

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLERİN RATLARDA
MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**DR. HAMZA NAKIR
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. MUKADDER ŞANLI**

MALATYA 2013

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLERİN RATLARDA
MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**DR. HAMZA NAKIR
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. MUKADDER ŞANLI**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi tarafından
2012/A-45 proje numarası ile desteklenmiştir.**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER VE RESİM DİZİNİ.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Manyetik Rezonans Spektroskopi.....	2
2.1.1. Teknik.....	3
2.1.2. MRS'de İncelenen Metabolitler.....	4
2.2. Sedasyon.....	7
2.2.1. Ketamin.....	9
2.2.2. Midazolam.....	11
2.2.3. Tiyopental Sodyum.....	12
2.2.4. İzofluran.....	18
2.2.5. Propofol.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışma ilaçlarının hazırlanması.....	22
3.2. MRS hazırlanması ve kullanılması.....	22
3.3. İstatistiksel Analiz.....	25
3.4. Limitasyonlar.....	25
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	27
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	31
7. ÖZET.....	32
8. SUMMARY.....	34
9. KAYNAKLAR.....	36

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: MRS’de metabolitlerin değerleri.....	5
Tablo 2: RAMSAY Sedasyon Skoru	8
Tablo 3: Gruplardaki NAA, colin ve kreatinin düzeylerini gösteren tablo	26
Tablo 4: Gruplardaki kolin/kreatinin, NAA/kolin ve kolin/NAA oranlarının area ve h değerlerini gösteren tablo.....	26

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: İzofluranın kimyasal yapısı.....	18
Şekil 2: MRS’de incelenen metabolitlerin grafiksel analizleri. Grup M.....	23
Şekil 3: MRS’de incelenen metabolitlerin grafiksel analizleri. Grup K.....	23
Şekil 4: MRS’de incelenen metabolitlerin grafiksel analizleri. Grup T.....	23
Şekil 5: MRS’de incelenen metabolitlerin grafiksel analizleri. Grup S.....	24
Resim 1: Ratın MRS çekimi	24

KISALTMALAR DİZİNİ

- MRS** : Manyetik rezonans spektroskopi
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
BT : Bilgisayarlı tomografi
TE : Eko zamanı
¹H : Hidrojen izotop
³¹P : Radyoaktif izotop fosfor
T : Tesla
ppm : Parts per million
Gly : Glisin
Myo-I : Myo-Inositol
Lac : Laktat
GABA: γ -Amino bütirik asit
NAA : N-Asetil aspartat
Glu : Glutamat
Gln : Glutamin
Cr : Kreatin
Cho : Kolin
EKG : Elektrokardiyografi
İv : İntravenöz
MAK : Minimum alveolar konsantrasyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde noninvazif tanı metodları giderek artmaktadır. Noninvazif tanı yöntemlerinden biri olan manyetik rezonans spektroskopisi (MRS); beyin fokal ya da global olarak aktivitesini ve metabolitlerini ölçmeye yarar (1). Sıklıkla epileptik odağın, tümoral olayların ne kadar alanda fonksiyon kaybı yaptığını saptamada kullanılır. MRS’de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile eş zamanlı olarak dokunun biyokimyasal yapısının hidrojen çekirdeği kullanılarak bir spektrumu elde edilir. MRS’nin MRG’den klinik olarak en önemli farkı; MRG’de görüntü oluşurken, MRS’de sayısal değerlerle gösterilen kimyasal metabolit bilgileri mevcuttur. Fiziksel olarak farkı; MRG sinyali bir manyetik alan gradyentinde su protonlarından elde edilirken, MRS sinyalleri küçük derişimdeki metabolitlerden elde edilir.

MRS’nin çekimi esnasında sonucun doğru olması için hastanın hareketsiz durması esastır, fakat bazı psikiyatrik hastalıklarda ve özellikle çocuklarda bunu sağlamak için anestezi desteği zorunludur. Bu amaçla sıklıkla iv anesteziklerden; propofol, tiyopental, midazolam ve ketamin tek başlarına ya da kombinasyonlar şeklinde tercih edilir. Bütün anesteziklerde olduğu gibi intravenöz anestezik ajanlar da beyin metabolizmasını değişen derecelerde etkilemektedir (2).

MRS üzerine etkili olan ajanların tek veya tekrarlayan dozlarda verilmesinin farklı etkileri olduğundan çalışmamızda bolus ve tek doz ilaç verilmesinin etkilerini görmeyi amaçladık.

Sedasyon için kullanılan ajanların tanıyı etkilememesi için spectral grafipler çekilirken en az etki eden ve ya hiç etkilemeyen ideal anesteziğin hangisi olduğunu saptamak için; ratlara intraperitoneal olarak bolus tek doz intravenöz anesteziklerden midazolamın, ketaminin ve tiyopentalin MRS üzerine etkisini karşılaştırmayı amaçladık (3).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Manyetik Rezonans Spektroskopi

Purcell ve arkadaşları ile Bloch ve arkadaşları 1946 yılında nükleer manyetik rezonansın prensiplerini tarif ettiler. Beş yıl sonra, Proctor ve Yu bir çekirdeğin rezonans frekansının kimyasal çevresine bağlı olduğunu ve bu kimyasal çevrenin çekirdeğin Larmor rezonans frekansında küçük fakat algılanabilir bir değişikliğe neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu nükleer davranış kimyasal shift olarak adlandırılmıştır.

MRS tıbbi uygulamalarına 1966 yılında kullanıma girmesine Odebland ve arkadaşları öncülük etmişlerdir. İlk tıbbi uygulamalarını vücut sıvısı ve salgıları üzerinde yapmışlardır. Daha sonra 1971 yılında Damadian ve arkadaşları, tümörlü ve normal dokuyla yaptıkları çalışmalarda tümörlü dokuya ait T1 zamanının, normal dokuya göre fazla olduğunu göstermişlerdir. Beyinle ilgili ilk spektroskopi sonuçları, 1983'te Yale Üniversitesi'nde Behar ve arkadaşları tarafından elde edilmiştir. Bu çalışmalarda fare beyin dokusunun yüzey bobini içine doğrudan yerleştirilmesiyle elde edilen spektrumlar değerlendirilmiştir.(4)

Yakın zamana kadar MRS çalışmalarının çoğu küçük gruplar ve sınırlı donanımlar ile yapılmaya çalışılmıştır. Günümüzde birçok 1.5 Tesla (T) MRG sistemlerinde proton spektroskopi seçeneği bulunmaktadır. Bu şekilde uygun proton spektrumları yaklaşık 10 dakikada elde edilebilmektedir.

MRG, beyin yapıları hakkında bilgi vermesine rağmen, beynin biyokimyası ve metabolizması ile ilgili olarak çok az bilgi verir veya hiçbir bilgi vermez. MRS değişik metabolitlerin doku düzeylerini ölçebilmektedir. Bu yüzden metabolik ve biyokimyasal bilgi veren tek noninvazif yöntemdir. MRS, bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG bulgularının spesifik olmadığı birçok olguda tanıyı kolaylaştırabilir.(4)

2.1.1 Teknik

Manyetik rezonans spektroskopisi, nukleusların rezonans frekanslarındaki küçük farklılıklar temeline dayanır. Nukleuslar Larmor eşitliği ile tanımlanan bir frekansta rezonans yaparlar. $f = \gamma B_0$ Burada γ , nukleus için gyromagnetic orandır, B_0 eksternal manyetik alanın gücüdür. Bir nukleusun rezonans frekansı, kimyasal ortamı tarafından etkilenir. Nukleuslar bir uniform manyetik alana maruz bırakıldıktan sonra, onları z ekseninden x eksenine çeviren 90° radyofrekans pulse alırlar. Bu pulse kesildiği zaman, nukleus z eksenindeki orjinal pozisyonuna döner. Onları z eksenindeki orjinal pozisyonuna çeviren zaman, relaksasyon zamanları tarafından yönetilir. Alıcı coil, bu periyod esnasında birçok noktada, voltaj değişikliklerini belirler. Bu voltaj değişikliği, free induction decay (indüksiyonun kendi kendine azalımı) olarak isimlendirilir ve zaman bilgisi vermek için bir üslü azalan fonksiyon gibi grafik çizilir (örneğin; yoğunluk-zaman). Bu bilgilerin Fourier transformasyonu frekans alanında bilgi verir. Farklı Larmor frekanslarında piklerin haritası olarak adlandırılır. Her bir piki karakterize eden parametreler, rezonans frekansı, yüksekliği ve yarı yükseklikte genişliğini içerir. Her bir pikin harita üzerindeki rezonans frekansı pozisyonu, nukleusun kimyasal çevresine bağlıdır ve genellikle kullanılan sistemin esas manyetik rezonans frekansından parts per million (ppm) olarak ifade edilir (örneğin; kimyasal shift). Her bir metabolit frekans skalasında, pikin pozisyonuna göre belirlenir. Yükseklik (maksimum pik yoğunluğu) veya pik altındaki alan hesaplanabilir ve protonların konsantrasyonlarının rölatif ölçümlerini verir. Rezonans frekansı/kimyasal shift pozisyonu protonların kimyasal çevresinin bilgilerini verir. Yarı yükseklikte pikin genişliği, $1/T_2$ ile orantılı olması nedeniyle, relaksasyon zamanı bilgisini verir. Çözümlenebilir bir spektrumun elde edilmesi için, homojen bir manyetik alanın olması önemlidir.(4)

MRS incelemelerinde genellikle hidrojen çekirdekleri (proton) kullanılır. Bunun nedeni diğer manyetik momente sahip çekirdeklere göre yüksek duyarlılıkları ve organik yapılarda bol miktarda bulunmalarıdır. Hidrojen çekirdeği için 1.5 T rezonans frekansı 63.86 MHz'dir. Fosfor 31 MHz. MRS, patolojik proseslerin bir kısmında yüksek enerji metabolizmasındaki değişiklikleri çalışmak için kullanılmıştır.

Ancak MRS'de klasik MRG'de kullanılan Hidrojen izotop (1H)'den farklı olarak Radyoaktif izotop fosfor (^{31}P), ve radyoaktif izotop karbon (^{13}C) gibi atomlar da kullanılabilir. Günümüz uygulamalarında MRS genellikle 1H ve ^{31}P atomları

ile gerçekleştirilen ve başlıca beyin, kas, karaciğer ya da kalp gibi organları kapsayan spektroskopik çalışmaları kapsamaktadır. Proton MRS ile küçük alanlardan daha kısa sürede yüksek çözünürlüklü spektrumlar elde edilmektedir (4).

Proton MRS tek voksel veya multivoksel görüntüleme teknikleri kullanılarak uygulanabilir. Voksel terimi örneklenecek hacim elemanı için kullanılır. Vokselin genişliği, uzunluğu ve derinliği vardır. Klinik spektroskopide voksel büyüklüğü genellikle 2-8 cm³ arasında değişir. Küçük vokseller daha az miktarda doku içerir ve daha az sinyal alınır. Voksel içerisine giren patolojik doku mümkün olduğunca artırılmalı ve lezyonu çevreleyen normal beyin dokusu az olmalıdır (5).

Tek voksel MRS'de bilgiler, önceden tanımlanan tek bölgeden elde edilir. Avantajı spektrumun kısa zamanda elde edilebilmesidir; dezavantajı ise genelde inceleme yapılan alanın geniş olması ve bu nedenle heterojen doku içerebilmesidir. Multivoksel incelemede bilgiler çok sayıda bölgeden aynı anda elde edilir. Multivoksel incelemede daha fazla zamana ihtiyaç olmasına rağmen incelenen alanın daha küçük olması nedeni ile doku içeriği daha homojendir (6).

Spektrum kısa veya uzun eko zamanları (TE) kullanılarak elde edilebilir. Uzun TE kullanıldığında elde edilen spektrumda daha az metabolit piki gözlenir (uzunTE'ye sahip metabolitler) ancak zemin gürültü ve sinyallerinin üst üste binme oranı düşüktür. Eğer kısa TE değerleri kullanılırsa (<30 ms) kısa relaksasyon zamanına sahip metabolitler de izlenebilir (6).

Birçok modern klinik MRS ünitesinde, TE 20 msn kadar kısa olmasına rağmen, uygun MR spektrumu TE'nin 136-272 msn kadar uzun olması ile elde edilebilir. Uzun TE kullanıldığı zaman (135 veya 270 msn) proton MR spektrumunda ortaya çıkan başlıca spektral pikler; kolin (Cho), kreatin (Cr), N-Asetil Aspartat (NAA) ve laktattır (Lac). Kısa TE kullanıldığı zaman myoinositol, glisin, glutamin/glutamat, makromoleküller ve lipid varlığı saptanabilmektedir (7,8).

