

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Şef Dr. Gülşen Bican

**DESFLURAN VE SEVOFLURANIN
GÜNÜBİRLİK ANESTEZİ UYGULAMALARINDA DERLENME ZAMANI,
MENTAL VE PSİKOMOTOR FONKSİYONLAR VE AĞRI ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. JALAN ŞERBETÇİGİL ERGÖNENÇ

İSTANBUL - 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	2
GİRİŞ	3
GENEL BİLGİLER.....	4-32
- GÜNÜBİRLİK ANESTEZİ.....	4-5
- KOGNİTİF FONKSİYONLAR.....	6-8
- İNHALASYON ANESTEZİKLERİ.....	9-32
- DESFLURAN	9-21
- SEVOFLURAN	22-32
MATERYAL VE METOD.....	33-36
BULGULAR.....	37-49
TARTIŞMA.....	50-52
SONUÇ.....	53
ÖZET.....	54-55
KISALTMALAR.....	56
KAYNAKLAR.....	57-65

ÖNSÖZ

Bilgi ve becerilerini tüm asistan arkadaşlarım dahil benden esirgemeyen, varlığını ve sıcaklığını her zaman yanımda hissettiğim, destekleyici tavrıyla mesleki anlamda gelişmemi sağlayan sevgili hocam, klinik şefimiz Sn. Dr. Gülşen Bican'a,

Her konuda görüşlerine başvurduğum Sn. Dr. Ecdar Bey ve her iki anesteziyoloji ve reanimasyon kliniğinin sevgili uzmanlarına,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif duyduğum tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerimize, ameliyahaneye ve reanimasyon servisinin tüm personeline teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman ve her durumda yanımda olan, sevgi ve şefkatlerini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili aileme ve biricik eşime sevgilerimi sunarım.

Teşekkürler...

Dr. Jale Şerbetçigil Ergönenç

GİRİŞ

Anestezik ve cerrahi yöntemlerin gelişmesi ile gününbirlik cerrahi uygulamaları hızla artmıştır. Anestezide hızlı ve kısa etkili iv (intravenöz) anestezikler, inhalasyon anestezikleri, analjezikler ve kas gevşeticiler; cerrahide ise minimal invaziv yöntemlerin kullanılması medikal problemi olan pekçok hastanın gününbirlik koşullarda anestezi almasına olanak tanımıştır.(1)

Gününbirlik cerrahi için seçilecek anestezi teknikleri arasında genel anestezi oldukça yaygın bir yöntemdir. Genel anestezi hem cerrahi girişim bölgesinin özelliği hem de hastaların uyuyarak çevresel stres faktörlerinden uzaklaşma arzuları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir(2). Günümüzde genel anestezi uygulamasında, inhalasyon anestezikleri minimal postoperatif yan etkiye neden olmaları, hızlı ve tam derlenme sağlamaları gibi nedenlerle sıklıkla tercih edilmektedirler(3). Ayrıca inhalasyon anestezikleri ile intraoperatif anestezi derinliğinin daha kolay sağlanabilmesi ve derlenmenin hızlı olması önemli bir avantaj sağlamaktadır(4).

İdeal bir inhalasyon anestetiğinden beklenen; kimyasal saflık ve stabilite, vücutta metabolize olmama, organ spesifik toksik etki taşıyamama, hızlı indüksiyon ve eliminasyon sağlayacak olan düşük kan/gaz çözünürlüğü, yanıcı olmama (hava, oksijen veya azot protoksit içinde), uzun vadede çalışanlar üzerinde olumsuz etkisi olmama, hoş kokulu ve non-irritan olma, vital fonksiyonlara minimal etki, analjezik etki, santral sinir sisteminde kısa sürede kalkan etki, uygun fiyat gibi özelliklerin hepsini birden taşımasıdır (5). Florla halojenize edilmiş ilk ajan olan halotandan sonra ideal anestezik yaratma çabaları sonucu izofluran, desfluran, sevofluran gibi yeni ajanlar kullanıma girmiştir. Bu özellikler gözönüne alındığında halen ideal bir inhalasyon anestetiğine ulaşılamadığı ancak yaklaşılmaya başlandığı görülmektedir.

Bizim bu çalışmada amacımız Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğine başvuran, gününbirlik artroskopi operasyonu planlanan hastalarda desfluran ve sevofluranın postoperatif anesteziden derlenme zamanı, anestezinin mental, psikomotor ve kognitif fonksiyonlar ile ağrı üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

GÜNÜBİRLİK ANESTEZİ

Gününbirlik anestezi, hastanın opere edildiği gün hastanede tutulmayan fizik ve mental aktiviteleri yeterli olarak evine gönderilmesini sağlayan, hastalara ekonomik ve psikolojik

yararları olan, hastanelerin daha fazla hasta kabul edebilmesine imkan tanıyan ve bazı cerrahi girişimlerde özellikle tercih edilen bir anestezi yöntemidir⁽⁶⁾. Günübirlük anestezi son 30 yıldır büyük oranda gelişmiş ve son 10 yıldır cerrahi merkezlerde yatan hasta oranı azalırken, günübirlük hastaların oranı ise hızla artar hale gelmiştir⁽⁷⁾. Günübirlük anestezinin faydaları arasında hastanın ameliyat günü hastaneye gelmesi ve aynı gün çıkması; cerrahi listelerinde ve hastane yataklarında sirkülasyonun artması; ekonomik tasarruf sağlanması; nazokomiyal enfeksiyon, morbidite ve mortalite oranlarının azalması sayılabilir⁽⁶⁾.

Hasta Seçimi

Günübirlük cerrahi girişim için ASA (Amerikan Society of Anesthesiologist) I grubundan hastalar alınırken; deneyimlerin artmasına bağlı olarak ASA II ve III grubundan hastalar kabul edilir hale gelmiştir. Ancak bu hastaların mevcut sorunlarının kontrol altına alınmış olması gereklidir^(6,8). Cerrahi operasyon süresi 2 saatten kısa olmalıdır. Girişim sonrasında hastayı evde en az 24 saat takip edebilecek ve sorumluluk alabilecek bir erişkinin bulunması gereklidir. Hastanın yaşının 6 aydan büyük, 70 yaşından küçük olması gerekmektedir. Uyku apne sendromu olmamalıdır. BMİ (Body mass index) 35 kg/m² den az olmalıdır⁽⁶⁾.

Tablo 1. Cerrahi girişim tipleri^(6,9)

Dental	Çekim, koruma
Dermatoloji	Deri lezyonları eksizyonu, biyopsi
Genel	Biopsi ve küçük lezyon eksizyonu, laparoskopi, hemoroidektomi, endoskopi, varikoz venler
Jinekoloji	Laparoskopi, konizasyon, küretaj, tubal ligasyon
Göz	Katarakt, tonometri, şaşılık
Ortopedi	Artroskopi, karpal tünel sendromu, kapalı redüksiyon, ekstremitte cerrahisi
KBB	Tonsillektomi, adenoidektomi, laringoskopi, timpanoplasti, rinoplasti
Plastik cerrahi	Basal hücreli kanser eksizyonu, liposuction, skar revizyonu, rinoplasti, cilt greftlemesi
Üroloji	Sistoskopi, litotripsi, orşiektomi, prostat biyopsisi, vazektomi
Ağrı tedavisi	Kimyasal sempatektomi, epidural enjeksiyon, sinir blokları

Ek bir sorun yoksa bu hastalar laboratuvar testleri, tetkikler açısından yatan hastalarla benzerlik gösterirler. Premedikasyon vermemek bir alternatif olsa da fentanil ve midazolam gibi kısa etkili ajanlar uygun dozlarda kullanıldığında derlenme zamanını uzatmazlar⁽¹⁰⁾.

Minimal postoperatif morbidite ile kaliteli derlenme sağlayan, bilinen özenli ve güvenli anestezi teknikleri (inhalasyon, TİVA (Total intravenöz anestezi) veya rejyonel) uygulayarak cerrahi sonrası kısa sürede hastaların taburcu olması gereklidir⁽⁸⁾. Propofol, sevofluran, desfluran, mivakuryum, midazolam, flumazenil gibi yeni ajanlar derlenme zamanını daha da kısaltmıştır⁽¹⁰⁾. Anestezi volatil ajanlar, kısa etkili opioidlerin küçük bolusları veya intravenöz anesteziklerin sürekli infüzyonu ile idame ettirilebilir. Süksinil kolinin veya orta etkili non-depolarizan kas gevşeticilerin dikkatli titrasyonu (örneğin vekuronyum, atrakuryum)

intraoperatif relaksasyonu sağlar ve anestezi ihtiyacını azaltır. Süksinil kolinden sonra günübirlik hastalarda postoperatif miyalji görülebilmektedir(10). Yeterli analjezi (anestezi uzmanının tercihine göre değişebilir) sağlandığından emin olunmalıdır. Bunun için opioid ajanlar yerine NSAİİ kullanılabilir. Bulantı ve kusmayı önleyici ajanlar uygulanmalıdır.

Girişim tamamlandıktan sonra da hastalar komplikasyonlar açısından risk altında olabilir. Bu nedenle hastalar, kardiyorespiratuar depresyon tehlikesi ortadan kalkıncaya, sedasyon öncesi bilinç düzeyine ulaşıncaya kadar derlenme odasında izlenmelidir. Hastaların mental durum ve sedasyon düzeyleri periyodik olarak (en azından 15 dakika aralarla) izlenmelidir. Hipoksinin önlenmesi için oksijen verilmelidir. Günübirlik hastalar taburcu edilmeden önce⁽⁸⁾:

1. Tamamen uyanık ve oryante olmalıdır.
2. Bebekler ve mental durumu başlangıçta bozuk olan hastaların, ilk durumlarına dönmeleri beklenmelidir.
3. Vital bulgular stabil ve kabul edilebilir sınırlar içerisinde olmalıdır.
4. Antagonist ilaç (flumazenil, naloksan) verilen hastalarda yeniden sedasyon gelişmeyeceğinden emin olmak için yeterli süre (2 saate kadar) beklenmelidir.
5. Kantitatif sedasyon skorunun kullanılması hastanın taburcu edilebilmesine yardımcı olabilir.
6. Günübirlik hastalar taburcu edilirken, yanlarında sorumlu bir erişkin bulunmalıdır.
7. Hastaya girişim sonrası uygulanması gereken diyet, ilaç ve aktivite ile ilgili (varsa) yazılı bilgi verilmelidir.
8. Cerrahi girişimden makul bir süre sonra hastanın oral gıda alabilmesi.
9. Ağrı, bulantı ve kusmanın hasta evine gönderilene kadar kontrol altına alınabilir düzeyde olması.
10. Hasta evine gönderilirken mobilizasyonuna engel bir durumun olmaması.

KOGNİTİF FONKSİYONLAR

Kognitif terimi Latince 'Cognita' sözcüğünden gelmektedir. Kişinin kendini ve dünyayı öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında edindiği kanı ve bilgiyi içeren ruhsal süreçtir. Bilinç, dikkat, öğrenme, hafıza, algılama, oryantasyon, zeka, eylem, duygu, düş kurma, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesaplama gibi yüksek beyin işlevlerini kapsar^(11,12).

Kognitif Fonksiyonlar İle Anestezinin İlişkisi

Kognitif fonksiyonların postoperatif değerlendirilmesindeki amaç; ya artık etkileri belirleyerek derlenme düzeyini saptamak, ya da anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmaktır. Postanestezik etkilenme süresinin belirlenmesinde ajanların

solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar; hafıza, diğer kognitif fonksiyonlar ve psikomotor kabiliyetler üzerine etkileri de önemlidir ⁽¹²⁾. Anestezik maddelere maruz kalımdan sonra, psikomotor ve kognitif fonksiyonlarda 10-12 saat süre ile bozulma olduğu, duyarlı testlerle bu bozulmanın 1-2 gün sürebildiği gösterilmiştir ⁽¹³⁾.

Anestezi sonrası uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk nadir olmakla beraber, geliştiğinde ciddi bir problemdir. Postoperatif kognitif fonksiyon ve psikomotor kabiliyetlerde bozulmalar sıklıkla kısa süreli ve geçici olmaktadır. Bu semptomların çok kısa süreli anestezi uygulamalarını bile izleyebileceği gösterilmiştir. Yine anestezi sonrası dönemde genç hastalarda hafıza, yaşlılarda mental organizasyonlar daha çok etkilenir ^(14,15,16).

North American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) sınıflamasına göre kognitif bozukluklar 4 gruba ayrılmaktadır ⁽¹⁷⁾:

1. Deliryum, dikkati belirli bir konu üzerinde odaklama, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma ile seyreden akut bilinç bozukluğu ve kognitif değişiklik (bellek, yönelim, dil bozukluğu) ile karakterize ve gün içinde dalgalanmalar gösteren bir sendromdur.

2. Demans, çoklu kognitif yetersizlik (dil, yönetsel işlev ve bellek bozukluğu) ile karakterizedir. Sözü edilen kognitif bozuklukların her biri toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozukluğa neden olur ve önceki işlevsellik düzeyinde belirgin bir düşme olur.

3. Amnestik Bozukluklar, yeni bilgileri öğrenme ya da daha önceden öğrenilmiş bilgileri ya da geçmişteki olayları anımsama yetilerinde bozulma ile karakterizedir. Diğer kognitif fonksiyonlarda belirgin bir bozukluğa rastlanmaz.

4. Nörokognitif bozukluk (Mild Neurocognitive Dysfunction), iki veya daha fazla kognitif fonksiyon bozukluğu ile karakterize olup, çoğunlukla iki haftadan önce düzelme göstermez. Bellek, yönetsel fonksiyonlar (planlama, organizasyon, sıralama, soyut düşünme), dikkat konsantrasyon ve konuşmagibi kognitif fonksiyonlarda bozukluklar görülür. Kognitif fonksiyon bozuklukları nöropsikolojik testler ile kanıtlanır. Bu kognitif yetersizlikler toplumsal ve mesleki işlevsellikte ve diğer önemli alanlarda göze çarpan sorunlara yol açar⁽¹⁷⁾.

Postoperatif kognitif bozuklukları iki ana grupta incelemek mümkündür: 'Postoperatif deliryum' ve 'mild neurocognitive dysfunction'. Literatürde 'Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu' (POCD) olarak söz edilir ⁽¹⁷⁾.

POSTOPERATİF DELİRYUM

Postoperatif deliryum, yaşlı hastalarda iyileşmeyi geciktiren, hastanede kalma süresini uzatan, morbidite ve mortaliteyi artıran bir sendromdur. Deliryum bilinç ve kognitif fonksiyonlarda akut bozukluklar ile karakterizedir. Kognitif fonksiyonlardan oryantasyon, konuşma, öğrenme ve hafıza da bozukluklar görülür. Emosyonel rahatsızlıklar, anksiyete, hiddet ve depresyon görülebilir. Postoperatif deliryum gün içinde dalgalanmalar gösterir ⁽¹⁷⁾. Yatak başında uygulanabilen kognitif fonksiyon testleri mental değişikliklerin tesbitinde oldukça faydalıdır. Bu testler oryantasyon, kısa süreli bellek, dil, algılama ve bazı motor fonksiyonları değerlendirir. Mini Mental Test, kısa ve uygulamasının kolay olması nedeni ile hasta başında sıklıkla uygulanan testtir. Ameliyat sonrası sıklıkla görülen deliryum tipi postoperatif 2. ve 7. gün arasında görülen interval deliryumdur ⁽¹⁷⁾.

POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞU (POST-OPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION) (POCD)

POCD yaşlı hastalarda düşünüldüğünden daha sık görülür. Uluslararası, çok merkezli geniş kapsamlı bir araştırmada 60 yaş üzeri 1218 hastanın % 25.8'inde ameliyattan 1 hafta sonraki, % 9.9'unda ise ameliyattan 3 ay sonra POCD görülmüştür. Orta yaşlı cerrahi hastalarda dahi ameliyattan 1 hafta sonraki POCD oranı oldukça yüksektir (% 19.2).

Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir ⁽¹⁷⁾.

Tablo 2. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları Tanı Kriterleri⁽¹⁷⁾

Öğrenme yeteneğinin veya hatırlamanın azalması ile ortaya çıkan bellek zayıflaması
Yönetimsel fonksiyonlarda bozukluk (planlama, organizasyon, sıralama, soyut düşünme)
Dikkat veya bilgi işlem hızında bozukluk, psikomotor yetilerde zayıflama
Anlama, kelime bulma gibi dil fonksiyonlarında zayıflama

Post-Operatif Kognitif Disfonksiyon Risk Faktörleri⁽¹⁷⁾

Preoperatif

- İleri yaş
- Kognitif bozukluk
- Kötü sağlık durumu
- Alkol bağımlılığı

-Glukoz, Na ve K değerlerinde dengesizlik

İntraoperatif

-Cerrahi girişimler (Açık kalp ameliyatları, kalça kırığı cerrahisi)

-Ameliyat süresi

Postoperatif

-Psikoaktif medikasyon

-Postoperatif enfeksiyon ve respiratuar komplikasyonlar

-Postoperatif ağrı

İNHALASYON ANESTEZİKLERİ DESFLURAN

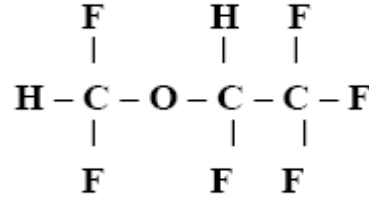
1960'lı yıllarda, daha iyi inhale anestetikler geliştirmeye yönelik bir program çerçevesinde Ohio Medical Products'da Dr. Ross C. Terrell ve çalışma arkadaşları 700'ün üzerinde florlu bileşik sentezlediler. Enfluran (347. Bileşik) ve izofluran (469. Bileşik) bu programdan elde edilen ürünler oldular. 700'ün üzerinde bileşiğin üretilmiş olmasına rağmen, son yıllara dek sadece bu iki inhalasyon anesteziği klinik uygulamalarda kullanılmıştır. Enfluran ve izofluran üzerinde yoğunlaşılmasında bazı faktörler rol oynamıştır. Bu faktörler, mükemmel bir anestezi sağlamaları ile sentezlenmelerinin kolay oluşu ve maliyetlerinin düşüklüğü olarak sayılabilir. Diğer bileşiklerin bir ya da daha fazla sakıncası bulunmaktaydı. Bazıları anestezi sağlayamıyordu; bazıları da çok toksikti. Çok azı görünüşte mükemmel bir anestezi sağlamakla birlikte, üretimleri olağan dışı zor, tehlikeli ve pahalı bulunmuştu. Bu görüşler, daha sonra desfluran ile birlikte dramatik bir şekilde değişikliğe uğradı⁽¹⁸⁾.

Desfluran (CF₂H-O-CF₂H-CF₃), serideki 653. bileşikti. Bileşiğin iki kısıtlayıcı yönü vardı; oda ısısında bir atmosfere yakın bir buhar basıncına sahipti, bu nedenle vaperizasyon için standart yöntemlerin kullanılması mümkün değildi ve izofluranın beşte biri düzeyinde etki gücüne sahipti. Bu da sentezini göreceli olarak pahalı hale getirmekteydi⁽¹⁹⁾. Bu nedenlerden

dolayı desfluran, o sıralarda pazarlama açısından çekici bulunmadı. Daha sonra iki faktör bu görüşü değiştirdi. Birincisi, ayaktan günübirlik anestezinin, anestezi uygulamalarının önemli bir parçası haline gelmesi, kısa etki süreli anesteziklere gereksinimi arttırdı. Bu görüş başkaları tarafından da paylaşıldı ve kısa etki süreli kas gevşeticiler (atrakuryum, vekuronyum), narkotikler (alfentanil), benzodiazepinler (midazolam), indüksiyon ajanları (propofol) geliştirildi. İkincisi, desfluranın yapısı (florla halojenlenme), kanda çözünürlüğün çok daha az olabileceği ve dolayısıyla kısa etki süreli preparat gereksinimini karşılayabileceğini düşündürdü ⁽²⁰⁾. Bunun üzerine bu anestezikten küçük miktarlar sentezlendi ve kandaki çözünürlüğü (kan/gaz partiyon katsayısı) incelendi. Beklendiği gibi, desfluranın çözünürlüğü (0.42), diğer güçlü etkili inhalasyon anesteziklerinkinden düşüktü ve nitroz oksitinkine (0.46) eşitti.

Fizikokimyasal özellikleri:

Desfluran, bir metil etil eterdir.(CF₂H-O-CFH-CF₃)



Şekil 1: 1,2,2,2- tetraflouroethyl diflouromethyl ether ⁽²¹⁾

Kaynama noktası (760 mmHg = 1 atm. basınçta 22.8°C), izofluran ve sevofluranın kaynama noktalarından oldukça düşüktür⁽²²⁾. Yanıcı ve patlayıcı değildir. Molekül ağırlığı 168.04 daltondur.

Düşük akım anestezisine imkan sağlar. Düşük kan-gaz çözünürlüğüne ve düşük anestezik potense sahip olduğundan, hasta tarafından alınımı da daha düşüktür. Eğer yüksek akım ile kullanılırsa hastanın ekshale ettiği hava ile büyük miktarda atılım olmakta ve yeniden yüksek miktarda anestezik ajan verilmesi gerekmekte, bu durumda boşa giden anestezik miktarı da daha fazla olmaktadır. Oysa bu ajan düşük akımla kullanılırsa; hem daha fazla tasarruf sağlanmakta, hem de başlangıçta gerekli olan yüksek akım periyodu daha kısa olmaktadır⁽²³⁾. Doymuş buhar basıncı (20°C'da 669 mmHg), izofluran ve sevofluraninkilerden düşüktür⁽²⁴⁾.

Desfluranın oda ısısında 1 atmosfer olan buhar basıncı; sevofluran, izofluran gibi anestetikleri sağlayan değişken-bypass vaporizatörlerden tamamen değişik yapıda, yeni bir vaporizasyon teknolojisini gerektirmiştir. Desfluran vaporizatörlerinin mekaniği yeni olmakla birlikte, sağlayıcı sistemin görünüm ve fonksiyonu halen kullanılan vaporizatörlerle aynıdır. Yeni bir vaporizatör teknolojisi, sıvı haldeki desfluranı gaz haline çevirerek ve seyreltici akımı ile gaz halindeki desfluran akımları anesteziğin önceden belirttiği şekilde dengelemek suretiyle, desfluranın kontrollü ve güvenilir verilmesine olanak sağlar⁽²⁵⁾.

