



T.C.

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TRAMADOLUN MİNİMUM ALVEOLER
KONSANTRASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. RAMAZAN KIRTEKE

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ**

MALATYA-2017

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

**TRAMADOLUN MİNİMUM ALVEOLER
KONSANTRASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. RAMAZAN KIRTEKE

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ

MALATYA-2017

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince en iyi Şekilde yetiŐmem için bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, her konuda hoŐgörüsü olan eğitim gönüllüsü değerli hocalarıma,

Tezimi tamamlamamda bana yardımcı olan değerli hocam sayın Prof. Dr.Mahmut DURMUŞ ve Prof. Dr. Nurçin GÜLHAŐ'a,

Sevgi ve birliktelik ile bana destek olan tüm asistan arkadaşlarım, anestezi teknisyenleri ve tüm yoğun bakım ekibine,

Beni bugünlere getiren her konuda yanımda olan, bana emek veren ve hoŐgörü gösteren sevgili aileme,

Ve tez çalışmamda desteğini esirgemeyen sevgili eŐim Kübra ve çocuklarım Mehmet Rüzgar ve İpek'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	İV
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TRAMADOL	3
2.1.1. Organ sistemlerine etkisi	4
2.2. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ	5
2.2.1. Sevofluran	6
2.2.1.1. Fizikokimyasal özellikleri	7
2.2.1.2. Organ sistemlerine etkileri.....	8
2.3. MİNİMUM ALVEOLER KONSANTRASYON	8
2.4. İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLER	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ	28
7. ÖZET	29
8. SUMMARY	31
9. KAYNAKLAR	33

TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tramadolün kimyasal yapısı	3
Şekil 2: Sevofluranın kimyasal yapısı	6
Tablo 1: İnhalasyon anesteziklerinin özellikleri	11
Tablo 2: MAK'ı etkileyen faktörler	11
Tablo 3: Grup ET ve Grup EP arasındaki demografik verilerin karşılaştırılması	16
Tablo 4: Grup İT ve Grup İP arasındaki demografik verilerin karşılaştırılması.....	17
Tablo 5: Gruplardaki ortalama KH, SpO ₂ , SKB, DKB ve SS değerleri	19
Tablo 6: Yan etkiler	23

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Grup ET ve Grup EP'nin MAK-entübasyon değerlerinin karşılaştırılması... 17	17
Grafik 2: Grup İT ve Grup İP'nin MAK-insizyon değerlerinin karşılaştırılması 18	18
Grafik 3: Grup ET, Grup EP, Grup İT ve Grup İP'nin kalp hızı değerleri 21	21
Grafik 4: Grup ET, Grup EP, Grup İT ve Grup İP'nin SpO ₂ değerleri 21	21
Grafik 5: Grup ET, EP, İT, İP Sistolik kan basıncı 22	22
Grafik 6: Grup ET, Grup EP, Grup İT ve Grup İP'nin diyastolik kan basıncı değerleri..... 22	22
Grafik 7: Grup ET, Grup EP, Grup İT ve Grup İP'nin solunum sayıları 23	23



KISALTMALAR DİZİNİ

MAK	: Minimum alveoler konsantrasyon
MgSO₄	: Magnezyum sülfat
KH	: Kalp hızı
SpO₂	: Periferel oksijen saturasyonu
CO₂	: Karbondioksit
SVR	: Sistemik vaskülerresistans
ED₅₀	: Efektif doz
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
NIKB	: Noninvaziv kan basıncı
SS	: Solunum sayısı
SKB	: Sistolik kan basıncı
DKB	: Diyastolik kan basıncı
ET	: Entübasyon tramadol
EP	: Entübasyon plasebo
İT	: İnsizyon tramadol
İP	: İnsizyon plasebo

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde genel anestezi altında operasyon için volatil hipnotik ajanlardan sevofluran kullanılmaktadır. Sevofluran desflurandan sonra en düşük kan gaz partiyon katsayısına sahip olan inhalasyon anesteziğidir ve solunum yollarında irritasyona neden olmaması nedeniyle maske ile anestezi indüksiyonuna uygun bir ajandır. Bu avantajı nedeni ile erişkin olgularda da anestezi indüksiyonunda kullanılmaktadır (1). Sevofluranın yeterli minimum alveoler konsantrasyon (MAK) oluşturması için yüksek dozda kullanılması gerekir. Bu ise, yan etki insidansında artışa neden olur. Oluşabilecek kardiyovasküler yan etkileri azaltmak için opioid analjezikler ve magnezyum sülfat ($MgSO_4$), deksmedetomidin ve intravenöz anestezikler kullanılabilir (2-5).

Tramadol, fenilsikloheksanol türevi, yapısı kodeine benzeyen santral etkili sentetik bir analjeziktir. μ -opioid reseptörü üzerine direkt ve postsinaptik α_2 -adrenerjik reseptörler üzerine indirekt etkisi vardır (6) ve zayıf μ -agonist aktivitesi sergiler (7). Morfine kıyasla analjezik ve solunum deprese edici etkisi daha azdır. Tramadolun fareler üzerinde yapılan deneylerde izofluranın MAK değerini belirgin düşürdüğü gözlenmiştir (2). Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada tramadolun sevofluranın MAK değerini doz bağımlı olmayarak düşürdüğü gözlenmiştir (8). Ayrıca opioid analjeziklerin preoperatif kullanılması ile farelerde hipotansiyon geliştiği gözlenmiştir (3). 2012 yılında ratlarda yapılan bir çalışmada yüksek doz opioid kullanımının MAK değerini doz bağımlı azalttığı gözlenmiştir (2).

Tramadol anestezi indüksiyonu öncesi ve anestezi idamesinde kullanılabilmesine rağmen, endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu sırasında volatil anesteziklerin minimum alveolar konsantrasyonu üzerine etkisi yeterince çalışılmamıştır. Bu randomize, prospektif, plasebo kontrollü çalışmanın amacı oral tramadolun, endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu için sevofluranın minimum alveoler anestezi

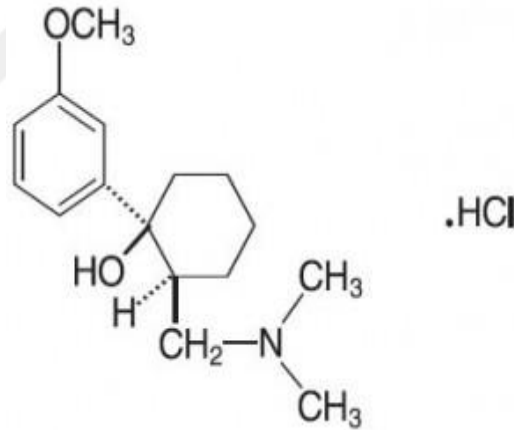
konsantrasyonunu azaltıp azaltmadığını, kardiyovasküler parametreler (kalp hızı (KH), periferal oksijen saturasyonu (SpO₂), kan basıncı), solunum parametreleri üzerine etkilerini ve tramadol kullanılarak yeterli MAK düzeyi oluşturan sevofluran dozunun azaltılabilirliğini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TRAMADOL

Tramadol, fenilsikloheksanol türevi, yapısı kodeine benzeyen santral etkili sentetik bir analjeziktir. μ -opioid reseptörü üzerine direkt ve postsinaptik α_2 -adrenerjik reseptörler üzerine indirekt etkisi vardır (9) ve zayıf μ -agonist aktivitesi sergiler (10). Farmakolojik açılımı; 1-(m-metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür (11).



Şekil 1: Tramadolün kimyasal yapısı

Zayıf opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin ve serotoninin presinaptik geri alınımını inhibe eder ve aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle edici etkisi vardır (12). Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile artırır. Bu iki mekanizma ile elde edilen additif etkinin, güçlü analjezik etki göstermesi, daha az yan etki oluşturması, tramadolun orta şiddetli kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanımını sağlamıştır (9).

Analjezik etki gücü morfinin 1 / 10'u kadardır (13).

Tramadol hafif ve orta derecede ağrıda morfin ve meperidin kadar etkindir, bununla birlikte şiddetli veya kronik ağrıda etkinliği daha azdır. Tramadolun oral uygulamadan sonraki biyoyararlanımı %68 iken, intramuskuler uygulamada biyoyararlanımı %100'dür. Tramadolun μ -opioid reseptör affinitesi morfinin 1/6000'i kadardır.

Tramadol, rasemik karışım yapısındadır ve sadece enantiomer olana göre daha etkilidir. Tramadolun yapısındaki (+) enantiomer, μ reseptörlerini bağlar ve serotonin alınımını inhibe eder. (-) enantiomer yapı ise norepinefrin alınımını inhibe, α_2 -adrenerjik reseptörleri stimüle eder(14).

Tramadolun metabolizması hepatic yolla olur ve idrarla atılır (14).

2.1.1. Organ sistemlerine etkisi

Kalp - damar sistemi üzerine etkileri: Tramadol 5-10 mg/kg'a kadar olan intravenöz uygulamalarda kan basıncında ve kalp hızında hafif artış oluştururken, daha yüksek dozlarda doğrudan negatif inotropur (15).

Solunum sistemi üzerine etkileri: Tüm opioidler özellikle artmış PCO_2 gibi kimyasal uyarılara meduller merkezin yanıtını azaltarak, baskılar. Hayvan deneylerinde karbondioksit (CO_2) ile uyarılmış solunum hızı tramadol ile inhibe edilmiştir. Buna karşılık tramadolun bu etkisi morfinden yaklaşık beş kat daha azdır. Tramadol tedavi edici dozlarda solunum depresyonuna neden olmaz; tidal volüm, dakika volümü gibi solunum parametreleri ve arteriyel CO_2 , ventilatuar CO_2 cevabı üzerine de etkisi yoktur (15).