2.1.2. MRS'de İncelenen Metabolitler

Metabolitlerin beyindeki yoğunlukları yaşa bağlı orantılı olarak değişiklik gösterir. Bu değişiklikler hayatın ilk 3 ayı daha belirgindir. Neonatal beyinde baskın olan metabolit kolin (Cho), erişkin bir beyinde ise N-asetil aspartattır (NAA). Metabolitlere ait pik pozisyonları 0-4 ppm arasında ortaya çıkmakta olup skala sağdan sola doğrudur (9). Tablo 1'de bu spektrumda saptanabilen metabolitler ve ppm değerleri

gösterilmiştir. Kimyasal şiftler, NAA'ya göre (2.00 ppm) relatif olarak her milyonda bölüm olarak verilmiştir (10,11).

Tablo 1: MRS'de metabolitlerin değerleri.

Asetat	Ac	1.85 ppm
Glisin	Gly	3.5 ppm
Myoinositol	Myo-1	3.56 ppm
Lipidler	Lip	0-2 ppm
Laktat	Lac	1.3 ppm
N-Asetil Aspartat	NAA	2.0 ppm 2.6 ppm
Glutamat	Glu	2.1 ppm 2.35 ppm 3.75 ppm
Glutamin	Gln	2.1 ppm 2.45 ppm 3.75 ppm
Aspartat	Asp	2.8 ppm
Kreatin	Cr	3.0 ppm 3.9 ppm
Kolin	Cho	3.2 ppm

N-Asetil Aspartat (NAA)

NAA varlığı N-asetil metil grubuna göredir, bu grup 2.0 ppm'de rezonans yapar. Bu pik aynı zamanda daha az önemli olan N-asetil gruplarından da katkı alır. NAA, normal fonksiyonel nöronlarda bulunan nöronal bir markerdir. Sadece nöronal hücre gövde, akson ve dentritlerinde bulunduğu düşünülmektedir. Beyine olan birçok yaralanma ile konsantrasyonu azalır. Beyinde NAA'nın kesin rolü bilinmemektedir. Nasetil- aspartil glutamatın yıkılması sonucu hem NAA hem de glutamat meydana gelir ve sonrasında NAA'nın yıkılması aspartatın oluşmasına öncülük eder. Bu bileşikler eksitator aminoasitlerdir ve iskemi ile artarlar. Canavan hastalığı, NAA'nın arttığı tek hastalıktır. Normal spektrumda, NAA en geniş pike sahiptir.

Kolin (Cho)

Spektroskopik araştırmalarda oldukça önemli klinik veriler sağlayan bir metabolittir. Total kolin, fosforil-kolin ve gliserofosforilkolinin toplamından oluşur. Kolin 3.2 ppm'de pik yapar. Kolin hücre zarındaki fosfolipidlerin metabolizmasında yer almaktadır. Hücre membran proliferasyonunda fosfotidilkolin yıkımı ile serbest kolin ortaya çıkar. Kolin miyelin, hücre membranları ve diğer kompleks beyin lipidlerinden

çeşitli patolojik süreçler sonucu serbestleşerek MRS’de görülebilir duruma gelir. Tümör, multipl skleroz, kafa travması, inme, hipoksi, beyin ölümü, radyasyon, enflamasyon, diyabet, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, dializ, osmotik olaylar ve karaciğer transplantasyonu sonrası artabilir. Enfeksiyonlarda ve hepatik ensefalopatilerde azalır (11-13).

Laktat (Lac)

Laktat pikinin özel bir şekli vardır. Doublet olarak adlandırılan, iki farklı, rezonans piki içerir ve komşu protonlar arasındaki manyetik alan etkileşimleri sebep olur. Bu laktat doubleti 1.32 ppm’de oluşur. Laktat için ikinci bir pik 4.1 ppm’de oluşur. Bu son pik suya çok yakın olduğu için, genellikle bastırılır. Normalde beyindeki laktat düzeyleri düşüktür. Laktatın varlığı genellikle, normal hücrel oksidatif fosforilasyon mekanizmasının etkin olmadığı, karbonhidrat katabolizmasının olduğu durumları gösterir. Laktat, lokal nöronların uyarılabilirliğini değiştirerek, bir nöromodülatör olarak rol oynayabilir. TE 272 msn olduğunda laktat baseline üstünde, TE 136 msn olduğunda laktat doubleti baseline altında olur.

Myoinositol (Myo-I)

Myoinositol, hormon duyarlı nöroreceptionda bir metabolit ve konjugasyon ile ksenobiyotikleri detoksifiye eden glukronik asitin muhtemel bir prekürsörüdür. Myoinositol piki 3.56 ppm’de oluşur. Beyinde myoinositolün azalması, lityumun manideki koruyucu etkisi ve diyabetik nöropati gelişimi ile ilişkilidir. Myoinositolün trifosforile türevinin, myoinositol-1, 4, 5-trifosfat, hücre içi kalsiyumu mobilize eden hormonların bir sekonder mesajcısı olarak görev yaptığına inanılmaktadır. Myoinositol artması ve NAA azalması kombinasyonu Alzheimer hastalığı olanlarda görülebilir. Myoinositol piki santral sinir sistemi dışındaki dokularda önemlidir (örneğin baş ve boyun kanserleri).

Glutamat ve Glutamin

Glutamat, mitokondrial metabolizmada rol oynayan, eksitator bir nörotransmitterdir. Gamaaminobütirik asit, glutamatın önemli bir ürünüdür. Glutamin, detoksifikasyon ve nörotransmitter aktivasyonu regülasyonunda rol oynar. Bu iki metabolit, birbirine yakın rezonans yaparlar ve genellikle 2.1 ile 2.5 ppm arasında lokalize toplam bir pik olarak temsil edilirler.

Alanin

Alanin esansiyel olmayan bir aminoasittir ve fonksiyonu tam olarak tarif edilememiştir. Piki, 1.3 ile 1.4 ppm arasında oluşur ve bu yüzden laktat varlığı ile 29 gölgelenebilir. Alanin laktata benzer olarak, TE 136 msn'den 272 msn'ye değiştiği zaman ters döner.

Lipidler

Beyindeki membran lipidlerinin çok kısa relaksasyon zamanları vardır ve çok kısa TE'ler kullanılmadıkça, normalde gözlenmezler. Lipidlerin protonları, 0.8, 1.2, 1.5 ve 6.0 ppm'de pikler oluştururlar. Bu pikler, doymamış yağ asitlerinin metil, metilen, allelic ve vinil protonlarını içerirler. Bu metabolitler, yüksek dereceli astrositomlarda ve menenjiomlarda artabilirler ve nekrotik prosesleri yansıtabilirler (14,15).

2.2. Sedasyon

Sedasyon, mental ve fiziksel gerginliği rahatlatmak amacıyla, kullanılan farmakolojik ajanın dozuna bağlı olarak ilgili merkezlerin depresyonu, uyanıklıktan tamamen şuuruzluk hali ve genel anestezeye kadar varabilen bir tablodur.

Şuur ve uyanıklık retiküler aktive edici sistem (RAS) olarak adlandırılan beyin sapı ve hipotalamik bölgelerden santral hemisfere uzanan kısımlardan çıkan impuls akımına bağlıdır. Korteks, RAS ve subkortikal merkezler sedasyon ve anesteziden etkilenen kısımlar olarak gösterilmiştir. Santral sinir sisteminin değişik derecelerde etkilenmesine bağlı olarak, hafif sedasyon, derin sedasyon ve genel anestezisi durumları ortaya çıkar. Hafif sedasyonda hastanın hava yolu desteğine gereksinim duymaksızın sözlü emirlere ve fiziksel uyanlara yanıt verebilecek şekilde şuurunun minimal düzeyde depresyonu söz konusudur. Derin sedasyonda ise sözlü emirlere yanıt bozulmuş, koruyucu refleksler kısmen kaybolmuştur.

Genel anestezide ise fiziksel ve sözlü uyanlara yanıt alınamayan, hava yolu desteği gerektiren, koruyucu reflekslerin kısmen veya tamamen kaybolduğu bir şuuruzluk hali söz konusudur (16).

Yüzeysel sedasyon; ajitasyon, ağrı ve rahatsızlık, yetersiz ventilasyon, hipertansiyon ve taşikardi gibi olumsuz etkilere sebep olurken, derin sedasyon da ise; sedasyon süresinin uzaması, solunum depresyonu, hemodinamik değişiklikler oluşması gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabilir (17).

İdeal bir sedatif teknikte, etkinin başlangıcı hızlı ve yumuşak olmalı, sedasyonun

süre ve seviyesi kolayca kontrol edilebilmelidir. Minimal kardiyorespiratuar depresyon ile geniş bir terapötik alanı olmalıdır. Kullanılan ajanın metabolitleri inaktif olmalı ve metabolizması hepatic ve renal fonksiyonları azaltıcı yönde etkilememelidir. Strese endokrin yanıtı baskılamalı, dozu kolay ayarlanabilmelidir. Ciddi yan etkileri olmaksızın hızlı derlenme sağlamalıdır (18,19).

Sedasyon işlemi sırasındaki en önemli risk respiratuvar depresyondur. Bu nedenle hastaların çok iyi monitörizasyonu gereklidir. Hasta ile anesteziyolog arasında işlem süresince görsel ve/veya sözlü ilişki kurulabilmelidir. Elektrokardiyografi (EKG), noninvaziv kan basıncı, oksijen saturasyonu takip edilmelidir (20).

Sedasyon uygulamasına ait riskler sedasyonun düzeyi ile ilişkilidir, risklerin önlenmesi için sedasyon seviyesi takip edilmelidir. Bunun için geliştirilmiş bir çok puanlama sistemi vardır. Bunlardan en çok kullanılan RAMSAY sedasyon skorudur.

Tablo 2. RAMSAY Sedasyon Skoru

1	Tamamen uyanık ve oryante
2	Uykulu
3	Gözler kapalı, sözlü uyarana göz açıyor
4	Gözler kapalı, hafif fiziksel stimulusla göz açıyor
5	Gözler kapalı, hafif fiziksel stimulusla göz açmıyor

Sedasyon değerlendirmesi için kullanılan sistemlerin; doğru, hızlı ve kolay kullanımlı, tekrarlanabilir, kolay kaydedilir ve hasta için rahatsızlık verici olmaması gereklidir.

Sedasyon seviyesi ve kullanılacak ilaçlar, hastaların özelliklerine, işlemin türüne, süresine ve anesteziyoloğun deneyimlerine göre seçilmelidir (18).

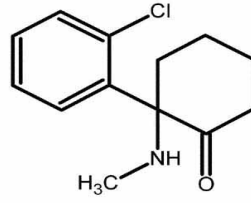
Bu amaçla midazolam, propofol, klonidin, deksmedetomidin, sevofluran, ketamin, tiyopental, opioidler ve propofol-ketamin kombinasyonu kullanılmaktadır (21,22).

İnhalasyon ajanlarının sedasyon için kullanımı sınırlıdır. Ortama gaz kaçağını önlemek ve yeterli ilaç alınımını sağlamak için sıkı yüz maskeleri gerekir, hastalar bunu kolay tolere edemezler.

Sedasyonun iv tekniklerle uygulanması yaygındır. İv yöntemde sedasyon

oluşturmak kolaydır, ortam havasını kirletmez, uygun şekilde kullanılırsa sedasyon düzeyinin kontrolü ve hava yolunun devamlılığı mümkün olacaktır (23). İntravenöz uygulama bolus enjeksiyon veya devamlı infüzyon şeklinde yapılabilir. Bolus uygulamada başlıca dezavantaj, yeterli sedasyon sağlanamaması ile aşırı sedasyonun oluşabildiği uç noktalar arasında dolaşan bir sedasyon düzeyinin karşımıza çıkabilmesidir. Optimum doz ve zamanlamanın sağlanması, doz ayarlamalarının büyük bir özenle yapılmasını gerektirir. İv sürekli infüzyon bolus uygulamaya göre daha fazla ilaç kullanımını gerektirse de sedasyon düzeyinin istenilen seviyeye getirilmesinin daha kolay olduğu, daha az yan etki oluşturduğu ve derlenmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Ancak, yine de aşırı sedasyon riski ve tolerans gelişme olasılığı dikkate alınmalıdır (23,24).

2.2.1 Ketamin



Klinik kullanıma 1965 yılında giren bir fensiklidin türevidir. Belirgin biçimde analjezi oluşturmasıyla diğer tüm iv anesteziklerden farklıdır. Ketamin indüksiyonundan sonra gözlenen kataleptik durum "disosiyatif anestezi" olarak bilinir.

Ketamin, kısmi olarak suda ve yüksek oranda yağda çözünür. Psikomimetik etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır, fakat minimal solunum depresyonuyla beraber kuvvetli analjezi sağlama, bazı uygulamalarda çok değerli bir alternatif olarak kullanılmasını sağlar. Ketaminin yüksek oranda yağda çözünmesi etki başlangıç zamanının hızlı olmasını sağlamaktadır. Diğer iv indüksiyon ajanları gibi, tek bolus enjeksiyonun etkisi inaktif dokulara olan geri dağılımla sonlanmaktadır. Metabolizma primer olarak karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemiyle N–demetilasyon üzerinden yürütülür. Primer aktif metaboliti olan norketamin daha zayıftır ve suda çözünen inaktif metabolitlere sırasıyla hidroksile ve konjuge olarak idrarla atılır. Ketamin proteine bağlanma oranı düşük olan (%12) tek iv anesteziktir.

