Our study was performed on, 60 ASA I-II group patients, ages between 20-60 who did not use any drug or alcohol that would affect cognitive functions, had no neurological or psychiatric diagnosis, and had at least 8 years of education. One day before operation psychomotor and cognitive function was assessed using the DSST, TDT, and MMST. Premedication was omitted not to affect cognitive functions. Electrocardiogram, systolic, diastolic, and mean arterial pressures and oxygen saturation were recorded. All patients received remifentanyl, propofol and atracurium for induction of general anesthesia. In group desflurane, anesthesia was maintained using desflurane (0,5-1 MAC) and continuous infusion of remifentanyl; in group sevoflurane, anesthesia was maintained using sevoflurane (0,5-1 MAC) with continuous infusion of remifentanyl; in group propofol, anesthesia was maintained with continuous infusion of propofol (4 mg/kg/h) and remifentanyl. The trachea was extubated when adequate spontaneous ventilation occurs. Extubation and spontaneous eye opening time, Aldrete recovery scores were recorded. Aldrete recovery score was applied at the 2 and 5 minutes after extubation, and those patients who had score 8 and over, and whose hemodynamic status were stable were admitted to postanesthesia care unit. DSST and TDT were repeated in the postanesthesia care unit at 15, 60, and 120 minute later and MMST was repeated 120 minute later, after anaesthesia.

The statistical analyses were performed using Kruskal-Wallis test, analysis of variance, Wilcoxon test (*t*-test or matched pairs signed ranks test) and chi-squared test. *p* values < 0,05 were considered statistically significant.

Demographic data were similar in three treatment groups. After induction of anesthesia, MAP values decreased in all three treatment groups. There were no differences between groups in the intraoperative hemodynamic parameters (MAP and HR remained within 20% of baseline values) (*p*>0,05). Intraoperative use of remifentanyl was similar in three groups (*p*>0,05). The time of tracheal extubation and eye opening were similar in the desflurane and sevoflurane groups (*p*>0,05). When the propofol group was compared with the desflurane group, the time of eye opening in the propofol group was faster than the

desflurane group ($p < 0,05$), but extubation time was similar ($p > 0,05$). Extubation and eye opening of propofol group was faster than the sevoflurane group ($p < 0,05$). The Aldrete scores were similar in all groups ($p > 0,05$). Similarly, no differences were found in the DSST, TDT and MMST scores ($p > 0,05$).

The result of this study indicate that there is no difference between effects of desflurane, sevoflurane and propofol anesthesia on cognitive functions.

10. KAYNAKLAR

1. Mashour GA, Forman SA, Campagna JA. Mechanisms of general anesthesia: from molecules to mind. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005; 19: 349-364.
2. Heinke W, Koelsch S. The effects of anesthetics on brain activity and cognitive function. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18(6):625-31.
3. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2005; 95(1):82-7.
4. Hope AT, Woolman PS, Gray WM, Asbury AJ, Millar KA. A System for Psychomotor Evaluation Design, Implementation and Practice Effects in Volunteers. *Anaesthesia.* 1998; 53: 545-50.
5. Ebrinç S. Psikiyatrik derecelendirme ölçekleri ve klinik çalışmalarda kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10: 109-16.
6. Bilotta F, Caramia R, Paoloni K. P, Favaro R, Araimo F, Pinto G, Rosa G. Early postoperative cognitive recovery after remifentanylpropofol or sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial *European Journal of Anaesthesiology* 2007; 24: 122-127.
7. Berkow R: *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, Merk yayıncılık, 1982; bölüm 12, sayfa 1055.
8. Dönmez E: Yüksek beyin işlevleri. http://www.gata.edu.tr/dahili_bilimler/cocukruh/yuksekkerebral.htm.
9. Marshall SI, Chung F. Discharge criteria and complications after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 508-517.
10. Korttila KT: Post-anaesthetic psychomotor and cognitive function. *Eur J Anaesthesiol. Suppl.* 1995;10: 43-46.
11. Vlymen JM, White PF. Outpatient anesthesia. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*, 6th edn. Pennsylvania, USA: Churchill Livingstone, 2005; 2589-2623.
12. Aldrete JA: The post anaesthesia recovery score revisited. (Letter) *J Clin Anesth* 1995; 7: 89-91.
13. Rasmussen LS, Moller JT: Central nervous system dysfunction after anaesthesia in the geriatric patient. *Anesthesiol Clin North America* 2000; 18(1): 59-70.
14. Kayhan Z: *Klinik Anestezi. İkinci Baskı.* Logos Yayıncılık. İstanbul 1997: 1-7.
15. Schwinn DA, Leslie JB, Watkins WD: Basic Principles of Pharmacology Related to Anesthesia. In Miller RD (Ed) *Anesthesia* 4rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1994: 43-65.
16. Collins VJ: *Principles of Anesthesiology General and Regional Anesthesia* 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1993: 314-359.
17. Morgan GE, Mikhail MS: Inhalational Anaesthetics. In: *Clinical Anesthesiology*, Second Edition, Appleton & Lange, 1996; 109-127.
18. Kayhan Z. İnhalasyon Anestezikleri: *Klinik Anestezi. İkinci Baskı.* Logos Yayıncılık. İstanbul 1997: 56-137.
19. Eger E I 2nd. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 80: 906-922, 1994.
20. Katoh T, Ikeda K. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 66: 301-303, 1987.
21. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, Feryal Matbaacılık; Ankara. 1995: 1645-1681.