Yoğunlaşmanın olmaması için, vaporizatörün rezervuarı ve rezervuarı örten boşluk ısıtılmaktadır. Bu tarz bir ısıtma sistemi olmasaydı (1 atm basınçta, 22.8 °C'ın altındaki ısılarla karşılaşacak olursa), sıvı desfluran yoğunlaşabilirdi. Desfluran yaklaşık 39 °C'a kadar ısıtılarak, yaklaşık 1460 mmHg gibi belli bir buhar basıncı sağlanır. Seyreltici akımı ile karıştığında, desfluranın parsiyel basıncı çok soğuk bir ortamda bile yoğunlaşmasına izin vermeyecek kadar düşüktür⁽²⁵⁾.

Vaporizatörün tasarımında bazı güvenlik özellikleri de yer almaktadır. Vaporizatör, akan bir gaz kaynağına bağlı olmadıkça (O_2 , O_2+N_2O ya da hava ile birlikte ya da O_2 ile birlikte olmaksızın) desfluran çıkışına izin vermez. Sensörler ısı ve basınçları ölçer. Standart değerlerden farkedilir düzeyde sapmalar oluşursa, preparat akışını durdurulmasını tetikleyecek ayarı yapar. Sıvı haldeki desfluran sürekli olarak buharlaşarak, rezervuarın içinde vaporizatörün doldurulmasını gösteren bir alarmın tetiklenmesine yol açan bir düzeye iner. Ayrıca, sıvı desfluran düzeyi de göstergede izlenebilir. Desfluran uygulamasına son vermeye gerek olmaksızın, herhangi bir zamanda vaporizatöre sıvı desfluran eklenebilir; desfluranın çok düşük kan-gaz eriyirliği (0.42), anestezi derinliğinin azalmasının önlenmesi için, vaporizatörün kapatılmadan doldurulması zorunluluğunu getirmiştir⁽²⁶⁾. Vaporizatör geliştirilirken, saydam bir madde ile kaplı, desfluran seviyesinin dışarıdan görülebilmeye imkân sağlayan elektronik sensörler yerleştirilmiştir. Sıvı seviye sensörleri sayesinde, vaporizatör içinde yaklaşık 60 ml desfluran kaldığında alarm verir; ve içindeki desfluran miktarı çok düştüğünde ise aygıt ısıtıcılarını kapatır. Desfluran herhangi bir katkı maddesi veya koruyucu madde gerektirmez. Bunun tersine halotan, vaporizatörde tortu bırakabilen thymol ilavesini gerektirir. Sevofluranın olduğu gibi, desfluran da; paslanmaz çelik, pirinç, alüminyum, nikel kaplı pirinç, bakır ya da berilyum ile etkileşmez yani anestezi cihazlarında bulunan metallerin hiçbirisi ile reaksiyona girmez⁽²⁶⁾.

Sodalime ile etkileşim sonucunda sevofluran kullanımında compound A, desfluran kullanımında ise karbon monoksit (CO) oluştuğu bilinmektedir⁽²⁷⁾. Düşük akımlı anestezi, kanister içindeki ıyıyı yükselterek sevofluran ile compound A oluşumunu artırır. Compound

A'nın sodalime yapısında bulunan KOH (Potasyum hidroksit) ile etkileşim sonucunda oluştuğu ve ısının da bu reaksiyonu arttırdığı gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Desfluran kullanımı ile CO oluşumunda ise sodalime'in nem oranındaki azalma ve kuruluk sorumlu tutulmaktadır. Düşük akımlı anestezide kanister içinde daha nemli bir ortam oluştuğu için CO oluşumunun önemli düzeyde engellendiğine dikkat çekilmektedir⁽²⁸⁾. Diğer bir deyişle standart sodalime ile etkileşim bakımından düşük akımlı anestezi sevofluran kullanımında compound A oluşumunu arttırarak göreceli de olsa olumsuz, desfluran kullanımında ise CO oluşumunu azaltarak olumlu bir etkiye yol açmaktadır⁽²⁸⁾.

Desfluranın oluşmasına neden olan klorun yerine flor geçmesi, aynı zamanda etki gücünde düşüğe de yol açmaktadır. Otuz ila altmış yaş arasındaki erişkinlerde desfluranın MAC'ı %6 dır. MAC; yaş, vücut ısısındaki düşüş ve eş zamanlı olarak başka depresan etkili ilaçların (azot protoksit, fentanil, midazolam) uygulanması ile birlikte düşer⁽²⁹⁾. Anestezi süresi, MAC'ı etkilemez. İnsanlarda, yaşlılık desfluranın MAC'ını azaltmaktadır. Diğer güçlü etkili inhalasyon anesteziklerinde olduğu gibi, MAC, bir yaşından küçüklerde en yüksek değerlerdedir. İleri yaşlarda da neredeyse yarı yarıya düşer. % 60 konsantrasyonunda azot protoksit eklenmesi, desfluranın MAC değerlerini tüm yaş gruplarında yaklaşık %3 azaltmaktadır⁽³⁰⁾.

Anestezi adjuvanı olarak kullanılan depresanlar, beklendiği üzere desfluranın MAC'ı üzerine kalitatif etki göstermektedirler. Desfluran tek başına ya da % 60 azot protoksit üzerinde verildiğinde, fentanil desfluranın MAC'ını düşürmektedir. Bu düşüş doza bağlıdır. Oksijen içinde verilen desfluran ile, fentanilin 3mcg/kg'lık induksiyon dozu, desfluranın MAC'ını %6.3'ten % 2.6'ya düşürmektedir. Desfluran MAC'ındaki fentanil ile oluşturulan düşüş, sevofluranın MAC'ındaki düşüşle benzerdir. Benzer şekilde, midazolam da desfluranın MAC'ını düşürmektedir. Midazolamın 0.05 mg/kg düzeyindeki premedikasyon dozu, MAC'ı %22 oranında düşürmektedir ve bu etkisinden dolayı, anestezi sonrası uyanma süresini uzatmaktadır⁽³⁰⁾.

Erişkin yaş grubunda, desfluranın %100 oksijenle MAC değeri %6-7.3 olup; %60 azot protoksit kullanılan vakalarda bu değer %2.8-4.0 düzeylerine düşerken; opioid veya benzodiazepin kullanılan hastalarda doz daha da azalır. Çocukluk çağında %100 oksijen varlığında MAC değerleri % 10 düzeylerinde iken, ileri yaşlarda bu değer, %5.2 ye iner⁽³¹⁾.

Düşük kan/gaz dağılım katsayısı (0.42) ve doku/kan katsayıları (yağ/gaz:18.7, beyin/gaz: 0.54, kan/gaz: 0.45, beyin/kan: 1.3), anestezi idamesi sırasında alveoler konsantrasyonda hızlı değişikliklere izin verir; böylece anestezi derinliğinin kontrolü kolaylaşır. Daha yüksek erirliğe sahip inhalasyon ajanları ile karşılaştırıldığında, bu hızlı değişme yeteneği, total anestezik kullanımını azaltır ve anesteziden sonra hızlı bir derlenmeye katkıda

bulunur.

Desfluran, 22.8 °C'nin altındaki sıcaklıklarda renksiz, volatil bir sıvıdır. Kimyasal olarak oda ısısında stabildir ve en az 24 ay raf ömrü vardır⁽³²⁾. Kimyasal olarak bilinen tek yıkım ürünü, sodalime ile doğrudan etkileşerek oluşan düşük düzeylerde florofromdur (CHF₃). Oluşan CHF₃ miktarı, eşit MAC dozlarında uygulanan izofluranla oluşan miktarla aynıdır. Kuvvetli asitlerin varlığında bilinen bir yıkım reaksiyonu yoktur⁽³³⁾.

Karaciğerde minimum biyotransformasyona uğrar. Desfluranın %0.02'den daha azı idrarla, metabolitleri halinde atılır.

Teratojenik Etkileri:

Organogenez sırasında yaklaşık 10 ve 13 kümülatif MAC/saat desfluran uygulanan sıçan ve tavşanlarda herhangi bir teratojenik etki gözlenmemiştir. Yüksek dozlarda, implantasyon sonrası rejeksiyon ve maternal toksisitede artış gözlenmiştir. Bununla birlikte, 10 kümülatif MAC/saat desfluran uygulanan tavşanlarda, preterm sezaryen ile doğurtulan erkek yavruların vücut ağırlıklarında % 6 azalma gözlenmiştir⁽³³⁾.

Farmakokinetik:

Moleküler yapının farmakokinetik etkisi desfluran ile izofluranın karşılaştırılması ile ortaya konulabilir; izofluranın desflurandan tek farkı alfa etil karbon yerleşimindeki klor atomunun yerine flor atomunun gelmesidir⁽³⁴⁾.

Desfluranın oluşumunu sağlayan bu değişim çözünürlüğü 3 kez azaltır, etkinliği ise 3 kez artırır. Bunun yanı sıra desfluranın buhar basıncı 3 kez daha yüksek olup, in vivo ve in vitro bozunuma direnç 10 kez daha yüksektir. Desfluranın minimum alveolar konsantrasyonu (MAC) izofluranın beş katı olmakla birlikte her iki bileşik de oksijenasyonu bozmadan anestezi sağlayabilir, azot protoksit de bu ilaçlarla birlikte sakıncasızca kullanılabilir. Desfluranın MAC değeri diğer inhalasyon anestezikleri ile aynı faktörlerden etkilenir. İndüksiyon hızını etkileyen temel faktörler; kan/gaz eriyebilirliği, alveolar ventilasyon, kardiyak output, inspire edilen ajanın kullanılan yoğunluğu ve havayolu irritasyonun derecesidir. İndüksiyon hızı sevoflurandan daha hızlıdır.

Desfluranın kan ve dokulardaki çözünürlüğü, inhale edilen diğer gaz anesteziklerden daha düşüktür, bunun sonucunda ilaç uygulaması sırasında inhale edilen konsantrasyona karşı alveoler konsantrasyonunda daha hızlı bir yükselme ve eliminasyon sırasında da daha hızlı bir düşüş olur⁽³⁵⁾. Desfluranın keskin kokusu, anestezinin indüksiyon hızını sınırlasa da, hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmaların verileri, diğer inhale anesteziklerle karşılaştırıldığında, desfluran ile yapılan anesteziden sonraki uyanma hızının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Örneğin desfluran ile sağlanan anesteziden sonraki uyanma hızı, izofluran anestezisinden sonraki uyanma hızına kıyasla iki ile dört kat daha yüksektir. Benzer şekilde, desfluran

anestezisinden sonra uyanma hızı, propofol gibi intravenöz ilaçlarla sürdürülene benzer düzeydeki intravenöz anesteziden uyanma hızı ile aynı ya da daha yüksektir. Tiopental, midazolam gibi sabit dozda hipnotik ilaçlar ya da narkotiklerin desfluran ile eş zamanlı olarak uygulanması diğer güçlü etkili inhale anestezikler ile sağlanan anestezilerden sonraki uyanma hızları ile arasındaki farkı azaltabilir. İç organlara geçen ya da anestezi devresi içine olan desfluran kayıpları diğer güçlü etkili inhale anesteziklerdekinden daha azdır ve vücuda alınma ile eliminasyon özelliklerinde belirgin bir değişikliğe yol açmaz⁽³⁵⁾.

Desfluranın kan ve dokulardaki çözünürlüğü:

Desfluranın düşük (0.42) kan/gaz partitasyon katsayısı, diğer ajanların uygulamalarından sonra saptanan artış ve düşüslere göre desfluranda indüksiyon ve uyanma sırasında daha hızlı bir kinetik oluşturur. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar, önceden yapılan bu tahminleri doğrulamaktadır. Eş zamanlı olarak desfluran, izofluran, halotan ve sevofluran verilenlerde, desfluran ile alveoler konsantrasyonda; inspire edilen konsantrasyona yaklaşan daha hızlı artış gözlenmiştir. Desfluran ile elde edilen FA/Fj (alveolar konsantrasyon/inspirasyon konsantrasyonu) sonuçları, tek başına desfluran verilen daha önceki bir çalışmaların sonuçlarını doğrulamaktadır. Yalnızca azot protoksit, desflurandan daha hızlı bir FA/Fj artışına sahiptir. Bu fark, azot protoksitin daha yüksek konsantrasyonda verilmesinden kaynaklanan etki güçlenmesine (konsantrasyon etkisi) bağlıdır, nitroz oksid % 70'lik bir inspirasyon konsantrasyonu ile verilirken, desfluran sadece %2'lik bir konsantrasyonda verilmiştir⁽³⁶⁾.

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

Anestezi indüksiyonunda olduğu gibi desfluranın alveoler konsantrasyonunun sürdürülmesi için de "yüksek basınç" kullanmak gerekmemekte, dolayısıyla da izofluranda olduğu gibi hedeflenen dozun üzerine çıkılması tehlikesi olmamaktadır⁽³⁷⁾.

Anestezik maddenin eliminasyonu sırasında, desfluranın alveoler konsantrasyonu (FA), sevofluranın alveolar konsantrasyonuna kıyasla hızla düşmektedir. Sonuç olarak, desfluran kullanımında derlenme daha kısa sürede oluşmaktadır. Desfluran kullanımında, anestezinin sonlandırılması ile uyarıya ilk cevabın alınması arasında geçen süre izoflurandan iki kez kısadır. Benzer şekilde, desfluran anestezisinden sonra bilişsel yetiler ve koordinasyon,

normale daha çabuk dönmektedir⁽³⁸⁾.

Başka bulgular desfluranın derlenme kalitesinin de izoflurana kıyasla üstün olduğunu düşündürmektedir⁽³⁸⁾. Tsai ve ark.⁽³⁹⁾ desfluranın postoperatif dönemde izoflurana göre daha az titreme (desfluranla % 12.5, isofluranla % 56) ve deliryuma (desfluranla % 0, izofluranla % 44) yol açtığını saptamışlar. Bunun yanısıra derlenmenin ilk 45 dakikasının her döneminde desfluranın derlenme skorları daha iyiydi.

Metabolizma ve Eliminasyon:

Elde edilen veriler, destiuranın biyolojik yıkılıma karşı, halen bilinen halojenli anesteziğin hepsinden daha dayanıklı olduğunu göstermektedir. En az metabolizasyona uğrayan potent inhalasyon anesteziğidir. Sevoflurandan 250 kez daha metabolize olur⁽³⁸⁾. Desfluranın yıkılım oranı diğer halojenli preparatlar içinde en az yıkılıma uğrayan izofluranınkinin 1/10 u kadardır⁽³³⁾. Sitokrom P-450 vasıtasıyla, desfluranın alfa-etil karbon atomu ile hidrojen atomu arasına, aktif bir oksijen atomu sokulur; ortaya çıkan stabil olmayan ürün, üç serbest flor (FI) iyonuna yıkılarak, trifloroasetik asit, CO₂ ve su açığa çıkar⁽⁴⁰⁾.

Farmakodinamik

Solunumsal Etkileri: İndüksiyon sırasında, desfluranın %6'ya varan konsantrasyonlarının solunması, hava yolunu irrite etmemektedir. Bununla birlikte, daha yüksek konsantrasyonları nefesi tutma, öksürük, sekresyon artışı ve laringospazmı provoke edebilir⁽⁴¹⁾.

Ancak anestezi indüksiyonunda kullanılması gerektiğinde; uygulanan yüksek doz, oksijen konsantrasyonunu seyreltir. Birlikte azot protoksit ya da hava kullanılıyorsa, yeterli oksijen konsantrasyonunun devamı için, azot protoksit ya da taze hava akımının olması gerekebilir⁽⁴²⁾.

Bebek ve çocuklarda ise hemen her konsantrasyonda; laringospazm, öksürük, nefes tutulması, sekresyon artışı oksihemoglobin desatürasyonuna neden olabileceğinden, genel anestezi indüksiyonu için maske ile kullanımı önerilmemektedir⁽⁴³⁾.

Gönüllülerde, oksijen içinde verilen desfluran, ventilasyonu baskılayarak, bir yandan tidal volümü ve CO₂'e ventilatuar yanıtı azaltırken, bir yandan da PaCO₂ (Parsiyel karbondioksit basıncı) düzeyini yükseltir. Azot protoksitin eşit MAC konsantrasyonunda desfluran ile değiştirilmesi, PaCO₂ artışını azaltmakla birlikte, CO₂'deki bir artışa karşı ventilatuar yanıtındaki baskılanmayı etkilemez⁽⁴³⁾.

Gönüllülerden elde edilen ilk sonuçlar, desfluranın daha yüksek konsantrasyonlarına maruz kalan gönüllü ve hastalardan elde edilenlerden kalitatif ve kantitatif olarak farklılık göstermekteydi. İlk çalışmalarda olduğu gibi, %6'ya kadar olan desfluran konsantrasyonlarında hava yolu irritasyonuna ilişkin herhangi bir kanıt saptanmadı. %6 ila % 7'yi aşan konsantrasyonlar başlangıçta sıklıkla nefes tutma, öksürük ve laringospazma yol açmaktaydı⁽⁴¹⁾.

Hava yolu irritasyonuna yanıt olarak özellikle çocuklarda desatürasyon meydana gelmekteydi⁽⁴³⁾. Gönüllülerde gerçekleştirilen ilk çalışmalarda saptanan ventilasyon baskılanması, daha sonraki çalışmalarda uygulanan daha yüksek konsantrasyonlarda daha belirgin hale gelmiştir.

PaCO₂'deki değişiklikler; minimal düzeyde solunumdaki azalmadan çok, tidal volümdeki azalma ile ölü boşluğun artmasına bağlıdır. Solunum hızındaki artış, minimal düzeydeki solunumda desfluranın yol açtığı benzer bir düşüşten kaynaklanan tidal volüm düşüşünü kısmen ya da tamamen engellemektedir. Solunum hızındaki artış, anestezinin dozu ile doğrudan ilişkilidir ve anestezide kullanılmışsa daha büyük olur. Solunum hızındaki artış, minimal düzeyde solunumu sürdürme eğiliminde olsa da, ölü ventilasyonun total ventilasyona oranı yükselir. Desfluran anestezisi oksijen tüketimini azaltmadığına göre, alveoler minimal düzeyde solunumda ortaya çıkan düşüş, PaCO₂'deki doza bağlı artışı açıklar^(45,46).

Desfluranın bronkomotor tonus üzerine etkisi bilinmemektedir. Desfluran ile ilgili ilk klinik denemelerde, desfluran verilen 76 hastada astım öyküsü bulunmakla birlikte, bu hastaların hiçbirinde anestezisi sırasında hırıltılı solunum (wheezing) gelişmemiştir. Geri kalan astım öyküsü olmayan 1767 hastanın 10 tanesinde (% 0.57), anestezinin herhangi bir aşamasında, hırıltılı solunum olduğu belirtilmiştir.

Desfluranın solunumu baskılayıcı etkilerinin, sevofluran gibi diğer güçlü etkili inhale anesteziklerinkilere benzer olduğu sonucuna varabiliriz. Anestezisi sağlayıcı konsantrasyonlar, solunum hızındaki artışa rağmen alveoler ventilasyonu azaltır. Bu düzeydeki konsantrasyonları ayrıca, hastanın hava yolunu açık tutabilme ya da hava yolundaki yabancı cisimlere refleks cevabı da zayıflatır. Bütün güçlü inhalasyon anesteziği, doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olur⁽⁴⁷⁾.

Kardiovasküler Etkileri:

Küçük farklılıklarla birlikte, desfluranın dolaşım sistemi üzerindeki etkileri, izofluranın etkileri ile benzerdir. Her iki preparat da klinikte kullanılan dozlarda, kan basıncını, birincil olarak sistemik vasküler direnci azaltarak düşürür^(48,49)

Desfluran ve sevofluran, sağlıklı gönüllülerde kardiyak output yerine sistemik vasküler direnci azaltıcı etkileriyle kan basıncını düşürürler⁽⁵⁰⁾. Her ikisi de kalp atım sıklığını artırır, ancak desfluranın etkisi yüzeysel anestezide hafif iken, anestezisi derinleştirdiğinde artar. Yüksek doz desfluran taşikardiye yol açabilir ve aritmi sıklığı yetersiz anestezide ait bir belirti olmayabilir (bu durum desfluranın alveoler konsantrasyonunun yükselmesiyle daha da artabilir). Kalp atım hızındaki artış bazı hastalıklarda geçicidir; anestezinin derinleştirilmesiyle birlikte aniden ortaya çıkar ve birkaç dakika içinde azalır. Kalp atım hızındaki artışa kan basıncında geçici artış oluşması eşlik edebilir⁽⁵¹⁾. Ne desfluran, ne de sevofluran miyokardı epinefrinin aritmogenik etkisine duyarlı kılmaz⁽⁵²⁾.

Desfluran, izofluran ve halotanın kalp hızı üzerindeki etkileri farklılık gösterir. Desfluran, fazla derin olmayan anestezi düzeylerinde kalp hızında doza bağımlı hafif bir artışa ve derin anestezi düzeylerinde (konsantrasyonunun 1 MAC'ı aştığı düzeylerde) de bazen taşikardiye yol açmaktadır. Bu nedenle kalp hızının artması hemen her zaman yetersiz anestezinin göstergesi olmamalıdır⁽⁵³⁾.

Desfluran ile anestezi idamesi sırasında, artan konsantrasyonlarda kan basıncında doza bağımlı olarak düşme meydana gelir. Kan basıncında aşırı düşme, anestezi derinliği ile ilgilidir ve bu durum desfluranın solunan konsantrasyonu azaltılarak düzeltilebilir. Bununla birlikte, sevofluran ile olan kan basıncındaki azalma eşdeğer doz desflurana göre daha azdır^(42,54). Premedikasyonsuz gönüllülerde, 1.2 MAC'ın üzerindeki konsantrasyonlarda sevofluranın, direkt olarak karşılaştırıldığı desfluran ve retrospektif olarak karşılaştırıldığı izofluran arasında kan basıncını etkileme bakımından fark bulunmamıştır^(55,56).