Ketaminin etki mekanizması karmaşıktır, ancak en büyük etki muhtemelen N–metil-D–aspartat (NMDA) reseptör kompleksinin inhibisyonuyla gerçekleşir. Tek anestezik olarak uygulanırsa, oluşturduğu amnezi benzodiazepinler kadar güçlü değildir.

Refleksler genellikle korunur, fakat hastanın üst solunum yolu reflekslerini koruyabileceği varsayılmaz. Gözler açık kalır, pupiller orta derecede dilatedir ve gözlerde nistagmus vardır. Sıklıkla, gözyaşı ve tükürük salgıları artar ve bu etkiyi azaltmak için bir antikolinjikle premedikasyon yapılması endikedir (25).

Ketamin uygulanmasından sonra ortaya çıkan istenilmeyen derlenme reaksiyonları ilacın kullanılmasını sınırlayan durumlardan birisidir. Bu reaksiyonlar arasında parlak renkli rüyalar, halüsinasyonlar, vücudun farklı algılanması ve görsel, taktil ve işitsel duyuların artması ve bozulması sayılabilir. Bu reaksiyonlara korku ve konfüzyon da eşlik edebilir, ancak öforik bir durumda söz konusu olabilir ve bu özelliği ilacın kötüye kullanılma potansiyelini açıklamaktadır. Çocuklarda ise bu reaksiyonlar daha nadir görülür. İlacın benzodiazepinlerle kombine edilmesi bu reaksiyonları azaltırken, amneziyi de arttırabilir.

Ketaminin belirgin bir solunum depresyonuna yol açtığı düşünülmemektedir. Tek ilaç olarak kullanıldığında, hiperkapniye solunum cevabı korunmakta ve kan gazları sabit kalmaktadır. Özellikle çocuklarda, sekresyonun artması nedeniyle laringospazm oluşma riski dikkate alınmalıdır. Sekresyon artışı antikolinerjik premedikasyonla azaltılabilir. Ketamin bronşial düz kasları gevşetir ve reaktif hava yolu olan ve bronkokonstrüksiyon oluşan hastaların tedavisinde yararlı olabilir. Ayrıca ketaminin birçok yoldan uygulanabilmesi (iv, im, oral, rektal ve epidural) mental hasarı olan ve iletişim kurulamayan pediatrik hastaların premedikasyonunda kullanılmasını sağlamaktadır.

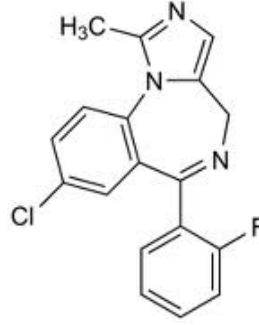
Diğer iv anesteziklerin tersine, ketamin beyin kan akımı ve serebral oksijen metabolizma hızını artıran bir serebral vazodilatördür. Bu nedenle, ketaminin intrakranial patolojiye sahip, özellikle de kafa içi basıncı artmış hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Myoklonik aktivite oluşturmaya rağmen antikonvülzan olarak kabul edilir.

Ketamin tahminen santralden yönetilen sempatik uyarıyla sistemik kan basıncı, kalp hızı ve kalp debisinde belirgin, ancak geçici artışlara yol açar. Bu etkiler kalbin iş yükü ve miyokardiyal oksijen tüketiminin artmasıyla birlikte. İstenilmeyen bu etkiler benzodiazepinler, opioidler veya inhalasyon anestezikleri ile ortadan kaldırılabilir.

Ketaminin 1-2 mg/kg iv ve 4-6 mg/kg im uygulanmasıyla anestezi indüksiyonu sağlanabilir. Anestezi idamesinde pek tercih edilmez fakat 15-45 µg/kg/dk ketamin infüzyonu ile beraber %50-70 nitroz oksitin kullanılması ya da tek başına 30-90 µg/kg/dk ketamin infüzyonu ile genel anestezi sağlanabilir (26).

Rejyonel anestezi sırasında ek analjeziye ihtiyaç duyulduğunda küçük iv bolus dozlarda ketamin (0,2-0,8 mg/kg) yararlıdır. Ketamin havayolunda tehdit oluşturmadan etkili analjezi sağlar.

2.2.2 Midazolam



Midazolam, 1976'da Fryer ve Walser tarafından sentezlenen, klinikte kullanılan ilk suda çözünebilir kısa etkili bir benzodiazepindir. Midazolam invivo diazepam ve lorezepam göre en çok yağda çözünebilir ajandır. Ancak pH bağımlı çözümlülüğü nedeniyle tamponlu asidik ortamda (pH:3.5) formüle edildiğinde suda çözünür. Molekül ağırlığı 362, pKa'sı 6.2, proteinlere bağlanma oranı % 96-98 olan yüksek lipofilik ajandır (27).

Farmakokinetik Özellikleri

Midazolamın kas dokusundan emilimi hızlı ve tamdır. İntramusküler enjeksiyondan sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına 30 dakika içinde ulaşır. Biyoyararlanım %90'nın üzerindedir. Kararlı durumda hesaplanan dağılım hacmi 1.1-1.7 L/kg'dır. Midazolam vücutta hızla ve tamamen metabolize edilir. Ana metaboliti α -hidroksi midazolamdır. Karaciğer tarafından ekstrakte edilen doz oranı % 40-50 olarak tahmin edilmektedir.

Eliminasyon yarı ömrü 1,5-2 saat, plazma klirensi ise dakikada 300-400 mL arasında değişmektedir. Eliminasyon kinetiği intravenöz infüzyon veya bolus enjeksiyon şeklinde uygulandığında farklılık göstermez. Eliminasyon yarı ömrü konjestif kalp yetmezliği, yaşlılarda, uzun süreli sedasyon için intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan yoğun bakım hastalarında, renal yetmezlik ve hepatik işlev bozukluğu olan hastalarda uzayabilir. Glukronik asitle konjuge olur. Dozun % 60-70'i α -hidroksi midazolam konjugatı halinde böbreklerden atılır (27).

Santral Etkileri

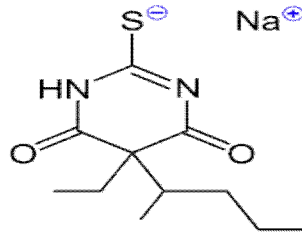
Klinikte premedikasyonda, bölgesel anestezide işlemden önce ve süresince sedasyon, anestezi indüksiyonu ve idamesi, yoğun bakımda ve postoperatif dönemde uzun süreli sedasyon, hasta kontrollü sedasyon, diş hekimliği, obstetrik, endoskopi, kardioversiyon ve kardiyak kateterizasyon, radyodiagnostik girişimlerde sedasyon ve uyku sağlamak amaçlı kullanılmaktadır (28).

Benzodiazepinlerin sedatif-hipnotik, anksiyolitik, kas gevşetici ve antikonvülzan özellikleri olduğu kabul edilir (27). Ancak son yıllarda hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda santral yollarla verildiklerinde ağrıyı önlemede de etkili oldukları bildirilmiştir (29,30).

Midazolam, GABA-A reseptör kompleksini etkileyip Cl^- geçirgenliğini artırarak etkisini gösterir. Böylece hiperpolarize durumda kalan hücrede nöronal uyarılma olmaz (27) ve spinal kordda glutamat salınımı azalır. Ağrının transmisyon ve persepsiyonu azalır (30).

Primer afferentlerin presinaptik inhibisyonunda GABA'erjik sistem önemli bir rol oynar. Benzodiazepin reseptör agonistleri; spinal kordda Cl^- iletkenliğini artırarak benzodiazepin reseptörleri ile GABA-A reseptörlerini bağlayarak GABA'nın etkisini artırır ve bu olay spinal kordda glutamat salınımını azaltır. İntratekal midazolam GABA reseptörleri üzerinden rol oynar ve geri dönüşümlü segmental antinosiseptif etki gösterir (31). Bir diğer görüşe göre ise spinal korddaki tipik benzodiazepin-GABA reseptör kompleksini etkileyerek analjezi oluşturur (29). Diğer taraftan midazolam spinal korddaki μ reseptörleri dışında büyük bir olasılıkla κ opioid reseptörleri aracılığıyla, opioid reseptörlerini etkileyerek analjeziye sebep olabilir (32).

2.2.3. Tiyopental Sodyum



Tiyopental barbitüratlar türündendir. Barbitüratlar, günümüzde en çok kullanılan intravenöz anesteziklerin eski bir grubu, barbitürik asidin sodyum tuzlarıdır (33).

Barbitürat türevleri genellikle etki sürelerine göre gruplara ayrılır. Bugün için anestezide kullanılanlar çok kısa etkili olan tio ve metil türevleri olarak isimlendirilir.

Tiyopental bu grupta yer alır (33,34) ve pentobarbitonun sülfür analogudur (35). Topentalin rengi açık sarı, lezzetti acı ve hafif kükürt kokulu, higroskopik bir tozdur (34). Sodyum tuzu suda kolaylıkla çözünür (33,34,36,37). Solüsyon hazırlandığında stabilitesi kısa süreli olduğu için (yaklaşık 24 saat) kullanmadan önce taze hazırlanmalıdır (35,38). Solüsyonun niteliklerini, atmosferik CO₂ mevcudiyetinde dahi koruyabilmesi için, % 6 NaHCO₃ ilave edilir, % 2,5'lik olarak hazırlanır, solüsyon pH'sı 10,5-10,6'dır (34,35).

Tiyopental sodyum, intravenöz anestezi amacıyla kullanılan barbitüratlardan en fazla deneyim elde edilmiş olanı olarak bilinir. Bu ajan, 60 yıldan uzun süre barbitürat anestezi grubunun temsilcisi özelliğinde olup, daha sonra keşfedilen diğer intravenöz ajanlarla karşılaştırmak için kullanılan standart bir indüksiyon ajanı işlevi görmüştür. Lundy ve Tovell ilk kez 1934'de tiyopentali kullanmışlardır (34). Tiyopental modern intravenöz anesteziklerin ilki olarak kabul edilmekte ve bu ajan 1934'den beri en popüler intravenöz anestezi olma özelliğini korumaktadır (33).

Etki Mekanizması ve Metabolizması:

İntravenöz yoldan anestezi indüksiyon dozunun (4-7 mg/kg) verilisinden 15-20 saniye (kol-beyin dolaşım süresi) sonra bilinç kaybı olur. Beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemi deprese ederek etki yapar. İlacın diğer dokulara (kas dokusu, yağ dokusu gibi) redistribüsyonu sonucu beyindeki ilaç düzeyinin düşmesi ile, 5-15 dakika içinde anestezi etkisi geçer, verilisinden 20-30 dk sonra ise bilinç geri döner. Şayet yüksek dozlarda verilirse birikim olacağından ayılma süresi uzar. Anestezinin derinliğini, süresini ve ayılmanın süresini kan pH, proteine bağlanma miktarı ve metabolizma hızı etkiler.

Karaciğerde metabolize olur. Oksidasyon, N-dealkilasyon, desülfürasyon ve barbitürik asit halkasının yıkılması ile oluşan metabolitlerinin çoğu inaktiftir, suda erir ve idrarla atılırlar. Metabolizma hızı yavaştır (saatte %10-15'i metabolize olur). Eliminasyon yarılanma ömrü 9-12 saattir.

Dağılım-Metabolizma-Atılım

Tiyopental verildikten sonra dokulardaki dağılımı, o dokunun perfüzyonu ile ilişkilidir. Tiyopentalin uygulanmasından bir dakika sonra beyin, myokard, portal ve renal dokular gibi perfüzyonu fazla olan organlarda verilen dozun yaklaşık % 55'i bulunur, bunlar vücut kütlelerinin yaklaşık % 6'sını oluştururlar. Geri kalan miktarın % 12'si plazmada, % 5'i yağ dokusunda, % 28'i kas, bağ doku, kemik, akciğer, cilt gibi düşük perfüzyonlu organlardadır. Enjeksiyondan 30 dakika sonra yüksek perfüzyonlu

organları terk eden tiyopentalin % 80'i düşük perfüzyonlu organlara, geri kalanı da yağ dokusuna redistribübe olur. Bir kaç saat sonra ilaç yağ dokuda büyük miktarlarda depolanır. Bu nokta tekrarlanan dozların klinik etkisini arttırması yönünden önem taşır (33,34). Dolaşımında yüksek oranlarda plazma proteinlerine bağlanır (34,37,39).

Tiyopentalin tamamı vücutta metabolize olur, sadece % 0,3'ünün idrarla değişmeden atıldığı bildirilmiştir (34,40). Karaciğerde oksidasyon, N-dealkilasyon, desülfürasyon ve barbitürik asit halkasının tahribi ile çoğu inaktif, suda eriyen ve idrarla atılan metabolitlere yıkılır (33,34,39,40).