22. Barrash PG, Cullen BF. Clinical Anesthesia, Üçüncü baskı. Barrash PG (ed). Lippincott, Philadelphia 1995, S: 439-459.
23. Frink EJ, Brown BR. The safety of sevoflurane in humans. *Anesthesiology*: 79 (1): 201-202, 1993.
24. Brown B. Sevoflurane: Introduction and overview. *Anesth Analg* 1995; 81: 1-3.
25. Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90 (1): 168-174.
26. Sanjay SP, Goa KL. Sevoflurane: A review of its pharmacokinetic properties and its clinical use in general anesthesia. *Drug evaluation Drugs* 51: 658-700, 1996.
27. Gilsanz F, Celemin R, Blanc G, Orts MM: Sevoflurane. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1996; 43 (7): 243-248.
28. Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane: A Long awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth* 1996; 76 (3): 435-445.
29. Holaday DA, Smith FR. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 54 (2): 100-106, 1981.
30. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 82 (3): 689-699, 1995.
31. Kayhan Z: Klinik Anestezi. İkinci Baskı. Logos Yayıncılık. İstanbul 1997: 340-353.
32. Frink EJ, Ghantous H, Malan TP, Morgan S, Fernando J, Gandolfi AJ, Brown BR Jr. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: Correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 74 (2): 231-235, 1992.
33. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 81: 27-38, 1995.
34. Frink EJ, Malan TP, Isner RJ, Brown EA, Morgan SE, Brown BR. Renal concentrating function with prolonged sevoflurane and enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1994; 80 (5): 1019-1025.
35. Malan TP. Sevoflurane and renal function. *Anesth Analg* 81 (6): 39-45, 1995.
36. Kharasch ED. Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anaesth Belg* 47 (1): 7-14, 1996.
37. Morio M, Fujii K, Satoh N, Imai M, Kawakami U, Mizuno T, Kawai Y, Ogasavara Y, Tamura T, Negishi A. Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. Toxicity of byproducts. *Anesthesiology* 77(6): 1155-1164, 1992.
38. Strum DP, Eger EI 2nd. The degradation, absorption and solubility of volatile anesthetics in soda lime depend on water content. *Anesth Analg* 78(2): 340-348, 1994.
39. Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 66 (3): 241-244, 1987.
40. Doi M, Takahashi T, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane used in combination with nitrous oxide and surgical simulation. *J Clin Anesth* 6 (1): 1-4, 1994.
41. Mitsuhashi H, Saitoh Y, Shimizu R, Takeuchi H, Hasome N, Horiguchi Y. Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs. *Anesthesiology* 81 (5): 1230-1234, 1994.
42. Frink EJ. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 81 (6): 46-50, 1995.
43. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalation anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth* 7 (7): 564-577, 1995.