İnhalasyon anesteziklerinin kan basıncına etkileri arasındaki olası farkları daha iyi değerlendirmek için; kan basıncının iki anahtar belirleyicisi olan CO (Kardiak output) ve SVR (Sistemik vasküler direnç)'in ölçülerek, özenle takip edilmesi gerekir⁽⁵⁷⁾.

Desfluran koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda kullanılmıştır. Anestezi indüksiyonunun desfluran ve bir opioidle (fentanil) yapılmasının, miyokard infarktüsü gibi istenmeyen etkilere yol açma insidansı aynı işlemin sevofluran ya da fentanil kullanılarak yapılmasından farklı değildir. Buna karşılık, De Hert ve ark.⁽⁵⁸⁾, desfluranın anestezi indüksiyonunda opioid yerine tiyopentalle birlikte kullanılması halinde miyokard iskemisi insidansının arttığını saptamışlardır. Karşılaştırma grubu sufentanil verilen hastalardan oluşuyordu. De Hert ve ark.⁽⁵⁸⁾ anestezi idamesi sırasında iskemi oluşumu açısından iki grup arasında fark bulamadılar, yine de sufentanil alanlarda, iskemi oluştuğunda iskemi alanı daha büyük gibi görünüyordu (yani, bu hastaların zaman içinde ST segmenti sapmasını tanımlayan eğri altında alanları daha büyüktü). Helman ve ark. 'nın çalışması da dahil olmak üzere, miyokard iskemisi riski taşıyan yüzlerce hasta üzerinde yapılan çalışmaların hiçbirinde desfluran ve diğer anestezikleri kullananlarda istenmeyen postoperatif olayların insidansı (miyokard infarktüsü , kalp yetersizliği ya da kalp hastalığına bağlı ölüm) arasında fark bulunmamıştır.

Ne desfluran ne de sevofluranın adenozin uygulamasıyla koroner steal fenomeninin gösterildiği köpek modelinde koroner steale neden olduğu saptanmamıştır. Desfluran, otonom innervasyonu bloke edilmiş köpeklerde koroner arteriyoller vazodilatasyona yol açmamıştır⁽⁵⁹⁾.

Genç, sağlıklı, stimüle edilmemiş 10 erkek gönüllü üzerinde gerçekleştirilen ilk çalışmaların sonuçları, desfluranın dolaşım üzerindeki etkilerinin minimal düzeyde olduğunu düşündürmektedir.

Normokapnik genç sağlıklı gönüllülerde her biri oksijenle birlikte verilen desfluran,

izofluran ve halotan, ortalama arteriyel basıncı doza bağımlı bir şekilde ve benzer düzeylerde düşürmekteydi. Bunun aksine, izofluran kalp hızını tüm anestezi derinlik düzeylerinde arttırmaktaydı. Halotan ise kalp hızında hiçbir anestezi derinlik düzeyinde artışa yol açmamaktaydı. Derin anestezi dönemlerinde desfluran ile ortaya çıkan artış, taşikardinin hem myokardın oksijen gereksinimini arttırması hem de diastol esnasında myokard perfüzyonu gerekli zamanı kısaltması nedeniyle koroner yedeği kısıtlı olan kişilerde desfluranın derin anestezi sağlayıcı düzeylerde kullanılmasını kısıtlayabilir⁽⁶⁰⁾.

Oksijen içinde verilen desfluran, izofluran ve halotan santral venöz basıncı arttırmıştır. Desfluran primer sistolik ve diastolik basınçlarda, sol ventrikül end-diastolik kesit alanı, kas kan akımı ya da oksijen transportunda anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

Pulmoner arter kateteri takılı hastalarda, desfluran anestezi sırasında prematüre ventriküler ekstrasistoller saptanmamıştır. Zaman zaman izoritmik atriyoventriküler dissosiasyon ortaya çıkmakla birlikte, sistemik kan basıncını etkilememiştir. Domuzlarda yapılan çalışmalarda, epinefrinin 6-8 mcg/kg/dk'lık infüzyon hızları, 0.8-1.2 MAC desfluran ile sağlanan anestezi sırasında üç ya da daha fazla sayıda prematüre ventriküler ekstrasistollere neden olmaktadır. Bu kadar yüksek ventriküler aritmi oluşturma eşiği, izofluran için de saptanmış olmakla birlikte sevofluran için saptanmamıştır. Desfluran ile birlikte epinefrinin aritmi oluşturuca eşik dozu, halotan için saptananın yaklaşık dört katıdır. Tüm anestezikler için de geçerli olan; anestezinin derinliğinin aritmiye predispozisyonu etkilemediğidir⁽⁵²⁾.

Prekordiyal (uyanık) ve transözefageal (anestezi sırasında) ekokardiyografik ölçümlerin karşılaştırılmasında, desfluranın ejeksiyon fraksiyonu ile sol ventrikül çevresinin kısalma hızında minör artışlara neden olduğu görülmüştür. Bu değişkenler, desfluran konsantrasyonunun artması ile birlikte farklılık göstermemiştir⁽⁶¹⁾.

EI ve ayak parmakları termoregülasyonda belirleyici role sahiptirler. Parmaklardaki şantlar, ısı kaybını arttırmırlar. Bu nedenle, el ve ayak parmaklarının sıcaklıklarındaki değişiklikler, vücut sıcaklığını değiştirmeye yönelik merkezi mekanizmaları yansıtır. Desfluran uygulaması sırasında ayak parmak cildi sıcaklığı dramatik olarak yükselir. İn hale anesteziklerin konsantrasyonları, termoregülasyon merkezinin eşiğini düşürmektedir (anestezi termoregülasyon merkezini, düşük sıcaklıklarda kutanöz vazokonstriksiyon açısından zorlanmaksızın, daha geniş bir aralıkta yer alan, sıcaklık değerlerinin ortaya çıkmasına izin verecek şekilde indükler)⁽⁶²⁾.

Desfluran anestezisi, vücut sıcaklığını, vücudun ısı kaybı ve yapımını düzenlemeye yönelik girişimlerde bulunmasına neden olacak düzeylere düşürür. Desfluran ve diğer inhalasyon ya da intravenöz anesteziklerle görülen kutanöz vazodilatasyonun nedeni de budur⁽⁶³⁾. Anestezinin indüklenmesi ile birlikte, kutanöz vazodilatasyon ortaya çıkar ve ısının merkezden

perifere aktarılmasına neden olur. Bu, vücut sıcaklığında anestezinin ilk yarım saatinde 0.5°C ila 1°C'lik düşüşe neden olur. Devam etmesine izin verilecek olursa, ısı kaybının düzenlenmesi için eşik noktasına ulaşıncaya ve vazokonstriksiyon oluşuncaya dek aşamalı bir şekilde düşüş devam eder⁽⁶³⁾.

Nöromusküler etkileri :

Desfluran, orotrakeal entübasyon ya da intrakaviter lezyonların cerrahi işlemlerinin yürütülmesi için yeterli düzeyde, doza bağımlı bir kas gevşetici etki gösterir.

Desfluranın daha yüksek dozları orotrakeal entübasyona da izin verir. Tek başına ya da azot protoksitle kombine halde desfluran ile anestezi uygulanan normokapnik gönüllülerde, desfluranın endtidal konsantrasyonu ile orantılı olarak nörotransmisyonda azalma gözlenir. Ulnar sinir stimülasyonuna yanıt olarak, tenar kasların kontraksiyon kuvveti, özellikle en yüksek konsantrasyonlarda olmak üzere, desfluranın konsantrasyonları arttıkça azalmaktadır. Azot protoksit eklenmesi, ek bir azalmaya neden olmamakta, hatta % 6 ve % 9 desfluranda kontraksiyon kuvvetini arttırmaktadır.

Desfluranın nöromusküler etkinliği artırma kapasitesi; pankuronyum, süksinilkolin, atrakuryum, vekuronyum gibi kas gevşeticiler ile ispat edilmiş; paralizi için gereken dozların altında kalınmıştır⁽⁶⁴⁾.

Azot protoksit/opioid anestezisi ile karşılaştırıldığında, desfluranın anestezik konsantrasyonları, nöromusküler iletide %95 (ED₉₅) depresyon oluşturmak için gereken süksinilkolin dozunu %30, pankuronyum ve atrakuryum dozlarını %50 oranında azaltmıştır⁽⁶⁵⁾.

Kas gevşemesine neden olan diğer inhalasyon anestezikleri gibi desfluran da myastenia gravisli hastaların anestezisi idamesinde kullanılabilir⁽⁶⁶⁾. Sevofluran, izofluran, enfluran ve halotan gibi, desfluran da kas gevşetici enjeksiyonuna ihtiyaç olmaksızın kas gevşemesi sağlayabilir. Dolayısıyla bu hastalara kas gevşetici verilmemesi postoperatif rezidüel kas güçsüzlüğünü engellemiş olur. Desfluranın kan ve kaslardaki düşük çözünürlüğü de anestezinin neden olduğu kas güçsüzlüğünün hızlı bir şekilde ortadan kalkmasını sağlar⁽⁶⁶⁾.

Böbrek ve karaciğer işlevlerinin bozuk olduğu hastalarda, kas gevşeticilerinin metabolizma ve eliminasyonu azalır. Beraberinde kas gevşetici kullanılsın ya da kullanılmıyın, desfluranın kendisi kas gevşetici etki gösterdiğinden, bu hastalarda ameliyat sonrası dönemde rezidüel gevşetici riski oluşabilir⁽⁶⁷⁾.

Diğer tüm inhalasyon anestezikleri gibi desfluran da malign hipertermiyi tetikleyebilir

Merkezi Sinir Sistemi Etkileri :

Anestezinin belirtilen tüm derinlik düzeylerinde, desfluran, EEG'de değişikliklere neden olmaktadır. Değişiklikler, uyanık durumdaki paternden, anestezinin yüzeysel düzeylerindeki alfa ritmi ile daha derin düzeylerindeki delta ve teta ritmlerine kadar değişmektedir⁽⁷⁰⁾.

Anestezinin derin düzeylerine, anestezi derinleştikçe artan elektriksel sessizlik dönemleri (burst baskılanması) eşlik eder. 1.7 MAC düzeylerinde genellikle elektriksel sessizlik ortaya çıkmaktadır. İzofluran gibi desfluran da anestezinin hiç bir döneminde epileptik aktiviteye yol açmaz⁽⁷¹⁾.

Desfluran, hastalarda somatosensoriyel uyandırılmış potansiyelleri baskılamaktadır⁽⁷²⁾.

Kafa içi tümör rezeksiyonu yapılan hastalarda, serebral kan akımı incelenmiş; 1 MAC değerlerde serebral kan akımı izoflurandan daha düşükken, 1.5 MAC değerlerine çıkıldıkça değişiklik göstermemiştir. 1.25 MAC'ta PaCO₂'nin 25 mmHg dan 35 mmHg'ya yükseltilmesi ile birlikte serebral kan akımı da artmıştır ve bu değişiklik izoflurandan daha fazladır⁽⁷³⁾.

Desfluranın özellikle 1 MAC üzerindeki değerlerde, serebral vasküler direnci düşürerek, kafa içi basıncını hafif derecede yükselttikleri gösterilmiştir⁽⁷⁴⁾.

Nöroşirürjideki sorunların kendine özgü oluşunun nedeni, kısmen beyin rijid bir muhafaza içinde bulunması ile ilişkilidir. Bu nedenle, beyin şişmesi, serebral perfüzyonu azaltması ve cerrahi erişimi engellemesi nedeniyle önemli bir risk teşkil eder. Nöroşirürjideki diğer bir sorun da, beyinin travmaya hassas oluşu ve taşıdığı önemdir. Nörolojik fonksiyonlar ve operasyon sonuçlarının değerlendirilmesi için cerrahi işlemden sonra uyanmanın hızlı olması gerekir^(75,76).

Hepatik Etkileri :

Hayvan deneyleri, gönüllülerde ve hastalarda yapılan çalışmalar, desflurana sekonder gelişmiş karaciğer hasarı ile ilgili kesin kanıtlar ortaya koyamamıştır. Bu araştırmalar, hem uzun süreli, tekrarlanan ve derin anestezi düzeylerini, hem de anestezi öncesi indüklenen karaciğer enzimlerini kapsamaktadır. Hatta bunların arasında önceden karaciğer bozukluğu olan hastalar da vardır. Desfluranın hepatotoksitesinin olmaması, minimal düzeyde biyolojik yıkıma uğruyor olmasından, kullanımı sırasında hepatik kan akımının korunuyor olmasına kadarki süreçle uyumludur⁽⁷⁷⁾.

Desfluranın minimal düzeyde biyolojik yıkıma uğraması ya da hiç uğramaması, uygulanması sırasında kalp debisinin korunması ve anestezi sonrasında hızla elimine olması, karaciğerde minimal olumsuz etkileri olabileceğini ya da hiç olmayacağını düşündürmektedir. 0.74 MAC/saat desfluran verilen gönüllülerdeki çalışmalar bu öngörüğü desteklemektedir. Serum total bilirubin, aspartat amino transferaz (AST yada SGOT), alanin amino transferaz

(ALT yada SGPT), alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyleri, anestezi öncesi ölçülen düzeylere göre, 4, 24, 72 ve 192. saatlerde yapılan ölçümlerde herhangi bir değişiklik göstermemiştir⁽⁷⁸⁾. Desfluranın anestezi sağlayan dozlarının uzun süreli verildiği çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Anestezi öncesi ve anestezi sonrası 1, 4 ve 7. günlerdeki ALT, ALP, protrombin zamanı düzeyleri arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Desfluran anestezi altında, özellikle, hepatik arter olmak üzere hepatik kan akımı, oldukça iyi bir düzeyde sürdürülebilmektedir⁽⁷⁸⁾.

Desfluranın güçlü etkili olması da, %100 O₂ ile verilmesine izin vererek, hepatik iskemi olduğu bilinen durumlarda, yeterli oksijenizasyonun sağlanmasına yardımcı eder.

Renal Etkileri:

İnsan ve hayvanlarda, derin ya da uzun süreli anesteziye rağmen, serum flor ve diğer metabolitlerdeki minimal artış ya da hiç artışın olmaması nedeniyle bu tip metabolitlerin yol açtığı böbrek hasarı beklenmez⁽⁷⁹⁾. 0.74 MAC/saat anestezi uygulanan hastalarda yapılan çalışmalarda, kreatinin klirensinde ve böbreğin konsantrasyon yeteneğinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca, retinol bağlayıcı protein (glomerüllerden pasif olarak salınıp, tekrar geri emilen, düşük molekül ağırlıklı bir protein) ve üriner n-asetil-13-0-glukozaminidaz (tubulus hücrelerindeki hasar sonrasında idrarda serbestleşen bir enzim) düzeyleri anestezi sonrası dönemde artmamış, idrar tetkiklerinde lökosit, eritrosit, kristal ve silendir bakımından farklılık görülmemiştir⁽⁸⁰⁾.

Gönüllülerde yapılan başka bir çalışmada, anestezi sonrası, serum kreatinin ve BUN (kan üre azotu) değerleri yükselmemiş, CO₂ ve serum elektrolitleri (Na, K, Ca, Ci) ile idrar tahlilleri bulguları değişmemiştir.

Toplam 44 renal transplantasyon yapılmış hastada, % 50 azot protoksit ile birlikte, iki ayrı grupta, desfluran ve izofluran uygulanmış ve intraoperatif hemodinamik parametreler ile postoperatif böbrek fonksiyonları bakımından farklılık saptanmamıştır.

Kronik böbrek yetmezliği olduğu bilinen 20 hastalık bir grupta yapılan çalışmada ise, postoperatif dönemde, hem BUN, hem de kreatinin düzeyleri 24. saatten itibaren düşme eğilimi göstermiştir⁽⁸¹⁾.

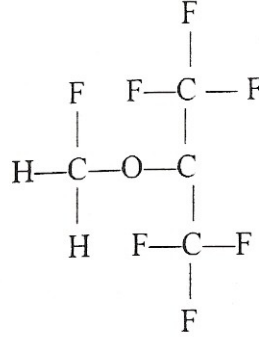
SEVOFLURAN

Sevofluran ilk kez 1960'ların sonlarında sentezlenmiş ve her açıdan benzersiz bir ilaç olarak lanse edilmiştir⁽¹¹⁷⁾. O sıralar Baxter-Travenol laboratuvarlarında Wallin, Napoli ve Regan isimli farmakologlar inhalasyon anestetikleri ile ilgileniyorlarken Regan, yeni halojenli inhalasyon anestetiklerinin sentez ve test edilmeleri ile ilgili primer araştırmacı olarak florlanmış isopropil eterler serisini geliştirmiş ve en umut verici olanına Sevofluran ismini vermiştir⁽¹¹⁸⁾. Dr.D.A.Holaday bazı faz 1 çalışmaları sırasında sevofluranın muhteşem anestetik özelliklerini göstermiştir⁽⁹⁰⁾. Fakat Baxter-Travenol laboratuvarları inhalasyon anestetikleriyle özellikle de florür iyonu salan ve CO₂ absorbanlarıyla etkileşen bir ajanla pek ilgilenmemiştir. 1988'de Japon Maruishi Pharmaceuticals firması klinik ve laboratuvar çalışmalara başlayana kadar sevofluranda daha ileri gelişmeler gerçekleşmemiştir. Klinik çalışmalar ilacın güvenli hızlı ve "kullanana dost "olduğunu göstermiştir⁽⁸²⁾. Bu çalışmalar sonucunda 1990'da Japonya'da ilaca klinik onaylanmıştır. Sevofluran Japonya'da hızla en popüler halojenlenmiş inhalasyon ajanı haline gelmiş ve bu ülkede 2 milyondan fazla hastada kullanılmıştır.

Amerika'da 1990'da sevofluran ile ilgili çalışmalar başlamış, 1992'de Abbott laboratuvarları ilacın lisansını Maruishi'den almıştır. ABD, Güney Amerika ve Avrupa'daki geniş çaplı çalışmalar sevofluranın, onu şu anki mevcut anestetiklere iyi bir alternatif yapan çeşitli özelliklerini göstermiştir.

Fizikokimyasal Özellikleri:

Sevofluran,bir triflorometil etil eterdir.



Şekil 2:Flouromethyl-2,2,2-trifluoro-1-ethyl ether⁽⁶⁾

İndüksiyon sırasında apne, nefes tutulması, heyecanlanma, laringospazm,öksürük vs. gibi solunum komplikasyonları görülme sıklığı daha yüksek olan izofluran, enfluran veya desfluranın tersine sevofluranın hoş ve non-irritan kokusu maske indüksiyonuna olanak sağlar. Sevofluran maske indüksiyonu açısından halotana benzerdir, fakat indüksiyon zamanı daha kısa ve solunum komplikasyonları daha azdır⁽⁸³⁾. Bu özellik pediatrik hastalarda maske ile indüksiyonun daha kolay olmasını sağlar⁽⁸⁴⁾.

Kaynama noktası halotan, izofluran ve enflurana benzerdir; desflurandan daha yüksektir (760 mmHg'da 58.6°C). Yanıcı ve patlayıcı değildir. Molekül ağırlığı 200.05 Dalton'dur. Doymuş buhar basıncı, halotan, izofluran ve enflurana benzer, desflurandan daha düşüktür (20°C' de 157 mmHg). Kaynama noktası, patlayıcı olmayan yapısı ve buhar basıncı konvansiyonel vaporizatörlerle kullanımına izin verir. Herhangi bir katkı maddesi veya koruyucu madde gerektirmez. Bunun tersine halotan, vaporizatörde tortu bırakabilen thymol ilavesini gerektirir. Anestezi cihazlarında bulunan metallerin hiçbiri ile reaksiyona girmez. Bunun tersine halotan, bakır dahil çoğu metalleri aşındırma kapasitesine sahiptir. Oksijende MAC değeri %2.05'dir.

Düşük kan/gaz ve doku/kan katsayıları, anestezi idamesi sırasında alveoler konsantrasyonda hızlı değişikliklere izin verir, böylece anestezi derinliğinin kontrolü kolaylaşır. Daha yüksek eririliliklere sahip inhalasyon ajanları ile karşılaştırıldığında, bu hızlı değişme yeteneği, total anestetik kullanımını azaltır ve anestezi sonrası hızlı bir derlenmeye katkıda bulunur. İzofluran ve halotan gibi diğer volatil anestetik ajanlar ile karşılaştırıldığında, sevofluranın kauçuk ve plastiklerde çözünürlüğü daha düşüktür; bu özelliği ajanın anestezi devresinde daha az oranda absorbe edilmesine neden olur⁽⁸⁵⁾.

Sevofluran kimyasal olarak stabildir ve en az 24 ay raf ömrü vardır. Güçlü asitler ve ısı varlığında önemli bir degradasyon meydana gelmez. Bununla birlikte güçlü bir baz varlığında

degrade olur. CO₂ absorbanlar (sodalime, baralyne) ile direkt teması, klinik ortamda, aynı zamanda Bileşik A olarak da bilinen pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether ve çok az miktarlarda (0.5ppm) Bileşik B (pentafluoromethoxy isopropyl fluoromethyl ether) meydana getirebilir⁽⁸⁵⁾.

Hepatik metabolizması %5'in altındadır ve oluşan metabolitler inorganik flor ve hexafluoroisopropanol' dur.