Klinik Uygulama ve Dozaj

İndüksiyon için % 2,5-5'lik solüsyondan 4-7 mg/kg, infüzyon için % 0,4-1'lik solüsyondan veya diğer ilaçlara ek olarak % 0,1'lik solüsyondan klinik belirtilere göre verilir (33,34). Hipnotik doz, anestezi dozun yaklaşık 1/3'ü, anestezi doz letal dozun 1/2 sine eşittir. Hipnotik doz 1-2 mg/kg dır (40). Solüsyon yoğunluk, ısı ve ışık durumuna bağlı olarak beklemekle bozulur. Bulanık solüsyonlar atılmalıdır. Kuvvetli alkali olduğu için asitlerle dolayısıyla birçok analjezik, fenotiazinler, adrenalin, nöradrenalin ve kininle uyumsuz. Süksinilkolin ile çökelti oluşturur.

Tiyopentalin indüksiyon dozunun yaşlılarda ve kadınlarda düşük tutulması gerekmektedir. Çocuklarda daha fazla ilaç gerekebilir. Enjeksiyon hızı önemlidir. Çok yavaş verilmesi sonucu eksitasyon ortaya çıkabileceği gibi, çok hızlı verilmesi halinde apne ve hipotansiyon yapabilir. En uygunu 30-45 saniye içinde enjeksiyondur. Uyanmanın gecikmemesi için total doz 1 gr geçmemelidir. Uyanma hızlı ve düzenlidir, ancak ağır bir girişimden sonra huzursuzluk görülebilir (33,36).

Anestezi indüksiyonu dışında, dengeli anestezide, regional anestezide yardım amacıyla, narkoanalizde, elektrokonvülsif tedavide ve konvülsiyon tedavisinde kullanılabilir (33,34,37,39,41).

Bir çok araştırmacı tarafından şiddetli kanama, şok, hipovolemi; şiddetli kardiyak dekompenstasyon veya periferik dolaşım yetmezliği: ağır üremi; porfiri; ağır pulmoner hastalık; barbitüratlara aşırı duyarlılık öyküsü; status astmatikus ve fenilketonüri tiyopentalin spesifik kontrendikasyonları olarak bildirilmiştir (33,34,37,39). Hipovolemi, anemi, üremi gibi etkisinin uzayabileceği durumlar, hipoproteinemi, myokard yetmezliği, adrenal korteks yetmezliği, myastenia gravis, miyotonik distrofi, ağır elektrolit dengesizliği, gebelik, debilitate, malnütrisyon, bazı endokrin bozukluklar (addison, miksödem, ciddi diabetes mellitus) ve antabus kullanan kronik alkolikler gibi durumlarda dikkatli ve küçük dozlarda kullanılmalıdır (37,39).

Sistemler Üzerine Etkisi

Merkezi Sinir Sistemi

Anestezik dozda intravenöz olarak tiyopentalin verilmesini takiben 30-40 saniye, diğer deyişle bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde bilinç kaybolur (35,42,43,44). Barbitüratların merkezi sinir sistemine geçişleri yağda eriyebilirliği derecesi ile korelasyon gösterir. Özellikle lipid-kan eriyirlik katsayısı yüksek olduğu bildirilmiştir (35). Etkisi ise beyin sapındaki retiküloaktivatör sistemin depresyonu sonucu ortaya çıkar (33,36). Genelde etki iki yolla oluşur; birincisi inhibitör transmitterlerin sinaptik etkilerinin hızlandırılması, ikincisi ise eksitator nörotransmitterlerin sinaptik etkilerinin blokajı ile olur (45).

Tiyopentalin küçük dozlarda uygulandıktan sonra ortaya çıkan eksitasyon, bu dozlarda ilk olarak inhibitör merkezlerin deprese edilmesi ile hastanın daha yüksek kontrol mekanizmalarının etkisinden kurtulması sonucu meydana gelmektedir. Tiyopental etkisi altında pupiller küçük veya normal çapta, göz küresi sabit ve santral konumda, kirpik ve tendon refleksleri depresedir (46,47).

Hipnotik dozlarda verildiğinde beyin oksijen tüketimi yaklaşık olarak % 21 oranında azalır (40). Klinik dozlarda uygulandığında ise kafa içi basıncını azaltır (34,37,39). Mekanizması; beyin metabolizmasındaki azalma, oksijen tüketimini azaltır bu da beyin damarlarında vazokonstriksiyona neden olur. Beyin kan akımındaki azalma sonucu beyin kan volümü azalır ve kafa içi basıncı düşer. Yani serebral metabolizma hızını, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı düşürür. Serebral metabolizmayı azaltmasıyla serebral oksijen tüketimini de azaltır. Serebral metabolizmanın azalması, tüm serebral koruyucu etkilerde rol oynar (serebral kan akımının, serebral oksijen tüketiminin, intrakranial basıncın azalması gibi). Beyin kan akımındaki azalma sonucu beyin perfüzyon basıncı artırdığı için kafa içi basıncı artmış hastalarda kullanılması önerilmektedir (39).

Tiyopentalin anestezik etkisine karşın analjezik etkisi yoktur. Subanestezik dozlarda veya büyük dozlardan sonraki ayılma döneminde ağrıya duyarlılığı artırır. Akut olarak gelişen bir toleransa bağlanan bu fenomene anti-analjezi veya hiperanaljezi denmektedir. Yapılan çalışmada subanestezik dozlarda, deneysel olarak oluşturulan ağrı üzerine hipotaljezik etkili olduğu da bildirilmiştir. Küçük dozlarda uygulamada azotprotoksit veya dolantin analjezik etkisini ortadan kaldırabildiği saptanmıştır. Cerrahi uyarı altında, anestezi sağlamak için verilen ek doz uyarı kesildikten sonra, tehlikeli derecede solunum depresyonuna ve anesteziden uyanmanın gecikmesine neden

olacaktır. Bu nedenle dozu artırmak veya tekrarlamak yerine, analjezikler veya N₂O-O₂ verilmesi aşırı dozajı ve uzun anesteziden korunmayı sağlayacaktır (33,35,39).

Tiyopentalin belirgin antikonvülsan etkisinden dolayı tedaviye cevap vermeyen status epileptikusun tedavisinde kullanıldığı da rapor edilmiştir (33,34,40).

Antikonvülzan etkilidir. Pupillerde miyozis yapabilir. Kirpik ve tendon refleksleri deprese olur. Taşikardi, takipne, hipertansiyon, terleme ve midriyazis gibi sempatik uyarı bulgularına neden olur. Ratlarda ise hiperaljezi değil, nosiseptif hiperrefleksi indüklediği gösterilmiştir.

Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri; vazomotor merkeze depresif, arteriyollere vazospazm ve total periferik damar rezistansını artırıcı yöndedir. Kalp kontraktilitesini ve kalp debisini azaltır, taşikardi oluşturabilir. Tiyopentalin doza bağlı olarak myokard üzerine direkt depresan etkisi olduğu bildirilmiştir (39,43,). Koroner kan akımını, kalp hızını ve myokardın oksijen tüketimini artırır. Bir çok çalışmada myokard üzerine olan direkt depresif etkiden dolayı kan basıncında geçici düşme, bu düşme hipertansif hastalarda daha belirgindir; kalp hızında artış ve atım hacminde azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Bununla beraber, total periferik direnç üzerine çok az etkisi olduğu, venöz tonus da azalmaya bağlı olarak venöz dönüşde azalma olduğu bildirilmiştir. Damarlar üzerine olan bu etki hem merkezi sinir sistemi etkisi hem de venöz düz kaslar üzerine direkt etki ile meydana gelir. Pulmoner kapiller wedge basınç, santral venöz basınç, pulmoner arter basıncı, kardiyak indeksde hafif düşme meydana gelir (48).

Genellikle baroreseptörler etkilenmez ancak sempatik sistem aktivitesi azalabilir. Plazma katekolamin konsantrasyonunda artış olmaz ve kalbi adrenaline karşı sensitize etmez.

EKG'de, QT intervalinde önemli oranda bir uzama meydana getirmektedir. Bu intervalde uzama anestezisi altında ani ölümlere yol açabilmektedir.

Solunum Sistemi

Tiyopentalin, doza bağlı olarak medüller merkezlere direkt depresan etki ile solunumun hem sayısını ve hem de derinliğini azalttığı bildirilmiştir. İndüksiyon dozlarında apne gelişebilir (36,43,47,49). Solunum merkezi üzerine güçlü depresan etkisi vardır. Bu merkezin CO₂'nin stimulan etkisine karşı duyarlılığını azaltır. Doza bağlı olarak, solunumun frekansında ve derinliğinde azalmaya, solunum depresyonuna neden olur. Anestezisi derinliğine paralel olarak, solunum merkezinin CO₂'de duyarlılığı

azalır ve derin anestezi altında solunum, hipoksinin karotid cisme etkisi ile sürdürülür. Cerrahi uyarı solunum şeklini etkiler, uyarı depresan etkiyi azaltır.

Yüzeysel anestezide öksürük, laringospazm ve bronkospazma eğilimi artırır (kronik bronşitli ve astımlı hastalarda daha belirgin). Larinks refleksleri, tiyopental anestezisi derin düzeylere ininceye kadar deprese olmaz bu nedenle de anestezinin yüzeysel olduğu durumlarda yakın veya uzak bir uyarım larinks spazmına yol açabilir. Eğer kronik bronşit veya astım gibi hazırlayıcı bir neden varsa tiyopental laringospazm veya bronkospazmı davet edebilir fakat, tek başına böyle bir durum yaratmaz. Tiyopentalin hava yolu irritabilitesini arttırdığı, bunun da ilacın sempatik sistemden çok parasempatik sistem üzerine olan etkisinin daha fazla olduğundan meydana geldiği ileri sürülmektedir (35,40,46).

Diğer Etkileri

Karaciğer fonksiyonları üzerine belirgin etkisi indüksiyon dozlarında görülmez. Aşırı miktarlarda ve uzun süreli kullanımlarda dahi hepatik fonksiyonlarda önemli değişiklik gözlenmemiştir. Karaciğer klinik olarak tiyopentalin detoksifikasyonunda önemli rol oynamaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna sahip bireylerde standard dozlarda etkisi belirgin şekilde uzamaktadır. Atopik bünyeli kişilerde histamin deşarjı yapabilir.

Üriner sistem üzerine etkileri dolaylıdır. Kardiyovasküler depresyona bağlı olarak renal kan akımında ve renal fonksiyonda azalmaya neden olur. Üremi, anemi ve dolaşım yetmezliğinde barbitüratlara duyarlılık artar. Böbrek kan akımında azalma ve glomerüler filtrasyon hızında azalma normal dozlarda oluşmaktadır. Antidiüretik hormon salgılanmasına neden olması ve antidiüretik hormonun dolaşım üzerine yaptığı etkiden dolayı, tiyopental anestezisi süresince idrar atılımı azalttığı ileri sürülmektedir (40,46).

Tiyopental anestezinin başlangıcında iskelet kasında geçici, hafif gevşeme görüldüğü bildirilmiştir. Benzeri etkide motor son plakta zayıf bir kürarizasyon da bulunur, fakat bu etki klinik olarak fazla belirgin değildir.

Enjeksiyondan 2-3 dakika sonra başlayan, 10. dakikada kaybolan plazma potasyum düzeyinde, bir düşmeye neden olması süksinilkolin kullanımında bir avantaj sağlar.

Bir miktar histamin salınımına yol açabilir Vücudun üst kısmında ürtiker tarzı döküntüler olabilir.

Göz içi basıncını düşürür. Ancak entübasyondaki göz içi basınç artışını önleyememektedir (50,51).

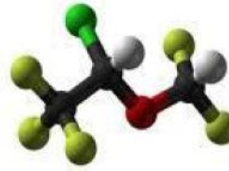
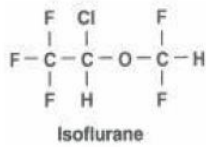
2.2.4. İzofluran

Fiziksel Özellikleri

İzofluran, Terrell tarafından 1965’ te sentezlenmiştir. Klinik kullanıma 1984’ te girmiştir. Halojenli, sıvı inhalasyon ajanıdır. Belirli ısı ve basınç altında vaporizatörlerle buhar haline getirildikten sonra kullanılır. Patrisyon katsayıları; kan/gaz 1.4, beyin/kan 2.6, kas/kan 4.0, yağ/kan 45’ tir.

Minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değeri % 1.2’dir. Buhar basıncı 20 °C de 240 mmHg’dir. İzofluranın, MAK’ı artan yaş ile ve N2O, fentanil, klonidin veya midazolamın birlikte kullanımı ile azalır.

Keskin, eter benzeri kokusu vardır ve yanıcı değildir. Keskin kokusu nedeniyle induksiyonda kullanılması uygun değildir.



