TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

PEDİYATRİK HASTALARDA TAZE GAZ AKIMI EKONOMETREYE GÖRE AYARLANMIŞ DÜŞÜK AKIMLI ANESTEZİ

DR ONUR CORUH

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

PEDİYATRİK HASTALARDA TAZE GAZ AKIMI EKONOMETREYE GÖRE AYARLANMIŞ DÜŞÜK AKIMLI ANESTEZİ

DR ONUR CORUH

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. ALPER KARARMAZ

İSTANBUL - 2017

ÖNSÖZ

Yaşam akıp giderken, hayatımın en önemli duraklarından biri olan Marmara Anestezi günleri bana ömür boyunca unutamayacağım güzellikler kattı. Bu süreç yoğun, yorucu ve bir o kadar da özel ve eğlenceliydi. Anestezi uzmanlığımı almaya yaklaştığım bu günlerde karmaşık duygular içinde geleceğin bana ve aileme hazırladığı süprizleri merak içindeyim.

Öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. Alper Kararmaz'a tez konu seçimi ve tez sürecinin devamında gösterdiği anlayış ve sabır için ve kalp damar cerrahisi eğitimimdeki büyük katkısı için içtenlikle teşekkürü borç bilirim.

Asistanlığım süresince eğitimime katkılarını esirgemeyen bilgi ve tecrübelerini samimiyetle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Zuhal Aykaç'a, Prof. Dr. Ömer Ayanoğlu'na, Prof. Dr. Tümay Umuroğlu'na, Prof. Dr. İsmail Cinel'e,

Eğitime büyük katkıları olan Doç. Dr Mustafa Kemal Arslantaş, Doç. Dr. Ayten Saraçoğlu'na, Yard. Doç. Dr. Beliz Bilgili'ye, Yard. Doç. Dr. Pelin Dinçer' e, sevgili uzmanlarım Gülbin Altun Töre'ye, Gülşen Cebecik Teomete'ye, Barış Çankaya'ya, Meliha Orhon Ergün'e, Fethi Gül'e,

Anestezi asistanlık ve tıp fakültesi hayatımda yanımda olanda sevgili arkadaşım Dr. Ayşe Hızal'a, bu süreci kolaylaştıran doktor arkadaşlarım Bünyamin Kır, Merve Soral, Kadir Kabahasanoğlu, Uygar Doğru ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan Kemal Yaşin, Furkan Aslan, başımın belası Bahri Doğan, Hulusi Yılmaz, Ömür Kocamaz, tezime çok katkısı olan Fatma Deniz ve diğer tekniker arkadaşlarıma,' Skopici' Hüseyin Çayır'a,

Can dostum Uğur Ata'ya

Marmara'nın bana en büyük hediyesi, hayatımın anlamı olan sevgili eşim Melike Yılmaz Coruh ve biricik kızım, kıvırcığım Defne Miray Coruh'a, eşimin ailesine,

Son olarak bu günlere gelmemi sağlayan 'Canım annem' ve babama, kardeşlerim Ömer, Orhan, Fazlı ve Hamza'ya

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM...

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1. Solutma Sistemleri	7
2.1.1. Tarihsel gelişim	7
2.1.1.1. Solunum fizyolojisinin temelleri	7
2.1.1.2. Anestezik solunum sistemlerinin temelleri	8
2.1.2. Solutma sistemlerinin özellikleri	9
2.1.2.1. Teknik özelliklerine göre sınıflandırılması	9
2.1.2.2. İşlevsel özelliklerine göre sınıflandırılması	11
2.1.3. Karbondioksit (CO_2) absorbsiyonu	13
2.2. Anestezik Gazların Farmakokinetiği	14
2.2.1. Oksijen (O_2) farmakokinetiği	14
2.2.2. Azotprotoksitin (nitröz oksit-N_2O) farmokokinetiği	15
2.2.3. Volatil anesteziklerin farmakokinetiği	16
2.2.4. Toplam gaz alınımı	18
2.2.5. Zaman sabititesi	18
2.3. Düşük. Akım Anestezi	19
2.3.1. Tanımlamalar	19
2.3.2. Düşük akımlı anestezinin avantajları	20
2.3.3. Düşük akımlı anestezinin dezavantajları	22
2.3.4. Düşük akımlı anestezinin kontrendikasyonları	24
2.3.5. Düşük akımlı anestezide sevofluran kullanımı	25
2.3.6. Laringeal maske ile düşük akım	27
2.3.6. Pediyatrik düşük akımlı anestezi	28
2.3.7. Azot protoksitsiz düşük akım teknikleri	28
2.3.8. Düşük akım anestezide sodalaym tüketimi	30
2.4. Sevofluran	31
2.4.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri	31
2.4.2. Farmakokinetik özellikleri	32
2.4.3. Klinik kullanım	33
2.4.4. Organ sistemlerine etkileri	33

2.4.4.1. Kardiyovasküler sistem	33
2.4.4.2. Solunum sistemi	33
2.4.4.3. Santral sinir sistemi	34
2.4.4.4. Nöromüsküler sistem	34
2.4.4.5. Hepatik sistem	34
2.4.4.6. Renal sistem	34
2.5. Midazolam	35
2.5.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri	35
2.5.2. Farmakokinetik özellikler	35
2.5.3. Klinik kullanımı	36
2.5.4. Organ sistemlerine etkileri	37
2.5.4.1. Kardiyovasküler sistem	37
2.5.4.2. Solunum sistemi	38
2.5.4.3. Santral sinir sistemi	38
2.6. Propofol	38
2.6.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri	39
2.6.2. Farmakokinetik özellikler	39
2.6.3. Klinik kullanımı	39
2.6.4. Organ sistemlerine etkileri	40
2.6.4.1. Kardivasküler sistem	40
2.6.4.2. Solunum sistemi	40
2.6.4.3. Santral sinir sistemi	40
2.7. Remifentanil	41
2.7.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri	41
2.7.2. Farmakokinetik özellikler	41
2.7.3. Klinik kullanımı	42
2.7.4. Organ sistemlerine etkileri	42
2.7.4.1. Kardiyovasküler sistem	42
2.7.4.2. Solunum sistemi	43
2.7.4.3. Santral sinir sistemi	43
2.8. Rokuronyum	43
2.8.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri	43
2.8.2. Farmakokinetik özellikler	43
2.8.3. Klinik kullanımı	44
2.8.4. Organ sistemlerine etkileri	44
2.9. Bispektal İndeks(BİS) Monitorizasyonu	44
2.9.1. Tanımlamalar	44
2.9.2. BİS kullanımı ve yorumlanması	45
2.9.3. BİS kullanımında dikkat edilmesi gerekenler	46
2.9.4. Sedatif ilaçlarda BİS kullanımı	46
2.10. Anestezi Makinesi Ve Özellikleri	47

2.10.1. Ekonometre	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	61
6. KAYNAKLAR	70

TABLO LİSTESİ

		Sayfalar
Tablo -1	Solutma sistemlerinin karşılaştırılması	12
Tablo -2	Düşük akım anesteziye ilişkin farklı uygulamalar	20
Tablo -3	Ekonometre göstergesi ve anlamları	49
Tablo -4	Hastaların demografik özellikleri, cerrahi ve anestezi süreleri	53
Tablo -5	Yapılan operasyonların gruplara göre dağılımı	53
Tablo -6	LMA veya ETT kullanılanılan hastaların demografik özellikleri, anestesi süresi, cerrahi süresi ve toplam sevofluran tüketimi ve alımı	58
Tablo -7	Anestezi süresi 60 dakikadan kısa olan olguların özellikleri, sevofluran tüketim ve alımları	60
Tablo -8	Anestezi süresi 60 dakikadan kısa olan olguların özellikleri, sevofluran tüketim ve alımları	60

ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfalar
Şekil -1	Sevofluran kimyasal yapısı	31
Şekil -2	Remifentanilin kimyasal yapısı	41
Şekil -3	Ekonometrenin monitörde görünümü	49
Şekil -4	Olguların inspire ettikleri oksijen fraksiyonu (FiO_2), inspiratuar ve ekspiratuar oksijen miktarlarının zamanla değişimi	54
Şekil -5	Düşük akım anestezi (DAA) uygulanan olgularda oksijen sunum ve tüketiminin zamanla değişimi	55
Şekil -6	Vaporizatörden ayarlanan ve inspiratuar, ekspiratuar sevofluran miktarları	56
Şekil -7	DAA uygulanan grupta taze gaz akımı (TGA), vaporizatörden ayarlanan değer ve minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değerlerinin zamanla değişimi.	56
Şekil -8	Düşük akım anestezi uygulanan olguların bispektral endeks (BİS) değerleri.	57
Şekil -9	Endotrakel tüp (ETT) ve laringeal maske (LMA) kullanılan olgularda taze gaz akımının (TGA) zamanla değişimi.	58
Şekil -10	Endotrakel tüp (ETT) ve laringeal maske (LMA) kullanılan olgularda vaporizatör ayarının zamanla değişimi	59
Şekil -11	Düşük akım anestezi (DAA) ve yüksek akım anestezi (YAA) uygulanan olgularda saatlik sevofluran tüketimi ve alımı	59

KISALTMALAR

DAA	Düşük akım anestezi (low flow anaesthesia LFA)
YAA	Yüksek akım anestezi (high flow anaesthesia HFA)
TGA	Taze gaz akımı
MAK	Minumum alveolar konsantrasyon
CO_2	Karbondioksit
O_2	Oksijen
N_2O	Azot protoksit
DSH	Dakika solunum hacmi
VA	Vücut ağırlığı
VO2	Oksijen alınımı
MV	Minute volüm (dakika hacmi)
FiO_2	Fraksiyone oksijen inspirasyonu
FeO_2	Fraksiyone oksijen ekspirasyonu
V_{N2O}	Azot protoksit alınımı
FiN_2O	İnspiratuar azot protoksit fraksiyonu
FA	Ekspiryum sonu alveol anestezik konsantarsyonu
Fİ	İnspire edilen anestezik konsantrasyonu
t	zaman
k= λB/G	kan gaz partisyon katsayısı
Q	Kalp debisi
V_{AN}	Volatil anestezik alınımı
ABD	Amerika birleşik devletleri
ASA	American Society of Anesthesiologists (Amerikan anestezi derneği)
İV	İntaravenöz ilaç uygulaması
FDA	Food and Drug Administration (Amerikan gıda ve ilaç idaresi)
VD	Dağılım hacmi
TVA	Total vücut ağırlığı
YVA	Yağsız vücut ağrılığı
PONV	Postoperatif bulantı kusma (Postoperative nausea and vomiting)
EEG	Elektroensefalogram

EMG	Elektromyografi
EKG	Elektrokardiyogram
SAB	Sistolik arteryal kan basıncı
DAB	Diyastolik artaryel kan basıncı
OAB	Ortalama artaryel kan bacıncı
SPO_2	Periferik oksijen satürasyonu
EO_2	Ekspiratuar oksijen miktarı
$İO_2$	İnspiratuar oksijen miktarı
GA	Güven aralığı
Ort	Ortalama
LMA	Laringeal maske havayolu (Laryngeal mask airway)
ETT	Endotrakeal tüp
YAA	Yüksek akım anestezi
$FiCO_2$	İnspiratuar CO_2 düzeyi
dk	Dakika
l	Litre
ppm	Parts per milion

ÖZET

Amaç: Düşük akım anestezinin (DAA) çevre kirliliğini azaltmak, maliyet düşüşü sağlamak, solunum devresindeki havanın ısı ve neminin korunması ile solunum yolu fonksiyonlarının iyileşmesine katkı sağlamak gibi birçok faydaları vardır. Günümüzde gelişen teknoloji ile anestezi makinelerinde çok önemli gelişmeler olmaktadır ve hasta güvenliğini artırıcı sistemler makinelere eklenmektedir. Biz bu prospektif çalışmamızda, Perseus A500 (Drager, Almanya) anestezi makinesinde bulunan ekonometre yazılımını kullanarak, TGA (taze gaz akım) hızı ekonometre ile ayarlanmış pediyatrik hasta grubunda DAA'nin anestezi derinliği ve inspiratuar oksijen konsantrasyonları üzerine etkisini araştırdık. Ayrıca kısa süreli (30dk -1 saat) ve uzun süreli (1 saat üstü) pediyatrik cerrahi olgularında ekonometre kullanımın inhalasyon anesteziği sarfiyatı üzerine etkilerini de karşılaştırdık. Son olarak DAA sırasında laringeal maskenin (LMA) kullanılabilirliğini de araştırdık.

Materyal metod: Standart monitörizasyon ve anestezi indüksiyonundan sonra hastaların hava yolu güvenliği ETT veya LMA ile sağlandı. Her iki grupta TGA hızı 4 l/dk. ve taze gaz içinde %80 O_2/Hava olacak şekilde ayarlandı. DAA grubunda MAK 0.8 olduğunda TGA ekonometre önerilerine göre ayarlandı. YAA grubunda TGA 2 l/dk. olarak ayarlandı. Kan basıncı, kalp hızı, periferik O_2 satürasyonu, vücut sıcaklığı, inhale ekshale edilen gaz içindeki oksijen, karbondioksit, anestezi gaz miktarı ve TGA hızı, BİS değeri entübasyon sonrası ilk 20 dk.'da her 5 dk.'da bir, sonrasında 10 dk.'da bir kayıt edildi. Operasyon sonunda toplam tüketilen ve hasta tarafından alınan sevofluran miktarı anestezi cihazı içindeki yazılım sayesinde otomatik olarak hesaplandı ve kaydedildi. İstatistik analiz için ANOVA, t test ve ki kare testleri kullanıldı.

Bulgular: Ekonometre önerileri uygulanan DAA grubundaki olguların tümünde TGA 0.5 l/dk.'ya düşüldü. YAA uygulanan olgularda sevofluranın tüketim miktarları 3 kattan daha fazlaydı ($p < 0.0001$). DAA uygulanan grupta uygulanan sevofluranın %30'u hasta tarafından alınırken, YAA uygulanan olgularda bu oran %0.8 idi ($p < 0.0001$). Her iki grupta saatlik sevofluran alım miktarları benzerdi. DAA ve YAA'de bir saatten uzun süren ve bir saatten kısa süren olgular,kendi aralarında karşılaştırıldığında her iki zaman dilimi için de sevofluran tüketimi YAA grubunda

anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0.0001$). DAA uygulanan hiçbir olguda ekspiratuar oksijen konsantrasyonu %30'un altına, SpO_2 değeri de % 95'in altına düşmedi. %3 civarında açılan sevofluran vaporizatörü, yeterli alveolar konsantrasyonu sağlayabilmek için TGA'nın düşmesiyle daha yüksek konsantrasyonlara ayarlandı ve bu artış 10. dakikadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzeye çıktı ($p < 0.01$). Olguların MAK değerleri anestezi süresi boyunca istenen aralıkta ve stabil olarak seyretti. DAA uygulanan olgular entübasyon şekillerine göre LMA (n = 33) ve ETT (n = 39) kullanılanlar olarak iki gruba ayrıldıklarında,ETT grubunda anestezi süresi, cerrahi süre, toplam sevofluran tüketimi ve alımı daha yüksekti. LMA grubundaki bütün olgularda DAA uygulaması herhangi bir ekstra müdahaleye gerek kalmaksızın tamamlandı.

Sonuç: Ekonometre önerilerine uyularak pediyatrik olgularda TGA hızı 0.5 l/dk.'ya düşürüldüğü zaman, %50 civarında inspiratuar oksijen, hipoksik gaz karışımı riskinden korurken, %3'ün biraz üzerindeki sevofluran vaporizatör ayarı ile de yeterli anestezi derinliği sağlanabilmektedir. DAA bir saaten kısa süren olgularda da anlamlı anestezik gaz tasarrufuna neden olmaktadır. Bulgularımız DAA ugulamasının LMA ile de güvenle yapılabileceğini göstermektedir. Bu bulguların ışığında, pediyatrik olgularda ekonometre önerilerine uyularak DAA'nın güvenli bir şekilde uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Objective: Low-flow anesthesia (LFA) have many benefits such as reducing environmental pollution, reducing costs, protecting air and temperature in respiratory circuit, and contributing to the improvement of respiratory function. Today, with the developing technology, very important developments are taking place in anesthesia machines and systems for increasing patient safety are being added to the machines. In this prospective study, we investigated the effect of LFA on anesthesia depth and inspiratory oxygen concentrations in pediatric surgery patients adjusted with a fresh gas flow (FGF) rate econometer using the econometer software on the Perseus A500 (Drager, Germany) anesthesia machine. We also compared the effects of the use of an economometer on the consumption of inhalation anesthesia in short-term (30 min-1 hour) and long-term (1 hour) pediatric surgery cases. Finally, we also investigated the use of laryngeal mask airway (LMA) during LFA.

Materials and Methods: Following standard monitorization and anesthesia induction, patients airway safety was provided by ETT or LMA. FGF rate was 4 L/min in both groups. And set to 80% O_2/Air in fresh gas. When the MAC was 0.8 in the LFA group, the FGF was adjusted to the econometer recommendations. In the HFA (high flow anesthesia) group FGF was 2 L/min. Blood pressure, heart rate, peripheral O2 saturation, body temperature, oxygen concentration in inhaled and exhaled gas, carbon dioxide, anesthetic gas volume and TGA rate were recorded every 5 min for the first 20 min after the intubation, then followed by every 10 min. At the end of the operation, the total amount of sevoflurane consumed and taken by the patient was calculated automatically and recorded by the software in the anesthesia device. ANOVA, t test and chi square tests were used for statistical analysis.

Results: The FGF was reduced to 0.5 L/min for all cases in the LFA group with the econometer recommendation. In high flow anesthesia patients, consumption of sevoflurane more than 3 times ($p < 0.0001$). While 30% of the sevoflurane administered in the LFA group was taken by the patient, this rate was 0.8% in the HFA cases ($p < 0.0001$). The hourly amounts of sevoflurane intake were similar in both groups. Sevoflurane consumption of more than one hour and less than one hour in LFA

and HFA, compared to their own consumption of two timeslots, was significantly higher ($p < 0.0001$) in the HFA group.In any case where LFA was applied, the expiratory oxygen concentration was below 30% and the SpO_2 value did not go below 95%. The sevoflurane vaporizer opened at around 3% was set to higher concentrations with a decrease in FGF to provide adequate alveolar concentration, and this increase was statistically significant from the 10th minute ($p < 0.01$). MAC values of the cases remained stable and within the desired range throughout the duration of the anesthesia. In the cases applied by intubation to as LMA (n = 33) and ETT (n = 39) when divided into two groups as those used, the duration of anesthesia, duration of surgery, total sevoflurane consumption and intake were higher in the ETT group. In all cases in the LMA group, the LFA management was completed without any additional intervention.

Conclusion: When TGA rate is reduced 0.5 l/min in pediatric cases by following to the recommendations of the econometric , 50% of the inspiratory oxygen is kept at the risk of hypoxic gas mixture, while adequate anesthesia depth can be achieved with a setting of sevoflurane vaporiser slightly above 3%. LFA provides significant anesthetic gas savings even in surgeries with shorter than 1 hour. Our findings show that LFA management can be performed safely with LMA. In the light of these findings, we think that LFA can be safely applied in pediatric cases by following the econonomic recommendations.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Düşük akım anestezi (DAA) yeniden solutma oranının %50 ve üzerinde olduğu bir inhalasyon anestezisi tekniğidir. Yarı kapalı yeniden solutmalı sistemle uygulanır ve Foldes tarafından 1952 yılında tanımlanmıştır. Ancak uzun yıllar hasta güvenliği ile ilgili endişeler nedeniyle anestezi hekimleri tarafından kullanılmaktan kaçınılmıştır [1, 2].

Günümüzde çok donanımlı anestezi makinelerinin kullanıma girmesiyle birlikte hasta güvenliği ile ilgili endişeler en aza inmiştir. Ancak düşük akımlı anestezi tekniği anesteziстlerin bu konuda bilgi, beceri, eğitim ve pratiğe sahip olmasıyla yaygınlaşabilir. Anestezistler arasında var olan önyargılar, pratikteki eksiklikler ancak meslek içi eğitimlerle ve yapılan çalışmalarda gösterilen yararlılıklarla yıkılabilir [3].

Anestezi uygulaması sırasında kullanılan taze gaz akımı (TGA) miktarının azaltılması ile anestezik gaz sarfiyatı azalır, daha az anestezik gaz atık sisteminden atılacağı için çevre kirliliği azaltılır ayrıca solunum devresinde ısı ve nemin korunabilmesi gibi olumlu etkileri vardır. DAA uygulaması değişik TGA ve vaporizatör kombinasyonu ile uygulanabilmektedir. Gittikçe yaygınlaşan DAA uygulaması pediatrik popülasyonda da güvenle ve etkin bir şekilde uygulanmaktadır.

Işık ve ark. [4] çocuklarda düşük akım desfluran ve sevofluran ile yaptıkları çalışmada, DAA uygulamasının hemodinamik parametreleri değiştirmediğini, hepatik ve renal fonksiyonları etkilemediğini göstermişlerdir. Her iki ajanın da pediyatrik DAA uygulamasında kullanılabileceğini söylemişlerdir. Perkins R. ve Meakin G. [5] 77 infant ve çocukta yaptıkları çalışmalarında DAA'nın çocuklarda etkin bir şekilde uygulanabileceğini göstermiştir. Na Xing, Xin wei ve ark. [6] düşük doğum ağırlıklı infantlarda sevofluran ile DAA uyguladıkları çalışmalarında DAA sevofluran anestezisinin renal fonksiyonları etkilemediğini göstermişlerdir.

Dräger Perseus® A500 (Almanya) isimli anestezi makinesi düşük ve minimal (0,25-0,5 l/dk.) akımı hastaya güvenle uygulayabilecek şekilde dizayn edilmiştir. Dräger Perseus® A500 içinde solunum devresindeki gaz hacmini gösteren ekonometre adlı bir sistem mevcuttur. Bu sistem solunum torbası içindeki gaz hacminin yeterliliğini ölçerek, fazla taze gaz akımını kullanımını azaltmakta

anesteziste yardımcı olmaktadır. Ayrıca anestezi makinesi hastanın yaşına uygun MAK'ı (minumum alveolar konsantrasyon: hastaların %50 sinde cerrahi uyarıya yanıtsızlık oluşturan alveolar gaz konsantrasyon düzeyi) otomatik hesaplamaktadır. Bu iki sistem TGA'yı düşürmek için çok faydalı olmaktadır.

Bu prospektif çalışmamızda, Perseus A500 (Drager, Almanya) anestezi makinesinde bulunan ekonometre yazılımını kullanarak, TGA (taze gaz akımı) ekonometre ile ayarlanmış pediyatrik hasta grubunda DAA'nın anestezi derinliği ve inspiratuar oksijen konsantrasyonları üzerine etkisini araştırdık. Ayrıca kısa süreli (30dk -1 saat) ve uzun süreli (1 saat üstü) pediyatrik cerrahi olgularında ekonometre kullanımın inhalasyon anesteziği sarfiyatı üzerine etkilerini de karşılaştırdık. Son olarak DAA sırasında laringeal maskenin (LMA) kullanılabilirliğini de araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Solutma Sistemleri

2.1.1. Tarihsel gelişim

2.1.1.1. Solunum fizyolojisinin temelleri

Solunumla ilgili bilinen en eski referanslar Yunan, Mısır ve Çin belgelerinde bulunmaktadır. Ağızdan ağıza resüsitasyondan ilk olarak Eski Ahit'te bahsedilmektedir (2 Kings4: 34-35). Dr. Andreas Vesalius (1514-1564), domuzların trakeasına kamış yerleştirerek, domuzların akciğerlerini şişirmiş ve kalp fonksiyonlarının kendiliğinden düzeldiğini gözlemlemiş ve solunumun önemi ile ilgili ilk bilimsel kanıtı sağlamıştır [7].

İngiliz fizyolog Richard Lower (1631-1691), venöz kanın renginin koyudan parlak kırmızıya değiştiğini, yaşam için vazgeçilmez bir hava karışımı içerdiğini ve sonrasında dolaşım ile vücutta taşındığını bildirdi. Aynı zamanda, John Mayow (1640-1679) yaşam için gerekli gaz halindeki bir maddenin alınması için solunumun zorunlu olduğunu ileri sürdü. Dahası, insan metabolizması tarafından üretilen gazların solunum yoluyla yok edildiğini söyledi. Karbondioksitin (CO_2) keşfi, Joseph Black (1728-1799) tarafından 1754'te olmasına rağmen, Flaman bilim adamı Jan van Helmont (1580-1644) 100 yıldan daha önce CO_2'i tariflemişti. Joseph Black, CO_2'nin özelliklerini inceledi ve bunun sönmüş kireç tarafından emilebileceğini fark etti. Bu bulgu, günümüzdeki kapalı devre anestezi sistemlerindeki karbondioksit absorbsiyonun temelini oluşturmakta [7].