Tramadol kullanımına ait bildirilen sık yan etkiler; bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon, ağız kuruluğu ve baş ağrısıdır (16). Solunum depresyonu ise morfinle eş analjezik düzeyinde uygulansa bile morfinden daha az görülür. Yüksek dozlarda ayrıca konstipasyona ve konvülsiyon gibi santral sinir sistemi eksitasyonlarına neden olabilir (17-18).

Tramadolun konstipasyon etkisi morfine göre daha azdır (19). Oddi sifinkterinin düz kas fonksiyonunu etkilemediği hayvan çalışmasında gösterilmiştir (20).

Tramadolun oluşturduğu analjezi ve oluşturabileceği solunum depresyonu opioid antidotu olan naloksan ile tersine çevrilebilir. Bununla birlikte naloksan nöbet riskini

arttırır. Tramadolun bağımlılık oluşturma potansiyeli çok azdır fakat kötüye kullanım ve fiziksel bağımlılık yapabileceği de bildirilmektedir. Tramadol serotonin alınımını inhibe etmesinden dolayı monoaminooksidaz enzim inhibitörü alan hastalarda kullanılmamalıdır (11).

2.2. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

Genel anestezi uygulamasında en çok kullanılan ilaçlardır. Solunum yolu ile alınan bu anestezi gaz alveollere ve kana diffüze olur. Oradan beyine ulaşan anestezi miktarı, belirli seviyeye geldiğinde genel anestezi meydana gelir.

Oda ısısındaki durumlarına göre sıvı veya gaz halinde bulunurlar.

Gaz halindeki; dietiler, trikloretilen, siklopropan, N₂O, xenon' dur.

Sıvı halinde olanlar ise volatil anestezi olan sevofluran, halotan, enfluran, metoksifluran, isofluran ve desflurandır. Anestezinin derinliği, doğrudan bu maddelerin beyindeki parsiyel basıncına; uyuma ve uyanmanın hızı da bu basıncın değişim hızına bağlıdır (21,22).

Genel anestezi için ilk kullanılan inhalasyon anesteziği azot protoksit, eter ve kloroform'dur. Valerius Cordus dietil eteri 1540 yılında bulmasına karşın, eterin tıbbi kullanımı 1840 yılında olmuştur. William Morton 1846 yılında, eterin genel anestezi etkisini köpeklerde ve insanlarda denemiştir. Kloroform 1847 yılında kullanıma girmiştir. Metoksifluran 1960'ların ilk yıllarında, enfluran ve izofluran 1970'lerde sentezlenmiştir.

Sevofluran 1970'lerde sentez edilmiştir ve 1990'larda Japonya'da kullanıma girmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1992'de kullanılmaya başlanmıştır.

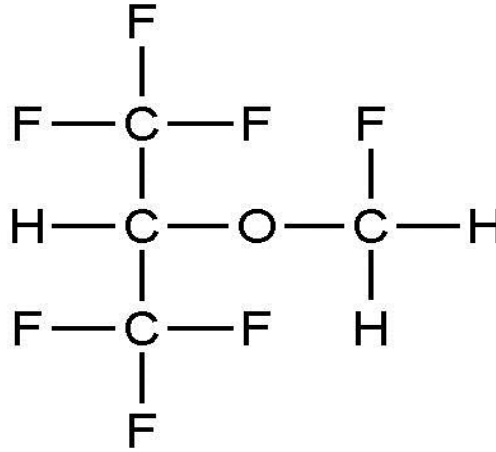
Bugün için eter ve kloroform terk edilmiştir. Azot protoksit, izofluran, sevofluran ve desfluran halen kullanılmaktadır (23). İnhalasyon anesteziğinin etkisi beyin dokusunda belirli bir konsantrasyon oluşturması ile mümkündür. Beyinde belirli bir konsantrasyona ulaşması içinde birtakım aşamalardan geçmesi gerekir. İnhalasyon anesteziğinin etkisi inhale edilen maddenin konsantrasyonuna, alveolar konsantrasyona, kan konsantrasyonuna ve dokudaki konsantrasyonuna bağlıdır (23).

İnhalasyon anesteziği, genel anestezi uygulamalarında en sık kullanılan ajanlardır. İnhalasyon anesteziğinin çok yaygın kullanılması nedenleri kolay

uygulanabilmeleri, soluk sonu konsantrasyonlarının monitorizasyonu sayesinde dozlarının kontrol altında tutulabilmesi ve kolay titre edilebilmeleri olarak sıralanabilir. Yetişkinlerde en sık kullanılan inhalasyon anestezikleri sevofluran, desfluran ve izoflurandır. Pediyatrik olguların induksiyonunda ise sıklıkla sevofluran tercih edilmektedir. İnhalasyon anesteziklerinin etkileri genellikle benzerdir, ancak klinisyenlerin seçimlerini etkileyen az sayıda fakat önemli farklılıkları da vardır (24).

2.2.1. Sevofluran

Sevofluran, metil eter türevi bir inhalasyon anesteziğidir. Kimyasal adı fluorometil-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil eter'dir (Şekil 2). Suckling tarafından 1951 yılında halotanın sentezlenmesiyle florin içeren anestezi ajanların klinikte kullanım dönemi başlamıştır.



Şekil 2: Sevofluranın kimyasal yapısı

Oda sıcaklığında bir şişede saklanabilir ve neredeyse iki yıldan fazla süre boyunca bozulmadan kaldığı gösterilmiştir (25).

Kan gaz eriyebilirlik katsayısı 0.63 olan sevofluran ile anestezi induksiyonu ve anestezi denetlenen izoflurana göre daha hızlı olduğu görülmüştür.

Sevofluranın kan/gaz çözünürlüğü; izofluran veya halotandan daha düşük, fakat desflurandan daha yüksektir. Sevofluranın kan/gaz dağılım katsayısı 0,69'dur. Düşük kan/gaz çözünürlüğü ve keskin kokulu olmayışı maske induksiyonunu kolaylaştırır. Düşük kan/gaz çözünürlüğü vücuttan atılımını hızlandırır ve anestezi denetlenen hızlı denetlenmeyi sağlar. Sevofluranın MAK değerinin %1,71-2,05 arasında olduğu bildirilmiştir (24,26).

Sevofluran, maske ile indüksiyon sırasında minimal respiratuar irritasyon oluşturduğundan hızlı ve güvenilir bir indüksiyona ve anestezi derinliğinin daha iyi kontrolüne olanak sağlar. Psikomotor fonksiyonların geri dönüşü sevofluran, desfluran ve izofluran anestezisinde genel olarak benzer zamanlarda oluşur (26,27).

Sevofluran, hızlı indüksiyon sırasında izofluran veya halotandan belirgin olarak daha iyi tolere edilir. Martin-Larrauri ve ark.(28) sevofluran ile maske indüksiyonu yapılarak uygulanan anestezinin en önemli özelliğinin rahat, hızlı ve güvenli bir indüksiyon olduğunu bildirmişlerdir. İndüksiyon süresi propofol ile intravenöz indüksiyona göre biraz daha yavaştır; ancak, propofol indüksiyonu ile karşılaştırıldığında, sevofluran indüksiyonu daha az apne ve hipotansiyona neden olur. Öksürük insidansı daha düşüktür, Spontan ventilasyona geçme süresi daha kısadır ve idameye geçiş daha yumuşaktır (29,30).

2.2.1.1. Fizikokimyasal özellikleri

Kaynama Noktası (°C) 58.6 ,

Buhar Basıncı (mmHg) (20°C) 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 N2O'da) (%) 0.66

MAK (% 100 O2 ile) (%) 1.8

MAK >65 yaş (%) 1.45

Yanma Sınırları (%70 N2O/%30 O2) (%) 10 (19).

2.2.1.2. Organ sistemlerine etkileri

Sevofluran dahil tüm inhalasyon ajanları negatif inotropik etki ve periferik vazodilatasyonla, doza bağılı olarak kardiyovasküler sistemi deprese eder ve sistemik vasküler rezistansı (SVR) azaltır. SVR'deki azalma sonucu ortalama arteriyel basınç düşer. Kardiyak debi normal anestezi idame sınırlarında seyrederek. Sevofluran; miyokard kasılmasını deprese eder ve SVR'yi azaltır (31).

Sevofluran doz bağımlı olarak solunum depresyonu yapar ve pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe eder. Tek nefes inhalasyon indüksiyonu için uygun olduğu tespit edilmiştir. Hava yolu irritasyonuna neden olmadığı ve öksürük refleksini uyarmadığı için çocuklarda daha rahat anestezi indüksiyonu yapmaya olanak sağlar (32,33).

Sevofluran portal ven kan akımını azaltırken, hepatik arter kan akımını artırmaktadır. Bu nedenle total karaciğer kan akımı ve oksijen sunumu korunmaktadır. Ajanın kendisi veya yıkım ürünleri karaciğerde hasara neden olmaz (34).

Renal kan akımını azaltır (34). Sevofluran anestezi sonrası toksik düzeyde Birleşik A ya da inorganik florid oluşumu kesin olarak belirlenememiştir. Postoperatif böbrek hasarı gösteren ve indikatörler kullanılan pek çok çalışmada toksisite ve hasar belirlenememiştir. Bununla birlikte bilinen böbrek hastalığı olanlarda 2 L/dk üzeri ve birkaç saatten uzun sürecek girişimlerde sevofluran anesteziinden kaçınılmalıdır (35). Sevofluran serebral vasküler rezistansı ve serebral metabolik hızı azaltır (36). Artan anestezi dozlarında verildiğinde, kafa içi basıncı artırmayacağı görülmüştür (37). Yeterli derecede kaslarda gevşeme meydana getirir (36,37).

Sevofluran ve diğer halojenli ajanlara duyarlı hastalarda, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (38,39).