Şekil-1. İzofluranın kimyasal yapısı

Kimyasal Yapısı

İzofluran CHF₂-O-CHClCF₃, 1-kloro-2,2,2-trifloretil diflor metil eterdir. Kimyasal olarak stabildir ve normalde sodalime ile reaksiyona girmez.

Desfluran ve izofluranın kimyasal olarak yıkımı sonucunda zararsız bir ürün olan triflurometan ortaya çıkar. Desfluran, izofluran ve enfluranın yıkımı kuru sodalime ve barolime içinde de meydana gelebilir. Bu durum karbonmonoksit oluşumu ile sonuçlanır. Bununla birlikte, karbonmonoksidin bu türlü oluşumu % 4,8 veya daha fazla su içeren sodalime kullanımı ile veya % 9,7 ve daha fazla su içeren barolime kullanımı ile önlenabilir.

Farmakodinamik Özellikleri

Beyin Üzerine Etkileri

İzofluran beyin elektriksel aktivitesini ve metabolizma hızını azaltır. Serebral metabolik oksijen tüketimini düşüren ve serebral kan akımı dengesini en iyi koruyan, bu nedenle nöroanesteziye en çok tercih edilen volatil ajandır. Serebral kan akımını ve kafa içi basıncını arttırıcı etkisi diğer ajanlardan daha azdır.

Anestezik ajanların; eksitatör aktivitenin inhibisyonu, inhibitör aktivitenin arttırılması, intrasellüler sinyal kaskadının aktivasyonu gibi mekanizmalarla eksitotoksik yaralanmayı azaltarak nöroprotektif etki gösterdikleri düşünülmektedir.

Schifilliti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1980-2010 yılları arasında yapılan invitro, insan ve hayvan çalışmaları incelenmiş ve intravenöz anestezik ajanların (barbiturat, propofol) ve inhalasyon ajanlarının (halotan, izofluran, desfluran, sevofluran, ksenon), kronik dejeneratif hastalıklar, iskemi, inme ve sinir sistemi travması sonucu beyin dokusunda görülen apoptozis, dejenerasyon, inflamasyon gibi yan etkilere karşı beyin dokusunu koruduğu gösterilmiştir. Bu ajanlardan özellikle izofluran ve ketaminin gelişmekte olan beyindeki nöroprotektif etkilerinin doz ve uygulama zamanına bağımlı olduğu gösterilmiştir.

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

İnvivo olarak minimal kardiyak depresan etkisi vardır. Kalp debisi, karotis baroreflekslerin kısmen korunması nedeniyle kalp hızının arttırılması ile idame ettirilir. İzofluran koroner damarları dilate eder, normal koroner arterlerdeki dilatasyon kanı teorik olarak stenotik alanlardan uzaklaştırır (koroner steal sendromu).

Solunum Sistemine Etkileri

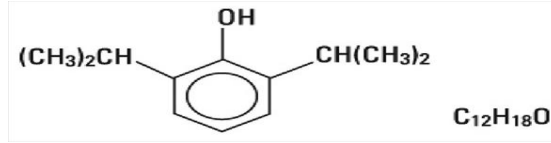
Diğer volatil ajanlarda olduğu gibi solunum depresyonu gözlenir fakat, takipne daha az belirgindir. Düşük düzeylerde bile (0,1 MAK) hipoksi ve hiperkarbiye normal ventilasyon yanıtını baskılar. Üst solunum yolu reflekslerini uyarmasına rağmen, iyi bir bronkodilatatör olduğu düşünülür, fakat halotan kadar potent değildir.

Farmakokinetik Özellikleri

Eliminasyon: İzofluran total vücut klirensi 4 L.dk^{-1} dır. Ciltten kaybı total anestezik alımının %0,2'sidir.

Metabolizma: %0,2 oranında metabolize olması nedeniyle florür düzeyinde önemli artış olmamaktadır. Metabolize olan kısmın sadece %50'si idrarla atılır, temel metaboliti trifloraasetikasittir. İnorganik florid düzeyi klinik olarak önemsizdir ve nefrotoksisite sınırının çok altındadır.

2.2.5. Propofol (2,6 diisopropylphenol)



970 yılında fenolün hipnotik türevi olarak üretilmiş %10'luk soya yağı içerisinde %2,25 gliserol ve %1,2 pürifiye olmuş yumurta fosfatidi içeren %1'lik emülsiyon şeklinde formüle edilmiştir. Bu emülsiyon nötral pH'dadır (pH=7). Soğukta dondurulmamalı, oda ısısında saklanmalı ve kullanılmadan önce çalkalanmalıdır. Propofolün indüksiyon dozu %1'lik solüsyondan 2-2,5 mg/kg arasında değişkenlik gösterir. 25–50 mg'lık dozlarda tekrarlanabilir. Bolus enjeksiyonundan sonra geniş dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle, kan konsantrasyonu hızla azalır. Eliminasyon yarı ömrü 1-3 saattir. Tekrarlayan bolus enjeksiyonlarda kümülatif etkisi görülebilir. Plazma konsantrasyonu 1,87-10,5 mg/L olduğunda bilinç kaybı başlar. Bu hipnozun süresi 3-10 dakikadır.

Günubirlik anestezielerde sıklıkla kullanılan anestetik olmasına rağmen, bolus verilmesi MRS için yeterli sedasyonu sağlamaz. İnsanlarda MRS çekimi 20-30 dakika sürdüğünden propofolün bolus dozu ile yeterli sedasyon sağlanamamaktadır. Aralıklı bolus ya da iv infüzyonlar tercih edilmelidir. Ratlarda propofol enterohepatik sirkülasyon ile kısa sürede metabolize olması nedeniyle intraperitoneal uygulanması sedasyon sağlamadığından tercih edilmez. İntravenöz infüzyonlar ise MR uyumlu perfüzörler gerektiğinden maliyeti ve kullanım pratikliği sağlamadığından tercih edilmez.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı (2012/A-45) alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nin uygulama kurallarına uyularak gerçekleştirildi. Ağırlıkları 280-300 g, Wistar Albino grubu 35 erkek rat seçildi. Ratlar 21 ± 0.5 °C oda ısısında, 12'şer saatlik karanlık ve aydınlık periyotlarda, poliprolenden yapılmış kutular içinde ve odun talaşı üzerinde bırakıldılar. Ratların beslenmelerinde standart rat yemi ve su kullanıldı. Nörolojik ve davranışsal muayeneyi yapacak araştırmacıya, deney ortamına ve deney yöntemlerine alıştırmak için ratlar 15 gün süresince yakından takip edildi. Bu alıştırma süreci ile deney sırasındaki stres kontaminasyonu azaltılması ve deney performansının artırılması hedeflendi. MRS çekimi yapılacak ünitenin içerisindeki sedasyon ve derlenme için kullanılan bölüme ratlar deneyden yedi gün önce her gün birer saat getirilerek ortama alışması sağlandı. Alıştırma dönemini takiben sekizinci günde deney yapıldı.

Beyindeki metabolik değişimleri saptayabilmek için her bir grupta en az 7 rat gerektiği için yedişerli gruplar halinde rastgele beş gruba ayrıldı (A). Grup M midazolam (n=7), grup K ketamin (n=7), grup T tiyopental (n=7), grup P (propofol) ve grup S intraperitoneal isotonik ile %1 isofluran inhalasyon anestezisi olmak üzere belirlendi. Anestezik ilaçlar ve isotonik intraperitoneal olarak 3.5 mL volüm halinde verildi. İsofluran ise poliprolen kutu içerisine yarı kapalı devre hazırlanarak kutu içerisinde ratlara solutuldu.

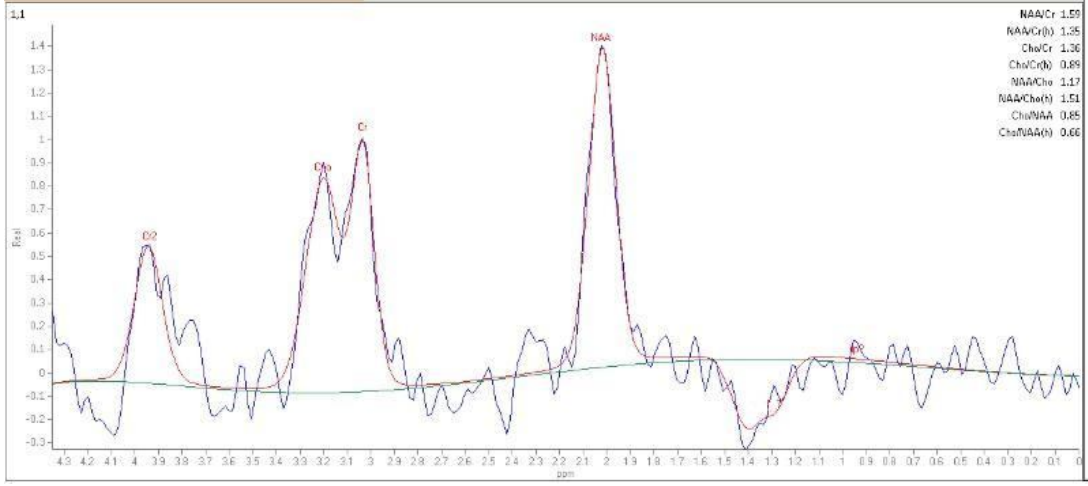
Çalışmadan çıkarılma kriterleri; sedasyon verilirken solunum durması, MRS esnasında uyanma ve ek doz sedasyon ihtiyacı olması. Grup P'de intraperitoneal propofol uygulaması sedasyon sağlamadığı için çalışmadan çıkarıldı.

3.1.Çalışma ilaçlarının hazırlanması

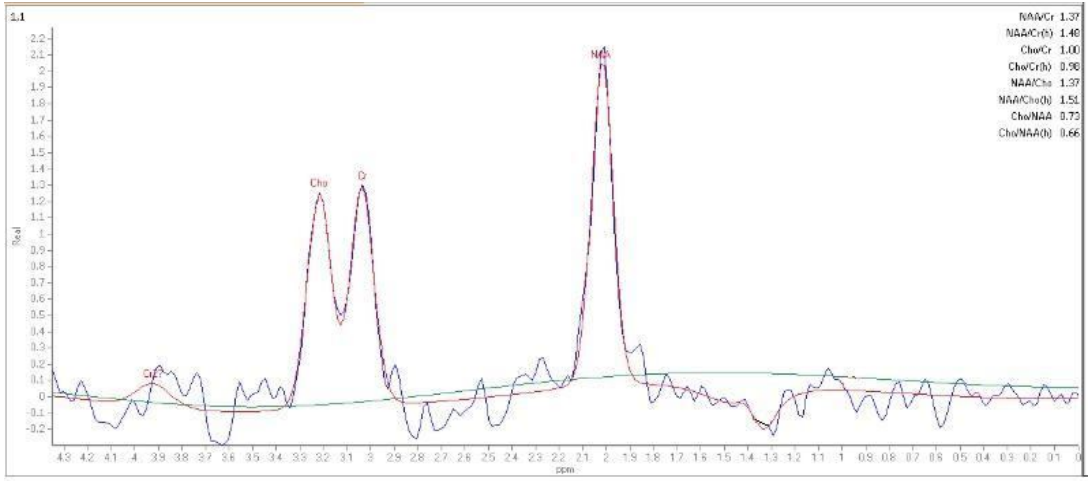
Midazolam 50 mg kg⁻¹ (Demizolam 15 mg/3 ml, Dem ilaç), ketamin 40 mg kg⁻¹ (ketamin hidroklorür, Ketalar[®], 1mL=50mg, Pfizer), tiyopental 40 mg kg⁻¹ (Pental 0.5 g flk İ.E. Ulugay), propofol 26 mg/kg⁻¹ (Propofol 200 mg, 20 mL amp, Fresenius Kabi) ve izofluran (Forane Likid Abbott 100 mL) %1 olarak MR uyumlu vaporizatör içerisinde kullanıldı. Deneyden bir hafta önce, öncü bir çalışmayla, başka ratlar üzerinde, anestezi ajanlar dozları titre edilerek solunumu deprese etmeden, sedatize edecek doz saptanmaya çalışıldı. Dozaj çubuğu kullanılarak her bir gruptaki ratın deney günündeki ağırlığına göre verilecek intra-peritoneal ilaç ve isotonik, enjektöre konularak üzeri etiketlenerek hazır halde bulunduruldu. İlaçların sulandırılmasında %0.9 serum fizyolojik kullanıldı. Deneye başlamadan hemen önce her rat için uygulanacak dozu toplam volüm 3.5 mL olacak şekilde enjektöre hazırlanıp etiketlendi.