Fransız kimyager Antoine Lavoisier (1743-1794) ekshale edilen gazın yeniden solunmasının uygun olmadığını, Oksijen (O_2) miktarının azalıp CO_2 miktarının arttığını gösteren ilk kişi oldu. 19. Yüzyılın başlarında solunum fonksiyonu ile organizmaya O_2 sunulduğu, CO_2'in uzaklaştırıldığı biliniyordu. Ekshale edilen havanın yeniden solunmasının tehlikeleri tanımlandı. Bu algı solunum sistemleri ve inhalasyon anestezisinin temelini oluşturdu [7].

2.1.1.2. Anestezik solunum sistemlerinin temelleri

Kapalı devre anestezi on yıllar önce tarif edilmiş ancak anesteziyologlar arasında geniş bir popülerlik kazanamamıştır. Bunun başlıca nedeni, inspiratuar gaz konsantrasyonlarının güvenilir kontrolünün olmamasıydı [7].

Gaz analizörleri, elektronik olarak kontrol edilen dozaj sistemleri ve geri bildirim kontrolü için algoritmalar oluşturulması, rutin klinik uygulama için tasarlanmış kapalı devre ventilatörler geliştirilmesi gibi hızla dahil son yenilikler kapalı devre anestezisine olan ilgiyi artırmıştır. Sistemin başlıca avantajları; tıbbi gazların ve uçucu anesteziklerin ekonomik olarak kullanılması, atmosfere salınan anestezik gaz kaybının en aza indirgenmesi, hava yolu uyumu ve O_2 tüketim tahminlerinin sağlanmasıdır [7].

İlk kapalı solunum devresi, Rahip Stephen Hales tarafından 18. Yüzyılda üretildi (1677-1761). Yaklaşık bir yüzyıl sonra, Belçikalı anatomist ve fizyolog Theodore Schwann (1810-1882) tarafından benzer bir cihaz tasarlandı ve mayın kurtarma operasyonlarında kullanım için geliştirildi. Theodore'un bu cihazında bir CO_2 emici, tek yönlü valfler, O_2 sunan bir basınç tankı ve bir basınç regülatörü vardı. Modern kapalı anestezi sistemleri hala pu parçaları içermektedir [7].

John Snow 1850 yılında inhalasyon anesteziklerinin önemli kısmının ekspire edilen hava ile değişmeden atıldığını farketmiştir. Snow ekshale edilen buharın karbondioksitten ayrıştırıldıktan sonra yeniden solutulabildiğini ve böylece volatil anesteziklerin narkotik etkilerinin uzatılabileceğini göstermiştir. Alfred Coleman (1869) "to-and-fro" sistemi adı verilen ve CO_2 absorbsiyonu yapılan sistemi klinik uygulamada kullanan ilk kişidir [8].

Klinik uygulamada CO_2'in sodalime ile absorbe edilip solunum sisteminden uzaklaştırıldığı geri solumalı sistem ile anestezi verilmesi tekniğini, 1924'de Ralph Waters (1883–1979) gerçekleştirmiştir. Kısa süre sonra 1925 yılında Avrupa'da Drager şirketi ve 1927 yılında Amerika'da Foregger şirketi ticari olarak ulaşılabilir kapalı sistem anestezi makinelerini ürettiler [7].

2.1.2. Solutma sistemlerinin özellikleri

Solutma sistemleri; anestezi makinesinin hastaya anestezik gaz karışımı verilmesini sağlayan teknik kısmıdır. Anestezik gazların belirli oranda bir araya getirilmesi ve hastadan uzaklaştırılmasını sağlar. Bu sistemin işlevi; ekspiryum havaasındaki CO_2'nin uzaklaştırılması, anestezik gazların atmosferden ayrıştırılması, ısı ve nem yönünden uygun koşullarının oluşturulmasıdır [9].(Tablo-1)

2.1.2.1. Solutma sistemlerinin teknik özelliklerine göre sınıflandırılması

1) Rezervuarsız sistemler

Anestezik gazlar ortam atmosferinden ayrı tutulamazlar. Hastaya verilen anestezik konsantrasyonu denetimsizdir. Eter ve kloroform uygulamaları için tarihi önem taşırlar [9].

- Scimmelbusch anestezik damla maskesi
- Boyle-Davies insüflasyon sistemi

2) Yeniden solutmasız sistemler

Ekshale edilen CO_2 absorbsiyonu yönünde hiçbir amaç yoktur. Ekspire edilen gaz karışımının tümünün sistemden uzaklaştırılması ve yerine taze gaz karışımı doldurulması amaçlanmıştır [9].

- Akım denetimli yeniden solutmasız sistemler

Mapleson A,B,C,D,E, Ayre'nin T parçası, Bain sisteminde yüksek taze gaz akımı (TGA) ile ekshale edilen gazlar sistemden uzaklaştırılır. Bu sistemlerin etkililiği, yeniden solutmayı önleyen en düşük taze gaz akımı miktarına göre değerlendirilir.

- Valf denetimli yeniden solutmasız sistemler

Geri solumayı önleyici valf ile inspire ve ekspire edilen gazlar tamamen birbirinden ayrılır. Bu valf hastanın hava yoluna yakın yere konur. Ekshale gazın tamamı atmosfere atıldığından, hasta her zaman taze gaz alır.

TGA ≥ DSH (MV) (Dakika solunum hacmi)

3) Yeniden-solutmalı sistemler

Yeniden solutma; ekshale edilen havadaki kullanılmamış anestezik gazların CO_2 ayrıştırıldıktan ve belli miktar taze gazla karıştırılıp bir sonraki inspiryumda hastaya geri verildiği tekniği tanımlar. Ekspire edilen gazlardan CO_2 kimyasal absorbsiyon ile uzaklaştırılır. Bunun için alkali metal ya da alkali metal hidroksit granülleri içeren absorbsiyon kabı kullanılır (Tablo 1).

• "To-and-fro" absorbsiyon sistemleri

CO_2 absorbanı hastaya bağlanma noktasına çok yakındır. Sistemin ölü boşluğunu arttırır ve absorbanın çabuk tükenmesine neden olur.

• Absorbsiyonlu halka sistemi

Ekspiratuar ve inspiratuar anestezik gazlar halka içinde tek yönlü akım nedeniyle birbirine karışmaz. Ekshale edilen hava CO_2 absorbanından geçer. Bu iki kol hastaya bağlantı yerinde birleşir [9].

Yeniden solutmalı sistemler taze gaz akım hızına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler (Baker sınıflaması) [10].

Metabolik akım 250 ml/dk.

Minimal akım 250-500 ml/dk.

Düşük akım 500-1000 ml/dk.

Orta akım 1000-2000 ml/dk.

Yüksek akım 2000-4000 ml/dk.

Çok yüksek akım > 4000 ml/dk.

2.1.2.2. Solutma sistemlerinin işlevsel özelliklerine göre sınıflanması [9]

1) Açık solutma sistemleri

Hastaya verilen gaz konsantrasyonu ve çevreye dağılan anestezik miktarı denetlenemez.

2) Yarı-açık solutma sistemleri

Taze gaz akımı, dakika solunum hacmine (DSH) eşit ya da büyük olmalı

$$TGA \geq DSH$$

3) Yarı-kapalı solutma sistemleri

Yeniden solutulan gaz hacmi, taze gaz akımı ile ters orantılıdır. Taze gaz akımı azaldıkça yeniden soluma oranı artar. Hastaya verilen anestezik gaz ile taze gaz içerisindeki gaz bileşenleri arasındaki fark da artar.

$$TGA \geq DSH \geq \text{anestezik gaz alımı}$$

4) Kapalı solutma sistemleri

Bu sistemde taze gaz hacmi, hasta tarafından belirli bir zamanda alınan miktara eşittir. Ekspiratuar gaz hacminin tamamı CO_2'den temizlenip, inspiryumda hastaya geri döner. Gaz hacminin devamı için sistemden hiç kaçak olmamalıdır. Gaz atım valfi kapalı olmalıdır [9].

TABLO -1- : SOLUTMA SİSTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Özellik	Yeniden solutmasız sistemler	Yeniden solutmalı sistemler
Teknik yapı	Basit	Karmaşık
Gaz içeriğinin denetlenebilirliği	Taze gaz içeriğinin değiştirilmesi hemen anestezik gaz bileşimine yansır.	Taze gaz içeriğini değiştirilmesi belli bir süre sonra anestezik gaz bileşimine yansır.
Gaz hakkında bilgi	Anestezik gaz içeriği taze gaz içeriği ile benzerdir.	Taze gaz içeriği değiştirilmesi belli bir süre sonra anestezik gaz içeriğine yansır.
Anestezik gazların iklimlenebilirliği	Isıtıcı ve nemlendirici etki yok.	Isıtıcı ve nemlendirici etki var.
Anestezik gaz ve buhar tüketimi	Yüksek	Düşük
Hava kirliliği	Yüksek	Düşük
Gaz tüketim maliyeti	TGA ne kadar yüksek ise maliyet o kadar artar.	TGA ne kadar düşük ise maliyet o kadar düşer.
Olası kullanım seçenekleri	Sıklıkla yarı açık sistemle kullanılır,çok sınırlı yarı kapalı sistem	TGA hızına bağlı olarak yarı açık, yarı kapalı, kapalı sistem

2.1.3. Karbondioksit (CO_2) absorbsiyonu

Bu sistemi ilk olarak kullanan Alfred Coleman'dır (1822-1902). Dennis E. Jackson (1879-1980) 1915 yılında volatil anestezik, azot protoksit ve oksijen karışımı kullanarak, karbondioksit absorbanlı kapalı bir halka sistemi ile hayvanlarda uzun süreli anestezi uygulaması yapmıştır [8].

Alkali yapıda metal ve toprak metal hidroksitleri karışımından oluşan granüller, ekspire edilen solunum havasındaki karbondioksiti kimyasal olarak bağlar. Bu absorban, yeniden-solutmalı sisteme eklenen bir kanister içerisinde yer alır. En çok kullanılan iki absorban, sodalaym ve baralaymdır. 100 gr sodalaym asağıdaki kimyasal tepkimelerle yaklaşık 27 litre CO_2 absorbe edebilir [9].

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3$$

$$H_2CO_3 + 2\ NaOH \leftrightarrow Na_2CO_3 + H_2O + ISI$$

(Hızlı bir reaksiyon)

$$Na_2CO_3 + Ca(OH)_2 \leftrightarrow CaCO_3 + 2\ NaOH$$ (Yavaş bir reaksiyon)

Bu ekzotermik tepkime sırasında 1 mol CO_2 absorbsiyonu ile 13,7 kcal ısı ve 1 mol H_2O olusur.

Baralaym %20 $Ba(OH)_2$, 8 H_2O, %1-4 KOH ve yaklasık %65 $Ca(OH)_2$ içerir. 100 gr baralaym asağıdaki tepkimelerle 27 litre CO_2 absorbe eder. Baralaym ile absorbsiyonda daha fazla su ortaya çıkar ve bu tepkime direkt reaksiyondur [9].

$$Ba(OH) + 8\ H_2O + CO_2 \leftrightarrow BaCO_3 + 9\ H_2O + ISI$$

$$9\ H_2O + 9\ CO_2 \leftrightarrow 9\ H_2CO_3$$

$$9\ H_2CO_3 + 9\ Ca(OH)_2 \leftrightarrow CaCO_3 + 18\ H_2O + ISI$$

Alkali metal hidroksitler CO_2 absorpsiyonunu hızlandırırken potasyum hidroksit de özellikle düşük ısıda CO_2 absorpsiyonunu hızlandırır. Metal hidroksitler ve CO_2 arasındaki tepkimeyi başlatmak için ortamda su bulunması zorunludur. Dünyada genel olarak sodalaym daha yaygın kullanılmaktadır [9].

Absorbanlar 2-5 mm boyutlu düzensiz şekilli granüller ya da sıkıştırılmış küçük toprak halindedir. Sıkıştırılmış küçük topraklar, düzensiz şekilli granüllerden daha fazla bağlama kapasitesine sahiptir [9].

Çoğu absorban tükenmeyi renk değiştirerek gösteren bir indikatör içerir. İndikatör olarak kullanılabilen maddeler; etil viyole (beyazdan mora), etil oranj (turuncudan sarıya), cresyl sarısı (kırmızıdan sarıya) ve mimoza Z (kırmızıdan beyaza) olarak sayılabilir. Fakat, bu renk değisikliği her zaman sodalaym tükenmesi için güvenilir bir gösterge değildir [9].

2.2. Anestezik Gazların Farmakokinetiği

2.2.1. Oksijen (O_2) farmakokinetiği

Anestezi sırasında bir hastanın oksijen alımı oksijen tüketimini yansıtır. Normal hemodinamik durumlarda O_2 tüketimi neredeyse sabit seyreder. Bu miktar alımı yaklaşık bazal metabolik hızına karşılık gelir ve Brody formulü ile hesaplanır [1, 11].

VO2 = oksijen alınımı(ml/dk)

VA = vücut ağırlığı (kg)

$$\mathbf{VO_2 = 10 \times VA\ [kg]^{3/4}\ [ml/dk.]}$$

$$\mathbf{VO_2 = 3.5 \times VA\ [ml/dk.]}$$

Ayrıca aşağıdaki formül ile anestezi altındaki hastada O_2 tüketimi hesaplanabilir [12].

$$\mathbf{VO_2 = [FiO_2 - FeO_2\ (\%)] \times MV\ (DSH)\ (L) \times 10}$$

Anestezi sırasında O_2 tüketimini birçok faktör değiştirmektedir. Vücut ısısı, kan PH değeri, ketamin ve etomidat gibi anestezik ajanlar, kas gevşeticiler, kalp debisindeki değişiklikler, yaş bunlara örnek olarak verilebilir [11].

Genel anestezi uygulaması, akciğer fonksiyonlarının azalmasına neden olur. Bu azalma; anestezik yöntem, solutma biçimi ve süresinden bağımsızdır. Genel anestezi ile hastadaki alveolo-arteryel O_2 farkını ve intrapulmoner şantlar artar. Fonksiyonel rezidüel kapasite ve akciğer kompliyansı ise azalır.

Hipokseminin güvenli bir biçimde önlenebilmesi ve yeterli O_2 sunumunun sürekli sağlanabilmesi için inspiryumdaki O_2 konsantrasyonunun en az %30 olmasının gerektiği bildirilmektedir [13]. TGA azaltılırsa inspire edilen gaz içinde yeterli O_2 konsantrasyonu devam ettirebilmek için, taze gaz içerisindeki O_2, oran olarak artırılmalıdır. DAA'da O_2 tüketiminin artması durumunda, O_2 azalmış gaz karışımının yeniden solutulan hacim içinde büyük yer tutması durumunda, inspiratuvar O_2 konsantrasyonun yüksek akıma göre çok daha belirgin biçimde düşebileceği unutulmamalıdır [11].

2.2.2. Azotprotoksitin (nitröz oksit-N_2O) farmokokinetiği

Başlangıçta N_2O alınımı hızla azalmasına rağmen, solutma sistemi içine yüksek miktarlarda N_2O vermek gerekir. 20- 30 dk süren bu dönemden sonra N_2O alınımındaki azalma çok yavaşlar ve alınım uzun bir süre neredeyse sabit seyreder. Normal vücut ağırlığındaki bir erişkinin azot protoksit alınımı (VN_2O), inspiratuvar N_2O konsantrasyonu yaklaşık %80 olarak kabul edildiğinde ($FiN_20=0,8$), aşağıdaki formülden yaklaşık olarak hesaplanabilir.

$$\mathbf{VN_2O=1000 \times t^{-0,5(mL\ dk.-1)}} \qquad t = \text{süre (dk.)}$$ [14].

Nitröz oksitin yüksek MAK değeri, sıklıkla daha güçlü volatil anestezikler ile birlikte kullanılmasını gerektirir. Tam bir anestezik olarak kullanılmasını engeller. İnspire edilen N_2O (Fi_{N2O}) konsantrasyonu %60-65 olduğunda diğer volatil anesteziklerin MAK'ını %50 azaltır [15]. Bu değer, FiO_2 konsantrasyonu için önerilen %30 oranıyla da oldukça uyumludur[15, 16].

Yüksek taze gaz akımlarında taze gaz ve inspiratuvar gazın içerikleri hemen hemen eşit hale geldiği için istenen oranlarda O_2-N_2O karışımı kolaylıkla elde edilebilir. Ancak, DAA uygulamasında O_2 alınımı belli sınırlar içinde sabit kalırken, N_2O alınımı inen bir eğri biçiminde sürekli azalır ve dikkat edilmesi gereken bir sorundur [11].

Anestezinin başlanıgıç döneminde solutma sisteminden hastaya geçen N_2O miktarının hastanın aldığı O_2 miktarından daha fazla olması sebebi ile FiN_2O azalırken, FiO_2 artar. Yine bu dönemde taze gaz ile sisteme verilen N_2O miktarı, alınıma uğrayan N_2O miktarından daha düşük olursa, gaz hacmi eksikliği ortaya çıkabilir. Diğer yandan, uzun süreli anestezi uygulaması sırasında N_2O alınımı göreceli olarak düşük değerlere iner. Böyle bir durumda sisteme verilen N_2O miktarı alınıma uğrayan miktardan görece daha fazla olur ve solutma sistemi içinde N_2O birikebilir. Bu da FiN_2O'nun artmasına, FiO_2'nin azalmasına neden olur [11]. Lin ve Mostert bu nedenle düşük akıma geçmeden önce, yüksek akım ile bir yıkama dönemi önerirler [17].

Taze gaz akımı ne kadar düşük olursa, hesaplanan ve ölçülen konsantrasyonlar arasındaki fark da o kadar büyük olacaktır. Bu durum; O_2-N_2O karışımı kullanılarak DAA uygulanacaksa, hasta güvenliği bakımından FiO_2 konsantrasyonunun sürekli izlenmesini mutlak bir gereksinim haline getirmektedir [11] .

2.2.3. Volatil anesteziklerin farmakokinetiği

Volatil anestezikler solutma sistemleri yoluyla akciğerlere ulaştırılır. Anestezik ajan ya da buhar alveollerden kana geçer ve santral sinir sistemi dahil tüm dokulara ulaştırılır. Volatil ajanın beyin dokusuna geçen kısmı anestezik etki oluşturur. Volatil anesteziklerin alınımı birçok faktöre bağlıdır [11, 12].

1)Anestezik ajanın akciğerlere alınımını etkileyen değişkenler

- Alveol dakika solunumu (VA)
- Alveol anestezik konsantrasyonu (CA)

2)Akciğerden kana geçişi belirleyenler

- Alveol-kapiller konsantrasyon farkı
- Volatil ajanın kan/gaz partisyon katsayısı ($\lambda B/G$)

3)Kan akımı ile tüm dokulara dağılımı belirleyenler

- Kalp debisi (Q)
- Anesteziğin arteriyel konsantrasyonu (Ca)

4)Doku kompartmanlarına geçişi belirleyen faktörler

- Organın kan akımı (QT)
- Organın doku hacmi (VT)
- Anestezik ajanın kan/doku parsiyel basınç farkı
- Doku ve ajana özgü doku/kan partisyon katsayısı (λT/B)

Venöz sistemdeki anestezik ajan yoğunluğu, difüzyon yoluyla olan taşınma hızlı gerçeklestiği için ajanın dokudaki yoğunluğuna çok yakındır. Yani, anestezik ajanın alınım hızını belirleyen temel unsur, kan akımıyla taşınma hızıdır. Bu nedenle anestezi uygulayan kişi sadece ajanın akciğerlere taşınması ile ilgili kinetik değişkenleri etkileyebilir. Bu durumda bize kapalı ve düşük akımlı sistemlerin istenilen alveoler anestezik yoğunluğunu sağlamak için yeniden-solutma oranını ayarlamaktan ibaret olduğunu gösterir [11, 18].

İnhalasyon anesteziklerinin alınımı Lowe formülü ile hesaplanır [1, 11].

VAN= Volatil anestezik alınımı

MAK= minimum alveolar konsantrasyon

Q= kalp debisi (dl/dk)

k= λB/G = kan gaz partisyon katsayısı

t= zaman(dk)

$$\mathbf{V_{AN}\ (ml/dk) = 1{,}3 - FiN_2O \times MAK \times k \times Q \times t^{-1/2}}$$

FA= Ekspiryum sonu alveol anestezik konsantarsyonu

Fİ= İnspire edilen anestezik konsantrasyonu

Taze gaz akımının azaltılması ile, taze gazdaki ve inspiryum havasındaki anestezik gaz arasındaki yoğunluk farkı giderek azalır. Taze gaz akımı 1,5 l/dk.'nın altına indiğinde ikisi arasında artık ilişki kurulamaz ve belli doz ayarlamalarına gereksinim vardır. Bu görüşler temelinde klinik uygulamada kapalı bir solutma

sisteminin kullanımına geçmek için genel kabul görmüş bir doz seması yoktur. Hastaya özgü yanıtlar dikkatle gözlenmeli ve anestezinin seyri sırasında gerekirse ayarlarda değişiklik yapılmalıdır Günümüzde volatil anestezik konsantrasyonunu ölçme ve izleme standart hale gelmiştir [11, 19].

Lin ve ark. volatil anesteziklerin alınımını kitle-spektrometrik ölçümlerle araştırmışlardır. FA/Fİ oranının başlangıçta hızlı artmasının doldurma (wash-in) döneminden kaynaklandığı kanısına varmışlardır. Taze gaz akımına bağımlı olarak, bu süre yaklaşık 3-20 dk. sürmekte ve bu süre içinde gaz konsantrasyonu tüm gaz içeren alanlarda eşit düzeye gelmektedir. Kalp debisi ve solunum değişmediği sürece alınım temel olarak alveol-kapiller parsiyel basınç farkına bağlı sabit kabul edilir [11].

Başlangıçta yüksek taze gaz akımı uygulanarak sistem içinde sabit gaz konsantrasyonuna ulaşıldıktan sonra taze gaz akımı azaltılmalıdır. Genel olarak kullanılan inhalasyon anesteziğinin 0,8 MAK değerlerine ulaşmasından sonra taze gaz akımı azaltılması düşünülmelidir. Bunu sağlamak için sevofluran vaporizatörü %3,5'a yükseltilmelidir [1].

2.2.4. Toplam gaz alınımı

Anestezi sırasında belirli bir süre içinde alınan O_2, N_2O ve anestezik buhar hacimlerinin toplanması ile toplam gaz alınımı hesaplanabilir. O_2 alınımı belli sınırlar içinde sabitken, N_2O ve volatil anesteziklerin alınımı eksponansiyel (inen) bir eğri çizer. Bu da anestezinin sürecinde toplam gaz alınımının zaman içinde azalmasına neden olur. Bu değisikliklerin esas belirleyicisi, N_2O alınımıdır. Bu nedenle; N_2O'nun hiç kullanılmaması, DAA uygulamalarına çok büyük bir fayda sağlayacaktır [11, 14, 20].

2.2.5. Zaman sabititesi

Taze gaz içindeki anestezik gazların konsantrasyon değişikliklerinin konsantrasyon değişimine yol açma süresinin ölçümü zaman sabitesidir (t). Düşük akımlı teknikler kullanılırken uzun zaman sabitesi, taze gaz akımı ile ters orantılı olmasından kaynaklanmaktadır [12, 21]. Sevofluran ve desfluran; düşük çözünürlükleri ve görece düşük anestezik güçleri nedeniyle zaman sabitesi bakımından, diğer volatil ajanlara bakıldığında daha üstündürler [21].

2.3 Düşük Akım Anestezi

2.3.1. Tanımlamalar

DAA, yarı-kapalı geri solumalı (yeniden solutma) bir sistemle uygulanan, geri soluma oranının %50 ve üzerinde olduğu sistemdir. Bu teknikte TGA l/dk.'dır ve Foldes ve ark. tarafından 1952 yılında tanımlanmıştır. Minimal akımlı anestezi, taze gaz akımının 0,5 l/dk. üzerine çıkarılmadığı inhalasyon anestezisi tekniğidir ve 1974 yılında Virtue tarafından tanımlanmıştır. Bu iki teknik yeniden solutmalı sistemlerin yarı kapalı kullanımına ilişkin örneklerdir**.** Düşük akımlı anestezi teknikleri ile ilgili terminoloji geri soluma oranına ya da taze gaz akım hızına dayanır. Geri soluma oranını belirleyen en önemli etken taze gaz akımıdır. TGA ne kadar azaltılırsa, bu oranındaki artış o kadar fazla olur. Yeniden solutmalı sistemlerin üstünlüklerinden yararlanılması, düşük taze gaz akımlı tekniklerle mümkündür [22].