44. Tsai SK, Lee C, Kwan WF, Chen BJ. Recovery of cognitive functions after anesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *BR J Anaesth* 69 (3): 255-258, 1992.
45. Eger E I 2 nd. New inhalational agents desflurane and sevoflurane. *Can J Anesth* 40 (5): 5: pp R₃-R₅, 1993.
46. Eger E I 2 nd, Johnson BH, Strum DP, Ferrell LD. Studies of toxicity of I-653, halothane, and isoflurane in enzyme-induced, hypoxic rats. *Anesth Analg* 66 (12): 1227-1229, 1987.
47. Woehlck HJ, Mei D, Dunning MB, Ruiz F. Mathematical modeling of carbon monoxide exposures from anesthetic breakdown.: effects of subject size, hematocrit, fraction of inspired oxygen and quantity of carbon monoxide. *Anesthesiology* 94(3): 457-460, 2001.
48. Fang ZX, Eger E I 2 nd, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel K, Ionescu P. Carbonmonoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. *Anesth Analg* 80 (6): 1187-1193, 1995.
49. Van Hemelrijck J, Smith I, White PF. Use of desflurane for outpatient anesthesia. A comparison with propofol and nitrous oxide. *Anesthesiology* 75 (2): 197-203, 1991.
50. Eger E I 2 nd. Desflurane animal and human pharmacology: aspects of kinetics, safety, and MAC. *Anesth Analg* 75 (4): 53-58, 1992.
51. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Wartier DC. Evaluation of myocardial contractility in the chronically instrumented dog with intact autonomic nervous system function: effects of desflurane and isoflurane. *Acta Anesthesiol Scand* 37 (2): 203-210, 1993.
52. Jones RM, Koblin DD, Cashman JN, Eger E I 2nd, Johnson BH, Damask MC. Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br J Anaesth* 64 (4): 482-487, 1990.
53. Kayhan Z. Total İntravenöz Anestezi: Klinik Anestezi. İkinci Baskı. Logos yayıncılık. İstanbul 1997: 85.
54. Cuchira RF, Miller ED, Roizen MF, Savarese JJ: Total Intravenous Anaesthesia. Anaesthesia, Fifth Edition (Ed: Miller RD), Chapter 10., Philedelphia, Churchill Livingstone Publishing Company 2000; 336-337.
55. Vuyk J, Lim T, Enbergers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anaesthesiology* 1995; 83 (1):8-22.
56. Athinson R, Rushman G, Davies N: Intravenous anesthetic agents. Lee's synopsis of anesthesia, 11, edition, Butterworth- Heineman Ltd, Oxford, 1993, 157-187.
57. Morgan GE, Mikhail MS: Nonvolatil anesthetics agents. *Clinical Anaesthesiology*, Secon Edition, Appleton & Lange, 1996; 128-148.
58. Reves JG, Glass SA, Lubarsky DA: Nonbarbitürat Intravenous Anesthetics. *Anesthesia* 4. edition (Ed: Miller Rd) Churcill Livinston Publishing Company, Newyork, 1994, 247-289.
59. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF: Pharmacokinetics and pharmacodinamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 69 (3): 348-356, 1988.
60. Smith I, White PF Nathanson M, Gouldson R: Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81(4), 1005-1043.
61. Cuchira RF, Miller ED, Roizen MF, Savarese JJ: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. *Anaesthesia*, Fifth Edition (Ed: Miller RD), Chapter 12., Philedelphia, Churchill Livingstone Publishing Company 2000; 336-337.
62. McCarthy GJ, Mirakhur RK, Pandit SK: Lack of interaction between propofol and vecuronium. *Anaesth Analg* 75 (4): 536-538, 1992.

63. Bailey PL, Egan DJ, Stanley TH. Intravenous opioid. In Miller RD (Ed) Anaesthesia 4th ed Newyork Churchill Livingstone. 2000: 273-377.
64. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of pharmacokinetics and pharmacodinamics of remifentanil. *Anesth Analg.* 1999; 89 (4): S7-14.
65. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991; 259 (2): 712-18.
66. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanil (GI 87084B) and its major metabolite (G190291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology.* 1993; 79 (5): 893-903.
67. Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comperative pharmacokinetics and pharmacodinamics of remifentanil, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 281 (1): 226-32.
68. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Keit TM, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anaesth Analg.* 1995; 80 (5): 990-93.
69. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM. Naloxane-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil and alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 274 (1): 34-9.
70. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, Jamerson BD. Intracranial pressure and hemodynamics effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg.* 1996; 83 (2): 348-53.
71. Wechsler D. *The Measurement and Appraisal of Adult Intelligence* Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1958: 81-82.
72. Newman MG, Trieger N, Miller JC. Measuring recovery from anaesthesia-a simple test. *Anaesthesia Analgesia* 1969; 48 (1): 136-140.
73. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients fort he clinican. *J Psychiatr Res,* 1975; 12 (3): 189-198.
74. Tzabar Y, Asbury AJ, Millar K: Cognitive failures after general anaesthesia for day-case surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76(2): 194-197.
75. Zuurmond WW, Balk VA, Van Dis H, Leeuwen L, Paul EA: Multidimensionality of psychological recovery from anaesthesia. Analysing six recovery tests. *Anaesthesia* 1989; 44 (11): 889-892.
76. Ulusoy B, Kayaaltı B, Yegül İ, Akarsu D: Propofolün üst kortikal beyin fonksiyonları üzerindeki etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1992; 20: 259-260.
77. Akman H, Evlice YE, Aslan S, Akyön G, Eriş O: Genel anestezi sonrası motor ve mental işlevlerin geriye dönüşü. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1990; 3: 295-302.
78. Katoh T, Suguro Y, Ikeda T, Kazama T, Ikeda K: Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane. *Anest A nalg.* 1993; 76 (2): 348-352.
79. Fredman B, Nathanson MH, Smith I, Wang J, Klein K, White PF: Sevoflurane for outpatient anaesthesia: A comparison with propofol. *Anesthesia Analgesia* 1995; 81(4): 823-828.
80. Nathanson MH, Fredman B, Smith I, White PF: Sevoflurane versus desflurane for outpatient anaesthesia: A comparison of maintenance and recovery profiles. *Anaesthesia Analgesia* 1995 Dec; 81(6): 1186-1190.