2.3. MİNİMUM ALVEOLER KONSANTRASYON

Anestezi ilaçların hangi mekanizma ile etki ettiklerinin araştırılması için her bir ajanın rölatif anestezi potenslerinin bilinmesi gerekir. Anestezi potensi en iyi belirleme yöntemi ağırlı uyaran uygulanan olguların %50'sinde hareketsizlik sağlayan doz yani minimal alveoler konsantrasyondur. İnsanlarda MAK tespiti için uyarı olarak cilt insizyonu kullanılır. Sözlü uyarıya yanıtızlık (MAK uyanıklık) cerrahi cilt

insizyonuna hareketin önlenmesi için gerekenden daha düşük konsantrasyonlarda, endotrakeal entübasyon yanıtızsızlık (MAK entübasyon) daha yüksek konsantrasyonlarda oluşur. Hayvanlarda ağırlı uyarın sıklıkla kuyruğun klempe edilmesi ile ya da subkutan elektrotlara elektrik verilmesi ile oluşturulur. Kısa bir dengelenme periyodundan sonra alveoler konsantrasyonu ölçmenin avantajı bu konsantrasyonun direk santral sinir sistemindeki konsantrasyonu yansıması ve ajanın diğerk dokular tarafından alınması ve distribüsyonundan bağımsız olmasıdır. MAK'ın diğerk bir avantajı verilen türler ya da hayvanlar için veya farklı türler ve hayvan sınıfları için kararlılığıdır. Bu kararlılık anestezik gereksinimindeki küçük değışikliklerin ayırt edilebilmesini mümkün kılar ve bu da anesteziklerin nasıl tepki gösterdikleri ile ilgili ipucu verir.

Hayvanların %50'sinde doğrulma refleksini ortadan kaldıran anestezik konsantrasyonu küçük hayvanlarda anestezik potens ölçmede kullanılır. Bu %50 efektif doz (ED₅₀) anestezik miktardır. Alveoler konsantrasyon yerine inspire edilen miktar ölçüldüğünden bu metot alveol ve kan konsantrasyonu hızla eşitlenen ajanlarda en iyi sonucu verir. Sadece kan gaz dengesi oluştuğunda inspire edilen gazın etki bölgesindeki konsantrasyon ile aynı olduğu kabul edilir. Çok yüksek basınçlarda küçük hayvanların kullanılması ve inspire edilen konsantrasyonların ölçülmesi anestezik ajanlarla çalışmayı kolaylaştırır.

Kuyruğun klemplenmesi ED₅₀ (MAK) ve doğrultma refleksi ED₅₀ aynı değıildir. Kuyruğun klemplenmesi ED₅₀ değıeri doğrultma refleksi ED₅₀ değıerlerinden daha yüksektir ve bu ölçülerin oranlarının ortalamaları yaklaşık 2'dir. Bu oran kullanılan anestezige bağılı olarak küçük değıişkenlikler gösterebilir. Bu da doğrultma refleksinin en azından bir bölümünün ağırlı uyarınlara yanıtın baskılanmasından farklı bir mekanizma ile baskılandığını göstermektedir. İnhalasyon anesteziklerinin önemli etkilerinden birisi öğrenme ve hafıza yeteneklerinin baskılanmasıdır. Cerrahi koşullar olmaksızın insanlarda ses ve konuşma ile ilgili bilgilerin öğrenilmesini baskılamak için gereken volatil anestezik konsantrasyonu 0.3 MAK'tır. Bir hayvan modelinde ratlarda öğrenmeyi baskılamak için gereken volatil anestezik konsantrasyonu stimulusun uygulandığı şartlara bağılıdır ve 0.2 ve 0.6 MAK arasında değıişir. İnhalasyon anesteziklerinin mutlak ve rölatif potensleri ölçüm hedefi olarak neyin kullanıldığına bağımlıdır (40).

MAK; 1 atmosfer basınç altında ağırlı bir stimulusa karşı oluşan yanıtı, hayvanların ve insanların %50'sinde ortadan kaldırmak için gerekli olan minimum alveoler anestetik gaz konsantrasyonunun oluşturduğu alveolar anestetik parsiyel basıncıdır (41,42). Oldukça yararlı bir ölçü birimidir, çünkü inhalasyon anesteziğlerinin beyin parsiyel basınçlarının aynasıdır. İnhalasyon ajanlarının güçlerinin karşılaştırılmasına imkan verir ve deneysel değerlendirmeler için bir standart oluşturur (43).

Vücut ısısındaki her 1°C düşüşte MAK %2-5 azalır. Sıcakların azalması ile inhalasyon anesteziğlerinin gaz fazlarının potensleri artsa da sıcaklıkta azalma ile anesteziğlerin erirliği de artacağından sıvı fazların potensleri sabit kalır. Klinik kullanımda olan volatil anesteziğlerin in vitro araştırılması için 1 MAK'a eşdeğer olan sıvı konsantrasyonu yaklaşık 200 ila 600 M'dir. Artmış hidrostatik basınca maruz bırakılmış bütün organizmalarda yanıtızsızlık oluşturmak için gereken anesteziğ dozu artar. Bu fenomen anesteziğnin basınç ile geri çevrilmesi olarak adlandırılır. Ancak basınçla geri çevrilmenin anesteziğ etki bölgesinde spesifik bir antagonizma ile mi yoksa anesteziğlerin neden olduğu global depresyonun yok edildiği basit bir genel fenomen mi olduğu konusu tartışmalıdır.

İnsanlarda volatil anesteziğlerin MAK değerleri infantlarda yaklaşık 6 aylık bebeklerde maksimumdur. MAK değeri artan yaş ile birlikte kademeli olarak azalır ve seksenli yaşlarda infantların yarısı kadardır. Yaşlı potesteki artma (MAK'da azalma) bütün inhalasyon anesteziğlerinde görülür ve değişim her dekat için yaklaşık %6'dır (40).

Hipernatremi beyin omurilik sıvısındaki (BOS) sodyum miktarını kan değeri ile korele şekilde artırır ve köpeklerde halotanın MAK değeri %43 kadar artar. Ters olarak hiponatremi BOS sodyum düzeyini dilüe eder ve halotanın MAK değerini düşürür. Köpeklerde hiperkalemi BOS potasyum düzeyini ve MAK değerini etkilemez. Köpreklere kalsiyum infüzyonu serum ve BOS kalsiyum düzeylerini sırasıyla 2.6 ve 1.3 kat artırırken halotanın MAK değerini etkilemez. Köpeklerde serum magnezyum düzeyinde %12 artışa neden olur ve halotanın MAK değerini etkilemez. Köpeklerde serum magnezyum düzeyindeki 5 katlık artış BOS magnezyum düzeyinde %12 artışa neden olur ve halotanın MAK değerini etkilemez. Farelerde, plazma magnezyum

düzeyinin kontrol değerinin 10 katına çıkması halotanın MAK'ını yaklaşık %60 azaltır (40).

Tablo 1: İnhalasyon anesteziklerinin özellikleri

Ajan	% MAK	Buhar basıncı (mmHg)
Nitröz Oksit	105	-
Halotan	0.75	243
İzofluran	1.2	240
Desfluran	6.0	681
Sevofluran	2.0	160

Tablo 2: MAK'ı etkileyen faktörler

MAK' ı arttıranlar	MAK' ı azaltanlar
Genç yaş	İleri yaş
Hipertermi	Hipotermi
Alkol (kronik)	Alkol (akut)
Tirotoksikoz	Hipoksi
Hipernatremi	Hipotansiyon
	Gebelik
	Anemi
İlaçlar	İlaçlar
Efedrin	Hipnotikler
Amfetamin	Verapamil
Antikolinesterazlar	Sedatifler
Kokain	Metil dopa
Naloksan	Narkotikler
İzoniyazid	Lokal anestezikler
	Kas gevşeticiler

2.4. İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLER

Hipnotik etkinin sağlanabilmesi için anestezi ajanlarının intravenöz infüzyon ile verildiği teknik intravenöz anestezi olarak tanımlanır. Yakın zamana kadar intravenöz anestezi ajanlarının alışlagelmiş kullanım amacı hızlı bir indüksiyon sağlamak, tek ya da tekrarlanan dozlarda, kısa süreli ve gevşeme gerektirmeyen girişimler için anestezi sağlamak idi. Ancak son yıllarda intravenöz anestezi ajanlarının farmakokinetiği ve farmakodinamiğinin daha iyi anlaşılması, yeni intravenöz anestezi ve opioidlerin kullanıma girmesi, otomatik infüzyon pompalarının geliştirilmesi ile intravenöz ajanlar giderek daha çok ve güvenle kullanılmaya başlanmıştır (44).

İntravenöz anestezide kullanılan anestezi ajanlarının en önemli özellikleri, fazla lipofilik olmaları nedeni ile beyine çok hızlı diffüze olmaları ve intravenöz enjeksiyondan sonra oluşan plazma düzeyi profillerinin üç aşamalı (trifazik) olmasıdır. İlk fazın (dağılım fazı) yarılanma ömrü birkaç dakika, ikinci fazın (redistribüsyon fazı) 15-30 dk, üçüncü fazın (eliminasyon fazı) ise birkaç saat veya daha uzundur. Anestezinin kısa sürmesi beyindeki ilacın redistribüsyon ile uzaklaşmasına bağlıdır; beyinden uzaklaşan ilaç geçici bir süre çizgili kas, yağ dokusu ve diğer dokularda birikir. Redistribüsyon fazının yarılanma ömrü, etki süresi ile yakından ilgili bir parametredir. Bu ilaçların eliminasyonu, etki süresinden bağımsız bir hızda karaciğerde biyoinaktivasyon şeklinde olur (44, 45).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında gerçekleştirilen çalışmamız Hastanemiz Etik Komite onayı ve hastaların sözlü onayları alındıktan sonra, tek merkezli, prospektif, randomize, plasebo kontrollü, tek kör çalışma olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya operasyon planlanan 18-65 yaş, ASA I-II grubu, power analize göre toplam 80 olgu dahil edildi. Kardiyovasküler, solunumsal (astım), renal, karaciğer hastalığı olanlar, kronik ağrı sendromu ve ilaç-alkol bağımlılığı, özofageal reflü veya hiyatal hernisi olan olgular, morbid obez ve zor entübasyon veya hava yolu idamesi beklenen olgular, operasyon öncesi 24 saatte analjezik etkinliği olan ilaç, alkol ve opioid kullanan ya da santral veya otonomik etkili tedaviler alan olgular çalışma dışı bırakıldı. İnsizyonunun 5 cm'den az olması muhtemel olgular da cilt insizyonu için MAK'ın değerlendirildiği çalışma gruplarına alınmadı.