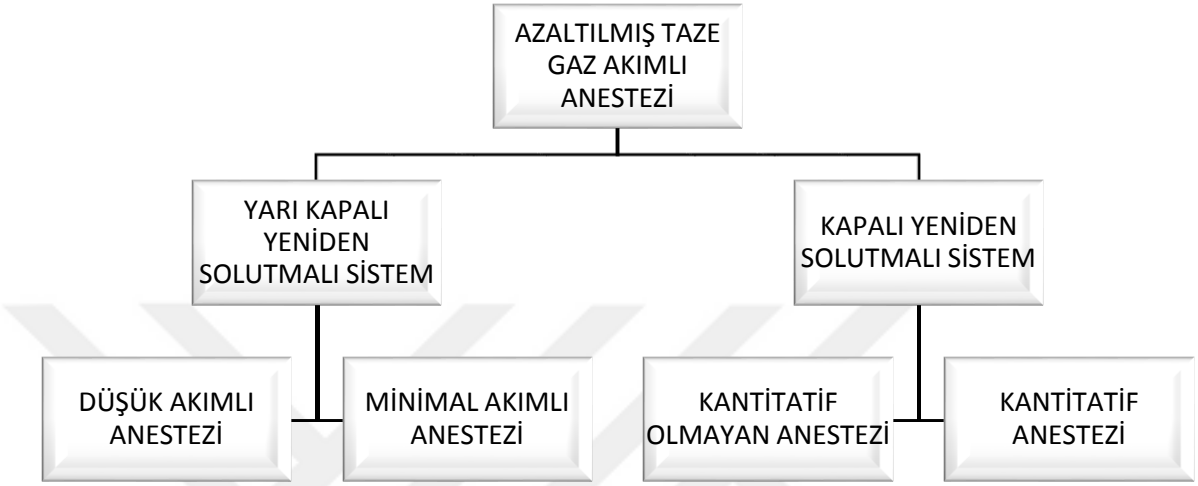
Desfluran, sevofluran gibi yeni ve pahalı inhalasyon anesteziklerinin kullanılması nedeniyle son yıllarda anestezik maliyetlerine verilen önem artmıştır. Anestezi makinalarındaki teknolojik gelişmeler , maliyeti azaltma isteği, çevre koruma duyarlılığında artış, anestezik gaz ve buharların ısıtılıp nemlendirilmesiyle daha fizyolojik solunum ortamı sağlanma avantajı, düşük akımlı ve kapalı devre tekniklerine duyulan ilgiyi arttırmıştır [7].

Kapalı sistemle anestezi; ekshale edilen gazın tamamının karbondioksiti absorbe edildikten sonra yeniden kullanılmasıdır. Solutma sistemine sadece hastanın alınımı karşılayacak kadar taze gaz akımı verilerek, fazla gaz kullanımından kaçınılır. Taze gaz akımı yalnızca miktar olarak toplam alınımı karşılıyorsa (toplam gaz hacmi sabit ama anestezik gaz içeriği değişken) 'kapalı sistemle kantitatif olmayan anestezi' denir. Anestezi boyunca solutma sistemindeki gaz hacmi ve anestezik gaz bileşimi sabit tutuluyorsa 'kapalı sistemle kantitatif anestezi' tanımı kullanılır (Tablo-2)[22].

DAA uygulamalarında TGA azaldıkça sisteme giren anestezik miktarı azalır, taze gaz içindeki anestezik gaz konsantrasyonu ile solunum sistemindeki anestezik gaz konsantrasyonları arasındaki fark artar. Bu fark TGA azaldıkça artar ve anestezik ajanın çözünürlüğü düştükçe azalır. Bu durum taze gaz içindeki volatil anestezik konsantrasyonunun arttırılmasıyla kompanse edilebilir. Böylece sistem içindeki

anestezik konsantrasyonu sabit tutulmaktadır. Ekspire volatil ajan konsantrasyonun 0,7-0,8 MAK değerinde tutulması ile bu değer standardize edilebilir [9, 23].

TABLO-2: DÜŞÜK AKIM ANESTEZİYE İLİŞKİN FARKLI UYGULAMALAR



2.3.2. Düşük akımlı anestezinin avantajları

Çevre bilincinin artması ile çalışma ortamında anestezik gazlara maruziyet daha fazla önem kazanmış ve DAA tekniklerinin çevre dostu bu faydası kullanımı açısından önemli avantaj oluşturmuştur. Azot protoksit molekülleri; stabil olması, 150 yıl varlıklarını sürdürmesi sera etkisi olarak da bilinen özelliğiyle atmosferin ısınma sürecine katkıda bulunur. Her yıl troposfer içindeki azot protoksit konsantrasyonu %0,25 artış göstermektedir. Stratosfere çıkıp nitrik oksitleri oluşturarak ozon tabakasının tahribine neden olur. Halotan, enfluran, izofluran, ozon tabakası hasarından sorumlu tutulan kloroflorokarbon(CFC) grubundan volatil anesteziklerdir. Desfluran ve sevofluran CFC değildir ve klor yerine flor içeren inhalasyon anesteziklerdirler. İhmal edilebilir düzeyde sera etkileri ile ozon tabakasına zarar vermedikleri düşünülmektedir. Yine de bu ajanların pahalı oluşu, vicdani açıdan inhalasyon anesteziklerinin çevreyi kirletmesinden kaçınmak gerekir. Ayrıca ameliyathane ortam kirliğiğinin azaltılması ile ameliyathane personelinde spontan abortus, konjenital anomali, karaciğer, böbrek hastalıkları ve kanser insidansını azaltılması sağlanabilir [24].

Bu çevre dostu anestezi yönetimi modern anestezi cihazlarının üstün özellikleri, kaçağın önlendiği halka sistemleri, etkin CO2 absorbanları, eş zamanlı çoklu gaz monitörleri, alarm sistemleri, kapalı devre algoritmaları ile inspire edilen oksijen ve soluk sonu anestezik konsantrasyonları ölçülebilir olması nedeniyle kolay uygulanabilir ve takip edilebilir hale gelmiştir. Tüm bu gelişmeler düşük akımın güvenli kullanımına katkıda bulunmuştur [12].

Bugün tüm Avrupa birliği ülkeleri için 1998 yılnda düzenlenen, tüm anestezi makinelerinde bulunması zorunlu olan standart güvenlik araçlarını belirlyenen, norm EN 740 "Anestezi Makineleri ve Modülleri - Temel Koşullar" sayesinde, düşük akımlı anestezi tekniklerinin güvenle uygulanabilmesi için bütün teknik önkoşulları sağlamıştır.

'Avrupa ortak standardına (EN 740) göre anestezi makinelerinde güvenlik özellikleri [25].'

- Enerji yetersizlik alarmı
- Oksijen desteği yetersizlik alarmı
- Azotprotoksit akımı durdurucusu
- Oksijen bypass
- Oksijen oranı denetleyicisi
- En az tek bir vaporizörün çalışmasını güvence altına alan cihaz
- İnspire edilen oksijen konsantrasyonu izlemi
- Hava yolu basınç izlemi
- Ekspire edilen gaz hacmi izlemi
- CO2 konsantrasyonu izlemi
- Volatil anestezik konsantrasyonu izlemi.

DAA uygulaması ile inhalasyon ajanlarının tüketimini yaklaşık %65 azaltmak olasıdır. Maliyetin azaltılması anestezi süresine, seçilen ajanın fiyatına ve akımdaki azalmaya bağlıdır [10, 12, 24, 26]. Namiki ve ark. pediyatrik anestezide sevofluran tüketimini %86 oranında azalttıklarını bildirmişlerdir [27].

Anestezik gazlar kuru ve soğuktur. Bu tekniklerde vücut ısısı ve nemliliğin korunduğu gösterilmiştir [2, 10, 12]. DAA ile yeniden solutmalı sistem kullanımında önceden ısınmış ve nemlenmiş olan ekshale edilen gazın hastaya geri verilmesi yoluyla anestezik gazların ısı ve nemliliğinde artış sağlanır [10, 12, 24, 26]. Akımın düşürülüp, solutulan gazın iklimindeki iyileşmenin bir sonucu olarak trakeobronşiyal silyalı epitelin morfolojik bütünlüğü korunur ve işlevinin iyi bir biçimde devamı sağlanır [1, 24, 26]. Ayrıca anestezi altıdaki hastanın vücut ısısının korunmasına da katkıda bulunulur [24, 26]. En uygun teknolojik koşullarda bile yeterli iklimlendirmeyi sağlayacak taze gaz akımı 1 l/dk. ve altında olmalıdır ve bu özellik uzun süreli anestezi uygulamalarında daha çok belirgin olmaktadır [24, 26].

2.3.3. Düşük akımlı anestezinin dezavantajları

1) Hipoksi
2) Gaz volüm eksikliği
3) Hiperkapni
4) Toksik gaz birikimi
5) Aşırı anestezik gaz dozu

Taze gaz akımı azaldıkça; solutma sistemi içindeki gazların içeriği ile hastaya ulaşan taze gazın içeriği arasında fark artar ve akım ne kadar çok azaltılırsa dengelenme için geçen sürede uzar. Akım hızı düştükçe sistem dışına daha az gaz atılacağından ekshale gazların eliminasyonu azalır ve bu nedenle düşük akım anestezinin riskleri gündeme gelir.

1) Hipoksi; DAA sırasında inspire edilen O_2 ile taze gaz içindeki O_2 konsatrasyonu arasında belirgin fark olabilir. Taze gaz akımı düşürüldükçe ve geri solunan gaz karışım miktarı arttıkça inspire edilen parsiyel O_2 konsantrasyonu düşer. Güvenli değerler için taze gaz içindeki O_2 konsantrasyonu en az %50 olmalı ve sürekli izlemi gereklidir [1, 24].

2) Gaz hacim eksikliği; En sık akımın azaltığı erken dönemde görülür. TGA gaz hacmi, toplam gaz alınımı ve kaçaklardan kaynaklanan hacmi karşılayamazsa gaz hacim eksikliği ortaya çıkabilir. Bu dönemde gaz alınımı hala yüksek seyrettiği az miktardaki gaz hasta için yeterli olmaz. Risk zaman geçtikçe azalır. Gaz hacim eksikliği hem dakika hacminde hem de tepe ve plato basınçlarında azalmaya neden olur. Gaz hacim eksikliğini erken saptamak için monitordeki alarmlar iyi ayarlanmalıdır. Bu sorun bazı makinelerin monitörlerinde açık bir yazılı alarm olarak görülür. Modern anestezi makinelerinde ekonometre adı verilen özel bir monitör, sistem içinde dolaşan gaz hacmi hakkında sürekli bilgi verir. Gaz hacim eksikliği oluştuğunda TGA en az 1-2 dk. süreyle arttırılmalıdır. Ancak bu sorun tekrar ediyorsa akım arttırılmalı ve bir kaçak aranmalıdır. Avrupa ortak standartlarında izin verilen en yüksek kaçak miktarı 3kPa ($30cmH_2O$) basınçta 150 ml/dk. olarak belirlenmiştir [24].

3) Hiperkapni; CO_2 etkin uzaklaştırılması düşük akım anestezi uygulamalarında çok önemlidir. Yeniden solutulan hacim büyük olduğundan absorbanın tükenmesiyle sistemde CO_2 konsantrasyonu önemli derecede artar. CO_2 absorbanın kullanım süresi geri solumanın derecesine direk bağlıdır. İnspire edilen CO_2 konsantrasyonunda sıfırın üzerinde hızlı bir yükselme absorbanın kullanım süresinin bittiğini gösterir. İnspire ve ekspire edilen CO_2 monitörizasyonu hasta güvenliği açısından önem taşır [24].

4) Toksik gaz birikimi; nitrojen, aseton, etanol, karbonmonoksit, argon, metan, hidrojen, volatil haloalkenleri (Bileşik A - Compaund A) DAA sırasında birikebilecek gazlardır.

•Aseton, karbonmonoksit, metan ve hidrojen vücut içinde oluşur.

•Etanol, karbonmonoksit ve nitrojen vücut tarafından absorbe edilir, dokularda depolanıp akciğer yoluyla atılır.

•Argon, karbonmonoksit, haloalkenler ve nitrojen sistem içinde oluşan kontamine edici gazlardır.

Nitrojen, metan, hidrojen çözünürlükleri çok düşük gazlar olup, genellikle zarar verici konsantrasyonlara ulaşmazlar. Ancak aseton, alkol, karbonmonoksit suda ve yağda kolayca çözünen dokulara ilgisi yüksek olan gazlardır. Aralıklı yüksek taze

gaz akımları ile uzaklaştırılamazlar. 1 l/dk. taze gaz akım hızı sürekli yıkama etkisi oluşturarak eser gazların uzaklaştırılmasını güvenli şekilde sağlar [24].

5) Aşırı volatil anestezik gaz dozu; DAA'nın uzun zaman sabitesine bağlı olarak, ajan konsantrasyonun çok yavaş değişmesi sebebi ile bu konuda yüksek akıma göre daha güvenli olduğu açıktır. Ancak düşük akımdan yüksek akıma geçildiğinde bu konuda dikkatli olunmalıdır [24].

2.3.4. Düşük akımlı anestezinin kontrendikasyonları

Göreceli kontrendikasyonlar: 10-15 dakikadan kısa sürecek inhalasyon anestezisinde özellikle azotprotoksit ile birlikte kullanımında taze gaz akımının düşürülmesi uygun değildir. Çünkü; aşağıdaki riskleri doğurur.

- Yetersiz denitrojenasyon
- Yetersiz anestezi derinliği
- Gaz hacmi eksikliği

Teknik nedenlere bağlı göreceli kontrendikasyonlar şunlardır.

- Ventilatörün kaçak volümünün Avrupa standartlarından fazla olması
- Gaz akım ayarlarının düşük akım aralıklarında yapılamaması
- Yüz maskesi ile anestezi uygulaması
- Rijid bronkoskopi işlemi
- Kafsız endotrakeal tüp kullanımı
- Yeniden solutmasız sistem kullanımı
- Akut bronkospazmlı hastada gaz rezervuarı olmayan ve körüğün ekspiratuar dolumu ek bir güçle desteklenmeyen anestezi makinesi kullanımı

Olası tehlikeli eser gaz birikimi riskinde bir artış varsa sürekli yıkama etkisini güvence altına almak için taze gaz akımı en az 1 l/dk. olmalıdır. Minimal akımlı ya da kapalı sistemle anestezi kullanımına ait kontrendikasyonlar aşağıdadır.

- Dekompanse diyabetes mellitus
- Uzun süreli açlık
- Kronik alkolizm

- Akut alkol zehirlenmesi
- Perfüzyonu bozuk aşırı sigara içicisi hastalar

Mutlak kontrendikasyonlar;

- Akut duman ve gaz zehirlenmeleri,
- Malign hipertermi,
- Sepsis,
- Dekompanse diabetes mellitus
- Sodalaym tükenmesi,
- Oksijen monitörü yetersizliği,
- Anestezik ajan monitörü yetersizliği [24].

2.3.5. Düşük akımlı anestezide sevofluran kullanımı

Sevofluranın düşük çözünürlüğe sahip bir inhalasyon anesteziği olmasından dolayı başlangıçtaki solunum devrelerinin anestezik gazla dolması hızlı olur. Başlangıçta TGA 4.4 l/dk. ve % 2.5'lik sevofluran ayarı ile 10 dk.'da, inspire edilen konsantrasyon taze gazdaki konsantrasyonunun % 85'ine ulaşır. Bu sırada ekspire edilen konsantrasyon % 1.7'dir ve sevofluran icin 0.8 MAK'a eşittir. DAA uygulanıyorsa taze gaz akımı 1.0 l/dk.'ya düşürülür, sevofluran konsantrasyonu % 3.0'e çıkarılır. Ekspire edilen anestezik konsantrasyonu hafif bir azalmayla % 1.5–1.6 olur. Bu konsantrasyon anestezik derinlik çoğu vaka için yeterli bir konsantrasyondur [28].

Düşük doku erirliği ve ajan spesifik vaporizatörden yüksek çıkış özelliği, düşük akım anestezide sevoflurana kısa zaman sabiti sağlar. Sevofluran vaporizatörü ile en yüksek % 8.0 gaz sağlanması, 0,5 L/dk'lık taze gaz akımında solunum devresine 43,5 ml/dk., 1.0 l/dk'lık taze gaz akımında solunum devresine 87 ml/dk. sevofluran verilebilmesini sağlar. Bu sayede istenilen anestezik seviyeye, kısa sürede ulaşmayı sağlar [28].

Sevofluranın karbondioksit absorbanları ile reaksiyonu sonucu, potansiyel olarak nefrotoksik ve nörotoksik olan Bileşik A (Compound A) oluşur. Isıtılmış solunum devreleri yerleştirilmiş anestezi makineleriyle minimal akım sırasında Bileşik A'nın 60 ppm'lik tavan değerlere ulaştığı görülmüştür. Halbuki bu değer düşük akımlı

anestezi uygulamasında nadir olarak 25 ppm'i aşar. Bu nedenle ABD'de, sevofluranın düşük akım tekniklerinde 1.0 l/dk.'lık akımdan daha düşük bir akımda ve 2 MAK'ın üzerinde kullanılması önerilmez. Kalsiyum hidroksit-laym gibi sevofluran ile reaksiyona girmeyen karbondioksit absorbanlarının kullanımıyla ile bu engellenebilir. Bununla birlikte Avrupa'da sevofluran bir akım kısıtlaması yapılmaksızın kullanılmaktadır. Bileşik A birikimini en aza indirmek icin en azından potasyumsuz sodalaym kullanılmalıdır [28].

Bileşik A farelerde doza bağımlı bir nefrotoksindir [29]. Böbrek hasarı, sevofluranın karbondioksit absorbanı ile reaksiyonu ile oluşan Bileşik A sonucu oluşur. Oluşan diğer bir bileşikte inorganik buna katkıda bulunur. Yüksek sevofluran konsantrasyonu, yüksek karbondioksit üretimi, yüksek absorban ısısı, düşük akımlı anestezi uygulamaları, taze ve kuru karbondioksit absorbanları ve absorbanlardaki güçlü bazlar, Bileşik A oluşumunu arttıran faktörler [30].

Düşük ve minimal akımlı sevofluran anestezisi sırasında ölü boşluk mesafesi arttırılarak yapılan bir calışmada, karbondioksit absorbanının ısısı azaltılmaya calışılmış ve bu sayede degredasyon ürünlerinin oluşumunun engellenmesi hedeflenmiştir [31].

NaOH ve KOH gibi Bileşik A oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiş bazların sık kullanılan absorbanlardan çıkartılması ile [32, 33] yeni karbondioksit absorbanları geliştirilmiş ancak bunların absorbsiyon kabiliyetleri daha düşük ve daha pahalıdırlar. [34-36].

En çok sırasıyla desfluran, enfluran, izofluran ve daha az olmak üzere sevofluran ve halotanla olmak üzere CO_2 ile tüm inhalasyon ajanlarının etkileşimi ile CO üretimi görülebilir. CO oluşumundan, sodalaymın kuru olması sorumlu olması nedeniyle, düşük akımlı anestezi tekniklerinin nemi koruma özelliği CO oluşumunu engelleyebilir [37, 38]. Sevofluran ve metabolitlerinin böbreklere toksik etkileri deneysel çalışmalarda gösterilse de insan çalışmaları tartışmalıdır. Cesur ve ark. hayvanlarda uzun süreli, tekrarlayan anestezi uygulamaları sonucunda sevofluranın böbrek etkilerini halotan ve izoflurana benzer bulmuşlardır [39]. Düşük akımlı sevofluran uygulamasının BUN, kreatinin ve kreatinin klirensini etkilemediği, bu

değerlerin diğer inhalasyon ajanları uygulanan DAA uygulamaları ile benzer bulunduğu ancak hafif geçici proteinüri yapabileceği bildirilmiştir [40, 41].

Orta, uzun ve çok uzun süreli ameliyatlarda sevofluranla sağlanan düşük akımlı anestezinin böbrek ve karaciğer işlevlerine etkileri desfluran ve izofluranla benzer bulunmuştur [42-44]. Sevofluranın renal etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarla birleştirildiğinde Bileşik A'nın böbrek hastalığı olan hastalarda bile ilave bir bozukluğa yol açmayacağı sonucu çıkmıştır [45, 46].

2.3.6. Laringeal maske ile düşük akım

1983'de Brain tarafından tanıtılan laringeal maske, hipofarinksin anatomisine uyacak şekilde taşarlanmış silikon bir maske ve bu yapıya bağlanmış bir tüpten oluşur. Yenidoğandan iri yapılı erişkine kadar her yaş grubunda kullanılabilir. Uygun şekilde yerleştirildiğinde hava yoluna tam uyum sağladığı bilgisayarlı tomografi ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [28].

'Uygun vakalarda avantajları nedeniyle tercih edilmektedir. Bu üstünlükleri:

- Laringoskopi yapılmadan kolayca yerleştirildiğinden, çok az dolaşım yanıtına neden olur.
- Kazayla özefagus ya da bronşa yerleştirme olasılığı yoktur.
- Daha az travmatik olduğundan ameliyat sonrası konforu daha iyi olur.
- Yeterli anestezi derinliği sağlamak koşulu ile çok iyi tolere edilir.
- Endotrakeal entübasyona göre laringospazm oluşumu daha seyrektir.
- Spontan solunum güvenliği bakımından ve aspirasyona karşı konvansiyonel yüz maskesinden daha üstündür
- Spontan ve kontrollü solunum arasındaki geçişleri kolaylaştırır.
- Beklenmedik zor havayolu yönetiminde iyi bir seçenektir.'

Laringeal maske kullanımı kısa süreli cerrahi girişim geçirecek ve spontan solunumu korunacak hastalarda da düşük akımlı anestezi tekniklerinin kullanımına olanak sağlar. Doğru yerleştirilen larengial maskenin gaz sızdırmazlığı, TGA'nın 0,5 l/dk.'ya kadar azaltıldığı teknikler için yeterlidir. Ve vakalaın çoğunda kontrollü solunum uygulanabilir [28].

2.3.6. Pediyatrik düşük akımlı anestezi

G. H. Meakin'in düşük akımlı tekniklerin pediyatrik anestezideki farklı yönlerini ele alan bir makale yayınlaması ile yeni bir ivme kazanan düşük akımlı tekniklerin ilgi görmemesi, geleneksel tutuculuğa bağlı olabilir [28].

Uygun anestezi makinesi ile düşük akımlı ya da minimal akımlı anestezi teknikleri, tüm pediyatrik hasta gruplarında uygulanabilir. Meakin, küçük çaplı hortumlar ve küçük bir rezervuar balon takıldığında erişkinler için üretilmiş halka sisteminin her yaştaki pediyatrik hasta grubu için uygun olduğunu söylemiştir [47]. Pediyatrik hastalarda düşük akımlı anestezik teknikleri kullanımını destekleyen diğer gelişmeler, gaz monitörleri ile donatılmış anestezi makineleri ve düşük çözünürlüklü anestezik gücü daha az olan inhalasyon anesteziklerinin kullanıma girmesi olmuştur [28].

Düşük akımlı anestezi terimleri TGA hızı ile tanımlanır. Bebeklerde ve küçük çocuklarda 1 l/dk. ve 0,5 l/dk. akımlar kullanılıcak olursa, alınımları önemli düzeyde daha az olacağı için gaz fazlasında belirgin bir artış olacaktır ve yeniden solutma oranı azalacaktır. Solutma sistemi hacmi, pediyatrik uygun devre takılması azalacak ve zaman sabititesi kısalacaktır. Bu da bir bebekte 1 l/dk. TGA ile düşük akımlı anestezi uygulaması yapıldığında ,aslında erişkin yüksek akımlı anesteziye eşdeğer olduğunu gösterir. Erişkindeki DAA'ya göre taze gaz bileşimi ile solutulan gaz arasındaki fark daha küçük ve zaman sabititesi daha kısa olur [28].

DAA'da indüksiyon, idame ve derlenme yönünden çocuk ve erişkinlerde genel bir farklılık yoktur. Pediyatrik anestezide yüksek anestezik konsantrasyonlara sebep gibi görünse de, erişkinlerdeki DAA için gerekli standart ayaralamalar, çocuklardaki MAK değeri yüksekliği nedeni ile standart uygulama uygun görünmektedir [28].

2.3.7. Azot protoksitsiz düşük akım teknikleri

Azot protoksitin analjezik etkisi olduğu ilk defa Humphry Davy tarafından gösterilmiştir [48]. Diğer inhalasyon anestezikleri ile birlikte orta dereceli, fakat belirgin bir hipnotik etki gösterdiği kabul edilen N_2O, diğer anesteziklerin ve yardımcı olarak kullanılan opioidlerin dozlarını azaltabilir Ek olarak opioid ajan verilmeden, kısa fakat ağrılı işlemlerde kullanılabilir. N_2O kullanılarak volatil ajanların

kardiyovasküler sistem üzerine baskılayıcı etkilerini ve hafif sempatomimetik etkisi önlenebilir [49].

Operasyon sırasında aşırı cerrahi uyarıda spinal refleksleri baskıladığı ve farkındalığı önlemede gerekli olduğu yaygın olarak düşünülmektedir [49, 50]. Eger ve Von Tramer, N_2O'in kullanımından vazgeçmenin operasyon sırasında farkında olma riskini artırabileceğini ileri sürmektedir [50, 51]. Azot protoksit kullanılmaması nedeniyle yeterli analjezinin 0.1-0.2 mg fentanil ya da 0.5 mg alfentanil eklenmesiyle sağlanabileceği belirtilmektedir. Baum N_2O kullanmadan uyguladığı 2700'den fazla inhalasyon anestezisinde hiçbir olguda farkında olma bildirmemiştir [49].

Havanın vücut doku ve boşluklarında biriktiği durumlarda N_2O kullanımından kaçınılmalıdır. Batın ameliyatlarında barsak distansiyonuna neden olarak barsak fonksiyonlarının iyileşmesinde gecikmeye neden olur. Bu nedenle ileus, pnömoensefali, pnömotoraks ya da östaki borusu tıkanıklığı gibi durumlarda kullanılmamalıdır [49, 52]. Kafa travması ve kafa içi basıncı arttığında, beyin kan akımını arttırdığı için kontrendikedir [53].