Farmakokinetik:

İndüksiyon hızını etkileyen temel faktörler, kan/gaz eriyebilirliği, alveoler ventilasyon, kardiyak output(CO), inspire edilen ajanın kullanılan yoğunluğu ve havayolu irritasyonunun derecesidir. İndüksiyon hızı, desflurandan daha yavaş, izofluran ve halotandan hızlıdır. Kan/gaz eriyebilirliği düşük olduğundan vücuda izoflurandan daha hızlı girdiği ve daha çabuk atıldığı düşünülebilir. Bununla birlikte sevofluran ve izofluranın doku/kan partiyon katsayılarının yakın olması da, dengeye ulaşma hızı ve dokulardan elimine olmasının benzer olması gerektiğini düşündürür. Bu iki varsayımın test edildiği karşılaştırmalı bir çalışmada, bu varsayımı destekleyici şekilde, insanlarda FA/Fi'nin sevofluranda daha hızlı arttığı, doku eliminasyonunun ise değişiklik göstermediği, ayrıca metabolizmalarının da benzer olduğu bulunmuştur. Yine, sevofluranın farmakokinetiği üzerine yapılan bazı araştırmalarda, sıçanlar ve köpekler de dahil bazı hayvan türlerinde ve insanlarda sevofluranın sistemik dolaşıma hızlı bir şekilde girdiği, sevofluranın kesilmesinden sonra ise kan konsantrasyonunun hızlı bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir^(86,87)

Metabolizma ve Eliminasyon:

Bütün inhalasyon anestetikleri belirli oranlarda hepatic metabolizmaya uğrar. Sevofluran da organik ve inorganik florlu metabolitlere dönüşür. Sitokrom P-450 enzimi ile okside olarak inorganik flor ve hexafluoroisopropanol(HFIP) adlı organik flor metabolitine ayrışır⁽⁸⁸⁾.HFIP sevofluranın bugüne kadar saptanan tek organik flor metabolitidir. Flor ve HFIP eşmolar miktarlarda oluşur⁽⁸⁹⁾. HFIP'in daha ileri deflorinasyon veya oksidatif metabolizmaya(Faz 1) uğradığını gösteren kanıt yoktur. HFIP, glukronik asit ile konjuge olur(Faz 2 metabolizma). HFIP glukrenit oluşur, bu da idrarla atılır⁽⁹⁰⁾. Sevofluran, Faz 2 biotransformasyon(glukronidasyon) gösteren tek halojenlenmiş inhalasyon anestetikidir⁽⁹¹⁾.

Sevofluran metabolizması hızlıdır, flor ve HFIP oluşumu sunumdan dakikalar sonra gerçekleşir⁽⁹²⁾. Pik plazma flor konsantrasyonu ise yaklaşık bir saat sonra oluşur ve sevofluran

konsantrasyonu ile doğru orantılıdır⁽⁹³⁾. Sevofluran kesilince, inorganik flor konsantrasyonu hızla düşer, postoperatif ilk günde pik seviyesinin çok altında olur. Plazma HFIP konsantrasyonları inorganik floridden daha sonra yükselir, her iki metabolit benzer hızda elimine olur⁽⁹⁴⁾.

Sevofluran asıl olarak sitokrom P-450 2E1 aracılığı ile metabolize olur; fenobarbital ve fenitoin gibi enzim indükleyicilerinden etkilenmez^(95,96). Bununla birlikte obezite, yağlı karaciğer filtrasyonu, isoniazid, kronik etanol tüketimi, tedavi edilmemiş diabet ve uzamış açlık gibi P450 2E1 indükleyicilerin, sevofluran metabolizmasını stimüle etmesi beklenir.

Toksisite:

Biotransformasyon sırasında florür iyonu oluşumuna ve CO₂ absorbanlarıyla etkileşime bağlı nefretoksisite konusunda söylenenlerin gerçek olmaktan çok teorik olduğu gösterilmiştir.

İnorganik florid sevofluran da dahil bütün volatil anestetiklerin metabolitidir. Metoksifluranın klinik deneyimlerine dayanarak >50mcM (micromol) serum inorganik florid konsantrasyonlarının nefretoksisite ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve 50mcM inorganik florid konsantrasyonunun, renal florid konsantre etme yeteneğinin bozulması için eşik değer olduğu ileri sürülmüştür^(97,98,99). Nefrotoksisite için ileri sürülen bu eşik değer, bu düşüncenin oluşmasını izleyen 20 yıl içinde, diğer halojenlenmiş ajanlarla yeniden değerlendirilmemiştir. Çünkü diğer halojenlenmiş ajanlar, genellikle <50mcM inorganik florid konsantrasyonları meydana getirirler, >50mcM olduğu özel durumlarda (örn. enfluran verilmeden önce isoniazid alan kişiler, uzun süre izofluran alan hastalarda hiçbir nefretoksisite bulgusu gözlenmemiştir^(98,100). Gönüllülerde ve hastalarda sevofluran ile yapılan çalışmalarda, >50mcM plazma inorganik florid konsantrasyonlarında (çalışmaya alınan erişkinlerin yaklaşık %7'si) renal toksisiteye ait hiçbir kanıt bulunamamıştır⁽¹⁰¹⁾. Sevofluran, insanlarda renal enzimlerin substratı değildir ve renal enzimlerce metabolize edilmez. Metoksifluran anestezisi sonrasında gözlenen yüksek idrar çıkışlı yetmezliğin, hepatik olarak oluşan florüre değil, intrarenal oluşan florüre bağlı olduğu düşünülmektedir⁽¹⁰²⁾.

Sıçanlarda Bileşik A, 50-100ppm arasındaki konsantrasyonlarda, renal toksisite yapabilir^(103,104). İnsanlarda düşük akımlı (<700 ml/dk) uzamış sevofluran anestezisi sırasında CO₂ absorbanı olarak sodalime kullanıldığında oluşan Bileşik A miktarı, 7.6ppm'in altında olup renal bozukluk bildirilmemiştir⁽¹⁰⁵⁾. Düşük akımlı anestezi devrelerini inceleyen hiçbir çalışmada, karaciğer ya da böbrek toksisitesi bulgusuna rastlanmamıştır⁽¹⁰⁶⁾.

Metabolizma sonucunda oluşan HFIP'un klinik olarak toksisitesi gösterilememiştir

Farmakodinamik

Solunumsal Etkileri:

Bütün güçlü inhalasyon anestetikleri, doza bağılı olarak solunum depresyonuna neden olur^(107,108). Tidal volüm ve karbondioksit cevap eğrisi düşer ve PaCO₂ yükselir. Sevofluranın depressan etkileri halotandan daha belirgin olup, izofluranla oldukça benzer. Karbondioksit cevap eğrilerinin depresyonu, halotan ve sevofluranda 1.1 MAC'ta benzerdir, fakat 1.4 MAC'ta sevofluran daha ciddi depresyon yapar⁽¹⁰⁹⁾. Sevofluran ile tidal volüm halotanda olduğu gibi, anestezi derinliği arttıkça azalır. 1,4 MAC'ta tidal volümler benzerdir, ne var ki solunum frekansı sevofluran ile yüksek olmasına rağmen tidal volüm azalmasını kompanse edemez. Sonuç, sevofluran ile dakika ventilasyonunun azalmasıdır. Dakika ventilasyonundaki bu azalma, halotan anesteziinden farklıdır. Halotanda solunum frekansındaki artış, tidal volümdeki azalmayı karşılar. Sevofluran ve halotan, anestezi derinliğinin artması ile ölü boşluğun tidal volüme oranında ve karbondioksit eliminasyonunda benzer artışlar gösterirler⁽¹⁰⁹⁾.

Sevofluranın N₂O ile kombinasyonunun solunuma etkileri, Doi ve ark⁽¹¹⁰⁾ tarafından araştırılmış, anestezi derinliğine bağılı veya onun bir fonksiyonu olarak hiperkapni bulunmuştur.

Kochi ve ark⁽¹¹¹⁾, sevofluran ve halotanın santral respiratuar merkezler üzerine olan etkilerini karşılaştırmışlar, sevofluran ile solunum siklusunun süresinin daha uzun olduğu, oklüzyon basınç dalgalarına bakıldığında iki ajanın diafragma ve göğüs kafesi kaslarını farklı etkiledikleri görülmüş, böylece iki ajanın santral respiratuar merkezleri farklı etkiledikleri sonucuna varılmıştır. İde ve ark⁽¹¹²⁾ sevofluranın diafragma fonksiyonu üzerine etkisini araştırmışlar; 1, 1.5 ve 2 MAC'ta transdiafragmatik basıncın değişmediğini fakat 2 MAC üzerindeki suprafizyolojik stimülasyonun, transdiafragmatik basıncı azalttığını bulmuşlardır.

Hayvan deneyleri, sevofluran ile indüksiyonun hızlı ve hava yolu irritasyonu yapmayan özelliğini göstermiştir. Doi ve ikeda tarafından, sevofluran nedeniyle oluşan hava yolu irritasyonunun saptanmasında, solunumsal pletismografi kullanılmıştır⁽⁸³⁾. Değişik anestetiklerin inhalasyonu ile solunum frekansı, tidal volüm ve ekspirasyon sonu volümde değişiklikler değerlendirilmiş; genel olarak, solunum sayısında artışa, tidal volüm ve ekspirasyon sonu volümde azalmaya neden oldukları görülmüş; sevofluranın tidal volüme en az etkiyi yaptığı, solunum hızına etkisiz olduğu ve öksürük refleksi başlatmadığı saptanmıştır.

Sevofluran, bronkospazmın çözülmesinde etkili görünmektedir. Diğer üç inhalasyon anestetiği gibi vagal refleks bağımlı bronkokonstriksiyonu önlemede etkilidir ve köpeklerde, inhalasyon anestetikleri ile bronkokonstriksiyonun azaltılmasının direkt bir etki olmadığı gösterilmiştir. Mitsuata ve ark⁽¹¹³⁾, anaflaksi sonucu oluşan pulmoner rezistans artışının sevofluran ile (1 MAC anestezi) azaltıldığını göstermişler, ayrıca sevofluran ve izofluran arasında bu konuda önemli bir fark olmadığını bulmuşlardır. Sevofluranın metakolin ile oluşan bronkokonstriksiyonu inhibe edip etmediği konusunda bir veri yoktur. Bundan dolayı,

sevofluranın histaminin neden olduğu bronkokonstriksiyonu azaltmaktaki etki mekanizması bilinmemektedir.

Sevofluranın inhalasyon indüksiyonu için gayet uygun olduğu bulunmuştur. Özellikle tek nefes inhalasyon indüksiyonu için uygun olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁴⁾. Bu teknikle kullanıldığında sevofluran indüksiyonu, konvansiyonel inhalasyon indüksiyonunun yarısı kadar zaman almaktadır ve kardiovasküler instabiliteye neden olmamaktadır. Halotana göre sevofluran ile indüksiyon hızlı olmakta ve öksürük, hareket etme gibi komplikasyonlar daha az görülmektedir⁽¹¹⁵⁾. Ayrıca sevofluran ile indüksiyon yapılan gönüllüler, kokusunu halotan ile indüksiyon yapılanlara göre daha tolere edilebilir bulmuşlardır⁽¹¹⁶⁾. Sevofluran, hava yolu irritasyonu yapmadığı ve öksürük refleksini uyarmadığı için, çocuklarda iyi bir inhalasyon indüksiyonu sağlayabilmektedir⁽¹¹⁹⁾.

Kardiovasküler Etkileri:

Kalp atımı ve ritmi: Desfluran ve daha düşük oranda izofluran ile kalp atımında büyük artışlar görülebilir; bu da bazı hastalarda miyokard iskemisini tetikleyebilir^(120,121). 1981'de premedikasyonsuz gönüllülerde yapılan ilk çalışmada, %2-3 sevofluran 1 saat boyunca uygulanmış, kalp hızında bazale göre değişiklik saptanmamıştır⁽¹²²⁾. Sonraki yıllarda yapılan bir diğer çalışmada, 1-1.5 MAC sevofluran +%50 N₂O verilen domuzlarda kalp hızı stabil seyretmiştir⁽¹²¹⁾. İnsan ve domuzdaki stabil kalp hızına rağmen, köpek çalışmalarında kalp hızı artış göstermiştir (1.2-2 MAC sevofluranla %30-40 artış)^(123,124).

Premedikasyonsuz çocuklarda sevofluran ile maske indüksiyonunun, trakeal entübasyon öncesi kalp hızında bazı değişikliklere (0-3 yaşta bir değişiklik yok, 3-12 yaşta dakikada 3-10 vuru artış, 90 hastanın 2 tanesinde nodal ritim) yol açtığı, hiçbirinde bradikardi ortaya çıkmadığı bildirilmiştir⁽⁸⁴⁾. Son çalışmalarda, sevofluran kullanımı ile izoflurana oranla daha sabit ve düşük kalp tepe atım hızı görüldüğü bildirilmiştir. Örneğin premedikasyonsuz, sağlıklı, 19-30 yaş arası kişilerde, sevofluran tek başına %1-3 konsantrasyonlarda uygulandığında, kalp hızı son derece stabil seyretmiştir⁽¹²⁵⁾. ASA I-II, erişkin, elektif cerrahi hastalarında (iv midazolam ile premedike ve sodyum thiopental ile anestetize) yapılan bir diğer çalışmada, bazal sistolik basıncı ± %20'de tutacak sevofluran konsantrasyonu ile, kalp hızı cerrahi boyunca belirgin olarak daha düşük seyretmiştir⁽⁸²⁾. Opioid eklendiğinde, sevofluran ve izofluran arasındaki kalp tepe atımı farkı, ihmal edilebilir düzeye inmiştir. Kalp ve damar hastalığı olanlarda yapılan iki çok merkezli çalışmada izofluran ve sevofluran, fentanyl ile kombine edilerek kullanılmış ve her iki çalışmada da, hasta grupları arasında farka rastlanmamış ve her ikisinde de taşikardi veya bradikardi insidansı çok seyrek bulunmuştur.

Inhalasyon anestetikleri, miyokardı katekolaminlere karşı duyarlılaştırmaktadırlar. Epinefrinin aritmojenik eşik değeri köpeklerde epinefrin uygulamasının 15.sn'sinde, >4 prematür

ventriküler atım oluşturan epinefrin dozu olarak saptanmış ve halotanin aritmojenik epinefrin dozu, diğer volatil anestetiklerden düşük bulunmuştur⁽¹²⁶⁾. Transsfenoidal cerrahi uygulanacak, ASA I-II hastalarda, 1-1.3 MAC izofluran ve sevofluran verilerek, oral ve nazal mukozaya uygulanan epinefrinin aritmojenik etkisi incelendiğinde, 5mcg/kg'lık dozun altında prematüre ventriküler atıma rastlanmamış, daha yüksek dozlarda (5-14.9mcg/kg), prematüre ventriküler atım sıklığı ile anestetikler arasında ilişki saptanmamıştır⁽¹²⁷⁾. Sevofluran, feokromositomalı hastalarda sorunsuz olarak uygulanmıştır⁽¹²⁸⁾.

Arteriel kan basıncı: Volatil anestetiklerle kan basıncı, kardiyak output ve vasküler rezistans değişikliklerine bağlı olarak değişir. Kan basıncı homeostazisinin bu iki majör komponenti, anestezinin kalp ve vasküler düz kasa direkt etkileri ve otonom sinir sistemine indirekt etkileri yoluyla etkilenmektedir⁽¹²⁹⁾. Tüm potent volatil anestetikler bu faktörleri, doza bağımlı olarak değiştirmektedirler. Hayvan deneylerinde görülen farklar türlere göre özellik gösterebilmektedir. Örneğin köpeklerde, artan sevofluran dozu, izoflurana göre daha fazla kan basıncı düşüşüne yol açarken⁽¹³⁰⁾ bunu izleyen 3 çalışmada, sevofluran ve izofluran arasında anlamlı fark bulunamamıştır^(123,124,127). Domuzda, retrospektif bir incelemede sevofluran, izofluran ve halotana göre daha az kan basıncı düşüşüne yolaçmıştır⁽¹²²⁾. Spontan solunumdaki sıçanlarda, sevofluran, halotana göre kan basıncını daha az düşürmüştü, bu da sevofluran ile kardiyak outputun daha iyi korunmasından kaynaklanmıştır⁽¹³¹⁾.

Pediyatrik hastalarda (0-12 yaş), yaklaşık 1 MAC sevofluran ile sistolik kan basıncı, yaş ile ters orantılı olarak azalmıştır⁽⁸⁴⁾. Bununla birlikte, sevofluran ile olan azalma eşdeğer doz desfluran ile olandan daha azdır^(132,133). Premedikasyonsuz gönüllülerde, 1.2 MAC'ın üzerindeki konsantrasyonlarda sevofluranın, direkt olarak karşılaştırıldığı desfluran ve retrospektif olarak karşılaştırıldığı izofluran ile arasında fark bulunmamıştır^(125,134). Sevofluran, 1.2MAC'ta ortalama arteriel basınç (OAB)'ta %30'luk bir düşüş meydana getirmektedir. Sağlıklı, genç, premedikasyonsuz gönüllülerde yapılan çalışmalarda yüksek MAC'larda izofluran, kan basıncını sevoflurandan fazla düşürmektedir. Ancak, ASA I-II, basit ve kompleks cerrahi girişim uygulanacak hastalara, primer anestetik olarak izofluran veya sevofluran verilerek kan basıncı değişiklikleri izlendiğinde, hipo veya hipertansiyon açısından anlamlı bir değişikliğe (bazalden %20 değişme) rastlanmamıştır⁽¹³⁵⁾.

Kardiyak Output(CO) ve Sistemik Vasküler Rezistans(SVR): Volatil anestetiklerin kan basıncına etkileri arasındaki olası farkları daha iyi değerlendirmek için, kan basıncının iki anahtar belirleyicisi olan CO ve SVR'ın özenle izlenmesi gerekir⁽¹²⁹⁾. Köpeklerde, CO ve SVR yanıtları sevofluran ve izofluran için 1.2 ve 2 MAC'ta benzer bulunmuş⁽¹²³⁾, hiçbiri 1.2 MAC'ta CO'yu düşürmezken 2 MAC'ta ikisi de CO'yu anlamlı olarak düşürmüştü, SVR ise MAC arttıkça anlamlı olarak azalmıştır. Faz 1 insan deneylerinde, CO ve SVR'de sevofluran ve izofluran

arasında fark bulunmamış, ancak bu çalışmada kan basıncı çok düşen denekler çalışmadan çıkarılmıştır⁽¹³⁶⁾.

Bölgesel Kan Akımı: Hepatik dolaşım anestetiğe bağlı karaciğer hasarı ve drogların farmakokinetiği ile ilgili olduğundan özel önem taşır. Köpeklerle yapılan 2 çalışmada^(137,138), 2 MAC sevofluran ile CO ve kan basıncında düşmeye rağmen hepatic kan akımı korunmuştur. Karaciğer kan akımı izofluran ile de korunurken; halotan ve enfluran ile 1.5 MAC'ta %40-50 azalma saptanmıştır. Benzer şekilde sıçanlarda sevofluran, eşdeğer anestetik konsantrasyonda halotana göre, hepatic kan akımını daha iyi korumuştur^(131,139). 1 MAC'ın üzerinde sevofluran ile portal venöz kan akımı da korunmuştur^(137,138). Renal kan akımı, 1 MAC sevofluran ile korunurken, 1 MAC halotan ile düşmüştür⁽¹³¹⁾. Splenik, pankreatik ve pulmoner kan akımı, sevofluran ile izoflurandan daha iyi korunurken, barsak ve kas kan akımlarında fark gözlenmemiştir⁽¹³⁹⁾.

Halojenli volatil anestetikler genellikle, doza bağımlı olarak serebral kan akımını(CBF) artırır, serebral metabolizma hızını (CMR₀₂) düşürürler. Tavşan ve köpeklerde yapılan çalışmalar^(140,141), sevofluran ve izofluranın 0.5-1 MAC'ta CBF'u etkilemezken intrakraniyal basıncı arttırdığını göstermiştir. Bu veriler, sevofluran ve izofluranın venodilatasyona neden olduğu görüşünü desteklemektedir⁽¹⁴²⁾. Ayrıca sevofluran düşük kan/gaz erirliliği nedeniyle nörolojik değerlendirme için intraoperatif veya erken postoperatif uyanmaya izin verir.

Otonomik ve Barorefleks Etkileri: Sıçanlarda artan sevofluran konsantrasyonlarında sempatik sinir iletimi azalırken, parasempatik sinir iletimi değişmemektedir. Bu bilgi bize artan sevofluran konsantrasyonları ile taşikardi görülmemesini açıklamaktadır⁽¹⁴⁴⁾. İnsanda, mikronörografi ile sempatik sinir iletiminin, iskelet kasını besleyen kan damarları üzerine etkisi ölçülmüştür^(144,145). Bu sinir iletimi istirahatte CO'un %40'ını oluşturan kas kan akımını düzenler. 0.4-1.2 MAC sevofluran ve izofluran verilen durağan anestezi süreçlerinde, uyanık sürece kıyasla sempatik ileti ve plazma katekolamin düzeyleri değişmemektedir. Oysa desfluran ile katekolamin düzeyleri artmaktadır. Aniden yükselen izofluran konsantrasyonları sempatik eksitasyon, taşikardi ve hipertansiyon dönemlerine neden olur ancak şiddeti desflurandan düşüktür⁽¹⁴⁶⁾. İnsanda hızla artan sevofluran düzeylerinde ise, sempatik aktivite gözlenmemiştir⁽¹²⁹⁾.