3.2.MRS hazırlanması ve kullanılması

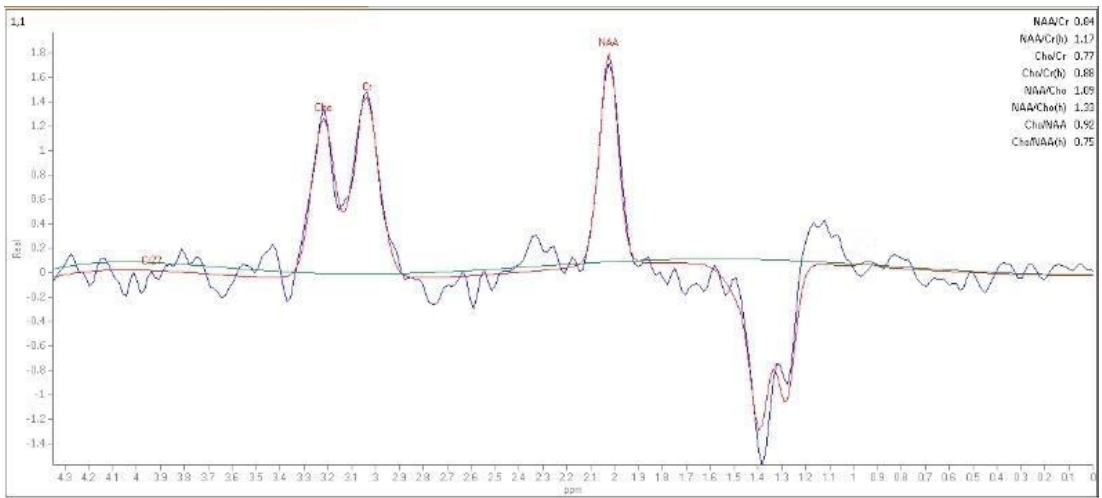
Çalışmada kullanılan MR 1.5 T sistem (32 mT/m, Philips, Gyroscan İntera Master, Best, Netherland) idi. Rat kafası bilek koili içerisine yerleştirildi. Üç boyutlu, T2 ağırlıklı turbo spin eko imajları kullanıldı. Aksiyal, coronal ve sagittal planlarda, kesit kalınlığı 2 mm olacak şekilde görüntüler elde edildi. Parametreler bütün beyin alanını kapsayan TR/TE (2000/136), 1024 örnekleme ve 10x10x10 mm³ vokseller kullanılarak ölçüldü. Cihazın üretici firma tarafından otomatik olarak sağladığı su supresyonu optimal düzeydeydi. Su sinyalleri kimyasal şifte duyarlı saturasyon pulse ile baskılandı. Bir spektral tarama genişliği 1000 Herz'de 1024 nokta bir veri boyutu olarak kullanıldı. Spectrada NAA, Cr ve Cho rezonans alanları cihaz tarafından otomatik olarak eğri ile uyumlu olarak grafide gözlendi. Grafilerde eğri altında kalan alan yine cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Rezonans alanlarında metabolitler sırasıyla; NAA, Cr ve Cho sırasıyla işaretlendi.



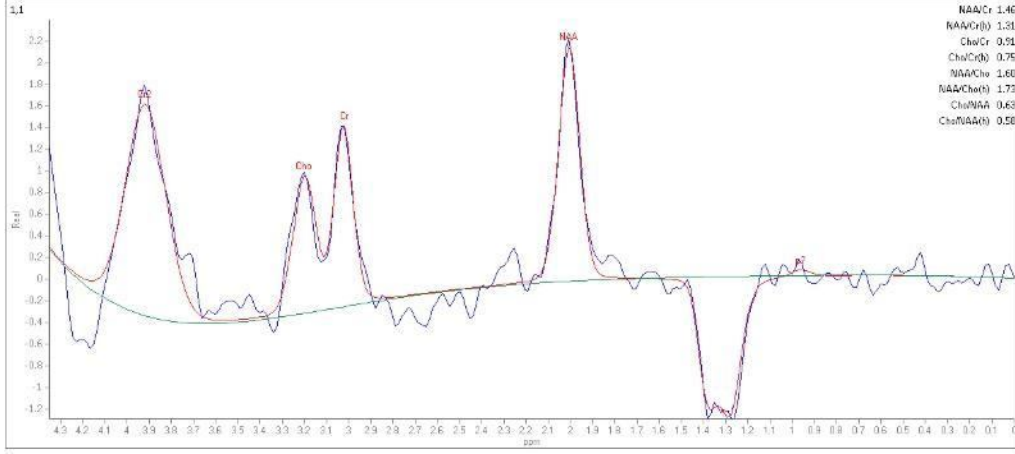
Şekil 2: Grup M'in incelenen metabolitlerin MRS görüntüsü.



Şekil 3: Grup K'nın incelenen metabolitlerin MRS görüntüsü.

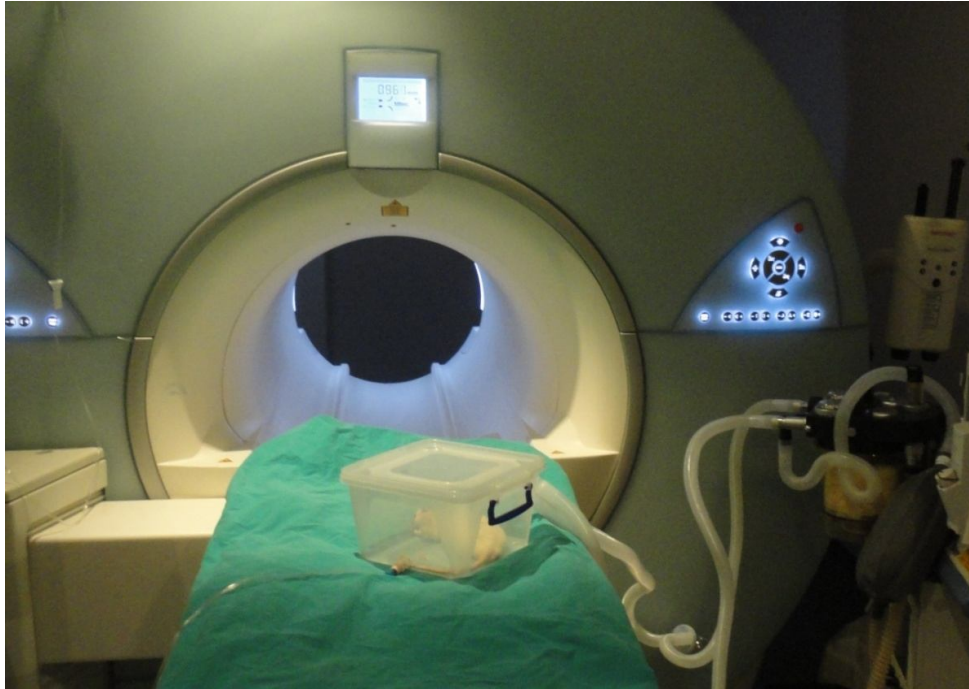


Şekil 4: Grup T'nin incelenen metabolitlerin MRS görüntüsü



Şekil 5: Grup S'nin incelenen metabolitlerin MRS görüntüsü

Spektral analizde MR yazılım programı kullanılarak sinyal dansiteleri saptandı ve Cr piki referans değeri olarak alındı. Bütün deneklerin beyin voksellerinin tamamından; Cho/Cr, NAA/Cho ve NAA/Cr oranları ve NAA, Cho, Cr düzeyleri ortalama ve SD olarak hesaplandı. Ratlara poliprolen kapalı kutu içerisine yarı kapalı devre ile solunum devresi (Dräger Cato, Germany) aracılığıyla %1 isofluran anestezisi %33 oksijen ile birlikte verildi. İntravenöz anestetik verilen gruplara da aynı düzenek yardımıyla sadece %33 oksijen verildi. MRS tamamlanan rat MR odası dışında gözlem odasında uyanması başka bir çalışmacı tarafından değerlendirildi.



Resim 1: Ratın MRS çekimi

3.3.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizin yapılmasında bilgisayar programı olarak SPSS 16 (SPSS Inc. Chicago, IL; USA) kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) şeklinde verildi. Biyokimyasal verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sırasında gruplar arasındaki farkların incelenmesinde Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı, $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4.Limitasyonlar

Çalışmamızda tek doz intraperitoneal verilen anestezi ajanının etkisini görmek istediğimiz için; çekim süresini uzatabileceği ve dolayısıyla ek sedasyon ihtiyacı olacağından kısa TE çekimi yapılmadı. Ayrıca gününbirlik anestezide sıklıkla sedasyon için kullanılan propofol, ratlarda intraperitoneal uygulama ile enterohepatik sıklüze girmesi sonucu hızla metabolize olduğundan sedasyon sağlamadığı için çalışmaya dahil edilmedi.

4. BULGULAR

Ratların ortalama sedasyon süreleri (spontan solunum kaybolmadan kuyruk çekme ve pençe kısırmaya yanıtızlık) süreleri ortalamaları grup M, grup K, grup T ve grup S’de sırasıyla; 253 dk, 33,7 dk, 11,9 dk, ve 12,5 dk, olarak saptandı. Ratların MRS süreleri ise sırasıyla 10,3 dk, 10.1 dk, 10.4 dk, ve 10 dk, olarak kaydedildi.

Çalışmamızda her bir grupta 7 rat çalışılmış olup her bir ratın MRS’de ölçülen N-asetil aspartat, kolin ve kreatin değerleri açısından fark saptanmamıştır.

Tablo 3: Gruplardaki NAA, colin ve kreatinin düzeylerini ortalama±SD olarak gösteren tablo.

Gruplar	NAA	Cho	Cr
Grup M	1,73±,46	1,24±,41	1,32±,45
Grup K	2,23±,44	1,37±,27	1.5±,33
Grup T	1,75±,44	1,22±,37	1,27±,25
Grup S	1,89±,46	1,27±,54	1,38±,49

Her bir gruptaki ratların; kolin/creatin, N-asetil aspartat/kolin ve kolin/ N-asetil aspartat oranları açısından fark olmayıp tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4: Gruplardaki kolin/kreatinin, NAA/kolin ve kolin/NAA oranlarının h ve area ortalama±SD değerlerini gösteren tablo

Gruplar	Cho/Cr	Cho/Cr(h)	NAA/Cho	NAA/Cho(h)	Cho/NAA	Cho/NAA(h)
Grup M	1,02 ±,26	,95±,07	1,46±,61	1,44±,19	,77±,25	,70±,09
Grup K	1,01±,30	,98±07	1,5±,24	1,54±,24	,66±08	,65±,04
Grup T	,80±,04	,89±,04	1,68±,43	1,56±,34	,63±,17	,66±,15
Grup S	1,10±,27	,86±,20	1,23±,19	1,43±,17	,82±,11	,63±,20

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ratlarda intra-peritoneal olarak bolus, sedasyon dozunda iv anesteziklerin verilmesi sonrasında çekilen MRS grafilinde anesteziklere bağlı değişikliklerin olmadığını saptadık. Bu nedenle anestezi gereken MRS çekimlerinde iv anesteziklerden midazolam, ketamin ve tiopental sonucu etkilemeyeceği için güvenle kullanılabilceği sonucuna vardık.

Santral sinir sisteminin birçok hastalığının tanısında MRS görüntüleme; non-invazif tanı metodu ve hassasiyetinin yüksek olması sebebiyle kullanımı giderek artmaktadır. MRS tekniği ile nöron ve akson yaşamı, hücre dinamiği ve hücre membran sağlamlığı ile ilgili bilgiler elde edilir. N-asetil aspartat, kolin ve kreatin normal çalışan bir beynin MRS ile ölçülebilen dinamikleridir (52,53). Nöronal disfonksiyonun en önemli belirteci N-asetil aspartat olup, azalması nöron sayısı ve fonksiyonlarının azalması demektir. Kreatin ise çoğunluğu glial dokuda bulunur ve hücrenin enerji metabolizmasında önemli rol alır. Kreatin; kreatin eksikliği sendromu, travma, inme ve tümör olayları haricinde genellikle normal düzeyde kalır bu sebeple diğer metabolitlerle (kolin, glutamat gibi) karşılaştırma yapmak için kullanılır (53).

Çalışma için ratların tercih edilme nedeni; sağlıklı gönüllülerde MRS çekimlerinde kişisel farklılıklara bağlı değişikliklerden dolayı grupların standardizasyonunu yapmak güç olur. Kişisel farklılıklardan kaynaklanan değişimler anestezi ajanların yanlış değerlendirilmesine sebep olabilir. Rat beyni tek bir vokal alanına tam olarak girebilmesi diğer bir tercih sebebidir. MRS sedasyonda özellikle çocuklar için; intravenöz infüzyon verilmesi eşlik eden sistemik hastalıklarla da ilişkili olarak doz titrasyonunu güçleştirdiği için sıklıkla tercih edilmezler. İntravenöz anestezikler sedasyonda; hastanın hareketsiz olacağı minimum dozu vermek için titrasyonla yavaş bolus olarak verilebilirler. Buradan hareketle tek doz bolus için

ratlarda intraperitoneal yolu seçtik. Çünkü intravenöz yol sağlamak için ratların anestezi altında intravenöz kanülasyonu yapılacağı için, anestezi almaları gerekecekti. Ratlarda tekrarlayan anestezi almaları standardizasyonu bozacağı için intravenöz yol tercih edilmedi. İntraperitoneal yoldan propofol kullanılması enterohepatik sirkülasyonla hızla metabolize edilmesi nedeniyle sedasyon sağlayamaması sonucu çalışma dışı bırakıldı.