Koroner perfüzyonu bozulmuş ağır kalp hastalığı ve latent miyokard yetersizliği olan hastalarda sol ventrikül diyastol basıncında ikincil artış ile miyokardiyal kontraktiliteyi belirgin şekilde azaltır. Bu durumlarda kullanımından kaçınılmalıdır [54]. N_2O kullanımı kronik B12 eksikliği olan hastalarda miyelonöropatiye neden olur. N_2O konjenital nötropenisi olan olgularda agranülositoza neden olabilir. Uzun süreli N_2O kullanımından sonra anemi, trombositopeni ve lökopeni gibi megaloblastik değişikliklere bağlı bulgular gözlenmiştir. İlk iki trimestirde gebe kadında, in vitro fertilizasyonda ya da lenfosit fonksiyonları bozuk ve nötrofil yanıtı azalmış, bağışıklık sistemi baskılanmış hastada, DNA sentezindeki zararlı etkileri nedeniyle kullanılmamalıdır [49].

Hayvan deneylerinde embriyotoksik ve teratojenik etkileri bulunsa da ameliyathane personelinin kronik olarak eser miktarda gaza maruz kalmalarının gerçekten tehlikeli olup olmadığı bilimsel olarak tartışmalıdır. Azot protoksit ekolojik bakımdan inert olmadığı gibi belirgin sera etkisi vardır, stratosferik ozon tabakasının etkin yıkıcısıdır [49].

N_2O kullanıldığında nitrojenizasyonun sağlanması için yüksek akımlı bir başlangıç dönemine ihtiyaç vardır. Ancak azot protoksit hiç kullanılmadığında doldurma (wash in) ve yıkama (wash out) sürelerine ihtiyaç olmaz. Bu durumda başlangıçtaki yüksek akım süresi, yalnızca yeterli anestezi derinliğini sağlamak için gerekli anestezik konsantrasyonu sağlamak için gerekli süredir. Yalnızca O_2 ve volatil ajanı alınacağı için toplam gaz alınımı azalır ve böylece gaz fazlası hacminin oldukça artması beklenebilir. Buna göre, 1,0 veya 0,5 l/dk.'lık taze gaz akımları kullanıldığında kaza ile oluşabilecek gaz hacmi eksikliği riski de azalacaktır. Aynı zamanda anestezi sırasında endotrakeal tüp ve larengeal maske kafları içindeki basınç artmaz. Tüm bu avantajlar N_2O kullanılmayan minimal akım yöntemlerinin klinik kullanımını artıracak önemli üstünlüklerdir [30, 49].

Azot protoksit kullanımı yönünde geçerli durum yok iken, karşısında olan çok sayıda değerlendirme bulunmaktadır. Klinik deneyimler; azot protoksitsiz inhalasyon anestezisinin kolayca uygulanabildiğini, ekonomik ve ekolojik açıdan da üstün olduğunu göstermektedir [49].

2.3.8. Düşük akım anestezide sodalaym tüketimi

Sodalaymın karbondioksit absorpsiyonu ile gerçek anlamda tüketimi yalnızca taze gaz akımından etkilenmemekte, ayrıntılı olarak hesaplanması güç olabilecek daha pek çok faktörden de etkilenmektedir. Bu faktörler; kişisel metabolik değişiklikler (net karbondioksit üretimi), solutma ve cihazla ilgili değişkenler (taze gaz kullanımı) ve bunların tipi, anestezi uygulamalarının sıklığı ve süresidir [24, 55].

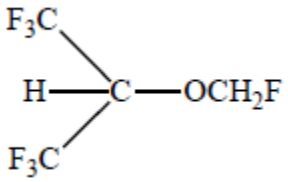
Baum, Drager'in 1,5 l'lik tek bir kanister içeren Cicero cihazında sodalaym tüketimini araştırmıştır. İnspire edilen CO_2 konsantrasyonunun %1 değerine ulaşmasını sodalaym tükenme ölçüsü olarak kullandığında 4,4 l/dk. yüksek taze gaz akımı uygulanırsa, sodalaym ömrünün 99 saat olduğunu, 0,5 l/dk. minimal akım uygulanırsa anestezi süresiyle bağlantılı olarak sodalaym ömrünün %70-80 oranında kısalacağını bildirmiştir. Baum 2 saatlik minimal akım uygulayarak yaptığı çalışmada; sodalaym tüketimindeki artıştan kaynaklanan maliyet artışının, sağlanan tasarrufun % 2,7'si kadar olduğunu bildirmiştir [24].

2.4. Sevofluran

2.4.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Sevofluran 1960'da Regan Wallin tarafından sentezlenmiştir. Toksik etki endişesi ve pahalı olması nedeniyle 1990 lara kadar popüler hale gelememiştir. Japonya, ABD ve Avrupa'daki klinik çalışmalar; ilacın birçok özelliğini ortaya çıkarmıştır. Farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin yanında, farklı organ sistemleri üzerinde önemli yan etkilerin bulunmaması, bu ilacın çeşitli ortamlarda klinik uygulamada güvenli ve güvenilir bir anestetik madde olarak dünya çapında kabul görmesini sağlamıştır [56, 57].

Sevofluran (1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2- (fluorometoksi) propan) (şekil-1-) karakteristik bir kokuya sahip, renksiz, uçucu ve yanıcı olmayan bir sıvıdır. Oda sıcaklığında kararlıdır ve kaynama noktası 58.6 ° C ve buhar basıncı 157 mmHg'dir. Desfluran'dan farklı olarak, standart vaporizerlerde kullanılabilir. Sevofluran, 47.2'lik bir yağ/gaz partisyon katsayısına ve MAK'a sahiptir. Sonuç olarak, potensi, halotan ve izofluran gibi eski anestezik gazlardan oldukça düşüktür, ancak desfluran'dan yaklaşık üç kat daha güçlüdür. Desfluran (0,42) haricindeki diğer inhalasyon anesteziklere göre daha hızlı indüksiyon ve uyanma sağlar [15, 57].



Şekil 1: Sevofluran kimyasal yapısı [58].

Sevofluran'ın 'Fizikokimyasal Özellikleri' [59].

Kaynama Noktası (ºC) 58,6

Buhar Basıncı (mmHg) (20ºC) 157

Molekül Ağırlığı (g) 200,05

Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı 47

Kan/Gaz Partisyon Katsayısı 0,63

Kan/Beyin Partisyon Katsayısı 1,7

MAK (% 60-70 N_2O'da) (%) 0,66

MAK (% 100 O2 ile) (%) 1,8

MAK >65 yaş (%) 1,45

Nemli CO_2 Absorbanında Stabil değil

Yanma Sınırları (% 70 N_2O / % 30 O_2) (%) 10.

2.4.2. Farmakokinetik Özellikleri

Kandaki düşük çözünürlüğü hızlı uptake ve eliminasyon sağlar. Sevofluran, alveoler dengeye izofluran ve halotandan hızlı ulaşır. Ancak desflurandan daha yavaştır. Çözürlüğü yüksek olmasına rağmen izoflurandan daha hızlı elimine olur [58, 59].

Sevofluranın %95-98'i akciğer vasıtasıyla yok edilir. İnsanlarda, absorbe edilen sevofluran dozunun %2-5'i karaciğer tarafından metabolize edilir ve böylece inorganik fluorür ve organik florid metaboliti heksafluoroizopropanol oluşur. İkincil olarak, glukuronik asit ile konjuge edilir ve böbrekler yoluyla hızla atılır. Sevofluranın biyotransformasyonu ağırlıklı olarak sitokrom P450 (CYP) 2E1 42, 43 aracılığıyla gerçekleşir. Sevofluran anestezisinden sonra serum inorganik florid konsantrasyonları doza bağımlıdır [57]. Sevofluran uygulaması sırasında serum florid konsantrasyonun 50 μmol/l'yi aşan hastalarda (yaklaşık %7 hasta), renal disfonksiyon klinik olarak anlamlı bulunmamıştır [15].

Sevofluran, alkalin karbondioksit (CO_2) emiciler ile temas ettikten sonra parçalanmaya uğrar. En önemli parçalanma ürünü, Bileşik A olarak daha iyi bilinen florometil-2,2-difloro-1- (triflorometil) vinil eterdir. Deneysel hayvan çalışmalarında Bileşik A'nın renal tübüler asidozu indükleyen kortikomedüller toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir. Hayvanların % 50'sinde ölümcül dozun uygulama süresiyle değiştiği gözlenmiştir. İnsanlarda Bileşik A tavan seviyeleri sevofluran ile uzun anestezi sürelerinde sonra bile 40 ppm'den daha düşük düzeyde kalır [57, 58]. Yapılan

bir çalışmada CO_2 absorbanı olarak sodalime kullanıldığında Bileşik A miktarı sevofluran ile uzamış anestezi sonrasında bile, 7,6 ppm'in altında gerçekleşmiş, renal bozukluk bildirilmemiştir. DAA çalışmaların hiçbirinde karaciğer ya da böbrek toksisitesi bildirilmemiştir [58, 59].

2.4.3. Klinik kullanım

Sevofluran günümüzde sık kullanılan inhalasyon anesteziklerinden biridir. Hızlı ve yumuşak bir anestezi indüksiyonu sağlar [60]. Hoş kokusu ve solunum yollarında tahriş etkisi bulunmaması nedeniyle, sevofluran hem çocuklarda hem de yetişkinlerde inhalasyon indüksiyonu için kullanılabilir. Çalışmalar, alveolar konsantrasyondaki hızlı artış sayesinde sevofluran indüksiyonun halotana kıyasla daha hızlı bir anestezi indüksiyonu sağladığını göstermiştir. Halotandan daha düşük tükrük salgısında artış, nefes tutma, öksürük veya laringospazm insidansına sahiptir. [15, 58]. Çocuklarda, obezlerde ve renal yetmezlikli hastalarda sevofluranın farmakokinetik özelliği değişmez [61]. Sevofluranın MAK değerleri yaşla birlikte azalmaktadır. MAK değerleri yenidoğanlarda %3.3, bebeklerde ve genç yetişkinlerde %2.5, orta yaşlı erişkinlerde %1.58-2.05 ve 70 yaşından büyük erişkinlerde %1.45 şeklindedir. Cinsiyet, sevofluranın MAK değerini etkilememekle birlikte, etnik faktörlerin rol oynayabileceğini gösteren bazı kanıtlar bulunmaktadır [57].

2.4.4. Organ sistemlerine etkileri

2.4.4.1. Kardiyovasküler sistem

Sevofluran, total periferik direnci azaltarak kan basıncını doza bağımlı bir şekilde azaltır. Klinik açıdan önemli konsantrasyonlarda, kalp debisi genellikle korunur. Kalp atış hızı değişmeden kalır veya azalır. Koroner kan akışı korunmuş olarak kalır. Sevofluranın QT ve QTc aralığını uzattığı bildirilmiş olsa da, normal kardiyak iletim yolları üzerinde hiçbir etkisi yoktur ve bu nedenle kardiyak elektrofizyolojik işlemlerde de kullanılabilen güvenli bir ajan olarak düşünülür. Epinefrine bağlı kardiyak aritmileri artırmaz [57, 62].

2.4.4.2. Solunum sistemi

Sevofluran 1 MAK ve üzerindeki konsantrasyonlarda doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Sevofluran ile solunum depresyonu, medüller respiratuar

nöronların merkezi baskılanması ile diyafragma fonksiyonunun ve kontraktilitesinin azalmasının bir sonucudur. Sevofluran bronkospazmın düzeltilmesinde etkindir. Histamine bağlı bronkospazmı nasıl azalttığı bilinmemektedir [57, 59].

Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon sevofluran tarafından doza bağımlı olarak inhibe edilir. İnhalasyon indüksiyonuna uygundur. Hava yolu irritasyonu yapmaz. Öksürük refleksini uyarmaz. Bu nedenle özellikle çocuklarda inhalasyon indüksiyonu güzel bir şekilde sağlanabilmektedir [57, 59].

2.4.4.3. Santral sinir sistemi

Sevofluran, serebral bir vazodilatatördür. Nörocerrahi hastalarında, sevofluran orta serebral arter akış hızını azaltır. Epilepsi benzeri EEG (elektorensefalogram) aktivitesine ve intrakranyal basıncın artmasına neden olmadığı gösterilmiştir. Serebral otoregülasyon, düşük sevofluran konsantrasyonlarında sürdürülür. Ancak daha yüksek dozların otoregülasyon kapasitesini düşürdüğü görülmektedir [57].

2.4.4.4. Nöromüsküler sistem

Sevofluran kaslarda yeterli derecede gevşeme oluşturur. Nondepolarizan nöromüsküler blokerlerin etkisini güçlendirir. Ayrıca, yetişkinlerde ve çocuklarda sevofluran, halotan veya propofol ile karşılaştırıldığında nöromüsküler fonksiyonun geri dönüşünü uzatır [62].

2.4.4.5. Hepatik sistem

Sevofluran, trifluoroasetik asitle ilgili bileşiklere metabolize olmaz. İmmün hepatit riski bu nedenle yüksek bir oranda olanaksızdır. Sevofluran karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda kullanılabilir. Ajanın kendisi veya yıkım ürünleri karaciğerde hasar yapmaz. Sevofluranın karaciğer kan akımını koruma özelliği diğer inhalasyon ajanlarına göre yüksek bulunmuştur [57].

2.4.4.6. Renal sistem

Sevofluran düşük akış hızlarında uzun prosedürler için kullanıldığında glikozüri ve proteinüri ile ilişkili olabilir. Sevofluran anestezisi sırasında, inorganik florid düzeyi yüksektir. Ancak; böbrekte deflorinizasyonun az olması nedeniyle nefrotoksisite görülmediği bildirilmiştir. Bileşik A, böbrek hücrelerinde mikroskopik

hasar oluşturmaktadır. Ancak insanda idrar konsantrasyonu yeteneği bozmaz. Nefrotoksik olduğu bildirilmemiştir [58].

2.5. Midazolam

2.5.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Midazolam, lipofilik, alkali özellikte imidazobenzodiyazepin grubundan bir ilaçtır. Sedatif ve belirgin yoğunlukta uyku başlatıcı etkisini, hızla santral sinir sistemindeki reseptörlere ulaşarak gösterir. Fakat aynı hızla metabolik transformasyona uğradığı için kısa etki süresine sahiptir. Bu iki özelliği nedeniyle midazolam geniş uygulama alanına sahiptir [63].

Benzodiazepinlerin, anksiyolitik, kas gevşetici, antikonvülsan, amnezik, sedatif ve hipnotik özellikleri, midazolamda da bulunur. Midazolamın santral sinir sistemindeki etki süresi ve şiddeti, premedikasyon tipi ve diğer anesteziklere bağlı değişebilir. Oral benzodiyazepinler anksiyoliz ve hafif sedasyon için güvenilirdir. İntravenöz midazolam preoperatif olarak küçük dozlarda titre edilebilir [15, 63].

2.5.2. Farmakokinetik özellikler

İntramüsküler (i.m) uygulamadan sonra emilimi hızlı ve tamdır. İ.m uygulamadan 30 dk. sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına erişilir. Midazolamın biyoyararlılığı % 90'ın üzerindedir, plasentayı geçer ve sütle salgılanır. Oral yoldan aldıktan sonra, midazolam tamamen emilir ve tepe plazma konsantrasyonu 30-80 dk. içinde ulaşır. Bağırsak duvarı ve karaciğerdeki önemli ilk geçiş metabolizmasından dolayı %50'den daha az biyoyararlanım elde edilir. İntravenöz (i.v) uygulanmasından sonra midazolam hızla vücuda dağılır. Plazma protein bağlanma oranı %94-98'dir. Eliminasyon yarı ömrü 1.7 ila 3.5 saat arasında değişir. İ.v uygulamadan 2-3 dakika sonra derin bir uyku başlar. Bu en yüksek sedatif etki 1-1.5 saat devam eder. Bu dönemde antegrad amnezi görülür (hasta, ilacın etkisinin en güçlü olduğu dönemdeki olayları hatırlayamaz). Oral kullanımı pediyatrik popülasyonda çok popülerdir, fakat FDA tarafından onaylanmamıştır [15, 64].

Midazolam, karaciğerdeki spesifik enzim sistemi sitokrom P450 IIIA ile hızla metabolize olur. Birincil metaboliti a-hidroksimetilmidazolam olup daha az etkinlikte farmakolojik etkiye sahiptir. Her iki metabolit hızla glukuronik asitle birleşir ve böbreklerden elimine olur. Çocuklardaki yüksek klirens ile uyumlu olarak, 3-10 yaş arasındaki çocuklarda erişkinlere oranla (1-1.5 saat), i.v uygulamadan sonraki eliminasyon yarı ömrü daha kısadır. Eliminasyon yarı ömrü, yenidoğanlarda karaciğerin yeterince gelişmemesine bağlı olarak daha uzun olup (3-12 saat; ortalama 6 saat), klirensi azalmıştır [65].

Midazolam, diğer benzodiyazepinlerle karşılaştırıldığında daha kısa etkilidir. Dolayısıyla, tek bir i.v dozdan sonra sedatif yan etkilerin gücü ve süresi, ilacın dağılım derecesi ve eliminasyonu ile iyi korelasyon gösterir. Obez hastalarda hem dağılım hacminde (VD) hem de eliminasyon yarı ömründe belirgin bir artış olur. Midazolamın obezdeki toplam VD ve eliminasyon yarılanma ömrü, 3 kat daha büyük ve uzundur. Midazolamın tek bir i.v dozu TVA'na (total vücut ağırlığı) göre uygulanmalıdır. Fakat sürekli infüzyon dozlaması TVA'dan ziyade YVA'na (yağsız vücut ağırlığı) göre ayarlanmalıdır. Midazolam kısa etkili olarak kabul edilmesine rağmen, obez hastalarda birikme potansiyeline sahiptir ve yeterli sedasyona neden olabilir. Çünkü yeterli serum konsantrasyonlarını elde etmek için daha büyük başlangıç dozu verilmesi gerekir [63].

2.5.3. Klinik kullanımı

Ameliyat öncesi endişe, küçük bir cerrahi işlem geçirecek hastalarda bile yaygındır ve cerrahi olay yaklaştıkça artma eğilimi gösterir. Ameliyattan önce hangi hastaların endişe duyacağını ayırt etmek zordur. Ameliyat öncesi endişenin tedavisi sadece hastanın memnuniyetini artırmakla kalmaz, aynı zamanda cerrahi stres tepkisinin azaltılması ve POBK(postoperatif bulantı kusma) insidansının düşürülmesi gibi daha kapsamlı etkilere sahip olabilir. Bu amaçla kullanılan en yaygın ajanlar benzodiyazepinler ve özellikle midazolam olmasına rağmen, başka kullanılan birçok ajan mevcuttur [63].

Anestezi öncesi premedikasyon, tanısal veya cerrahi girişimlerden önce sedasyon için kullanılır. Anestezi indüksiyonu ve idamesi, erişkinlerde inhalasyonu için tek başına indüksiyon amacı veya toplam i.v anestezinin de dahil olduğu kombine

anestezide başlangıç ilaç olarak kullanılır. Yoğun bakımdaki hastalarda uzun süreli sedasyon, çocuklarda ketamin ile kombine edilerek kullanılabilir [65].

Midazolam pediyatrik hastalarda preoperatif sedasyon için ağız yoluyla sıklıkla verilir. Normal doz 0.5-0.75 mg/kg arasındadır ve 15-30 dk. içinde belirgin etki oluşur. Bununla birlikte, tepe etkisi, oral uygulamadan 1 saat sonraya kadar oluşabilir, bu nedenle kısa prosedürlerden sonra anlamlı postoperatif sedasyon yapabilir. Midazolamın resmi bir oral preparatı pek çok ülkede bulunmaz. Ancak, intravenöz solüsyonun acı tadı, meyve suyu veya tatlandırılmış şurup ile maskelenerek oral olarak kullanılmaktadır [63].

2.5.4. Organ sistemlerine etkileri

2.5.4.1. Kardiyovasküler sistem

Hipotalamik paraventriküler nükleus kardiyovasküler sistemin otonomik ve endokrin homeostaz için önemli bir yeridir. Paraventriküler nükleus kan hacmini düzenlemek için afferent uyarıları bütünleştirir. Rostral ventrolateral medüller çekirdek, arteryel kan basıncının tonik regülasyonu için dominant beyin bölgesidir. Normal koşullar altında, sempatik sinir sistemi tonik olarak inhibe edilir. Bu inhibisyon, GABAerjik sinyalizasyon ve nitrik oksite bağlıdır. Yalnız kullanıldığında, benzodiyazepinler sınırlı hemodinamik özelliklere sahiptir. Baskın hemodinamik değişim, sistemik vasküler dirençteki azalmadan kaynaklanan arteryel kan basıncında sınırlı azalmadır [64].

Benzodiyazepinler hemodinamik homeostatik refleks mekanizmaları korur, ancak barorefleks mekanizması midazolam ve diazepam tarafından bozulabilir. Midazolam ve diazepamın hemodinamik etkileri doza bağlıdır; Bununla birlikte, arteryel kan basıncında az bir değişikliğin görülebildiği bir plato plazma ilaç etkisi görülür. Midazolam için plato plazma seviyesi 100 ng/ml'dir ve diazepam için yaklaşık 900 ng/ml'dir. Benzodiyazepinler ile anestezi indüksiyonundan sonra kalp hızı, ventriküler dolum basıncı ve kardiyak output korunur. Sol ventrikül dolum basınçlarının arttığı hastalarda diazepam ve midazolam dolum basıncını düşürerek ve kalp debisini artırarak "nitrogliserin benzeri" bir etki üretir [64].

2.5.4.2. Solunum sistemi

Benzodiyazepinler, çoğu i.v anestetik maddeye benzer şekilde, doza bağlı merkezi solunum sistemi depresyonu oluştururlar. Benzodiyazepinler solunumu iki farklı şekilde etkiler. Birincisi, üst solunum yolu tıkanıklığı riskini artıran kas tonusu üzerinde bir etkiye sahiptirler. İkinci olarak, solunum eğrisinin karbondioksite yanıtını azaltırlar. Buna ek olarak, midazolamın sakinleştirici dozları, insanlardaki hipoksik solunum yanıtını baskılar [64].

Yaşlılık, ek hastalıklar ve diğer solunum depresyon ilaçları, benzodiazepinler tarafından solunum depresyonu ve apne sıklığı ve derecesini artırır. Prematür bebeklerde apne riskini artırır. Bu bebekler sedasyon sırsasında dikkat edilmelidir. Hızlı enjeksiyondan yenidoğan popülasyonunda kaçınılmalıdır [63].

2.5.4.3. Santral sinir sistemi

Bütün benzodiyazepinler, hipnotik, yatıştırıcı, anksiyolitik, amnestik, antikonvülsan ve merkezi olarak üretilen kas rahatlatıcı özelliklere sahiptir. GABA, klorür iyonu kanalının durumunu kontrol eden bir inhibitör nörotransmitterdir. Santral sinir sistemi depresanı ve/veya kas gevşetici özelliklere sahip diğer ilaçlarla ve myastenia gravis hastalarına uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Anterograd amnezi, öfori, konfüzyon, ters davranışlar, sinirlilik, anksiyete, sarhoşluk hali, eksitasyon, istemsiz hareketler, ataksi, baş dönmesi, huzursuzluk, güç konuşma gibi yan etkiler görülebilmektedir.

2.6. Propofol

2.6.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Propofol fenol halkasına iki isopropil grubun eklenmesi ile oluşur. Suda çözünmediğinden, i.v uygulama için soya yağı, gliserol ve yumurta lesitininden oluşturulmuş bir emülsiyonu mevcuttur. Bu formülasyonun oluşturduğu enjeksiyon ağrısı, öncesinde lidokain enjeksiyonu veya lidokainin propofol ile karıştılması ile azaltılabilir. Propofol emülsiyonu bakteri gelişimini destekleyebileceğinden, steril şatlarda hazırlanmalı ve hazırlandıktan sonra 6 saat içinde uygulanmalıdır [15].

2.6.2. Farmakokinetik özellikler

Propofol 2.5 mg/kg'lık bir dozdan sonra 90-100 saniyede görülen tepe etkisi ile hipnoz sağlayan hızlı genel anestezik bir ajandır. Hipnoz süresi doza bağımlıdır ve 2-2.5 mg/kg'lık uygulamadan sonra hastanın kendine gelmesi için gereken süre 5-10 dk.'lık kısa bir süredir. Yaş, indüksiyon dozunu belirgin şekilde etkiler ve 2 yaşından genç hastalarda (%95 efektif doz [ED95], 2.88 mg/kg) en yüksektir, yaş arttıkça azalır. Bu, çocuklardaki ve yaşlı erişkinlerde değişen farmakokinetik özelliklerin doğrudan bir sonucudur. Propofolün etki şekli net değildir. Lipid membranda non-spesifik etkilere neden olduğu düşünülmektedir. Plazma proteinlerine %96 oranında bağlanır [64].