Miyokard Fonksiyon ve Kasılması: Bernard ve ark.⁽¹²³⁾, köpeklerde yaptıkları çalışmalarda izofluran ve sevofluranın miyokard kasılmasında eşdeğer bir azalma yaptıkları sonucuna varmışlardır. Yine Harkin ve ark.⁽¹²⁴⁾, köpeklerde sistolik ve diastolik fonksiyonu araştırmışlar, sevofluranın izofluran ve desflurana benzer olarak doza bağımlı bir şekilde kontraktiletiyi azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca bu azalmanın otonom fonksiyondan bağımsız olduğunu bulmuşlardır. Kikura ve ikeda, ASA I-II elektif cerrahi hastalarında, sevofluranın

kontraktilite üzerine etkilerini N₂O eşliğinde, enfluran ile karşılaştırmalı olarak incelemişler, sevofluranın enflurana göre kontraktiliteyi % 15-20 daha az azalttığını göstermişlerdir⁽¹⁴⁷⁾. Malan ve ark.⁽¹³⁶⁾, sağlıklı gönüllülerde sevofluranın kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini araştırmışlar, giderek artan konsantrasyonlarda miyokard kasılmasında değişiklik görülmediği sonucuna varmışlardır

Koroner Akım ve Koroner Damar Direnci: Manohar ve Parks, domuzlarda, sevofluranın koroner kan akımı ve miyokard O₂ tüketimini doza bağlı olarak azalttığını gözlemlemişlerdir⁽¹²²⁾. Conzen ve ark.⁽¹³⁹⁾, sıçanlarda benzer veriler elde etmişler, sevofluranın doza bağlı olarak koroner damar direncini azalttığını ama bu etkinin izoflurandan daha az olduğunu göstermişlerdir. Crawford ve ark.⁽¹³¹⁾, sıçanlarda sevofluranın koroner kan akımını da miyokard O₂ tüketimini de etkilemediğini gözlemlemişlerdir. Bu çalışmalar, sevofluranın miyokard perfüzyon-O₂ istemi dengesini koruduğunu, ancak koroner vazodilatör etkisinin olmadığını göstermektedir. Larach ve Schuler⁽¹⁴⁸⁾, koroner kan akımı üzerine halotan izofluran ve sevofluranın etkilerini araştırmışlar, sevofluranın diğerlerine göre daha az etkin bir koroner vazodilatör olduğu sonucuna varmışlardır. Bernard ve Harkin^(123,124), köpeklerde yaptıkları çalışmalarda sevofluranın doza bağlı olarak koroner damar direncini azalttığını dair önceki verileri ve izoflurandan daha az etkin bir koroner vazodilatör olduğunu desteklemektedirler. Hirano ve ark.⁽¹⁴⁹⁾ köpeklerde sevofluran ile doza bağlı miyokard O₂ tüketiminin azaldığını rapor etmişler, sevofluranın koroner vazodilatasyon yaptığını ancak bu dilatasyonun miyokard O₂ ihtiyacının üzerinde bir perfüzyon artışına yol açıp açmadığının belirsiz olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kersten ve ark.⁽¹⁵⁰⁾, sevofluranın vazodilatör etkisinin, koroner çalma sendromuna yol açmaya yetip yetmeyeceğini araştırmışlar, sonuçta iskemik miyokarddaki kollateral dolaşımın azalmadığı sonucuna varmışlardır

Nöromusküler Etkileri:

Yaygın olarak kullanılan diğer anestezi ajanları gibi, sevofluranın da deneysel hayvan modellerinde malign hipertermiyi tetiklediği, ancak halotana göre daha zayıf bir tetikleyici olduğu gösterilmiştir⁽¹⁵¹⁾. Abbott klinik programında, bir malign hipertermi vakasına rastlanmış, diğer vakalar japon klinik deneyiminin bir parçası olarak rapor edilmiştir.

İnhalasyon anestetiklerinin hem farmakolojik hem de etki süresi açısından kas gevşeticileri üzerinde güçlendirici bir etkisi olduğu görülmektedir. Etkinin kesin mekanizması henüz tanımlanmamış olmasına rağmen, bazı çalışmalar eter bağlantısı olan halojenli anestetiklerin (örn. enfluran, izofluran, sevofluran) kavşak sonrası son plaklarda periferik nöromusküler iletimi etkileyebileceğini göstermektedir^(153,154). Sevofluranın, cerrahi hastalarda vekuronyum ve pankuronyum ile nöromusküler blokajın şiddetini ve süresini etkilediği rapor edilmiştir⁽¹⁵²⁾. Sevofluran ile birlikte uygulanan bu kas gevşeticiler için doz ayarlamaları

izofluran için gerekenlere benzerdir⁽¹⁵⁴⁾.

Hepatik Etkileri:

Sevofluranın karaciğere etkileri incelenirken 3 konuya dikkat çekilmelidir:

- Hepatotoksisite direkt olarak mı, metabolitler yoluyla mı oluşuyor?
- İnhale edilen anestetik hepatik perfüzyon ve oksijenasyonu nasıl etkiliyor?
- Anestetik ajan hepatosellüler fonksiyonu nasıl etkiliyor?

Hepatotoksisite potansiyeli: Halotan, hepatotoksisitesi açısından en çok incelenmiş olan halojenli anestetiktir ve insidans oranı 1 :35000'dir⁽¹⁵⁵⁾. Halotanın hepatik kan akımını azalttığı ve serbest radikal metabolitler oluşturduğu gösterilmiştir. Halotan kaynaklı hepatotoksisite için ileri sürülen başlıca üç mekanizma vardır:Halotan metabolizması aracılarının direkt hepatotoksik etkisi, sistemik ve/veya bölgesel hepatik dolaşım bozukluklarının sebep olduğu hepatik hipoksi, immünolojik kaynaklı hepatik nekroz.

Teorik olarak, halotan ile karşılaştırıldığında sevofluranın direkt veya immunolojik bir hepatotoksik yanıt oluşturma kapasitesi daha azdır⁽¹⁵⁶⁾. Sevofluran, düşük doku çözünürlüğü, hızlı pulmoner eliminasyonu ve metabolitlerinin stabilitesi nedeniyle karaciğerde minimal metabolizma (<%5) geçirir. Diğer volatil anestetiklerin tersine, trifluoroasetikasit (TFA) sevofluranın metaboliti değildir, sevofluranın organik metaboliti olan hekzafluoroisopropanol (HFIP) kimyasal olarak TFA'dan daha az reaktiftir. Sevofluran, daha ileri metabolizma ve metabolik ürünlerinin atılımı için faz 2 biyotransformasyon (glukuronidasyon) gerektiren tek halojenli volatil anestetiktir. HFIP'ın glukuronidasyonu o kadar hızlıdır ki, eğer bileşiğin karaciğerdeki makromoleküllere kovalent olarak bağlanma kapasitesi olsaydı bile, hızlı faz 2 reaksiyonu ile şiddetli bir şekilde engellenirdi. Bu yüzden sevofluran ile immünolojik bir hepatotoksik yanıt büyük ölçüde olanak dışıdır. Bu durum, halotanın tersine sevofluranın immünolojik hepatotoksik yanıt açısından düşük bir potansiyeli olduğunu gösteren, sıçan modelindeki in vitro testler ile doğrulanmıştır⁽¹⁵⁷⁾.

Hepatik perfüzyona etkileri: Köpeklerde yapılan bir çalışmada⁽¹³⁷⁾, hepatik arteriel kan akımı ve total hepatik arteriel O₂ iletiminin korunmasında, sevofluran ve izofluranın (2 MAC'tan düşük konsant rasyonlarda) benzer olduğu gösterilmiştir.

Hepatik metabolik fonksiyona etkileri: Literatürde, Japonya'daki 2 milyondan fazla sevofluran uygulamasında 5 hepatik disfonksiyon vakası bildirilmiştir. Abbott klinik programındaki laboratuvar parametrelerinin (örn., SGOT, SGPT, alkalın fosfotaz, total bilirubin)

değerlendirme sonuçları, sevofluranın karaciğer fonksiyonu üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi olmadığını ve referans ajanlarla arasında önemli bir farklılık ortaya çıkmadığını göstermektedir⁽¹⁵⁷⁾. Buna ek olarak, sevofluran ve izofluran hepatik bozukluğu olan 16 hastada anestezinin sürdürülmesi için primer ajan olarak kullanıldığı zaman aynı derecede etkili oldukları ve iyi tolere edildikleri ve de daha önceden varolan hepatik bozukluğu alevlendirmedikleri gözlenmiştir.

Renal Etkileri:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar, uzamış uygulamalardan sonra bile, idrar konsantrasyon yeteneğinde bir bozukluk meydana gelmediğini göstermektedir⁽¹⁵⁸⁾. Abbott klinik programında, renal fonksiyonu gösteren laboratuvar parametrelerindeki postoperatif değişikliklerin insidansı ve derecesi, sevofluran ve referans ajanlar arasında benzer bulunmuştur⁽¹⁵⁹⁾. Sevofluran verilmesinden sonra gözlenen yükselmiş inorganik florid konsantrasyonları, renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili değildir. <2L/dk taze gaz akım hızında, CO₂ absorbanı ve kapalı devre anestezisi kullanılan hastalarda renal fonksiyonu gösteren parametrelerdeki postoperatif değişikliklerin insidansı ve derecesi sevofluran ve referans ajanlar arasında benzer bulunmuştur. Bu durum, klinik koşullarda meydana gelen Bileşik A konsantrasyonlarının renal fonksiyonu etkilemediğini düşündürmektedir. Sevofluran daha önceden varolan renal disfonksiyonu alevlendirmemektedir^(160,161).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğine

başvuran, gününbirlik artroskopi operasyonu planlanan ASA I-II grubundan 22-63 yaşları arasında 20 kadın, 20 erkek olmak üzere 40 hasta dahil edildi. Bu çalışma için hastanemiz etik kurulundan ve hastalardan izin alındı.

Belirgin koroner, pulmoner, renal, hepatik hastalığı olanlar, geçirilmiş nörolojik hastalığı olanlar, kronik alkol veya ilaç kullananlar, diabeti olan hastalar, kullanılacak ilaçlara karşı alerjisi olan hastalar, morbid obezler, son 7 gün içinde genel anestezi almış olanlar, kendisinde veya ailesinde malign hipertermi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. ASA II grubuna dahil hastalardan düzenli ilaç kullanan ve tansiyon arteriyel değerleri regüle olanlar çalışmaya dahil edildi.

Operasyon günü hastaneye gelen ve daha önce anestezi polikliniğimizden anestezi onayı almış olan hastalar preop hazırlık odasına alınarak fizik muayeneleri yapıldı ve preoperatif KKM (Kısa kognitif muayene) (kontrol) değerleri saptandı. Tüm hastalar okur-yazardı. Premedikasyon uygulanmadan operasyon masasına alınan hastalara EKG, noninvaziv kan basıncı ve pulseoksimetri ile SpO₂ monitorizasyon uygulandı. 22G kanül ile damar yolu açıldıktan sonra %0.9 NaCl infüzyonuna başlandı. Anestezi indüksiyonu tiopental (5 mg/kg) ile sağlanıp kas gevşekliği ve endotrakeal entübasyon için vekuronyum (0.1mg/kg) uygulandı. %100 O₂ ile maske ventilasyonu uygulanarak 2. dakikada hastalara endotrakeal entübasyon uygulandı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Anestezi idamesi I. grupta %66 N₂O, %33 O₂ karışımı ve desfluran %4-7 konsantrasyonunda; II. grupta %66 N₂O, %33 O₂ karışımı ve sevofluran %1.0-2.5 konsantrasyonu ile sağlandı. Peroperatif dönemde hastalarımıza hiçbir opioid ajan kullanılmadı, kas gevşemesi gerektiğinde 0.03 mg/kg vekuronyum kullanıldı. Operasyonun sonlanmasını takiben anestezi gazları kapatılarak %100 O₂ açıldı. Solunum eforu başlayan hastalarımızda 0.01 mg/kg atropin ve 0.04mg/kg neostigmin ile kas gevşekliği antagonize edilerek, spontan solunumları yeterli olduğunda ekstübasyon uygulandı. Endotrakeal tüpün ekstübasyonunu takiben anestezi sonrası derlenme (postanesthesia recovery = PAR) skoru tespit edilerek bu değer kontrol değeri olarak kaydedildi. PAR skorlama yöntemi tablo 3'te gösterildi. Derlenme odasına alınan hastalarımızın PAR skorları kontrolden 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 ve 60 dakika sonra tekrar değerlendirildi.

Anestezi sonrası derleme skoru (PAR)(162), hastanın aktivite, solunum, dolaşım, şuur ve renginin değerlendirmeye alındığı bir ölçek birimi olarak kullanıldı. Anestezi sonrası ağrı

uyarana yanıt verdikten sonra 8 ve üstü değerler uyanıklık olarak kabul edildi. PAR'ın 8 olmasına kadar geçen süre kaydedildi. Hastalarımızın göz açma ve oryantasyon zamanı (doğum yılını ve bulunduğu yeri söyleme) kaydedildi. 60.dk sonunda tüm hastalara tenoksikam 20 mg İV uygulanarak servislerine gönderildi.

Tablo 3. PAR (Anestezi sonrası derlenme skoru) ⁽¹⁶²⁾

Aktivite	a) Hasta 4 ekstremitelerini istemli veya emirle hareket ettirebiliyor	2
	b) Hasta 2 ekstremitelerini istemli veya emirle hareket ettirebiliyor	1
	c) Hasta ekstremitelerini istemli veya emirle hareket ettiremiyor	0
Solunum	a) Hasta derin soluyabiliyor ve öksürebiliyor	2
	b) Hasta aralıklı soluyor ve dispneik	1
	c) Hasta apneik	0
Dolaşım	a) Kan basıncı anestezi öncesi değerinin %20'si	2
	b) Kan basıncı anestezi öncesi değerinin %20-50'si	1
	c) Kan basıncı anestezi öncesi değerinin %50'si	0
Şuur	a) Hasta uyanık	2
	b) Hasta sözlü uyarılarla uyarılabilir	1
	c) Hasta uyarılara cevapsız	0
Renk	a) Pembe	2
	b) Solgun sarı	1
	c) Siyanotik	0

Hastalarımızın mental ve psikomotor fonksiyonlarının değerlendirilmesinde Kısa Kognitif Muayene çizelgesi (KKM Testi)⁽¹⁶³⁾ kullanıldı. KKM testinde 29 sorudan oluşan toplam değeri 64 olan ve 1-4 arası sorular **yönelim** için, 5 ve 6. sorular **dikkat** için, 7-10. sorular **bellek** için, 11-20. sorular **genel bilgi** için, 21-22. sorular **yakın bellek** için, 23-29. sorular **diskalkuli, disgrafi, disleksi, nominal afazi ve yönelim bozukluğu** için uygulanan çizelge kullanıldı. Bu testin içerdiği sorular ve her sorunun karşılığı olan puanlama tablo 4'te gösterildi.

Tablo 4. Kısa Kognitif Muayene Çizelgesi⁽¹⁶³⁾

1. Bu anda nerede bulunuyorsunuz? (1)
2. Bu anda hangi şeyi irdesiniz? (1)
3. Bu günün tarihini söyler misiniz? (4)
4. Bugün günlerden hangisindeyiz? (1)

5. 100'den geriye 10'ar 10'ar sayar mısınız? (7)
6. YAŞA kelimesini tersten harf harf okur musunuz? (2)

7. Doğum yerinizi ve yılınızı söyler misiniz? (2)
8. En son yediğiniz yemeği söyler misiniz? (1)
9. Adresi tekrarlayınız. (Kızılelma Caddesi Aziz Sokak No:5 Fındıkzade) (6)
10. "Top, kitap, elbise" Tekrarlayınız. (3)

11. Şimdiki cumhurbaşkanımız kimdir?(1)
12. Bundan önceki kimdi? (1)
13. Ondan önceki kimdi? (1)
14. Beş şehir ismi söyler misiniz? (5)
15. İki dakika kaç saniyedir? (1)
16. İki gün kaç saattir'? (1)
17. İki hafta kaç gündür? (1)
18. Yunus Emrre kimdir? (1)
19. Mimar Sinan kimdir? (1)
20. İsmet İnönü kimdir? (1)

21. Adresi tekrarlayınız. (6)
22. Cisim isimlerini tekrarlayınız. (3)

23. Bunlar nedir? "saat, kalem, yüzük" (3)
24. Hesaplayınız. "75-15=? 10-2=?" (2)
25. Anlamlı bir cümle söyleyiniz. (1)
26. "Üzüm üzüme baka baka kararır". Tekrarlayınız. (2)
27. Bu cümleyi tekrarlayınız ve dediğinizi yapınız. "Sol elimle sağ elimi tutup karnımın üzerine koyacağım" (3)

28.Sağ elinizin işaret parmağı ile sol kulağınızı gösteriniz. (1)

29.Sol elinizin başparmağı ile sağ gözünüzü gösteriniz. (1)

Hastalarımızın postoperatif ağrı düzeylerini değerlendirmek için Visuel Analog Skala (VAS)⁽¹⁶⁴⁾ kullanıldı.VAS skalası Tablo 5 de gösterildi.

Tablo 5. VAS ⁽¹⁶⁴⁾

-Ağrı yok	0-2
-Hafif ağrı mevcut	3-4
-Orta derecede ağrısı mevcut	5-6
-Şiddetli ağrı mevcut	7-8
-Dayanılmaz ağrı	9-10

VAS postoperatif 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50. ve 60. dakikalarda değerlendirilerek kaydedildi. Her iki grup arasındaki değerlerin istatistiksel analizi Student's - t testi ile yapıldı. P değerinin 005"den küçük olduğu durumlar aradaki farkın istatistiksel olarak önemli bulunduğu değerler olarak kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında cinsiyet ve ASA skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.(p>0.05)

Tablo 6.cinsiyet ve ASA verileri

	Desfluran grubu		Sevofluran grubu		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
Cins						
Erkek	10	50,0	10	50,0		
Kadın	10	50,0	10	50,0	-	-
ASA						
I	15	75,0	14	70,0		
II	5	25,0	6	30,0	0,12	0,723

Gruplar arasında yaş ve kilo ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.(p>0.05)

Tablo 7.Grupların yaş ve kilo değerleri

	Desfluran grubu		Sevofluran grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
KİLO	72,10	8,99	72,20	7,73	,970
YAŞ	42,25	15,30	43,85	11,19	,708

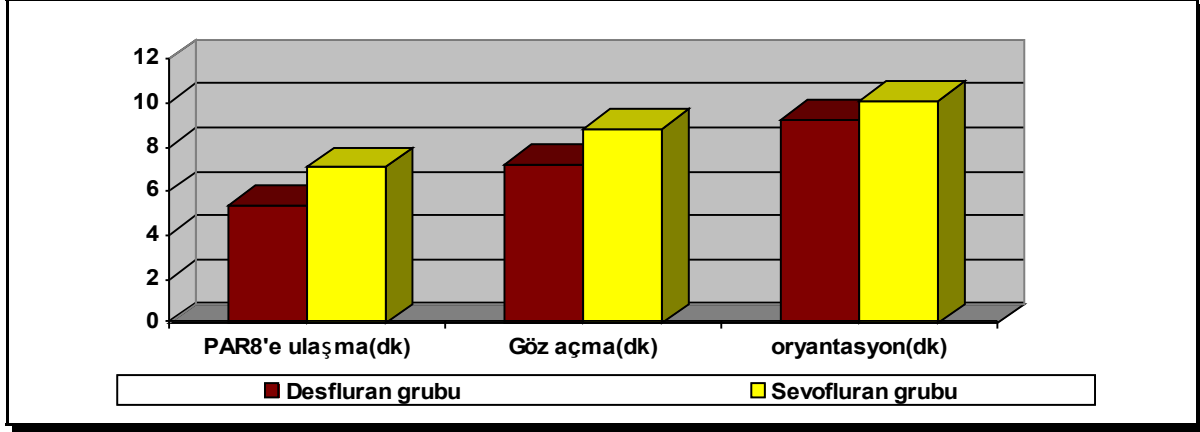
Gruplar arasında operasyon ve anestezi süresi ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.(p>0.05)

Sevofluran grubunun PAR 8 ulaşma, göz açma ve oryantasyon süresi ortalamaları Desfluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu.(p<0.01 ve p<0.001)

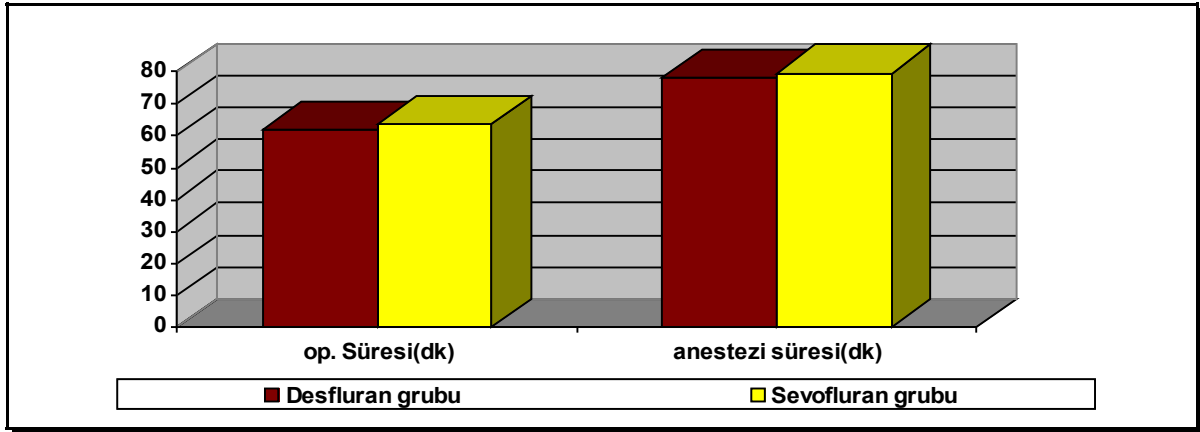
Tablo 8. Gruplar arası derlenme kriterleri

	Desfluran grubu		Sevofluran grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
PAR 8 (dk)	5,35	,93	7,10	1,17	,000***

Göz açma(dk)	7,20	1,01	8,80	,95	,000***
oryantasyon(dk)	9,25	1,02	10,10	,91	,008**
op. Süresi(dk)	61,80	15,08	63,65	13,65	,686
anestezi süresi(dk)	78,25	14,37	79,65	12,45	,744



Grafik 1. Gruplar arası derlenme kriterleri-1



Grafik 2. Gruplar arası derlenme kriterleri-2

Tablo 9. Grupların SAB değerleri

SAB	Desfluran grubu		Sevofluran grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	151,35	10,54	143,40	12,71	,038*
5.dk	147,85	8,39	139,60	9,67	,006**
10.dk	138,10	5,80	131,95	7,33	,006**

15.dk	130,85	4,33	128,50	4,88	,116
20.dk	129,60	3,56	126,95	3,47	,022*
25.dk	128,45	4,20	128,45	2,98	1,000
30.dk	128,60	4,59	129,05	2,96	,715
40.dk	129,15	4,58	128,35	2,70	,505
50.dk	129,40	4,67	130,65	3,44	,341
60.dk	129,40	4,56	129,50	3,30	,937

Desfluran grubunun başlangıç, 5., 10. ve 20.dk sistolik arter basıncı ortalamaları Sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu.($p<0.05$ ve $p<0.01$)