81. Wandel C, Neff S, Böhrer H, Browne A, Motsh J, Martin E: Recovery characteristics following anaesthesia with sevoflurane or propofol in adults undergoing outpatient surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48 (3-4): 185-188.
82. Briedler A, Juckenhöfel S, Feisel C, Wilhem W, Larsen R: Cognitive impairment in the early postoperative period after remifentanyl-propofol and sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anaesthesist* 2000 Apr; 49 (4): 286-290.
83. Song D, Joshi GP, White PF. Fast-track eligibility after ambulatory anesthesia: A comparison of desflurane, sevoflurane and propofol. *Anest Analg* 1998; 86: 267-273.
84. Tarazi EM, Philip BK. A comparison of recovery after sevoflurane or desflurane in ambulatory anesthesia. *J Clin Anesth* 1998; 10: 272-277.
85. Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y, Durinck L, Thevenot A, Moktadir-Chalons N, Moises LR, Declerck N, Scherpereel P: Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery. Desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 1999; 82: 355-359.
86. Eger EI 2nd, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, Gong D, Sonner J, Weiskopf RB. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology* 1997; 87 (3): 517-526.
87. Röhm KD, Piper SN, Suttner S, Schuler S, Boldt J. Early recovery, cognitive function and costs of a desflurane inhalational vs. a total intravenous anaesthesia regimen in long term surgery. *Acta Anaesthesiol* 2006; 50 (1): 14-18.
88. Chen X, Zhao M, White PF, Li S, Tang J, Wender RH, Sloninsky A, Naruse R, Kariger R, Webb T, Norel E: The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: A Comparison of desflurane and sevoflurane. *Anaesthesia Analgesia* 2001 Dec; 93 (6): 1489-1494.

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve becerilerimi geliştirmemde bana emeği geçen hocalarım; Prof. Dr. Şeref Otelcioğlu, Prof. Dr. Selmin Ökesli, Doç. Dr. Alper Yosunkaya, Doç. Dr. Sema Tuncer, Doç. Dr. Cemile Öztin Öğün, Doç. Dr. Ateş Duman, Doç.Dr.Ruhiye Reisli, Doç. Dr. Jale Bengi Çelik, Doç Dr. Aybars Tavlan, Yrd. Doç. Dr. Atilla Erol, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Topal, Yrd. Doç. Dr. Gamze Sarkılar, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra Erdem ve Yrd. Doç. Dr. Hale Borazan'a; tez çalışmam süresince her aşamasında beni destekleyen ve bana yol gösteren, özel ilgi ve emeğini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU'na teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım arkadaşlarıma, ayrıca tezimin istatistiksel değerlendirmesini yapan Fatih KARA'ya,

Beni yetiştiren ve çalışmalarım sırasında manevi olarak destekleyen aileme, sonsuz sabır ve anlayışla bana destek olan eşim Ömer Faruk Erkoçak'a, ilgi ve sevgiye en muhtaç oldukları dönemde istemeden de olsa ihmal ettiğimi düşündüğüm çocuklarım Burak ve Zeynep'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Rabia Erkoçak