Propofol vücutta yaygın dağılır. Hızla elimine edilir. Atılım esas olarak karaciğerde inaktif bileşenleri ve kinol oluşturulması şeklindeki metabolik işlemler yoluyla gerçekleşir. Orta düzeyde siroz ilacın farmokokinetiğini etkilemez. İnaktif metabolitler esas itibariyle böbrekten atılsa da (%88), kronik böbrek yetersizliğinde klirensi etkilenmez. Ayrıca karaciğer dışında da metabolize olur. Anestezi idamesinde, kan konsantrasyonları uygulama hızına yaklaşır. Farmakokinetik özellikleri önerilen propofol infüzyon hızı ile orantılıdır [15, 66].

2.6.3. Klinik kullanımı

Propofol genel anestezinin indüksiyon ve idamesinde ve yoğun bakım tedavisi gören, solunum cihazına bağlı olan hastaların sedasyonu amacıyla da kullanılır. Propofolün indüksiyon dozu; vücut ağırlığına, hassasiyet durumuna ve eş zamanlı verilen diğer ilaçlara göre her hasta için özel olarak belirlenmelidir. Genel anestezi için, indüksiyonda 1-2.5 mg/kg, idamede infüzyon olarak 50-200 mcg/kg/dk. kullanılır. Sedasyonda infüzyon olarak 25-100 mcg/kg/dk. dozunda kulanılabilir [15].

Propofol seyreltilerekte edilerekte kullanılabilir. Seyreltme 5'de 1 oranını geçmemeli (her 1 ml için 2 mg propofol). Aseptik olarak hazırlanmalı. Açıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılmalıdır. Doz aşımı kardiyorespiratuvar depresyona sebep olabilir. Solunum depresyonu görülen vakalarda solunum desteği uygulanmalıdır. Kardiyovasküler depresyonda hastanın başı aşağı indirilmeli ve önemli durumlarda plazma genişleticisi ve vazopresör ajanlar kullanılmalıdır [67].

2.6.4. Organ sistemlerine etkileri

2.6.4.1. Kardivasküler sistem

En önemli kardiyovasküler etkisi sistemik vasküler dirençte, kardiyak kontraktilite ve önyükdeki düşüş nedeniyle, kan basıncında düşmedir. Propofol ilerlemiş kalp yetmezliği olan hastalara, kardiyovasküler sistem üzerindeki hemodinamik etkisinden dolayı doz azaltılarak, çok dikkatli bir şekilde, ve yoğun kardiyovasküler takip altında uygulanabilir [66].

Anestezinin başlaması hızlıdır. Premedikasyon varlığı, uygulanan doz ve kullanılan diğer ilaçlar nedeni ile hipotansiyon ve geçici apne oluşabilir. Hipotansiyon gelişmesi durumunda bazen i.v sıvı uygulaması ve propofol uygulama hızının yavaşlatılması gerekebilir. Kardiyovasküler hemodinamide değişim, miyokardiyal oksijen sunum kapasitesinin bozulmuş olduğu hipovolemili hastalarda önemli olabilir [68].

2.6.4.2. Solunum sistemi

Propofol; güçlü bir şekilde solunumu deprese eder. İndüksiyon dozlarından sonra apneye yol açtığından eğitimli kişiler tarafından uygulanmalıdır. Subanestezik dozlarda bile hipoksik solunum güdüsünü inhibe eder. Hiperkapnik yanıtı baskılar. Bu nedenle yapay solunum, oksijen takviyesi ve hava yolunun korunması için gerekli ekipmanların olduğu yerde uygulanmalıdır. Bolus uygulamada, solunum yetersizliği veya solunum depresyonu olan hastalarda çok dikkatli olmak gerekir. Üst hava yolu reflekslerini inhibe ettiğinden kas gevşetivi yapılmadan entübasyon veya LMA yerleştirilmesine olanak verir [15].

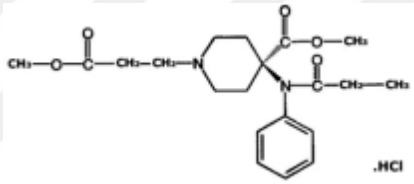
2.6.4.3. Santral sinir sistemi

Propofol kafa içi basıncını ve serebral kan akımını azaltır. Dikkat edilip tedbir alınmazsa kafa içi basıncı artmış hastalarda serebral perfüzyon basıncında önemli bir düşüş görülebilir. Tiopental benzer şekilde serebral koruma sağlar. Anti emetik ve antipriüritik özelliği nedeniyle günübirlik cerrahide tercih edilir. Anti epileptik özelliği nedeniyle epileptik hastalarda tercih edilebilir [15]. Ne yazık ki, propofol bağımlılık yapabilir. Kötüye kullanma potansiyelinin önemli bir nedeni toleransın gelişmesidir [64]

2.7. Remifentanil

2.7.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Remifentanil, yeni ve güçlü bir μ reseptor agonistidir (Şekil 2). Farmakodinamik özellikleri diğer μ reseptor agonistlerine benzer. İlacın üstünlüğü, diğer opioidlerden farklı olarak ester bağına sahip olduğundan, kanda ve dokularda non spesifik esterazlar tarafından hızla metabolize edilmesi nedeni ile klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasındadır [69]. İntraoperatif derin bir analjezi sağlayabilen, çok kısa dönemler için ya da uzun bir dönem boyunca kullanılabilen, uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid ajandır. Bu nedenle obez hastalarda da çok rahat şekilde kullanılabilir [64, 70].



Şekil 2. Remifentanilin yapısal formulu [71].

2.7.2. Farmakokinetik özellikler

Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH <4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipitte çözünür, proteine %92 oranında bağlanır. Remifentanil μ reseptörlerine güçlü, S ve K reseptörlerine ise zayıf bağlanır [72, 73]. Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder [74]. Kimyasal olarak fentanile bağlı olsa da, remifentanil, ester bağlantıları nedeniyle yapısal olarak eşsizdir. Remifentanilin ester yapısı, hızlı metabolizma ve infüzyonun kesilmesinden sonra kan konsantrasyonlarının hızlı bir şekilde düşürülmesine neden olan kan ve doku-spesifik esterazlar tarafından hidrolize duyarlı hale getirir. Dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve eliminasyon yarılanma ömrünün 8.8-40 dk. olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60-120 dk.) belirtilmektedir [75]. Remifentanil, genel anestezinin takviyesi olarak kullanılan, ilk kısa süre etkili opioidi oluşturmaktadır. Remifentanil, plazma proteinlerine (çoğunlukla α1-asit glikoproteinine) bağlıdır

(%70). Remifentanilin, esteraza dayalı metabolizması, karaciğer veya böbrek yetersizliği olan olgularda rahat bir şekilde kullanıbileceğini göstermektedir [75]. Remifentanilin serbest bazı glisin ile formüle edilmiştir. Glisinin kemirgenlerde intratekal enjekte edildiğinde geri döndürülebilir bir motor zayıflığına neden olan bir inhibitör nörotransmitter gibi davrandığı gösterildiğinden, remifentanil spinal veya epidural kullanım için onaylanmamıştır. Remifentanil, kandaki eritrositlerdeki enzimler tarafından metabolize edilir. Remifentanil psödokolinesteraz için iyi bir substrat değildir ve bu nedenle psödokolinesteraz eksikliğinden etkilenmez [64].

2.7.3. Klinik kullanımı

Bolus dozları kullanılabilse de, entübe edilmemiş hastalarda apne ya da kas rijiditesi riski yaratmamak için dozlar 30-60 saniyede dikkatli bir şekilde verilmelidir. İntraoperatif kullanımda cerrahi girişim bitene dek infüzyon sürdürülmeli, postoperatif analjezi infüzyon kesilmeden başlanmalıdır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10 dakikadır [76]. Altmış beş yaşın üzerindeki hastalarda, remifentanilin başlangıctaki yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı, idame dozu hastanın durumuna göre, gerektiği şekilde titre edilmelidir. Remifentanilin etki alanı konsantrasyonunun %50 düşmesi için geçen süre (yani, remifentanilin bağlam-duyarlı yarısı-süresi) kısa ve sabit olup, diğer opioidler gibi infüzyon süresi arttıkça yarılanma süresinde bir artışa sahip değildir . Böylece, remifentanil birikim korkusu olmadan rahatça uygulanabilir. Hastalar ameliyat sonrasında geçikmiş uyanma riski altında değildir. Piperidin sınıfı diğer opioidler gibi remifentanil de plasentadan kolayca geçer, ancak diğer opioidlerin aksine, fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. Formülünde glisin bulunduğu için epidural ya da intratekal olarak uygulanması sakıncalıdır [77].

2.7.4. Organ sistemlerine etkileri

2.7.4.1. Kardiyovasküler sistem

Arteryel hipotansiyon ve bradikardi oluşturur. Bunu santral vagotonik etki ve muhtemelen periferik sinir sistemi ve kardiyovaskuler sistemde μ reseptörlerini stimule ederek gerçekleştirir. Remifentanilin 5 μg/kg dozda kullanımı histamin salınımına yol açmaz [77].

2.7.4.2. Solunum sistemi

Remifentanil doza bağlı solunum depresyonu yapar. Yaş, genel tıbbi durum, ağrının varlığı ve başka uyarılar gibi, çok sayıda etkende solunum depresyonuna katkıda bulunur. Bununla birlikte, diğer tüm opioidlerin aksine, iyileşmeyi geciktirmeden derin intraoperatif analjezi sağlamak için remifentanil nispeten yüksek dozlarda kullanılabilir [78].

2.7.4.3. Santral sinir sistemi

EEG'de doza bağımlı baskılanma görülür. Diğer opioidlerine benzer şekilde merkezi kan akışını , kafa içi basıncını , serebral metabolizma hızını azaltır. Kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır [78].

Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Apne veya kas rijidite riskinden kaçınmak için dozlar 30-60 saniyede verilmelidir. Remifentanilde rijidite gelişme olasılığı, etkisi çok hızlı ortaya çıktığından, fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Remifentanil ve alfentanil rijidite insidansı ve şiddeti benzerdir [78, 79].

Volatil anestezik ilaçların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [75].

2.8. Rokuronyum

2.8.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Vekuronyumun monokuvarterner steroid analoğudur. Etkisi vekronyuma göre hızlı başlar. Etki süresi biraz daha kısadır. Etkinliği vekuronyuma göre daha azdır. Etki süresi açısından vekuronyum ve atrakuryum gibi orta etkilidir [15].

2.8.2. Farmakokinetik özellikler

Rokuronyum hiç metabolize olmaz. Başlıca karaciğerden, bir miktar da böbreklerden elimine edilir. Etki süresi renal hastalıklarda çok etkilenmez, ileri karaciğer yetmezliği ve hamilelikte hafif uzar. Aktif metabolitlerinin olmaması nedeni ile uzun süreli infüzyonlar için rokuronyumun vekuronyumdan daha çok edilir.

İnsanlarda eliminasyonuyla ilgili yeterli bilgi bulunmamakla beraber, deneysel çalışmalarda ağırlıklı olarak safra ile atıldığı gösterilmiştir [80].

2.8.3. Klinik kullanımı

Diğer pek çok steroid yapılı kas gevşeticilerinden daha az güçlü olmakla beraber daha hızlı etkilidir. Bebeklerde 0.6 mg/kg dozu ile 49 saniyede, çocuklarda 80 saniyede adductor pollicis kasında tam paralizini sağlar. Damar bulunamayan veya derin anestezinin istenmediği hastalarda i.m rokuronyum (bebeklerde 1 mg/kg, çocuklarda 2 mg/kg), entübasyon için 3-6 dk'da yeterli vokal kord ve diyafram kası felci sağlar. Rokuronyum (0.9–1.2 mg/kg dozda) süksinilkoline benzeyen ancak süksinilkolinden biraz daha uzun bir etki başlama zamanına sahiptir (60–90 sn). Bu nedenle hızlı entübasyon gereksinimlerinde süksinilkoline alternatif olarak geniş bir kullanım alanı bulmuştur [15].

2.8.4. Organ sistemlerine etkileri

Ilımlı bir vagolitik etki ile kalp hızını %10-20 artırır. Alerjik potansiyeli diğer kas gevşeticilere benzer derecededir [81]. Rokuronyum belirgin kardiyovasküler veya otonomik yan etkilere sahip değildir. Hafif vagolitik etkisi nedeni ile 0.6–1.0 mg/kg gibi yüksek dozlarda kullanımında kalp atım hızında artma görülebilmektedir. Gangliyon blokajı ve histamin salınımına yol açmadığından kan basıncında düşmeye neden olmamaktadır [80]. Rokuronyumun en sık görülen yan etkisi ilacın enjeksiyonu sırasında hastaların %50–80'inde görülen yanma şeklideki ağrıdır. Lidokain enjeksiyonu ile hastaların büyük bölümünde bu ağrı giderilebilir [82].

2.9. Bispektal İndeks(BİS) Monitorizasyonu

2.9.1 Tanımlamalar

Bispektral indeks beyin (BİS) elektriksel aktivitesini ölçmek için kullanılan sayısal bir ölçektir. 1985'de geliştirilmeye başlanmış ve FDA tarafından 1996'da onaylanmıştır [83]. BİS değeri 15-20 sn önceki EEG'nin amplitüd ve frekans ölçümlerinden türetilen işlenmiş sayısal bir değer olup , anestezik ve sedatif ajanların beyindeki hipnotik etkilerini, bilinç ve bilinç kaybı arasındaki ilişkiyi gösterir. BİS,

ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilen EEG kayıtlarından elde edilen veriler ile oluşturulur. Verileri bu şekilde kullanma, BİS'deki gereksiz dalgalanmaları önler ve sinyal elektrokoter tarafından etkilendiğinde, sayısal BİS değerinin devamını sağlar. Hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda BİS değeri hastadaki klinik değişikliğin 5-10 sn. sonrasında oluşur. Anestezi altındaki hastada gelisen hipnotik değişiklikler BİS ile EEG'den çok daha önce ortaya konabilmektedir [84].

2.9.2. BİS kullanımı ve yorumlanması

BİS hastanın hipnotik düzeyini sürekli olarak ölçer. 0-100 arasında sayısal bir değerdir. BİS değeri uyanık bilinci gösteren 100 değerinden düşer. BİS değeri 60 iken bilincin açık olma ihtimali azalır. BİS değeri 40'ın altında derin hipnozu gösterir ve 0 değerine yaklaştıkça izoelektrik EEG'ye yakınlaşmaktadır. BİS değerlerinin 40 ile 60 arasında olması genel anestezi ve hızlı derlenme için yeterli hipnotik etkiyi sağlamaktadır. Bilinç kaybı 70-80 civarındaki BİS değerlerinde oluşmaktadır. BİS'in yeterli hipnotik düzeyinin, hatırlama, hafıza ve psikolojik testlerin değerlendirilmesi ile 40-60 arasında olduğu belirlenmiştir. BİS değeri her hastada olabilecek farklılıklardan dolayı hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir [64].

Hastanın ameliyat sırasında uyanık, kötü rüya görüyor olması veya belli bazı olayları anımsaması, farkında olma (awareness) adlandırılır [85]. Kas gevşeticileri kullanıldığında %0.9-7 oranında farkında olmadan bahsedilmektedir [86]. Uyanık olma ise (wakefulness) ise; hastanın uyanık olması ve bunu hareketleri ile belli etmesidir. Anestezi altındaki hastada uyanma, kas gevşetici ve opioid etkisi altında bile BİS'de ani artışlar ile kendini gösterir. BİS'in sayısal ve trend göstergelerinde gelişen ani yükselme bunun en erken kanıtıdır. Direkt bir analjezi gösterge olmamakla beraber dolaylı olarak ağrılı uyaranların neden olduğu SSS değişikliklerini ortaya koyabilir. Anestezi altındaki hastada analjezi yeterli değilse ağrılı uyaranın neden olduğu kortikal aktivasyon BİS trasesinde değişikliğe yol açar, analjezi sağlandıktan sonra kortikal supresyona paralel olarak BİS normale döner [87].

Genel anestezi sırasında BİS ile standart monitörizasyon sayesinde, intraoperatif farkında olmanın yaratacağı riskler ortadan kaldırılabilir. BİS destekli anestezi, yüksek risk altında olan cerrahi hastalarda intraoperatif farkındalık riskini azaltabilir. İhtiyaca göre hipnotik ajanın verilmesi ile aşırı doz veya yetersiz doz verme

ilaç verme ihtimali azaltılıp, derlenmenin kısa ve en iyi şekilde olması sağlanabilir. Anestezik ilaçların daha rasyonel seçilmesini katkıda bulunur. Taburculuk süresini kısalttığı, postoperatif bulantı kusma, ve maliyeti azalttığı gösterilmistir [83, 88, 89].

2.9.3. BİS kullanımında dikkat edilmesi gereken durumlar

En çok yüksek frekanslı sinyaller oluşturarak hatalara sebep olan artefaktlar BİS kullanımını sınırlayan durumlar olarak karşımıza çıkar. Koter kullanılması, yüksek elektromiyografi (EMG) aktivitesi ile pace ve elektrokardiyogram (EKG) sinyalleri bunun en sık nedenleridir. BİS değişiklikleri genellikle dakikalar içinde yavaş olarak gelişir. Hipotermi ve serebral iskemide BİS değerlerinin azaldığı gösterilmiştir. Düşük voltajlı EEG olarak bilinen, genetik bozukluğa sahip hastalarda BİS güvenli değildir. Hareket veya hemodinamik yanıtlar gibi ağrılı uyaranlara spinal kord reflekslerini, bilinç değişiklik anlarını önceden belirtemez [90]. BİS ensefalopatili ya da nörotravmalı hastalarda mental durumu yansıtmaz. Bu nedenle nörolojik hastalıklarda kullanılmamalıdır. Spontan soluyan yoğun bakım hastalarında yüksek EMG aktivitesi BİS trasesinde artefakt nedeni olacaktır. Ketamin EEG'de eksitatör değişikliklere neden olan bir ajandır. BİS değişikliği oluşturmadığı halde yeterli hipnoz oluşturduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. BİS ile kullanımı bunun için güvenilir değildir [90, 91].

2.9.4 Sedatif ilaçlarda BİS kullanımı

Benzodiyazepin veya opioidler gibi ilaçların BİS üzerine etkisi farklı olabilmektedir. Ağrılı uyaran varlığında sedasyona opioid eklenmesi BİS indeksindeki yükselmeyi baskılayabilmektedir, fakat bazal BİS değerlerinde etki göstermemektedir [92]. Çalısmalarda kullanılan farklı opioidlerin BİS üzerine etkileri de farklılık göstermektedir. Propofole alfentanil eklemenin bazal BİS değerlerini etkilemediği düşünülmektedir. Yüksek doz alfentanil ile ağrılı uyaranla olan BİS yükselişinin baskılanmadığı, BİS indeksinde minimal azalma gözlenmiştir. Remifentanilin ise BİS'de doza bağımlı bir azalma sağladığı bildirilmiştir [93]. Bolus doz verilen remifentanilin entübasyon ve cerrahi uyarandan bağımsız olarak BİS değerini düşürdüğünü belirtmiştir [94].

Kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri ağrılı uyarana verilen otonom yanıtlardır. Ancak hipnotik düzeydeki değişiklikler sonucunda kortikal uyarılar da bu otonom yanıtlara neden olabilir. BİS uygun hipnotik düzeyde olduğu halde kan basıncı ve kalp hızı ile uyumsuz ise, vazoaktif ajan kullanımı, farklı etkili birden çok ajanın birlikte kullanımı, ilaçların sinerjistik etkileri, cerrahi uyaran değişiklikleri, yetersiz analjezi olasılıkları gibi durumlar akla gelmelidir [95].

Düşük doz anestezik kullanılması gereken kritik hastalarda BİS anestezi yönetiminde fayda sağlamaktadır. Sürekli sedasyon uygulanan yoğun bakım hastalarının sedasyon düzeylerinin ve bilinç durumlarının değerlendirilmesinde yararlı bilgiler sağlamaktadır [96].

2.10. Anestezi Makinesi Ve Özellikleri

Bugün tüm Avrupa birliği ülkeleri için zorunlu olan norm EN 740 "Anestezi Makineleri ve Modülleri - Temel Koşullar" 1998 yılında düzenlenmiştir. Bu sayede tüm anestezi makinelerinde bulunması zorunlu olan standart güvenlik araçları, düşük akımlı anestezi tekniklerinin güvenle uygulanabilmesi için bütün teknik önkoşulları sağlamıştır

'Avrupa ortak standardı EN 740' göre anestezi makinelerinde güvenlik özellikleri [25].'

- Enerji yetersizlik alarmı
- Oksijen desteği yetersizlik alarmı
- Azotprotoksit akımı durdurucusu
- Oksijen bypass
- Oksijen oranı denetleyicisi
- En az tek bir vaporizörün çalışmasını güvence altına alan cihaz
- İnspire edilen oksijen konsantrasyonu izlemi
- Hava yolu basınç izlemi

• Ekspire edilen gaz hacmi izlemi

• CO_2 konsantrasyonu izlemi

• Volatil anestezik konsantrasyonu izlemi.

Perseus A500 (Drager, Almanya) cihazı da bu koşulları sağlamakla birlikte geliştirdiği ek yazılımlarla anestezi uygulayanlara ek yararlar sağlamaktadır. Bizde çalışmamızda yazılımlardan ekonometreden faydalandık.

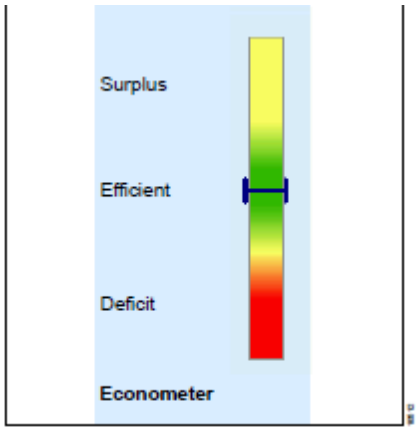
Perseus A500 cihazında yaşa göre düzeltilmiş MAK değerleri hesaplanır. Bu hesaplama W.W. Mapleson tarafından geliştirilen bir denklem kullanılarak yapılır. Denklem, 1 yaşından büyük hastalar için geçerlidir. (British Journal of Anesthesia 1996, ss. 179-185).

$$MAK_{yaş\ düzeltilmiş} = MAK * \text{ x } 10\ (-0.00269 \text{ x } (yaş\ -40))$$

*40 yaşındaki hastanın MAK değeri

2.10.1. Ekonometre

Ekonometre; Perseus A500 cihazının solunum torbasındaki gaz hacmini izlemeye ve solunum sistemindeki taze gaz yeterliliğini değerlendirmeye yarayan bir sistem. Solunum torbasında yeterli doldurma hacmin yeterliliğini, solunum torbasındaki basıncın ±4 cmH_2O basıncı aralığında olup olmadığını ölçen ve havayolu basınç sensörlerinden ayrı bir basınç sensörü ölçeri ile yapmaktadır. Anestezi makinesinin monitöründe şekil-3'deki görüntüyü sağlayarak anesteziste yardımcı olmaktadır. Ekonometrenin gösterdiği değer ve anlama geldiği tablo-3'de sunulmuştur [97].



Şekil-3: Ekonometrenin monitorde görünümü

Tablo-3: Ekonometre Göstergesi Ve Anlamları

Aralık (Range)	Renk (Colour)	Anlamı (Meaning)
Fazlalık (surplus)	Sarı	Fazla taze gaz akımı sebebi ile inhalasyon anestezik kaybı olasılığı
Yeterli (effiency)	Yeşil	- Bir işlem yapmaya gerek yok - Solunum torbası yeterince doldurulmuş. - Yeterli rezerv
Eksiklik (deficit)	Kırmızı	- Yetersiz taze gaz sunumu. - Solunum torbasını hemen doldurun.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı (04/03/2016 tarihli, 09.2016.176 sayılı) ve hastaların imzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındıktan sonra, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde pediyatrik cerrahi operasyonu geçirecek, 1-12 yaş, ASA 1-2 olan, 30 dk. uzun süren hastalar alındı.

Hastaların demografik özellikleri, yandaş hastalıkları, önceden kullandıkları ilaçlar, yatış tanıları, laboratuvar verileri, vücut sıcaklıkları ve başlangıç hemodinamik verileri kaydedildi. İşlem öncesi anestezi cihazı (Perseus A 500, Drager, Almanya) testleri yapıldı ve kaçak hacmi kaydedildi. Çalışma sırasında inhale ekshale edilen gaz içindeki oksijen, karbondioksit ve anestezi gaz miktarı anestezi cihazı monitöründen sürekli olarak izlendi. 3 lead EKG, non invaziv kan basıncı veya invaziv kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu, vücut sıcaklığı, anestezi derinliği ölçebilmek için de bispektral indeks (BİS) monitorizasyonları yapıldı. Çalışma sırasında inhale ekshale edilen gaz içindeki oksijen, karbondioksit ve anestezik gaz miktarı anestezi cihazı (Perseus A 500, Drager, Almanya) monitöründen sürekli olarak izlendi. Preop ve postop kalp hızı, sistolik arter basıcı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen satürasyonu (SPO_2) kaydedildi.