Operasyon öncesi tüm olgular 8 saat aç kaldı ve operasyondan 24 saat önce alkol alımına izin verilmedi. Olgular 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba tramadol, ikinci gruba plasebo ilaç verilerek entübasyona yanıt gözlemlendi. Üçüncü gruba tramadol, dördüncü gruba plasebo ilaç verilerek cilt insizyonuna yanıt gözlemlendi.

Premedikasyon uygulanmayan olgularda, operasyon odasına alındıktan sonra 20 gauge damar yolu açılarak, saatte 5 mL/kg intravenöz serum fizyolojik infüzyonuna başlandı. Tramadol veya plasebo ilaçlar başka bir anestezi uzmanı tarafından benzer şekilde hazırlanarak verildi. Değerlendirme ekibi çalışma ilaçlarından habersizdi.

Operasyondan bir saat önce birinci gruba (Grup ET: Entübasyon tramadol, n=20) ve üçüncü gruba (Grup İT: İnsizyon tramadol, n=20) tramadol 50 mg; ikinci gruba (Grup EP: Entübasyon plasebo, n=20) ve dördüncü gruba (Grup İP: İnsizyon plasebo;

n=20) plasebo (B kompleks vitamini) oral verildi. İlaçlar işlem öncesi aynı görünmesi için kaşe haline getirilmişti.

Preoperatif elektrokardiyografi, noninvaziv kan basıncı (NIKB), periferel oksijen saturasyonu (SpO₂), kalp hızı (KH) ve solunum sayısı (SS) ile standart monitorizasyon sağlandı. İndüksiyon öncesinde SKB, DKB üç defa ölçülerek ortalaması bazal değer olarak kabul edildi. Olguların tramadol ve plasebo uygulama sonrası 1., 3., 5., ve 10 dakikalardaki SpO₂, solunum sayısı (SS), kalp hızı (KH), sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri kaydedildi. İnspiratuar ve end-tidal sevofluran konsantrasyonları daha önce kalibre edilmiş gaz monitörü (Dräger®, Primus, Lübeck, Germany) ile ölçüldü.

Monitorizasyon sonrası olgulara bulantı-kusma, solunum depresyonu, baş dönmesi, baş ağrısı olup olmadığı soruldu ve Wilson sedasyon skoru belirlendi. Grup ET'de anestezi indüksiyonuna sevofluran %2,2 konsantrasyonu ile başlandı ve en az 15 dakika belirlenen konsantrasyonda devam etti. Sevofluran konsantrasyonu bir sonraki olguda endotrakeal entübasyona yanıt olup olmamasına göre %0,2 artırıldı ya da azaltıldı. Grup EP'de anestezi indüksiyonuna sevofluran%3,6 konsantrasyonu ile başlandı ve en az 15 dakika belirlenen konsantrasyonda devam ettirildi. Endotrakeal entübasyona yanıt olup olmamasına göre anestezi ajan konsantrasyonu bir sonraki olguda %0,2 artırıldı ya da azaltıldı.

Anestezi indüksiyonu sırasında herhangi bir intravenöz anestezi ve kas gevşetici kullanılmadı. Endotrakeal entübasyon ve entübasyona yanıt tüm olgularda aynı anestezi tarafından gerçekleştirildi ve değerlendirildi. Laringoskopi ve endotrakeal entübasyon sırasında anlamlı ekstremit hareketi gözlenen olgularda sevofluran konsantrasyonu %7'ye yükseltilecek anestezi hemen derinleştirildi ve 0,1 mg/kg veküronyum verilerek endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. İkinme ve öksürme anlamlı hareket olarak değerlendirildi.

Grup İT'de anestezi indüksiyonuna sevofluran%3,0 konsantrasyonu ile başlandı ve en az 30 dakika belirlenen konsantrasyonda devam etti. Anestezi indüksiyonundan 15 dakika sonra olgularda endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. İnsizyona yanıt olup olmamasına göre anestezi ajan konsantrasyonu bir sonraki olguda %0,2 artırıldı ya da azaltıldı. Grup İP'de anestezi indüksiyonuna sevofluran%3,0 konsantrasyonu ile başlandı ve en az 30 dakika belirlenen konsantrasyonda devam etti. Anestezi

indüksiyonundan 15 dakika sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. İnsizyona yanıt olup olmamasına göre anestezi ajan konsantrasyonu bir sonraki olguda %0,2 artırıldı ya da azaltıldı. Cilt insizyonu sonrasında olgular anlamlı ekstremitte hareketi açısından bir dakika süresince değerlendirildi. Cilt insizyonu sonrası anlamlı ekstremitte hareketi gözlenen olgularda sevofluran konsantrasyonu %7'ye yükseltilerek anestezi hemen derinleştirildi ve 0,1 mg/kg veküronyum verildi.

Anlamlı ekstremitte hareketi gözlenmeyen olguların tümünde endotrakeal entübasyon ya da insizyon sonrasında anestezi idamesine sevofluran konsantrasyonunun başlangıçtaki değerinde devam edildi ve 0,1 mg/kg veküronyum verilerek cerrahinin başlamasına izin verildi. Endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu gruplarındaki başlangıç sevofluran konsantrasyonu değerleri daha önceki pilot çalışmamıza dayanılarak tespit edildi. Çalışma süresince olguların anestezi derinliği kirpik ve/veya kornea refleksi ile değerlendirildi.

Tüm olgularda EtCO₂ çalışma süresince 35-40 mmHg düzeyinde tutuldu. EtCO₂ konsantrasyonunu bu seviyede tutmak için asiste ya da kontrollü ventilasyon uygulandı ve çalışma süresince EtCO₂ konsantrasyonunun sıfırlanması ve iyi bir platolu dalga formasyonunun oluşması sağlandı. Olguların vücut ısıları çalışma süresince 36-37 °C'de sabit tutuldu.

İstatiksel analizler, "Windows için SPSS paket programı 17.0" kullanılarak yapıldı. Veriler medyan (minimum-maksimum), ortalama (standart sapma) ve sayı (yüzde) ile verildi. İstatistik analizlerde parametrik verilerin değerlendirilmesinde One way analysis of variance; grup içi ve gruplar arası verilerin karşılaştırmalarda Wilcoxon Signed Ranks Test, Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Parametrik olmayan veriler ki-Kare testi veya Fisher'in kesin ki-Kare testi ile değerlendirildi. Tüm analizler için p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonuna yanıt değerlendirilen gruplar arasında (Grup ET ve Grup EP, Grup İT ve Grup İP) yaş, boy, vücut ağırlığı, ASA I-II, anestezi süresi ve operasyon süresi açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3 ve Tablo 4).

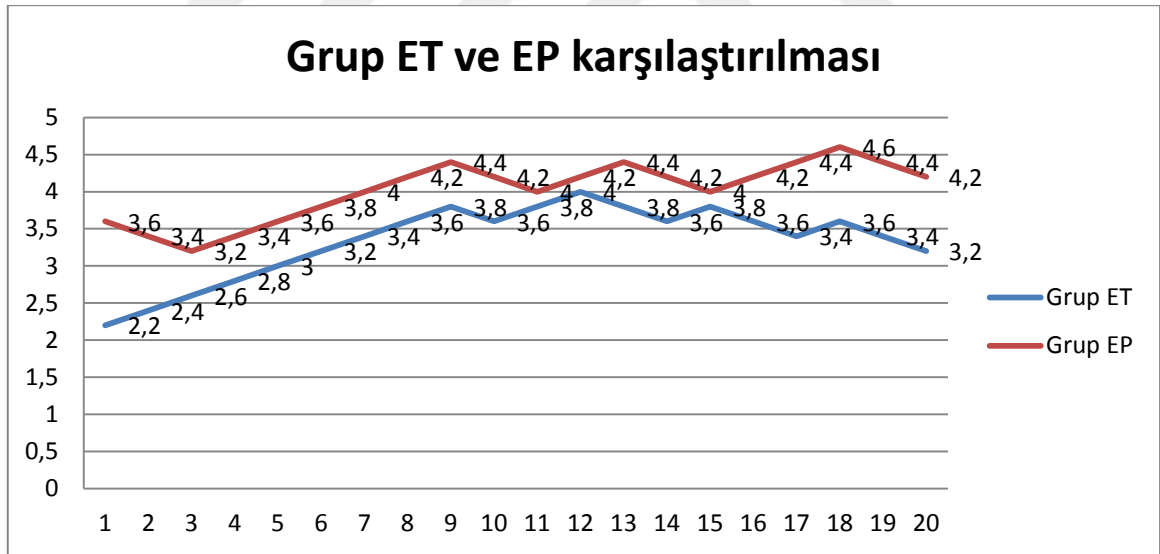
Tablo 3: Grup ET ve Grup EP arasındaki demografik verilerin karşılaştırılması