İsofloran anestezisi beyinde; metabolik hızı düşürüp, vazodilatasyon etkisiyle de beyin kan akımını artırır (54,55). İsofloran dozla ilişkili olarak beyin metabolitlerinde değişime neden olur (56). İsofloranın 1 MAK konsantrasyonda kullanılması sonucunda beyinde; metabolik hız, hemodinamik değişikliklerin yok sayılabilecek kadar düşük olması beyin koruyucu anestezi olarak kullanılmasını artırır (54,57). Nörotransmitterlerden eksitatör glutamat ve inhibitör glisin anestezi mekanizmalarının oluşmasında önemli rol alırlar. İsofloran ile doza bağımlı olarak kortikal beyin alanlarında glutamat salınımı azalır (58,59).

Bu nedenle intraperitoneal anestezi uygulamasının MRS üzerine etkisini araştırırken kontrol grubunda isofloran maske anestezisini %1 kullanarak sedasyon sağladık.

Manyetik rezonans spektroskopisi esnasında göz hareketinden dahi çekim sonucunu olumsuz etkileyen yanlış sonuçlar ve artefaktlar oluşması sebebiyle, analiz yanlış tanımlara neden olabilir. Çekim esnasında deneklere sedasyon verilmesi zorunludur. Bu amaçla özellikle intravenöz anestezi sedasyon amacıyla kullanılmasına rağmen, deneysel amaçla isofluran da sıklıkla kullanılmıştır (2,60). İnhalasyon ve intravenöz anestezi beyin metabolizması üzerine etkileri sıklıkla araştırılmasına rağmen moleküler düzeydeki etkileri yeterince açık değildir (61-65). Kawaguchi ve ark.(60) ratlarda izofluran ve propofol anestezisine maruziyet sonrası invivo olarak beyinde MRS ile metabolik değişimleri karşılaştırmışlar. İsofloranı 1 minimum alveolar konsantrasyon (MAK)da, propoföl ise 40 mg/kg/saat infüzyon olarak kullanmışlar. Beyindeki hemodinamik ve invivo olarak metabolik değişiklikleri karşılaştırmışlardır. Anestezi sırasında 2 ve 6 saatlik periyotlarda hemodinamik ölçümleri (pH, PaO₂, PCO₂, kalp hızı, ortalama arter basıncı ve kan glukoz düzeyi) ve sonrasında invivo olarak MRS ile beyin metabolitlerine (NAA, glutamat, aspartat, kreatin, laktat) bakmışlardır. Hemodinamik değişiklik açısından propoföl anestezisi alan grupta anestezi süresinin uzamasıyla anlamlı değişim olmasına rağmen, izofluran ve kontrol grubunda değişim olmamış. Genel anestezi sırasında isofluran ile beyin metabolizmasında minimal değişime karşılık, propoföl ile anlamlı değişim saptanmıştır. Kawaguchi ve ark. Spektroskopide ise izofluran ile anlık pikler oluşmasına rağmen tüm

beyin alanında minimal değişim saptanmış fakat propofolde özellikle 6 saatlik anestezi sonrasında anestezi süresiyle orantılı olarak anlamlı metabolik değişim saptanmıştır. Kawaguchi ve ark. çalışmamızdan farklı olarak iki farklı anestezik ajanın anestezi sürelerinin artmasıyla beyindeki hemodinamik ve metabolik değişimleri saptamayı amaçlamışlardır. Amacımız ratın hareketini ve dolayısıyla artefaktları engellemek olduğu için MRS çekildiği esnada kontrol grubuna izofluran anestezisi verildi. Çalışmamızdan diğer bir farkı ise onlar intravenöz infüzyonu kullandıkları için propofol kullanabilmişlerdir, intraperitoneal propofol uygulanması ratlarda enterohepatik sirkülasyon ile hızlı metabolize edildiğinden sedasyon sağlayamamaktadır. İntraperitoneal tek doz sedatif verdiğimizden propofölü, yeterli sedasyon sağlayamaması nedeniyle tercih etmedik.

Makaryus ve ark. (56) rodentlerde %1'lik izofluran anestezisine eşdeğer propofölün (650 mL/kg/min), %2 ile %3 isofluran ile karşılaştırmışlar. Hipokampus ve parietal korteksin MRS'indeki ve plazmada eşzamanlı olarak laktat, glutamin, glisin, kreatinin gibi metabolitlerin karşılaştırdıklarında; izofluranın yüksek konsantrasyonda kullanılması ile orantılı olarak metabolit oranlarında anlamlı değişim saptanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak intravenöz infüzyon ile propofol ve izofluranın %1,%2,%3'lük değişen konsantrasyonlarını kullanarak MRS ile birlikte plazma metabolitlerini kıyaslamışlardır.

Yenidoğan beyin metabolizmasını değerlendirmede MRS klinik öneme sahiptir (66,67). Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda; laktat/N-asetil aspartat ve laktat/kolin beyin metabolitlerinin oranı yükselir (68). Wang ve ark.(69) pentobarbital sedasyonu verilen ve verilmeyen sedasyonsuz prematüre yenidoğanlarda beyin metabolitlerini karşılaştırmışlardır. Pentobarbital 1mg/kg sedasyon verilen grupta bazal gangliyonlarda laktat/kolin ve laktat/NAA oranlarında önemli azalma olması yanında talamusda önemli değişiklik olmamıştır. Burada maturasyonunu tamamlayan beyin bölgeleriyle tamamlamayan alanlarda sedasyon etkisiyle farklı metabolit oranları elde edileceği sonucuna varmışlar. Bizim çalışmamızdan farklı olarak insanda ve gelişmekte olan yenidoğan beyinde MRS ile metabolitleri kıyaslamışlardır. Farklı beyin alanlarında farklı ölçümler elde etmelerinin sebebi maturasyonun beyinin her alanında farklı zamanlarda olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda farklı olarak erişkin rat kullanıldı. Bu nedenle maturasyonunu tamamlayan beyinde metabolitleri kıyaslama imkanı sağlandı. Bir diğer avantajımız ise rat beyninin bir voksel alanına sığması nedeniyle tüm beyin alanını değerlendirme imkanı bulduk.

Kısa TE MRS ile beyindeki lipid, myoinositol, glutamin/glutamat gibi minör metabolitlerin düzeyi saptanır. Uzun TE MRS ile NAA, kolin ve kreatinin gibi majör metabolitler saptanır. Anestezinin infüzyon olarak verildiği çalışmalarda anestezi süresi kayda alınmaksızın uzun ve kısa TE süreleri çekimleri arka arkaya yapılarak bütün metabolitler bakılabilir. Biz çalışmamızda bolus ve tek doz anesteziğin sedasyonu sonucu MRS üzerine etkilerini saptamayı amaçladığımızdan sadece uzun TE MRS bakıldı ve burada ölçülebilen metabolitleri karşılaştırdık. Lundbom ve ark.(70) sağlıklı erişkin gönüllülerde iv tiopentalin 5 ve 8 mg/kg dozlarını karşılaştırdıkları uzun TE MRS'de NAA/ kolin, NAA/kreatinin ve kolin/kreatinin oranlarında değişiklik olmadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak pentobarbital ve diğer gruplarda izofluran kontrol grubuyla benzer ve anlamlı değişiklik olmadığı sonucuna varıldı.

Suda ve yağda çözünen farklı anesteziklerin MRS üzerine etkisini araştıran Mandal ve ark (2). isofluran, propofol, tiyopental ve halotanın tek tek ve kombine olarak sıvı halde A β peptit kültürlerine uygulanması sonrası nükleer manyetik rezonans spektroskopisini incelemişler. Anesteziklerin dozları ile ilişkili olarak artan dozlarda A β oligomerizasyonunda değişim saptamışlar fakat, bu anesteziklerin canlı ratlarda MRS üzerine etkisinin araştırılmasının daha verimli olacağı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda yağda ve suda çözünen farklı anestezikleri, yaşayan ratlarda MRS'ye etkisini araştırmamız Mandal ve ark. işaret ettiği noktaya kısmen açıklık getirmektedir. Zira anesteziklerin değişen dozlarının ve kombinasyonlarının kullanılması ile MRS sonuçlarına etkisinin gelecekte araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sedasyon amacıyla, tek doz midazolam, ketamin ve tiyopental verilmesinin MRS sonuçlarını etkilemediği kanısındayız.

7. ÖZET

Amaç: Günümüzde noninvazif tanı metodları giderek artmaktadır. Noninvazif tanı metodlarından biri olan manyetik rezonans spektroskopisi çekimi esnasında sonucun doğru olması için hastanın hareketsiz durması esastır. Fakat bazı psikiyatrik hastalıklarda ve çocuklarda bunu sağlamak için genel anesteziye ihtiyaç duyulur. Bu amaçla sıklıkla intravenöz anestetiklerden; propofol, tiyopental, midazolam, ketamin tek başlarına ya da kombinasyonlar şeklinde tercih edilir. Bütün anestetiklerde olduğu gibi intravenöz anestetik ajanlar da beyin metabolizmasını değişen derecelerde etkilemektedir. Bizim amacımız ideal bir manyetik rezonans spektroskopisi çekiminde hastanın hareketsiz olmasını sağlayacak ve aynı zamanda beyin metabolizmasını en az ya da hiç etkilemeyecek bir genel anestetik ajanı belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada; İnönü Üniversitesi deney hayvanları etik kuruldan onay alındıktan sonra Wistar Albino grubu 35 erkek rat kullanıldı. Manyetik rezonans spektroskopisi çekimi esnasında beyindeki metabolik değişimleri saptayabilmek için ratlar rastgele beş gruba (yedişerli) ayrıldı. Gruplar; grup M (midazolam 50 mg/kg⁻¹, n=7), grup K (ketamin 40 mg/kg⁻¹, n=7), grup T (tiyopental sodyum 40 mg/kg⁻¹, n=7), grup P (propofol 26 mg/kg⁻¹, n=7), ve grup S intraperitoneal izotonik ile %1 izofluran maske anestezisi olmak üzere belirlendi. Anestetik ilaçlar ve izotonik intraperitoneal olarak 3,5 mL volüm halinde verildi. İntraperitoneal propofol uygulanması sonrası sedasyon sağlanamaması ile grup P çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Manyetik rezonans spektroskopide ölçülen beyin metabolitleri (N-asetil aspartat, kolin ve kreatin seviyeleri) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Her bir gruptaki ratlar arasında da, kolin/kreatin, N-asetil aspartat/kolin ve kolin/ N-asetil aspartat oranları açısından fark olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç: Sedasyon amacıyla, tek doz midazolam, ketamin ve tiyopental verilmesinin manyetik rezonans spektroskopi sonuçlarını etkilemediği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Manyetik Rezonans Spektroskopi, Sedasyon, Midazolam, Ketamin, Tiyopental sodyum, İzofloran.

8. SUMMARY

Objective: Currently, there has been increase in the non invasive diagnostic methods. It is essential that patient should be stand still during shooting magnetic resonans spectrosopi which is one of the non invasive dignostic methods to obtain accurate imaging results. But, in some psychiatric disorders and in children, it is required general anesthesia to provide patients stand still. Therefore; propofol, thiopental, midazolam, and ketamine which are the intravenous anesthetic agents are preferred either alone or in combination. As all general anesthetic agents, intravenous anesthetic agents effect the metabolism of the brain in various degrees. We aimed to determine a general anesthetic agent which provides patients to stand still for ideal shooting magnetic resonans spectrosopi and at the same time it should effect the metabolism of brain minimally or nothing.

Material and Method: In this study, twenty-eight Wistar Albino male rats were used after experimental protocols were approved by the İnönü University Animal subject Committees. These animals were randomly divided into four groups (each groups were including seven animals) for determine the metabolic changing in brain during shooting Magnetic Resonans Spectrosopi. Groups that group M (Midazolam 50 mg/kg⁻¹, n=7), group K (Ketamine 40 mg/kg⁻¹, n=7), group T (Thiopental sodium 40 mg/kg⁻¹, n=7), group P (propofol 26 mg/kg⁻¹, n=7) and group S; Isotonic and %1 isoflurane mask anesthesia were determined. Anesthetic agent and isotonic were applied intraperitoneally in the volume of 3,5 mL.

Results: There was no statistical differences between groups in terms of brain metabolites (levels of N-acetyl aspartate, choline and keratin) which were measured by magnetic resonans spectrosopi. It has been displayed no differences in the ratio of choline / keratin, of N-acetyl aspartate / choline, and of choline / N-acetyl aspartate between rats in the each group.

Conclusion: We concludud that single dose of midazolam, ketamine, or thiopental does not affect the results of the magnetic resonans spectrosopi.