Tüm hastalara operasyondan 30 dk. öncesinde midazolam 0.5 mg/kg ile oral premedikasyon uygulandı. Grupların her ikisinde de bir seçim yapılmadan intravenöz veya inhalasyon indüksiyonu yapıldı. İntravenöz indüksiyonda propofol 2,5 mg/kg, rokuronyum 0,6 mg/kg, remifentanil 1mcg/kg uygulandı, inhalasyon indüksiyonunda sevofluran vaporizatörü %8'den açılarak BİS 60 altına düşünce süre kaydedildi ve vaporizatör ayarı %3 yapıldı, damar yolu sağlandıktan sonra rocuronyum 0,6 mg/kg, remifentanil 1mcg/kg uygulandı. Tüm hastalarda indüksiyon sırasında TGA %80 O_2/Hava şeklinde ayarlandı. BİS 60 altına inip, yeterli kas gevşekliği sağlandığında uygun boyutta laringeal maske veya endotrakeal tüp yerleştirildi.

Tüm hastalarda analjezik olarak remifentanil infüzyon açıldı. Başlangıçta TGA akımı 4 l/dk. dan ayarlandı. Sevofluran vaporizatör %3, %50 O_2-Hava şeklinde ayarlandı. Mekanik ventilasyon sırasında; soluk sonu CO_2 oranı 30-40 mmHg, soluk hacmi 6-8 ml/kg olacak şekilde solunum hızı ayarlandı. EO_2 değeri %30'un üzerinde

olacak şekilde O_2/Hava oranı ayarlandı. Hastanın O_2 tüketimi aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\mathbf{VO_2 = [FiO_2 - FeO_2\ (\%)]\ x\ MV\ (DH)\ (L)\ x\ 10}$$ (Bk. Sayfa 11)

DAA grubunda TGA hızı anestezi cihazı üzerindeki ekonometreye göre ayarlandı ve yapılan her değişim kaydedildi. MAK 0,8 olduğunda, yeterli alveolar ve serebral konsantrasyon sağlandığı kabul edildi TGA sırası ile 2, 1, 0,5 litreye düşürüldü. TGA azaltma zamanları ayrıca kaydedildi. MAK'ın 0,8 olduğu süre kaydedilerek inhalasyon anestezisinin indüksiyon fazının tamamlandığı varsayıldı. Kontrol grubunda TGA 2 l/dk. olacak şekilde ayarlandı. İndüksiyon ve idame fazlarında toplam anestezik tüketimi anestezi cihazı içindeki yazılım sayesinde otomatik olarak hesaplandı ve kaydedildi.

Kan basıncı, kalp hızı, periferik O_2 satürasyonu, vücut sıcaklığı, inhale ekshale edilen gaz içindeki oksijen, karbondioksit, anestezik gaz miktarı ve TGA hızı, BİS değeri entübasyon sonrası ilk 20 dk.'da her 5 dk.'da bir kaydedildi, sonrasında 10 dk.da bir kayıt edildi. BİS değerleri 40-60 arasında tutulacak şekilde inhalasyon anesteziği vaporizatör ayarları yapıldı. Remifentanil infüzyonu dozu titre edildi. Gerektiğinde ek doz remifentanil ve rokuronyum uygulandı. Operasyon boyunca gelişebilecek bradikardi, taşikardi, aritmi, hipotansiyon, hipertansiyon gibi hemodinamik bozukluklar sebeplerine göre, rutin klinik protokollerimiz ile tedavi edildi ve kaydedildi.

Ameliyatı bitiminden 10 dk. önce, ekspirasyon valfi açılarak, anestetik ajan inhalasyonu kapatıldı. Cilt dikişine geçilince TGA akımı 4 l/dk.'ya çıkarılarak, hasta %80 O_2/Hava ile ventile edildi. Nöromüsküler bloğun geri dönüşü için; neostigmin 0,04 mg/kg ve atropin 0,02 mg/kg uygulandı. Hasta ekstübasyon için yeterli kas gücü sağladığında ekstübe edildi. Operasyon sonunda toplam tüketilen ve hasta tarafından alınan sevofluran miktarı anestezi cihazı içindeki yazılım sayesinde otomatik olarak hesaplandı ve kaydedildi.

Ghobrial ve Ghoneim [98] düşük akım anestezi uygulanan pediyatrik olgularda saatlik anestezik tüketimini 3.1 ± 1.3 ml olarak rapor etmişlerdir. Bu veriye dayanarak, anestezik gaz tüketiminde %20'lik farklılığı saptayabilmek için, %80 güçte ve %5 tip I hata olasılığı ile 70 olgu gerektiğini hesaplandı. İstatistik analiz için SPSS 21.0 bilgisayar programı kullanıldı. Verilerin dağılımının normalitesi Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Dağılımı normal olan ikili verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi, dağılımı normal olmayanlarda Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Ordinal verilerin analizi ki kare, ardışık verilerin analizi de ANOVA kullanılarak yapıldı. Korelasyon için Spearman korelasyon analizi uygulandı. $p<0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık olarak kabul edildi. Veriler ortalama ± standart sapma, ortalama ± %95 güven aralığı (GA), ortanca [en küçük-en büyük] ya da sayı (%) olarak gösterildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde elektif ameliyat olacak toplam 115 Çocuk dahil edildi. Çalışma kapsamına alınan hastaların özellikleri DAA uygulananlar ve uygulanmayanlar olarak gruplandırılarak Tablo-4'de gösterilmiştir. Bu özellikler açısından gruplar arası farklılık yoktu. Hastaların geçirdikleri operasyonlar tablo-5'de verilmiştir.

Tablo-4: Hastaların Demografik Özellikleri, Cerrahi ve Anestezi süreleri (Ort. ± SS)

Özellik	**Grup I (n=72)**	**Grup II (n=43)**	**p**
Boy (cm)	104.8 ± 20.8	92.4 ± 29.3	ns
Ağırlık (kilo)	18.8 ± 9.5	16.6 ± 11.5	ns
Yaş (yıl)	4.3 ± 3	3.4 ± 3.3	ns
Cinsiyet (K/E)	15/57	8/35	ns
ASA (I/II)	65/7	7/36	ns
Anestezi süresi (dk)	84.9 ± 41.9	67.3 ± 52.9	ns
Cerrahi süresi (dk)	64.4 ± 38.2	51.5 ± 50.6	ns

Tablo-5: Yapılan operasyonların gruplara göre dağılımı

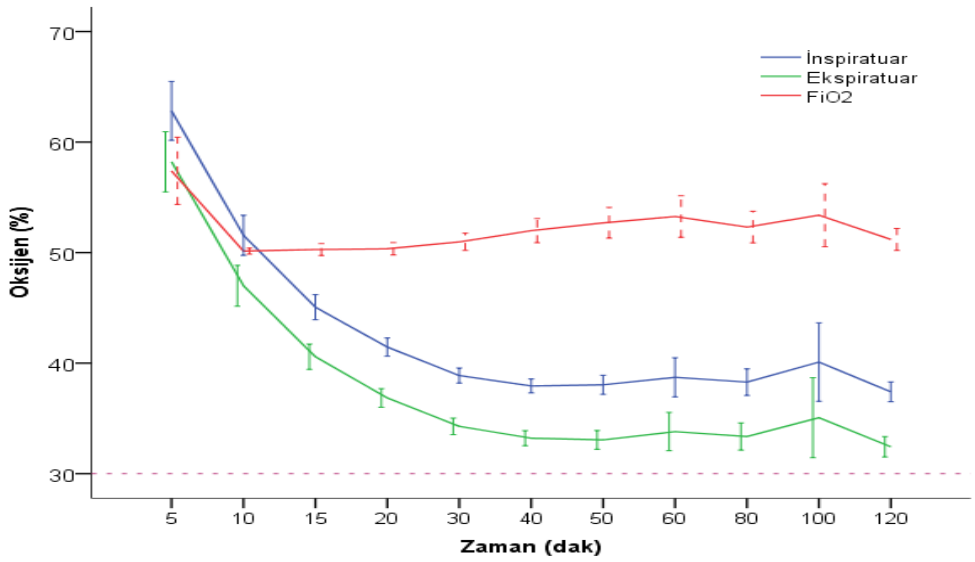
Operasyon	**Grup I (n=72)**	**Grup II (n=43)**
Sünnet	4	2
Üreteroneosistostomi	3	-
Laparotomi	10	1
İnguinal herni	9	8
Orşiopeksi	5	5
Hipospadias	20	9
Vajinoplasti	1	-
Varikoselektomi	1	1
Hidroselektomi	1	-
Orşiopeksi + sünnet	2	-
Hipospadias + orşiopeksi	1	1
Orşiopeksi + inguinal herni	1	-
İnguinal herni + sünnet	8	-
Hidroselektomi + sünnet	1	-
Meme kitle eksizyonu	1	-
Suprakondiler humerus kırığı	1	-
Mesane taşı kırma	1	-
Uterus didelfis	1	-
Pyeloplasti(UP darlık)	1	1
Double j katater çekilmesi	-	4
Umblikal herni	-	1
Splenektomi	-	1
Sistoskopi	-	5

Torakotomi	-	1
Özefagus balon dilatasyonu	-	1
Adenoidektomi + Özefagoskopi	-	1
Akciğer biyopsi	-	1
Toplam	72	43

Operasyon başlamadan önce anestezi makinesi sistem kaçak testinden geçirildi ve cihaz kaçağı 10.6 ± 2.3 [10-21] ml olarak saptandı.

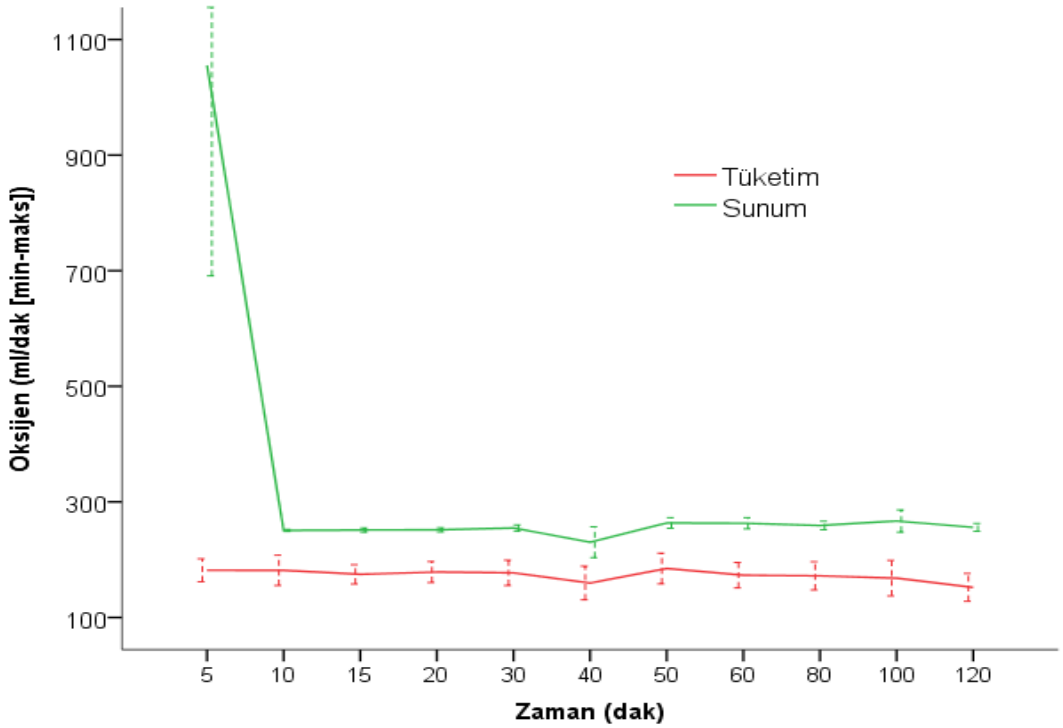
DAA uygulanan olguların grup içi analizi:

Düşük akımlı anestezi uygulamasına geçilmesiyle hem inspiratuar hem de ekspiratuar oksijen konsantrasyonları düşmeye başladı. Bu düşüş 10. dakikadan itibaren anlamlı düzeydeydi ($p < 0.0001$) ve yaklaşık 40. dakikada stabilize oldu. Bütün idame periyodu boyunca inspiratuar ve ekspiratuar oksijen düzeyleri arasındaki farklılık %4.7 ± 0.8 (%95 GA 3.6-5.9) idi ve bu iki değer arasındaki farklılık tüm zaman dilimlerinde anlamlı düzeyde idi ($p < 0.0001$) (Şekil-4). FiO_2 değeri ekspiratuar oksijen düzeyini %30'un altına düşürmeyecek şekilde ayarlandı. Tüm olgularda TGA'nın 0.5 L/dak düzeyine düşürüldüğü zaman olan 10. dakikadan itibaren inspiratuar ve ekspiratuar oksijen konsantrasyonları arasındaki fark artmaya başladı, 50. dakikada maksimuma ulaştı ve bu düzeyden sonra daha fazla artmayarak stabilize oldu.



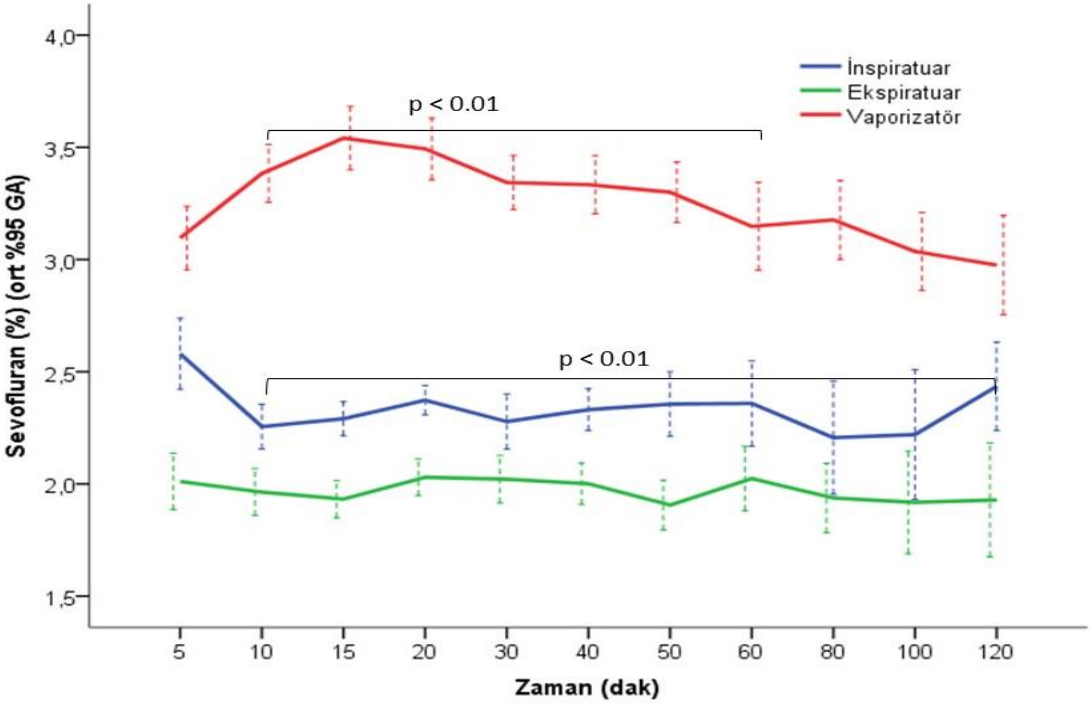
Şekil-4: Olguların inspire ettikleri oksijen fraksiyonu (FiO_2), inspiratuar ve ekspiratuar oksijen miktarlarının zamanla değişimi (ort ± %95 GA)

Şekil-5'de görüldüğü gibi TGA hızı ekonometreye göre ayarlandığında tüm zamanlarda oksijen sunumu oksijen tüketiminin hep üzerinde seyretti. DAA uygulanan hiçbir olguda ekspiratuar oksijen miktarı %30'un altına, SpO_2 değeri de %95'in altına düşmedi.



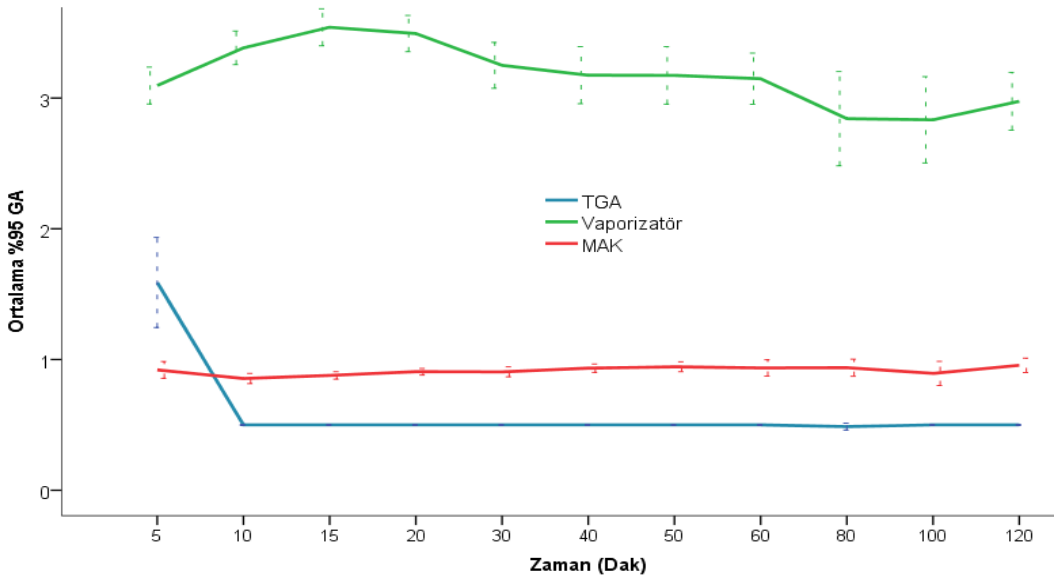
Şekil-5: DAA uygulanan olgularda oksijen sunum ve tüketiminin zamanla değişimi (ort ± [en az- en çok])

Şekil-6'da görüldüğü gibi yaklaşık %3 civarında açılan sevofluran vaporizatörü, yeterli alveolar konsantrasyonu sağlayabilmek için TGA'nın düşmesiyle daha yüksek konsantrasyonlara ayarlanmış ve bu artış 10. dakikadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzeye çıkmıştır ve 60. Dakikaya kadar ayarlanan değerler başlangıç değerinden yüksek olarak seyretmiştir ($p < 0.01$). Başlangıçta yaklaşık %2.5 düzeyinde olan inspiratuar sevofluran konsantrasyonu 10. dk.'da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüş ($p < 0.01$) ve başlangıç değerine göre olan bu düşüş vaka sonuna kadar stabil olarak devam etmiştir. Ekspiratuar sevofluran düzeyleri ise tüm zamanlarda stabil olarak seyretmiştir.



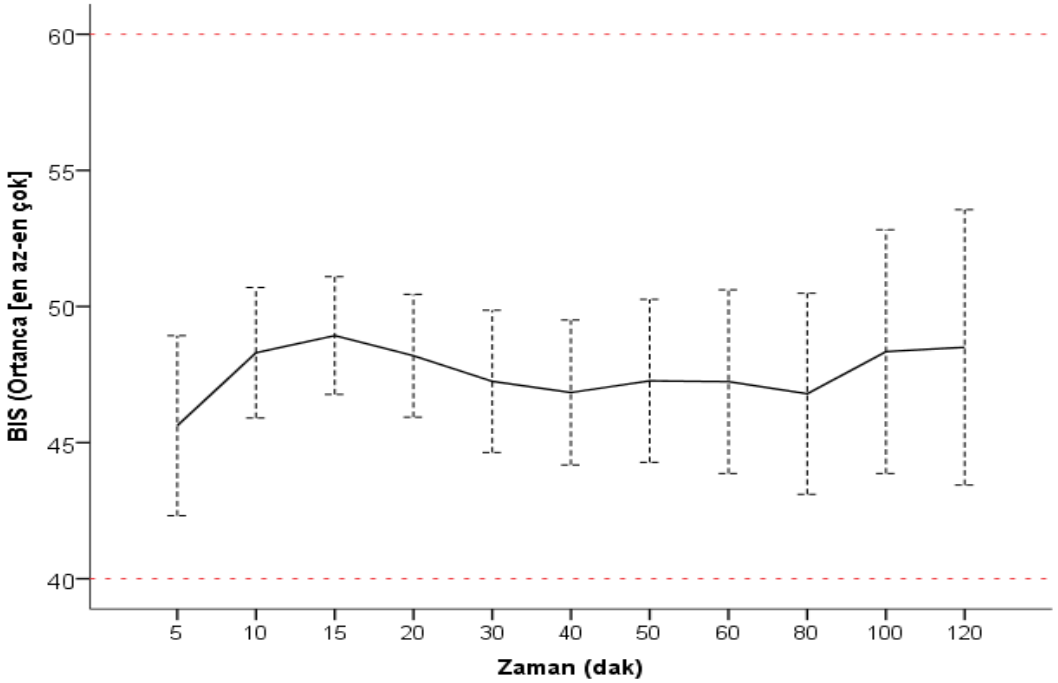
Şekil-6: Vaporizatörde ayarlanan ve inspiratuar, ekspiratuar sevofluran miktarları.

Olguların MAK değerleri anestezi süresi boyunca istenen aralıkta ve stabil olarak seyretti (Şekil-7).



Şekil-7: DAA uygulanan grupta Taze gaz akımı (TGA), Vaporizatörden ayarlanan değer ve minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değerlerinin zamanla değişimi.

Tüm olguların BİS değerleri bütün zamanlarda genel anestezi için uygun aralıkta stabil olarak seyretti (şekil-8).

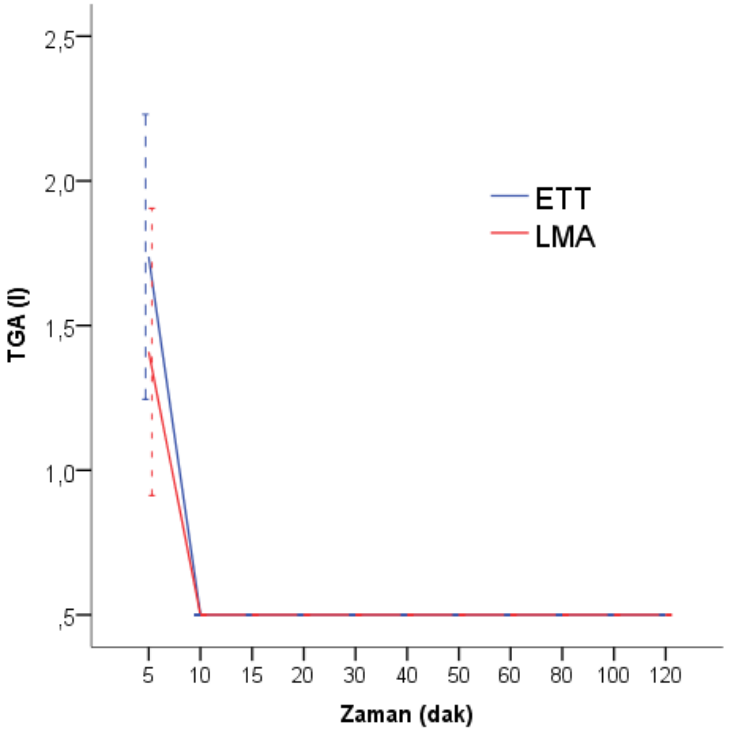


Şekil-8: Düşük akım anestezi uygulanan olguların bispektral endeks (BİS) değerleri.

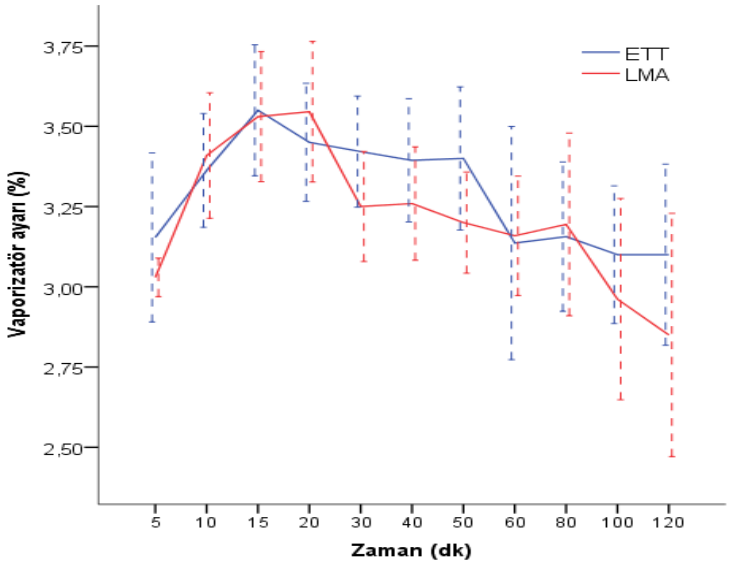
DAA uygulanan çocuklar entübasyon şekillerine göre LMA (n = 33) ve ETT (n = 39) kullanılanlar olarak iki gruba ayrıldıklarında, boy, ağırlık, yaş gibi özellikleri açısından farklılık olmadığı saptandı. ETT grubunda anestezi süresi, cerrahi süre, toplam sevofluran tüketimi ve alımı daha yüksekti (Tablo-6). Taze gaz akım ve vaporizatör ayarları açısından gruplar arası farklılık saptanamadı (Şekil-9 ve Şekil-10). LMA grubundaki bütün olgularda DAA uygulaması herhangi bir ekstra müdahaleye gerek kalmaksızın tamamlandı.