	Grup ET (n:20)	Grup EP (n:20)	İstatistiksel anlamlı fark
Yaş	34,8 ± 15,2	31,0 ± 11,3	p>0.05
Boy	170,3 ± 8,8	171,2 ± 10,7	p>0.05
Kilo	78,35 ± 16,1	74,2 ± 18,4	p>0.05
ASA 1	13	12	p>0.05
ASA2	7	8	p>0.05
Anestezi süresi	102,3 ± 46	90 ± 34,94	p>0.05
Operasyon süresi	85,3 ± 44,80	70,15 ± 34,86	p>0.05

Tablo 4: Grup İT ve Grup İP arasındaki demografik verilerin karşılaştırılması

	Grup İT (n:20)	Grup İP (n:20)	İstatistiksel anlamlı fark
Yaş	47,80 ± 9,7	46,6 ± 10,3	p>0.05
Boy	162,7 ± 7,4	159,4 ± 14,6	p>0.05
Kilo	73,2 ± 15,5	73,7 ± 10,5	p>0.05
ASA 1	3	4	p>0.05
ASA 2	17	16	p>0.05
Anestezi süresi	120,50 ± 68,70	124,5 ± 35,2	p>0.05
Operasyon süresi	89,35 ± 68,80	94,50 ± 35,20	p>0.05

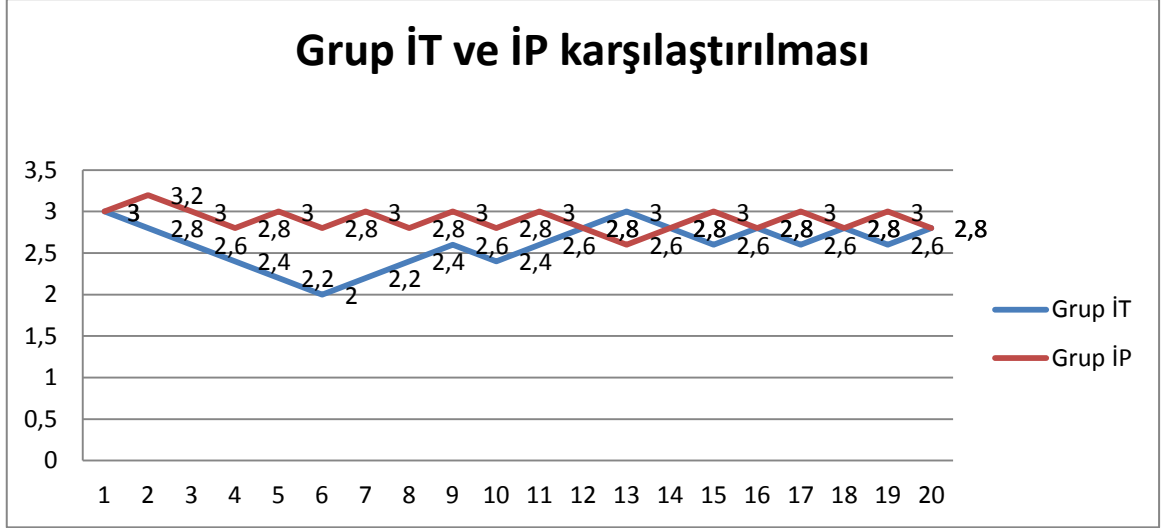
Entübasyon sırasındaki ortalama MAK değerleri Grup ET’de 3.34 (2.20-4.00), Grup EP’de 4.02 (3.20-4.60) olarak saptandı. Grup ET’de MAK-entübasyon değeri Grup EP’ye göre istatistiksel anlamlı derecede daha düşüktü (p<0.05) (Grafik 1).



Grafik 1: Grup ET ve Grup EP’nin MAK-entübasyon değerlerinin karşılaştırılması

Cilt insizyonu sırasında ortalama MAK-insizyon değerleri Grup İT’de 2.61 (2.00 – 3.00), Grup İP’de 2.9 (2.6-3.2) olarak saptandı. Grup İT’de MAK-insizyon değeri Grup İP’ye göre istatistiksel anlamlı daha düşüktü (p<0.05) (Grafik 2).

Grup ET’de, bazal değerle karşılaştırmada indüksiyon sonrası kalp hızı değeri 10. dakikada istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (p<0.05).



Grafik 2: Grup İT ve Grup İP'nin MAK-insizyon değerlerinin karşılaştırılması

Grup ET'de SpO₂ bazal değerine göre 1., 3., 5. dakikalarda, solunum sayısı 1., 3., 5., ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$). SKB bazal değerine göre 1., 3., 5., ve 10. dakikalarda, DKB 3., 5., ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$).

Grup ET'de, grup içi karşılaştırmada entübasyon sonrası kalp hızı bazal değere göre 10. dakikada istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$). SpO₂ değerlerinde bazal değere göre 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SKB ve DKB bazal değere göre 3., 5. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$). Solunum sayısı bazal değere göre 1. dakikada istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$).

Grup EP'de, grup içi karşılaştırmada indüksiyon sonrası kalp hızı, SKB ve DKB bazal değere göre 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$). SpO₂ ve SS bazal değere göre 1., 3., 5. ve 10. dakikada istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$).

Grup EP'de, grup içi karşılaştırmada entübasyon sonrası kalp hızı bazal değere göre 1. dakikada, istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$). SpO₂ değerlerinde bazal değere göre 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). SKB ve DKB bazal değere göre 3., 5. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$). Solunum sayısı bazal değere göre 1. dakikada anlamlı daha yüksek, 10. dakikalarda anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 5: Gruplardaki ortalama KH, SpO₂, SKB, DKB ve SS değerleri

		Dakika	Grup ET	Grup EP	Grup İT	Grup İP
KH	İndüksiyon sonrası	0	82,30	77,47	82,30	83,00
		1	81,89 ↔ *	71,60 ↓ *	75,30 ↓	80,60 ↔
		3	77,65 ↔	71,45 ↓	77,00 ↔	78,80 ↔
		5	75,90 ↔	70,65 ↓	72,50 ↓	77,25 ↓
		10	72,45 ↓	70,25 ↓	72,00 ↓	77,70 ↔
	Entübasyon veya insizyon sonrası	0	82,30	77,47	82,30	83,00
		1	91,10 ↔	89,65 ↑	85,10 ↔ *	100,00 ↑ *
		3	80,35 ↔	82,30 ↔	82,30 ↔	94,90 ↑
		5	77,98 ↔	76,19 ↔	76,90 ↔	88,25 ↔
		10	72,65 ↓	71,20 ↔	71,20 ↔ *	88,85 ↑ *
SpO ₂	İndüksiyon sonrası	0	98,30	97,80	97,15	98,40
		1	99,36 ↑	99,30 ↑	99,30 ↑	99,10 ↑
		3	99,25 ↑	99,15 ↑	98,80 ↑	99,15 ↑
		5	98,85 ↑	98,85 ↑	98,40 ↔	99,30 ↑
		10	98,70 ↔	99,05 ↑	98,90 ↑ *	99,45 ↑ *
	Entübasyon veya insizyon sonrası	0	98,30	97,80	97,15	98,40
		1	98,45 ↔	98,25 ↔	99,15 ↑	99,15 ↑
		3	98,40 ↔	98,05 ↔	98,70 ↑	99,35 ↑
		5	98,25 ↔	98,00 ↔	98,70 ↑	99,25 ↑
		10	98,40 ↔	98,05 ↔	98,30 ↑ *	99,20 ↑ *
SKB	İndüksiyon sonrası	0	131,65	126,00	138,91	138,50
		1	118,21 ↓ *	105,15 ↓ *	114,85 ↓	114,85 ↓
		3	111,65 ↓ *	99,20 ↓ *	117,20 ↓	112,05 ↓
		5	111,60 ↓ *	94,60 ↓ *	112,25 ↓	111,95 ↓
		10	103,50 ↓	94,50 ↓	116,95 ↓	109,35 ↓
	Entübasyon veya insizyon sonrası	0	131,65	126,00	138,91	138,50
		1	126,95 ↔	124,65 ↔	137,55 ↔	140,80 ↔
		3	113,85 ↓	116,20 ↓	147,00 ↔	135,70 ↓
		5	103,30 ↓	107,05 ↓	133,55 ↔	127,65 ↔
		10	103,80 ↓	104,85 ↓	119,35 ↓	119,60 ↓
DKB	İndüksiyon sonrası	0	77,48	75,15	83,51	84,08
		1	71,63 ↔ *	58,95 ↓ *	76,00 ↓	77,20 ↓
		3	65,40 ↓	59,55 ↓	77,80 ↓	72,35 ↓
		5	63,20 ↓	56,95 ↓	71,40 ↓	71,45 ↓
		10	59,30 ↓	56,65 ↓	75,90 ↓	70,30 ↓
	Entübasyon veya insizyon sonrası	0	77,48	75,15	83,51	84,03
		1	76,30 ↔	76,40 ↔	92,80 ↑	95,80 ↑
		3	65,50 ↓	68,15 ↓	96,10 ↑	89,50 ↔
		5	60,80 ↓	62,65 ↓	86,40 ↔	81,85 ↔
		10	57,90 ↓	61,60 ↓	84,70 ↔	83,20 ↔
SS	İndüksiyon sonrası	0	12,81	12,46	12,61	12,66
		1	28,04 ↑	28,85 ↑	33,95 ↑ *	27,35 ↑ *
		3	26,40 ↑ *	32,50 ↑ *	34,50 ↑	31,15 ↑
		5	26,05 ↑ *	33,60 ↑ *	33,75 ↑	32,50 ↑
		10	27,65 ↑	31,40 ↑	34,50 ↑	34,10 ↑
	Entübasyon veya insizyon sonrası	0	12,80	12,46	12,61	12,66
		1	14,55 ↑	15,70 ↑	19,70 ↑	16,30 ↑
		3	13,50 ↔	12,35 ↔	14,05 ↔	12,75 ↔
		5	12,90 ↔	12,20 ↔	13,05 ↔	12,05 ↓
		10	13,20 ↔	12,10 ↓	12,09 ↔	11,85 ↓

↔: Bazal değere göre anlamlı fark yok (p> 0.05)

↓: Bazal değere göre anlamlı düşük (p<0.05)

↑: Bazal değere göre anlamlı yüksek (p<0.05)

*: Gruplar arası karşılaştırmalarda (p<0.05)

Grup İT’de, grup içi karşılaştırmada indüksiyon sonrası KH, bazal değere göre 1., 5. ve 10 dakikalarda, SKB ve DKB bazal değere göre 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$). SpO₂ bazal değerine göre 1., 3. ve 10. dakikalarda, SS ise 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$).