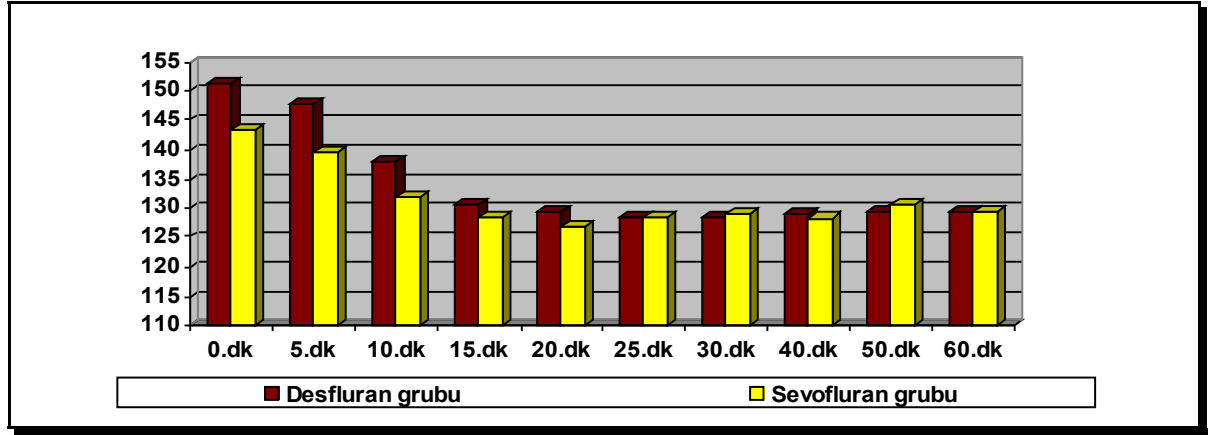
Gruplar arasında diğer dönemlerde sistolik arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.($p>0.05$)

Tablo 10.Grupların kendi içlerinde SAB değerleri karşılaştırılması

SAB	Desfluran grubu	Sevofluran grubu
5.dk	,006**	,517
10.dk	,000***	,001**
15.dk	,000***	,000***
20.dk	,000***	,000***
25.dk	,000***	,001***
30.dk	,000***	,003**
40.dk	,000***	,001***
50.dk	,000***	,005**
60.dk	,000***	,001***

Desfluran grubunda; 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60.dk sistolik arter basıncı ortalamaları başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu.($p<0,01$ ve $p<0.001$)

Sevofluran grubunda; 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60.dk sistolik arter basıncı ortalamaları başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu.($p<0,01$ ve $p<0.001$)



Grafik 3. Gruplar arası SAB değerleri

Tablo 11. Gruplar arası DAB değerleri

DAB	Desfluran grubu		Sevofluran grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	89,50	8,85	85,65	8,47	,168
5.dk	79,75	3,77	81,55	5,59	,240
10.dk	77,05	4,65	77,30	4,58	,865
15.dk	78,30	4,61	76,15	5,74	,200
20.dk	78,25	3,80	74,95	4,87	,022*
25.dk	78,70	3,83	76,60	5,09	,149
30.dk	78,00	3,24	75,35	4,79	,048*
40.dk	76,50	4,83	73,50	4,15	,042*
50.dk	76,10	5,58	78,00	4,12	,228
60.dk	76,50	4,83	74,65	16,03	,624

Desfluran grubunun 20., 30. ve 40.dk diastolik arter basıncı ortalamaları Sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu.($p < 0.05$ ve $p < 0.01$)

Gruplar arasında diğer dönemlerde diastolik arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.($p > 0.05$)

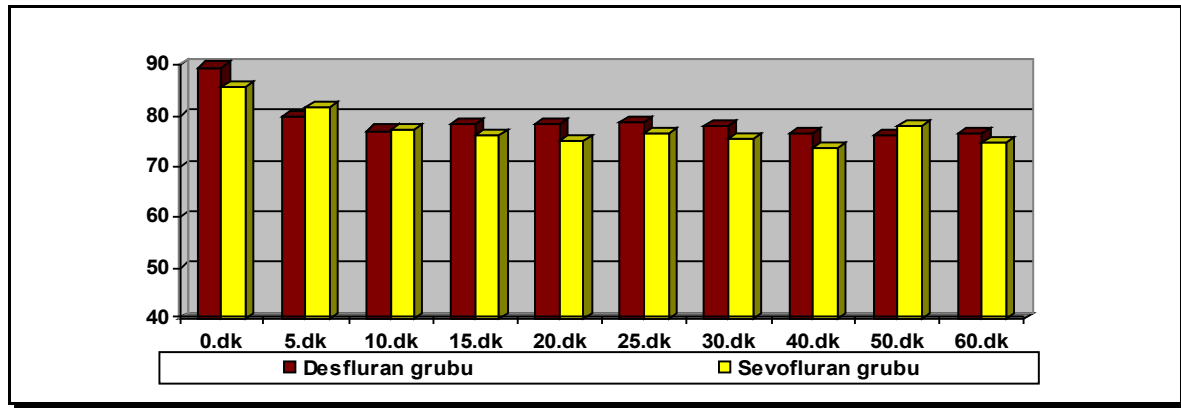
Tablo 12. Grupların kendi içlerinde DAB değerleri karşılaştırılması

DAB	Desfluran grubu	Sevofluran grubu
5.dk	,000***	1,000

0.dk	10.dk	,000***	,021*
	15.dk	,000***	,022*
	20.dk	,001***	,001***
	25.dk	,002**	,018*
	30.dk	,002**	,001***
	40.dk	,001***	,001***
	50.dk	,000***	,006**
	60.dk	,001***	,227

Desfluran grubunda; 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60.dk diastolik arter basıncı ortalamaları başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu.($p<0,01$ ve $p<0,001$)

Sevofluran grubunda; 10., 15., 20., 25., 30., 40., ve 50.dk diastolik arter basıncı ortalamaları başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu.($p<0,01$ $p<0,01$ ve $p<0,001$)



Grafik 4. Gruplar arası DAB değerleri

Tablo 13. Gruplar arası OAB değerleri

OAB	Desfluran grubu		Sevofluran grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	109,22	10,16	104,90	9,04	,164
5.dk	102,45	4,25	100,90	5,11	,304
10.dk	97,40	4,12	95,52	3,94	,148
15.dk	95,82	3,39	93,60	4,46	,085

20.dk	95,37	2,98	92,28	3,71	,006**
25.dk	95,28	3,21	93,88	3,74	,212
30.dk	94,87	2,76	93,25	3,45	,110
40.dk	94,05	3,93	91,78	3,08	,049*
50.dk	93,87	4,57	95,55	3,21	,186
60.dk	94,13	3,92	92,93	10,35	,630

Desfluran grubunun 20. ve 40.dk ortalama arter basıncı ortalamaları Sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu.($p<0.05$ ve $p<0.01$)

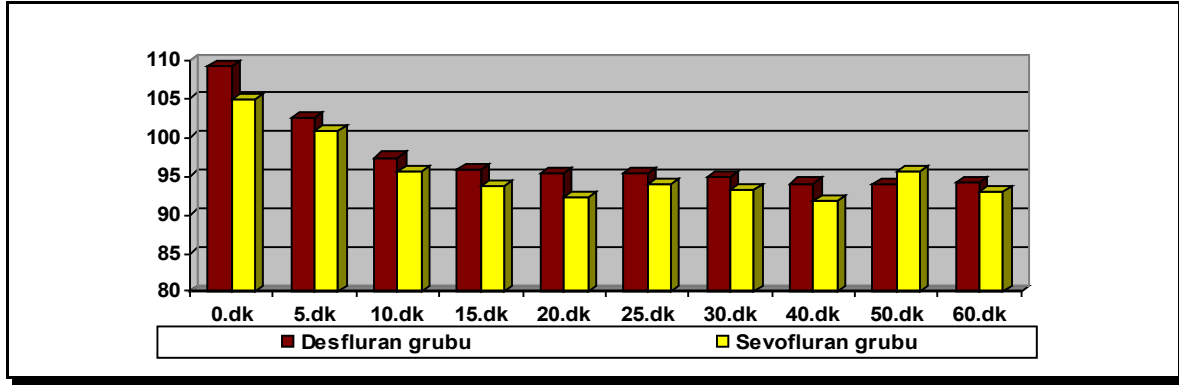
Gruplar arasında diğer dönemlerde ortalama arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.($p>0.05$)

Tablo 14.Grupların kendi içlerinde OAB değerleri karşılaştırılması

OAB	Desfluran grubu	Sevofluran grubu
5.dk	,017*	,903
10.dk	,000***	,001***
15.dk	,000***	,000***
20.dk	,001***	,000***
25.dk	,001***	,001***
30.dk	,000***	,000***
40.dk	,000***	,000***
50.dk	,000***	,001***
60.dk	,000***	,024*

Desfluran grubunda; 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60.dk ortalama arter basıncı ortalamaları başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu.($p<0,05$ ve $p<0.001$)

Sevofluran grubunda; 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60.dk ortalama arter basıncı ortalamaları başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu.($p<0,05$ ve $p<0.001$)



Grafik 5. Gruplar arası OAB değerleri

Tablo 15. Gruplar arası KAH değerleri

KAH	Desfluran grubu		Sevofluran grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	87,45	7,44	88,05	7,47	,801
5.dk	77,45	5,00	78,50	5,37	,526
10.dk	76,95	3,32	74,35	4,92	,058
15.dk	74,75	4,34	70,85	5,43	,016*
20.dk	75,70	4,31	70,20	4,75	,000***
25.dk	72,55	4,94	70,00	4,53	,097
30.dk	71,40	4,26	69,20	3,24	,074
40.dk	71,20	4,09	69,05	2,86	,061
50.dk	71,15	4,18	70,10	3,04	,370
60.dk	71,00	3,76	70,05	2,98	,381

Desfluran grubunun 15. ve 20.dk kalp atım hızı ortalamaları Sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu.($p < 0.05$ ve $p < 0.01$)

Gruplar arasında diğer dönemlerde kalp atım hızı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.($p > 0.05$)

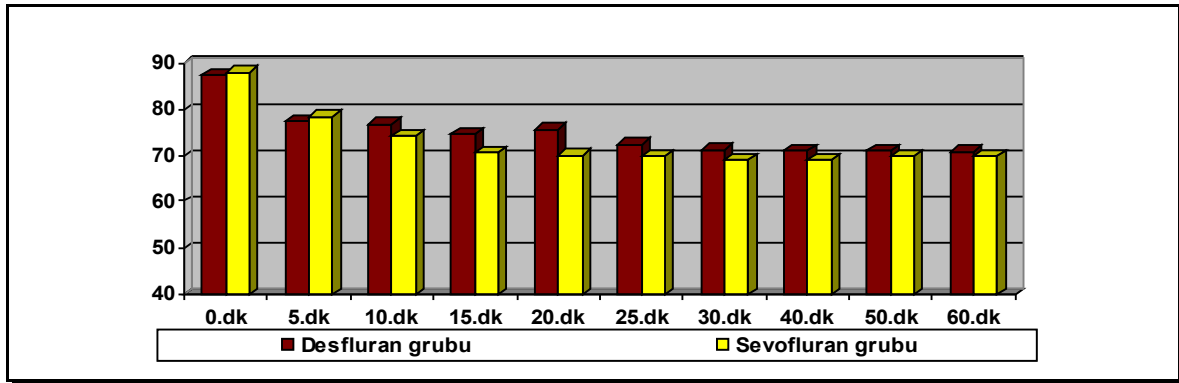
Tablo 16. Grupların kendi içlerinde KAH değerleri karşılaştırılması

KAH	Desfluran grubu	Sevofluran grubu
-----	-----------------	------------------

	5.dk	,000***	,004**
	10.dk	,000***	,000***
	15.dk	,000***	,000***
	20.dk	,000***	,000***
0.dk	25.dk	,000***	,000***
	30.dk	,000***	,000***
	40.dk	,000***	,000***
	50.dk	,000***	,000***
	60.dk	,000***	,000***

Desfluran grubunda; 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60.dk kalp atım hızı ortalamaları başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu.($p < 0.001$)

Sevofluran grubunda; 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60.dk kalp atım hızı ortalamaları başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu.($p < 0,01$ ve $p < 0.001$)



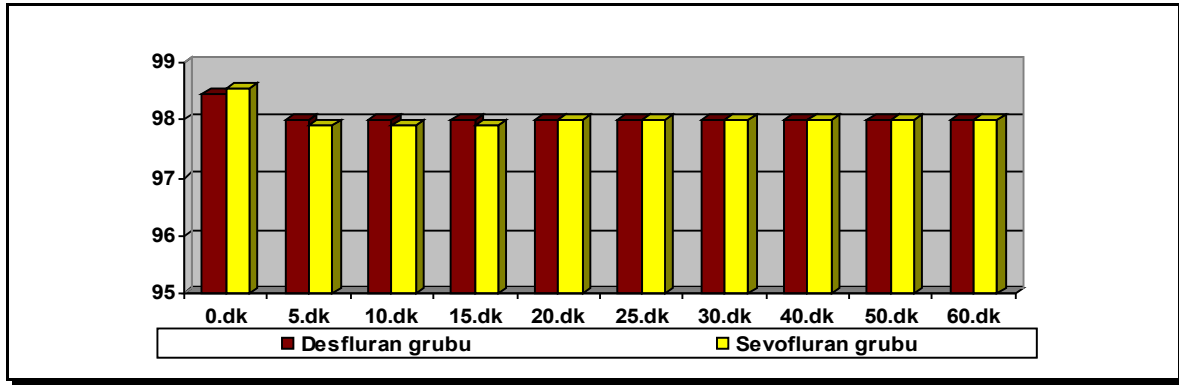
Grafik 6. Gruplar arası KAH değerleri

Tablo 17. Gruplar arası SpO2 değerleri

SpO2	Desfluran grubu		Sevofluran grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	98,45	,60	98,55	,69	,628
5.dk	98,00	,00	97,90	,31	,154
10.dk	98,00	,00	97,90	,31	,154
15.dk	98,00	,00	97,90	,31	,154

20.dk	98,00	,00	98,00	,00	-
25.dk	98,00	,00	98,00	,00	-
30.dk	98,00	,00	98,00	,00	-
40.dk	98,00	,00	98,00	,00	-
50.dk	98,00	,00	98,00	,00	-
60.dk	98,00	,00	98,00	,00	-

Gruplar arasında SpO2 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.(p>0.05)



Grafik 7. Gruplar arası SpO2değerleri

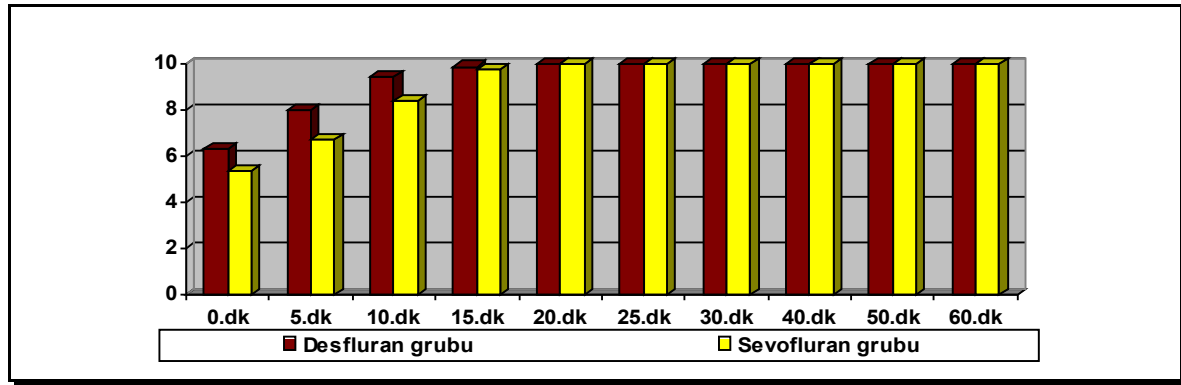
Tablo 18.Gruplar arası PAR değerleri

PAR	Desfluran grubu		Sevofluran grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	6,30	,66	5,35	,75	,000***
5.dk	8,00	,65	6,70	,66	,000***
10.dk	9,40	,60	8,35	,59	,000***
15.dk	9,85	,37	9,75	,44	,442
20.dk	10,00	,00	10,00	,00	-
25.dk	10,00	,00	10,00	,00	-

30.dk	10,00	,00	10,00	,00	-
40.dk	10,00	,00	10,00	,00	-
50.dk	10,00	,00	10,00	,00	-
60.dk	10,00	,00	10,00	,00	-

Desfluran grubunun başlangıç, 5. ve 10.dk PAR ortalamaları Sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu. ($p < 0.001$)

Gruplar arasında diğer dönemlerde PAR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. ($p > 0.05$)



Grafik 8. Gruplar arası PAR değerleri

Tablo 19. Gruplar arası KKM değerleri

KKM	Desfluran grubu		Sevofluran grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk	62,65	1,27	62,55	1,28	,805
5.dk	41,20	4,30	37,75	3,37	,008**
10.dk	44,50	4,68	42,85	2,66	,179
15.dk	51,05	3,75	48,20	1,82	,004**
20.dk	54,05	3,12	52,25	2,59	,054
25.dk	55,50	2,70	56,95	2,33	,077

30.dk	57,85	3,27	58,15	2,68	,753
40.dk	60,15	2,92	59,85	2,76	,740
50.dk	60,40	2,84	59,85	2,76	,538
60.dk	61,85	1,53	61,45	1,79	,452

Desfluran grubunun 5., ve 15.dk KKM ortalamaları Sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu. ($p<0.01$)

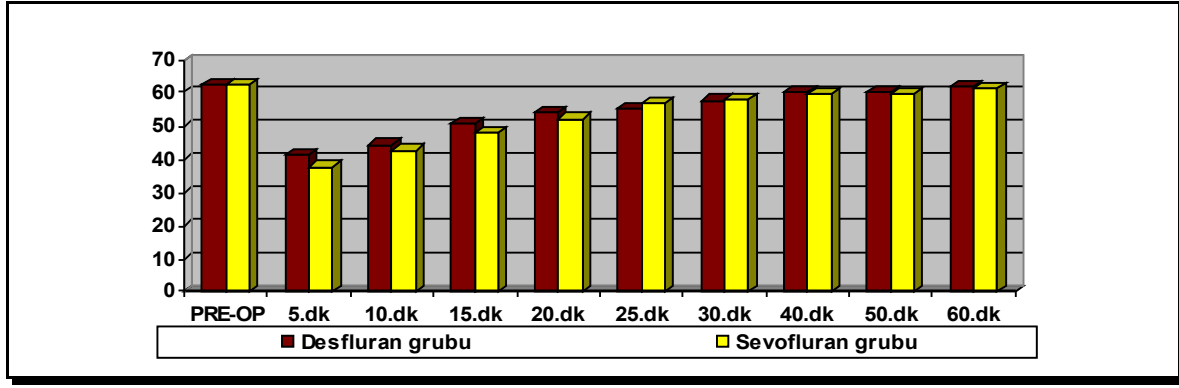
Gruplar arasında diğer dönemlerde KKM değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. ($p>0.05$)

Tablo 20. Grupların kendi içlerinde KKM değerleri karşılaştırılması

	Desfluran grubu	Sevofluran grubu
5.dk	,000***	,000***
10.dk	,000***	,000***
15.dk	,000***	,000***
20.dk	,000***	,000***
25.dk	,000***	,000***
30.dk	,000***	,000***
40.dk	,001***	,000***
50.dk	,002**	,000***
60.dk	,094	,009**

Desfluran grubunda; 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., ve 50.dk KKM ortalamaları başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu. ($p<0.001$)

Sevofluran grubunda; 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60.dk KKM ortalamaları başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük bulundu. ($p<0,01$ ve $p<0.001$)

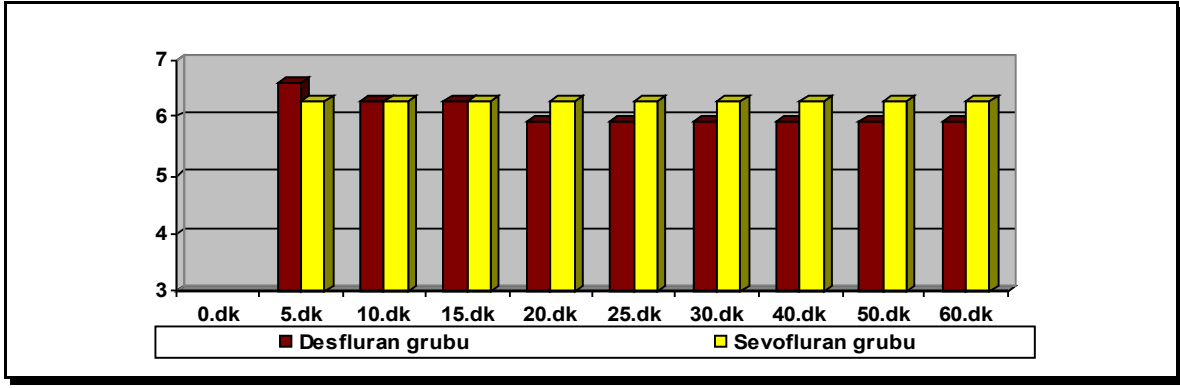


Grafik 9. Gruplar arası KKM değerleri

Tablo 21. Gruplar arası VAS değerleri

VAS	Desfluran grubu		Sevofluran grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
0.dk					
5.dk	6,60	1,31	6,30	1,34	,479
10.dk	6,30	1,34	6,30	1,34	1,000
15.dk	6,30	1,34	6,30	1,34	1,000
20.dk	5,95	1,00	6,30	1,34	,355
25.dk	5,95	1,00	6,30	1,34	,355
30.dk	5,95	1,00	6,30	1,34	,355
40.dk	5,95	1,00	6,30	1,34	,355
50.dk	5,95	1,00	6,30	1,34	,355
60.dk	5,95	1,00	6,30	1,34	,355

Gruplar arasında VAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. ($p > 0.05$)



Grafik 10. Gruplar arası VAS değerleri

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, Mann whitney u, Paired t test ve ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

TARTIŞMA

Günübirlik cerrahi uygulamalarının artan önemi nedeniyle kısa ve güvenilir derlenme ve özellikle genel anesteziden sonra kompleks fizyolojik fonksiyonların tam olarak geri dönmesi gittikçe artan bir öneme sahiptir. Uygulanan anestezik tekniklerin güvenli ve hızlı indüksiyon sağlaması , hızlı uyanma ve daha düşük yan etki insidansına sahip olmalarına gereksinim duyulmaktadır⁽¹⁶⁵⁾. Yeni inhalasyon ajanları olan sevofluran ve desfluran düşük çözünürlükleri nedeniyle diğer inhalasyon ajanlarına göre daha fazla anestezi derinlik kontrolü ve daha hızlı derlenme sağlamaktadır. Hızlı elimine olan volatil anesteziklerin kullanımı genel anesteziden hızlı derlenme ile, postoperatif deliryum ve kognitif fonksiyonda azalmaya neden olabilir⁽¹⁶⁶⁾.