Tablo-6: LMA veya ETT kullanılanılan hastaların demografik özellikleri, anestesi süresi, cerrahi süresi ve toplam sevofluran tüketimi ve alımı.

Özellik	**LMA (n=33)**	**ETT (n=39)**	**p**
Boy (cm)	100.7 ± 18	108.3 ± 22.4	ns
Ağırlık (kilo)	16.9 ± 7.6	20.5 ± 10.6	ns
Yaş (yıl)	3.7 ± 2.5	4.7 ± 3.3	ns
Anestezi süresi (dk.)	69.7 ± 31.6	92 ± 30.5	0.003
Cerrahi süresi (dk.)	47.4 ± 27	68.5 ± 32.7	0.004
Sevofluran tüketimi (ml)	10.7 ± 3.8	13.1 ± 4	0.01
Sevofluran alımı (ml)	2.9 ± 1.3	4.2 ± 2	0.03
Alım/Tüketim (%)	%27	%32	ns



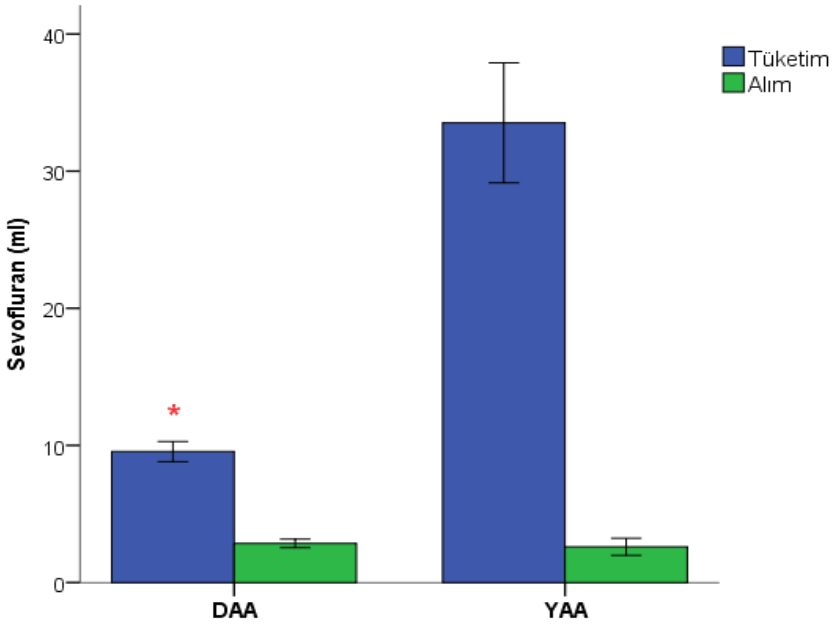
Şekil-9: Endotrakel tüp (ETT) ve laringeal maske (LMA) kullanılan olgularda taze gaz akımının (TGA) zamanla değişimi.



Şekil-10: Endotrakel tüp (ETT) ve laringeal maske (LMA) kullanılan olgularda vaporizatör ayarının zamanla değişimi (ort ± %95 GA).

DAA ve YAA uygulanan olguların gruplar arası analizi:

DAA ve YAA uygulanan olgularda saatlik sevofluran alım miktarları aynı iken saatlik ve toplam tüketim miktarları YAA uygulanan olgularda 3 kattan daha fazlaydı ($p < 0.0001$) (Şekil-11). DAA uygulanan grupta uygulanan sevofluranın %30'u hasta tarafından alınırken, YAA uygulanan olgularda bu oran %0.8 idi.



Şekil-11: Düşük akım anestezi (DAA) ve yüksek akım anestezi (YAA) uygulanan olgularda saatlik sevofluran tüketimi ve alımı (ort ± %95 GA). * gruplar arası farklılık ($p < 0.0001$).

Anestezi süresi 60 dakikadan daha kısa olan olgular seçildiğinde, olguların özellikleri ve sevofluran tüketim ve alımları Tablo-7'de gösterilmiştir. Anestezi süresi DAA grubunda daha uzundu ve sevofluran alımı DAA grubunda daha fazlaydı. Sevofluran tüketimi anlamlı şekilde YAA grubunda daha yüksekti.

Tablo-7: Anestezi süresi 60 dakikadan kısa olan olguların özellikleri, sevofluran tüketim ve alımları (Ort. ± SS)

Özellik	**DAA (n=25)**	**YAA (n=22)**	**p**
Boy (cm)	104.4 ± 16.4	96.4 ± 26.3	ns
Ağırlık (kilo)	18.8 ± 8.1	15.6 ± 10.1	ns
Yaş (yıl)	4.1 ± 2.4	3.6 ± 3.3	ns
Cinsiyet (K/E)	8/17	5/17	ns
Anestezi süresi (dk)	47.8 ± 8.1	37.2 ± 8.6	< 0.0001
Sevofluran tüketimi (ml)	9.7 ± 2.6	24.4 ± 10	< 0.0001
Sevofluran alımı (ml)	2.6 ± 1.2	1.6 ± 1.3	0.01
Alım/Tüketim (%)	%27	%0.7	< 0.0001

Anestezi süresi 60 dakikadan uzun olan olgular seçildiğinde, olguların özellikleri ve sevofluran tüketim ve alımları Tablo-8'de gösterilmiştir. Diğer parametreler açısından gruplar arası farklılık yokken sevofluran tüketimi anlamlı şekilde YAA grubunda daha yüksekti (p< 0.0001).

Tablo-8: Anestezi süresi 60 dakikadan uzun olan olguların özellikleri, sevofluran tüketim ve alımları (Ort. ± SS)

Özellik	**DAA (n=47)**	**YAA (n=21)**	**p**
Boy (cm)	105.1 ± 22.8	95.8 ± 31.4	ns
Ağırlık (kilo)	19.3 ± 10.2	18.1 ± 13.1	ns
Yaş (yıl)	4.5 ± 3.3	3.7 ± 3.4	ns
Cinsiyet (K/E)	7/40	3/18	ns
Anestezi süresi (dk)	100.2 ± 25.2	99.1 ± 61.3	ns
Sevofluran tüketimi (ml)	13.5 ± 4.1	40.7 ± 15.9	< 0.0001
Sevofluran alımı (ml)	4.2 ± 1.9	3.3 ± 2.1	ns
Alım/Tüketim (%)	%31	%0.8	< 0.0001

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bulgularımız TGA ekonometre önerisine göre ayarlandığında 1 saatten uzun süren olgularda daha belirgin olmak üzere, DAA uygulanan olgularda anlamlı gaz tasarrufu sağlandığını göstermektedir. Ayrıca, DAA uygulamısının pediyatrik olgularda LMA ile de yapılabileceğini göstermektedir.

Üçüncü nesil inhale anestezikler olan sevofluran ve desfluran, alveol ve etki yeri (beyin) konsantrasyonları arasında hızlı dengelenmeyi kolaylaştıran düşük kan ve düşük doku çözünürlüğüne sahiptir. Bu özellikleri bu ajanları düşük akış teknikleri için ideal bir hale getirir [12]. Düşük akımlı anestezideki sevofluranın kısa zaman sabiti, düşük doku erirliğine ve kısmen de ajan spesifik vaporizatorden yüksek çıkışına bağlıdır. Bu da düşük akımlı anestezi kullanılırken yeterli kısa zaman periyodunda istenilen anestezik seviyeye ulaşmayı sağlar [28]. Çalışmamızda DAA' ye geçme süresi 5±1,4 dakika olarak gerçekleşmiştir.

Karbondioksit absorbanları sevofloranı, potansiyel olarak nefrotoksik ve nörotoksik olan Bileşik A'ya indirger. Isıtılmış solunum devreleri yerleştirilmiş anestezi makineleriyle minimal akım sırasında Bileşik A'nın 60 ppm'lik tavan değerlere ulaştığı görülmüştür. Halbuki bu değer düşük akımlı anestezi uygulamasında nadir olarak 25 ppm'i aşar. Buna rağmen sevofluranın kullanıldığı düşük akım tekniklerinde ABD'de 1.0 l/dk.'lık akımdan daha düşük bir akımda ve saatte 2 MAK'ın üzerinde kullanılması önerilmez. Bu sevofluranı indirgemeyen kalsiyum hidroksit-laym gibi karbondioksit absorbanlarının kullanımıyla sınırlanabilir. Bununla birlikte Avrupa'da sevofluran bir akım kısıtlaması yapılmaksızın kullanılmaktadır. [28].

Işık ve ark. çocuklarda yaptıkları çalışmada düşük akımlı sevofluran ve desfluranın hemodinamik parametleri olumsuz etkilemediğini, hepatik ve renal fonksiyonu bozmadığını göstermişlerdir [4]. Her iki ajanın da pediatrik DAA uygulamısında kullanılabileceğini söylemişlerdir. Na Xing, Xin wei ve ark. [6] düşük doğum ağırlıklı infantlarda düşük akımlı sevofluran anestezisinin renal fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, DAA sevofluran anestezisinin renal fonksiyonları etkilemediğini göstermişlerdir. Cesur ve ark. hayvalarda uzun sureli, tekrarlayan anestezi uygulamaları sonucunda sevofluranın böbrekler açısından halotan

ve izoflurana benzer olduğunu gösternişlerdir [39]. Işık ve ark. çocuklarda yaptıkları çalışmada düşük akımlı sevofluran ve desfluranın hemodinamik parametleri olumsuz etkilemediğini, hepatik ve renal fonksiyonu bozmadığını göstermişlerdir [4]. Fukuda ve ark. 10 saatten uzun süren ortopedik cerrahi olgularda yaptıkları çalışma sonucunda, düşük akışlı sevofluran ile uzamış anestezinin, hepatorenal fonksiyon üzerinde, yüksek akışlı sevofluran ve düşük akış izofluran ile uzamış anesteziye benzer etkileri olduğunu söylemişlerdir [99]. Bilgi ve ark.solunum fonksiyonlarının ve ayrıca mukosiliyer klirensin, DAA ile YAA karşılaştırıldığında daha iyi korunduğunu göstermiştir [100].

Biz de olgularımızın çocuk olması, maske indüksiyonu için kullanılabilmesi ve diğer avantajları nedeniyle sevofluranı tercih ettik. Hiçbir hastada ek müdahaleye gerek kalmadan DAA'yı gerçekleştirdik.

Genel anestezi uygulaması sonucunda; uygulama ve solutma şeklinden ve süresinden bağımsız olarak akciğer fonksiyonları azalır. Alveolo-arteryel O_2 farkı ve intrapulmoner şantlar artarken, fonksiyonel rezidüel kapasite ve akciğer kompliyansında ise azalma görülür. TGA azaldıkça; solutma sistemi sistemi ile taze gaz arasındaki gaz bileşimi farkı artar. TGA azaldıkça dengelenme için geçen zaman uzar. Sistemden daha az uzaklaştırılır. Tüm bunlar nedeniyle DAA'nın riskleri gündeme gelir.

Anestezistlerin en büyük çekincelerinden biri DAA'da hastanın hipoksi yaşama korkusudur. Ancak birçok çalışmada ve bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi hipoksi riski DAA'da YAA'ya göre bir artış göstermemektedir. Baum ve ark. tarafından hipokseminin güvenli bir şekilde önlenebilmesi ve yeterli O_2 desteğinin sürekli sağlanabilmesi için inspiryum havasında O_2 konsantrasyonunun en az %30 olması gerektiğini söylemişlerdir. TGA azaltıldığında bu O_2 konsantrasyonu sağlamak için taze gaz bileşimindeki O_2 oranının artırılması gereklidir [11].

DAA sırasında inspire edilen O_2 ile taze gaz içindeki O_2 konsatrasyonu arasında belirgin fark olabilir. TGA azaldıkça ve geri solunan gaz karışım miktarı arttıkça inspire edilen parsiyel O_2 konsantrasyonu düşer. Baum ve ark. güvenli değerler için taze gaz içindeki O_2 konsantrasyonu en az %50 olması gerektiğini söylemişlerdir. Ortak Avrupa standardı olan EN 740 kapsamında havayolu basıncı,

ekspire edilen gaz hacmi, karbondioksit konsantrasyonu ve oksijen satürasyon değerlerinin sürekli izlenmesi zorunludur [1, 24].

Çalışmamızda bu önerilere uygun olarak FiO_2 değeri %50 olarak başlandı ve ekspiratuar oksijen düzeyi %30'un altına düşürmeyecek şekilde ayarlandı. Tüm olgularda TGA'nın 0.5 l/dk. düzeyine düşürüldüğü zaman olan 10. dakikadan itibaren inspiratuar ve ekspiratuar oksijen konsantrasyonları arasındaki fark artmaya başladı, 50. dakikada maksimuma ulaştı ve bu düzeyden sonra daha fazla artmayarak stabilize oldu. Düşük akımlı anestezi uygulamasına geçilmesiyle hem inspiratuar hem de ekspiratuar oksijen konsantrasyonları düşmeye başladı. Bu düşüş 10. dakikadan itibaren anlamlı düzeydeydi ($p < 0.0001$) ve yaklaşık 40. dakikada stabilize oldu. Bütün idame periyodu boyunca inspiratuar ve ekspiratuar oksijen düzeyleri arasındaki farklılık %4.7±0.8 (%95 GA 3.6-5.9) idi ve bu iki değer arasındaki farklılık tüm zaman dilimlerinde anlamlı düzeyde idi ($p < 0.0001$).

Kızıltepe ve ark. %50 O_2/Hava kullanarak yaptıkları düşük akım uygulamasında inspire ve ekspire edilen O_2 konsantrasyonunda önemsiz azalmalar olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak bu azalmanın %30'un altına inmediğini ve arter kan gazı analizinde hipoksi bulgularına rastlamadıklarını belirtmişlerdir [101]. Bizim de çalışmamızda hiçbir olguda SpO_2 değeri %97'nin, EO_2 değeri %30'un altına düşmedi ve $FiCO_2$ düzeyi sıfırın üzerine çıkmadı.

Çalışmamızda başlangıçta yaklaşık %3 civarında açılan sevofluran vaporizatörü, yeterli alveolar konsantrasyonu sağlayabilmek için TGA'nın düşmesiyle daha yüksek konsantrasyonlara ayarlanmış ve bu artış 10. dakikadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzeye çıkmıştır ve 60. Dakikaya kadar ayarlanan değerler başlangıç değerinden yüksek olarak seyretmiştir ($p < 0.01$). Başlangıçta yaklaşık %2.5 düzeyinde olan inspiratuar sevofluran konsantrasyonu 10. Dakikada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüş ($p < 0.01$) ve başlangıç değerine göre olan bu düşüş vaka sonuna kadar stabil olarak devam etmiştir. Ekspiratuar sevofluran düzeyleri ise tüm zamanlarda stabil olarak seyretmiştir.

Klinik ve nörofizyolojik araştırmalara göre %60 azot protoksitin eksikliğinden doğan anestezik etki 0.2-0.25 MAK'dan fazla olmayacak şekilde volatil anestezik ajan artışı ile karşılanabilir [50]. Baum'a göre, N_2O yokluğunda ortaya çıkan hipnotik etki

kaybı inhalasyon ajan konsantrasyonunun 1 MAK degerine yükseltilmesi (sevofluran için %2.2 ekspiryum değeri) ile analjezik kaybı da ek narkotik intravenöz dozları sayesinde karşılanabilir. Eger ve Von Tramer, N_2O'nun kullanımından vazgeçmenin operasyon sırasında farkında olma riskini artırabileceğini ileri sürerken [50, 51], Baum N_2O kullanmadan uyguladığı 2700'den fazla inhalasyon anestezisinde hiçbir olguda farkında olma bildirmemiştir. Klinik deneyimler; azotprotoksitsiz inhalasyon anestezisinin kolayca uygulanabildiğini, ekonomik ve ekolojik açıdan da üstün olduğunu göstermektedir [49]. Baum ve ark. N_2O'nun taşıyıcı gaz olarak rutin olarak kullanılmamasını, tıbbi hava ve oksijen karışımının altın standart olarak kabul edilmesini belirtmişlerdir [16].

Tomatır ve ark. [102] sabit end tidal anestezik konsantrasyonunu koruyabilmek için, taze gaz akımı düşürüldükçe vaporizator ayarlarının daha yüksek tutulmasını önermişlerdir. Honemann ve ark. [1] DAA'da 0.8 MAK'lık bir ekspiratuar anestetik madde konsantrasyonun ancak enfluranın taze gaz konsantrasyonu %2.5'e, sevofluran'ın %3.5'e yükseltildiğinde ve desfluran'ın başlangıç ayarının %1 üzerinde arttırılması durumunda sürdürülebilir olduğunu belirtmişlerdir. Bizde çalışmamızda sevofluran için benzer vaporizatör ayarlarının gerektiğini gördük.

Operasyon boyunca soluk sonu anestezik ajan konsantrasyonunun 0.7 MAK üzerinde olması uyanıklık ve hatırlama riskinden kaçınmamızı sağlar. Avidan ve ark. çalışmalarında uyanıklığından şüphe edilen hasta grubunda soluk sonu anestezik ajan monitörizasyonu yapılmasını önermektedirler [103]. Bratwall ve ark. tarafından güvenli anestezi derinliğinin sağlanmasında soluk sonu anestezik ajan konsantrasyonunun 0,7-1,3 MAK aralığında olması önerilmiştir [12]. Bizimde çalışmamızda MAK düzeyi bu aralıkta ve Baum'un azotprotoksiz kullanımda önerdiği 1 MAK düzeyinde gerçekleşmiştir [49]. Ayrıca anestezi derinliği BİS monitorizasyonu ile desteklenmiştir.

BİS anestezik ilaçların EEG (elektroensefalografi) üzerindeki supresyonunu değerlendiren bir ölçme yöntemidir. BIS kontrollü anestezide hedef değerler 40-60'dır ve (BİS Quatro Sensor, Covidien) [104]. Çalışmamızda tüm olguların BİS değerleri bütün zamanlarda genel anestezi için uygun aralıkta (40-55) stabil olarak seyretti.

Anestezi indüksiyon sonrası değerleri ile idame dönemindeki değerler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Gönüllü çalışmaları gösteriyor ki BİS anestezik ilaçlar tarafından başlatılan hipnozun derinliğini anlayabilmek açısından değerlidir. BİS'in rutin kullanıma girmesi ile ekonomik ve klinik fayda sağlanmıştır [105]. BİS kontrollü anestezi ile anestezi derinliği yakından kontrol edilir ve intraoperatif uyanıklık riski en aza indirilir. BİS kullanımı ile beraberinde soluk sonu anestezik gaz konsantrasyonu 0,7- 1,3 MAK aralığında tutmanın intraoperatif uyanıklıktan korunmak için etkin olduğu gösterilmiştir. Punjasawadwong Y. ve ark. yayınladıkları derlemede BİS ile soluk sonu anestezik gaz konsantrasyonu arasında uyanıklık riskinden kaçınmada eşdeğerlilik olabileceğini ama henüz kanıtların yetersiz olduğunu söylemektedir [104].

Çalışmalarda kullanılan farklı opioidlerin BİS üzerine etkileri de farklılık göstermektedir. Wuesten ve ark. propofol anestezisine alfentanil ilave etmişler. Sonuçta bazal BİS değerlerinin etkilenmediğini, ağrılı uyaranla olan BİS yükselişini baskılanmadığını bildirmişlerdir. Yüksek doz alfentanil ile BİS'de minimal düşüş sağlarken remifentanil ile BİS'de doza bağımlı bir düşüş olduğununu göstermişlerdir. [93]. Ferreria ve ark. bolus doz verilen remifentanilin entübasyon ve cerrahi uyarandan bağımsız olarak BİS değerini düşürdüğünü bildirmektedir [106]. Çalışmamızda BİS değerleri referans aralığı olan 40-60 arasında izlenmiştir.

Negarpar ve ark. kontrollü ventilasyon altında LMA kullanarak düşük akım isofluran ve düşük akım sevofluranı hemodinamik parametreler açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, herhangi bir farklılık sapatamamışlar. Kısa sürecek ve hızlı derlenme gereken olgularda LMA'nın düşük akımda kullanılabilceğini belirtmişlerdir [107]. El-Seify ve ark LMA'nın, 1 L/ dk'lık düşük taze gaz akışı altında kontrollü havalandırma sırasında hava geçirmez bir sızdırmazlık sağlamada etkili ve emniyetli olduğunu ve ayrıca LMA'nın , kaf basıncı optimize edilmiş ETT'ye göre postoperatif dönemde daha az öksürük ve boğaz ağrısı oluşturdunu göstermişlerdir [108]. Honemann ve ark. [109] LMA'yı, minimal akım anestezi altında nispeten uzun operasyonlarda ETT ile karşılaştırmış. LMA'lı hastalarının %15.4'ünde taze gaz akışında geçici artış ile düzeltilebilir olduğu başlangıç hava yolu kaçağı geliştiğini göstermişlerdir. El-Seify ise sadece %6.9'unda bu durumu yaşadığını bildirmişlerdir.

[108]. Biz ise çalışmamızda herhangi bir kaçak tespit etmedik. Burdaki farklılıkların sebebi olarak; Honemann'ın minimal akım uygulaması nedeni ile El-Seify'e göre daha düşük akım kullanması, bizimde çocuklarda çalışmamız nedeni ile daha az tidal volüme ihtiyaç duymamız olarak düşünmekteyiz.

Engelhardt ve ark. da [110] çocuklarda düşük akım anestezide LMA , kaflı ETT ve kafsız ETT'yi karşılaştırdıkları çalışmada LMA'nın kaflı tüpe bir alternatif olabileceğini, ancak kafsız tüpleri tutarlı bir şekilde düşük akımda kullanmanın ise yeterli olamayacağını belirtmişlerdir. Yine Peirovifar ve ark. düşük akışlı kontrollü anestezide LMA'nın ETT ile karşılaştırıldığında, daha düşük postoperatif komplikasyon insidansı ile güvenli bir alternatif olarak kullanılabileceğini göstermiştir [111]. Bizde çalışmamızda DAA uygulanan çocukları, entübasyon şekillerine göre LMA (n = 33) ve ETT (n = 39) kullanılanlar olarak iki gruba ayırdığımızda, boy, ağırlık, yaş gibi özellikleri açısından farklılık saptamadık. ETT grubunda anestezi süresi, cerrahi süre, toplam sevofluran tüketimi ve alımını daha yüksek bulduk. Bu yüksekliğin daha uzun sürecek vakalarda ETT tercih edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Taze gaz akım ve vaporizatör ayarları açısından ise gruplar arası farklılık saptanamadı. LMA grubundaki bütün olgularda DAA uygulaması herhangi bir ekstra müdahaleye gerek kalmaksızın tamamlandı. Bu da bize LMA'ın diğer çalışmalarda kanıtlandığı gibi çocuklarda da DAA'da güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmalar ve bizim çalışmamız düşük akışlı sevofluran'ın, özellikle kısa çalışma süreleri gereken, daha hızlı toparlanmaya ihtiyaç duyan hastalarda, güvenli bir anestetik olduğunu göstermektedir. LMA'nın etkinliği ve güvenliği kavramlarını desteklemektedir.

DAA uygulaması ile inhalasyon ajanlarının tüketimini yaklaşık %65 azaltmak olasıdır. Anestezi süresine, seçilen ajanın fiyatına ve akım miktarındaki azalmaya bağlı bu azalış sağlanabilir [10, 12, 24, 26]. Namiki ve ark. ise pediyatrik anestezide sevofluran tüketimini %86 oranında azaltmışlardır [27]. Bizde çalışmamızda ekonometre kullanarak %70 tasarruf elde etmiş olduk. DAA ve YAA uygulanan olgularda saatlik sevofluran alım miktarlarını aynı, saatlik ve toplam tüketim miktarlarını ise YAA uygulanan olgularda 3 kattan daha fazla tespit ettik ($p < 0.0001$)

(Şekil-10). DAA uygulanan grupta uygulanan sevofluranın %30'u hasta tarafından alınırken, YAA uygulanan olgularda bu oranın %0.8 olduğunu gösterdik.

Baum ve ark.[49] hastanelerinde 1 yıl boyunca azot protoksit kullanmamalarının ardından uyguladıkları düşük akımlı anestezi maliyetlerini hesaplamışlar. Artan opioid ve anestezik tüketiminin ekonomik yükünün hastane genelinde azot protoksit kullanılmamasıyla sağlanan karla dengelendiğini bildirmişlerdir. Baum, yaklaşık iki saat sürekli minimal akımlı anestezi uygulanmasında, azotprotoksitli uygulamaya gore, kullanılmayanda volatil anestezik tüketimindeki artıştan kaynaklanan ek maliyetinin 1.5-2.6 Euro kadar olacağını bildirmiştir. Lindqvist ve Jakobsson [112], 1 l/dk. ve 0.3 l/dk. taze gaz akışı ile sevofluran tüketiminde, sırasıyla, 0.26 ml/dk.'dan 0.17 ml/dk.'ya bir azalma buldu. Çalışmamızda biz 0,5 l/dk.'lık akım ile sevofluran tüketimini 0,14 ml/dk. olarak tespit ettik.