Grup İT’de, grup içi karşılaştırmada insizyon sonrası kalp hızı bazal değere göre 1., 3., 5. ve 10. dakikada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SpO₂ değeri bazal değere göre 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda, SS 1. dakikada, DKB 1. ve 3. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$). SKB bazal değerine göre 10. dakikada istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$).

Grup İP’de, grup içi karşılaştırmada indüksiyon sonrası kalp hızı bazal değere göre 5. dakikada, SKB ve DKB bazal değere göre 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$). SpO₂ ve SS bazal değere göre 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$).

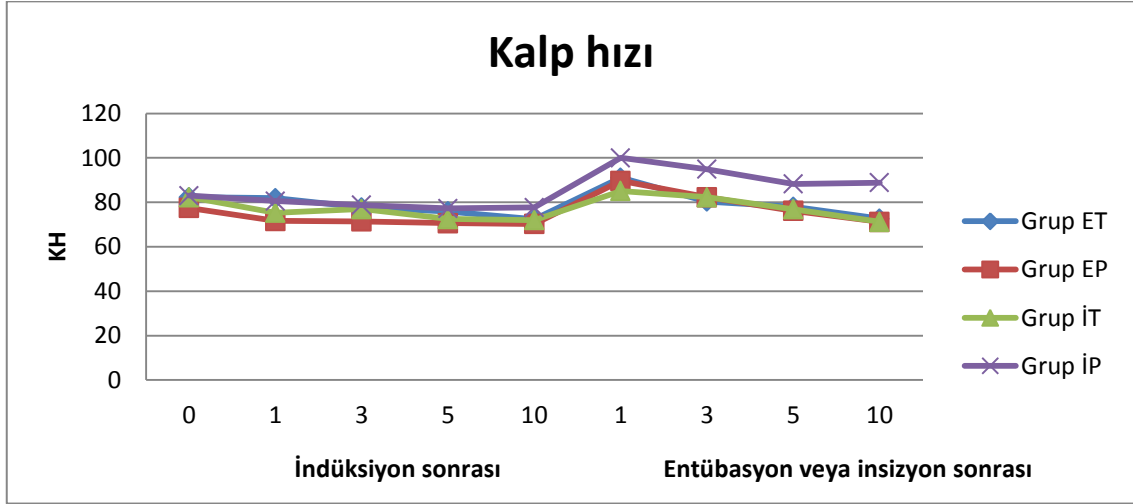
Grup İP’de, grup içi karşılaştırmada insizyon sonrası kalp hızı bazale göre 1., 3. ve 10. dakikalarda, SpO₂ bazal değere göre 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda, DKB, bazal değere göre 1. dakikada istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$).SKB bazal değere göre 5. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$). Solunum sayısı bazal değere göre 1. dakikada anlamlı daha yüksek, 5. ve 10. dakikalarda anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$).

İndüksiyon sonrası 1. dakikada tramadol alan grupta kalp hızı anlamlı yüksek iken ($p<0.05$), entübasyon sonrası anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Tramadol alan grupta, SKB, indüksiyondan sonra 1., 3., ve 5. dakikada, DKB indüksiyon sonrası 1. dakikada anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). SKB ve DKB’de entübasyon sonrası anlamlı fark izlenmedi. İki grupta SpO₂ açısından anlamlı fark izlenmedi. Tramadol alan grupta indüksiyon sonrası 3. ve 5. dakikada solunum sayısı anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

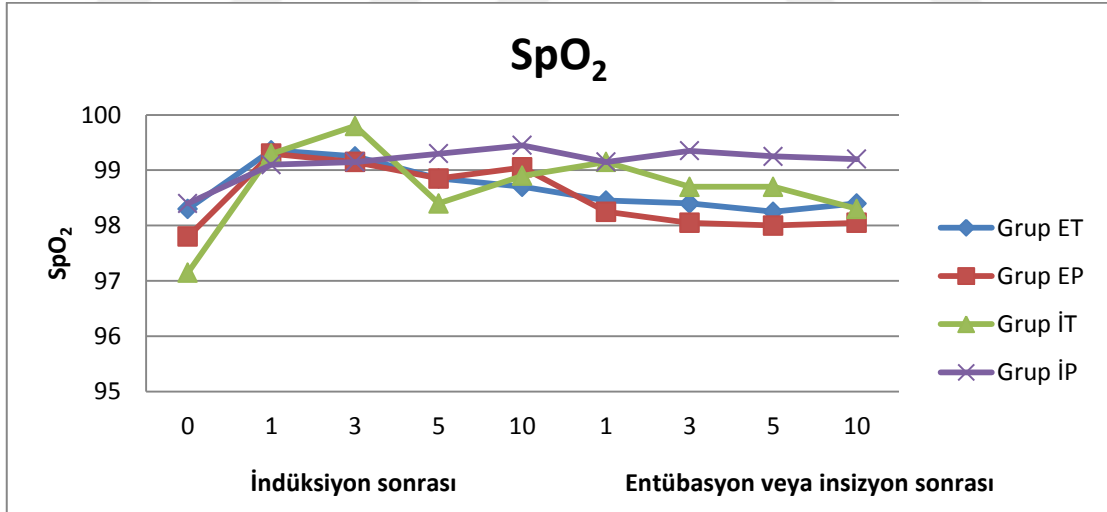
Kalp hızında, indüksiyon sonrası gruplar arası anlamlı fark yokken, insizyon sonrası tramadol alan grupta 1. ve 10. dakikada anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından indüksiyon ve insizyon sonrasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. SpO₂, indüksiyon ve insizyon sonrası 10. dakikada

tramadol alan grupta anlamlı daha düşük izlenmiştir ($p<0.05$). SS, tramadol alan grupta indüksiyon sonrası 1. dakikada anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

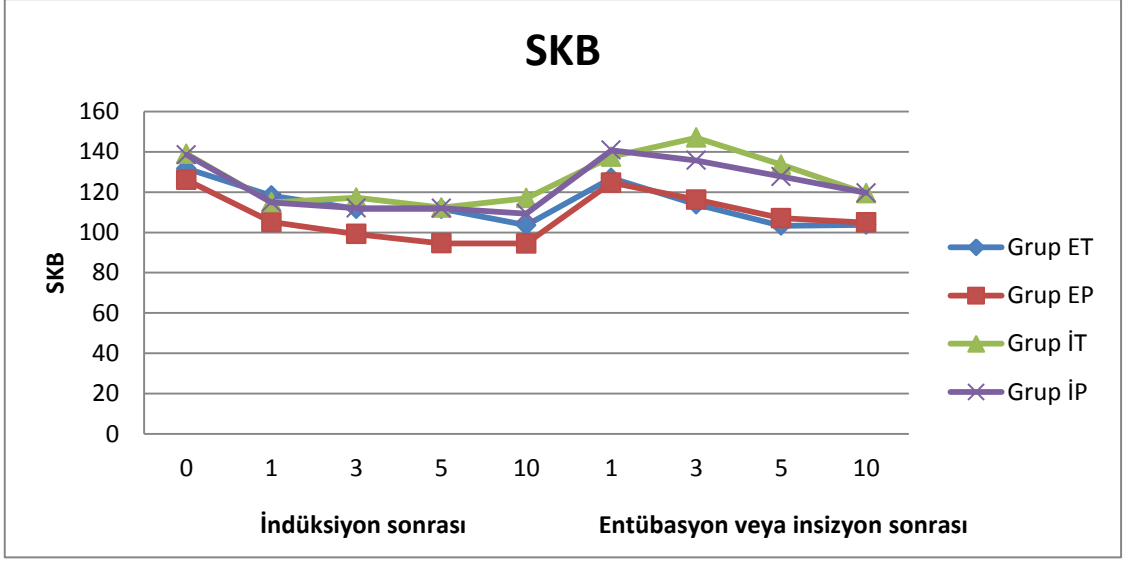
Tüm grupların hemodinamik parametrelerin karşılaştırılması Grafik 3, 4, 5, 6 ve 7 de ve Tablo 5'te gösterildi.