Bizim bu çalışmada amacımız günübirlik artroskopi operasyonu planlanan hastalarda desfluran ve sevofluranın postoperatif anesteziden derlenme zamanı, anestezinin mental, psikomotor ve kognitif fonksiyonlar ile ağrı üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

Alan ve ark.⁽¹⁶⁷⁾ ile Nathanson ⁽¹⁷⁷⁾ yaptıkları çalışmalarda hastalarda, sevofluran ve desfluranın derlenme özelliklerini karşılaştırmışlar ve ekstübasyon, uyanma ve oryantasyon zamanını desfluran grubunda sevofluran grubuna göre daha kısa bulmuşlardır.

Dupont⁽¹⁶⁸⁾ çalışmasında ekstübasyon ve göz açma zamanını desfluran grubunda anlamlı derecede daha hızlı bulmuştur. Derlenmeyi değerlendirmek için Aldrete Derlenme Skorunu kullanmış ve derlenmenin sevofluran grubuna göre desfluran grubunda anlamlı derecede daha iyi olduğunu bildirmiştir. Sevofluran ile yavaş derlenmenin sebebi olarak, rezidüel sevofluranın hegzofloroizopropanolol ile birlikte etkisinin uzaması düşünülmüştür. Ayrıca sevofluranın compound A'ya yıkımının, sevofluran anestezisi sonrası yavaş uyanmaya neden olduğu bildirilmektedir⁽¹⁶⁹⁾.

Eger , Gong ve arkadaşlarının⁽¹⁷⁰⁾ yaptıkları çalışmada ekstübasyon, uyanma ve oryantasyon zamanını desfluran grubunda sevofluran grubuna göre daha kısa bulmuşlardır. Sevofluranın eliminasyonunun ve derlenmesinin desflurana göre daha yavaş olmasının nedenini compaund Anın vücuttaki proteinlere irreversibl olarak bağlanmasını göstermişlerdir.

Alex Macario, Franklin Dexter and David Lubarsky'nin⁽¹⁷¹⁾ yaptıkları metaanaliz çalışmasında anestezisinde desfluran kullanılan hastaların ekstübasyon, verilen komutları yerine getirme ve oryantasyon zamanları sevoran kullanılan hastara göre 1.0-1.2 dakika daha erken bulunmuştur.

Pensado ve ark. ⁽¹⁷²⁾ 75 gönüllü üzerinde yaptıkları bir çalışmada, desfluran ve sevofluranın derlenme kriterlerini karşılaştırmışlar. Sırasıyla göz açma zamanı: 7.6 +/- 3.0, 8.3 +/- 3.0 (dk), ekstübasyon zamanı: 7.8 +/- 3.0, 8.3 +/- 3.0 (dk) olarak bulmuşlar ve uyanma kriterleri açısından desfluran ile sevofluranın benzerlik gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Song ve arkadaşlarının⁽¹⁷³⁾ ambulatuvar anestezi uygulanan hastalarda propofol, desflurane ve sevofluranın etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada uyanma zamanları ve PAR skorları kaydedilmiş. Desfluran diğer iki ajana göre sonuç olarak daha hızlı bulunmuştur.

Biz çalışmamızda derlenmeyi değerlendirmek için PAR, PAR'ın 8 olma zamanı, göz açma ve oryantasyon sürelerini kaydettik. Desfluran grubunun başlangıç, 5. ve 10.dk PAR ortalamaları Sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğunu gördük. ($p<0.001$) Gruplar arasında diğer dönemlerde PAR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ($p>0.05$) Sevofluran grubunun PAR 8 ulaşma, göz açma ve oryantasyon süresi ortalamaları Desfluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla idi. ($p<0.01$ ve $p<0.001$)

Larsen ve ark.⁽¹⁷⁴⁾ kognitif fonksiyonları değerlendirmek için Trieger Dot Test (TDT) and Digit Substitution Test (DSST) skalalarını kullanmışlar ve yaptıkları çalışmada postoperatif TDT değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmadığını bildirmişlerdir. Operasyon bitiminden 30 dakika sonra desfluran grubundaki hastaların, sevofluran grubuna göre başarılı bir şekilde DSST'i geçtiklerini bildirmişlerdir. 60. dakika ise sevofluran ve desfluran grupları arasında fark saptanmamıştır.

Chen ve ark.'nın⁽¹⁷⁵⁾ yaptıkları çalışmada, desfluran ve sevofluran gruplarında Mini Mental Test (MMT) değerleri açısından fark yokken, MMT postoperatif 1. saat değerleri, başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Her iki grupta hastaların % 85'inin başlangıç MMT değerlerine dönüşü postoperatif 3. saatte olduğu ve postoperatif 24. saatte bütün hastaların (sevofluran grubunda 1 hasta hariç), başlangıç MMT değerlerine döndüğü bildirilmiştir. Her iki grup arasında preoperatif ve postoperatif 1, 3, 6 ve 24. saat MMT değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığını bildirmişlerdir.

Dupont ve ark.⁽¹⁶⁸⁾ tek akciğer ventilasyonu ile opere olan 100 hastada, desfluran, sevofluran ve izofluran anestesisini karşılaştırmışlar. Anestezik ajanın kesilmesinden, göz açma, ekstübasyon, oryantasyon, doğum tarihi ve 3 çiçek veya araba ismi söyleyene kadar geçen sürenin desfluran grubunda anlamlı derecede kısa olduğunu bildirmişlerdir ($p<0.0001$). Kognitif fonksiyonların erken dönmesi (yer ismi, doğum tarihi, 3 çiçek veya araba ismi) 5. dakikada desfluran grubunda belirgin derecede daha iyiyken, 15. dakikada fark olmadığını bildirilmiştir.

Tarazi ve Philip'in⁽¹⁷⁶⁾ yaptığı çalışmada sevofluran ve desfluran anestezisi sonrası uyanma ve kognitif fonksiyonların geri dönme süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Taburcu olma zamanı da istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Biz çalışmamızda kognitif fonksiyonları değerlendirmek için KKM testini kullandık. Desfluran grubunun 5., ve 15.dk KKM ortalamaları Sevofluran grubuna göre anlamlı derecede

daha fazla idi.($p<0.01$) Gruplar arasında diğer dönemlerde KKM değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.($p>0.05$) Desfluran grubunda; 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., ve 50.dk KKM ortalamaları başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşmüştü. ($p<0.001$) Sevofluran grubunda; 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60.dk KKM ortalamaları başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşmüştü.($p<0,01$ ve $p<0.001$)

Chen ⁽¹⁷⁵⁾ VAS'ı sadece ağrı için değeril, sedasyon, yorgunluk, rahatsızlık ve bulantı için kullanmış ve gruplar arasında yan etkiler açısından fark saptanmamıştır. Nathanson ⁽¹⁷⁷⁾ da VAS ile sedasyon, konfüzyon, koordinasyon, bulantı ve ağrıyı değerlendirmek için kullanmış. VAS skorlarını ve postoperatif bulantı kusma insidanslarını her iki grupta benzer bulunduğunu bildirmiştir. Biz yaptığımız çalışmad gruplar arasında VAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık.($p>0.05$)

SONUÇ

Sonuçta desfluranın sevoflurana göre daha kısa süre ve kalitede derlenme sağladığı; erken postoperatif dönemde kognitif fonksiyonların geri dönmesinin daha hızlı olduğu kanısına varıldı. Postoperatif ağrı, kan basıncı, kalp hızı ve SpO2 değerlerinin her iki ajanla benzer oranda etkilendiği görüldü. Günübirlik anestezi uygulamalarında her iki ajanın da güvenle kullanılabileceği kanısına varıldı.

ÖZET

Çalışmamızda desfluran ve sevofluranın günübirlık cerrahi girişim uygulanacak hastalarda postoperatif anesteziiden derlenme zamanı, anesteziinin mental, psikomotor ve kognitif fonksiyonlar ile ağrı üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Etik kurul onayından sonra günübirlık artroskopi operasyonu planlanan 40 erişkin hasta (ASA I,II) çalışma kapsamına alındı. ASA II hasta grubuna diabetik hastalar alınmadı; hipertansif ve ilaçlarını düzenli kullanan hastalar bu gruba dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Hastalarımıza

premedikasyon uygulanmadı. Anestezi indüksiyonu pentotal (5 mg/kg) ile sağlanıp kas gevşekliği ve endotrakeal entübasyon için vekuronyum (0.1mg/kg) uygulandı. %100 O₂ ile maske ventilasyonu uygulanarak 2. dakikada hastalara endotrakeal entübasyon uygulandı. Anestezi idamesi I. grupta %66 N₂O, %33 O₂ karışımı ve desfluran %4-7 konsantrasyonunda; II. grupta %66 N₂O, %33 O₂ karışımı ve sevofluran %1.0-2.5 konsantrasyonu ile sağlandı. Peroperatif dönemde kas gevşemesi gerektiğinde 0.03 mg/kg vekuronyum kullanıldı. Hastaların SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO₂ değerleri ekstübasyon sonrası, postoperatif 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda; PAR skalası ekstübasyon sonrası, postoperatif 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda, KKM ve VAS değerleri ise postoperatif 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda kaydedildi. PAR'ın 8 olma süresi saptandı. Göz açma ve oryantasyon süreleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, Mann whitney u, Paired t test ve ki-kare testleri kullanıldı. (p<0.05) anlamlı kabul edildi.

Gruplar arasında yaş, kilo, operasyon ve anestezi süresi ortalamaları ile cinsiyet ve ASA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. (p>0.05)

Sevofluran grubunun PAR 8 değerine ulaşma, göz açma ve oryantasyon süresi ortalamaları desfluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu. (p<0.01 ve p<0.001)

Desfluran grubunun başlangıç, 5., 10. ve 20.dk sistolik arter basıncı ortalamaları sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu. (p<0.05 ve p<0.01) Gruplar arasında diğer dönemlerde sistolik arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. (p>0.05)

Desfluran grubunun 20., 30. ve 40.dk diastolik arter basıncı ortalamaları sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu. (p<0.05 ve p<0.01) Gruplar arasında diğer dönemlerde diastolik arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. (p>0.05)

Desfluran grubunun 20. ve 40.dk ortalama arter basıncı ortalamaları Sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu. (p<0.05 ve p<0.01) Gruplar arasında diğer dönemlerde ortalama arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. (p>0.05)

Desfluran grubunun 15. ve 20.dk kalp atım hızı ortalamaları Sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu. (p<0.05 ve p<0.01) Gruplar arasında diğer dönemlerde kalp atım hızı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. (p>0.05)

Gruplar arasında SpO2 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.(p>0.05)

Desfluran grubunun başlangıç, 5. ve 10.dk PAR ortalamaları Sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu. (p<0.001) Gruplar arasında diğer dönemlerde PAR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.(p>0.05)

Desfluran grubunun 5., ve 15.dk KKM ortalamaları Sevofluran grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu.(p<0.01) Gruplar arasında diğer dönemlerde KKM değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.(p>0.05)

Gruplar arasında VAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.(p>0.05)

Sonuç olarak; günübirlik anestezi uygulamalarında kullanılan desfluran ve sevofluranın, intraoperatif dönemdeki özelliklerinin benzer olduğu, ancak desfluran ile daha hızlı erken derlenme sağlandığı sonucuna varıldı. Sevofluran ile SAB ve DAB değerlerindeki artış erken postoperatif dönemde daha iyi kontrol edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Günübirlik anestezi, Desflurane, Sevofluran, Mental ve psikomotor fonksiyonlar, Anesteziden derlenme

KISALTMALAR

İV: İntravenöz
ASA: Amerikan Society of Anesthesiologist
BMİ : Body mass index
KBB: Kulak –burun –boğaz
TİVA: Total intravenöz anestezi
NSAİİ: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar
POCD: Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu
O2 : Oksijen
CO2 : Karbondioksit

N20: Azot protoksit
CO: Karbon monoksit
KOH: Potasyum hidroksit
MAC : Minimum alveolar konsantrasyon
CHF3: Floroform
FA/Fj: Alveolar konsantrasyon/inspirasyon konsantrasyonu
FI: Flor
PaCO2 : Parsiyel karbondioksit basıncı
CO: Kardiak output
SVR: Sistemik vasküler direnç
EEG: Elektro ensefalografi
AST yada SGOT: Aspartat amino transferaz
ALT yada SGPT: Alanin amino transferaz
ALP: Alkalen fosfataz
GGT: Gama glutamil transpeptidaz
HFIP: Hexafluoroisopropanol
McM : Micromol
SAB: Sistolik arteriel basınç
DAB: Diyastolik arteriel basınç
OAB: Ortalama arteriel basınç
CBF: Serebral kan akımı
CMR02: Serebral metabolizma hızı
TFA: Trifluoroasetikasit
PAR: Anestezi sonrası derleme- postanesthesia recovery
KKM: Kısa Kognitif Muayene çizelgesi
VAS: Visuel Analog Skala
EKG: Elektrokardiyografi
SpO2: Oksijen saturasyonu
NaCl: Sodyum klorür
G : Gauge
KAH : Kalp atım hızı
TDT : Trieger Dot Test
DSST: Digit Substitution Test
MMT : Mini Mental Test

KAYNAKLAR

- 1.Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006, 2(6): 68-73
- 2.Ebert TJ, Muzi M.Lopotka CW. Effects of sevoflurane on hemodynamics and sympathetic neural activity in humans: a comparison to isoflurane. *Anesthesiology* 1994; 81: A133
- 3.Motsch J, Wandel C, Neff S, et al. A comparative study of the use of sevoflurane and propofol in ambulatory surgery. *Anaesthesist*, 1996; 45: 57-62
- 4.Pandit SK, Gren CR. General anaesthetic techniques. *Int Anesthesiol Clin*. 1994; 32; 3: 55-79
- 5.Jones RM: Desflurane and sevoflurane: Inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth* 65: 527-36, 1990
- 6.Ronald D. Miller, M.D. *Miller's Anesthesia Sixth Edition California* 2005; 68: 2589-2635

7. White PF, Smith I. Ambulatory Anesthesia: Past, present and future. *Int Anesthesia Clin* 1994; 32: 1-16.
8. Türk Anesteziyoloji ve reanimasyon derneği (TARD) Anestezi uygulama kılavuzları; Günübirlik anestezi Mart 2006
9. White PF (ed): *Ambulatory Anesthesia and surgery*. London, WB Saunders, 1997
10. Morgan GE, Maged SK. *Clinical Anesthesiology First Edition* 1992; 44: 648-653.
11. Köknel Ç, Özüğurlu K, Bahadır GA. *Davranış Bilimleri (Ruh Bilim)*. İstanbul: Bayrak Matbaacılık 1989: 60-63.
12. Louge PE, Schmitt FA. *Psychological Assesment Of Intelligence And Personality*. Neurosurgery İkinci Baskı. Wilkins R, Rengachory S, (Eds). Churchill Livinstone New York: 1996: 59-66.
13. Tzabar Y, Asbury J et al. *Cognitive Failures After General Anesthesia For Day Case Surgery*. *BJ Anaesth* 76:194-197,1996.
14. Moller JT, Svenild I et al. *Perioperative Monitoring With Pulse Oximetry And Late Postoperative Cognitive Dysfunction*. *BJ Anaesth* 71: 340-347, 1993.
15. Tsai SK, Lee C et al. *Recovery Of Cognitive Functions After Anesthesia With Desflurane Or Isoflurane And Nitrous Oxide*. *Br J Anaesth* 1992; 69: 255-258, 1992.
16. Zuurmond W, Balk W et al. *Multidimensionality Of Psychological Recovery From Anaesthesia*. *Anaesthesia* 44: 889-892, 1989.
17. Karaca S. *Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları*. TARK 2004 Özet Kitabı, 57.
18. Waugaman WR, Foster SD: *New advances in anesthesia*. *Nurs Clin North Am* 1991 Jun; 26 (2): 451-461.
19. Yasuda N, Eger EI 2nd, Weiskopf RB, Tamfuji Y, Kobavashi K: *Solubility of Desflurane (1-653), sevoflurane, isoflurane and halotane in human blood*. *Masui* 1991; 40 (7): 1059-1062.
20. Fciss P: *New halogenated agents: should i change my practice?* *Minerva Anesthesiol* 2000; 66 (5): 264-267.
21. Kobiin DD, Laster MJ, Ionescu P, Gong D, Eger IE 2nd, Halsey MD, Hudlicky P: *Polyhalogenated methyl ethyl ethers: solubilities and anesthetic properties*. *Anesth Analg* 1999; 88 (5): 1161-1167.
22. Clarke KW: *Desflurane and sevoflurane. New volatile anesthetic agents*. *Vet Clin North Am Smail Anim Pract* 1999; 29 (3): 793-810.
23. Baum JA: *Low Flow Anaesthesia*. Butterworth- Heinemann, Oxford 2001, pp 8896
24. Byhahn C, Lischke, Westpal K: *Occupational exposure in the hospital to laughing gas and the new inhalation anesthetics desflurane and sevoflurane*. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124 (6): 137-141.
25. Abdi S, Acquadro MA: *Technical failure of desflurane vaporizer Tec-6*. *Anesthesiology* 1995; 85(1): 227-228.
26. Weiskopf RB, Sampson D, Moore MA: *The desflurane (Tec 6) vaporizer: design, design considerations and performance evaluation*. *Br J Anaesth* 1994; 72: 474-479.
27. Funk Gruber M, Jakop Hobbhahn J: *Compound A does not accumulate during dosed circuit sevoflurane anaesthesia*. *Br J Anaesth* 2000; 84: 350-353.
28. Torri G, Montani C, Tommasino C: *Interaction of sodalime and halogenated anesthetics*. *Minerva Anesthesiol* 1997; 63: 159-165.
29. Alaouchiche Duflo i, Debon R, Toumadre JP. Chassard i: *Influece of sepsis on minimum alveolar concentration of desflurane in a pordne model* *Br J Anaesth* 2001; 87(2): 280-283.