Keywords: Magnetic Resonance Spectroscopy, Sedation, Midazolam, Ketamine, Thiopental Sodium, Isoflurane.

9. KAYNAKLAR

1. Nabuurs C, Kklomp D, Veltien A et al. Localized sensitivity enhanced in vivo ¹³C MRS to detect glukose metabolizm in the mouse brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 2008; 59: 626-30.
2. Mandal P.K, Pettegrew J. Abeta peptide interactions with isoflurane, propofol, thiopental and combined thiopental with halothane: A NMR study. *Biochimia et Biophysica Acta* 2008; 1778: 2633-9.
3. Iltis I, Koski DM, Elbery LE et al. Neurochemical changes in the rat prefrontal cortex following acute phenciclidine treatment: an in vivo localized ¹H MRS study. *NMR Biomed* 2009; 22: 737-44.
4. Kuzniecky R. Magnetic resonance spectroscopy in focal epilepsy: 31P and 1H spectroscopy. *Rev Neurol* 1999; 155: 495-8.
5. Adamson AJ, Rand SD, Prost RW, Kim TA, Schultz C, Haughton VM. Focal brain lesions: effect of single-voxel proton MR spectroscopic findings on treatment decisions. *Radiology* 1998; 209: 73-8.
6. Kwock L. Localized MR spectroscopy: basic principles. *Neuroimaging Clin N Am* 1998; 8: 713-31.
7. Yaman A, Erden İ, Keyik B, Akyar S. Beyin tümörler in in MR spektroskopi ile değerlendirilmesi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2000; 6: 275-82.
8. Warren KE. NMR spectroscopy and pediatric brain tumors. *The Oncologist* 2004; 9: 312-8.
9. Oyar O, Gülsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. 1. Baskı. Isparta: Tısamad Basım Sanayi 2003; 291-5.
10. Salibi N, Brown MA. *Clinical MR spectroscopy first principles, siemens medical system, Inc* 1998; 6: 151-64.
11. Danielsen ER, Ross B. *Magnetic Resonance Spectroscopy Diagnosis of neurological Diseases*, Marcel Dekker, California 1995.
12. Kanamori M, Kumabe T, Shimizu H. (201)TI-SPECT, (1)H-MRS, and MIB-1 Labeling index of central neurocytomas: Three case reports. *Acta Neurochir* 2002; 144: 157-63.
13. Alkan A, Kutlu R, Aslan M ve ark. Adrenolökodistrofi: tek voksel MR spektroskopi bulguları. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2004; 10: 200-3.

14. Dupont S, Semah F, Boon P, Saint-Hilaire JM, Adam C et al. Association of ipsilateral motor automatisms and contralateral dystonic posturing: a clinical feature differentiating medial from neocortical temporallobe epilepsy. *Arch Neurol* 1999; 56: 927-32.
15. Gambardella A, Reutens DC, Andermann F, Cendes F, Gloor P et al. Late-onset drop attacks in temporal lobe epilepsy: a reevaluation of the concept of temporal lobe syncope. *Neurology* 1994; 44: 1074-8.
16. Erol E. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopilerinde İntravenöz Şuurlu Sedasyon Amacıyla Kullanılan Midazolamın Diazepam ve Plasebo ile Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: 1999; 1-5.
17. Shelly MP, Wang DY. The Assessment of Sedation. *British Journal of Intensive Care* 1992; 45-50.
18. Mackenzie N. Sedation During Regional Anaesthesia, Indications, Advantages and Methods. *European Society of Regional Anaesthesia* 1995: 226-7.
19. Kenny GNC. Patient Sedation: Technical Problems and Developments. *European Society of Regional Anaesthesia* 1995; 271-2.
20. Eledjam JJ, Bruelle P, Lalourcey L, Viel E. Sedation and Regional Anaesthesia. *European Society of Regional Anaesthesia* 1995; 136-43.
21. Korkmaz M, Gurbet A, Şahin Ş, Pürcü ÖÖ. Rejyonel anestezi sırasında midazolam ve deksmedetomidinin sedatif etkilerinin karşılaştırılması. *Dicle Tıp Dergisi* 2011; 38: 148-54.
22. Frizelle HP, Duranteau J, Samii K. A comparison of propofol with a propofol-ketamine combination for sedation during spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 1318-22.
23. Atanassoff PG, Alan E, Pasch T. Recovery After Propofol, Midazolam and Methohexitone as an Adjunct to Epidural Anaesthesia for Lower Abdominal Surgery. *European Journal of Anaesthesia* 1993; 313-8.
24. Jessop E, Grounds RM, Morgan M, Lumley J. Comparison of Infusions of Propofol and Methohexitone to Provide Light General Anaesthesia During Surgery with Regional Blokade. *British Journal of Anaesthesia* 1985; 1173 -7.
25. Stoelting RK, Hillier SC. Nonbarbiturate intravenous anesthetic drugs. In *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2006; 155-78.

26. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005; 102: 211-20.
27. Miller RD, Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: *Anesthesia*. Fourth edition USA 1994; 247-90.
28. Kayhan Z. İntervenöz Anestezikler: Klinik Anestezi. 3. Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık Tic. A. Ş. 2004; 110-3.
29. Edwards M, Serrao JM, Gent JP, Goodchild CS. On the mechanism by which midazolam causes spinally mediated analgesia. *Anesthesiology* 1990; 73: 273-7.
30. Nishiyama T, Gyermek L, Lee C et al. Synergistic analgesic effects of intrathecal midazolam and NMDA or AMPA receptor antagonists in rats. *Can J. Anaesth* 2001; 48: 288-94.
31. Nishiyama T, Hanaoko K. Midazolam can potentiate the analgesic effects of intrathecal bupivacaine on thermal or inflammatory-induced pain. *Anesth Analg* 2003; 96: 1386-91.
32. Serrao JM, Gent JP, Goodchild CS. Naloxone antagonizes the spinal analgesic effects of midazolam. *Br J Anaesth* 1989; 62: 233-4.
33. Esener Z: Klinik anestezi. Logos Yayıncılık, İstanbul: 1991; 6786: 177-92.
34. Collins V. Intravenous anesthesia. in Collins VJ (ed): *Principles of Anesthesiology*. Lea and Febiger, Philadelphia 1976; 433-74.
35. Jones RM. Inhalational and intravenous anaesthetic agents. in Nimmo WS, Smith G (ed): *Anaesthesia*, Blackell Scientific Publications, London 1989; 34-59.
36. Tür A. Tiyopental Sodyum (Pentothal).IV. Çukurova Anestezi Günleri 2007.
37. Dundee JW. Pharmacology of intravenous anaesthetics. in Nunn JF, Utting JE, Brovvn BR (eds): *General Anaesthesia*. Butterworth, London 1989; 115-134.
38. Dundee JW. Intravenous anaesthesia and the need for new agents. *Postgrad Med J*.1985; 61: 3-6.
39. Fragen RJ, Avram MJ. Barbiturates. in Miller RD (ed): *Anesthesia*. Churc-hill Livingstone Inc, Newyork 1990; 225-42.
40. Marshall BE, Longnecker DE. General Anesthetics. in Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (ed). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Perganon Press Inc, New York 1990; 285-310.
41. Steen P. Cerebral effects of nitrous oxide when added to low and high concentrations of isoflurane in the dog. *Anesth Analg*. 1991; 72: 75-8.

42. Takeshita H, Michenfelder JD, Theye RA. The effects of morphine and Nallylnormorphine on canine cerebral metabolism and circulation. *Anesthesiology* 1977; 37: 605-12.
43. Edelist G. A comparison of propofol and thiopental for brief outpatient anesthesia. *Semin Anesth* 1988; 7: 81-4.
44. Nauta J, Stanley TH, de Lange S et al: Anaesthetic induction vwith thiopen-tal, midazolam and etomidate. *Can Anaesth Soc f* 1983; 30: 55-60.
45. Forster A, Juge O, Merel D. Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. *Anesthesiology* 1982; 56: 453-5.
46. Wylie WD, Churchill-Davidson HC. Sedatif ve hipnotik ilaçlar. Akyön G (çev): *Anestezi Uygulaması*. Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı, Ankara, 1984; 1154-212.
47. Madenoğlu H. Anestezi induksiyonunda tiyopental, etomidat ve propofolun karşılıklı değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi. Tıp fakültesi. Anestezi ve Reanimasyon ABD. Uzmanlık Tezi. Kayseri. 1992.
48. Lam A, Mayberg TS, Eng C, Cooper J, Backenberg K, Mathisen L. Nitrous oxide isoflurane anesthesia causes more cerebral vasodilatation than equipotent dose of isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1994; 78: 462-8.
49. Lippmann M, Paicius RM, Gingerich S et al: A controlled study of the hemodynamic effects of propofol versus thiopental during anesthesia induction. *Semin Anesth* 1988; 7: 116-22.
50. Joshi C, Bruce DL. Tiyopental and succinyleholine action on intraocular pres-sure. *Anaesth Analg*, 1975; 54: 471-4.
51. Forbes AM, Daily FG. Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation normotensive man. *Br J Anaesth* 1976; 42: 618-25.
52. .Cecil KM, Jones BV. Magnetic resonance spectroscopy of the pediatric brain. *Magn Reson Imaging* 2001; 12: 435-52.
53. Alkan A, Kutlu R, Hallac T, Sigirci A et al. Occupational prolonged organic solvent exposure in shoemakers: brain MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging* 2004; 22: 707-13.
54. Lenz C, Rebel A, van Ackern K, Kuschinsky W, Waschke KF. Local cerebral blood flow, local cerebral glucose utilization, and flow-metabolism coupling during sevoflurane versus isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology*. 1998; 89: 1480-8.

55. Ori C, Dam M, Pizzolato G, Battistin L, Giron G. Effects of isoflurane anesthesia on local cerebral glucose utilization in the rat. *Anesthesiology* 198; 65: 152-6.
56. Makaryus R, Lee H, Yu M, Zhang S, Smith SD et al. The metabolomic profile during isoflurane anesthesia differs from propofol anesthesia in the live rodent brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1432-42.
57. Kawaguchi H, Hirakawa K, Miyauchi K, Koike K, Ohno Y et al Pattern Recognition Analysis of Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Brain Tissue Extracts from Rats Anesthetized with Propofol or Isoflurane *PLoS ONE* 2010; 5: e 11172. doi: 10.1371/journal.pone.0011172.
58. Westergaard N, Sonnewald U, Schousboe A. Metabolic trafficking between neurons and astrocytes: the glutamate/glutamine cycle revisited. *Dev Neurosci* 1995; 17: 203-11.
59. Eilers H, Kindler CH, Bickler PE. Different effects of volatile anesthetics and polyhalogenated alkanes on depolarization-evoked glutamate release in rat cortical brain slices. *Anesth Analg* 1999; 88: 1168-74.
60. Tajima T, Hirakawa K, Kawaguchi H, Sakamoto A. Proton nuclear magnetic resonance and pattern recognition analysis of liver extracts from rats under different anesthetics. *BMC Medical Imaging* 2012; 12: 28 1471-2342.
61. McCulloch TJ, Thompson CL, Turner MJA. randomized crossover comparison of the effects of propofol and sevoflurane on cerebral hemodynamics during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2007; 106: 56–64.
62. Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 1999; 91: 677-80.
63. Matta BF, Mayberg TS, Lam AM. Direct cerebrovasodilatory effects of halothane, isoflurane, and desflurane during propofol -induced isoelectric electroencephalogram in humans. *Anesthesiology* 1995; 83: 980-5.
64. Artru AA, Shapira Y, Bowdle TA. Electroencephalogram, cerebral metabolic, and vascular responses to propofol anesthesia in dogs. *J Neurosurg Anesthesio* 1992; 4: 99-109.
65. Ludbrook GL, Visco E, Lam AM. Propofol: relation between brain concentrations, electroencephalogram, middle cerebral artery blood flow velocity, and cerebral oxygen extraction during induction of anesthesia. *Anesthesiology*.2002; 97: 1363-70.

66. Barkovich AJ, Baranski K, Vigneron D et al. Proton MR spectroscopy for the evaluation of brain injury in asphyxiated, term neonates. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1399-405.
67. Cady EB, Penrice J, Amess PN et al. Lactate, N-acetylaspartate, choline and creatine concentrations, and spin-spin relaxation in thalamic and occipitoparietal regions of developing human brain. *Magn Reson Med* 1996; 36: 878-86.
68. Peden CJ, Rutherford MA, Sargentoni J et al. Proton spectroscopy of the neonatal brain following hypoxic-ischaemic injury. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 502-10.
69. Wang ZJ, Vigneron DB, Miller SP, Mukherjee P, Charlton NN et al. Brain Metabolite Levels Assessed by Lactate-Edited MR Spectroscopy in Premature Neonates with and without Pentobarbital Sedation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 29: 798-801.
70. Lundbom N, Manner T, Komu M, Peltola O, Kari A Et al. Barbiturate Anesthesia and Brain Proton Spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1543-46.