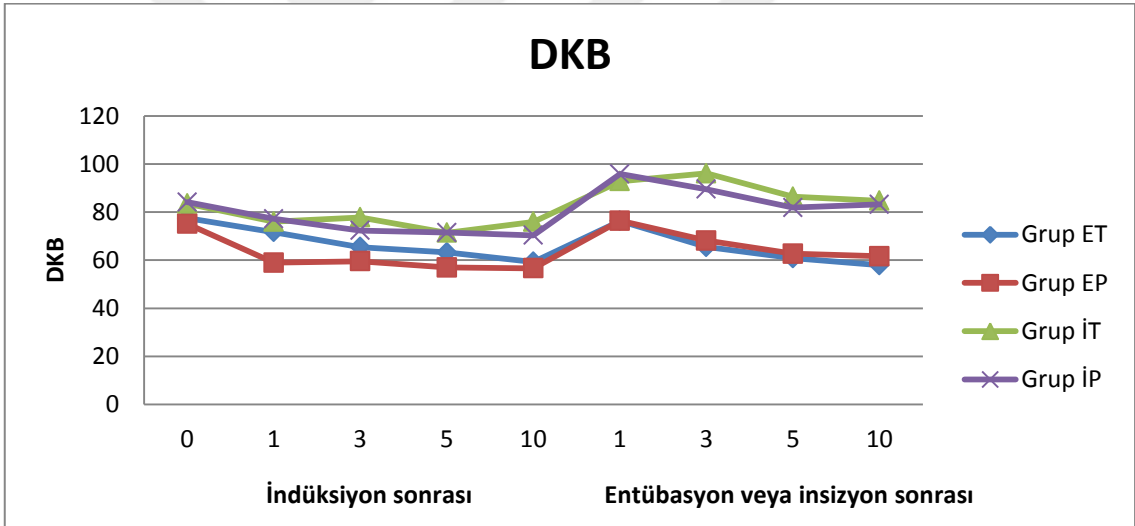
Grafik 3: Grup ET, Grup EP, Grup İT ve Grup İP'nin kalp hızı değerleri



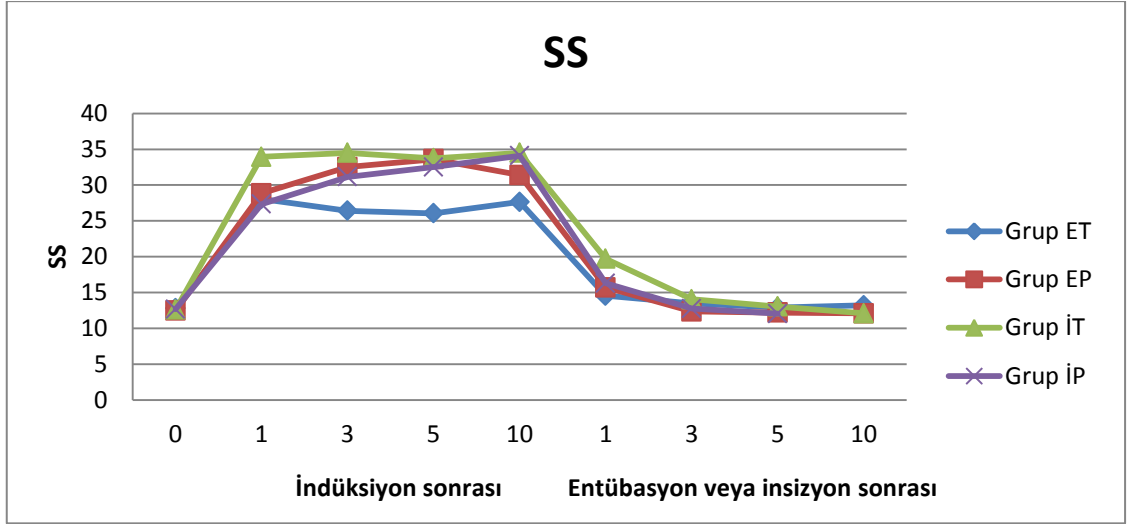
Grafik 4: Grup ET, Grup EP, Grup İT ve Grup İP'nin SpO₂ değerleri



Grafik 5: Grup ET, EP, İT, İP Sistolik kan basıncı



Grafik 6: Grup ET, Grup EP, Grup İT ve Grup İP'nin diyastolik kan basıncı değerleri



Grafik 7: Grup ET, Grup EP, Grup İT ve Grup İP'nin solunum sayıları

Grup ET ve Grup EP'de birer hastada bulantı kusma görülürken, Grup İT ve Grup İP'de görülmedi. Grup EP'de iki hastada baş dönmesi görülürken, diğer gruplarda görülmedi. Hiç bir grupta somnolans görülmedi. Baş ağrısı Grup ET'de üç, Grup EP'de dört hastada görüldü. Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6: Yan etkiler

	Grup ET(n:20)	Grup EP (n:20)	Grup İT (n:20)	Grup İP (n:20)
Bulantı-kusma	1	1	0	0
Solunum depresyonu	0	0	0	0
Baş dönmesi	0	2	0	0
Somnolans	0	0	0	0
Baş ağrısı	3	4	0	0

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; anestezi indüksiyonunun sevofluran ile sağlandığı tramadol ve plasebo uygulanan olgularda, entübasyon ve insizyona yanıt değerlendirmesi yapılarak, tramadolün sevofluran MAK değeri üzerindeki etkileri araştırıldı. Preoperatif bir saat önce oral 50 mg tramadol verilen olgularda, tramadolun sevofluran MAK değerinde hem endotrakeal entübasyon hem de cilt insizyonu sırasında anlamlı düşüşe neden olduğu izlendi (MAK-endotrakeal entübasyon ve MAK-insizyon). Tramadolun kardiyovasküler parametreler (KH, SKB, DKB) solunum sayısı ve SpO₂ değerlerinde sevofluran ile anestezi indüksiyonu sonrasında plasebo alan olgulara göre daha çok düşüşe neden olduğu, endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu sonrası bu değerlerde artışı baskıladığı gözlemlendi.

Tramadol hafif ve orta derecede ağrıda morfin ve meperidin kadar etkindir, bununla birlikte şiddetli veya kronik ağrıda etkinliği daha azdır. Çalışmamızda insanlar üzerinde preoperatif olarak, opioid analjeziklerden tramadol kullanılarak sevofluranın MAK değerinin endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu sırasında anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir. Bu amaçla diğer opioid analjezikler de kullanılabilir ancak tramadolun tercih edilme sebebi diğer opioidlere göre daha az solunum depresyonu yapması, daha stabil bir hemodinamiye olanak sağlaması ve operasyon sonunda hastanın daha erken ekstübe edilerek derlenme süresinin kısalmasına olanak sağlamasıdır.

Tramadol verdiğimiz gruplarda KH, SKB ve DKB'de anlamlı düşüş izlenirken SpO₂ ve SS'de yükselme gözlenmiştir. Plasebo verilen gruplarda ise KH'de indüksiyon sonrasında düşme, entübasyon ve insizyon sonrasında ise yükselme gözlenmiştir. SKB'de düşme, DKB'de ise indüksiyon sonrası düşme, insizyon sonrası yükselme izlenmiştir. SpO₂ de yükselme, SS'de indüksiyon sonrası yükselme, entübasyon ve insizyon sonrasında hem yükselme hem düşme gözlenmiştir. Endotrakeal entübasyona

yanıtın değerlendirildiği gruplardan, tramadol verilen grubun plasebo grubuna göre KH, SKB ve DKB değeri daha yüksek, SS ise daha düşük izlenmiştir. SpO₂'de fark izlenmemiştir. Cilt insizyonuna yanıtın değerlendirildiği gruplardan tramadol verdiğimiz grupta plasebo grubuna göre KH ve SpO₂'de düşme, SS'de yükselme izlenmiştir. SKB ve DKB'de anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgular tramadolun inhalasyon anesteziklerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki depresif etkilerini artırma ve endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu sonrası hemodinamik parametrelerde beklenen yükselişi baskılama yönündeki beklentimizle uyumludur. Tramadol kullanılarak sevofluranın MAK değerinde sağlanan düşüş hem anestezi indüksiyonu ve idamesi sırasında hem de çalışmamızda değerlendirilmemiş olmasına rağmen erken postoperatif derlenmeye olanak sağlaması açısından önemli bir avantaj sağlayabilir.

Seddighi ve ark.(8), 6 köpek üzerinde yaptıkları çalışmada, iv tramadol infüzyonunun dozdan bağımsız olarak sevofluran MAK değerini çalışmamıza benzer olarak düşürdüğünü saptamışlardır.

Takaharu ve ark.(46) 2012 yılında 6 köpek üzerinde yaptıkları çalışmada, 7 gün süre ile 4 mg/kg iv tek doz tramadol uygulaması sonrasında kuyruk kelepçe yöntemi ile MAK değerini ölçmüşlerdir. Tramadol uygulaması ile sevofluran MAK düzeyinde %22.3 ± 12.2 değerinde anlamlı bir azalma saptanırken, kardiyovasküler parametrelerde klinik olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Biz çalışmamızı insanlar üzerinde yaptık ve bu çalışmaya benzer olarak tramadol uygulaması ile MAK düzeyinde anlamlı düşüklük saptadık, ancak kardiyovasküler parametrelerden KH, SKB ve DKB tramadol alan grupta entübasyon sonrası anlamlı daha yüksek iken, insizyon sonrası KH anlamlı daha düşüktü. SKB ve DKB'de anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca Takaharu ve ark (46)'nın yaptıkları çalışmada tramadol uygulamasının SpO₂ düzeyinde anlamlı bir fark oluşturmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda entübasyon sonrası tramadol alan grupta SpO₂ de anlamlı fark izlenmezken, insizyon sonrası anlamlı olarak SpO₂'de düşüklük izlendi.

Marina ve ark.(2), 2012 yılında ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada metadon (5-10 mg), tramadol (25-50 mg), butorfanol (5-10 mg) ve morfinin (5-10 mg) düşük ve yüksek dozlarının plaseboya (salin) göre MAK zerine etkisinin araştırmış ve opioid alan ratlarda çalışmamıza benzer olarak MAK değerinde anlamlı düşüş izlemişlerdir. Yüksek doz opioid verilen grupta MAK azalması daha belirgin izlenmiştir. Bu

çalışmada opioid ve plasebo ilaçlar intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Her iki doz kullanımında da, çalışmamızdaki gibi kalp hızında bazale göre anlamlı düşüklük saptanırken, metadon ve butorfanol yüksek doz alan grupta (10 mg) iki ratta geçici apne gelişmiş ve spontan olarak düzelmiştir. Çalışmamızda hiçbir olguda apne izlenmedi.