Anestezi maliyeti, ameliyatla ilişkili toplam masrafların yalnızca küçük bir bölümünü oluştursa da, anestetik ilaç harcamaları gittikçe artan oranda maliyet azaltma çabalarının odağı haline gelmiştir. Birçok çalışmada, inhalasyon anestezisinin maliyet-etkinliği ve düşük ilaç maliyetleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlaçla ilgili maliyetlerin, özellikle ilaç atığını da hesaba kattığında intravenöz tekniklerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gösterilmiştir [113, 114].

Düşük akışlı anestezi, inhalasyon anestezi sırasında uçucu madde tüketimini azaltmanın basit bir yöntemidir. Toplam maliyet açısından BİS elektorudu, opioid ajan ve infüzyon setleri kullanımı, yaptığımız tasarrufu ortadan kaldırmış olsa da ekolojik dengeye katkı, ameliyathane ortamında atık gaz oranının azaltılması, hasta konforu açısından DAA nin uygun hastalarda kullanılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Anestezi süresi 60 dakikadan daha kısa olan olgular DAA ve YAA olarak karşılaştırıldığında, sevofluran tüketimi anlamlı şekilde YAA grubunda daha yüksekti. Anestezi süresi 60 dakikadan uzun olan olgular seçildiğinde, olguların özellikleri ve diğer parametreler açısından gruplar arası farklılık yokken sevofluran tüketimi anlamlı şekilde YAA grubunda daha yüksekti.

Ryu ve ark. yaptıkları çalışmada düşük taze gaz akışı politikasının uygulanmasından beş hafta önce ve 15 hafta sonra, elektronik sağlık kayıtları veritabanından sevofluran " anestezi saatlerini " elde ettiler. Uygulamanı ardından ilk beş hafta içinde, sevofluran başına bir saatlik anestezi saatleri nin %73.7 arttığını (her şişede 17.4 saat) gösterdiler. Takip eden iki ardışık beş haftalık periyotlarda, sevofluran başına şişe başına anestezi saatlerinin sırasıyla %16.5 ve %30.1 arttığını, DAA uygulamasından sonraki 15 hafta boyunca, sevofluran başına bir saatlik anestezi saatlerinin %38.3 arttığını (şişe başına 13.9 saat) bildirmişlerdir. Kısa prosedürler sırasında taze gaz akışını 1 l/dk.'ya düşürmenin de benzer yararlı etkiler gösterdiğini göstermişlerdir [115]. Çalışmamızda DAA grubunu zamansal olarak karşılaştırdığımızda; gaz tüketimini azaltmak açısından 60dk.'dan kısa süren olgularda da DAA anestezi uygulamak avantajlı ve etkin görünmektedir.

DAA hala anestezi uygulayıcılarının bilgi ve pratik eksikliği nedeniyle gerektiği popülerliliğe ulaşmamıştır. Laws ve ark. [116] bu konuda yardımcı olan gerçek zamanlı tüketim-alımı gösteren yazılım ile çalışmalarında çok basit bir şekilde akımı azaltıp, anestezik gaz tasarrufu sağlamışlardır. Çalışmalarında bir standart oluşturmadan sadece tüketim-alım oranının takibi ile anestezi uygulayanlar teşvik edilmiş ve toplamda %40 yakın genel tasarruf sağlanmışlardır. Biz de çalışmamızda benzer bir yazılım olan ekonometreden çocuklarda faydalanmayı amaçladık ve çok basit bir şekilde gaz yetersizliğine yönelik endişemizi ortadan kaldırdığını gördük. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda sadece sevofluran kullanıldı. Diğer inhalasyon anestezikleri ve N_2O kullanıldığında ekonometrenin etkililiği ve güvenirliliği pediyatrik olgularda araştırılmalıdır. Olgu seçimlerimiz randomize değildi. Bu konuda yapılacak daha yüksek hacimli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Pediyatrik olgularda alveolar gaz örneklenmesi mümkün olduğunca alveola yakın bölgelerden yapılması gerekir. Fakat bizim sistemizin yapısı gereği örnekleme Y-parçasından yapılmıştır.

Modern anestezi makineleri, kullanan üçüncü nesil inhale anestezikler birlikte düşük akım anestezide güvenli bir anestezi uygulamasını kolaylaştırmayı sağlar. Ekonometre önerilerine uyulduğunda; pediyatrik olgularda da hipoksemi riski olmadan uygun vaporizatör ayarları ile yeterli anestezi derinliği sağlanabilir. Bir

saaten uzun süren olgularda çok daha belirgin olmak üzere 1 saaten kısa süren olgularda da DAA anlamlı anestezik gaz tasarrufuna neden olmaktadır. Bulgularımız DAA ugulamasının LMA ile de güvenle yapılabileceğini göstermektedir. TGA 0.5 l/dk. değerine düşürüldüğünde %50 civarında inspiratuar oksijen hipoksik gaz karışımı riskinden korurken, %3'ün biraz üzerindeki sevofluran vaporizatör ayarı ile de yeterli anestezi derinliği idame ettirilebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Honemann, C., O. Hagemann, and D. Doll, *Inhalational anaesthesia with low fresh gas flow.* Indian J Anaesth, 2013. **57**(4): p. 345-50.
2. Nunn, G., *Low-flow anaesthesia.* Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, 2008. **8**(1): p. 1-4.
3. Hanci, V., et al., *Effect of low-flow anesthesia education on knowledge, attitude and behavior of the anesthesia team.* Kaohsiung J Med Sci, 2010. **26**(8): p. 415-21.
4. Isik, Y., et al., *Low flow desflurane and sevoflurane anaesthesia in children.* Eur J Anaesthesiol, 2006. **23**(1): p. 60-4.
5. Perkins, R. and G. Meakin, *Economics of low-flow anaesthesia in children.* Anaesthesia, 1996. **51**(12): p. 1089-1092.
6. Xing, N., et al., *Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function in low birth weight infants.* BMC Anesthesiol, 2015. **15**: p. 6.
7. Schober, P. and S.A. Loer, *Closed system anaesthesia--historical aspects and recent developments.* Eur J Anaesthesiol, 2006. **23**(11): p. 914-20.
8. Baum, J., *Düsük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezide kuram ve uygulama. (Çev.Ed: Tomatır E)* 2002: Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. s.20-35.
9. Baum, J., *Düsük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezide kuram ve uygulama. (Çev.Ed: Tomatır E)* 2002: Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. s.1-17.
10. Baxter, A.D., *Low and minimal flow inhalational anaesthesia.* Can J Anaesth, 1997. **44**(6): p. 643-52; quiz 652-3.
11. Baum, J., *Düsük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezide kuram ve uygulama. (Çev.Ed: Tomatır E)* 2002: Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. s.38-53.
12. Brattwall, M., et al., *Brief review: theory and practice of minimal fresh gas flow anesthesia.* Can J Anaesth, 2012. **59**(8): p. 785-97.
13. Marshall, B.E. and M.Q. Wyche, Jr., *Hypoxemia during and after anesthesia.* Anesthesiology, 1972. **37**(2): p. 178-209.
14. Baum, J., *Clinical applications of low flow and closed circuit anesthesia.* Acta Anaesthesiol Belg, 1990. **41**(3): p. 239-47.
15. John F. Butterworth, David C. Mackey, and J.D. Wasnick, *Klinik farmakoloji*, in *Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji 5. baskı*. McGraw-Hill, 2015. p. 143-222.
16. Baum, J.A., *The carrier gas in anaesthesia: nitrous oxide/oxygen, medical air/oxygen and pure oxygen.* Curr Opin Anaesthesiol, 2004. **17**(6): p. 513-6.
17. Lin, C. and J. Mostert, *Inspired O2 and N2O concentrations in essentially closed circuits.* Anaesthesist 26: 514-517, 1997.
18. Eger EI, *Complexities overlooked: things may not be what the seem.* Anesth Analg 84:239-240, 1997.
19. Barton, F. and J.F. Nunn, *Totally closed circuit nitrous oxide/oxygen anaesthesia.* Br J Anaesth, 1975. **47**(3): p. 350-7.
20. Bozkurt, P., et al., *N2O-free low-flow anesthesia technique for children.* Acta Anaesthesiol Scand, 2005. **49**(9): p. 1330-3.
21. Baum, J., *Düsük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezide kuram ve uygulama. (Çev.Ed: Tomatır E)* 2002: Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. s. 71-87.
22. Baum, J., *Düsük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezide kuram ve uygulama. (Çev.Ed: Tomatır E)* 2002: Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. s.54-70.
23. Odin, I. and P. Feiss, *Low flow and economics of inhalational anaesthesia.* Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2005. **19**(3): p. 399-413.
24. Baum, J., *Düsük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezide kuram ve uygulama. (Çev.Ed: Tomatır E)* 2002: Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. s. 88-110.

25. Baum, J., *Low Flow Anaesthesia: the theory and practice of low flow,minimal flow and closed circuit system anaesthesia.* . 2nd ed. 2001.
26. Suttner S, B.J., *Low-flow anaesthesia. Does it have potential pharmacoeconomic consequences?* Pharmacoeconomics ;17(6):585-90., 2000.
27. Igarashi, M., et al., *Clinical evaluation of low-flow sevoflurane anaesthesia for paediatric patients.* Acta Anaesthesiol Scand, 1999. **43**(1): p. 19-23.
28. Baum, J., *Düsük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezide kuram ve uygulama. (Çev.Ed: Tomatır E)* 2002: Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. s.221-265.
29. Keller, K.A., et al., *Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, Compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats.* Anesthesiology, 1995. **83**(6): p. 1220-32.
30. Baum, J., *Düsük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezide kuram ve uygulama. (Çev.Ed: Tomatır E)* 2002: Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. s.189-219.
31. Luttropp, H.H. and A. Johansson, *Soda lime temperatures during low-flow sevoflurane anaesthesia and differences in dead-space.* Acta Anaesthesiol Scand, 2002. **46**(5): p. 500-5.
32. Di Filippo, A., et al., *Sevoflurane low-flow anaesthesia: best strategy to reduce Compound A concentration.* Acta Anaesthesiol Scand, 2002. **46**(8): p. 1017-20.
33. Neumann, M.A., et al., *The elimination of sodium and potassium hydroxides from desiccated soda lime diminishes degradation of desflurane to carbon monoxide and sevoflurane to compound A but does not compromise carbon dioxide absorption.* Anesth Analg, 1999. **89**(3): p. 768-73.
34. Keijzer, C., R.S. Perez, and J.J. de Lange, *Compound A and carbon monoxide production from sevoflurane and seven different types of carbon dioxide absorbent in a patient model.* Acta Anaesthesiol Scand, 2007. **51**(1): p. 31-7.
35. Kobayashi, S., et al., *Compound A concentration in the circle absorber system during low-flow sevoflurane anesthesia: comparison of Dragersorb Free, Amsorb, and Sodasorb II.* J Clin Anesth, 2003. **15**(1): p. 33-7.
36. Marini, F., et al., *Compound A, formaldehyde and methanol concentrations during low-flow sevoflurane anaesthesia: comparison of three carbon dioxide absorbers.* Acta Anaesthesiol Scand, 2007. **51**(5): p. 625-32.
37. Ceylan A, K.P., Kabalak A, Aksu C, Baydar M, Göğüş N, *Düşük akım desfluran ve sevofluran anestezisinde karboksihemoglobin, hemodinami ve uyanma kriterlerinin karşılaştırılması.* . Gülhane Tıp Dergisi 46: 291 – 297, 2004.
38. Yıldırım A, G.H., Toprak GÇ, Kılıç R, Yaşar MA, *İzofluran, Desfluran ve Sevofluran ile Uygulanan Düşük Akımlı Anestezinin, Anestezi Kalitesi ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması.* Fırat Tıp Dergisi 11: 170-174, 2006.
39. Cesur M., Y.M.S., Erdoğan F, *Halotan, isofluran ve sevofluranın böbrek üzerine etkilerinin tavsanlarda karşılaştırılması.* Türk Anest Rean Cem Mecmuası 29:150-154, 2001.
40. Higuchi, H., et al., *Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity.* Anesthesiology, 1998. **89**(2): p. 307-22.
41. Mazze, R.I., et al., *The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients.* Anesth Analg, 2000. **90**(3): p. 683-8.
42. Ebert, T.J. and S.R. Arain, *Renal responses to low-flow desflurane, sevoflurane, and propofol in patients.* Anesthesiology, 2000. **93**(6): p. 1401-6.

43. Kharasch, E.D., et al., *Long-Duration Low-Flow Sevoflurane and Isoflurane Effects on Postoperative Renal and Hepatic Function.* Anesthesia & Analgesia, 2001. **93**(6): p. 1511-1520.
44. Obata, R., et al., *The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function.* Anesth Analg, 2000. **91**(5): p. 1262-8.
45. Conzen, P.F., et al., *Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency.* Anesthesiology, 2002. **97**(3): p. 578-84.
46. Higuchi, H., et al., *The effects of low-flow sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal function in patients with stable moderate renal insufficiency.* Anesth Analg, 2001. **92**(3): p. 650-5.
47. GH., M., *Low-flow anaesthesia in infants and children. .* British Journal of Anaesthesia. , 1999 Jul;83(1):50-57.
48. Sprigge, J.S., *Sir Humphry Davy; his researches in respiratory physiology and his debt to Antoine Lavoisier.* Anaesthesia, 2002. **57**(4): p. 357-364.
49. Baum, J., *Düsük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezide kuram ve uygulama. (Çev.Ed: Tomatır E)*. 2002: Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. s.269-279.
50. Eger, E.I.I., et al., *Clinical Pharmacology of Nitrous Oxide: An Argument for Its Continued Use.* Anesthesia & Analgesia, 1990. **71**(6): p. 575-585.
51. Tramer, M., A. Moore, and H. McQuay, *Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials.* Br J Anaesth, 1996. **76**(2): p. 186-93.
52. Scheinin, B., L. Lindgren, and T.M. Scheinin, *Peroperative nitrous oxide delays bowel function after colonic surgery.* Br J Anaesth, 1990. **64**(2): p. 154-8.
53. Watts A, L.S., Lee D, Gelb AW., *Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity after induction of hypocapnia.* J Neeurosurg Anaesthesiol 10: 142-145, 1998.
54. Hohner, P. and S. Reiz, *Nitrous oxide and the cardiovascular system.* Acta Anaesthesiol Scand, 1994. **38**(8): p. 763-6.
55. Bengston JP, Sonander H, and S. O., *Comparison of costs of different anaesthetic techniques. .* Acta Anesthesiol Scand 32: 33-35, 1988.
56. Brown, B., Jr., *Sevoflurane: introduction and overview.* Anesth Analg, 1995. **81**(6 Suppl): p. S1-3.
57. De Hert, S. and A. Moerman, *Sevoflurane.* F1000Research, 2015. **4**(F1000 Faculty Rev): p. 626.
58. baxterhealthcare, *sevoflurane product information*. 2014, baxter. p. p. 1-18.
59. Patel S. and Goa K.L., *Sevoflurane, A Review Of Its Pharmacodynamic And Pharmacokinetic Properties And Its Clinical Use In General Anaesthesia.* Drugs ; 51: 658-700, 1996.
60. Lerman, J., *Inhalational anesthetics.* Paediatr Anaesth, 2004. **14**(5): p. 380-3.
61. Behne, M., H.J. Wilke, and S. Harder, *Clinical pharmacokinetics of sevoflurane.* Clin Pharmacokinet, 1999. **36**(1): p. 13-26.
62. Delgado-Herrera, L., R.D. Ostroff, and S.A. Rogers, *Sevoflurance: approaching the ideal inhalational anesthetic. a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review.* CNS Drug Rev, 2001. **7**(1): p. 48-120.
63. David E. Longnecker, D.L.B., Mark F. Newman, Warren M. Zapol, *Managing Anesthesia Care*, in *Anesthesiology, Second Edition*, David E. Longnecker, Editor. 2012, Mc-graw hill. p. 390-1274.
64. Ronald D and Miller P, *Cerebral Physiology and the Effects of Anesthetic Drugs*, in *Miller's Anesthesia 8th edition*. 2015., Elsevier Churchil Livingstone: New-York. p. 387-422.

65. pharma, R.m., *Midazolamın farmasotik özellikleri*. 2009.
66. http://www.drugs.com/pro/propofol.html.
67. pharma, R.m., *Propofolün farmakolojik özellikleri*. 2009.
68. Mycek M., Harvey R., and C. P., *Lippincott‟s İllustrated Reviews.* s.117-118.
69. Hughes, Michael A., M.B.C.B.Peter S.A. Glass, and P.D.James R. Jacobs, *Context-sensitive Half-time in MulticompartmentPharmacokinetic Models for Intravenous Anesthetic Drugs.* Anesthesiology, 1992. **76**(3): p. 334-341.
70. Servin, F.S., *Remifentanil: an update.* Current Opinion in Anesthesiology, 2003. **16**(4): p. 367-372.
71. Smith, M.A. and M. Morgan, *Remifentanil.* Anaesthesia, 1997. **52**(4): p. 291-3.
72. James, M.K., et al., *Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues.* J Pharmacol Exp Ther, 1991. **259**(2): p. 712-8.
73. James, M.K., et al., *Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1992. **263**(1): p. 84-91.
74. Amin, H.M., et al., *Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil.* J Pharmacol Exp Ther, 1995. **274**(1): p. 34-9.
75. Westmoreland, M.D.Cheryl L., et al., *Pharmacokinetics of Remifentanil (GI87084B) and Its Major Metabolite (GI90291) in Patients Undergoing Elective Inpatient Surgery.* Anesthesiology, 1993. **79**(5): p. 893-903.
76. Kapila, A., et al., *Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil.* Anesthesiology, 1995. **83**(5): p. 968-75.
77. Reves, J.G., *Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanil.* Anesth Analg, 1999. **89**(4 Suppl): p. S4-6.
78. Warner, D.S., et al., *Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy.* Anesth Analg, 1996. **83**(2): p. 348-53.
79. Egan TD, L.H., Fiset P, et al., *The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (G187084B) in healthy adult male volunteers. .* Anesthesiology, 1993; 79: 881–92.
80. Kayhan Z, *Sinir-kas iletimi ve kas gevşeticiler*, in *klinik anestezi*. 2004, Logos yayıncılık, Ankara. p. S. 151-180.
81. Morgan GE, et al., *İnhalation Anesthetics: Clinical Anesthesiology(eds) McGraw-Hill, S. 178-198*. 2002.
82. Doğru K, et al., *Rokuronyumun Enjeksiyon Ağrısında %2'lik Lidokainin Etkisi.* Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası, 2002. **30**: p. 350-352.
83. Kreuer, S., et al., *Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanil anesthesia: a comparison with a standard practice protocol.* Anesth Analg, 2005. **101**(2): p. 427-34, table of contents.
84. Coste, C., et al., *Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value.* Anesth Analg, 2000. **91**(1): p. 130-5.
85. Vickers, M.D., et al., *Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration.* Anaesthesia, 1992. **47**(4): p. 291-6.
86. Shimizu, T., et al., *Arterial oxygenation during one lung ventilation.* Can J Anaesth, 1997. **44**(11): p. 1162-6.
87. Gold, M.D.M.A.Carl G., et al., *Rapid Opioid Detoxification during General Anesthesia A Review of 20 Patients.* Anesthesiology, 1999. **91**(6): p. 1639-1639.

88. Liu, S.S., *Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis.* Anesthesiology, 2004. **101**(2): p. 311-5.
89. Johansen, J.W., *Update on bispectral index monitoring.* Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2006. **20**(1): p. 81-99.
90. Katoh, M.D.T., M.D.A. Suzuki, and M.D.F.K. Ikeda, *Electroencephalographic Derivatives as a Tool for Predicting the Depth of Sedation and Anesthesia Induced by Sevoflurane* Anesthesiology, 1998. **88**(3): p. 642-650.
91. Chan, M.T. and T. Gin, *What does the bispectral EEG index monitor?* Eur J Anaesthesiol, 2000. **17**(3): p. 146-8.
92. Iselin-Chaves, I.A., et al., *The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index.* Anesth Analg, 1998. **87**(4): p. 949-55.
93. Wuesten, R., et al., *Assessment of depth of anesthesia and postoperative respiratory recovery after remifentanil- versus alfentanil-based total intravenous anesthesia in patients undergoing ear-nose-throat surgery.* Anesthesiology, 2001. **94**(2): p. 211-7.
94. Ferreira, D.A., et al., *The effect of a remifentanil bolus on the bispectral index of the EEG (BIS) in anaesthetized patients independently from intubation and surgical stimuli.* Eur J Anaesthesiol, 2006. **23**(4): p. 305-10.
95. Rampil, M.S.M.D.Ira J., *A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia* Anesthesiology, 1998. **89**(4): p. 980-1002.
96. LeBlanc, J.M., J.F. Dasta, and S.L. Kane-Gill, *Role of the bispectral index in sedation monitoring in the ICU.* Ann Pharmacother, 2006. **40**(3): p. 490-500.
97. GmbH, D.M., *Instructions for use Perseus A500*. 2015. p. 85.
98. Ghobrial, H.Z. and A.A. Ghoneim, *Safety and consumption of sevoflurane versus desflurane using target controlled anesthesia in children.* Egyptian Journal of Anaesthesia, 2014. **30**(4): p. 325-329.
99. Fukuda, H., et al., *A comparison of the effects of prolonged (>10 hour) low-flow sevoflurane, high-flow sevoflurane, and low-flow isoflurane anaesthesia on hepatorenal function in orthopaedic patients.* Anaesth Intensive Care, 2004. **32**(2): p. 210-8.
100. Bilgi, M., et al., *Comparison of the effects of low-flow and high-flow inhalational anaesthesia with nitrous oxide and desflurane on mucociliary activity and pulmonary function tests.* Eur J Anaesthesiol, 2011. **28**(4): p. 279-83.
101. Kızıltepe, H., *Düşük Akım Anestezisinde Sevofluran ve Desfluranın nefrotoksisitelerinin karşılastırılması.* Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Arastırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, 2006.
102. Tomatır E, S.C., Şenturk Y, *Minimal akım anestezi rutin olarak kullanılabilir mi? .* Turk Anest Rean Cem Mecmuası 25: 257-262, 1997.
103. Avidan , M.S., et al., *Prevention of Intraoperative Awareness in a High-Risk Surgical Population.* New England Journal of Medicine, 2011. **365**(7): p. 591-600.
104. Punjasawadwong, Y., A. Phongchiewboon, and N. Bunchungmongkol, *Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(6): p. CD003843.
105. Rosow, C. and P.J. Manberg, *Bispectral index monitoring.* Anesthesiol Clin North America, 2001. **19**(4): p. 947-66, xi.
106. Kushida, A., et al., *[Fentanyl shows different effects by administration routes on bispectral index during spinal anesthesia in patients undergoing cesarean section].* Masui, 2006. **55**(11): p. 1393-7.

107. Negargar, S., et al., *Hemodynamic Parameters of Low-Flow Isoflurane and Low-Flow Sevoflurane Anesthesia During Controlled Ventilation With Laryngeal Mask Airway.* Anesth Pain Med, 2014. **4**(5).
108. El-Seify, Z., et al., *Low flow anesthesia: Efficacy and outcome of laryngeal mask airway versus pressure-optimized cuffed-endotracheal tube.* Saudi Journal of Anaesthesia, 2010. **4**(1): p. 6-10.
109. Hönemann, C.W., et al., *Minimal-flow anaesthesia with controlled ventilation: comparison between laryngeal mask airway and endotracheal tube.* European Journal of Anaesthesiology, 2001. **18**(7): p. 458-466.
110. Engelhardt, T., G. Johnston, and M.M. Kumar, *Comparison of cuffed, uncuffed tracheal tubes and laryngeal mask airways in low flow pressure controlled ventilation in children.* Pediatric Anesthesia, 2006. **16**(2): p. 140-143.
111. Peirovifar, A., et al., *Comparison of postoperative complication between Laryngeal Mask Airway and endotracheal tube during low-flow anesthesia with controlled ventilation.* Pak J Med Sci, 2013. **29**(2): p. 601-5.
112. Lindqvist M, J.J., *Minimal flow anaesthesia for short elective day case surgery; high vaporiser settings are needed but still cost-effective. .* Ambul Surg, 2011. **17: 27-9.**
113. Smith, I., et al., *A multicentre comparison of the costs of anaesthesia with sevoflurane or propofol.* Br J Anaesth, 1999. **83**(4): p. 564-70.
114. Dolk, A., et al., *Inhalation anaesthesia is cost-effective for ambulatory surgery: a clinical comparison with propofol during elective knee arthroscopy.* Eur J Anaesthesiol, 2002. **19**(2): p. 88-92.
115. Ryu, H.G., et al., *The effect of low fresh gas flow rate on sevoflurane consumption.* Korean J Anesthesiol, 2011. **60**(2): p. 75-7.
116. Laws, D., *how low can you flow ?*, in *drager company*. 2011.