30. Vivien B, Lageron O, Coriat P, Riou B: Minimum alveolar anesthetic concentration of volatile anesthetics in normal and cardiomyopathic hamsters. *Anesth Analg* 1999; 88(3): 489-493.
31. Frink EJ Jr: Desflurane—a new inhalation anesthetic. *West J Med*. 1995 Jan; 162(1): 54.
1. Lerman J: Desflurane: The dawn of a new era? *Can J Anaesth* 1991; 38 (8): 954-957
33. Sutton TS, Kobiin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil U, Waskell I.: Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 1991; 73(2): 180-185.
34. Eger EI 2nd: New drugs in anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1995 Winter; 33(1): 61-80
35. Froba G: Alternatives to nitrous oxide—desflurane *Anesthesiol Intensiv Med Notfallmed Schmerzther* 2001; 36(10): 646-648.
36. Yic T, Guo X, Sang N: The pharmacokinetic study of desflurane, sevoflurane, isoflurane and enflurane in general anesthesia. *lhonghua Yi Xue Ia lhi. Chinese J A.* 1998; 78(10): 768-770.
37. Rietbrock S, Wissig H, Kuhn I, Fuhr U: Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in acinical setting: description of novel method based on routine monitoring data. *Br J Anaesth* 2000; 84(4): 437-442.
38. Bohic M, Wilke HJ, Lischke V.: Recovery and pharmacokinetic parameters of desflurane, sevoflurane and isoflurane in patients undergoing urologic procedures. *J Clin Anesth* 1999; 11 (6): 46-55.
39. Tsai SK, Lee C, Kuan WF, Chen BJ: Recovery of cognitive functions after anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1992; 69(3): 255-258.
40. Smiley RM, Omstein E, Pantuek EJ, Pantuek CB, Matteo RS: Metabolism of desflurane and isoflurane to fluoride ion in surgical patients. *Can J Anaesth.* 1991; 38(8): 965-968.
41. Sonner J, Fisher DM: Do sevoflurane and desflurane differ in upper airway reactivity? *Anesthesiology* 2002; 65 (5): 1274-1275.
42. Lerman J: Sevoflurane and desflurane in pediatric patients. *Curr Opin Anesthesiology* 1993; 6: 527-531.
43. Behforouz N, Duboussel AM, Jama S, Eoeffey C: Respiratory effects of desflurane anesthesia on spontaneous ventilation in infants and children. *Anesth Analg* 1998; 87(5): 1052-1055.
44. Wilkes AR, Hall JE, Wright E, Grondler S: The effect of humidification and smoking habit on the incidence of adverse airway events during deepening of anaesthesia with desflurane. *Anaesthesia* 2000; 55(7): 685-689.
45. Seharzkopf K, Svhrreiber T, Baner R, Schuert N, Preussler P, Gaser E, K/e/n U, Karza/ W: The effect of increasing concentrations of isoflurane and desflurane on pulmonary perfusion and systemic oxygenation during one-lung ventilation in pigs. *Anesth Analg* 2001; 93(6): 1434-1438.
46. Langboin T, Sonnlag H, Trapp D, Hoffmann A, Malms w, Roth EP, Mors i, Zellner R: Volatile anaesthetics and the atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth* 1999; 82(1): 66-73.
47. Kloek PA Jr, Özes/iek EG, K/afta JM, Ovassapian A, Moss J: The effect of sevoflurane and desflurane on upper airway reactivity. *Anesthesiology* 2001; 94(6): 963-967.
48. Schlaek w, Preekel B, Stunnek D, Thamer V: Effects of halothane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1998; 81(6): 913-919.
49. Preekel B, Schlaek vv, Comfere T, Obal D, Barthel H, Thamer V: Effects of enflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth* 1998; 81(6): 905-912.
50. Chalan MK, Weiskopf RB, Eger EI 2nd, Yasuda N, Ionescu P, Rampil U, Lockbart Sh, Peterson NA: Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1991; 73(2): 157-164.
51. Weiskopf RB, Chalan MK, Eger EI 2nd, Yasuda N, Rampil U, Ionescu P, Lockbart Sh, Jhonsen BH, Freire B,

- Kelley S: Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg* 1991; 73(2): 143-156.
52. Ciofolo MJ, Reiz S: Circulatory effects of volatile anesthetic agents. *Minevra Anesthesiol* 1999; 65(5): 232-238.
53. Pac-Soo CK, Wang C, Chakrabarti MK, Whitwam JG: Comparison of the effects of inhalational anaesthetic agents on sympathetic activity in rabbits. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17(5): 311-318.
54. Taylor RH, Lennan J: Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants and children. *Anesthesiology* 1991; 75: 975-979.
55. Ebert T J, Muzi M, Lopatka CW: The neurocirculatory responses to sevoflurane anesthesia in humans: A comparison to desflurane. *Anesthesiology* 1995; 83: 88-95
56. Ebert T J, Muzi: Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 1993; 79: 444-453.
57. Ebert T J, Harkin CP, Muzi M: Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg* 1995: 81.1-12.
58. De Hert SG, Van der Linden PJ, Ten Broecke P, Vermeylen KT, Rodogus HE, Stockhman BA: Effects of desflurane and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients. *Anesth.* 2001 ;95: 357363.
59. Scheeren TVII, Schwarte JA, Arnolt JO: Metabolic regulation of cardiac output during inhalation anaesthesia in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(4): 421-430.
60. Park Ky, Dai UB, Lowenstein E, Selike FW: Effect of sevoflurane on the myogenic constriction and flow-induced dilation in rat coronary arterioles. *Anesthesiology* 1999; 90(5): 1422-1427
61. Eyraud D, Benmalck F, Teugeis K, Bertrand M, Mouren S, Conat P: Does desflurane alter left ventricular function when used to control surgical stimulation during aortic surgery? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(7): 737-743.
62. Nogishi C, Lenhard R, Sessler DI: Desflurane anesthesia inhibits fever in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 29: 286-288.
63. Beanssier M, Decorps A, Tillen I P, Megnigbeto A, Ballardur P, Leinhart A: Desflurane improves the throughput of patients in the PACU. A cost-effectiveness comparison with isoflurane: (L'usage du desflurane permet de reduire l'occupa SOR: etude rentabilite comparee avec l'isoflurane) *Can J Anaesth* 2002; 49(4): 339-346.
64. Ghouri AF, White PF: Comparative effects of desflurane and isoflurane on vecuronium-induced neuromuscular blockade. *J Clin Anaesth* 1992; 4(1): 34-38.
65. Caldwell JE, Laster MJ, Magorian T, Yasuda N, Lynoun DP, Eger II 2nd, Weiskopf RB: The neuromuscular effects of desflurane, alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. *Anesthesiology* 1991; 74(3): 412-418.
66. Hubler M, Litz RJ, Albrecht DM: Combination of balanced and regional anaesthesia for minimally invasive surgery in a patient with myasthenia gravis. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17(5): 325-328.
67. Zhou T J, Coloma M, Withe PE, Tang J, Webb T, Forsiner JE, Greihel NB, Duffy LL: Molar potency is predictive of the speed of onset neuromuscular block for agents of intermediate short and ultrashort duration. *Anesth.* 1999; 90(2): 425-431.
68. Lane HE, Brooks AG, Logan MS, Newman WH, Castresana MR: An unusual case of malignant hyperthermia during desflurane anesthesia in an African-American patient. *Anesth Analg* 2000; 91(4): 1032-1034.
69. Garrido S, Fraga M, Martin MJ, Belda J: Malignant hyperthermia during desflurane-succinylcholine anesthesia for orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90(4): 1208-1209.
70. Wang Y, Guo Q, Tan X: Effect of desflurane on quantitative electroencephalogram and hemodynamics. *Hunan yi Ke Da Xue Xue Bao* 1999; 24 (4): 351-353.

71. Vangha GJ, Thomton C, Wright DR, Femandes JR, Robbins P, Dore C, Brunner MD: Effects of different concentrations of sevoflurane and desflurane on subcortical somatosensory evoked responses in anaesthetized, non-stimulated patients. *Br J Anaesth* 2001; 86(1): 59-62.
72. Dutton RC, Smith WD, Rampil IJ, Chortkoff BS, Eger EI 2nd: Forty-hertz midlancecy auditory evoked potential activity predicts wakeful response during desflurane and propofol anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1999; 91 (5): 1209-1220.
73. Lockhart Sh, Cohen Y, Yasuda N, Freire B, Taheri S, Litt L, Eger EI 2nd.: Cerebral uptake and elimination of desflurane, isoflurane and halothane from rabbit brain: an in vivo NMR study. *Anesthesiology* 1991; 74(3): 575-580.
74. Bedford Nm, Harman JG, Nathanson ML: Cerebral hemodynamic response to the introduction of desflurane: A compared with sevoflurane. *Anesth Analg* 2000; 91 (1): 152-155.
75. Artni AA, Powers K, Doepfner P: CSF, sagittal sinus and jugular venous pressures during desflurane anesthesia in dogs. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994; 6(4): 239-248.
76. Kocrig Hm: What's up with the new volatile anesthetics, desflurane and sevoflurane, for neurosurgical patients? *J Neuro Anesthesiol* 1994; 6(4): 22-32.
77. Berghans TM, Baron A, Geier A, Lamerz R, Paumgartner G: Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. *Hepatology* 1999; 29(2): 613-614.
78. Granados Iltias LM, Navas Rivera E, Marengo de la Fucrite MI, Balanza Ortiz R, Suarez Collazes F, Puenle Egide JJ: Mobilization of alpha-glutathione Stransferase in the anesthetized patient *Rev Esp Anesth* 1999; 46(89): 350-353.
79. Ebert T J, Arain SR: Renal responses to low- flow desflurane, sevoflurane and propofol in patients *Anesthesiology* 2000; 93(6): 140-146.
80. Pac-Soo CK, Ma IJ, Wang C, Chakrabati MK, Whitwam JG: Spesific actions of halothane, isoflurane and desflurane on sympathetic activity and A-delta and C somatosympathetic reflexes recorded in renal nerves in dogs. *Anesthesiology* 1999; 91 (2): 470-478.
81. Eger EI, Gong D, Kobiin DD, Bowland T, Ionescu P, LasterMJ, et all: Doserelated biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997; 85: 1154-1163
82. Frink Jr EJ, Malan TP, Atlas M. et ai: Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healty patients. *Anaesth Analg* 74: 241-5, 1992
83. Doi M, Ikeda K: Airway irritation produced by volatile anesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can JAnaesth* 40: 121-6, 1993
84. Lerman J, Sikich N, Kleinman S, Yentis S: The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anestlhesiology* 80: 814-24,1994
85. Targ A, Yasuda N, Eger EI: Solubility of 1-653 sevoflurane, isoflurane and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic curcuiL *Anaesth Analg* 69: 218-225, 1989
86. Tamada M, Inoue T, Watanabe Imai M . Okumura N, Tanino H: The blood concentrations of sevoflurane af ter inhalation in rats. Maruishi Pharmaceutical Co.,Ltd. Report, ADME-11, Data on file, Abbott Lab, November 1986
87. Martis L, Woods EF: Preliminary pharmacokinetic and metabolic studies of sevoflurane in dogs. Travenol Lab. Research Report, Data on file, Abbott Lab., Feb1978
88. Martis L Lynch S, Napoli MD, Woods EF: Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats. *Anaesth Analg* 60: 186-91.1981
89. Baker MT, Ronnenberg WC, Ruzicka JA, et ai: Inhibitory effects of deuterium substitution on the

metabolism of sevoflurane by the rats. *Drug Metab Dispos* 21: 11701, 1993

90. Holaday DA, Smith FR: Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in human volunteers. *Anesthesiology* 54: 100-6, 1981

91. Gibson GG, Skett P: *Intrroduction to drug metabolism*. New York, NY: Chapman and Hall 113-141, 1986

92. Davidkova TI, Fujii K, Kikuchi H, et al: Urinary excretion of inorganic and organic fluoride after inhalation of sevoflurane. *Hiroshima J Med Sci* 36: 99-104, 1987

93. Kikuchi H, Morio M, Fujii K, et al: Clinical evaluation and metabolism sevoflurane in patients. *Hiroshima J Med Sci* 36:93-7, 1987

94. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, et al: Clinical sevoflurane metabolism and disposition: The role of cytochrome P 450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology* 82: 1379-88, 1995

95. Apfelbaum JL, Zacny JP, Linctor JL, et al: Phenobarbital and the defluorination of sevoflurane in healthy male volunteers *Anesthesiology* 81: A364, 1994

96. Kharasch ED, Thummel KE: Identification of Cytochrome P 450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane and methoxyflurane. *Anesthesiology* 79: 795-807, 1993

97. Mazze RI: Fluorinated anaesthetic nephrotoxicity. *Can Anaesth Soc* 31: 16-22, 1984

98. Cousins MJ, Mazze RJ, Kosek JC, Hitt BA, Love FV: The etiology of methoxyflurane nephrotoxicity. *J Pharm Exp Ther* 190: 530-41, 1974

99. Mazze RI, Trudell JR, Cousins MJ: Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction. *Anesthesiology* 35: 257-52, 1971

100. Mazze RI, Woodruff RE, Heerdt ME: Isoniazid-induced enflurane defluorination in humans. *Anesthesiology* 57: 5-8, 1982

101. Frink EJ; Ghantous H, Malan TP, et al: Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: Correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 74:2315, 1992

102. Kharasch ED, Hankins OC, Thummel KE: Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism: intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 81: A434, 1994

103. Morio M, Fujii K, Satoh N, et al: Reaction of sevoflurane with its degraded products with soda lime toxicity of the by-products. *Anesthesiology* 77: 1155-64, 1992

104. Frink EJ Jr, Isner RJ, Malan TP, et al: Sevoflurane degraded product concentrations with soda lime during prolonged anesthesia. *J Clin Anesth* 6: 239-42, 1994

105. Frink EJ Jr, Malan TP, Morgan SE, et al: Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO₂ absorbents during low flow anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology* 77: 1064-3, 1992

106. Bito H, Ikeda K: Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia. *BrJ Anaesth* 74: 56-9, 1995

107. Frink EJ Jr, Brown BR: Sevoflurane. *Bailliere's Clinical Anaesth* 4: 899-913, 1993

108. Doi M, Ikeda K: Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 66:241-4, 1987

109. Doi M, Ikeda K: Postanesthetic respiratory depression in humans: a comparison of sevoflurane, isoflurane and halothane. *J Anesth* 1: 13 7-42, 1987

110. Doi M, Takahashi T, Ikeda K: Respiratory effects of sevoflurane used in combination with nitrous oxide and surgical stimulation. *J Clin Anesth* 6: 1-4, 1994

111. Kochi T, Izumi Y, Isono S, et al: Breathing pattern and occlusion pressure waveform in humans anesthetized with halothane or sevoflurane. *Anesth Analg* 73: 32732, 1991
112. Ide T, Kochi T, Isono S, Mizuguchi T: Diaphragmatic function during sevoflurane anaesthesia in dogs. *Can J Anaesth* 38: 116-20, 1991
113. Hirshman CA, Bergman NA: Factors influencing intrapulmonary airway calibre during anaesthesia. *Br J Anaesth* 65: 30-42, 1990
114. Mitsuhashi H, Saitoh J, Shimizu R, et al: Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs. *Anesthesiology*. 81: 1230-4, 1994
115. Yurino M, Kimura H: Induction of anesthesia with sevoflurane, nitrous oxide and oxygen: A comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction techniques. *Anesth Analg* 76: 598-601, 1993
116. Yurino M, Kimura H: Vital capacity rapid inhalation induction technique: comparison of sevoflurane and halothane. *Can J Anaesth* 40: 440-3, 1993
117. Brown Jr BR: Sevoflurane: Introduction and Overview. *Anesth Analg* 81: 1-3, 1995
118. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ: Sevoflurane: a new inhalational anaesthetic agent *Anaesth Analg* 54: 758-5, 1975
119. Inomata S, Watanabe S, Taguchi M, Okada M: End-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar concentration in pediatric patients. *Anesthesiology* 80: 93-6, 1994
120. Yli-Hankala A, Randeli T, Seppala T, et al: Increases in hemodynamic variables and catecholamine levels after rapid increase in isoflurane concentration. *Anesthesiology* 78: 266-71, 1993
121. Weiskopf RB, Moore MA, Eger EJ II, et al: Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology* 80: 1035-45, 1994
122. Manohar M, Parks CM: Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 231: 640-8, 1984
123. Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, et al: Effects of sevoflurane isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 72: 659-62, 1990
124. Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR, et al: Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 81: 156-67, 1994
125. Ebert T J, Muzi M, Lopatka CW: The neurocirculatory responses to sevoflurane anesthesia in humans: A comparison to desflurane. *Anesthesiology* 83: 88-95, 1995
126. Hayashi Sumikawa K, Tashiro C, et al: Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane and isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 69: 145-7, 1988
127. Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, et al: Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 80: 545-9, 1994
128. Doi M, Ikeda K: Sevoflurane anesthesia with adenosine triphosphate for resection of pheochromocytoma. *Anesthesiology* 70: 360-3, 1989
129. Ebert T J, Harkin CP, Muzi M: Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg* 81: 1-12, 1995
130. Kazama T, Ikeda K: The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. *J Anesth* 2: 63-8, 1988

131. Crawford M, Lerman J, Saldivia I, et al: Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 75: 1000-6, 1992
132. Taylor RH, Lerman J: Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants and children. *Anesthesiology* 75: 975-9, 1991
133. Lerman J: Sevoflurane and desflurane in pediatric patients. *Curr Opin Anesthesiol* 6: 527-31, 1993
134. Ebert T J, Muzi M: Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 79: 444-53, 1993
135. Smith I, Ding Y, White P F: Comparison of induction, maintenance and recovery characteristics of sevoflurane-N₂O and propofol-sevoflurane-N₂O with propofol isoflurane-N₂O anesthesia. *Anesth Analg* 74: 253-9, 1992
136. Malan TP, DiNardo JA, Frink EI Jr, Isner RJ, Brown EA: Cardiovascular effects of sevoflurane and isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 81: A 131, 1994
137. Frink EI Jr, Morgan SE, Coetzee A, et al: The effects of sevoflurane, halothane, enflurane and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 76: 85-90, 1992
138. Bernard JM, Doursout MF, Wouters P, et al: Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 77: 541-5, 1992
139. Conzen PF, Vollmar B, Habazetti H, et al: Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 74: 79-88, 1992
140. Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, et al: Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anesth* 65: 388-92, 1990
141. Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, et al: The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 68: 548-51, 1988
142. Scheller MS: New volatile anesthetics: desflurane and sevoflurane. *Semin Anesth* 11: 114-22, 1992
143. Kurosawa M, Meguro K, Nagayama T, et al: Effects of sevoflurane on autonomic nerve activities controlling cardiovascular functions in rats. *J Anesth* 3: 109-17, 1989
144. Ebert T J, Stowe DF: Peripheral circulation: recent insights into autonomic nervous control and endothelial factors relevant to cardiovascular disease and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 4: 3-11, 1991
145. Wallin BG, Fagius J: Peripheral sympathetic neural activity in conscious humans. *Ann Rev Physiol* 50: 565-76, 1988
146. Ebert TJ, Muzi M: Sympathetic activation with desflurane in humans. In: Bosnjak Z, Kampine JP, eds. *Advances in pharmacology*, vol 31: anesthesia and cardiovascular disease. San Diego: Academic Press 369-78, 1994
147. Kikura M, Ikeda K: Comparison of effects of sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans. *Anesthesiology* 79: 2354-3, 1993
148. Larach DR, Schuler HG: Direct vasodilatation by sevoflurane, isoflurane and halothane alters coronary flow reserve in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 75: 2687-8, 1991
149. Hirano M, Fujigaki T, Shibata O, et al: A comparison of coronary hemodynamics during isoflurane and sevoflurane in dogs (abstract). *Anesthesiology* 77: A614, 1992
150. Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS, et al: Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 81: 995-1004, 1994
151. Williams C: Malign hyperthermia induction in susceptible swine following exposure to sevoflurane. (PH -19) ; sevoflurane effect on control pigs and halothane comparative effect in triggering malignant hyperthermia in

MHS pigs # 15, 9, 17. (PH-20); data on file Abbott Lab.

152. *Itegaki T, Tai K, Katsumata N, Suzuki H*: Potentiation with sevoflurane of neuromuscular blocking effects of vecuronium and pancuronium. *Jpn J Anesthesiol* 37:943-54,1988

153. *Awata M.*: Clinical electromechanographic studies on potentiation of the pancuronium-induced neuromuscular blockade by new halogenated inhalation anesthetics. *Jpn J Anesthesiol* 36: 1930-8, 1987

154. *Vanlinthout LEH, de Wolff MH, van Egmond J, Booij LDHJ, Robertson EN*: The effect of isoflurane and sevoflurane on the potency and the recovery of neuromuscular blockade by vecuronium, pancuronium and atracurium. *Anesthesiology* 81: A 1113, 1994

155. *Frink EI, Brown BR*: Sevoflurane. *Anaesthetic Pharm Rev* 2: 61-7,1994

156. *Kenna JG, Neuberger JM.*: Immunopathogenesis and treatment of halothane hepatitis. *Clinical Immunotherapeutics (New Zealand)* 3(2): 108-124, 1995

157. Sevoflurane NDA 20-478, data on file, Abbott Lab.

158. *Munday IT, Stoddart PA, Jones RM, Lytle J, Cross MR*: Urine osmolality during fluid deprivation following 9 MAC hours of anesthesia with enflurane or sevoflurane. *Anesthesiology* 81: A363, 1994

159. *Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT*: Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 74: 243-8, 1983

160. *McGrath B, Hodgins L, Frink E, Nossaman B, Bihkazi G*: The effect of sevoflurane and isoflurane on renal function in patients with renal insufficiency. *Anesth Analg* 80: S312, 1995

161. *Nuscheler M, Conzen PF, Melotte, Van Aken H, Peter K*: Renal function after sevoflurane versus enflurane anesthesia in patients with renal impairment. *Anesthesiology* 81(3): A362, 1994

162. Başar H, Uysal el A, Çakmakıt SI, Tüzüner F: Çocuklarda alfentanil ve kombine anestezinin derlenme ve bulantı -kusma üzerine etkileri. *Anestezi Dergisi, OIU, Sayı:2, 1995 Nisan. S:99.*

163. Kayatekin S, Öztürk O, Savaşır I: Kısa kognitif muayene (KKM) çizelgesinin güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. 21. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongre Kitabı. Mimeray Ofset. 1985, İstanbul, s: 1 55 - 157.

164. Melzack R, Katz J: Pain Measurement in persons in pain. In: *Textbook of Pain*. Ed. By: Wall PD, Melzack R. Third Edition Churchill Livingstone, 1994;337 - 351

165. Schwender D, Müller A, Madler M, et al. Recovery of psychomotor and cognitive functions following anesthesia. *Anaesthesist*, 1993; 82:3, 528-532

166. MH Nathanson, B Fredman, I Smith and PF White: Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: a comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesth Analg* 2000;90:168

167. Kaye AD, Gianoli J, King T et al. Recovery From Desflurane Versus Sevoflurane In The Elderly. *Anesthesiology* 2001;95:A28.

168. Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y et al. Recovery After Anaesthesia For Pulmonary Surgery: Desflurane, Sevoflurane And Isoflurane. *Br J Anaesth* 82:355- 359,1999.

169. Muzi M, Ebert TJ, Hope WG, Bell LB. Site(s) Mediating Sympathetic Activation With Desflurane. *Anesthesiology* 1996;85:737-747.

170. Eger EI, Gong D, Koblin DD, Bownland T. The effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane. *Anesth Analg*. 1998 Feb; 86(2): 414-21

171. Alex Macario, Franklin Dexter and David Lubarsky: Meta-analysis of trials comparing postoperative recovery after anesthesia with sevoflurane or desflurane. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2005 Vol 62, Issue 1, 63-68
172. Castieiras AP, Macciras PR, Gauna NM et al. *Revista Immediate Anesthesia Recovery And Psicomotor Function Of Patient After Prolonged Anesthesia With Desflurane, Sevoflurane Or Isoflurane. Rev Esp Anesthesiol Reanim*, (abstract). 2001;47:386-392.
1. Song D, Joshi GP, White PF: Fast-track eligibility after ambulatory anesthesia: a comparison of desflurane, sevoflurane and propofol. *Anesth Analg*. 1998; 86: 267-273
174. Brita Larsen, MD, Anette Seitz, MD, and Reinhard Larsen, MD: **Recovery of Cognitive Function After Remifentanil-Propofol Anesthesia: A Comparison with Desflurane and Sevoflurane Anesthesia.** *AnesthAnalg*.2000;90:168
175. Chen X et al. **The Recovery of Cognitive Function After General Anesthesia in Elderly Patients. A Comparison Of Desflurane And Sevoflurane.** *Anesth Analg* 2001;93:1489-94
176. Tarazi M et al. **A Comparison Of Recovery After Sevoflurane Or Desflurane In Ambulatory Anesthesia.** *Journal of Clinical Anesthesia* 10:272-277,1998
177. Nathanson MH, Fredman B, Smith I, White AE. **Sevoflurane Versus Desflurane For Outpatient Anesthesia: A Comparison Of Maintenance And Recovery Profiles.** *Anesth Analg* 1995;81:1186-90.