Literatürde inhalasyon anesteziğlerinin MAK değerlerine farklı birçok ajanın etkisini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. İnsanlarda inhalasyon anesteziğlerinin MAK değerlerine farklı ajanların etkisini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır.

Reid ve ark.(47) intravenöz gabapentin uygulamasının kediler üzerinde izofluran MAK'ı üzerine etkisini araştırdıklarını belirtmektedir. Çalışmaya altı kedi dahil edilmiştir. 0 ila 16 g/mL arasındaki hedef plazma konsantrasyonlarını elde etmek için gabapentin intravenöz olarak uygulanmış ve izofluran MAK'ı her gabapentin konsantrasyonunda belirlenmiştir. Çalışmada kedilerde gabapentinin, izofluran MAK'ı üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Boruta ve ark.(48), erişkin erkek sıçanlarda intraperitoneal gabapentinin izofluran MAK'ı üzerine etkisini araştırdığı çalışmada, gabapentinin MAK'ı doz bağımlı bir şekilde azalttığı öne sürülmüştür. Bu çalışmada standart bir MAK çalışma protokolü kullanılarak intraperitoneal 0 (G0), 30 (G30), 100 (G100), 300 (G300) ve 1000 (G1000) mg/kg gabapentin alan beş tedavi grubu karşılaştırılmıştır. Ortalama izofluran MAK değeri düşük gabapentin alan gruplarda anlamlı olarak azalmazken (1.47 ± 0.23 [G30], 1.46 ± 0.23 [G100], 1.48 ± 0.18 [G300] ve $1.42 \pm 0.2\%$ [G1000]). G300 ve G1000 gruplarında izofluran MAK değeri, karşılık gelen başlangıç değerlerinden sırasıyla% 19 ve% 18 oranında belirgin olarak azalmıştır. Kan gabapentin konsantrasyonu ile MAK'taki yüzde değişimi ($R^2 = 0.43$; P, 0.05) arasında negatif bir korelasyon olduğunu ortaya konmuş ve sonuç olarak, yüksek doz intraperitoneal gabapentinin, izofluran MAK'ını doz bağımsız olarak azalttığı bulunmuştur.

Thompson ve ark.(49) 1988'de ratlarda yaptıkları çalışmada, hipoksi, hipotansiyon ve hipotermi olmayan durumlarda magnezyumun, plazma düzeyine bağımlı olarak, halotanin MAK değerini % 60 oranında azalttığını gözlemişlerdir. Böylece anesteziğ ihtiyacıta belirgin bir azalma sağlandığı sonucuna varılmıştır. Choi ve ark.(50) 2002'de yaptıkları çalışmada propofol-azot protoksit anestezisi esnasında induksiyon öncesi bolus 50 mg/kg ve operasyon boyunca da 8 mg/kg /saat $MgSO_4$

infüzyonu sonucunda, propofol tüketiminde önemli derecede azalma olduğunu gözlemişlerdir. Seyhan ve ark.(51) 2006'da, elektif histerektomi uygulanacak 80 kadın hastaya bispektral indeks 45-55 arasında olacak şekilde propofol ile total intravenöz anesteziye MgSO₄'in değişik dozlarını karşılaştırmışlardır. Sonuçta 40 mg/kg bolus ve takiben 10 mg/kg infüzyon uygulanan grupta, kontrol grubuna göre intraoperatif propofol, atrakuryum ve postoperatif morfin tüketiminin önemli miktarda azaldığı sonucuna varmışlardır. Magnezyum dozunun artırılmasının, ilaç tüketimi açısından herhangi bir avantaj sağlamadığını, ancak hemodinamik yanıtı daha iyi baskıladığını ifade etmişlerdir.

Durmuş ve ark.(3), sabit %7 sevofluran ve 6 L/dk %100 O₂ kullanarak indüksiyon uyguladıkları hastalarda değişik dozlarda MgSO₄'in endotrakeal entübasyon ve cerrahi insizyon esnasındaki MAK değerlerine ve hemodinamik yanıtı etkilerini inceledikleri çalışmada, MAK açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığını, yalnızca cerrahi insizyon esnasında 50 mg/kg bolusu takiben 10 mg/kg/saat infüzyon uygulanan grupta kontrol grubuna göre MAK değerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak hem entübasyon, hem de cerrahi insizyon esnasındaki taşikardi ve hipertansiyonun MgSO₄ gruplarında kontrol altına alındığını gözlemişlerdir. Çalışmamızda ise tam tersine MAK değeri hem entübasyon hem de insizyon sonrasında anlamlı daha düşük saptanmıştır. Ayrıca KH, SKB ve DKB tramadol alan grupta entübasyon sonrası anlamlı daha yüksek iken, insizyon sonrası KH'da anlamlı daha düşüktü. SKB ve DKB'de anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda tramadol ve plasebo verilen her iki grupta indüksiyon sonrası ilerleyen dakikalarda SpO₂ düzeyinde anlamlı yükselik izlendi Buna karşın, entübasyon sonrası fark izlenmezken, insizyon sonrası artış görülmüştür, Takaharu ve ark.(46), köpekler üzerinde yaptığı çalışmada ise SpO₂ düzeyinde anlamlı bir fark izlenmediği ileri sürülmüştür.

Literatürde çalışmamıza benzer insanlar üzerinde tramadol uygulaması ile MAK ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızın benzer çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ

Preoperatif oral uygulanan 50 mg tramadolun, sevofluranın entübasyon ve insizyon MAK değerini düşürdüğü kanısındayız. Böylece sevofluranın MAK düzeyindeki azalma ile birlikte düşük doz kullanımı, yan etki insidansında azalma sağlayacağından preoperatif tramadol kullanımı önerilebilir. Hemodinamik parametrelerde ise, grup içinde entübasyon ve insizyon sonrası KH, DKB, SKB’de bazal değere göre düşme izlenmiştir. Ancak entübasyona yanıtın değerlendirildiği tramadol grubunda, plaseboya göre KH, SKB ve DKB’de yükselme izlenmiştir. İnsizyona yanıtın değerlendirildiği gruplarda ise tramadol grubunda plaseboya göre KH’de düşme izlenirken, SKB ve DKB’de anlamlı fark izlenmemiştir.

7. ÖZET

Amaç: Sevofluranın minimum alveoler konsantrasyon (MAK)'ı yüksektir. Bu ise, yan etki insidansında artışa neden olur. Oluşabilecek kardiyovasküler yan etkileri azaltmak için opioid analjeziklerle kullanılması sevofluran MAK'ını düşürebilir. Bu, prospektif, randomize ve plasebo kontrollü çalışmada preoperatif uygulanan tramadolun sevofluran minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değerine ve hemodinamik veriler üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metot: Çalışmaya operasyon planlanan 18-65 yaş, ASA I-II toplam 80 olgu alındı. Olgular 4 gruba ayrıldı. Grup ET (n:20): oral 50 mg tramadol, Grup EP (n:20) : oral B kompleks vitamini verilerek entübasyona yanıt gözlendi. Grup İT (n:20): oral 50 mg tramadol, Grup İP (n:20): oral B kompleks vitamini verilerek insizyona yanıt gözlendi. İlaçlar işlem öncesi aynı görünmesi için kaşe haline getirilmişti. Preoperatif elektrokardiyografi (EKG), noninvaziv kan basıncı (NIKB), periferal oksijen saturasyonu (SpO₂), kalp hızı (KH) ile standart monitörizasyon sağlandı. İki dakika arayla ölçülen üç NIKB değerinin ortalaması alınarak bazal kan basıncı değeri tespit edildi.

Bulgular: Preoperatif tramadol uygulaması ile sevofluran MAK düzeyinde düşüş izlendi. Ortalama MAK-endotrakeal entübasyon değerleri Grup ET'de 3.34 (2,20 – 4.00), Grup EP'de 4,02 (3,20- 4,60) olup, Grup ET'de grup EP'ye göre istatistiksel anlamlı daha düşüktü (p<0.05). Ortalama MAK-insizyon değerleri Grup İT'de 2,61 (2,00 – 3,00), Grup İP'de 2,90 (2,60-3,20) olarak saptandı. Grup İT'de MAK değeri grup İP'ye göre istatistiksel anlamlı daha düşüktü (p<0.05) Grup ET'de Grup EP'ye göre indüksiyon sonrasında KH, SKB ve DKB'de yükselme izlenirken, entübasyon sonrası anlamlı fark izlenmemiştir. Grup İT'de Grup İP'ye göre KH anlamlı daha düşüktür (p<0.05), SKB ve DKB'de anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç:Preoperatif tramadol uygulaması ile sevofluran MAK deęerinde anlamlı dūşüř izlenirken, entübasyona yanıtın deęerlendirildięi tramadol grubunda, plaseboya göre KH, SKB ve DKB’de yükselme izlenmiřtir. İnsizyona yanıtın deęerlendirildięi tramadol grubunda ise plaseboya göre KH’de dūřme izlenirken, SKB ve DKB’de anlamlı fark izlenmemiřtir.

Anahtar kelimeler: Tramadol, Minimum alveoler konsantrasyon, Kan basıncı, Kalp hızı, Sevofluran



8. SUMMARY

Aim: Sevoflurane has a higher minimum alveolar concentration (MAC). This leads to an increase in the incidence of side effects. The use of opioid analgesics may lower the sevoflurane MAC to reduce possible cardiovascular side effects. We aimed to evaluate the effect of preoperative tramadol on sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) and hemodynamic parameters in a prospective, randomized, placebo controlled study.

Materials and Methods: A total of 80 ASA I-II patients aged 18-65 years who were scheduled for operation were included to the study. Patients were divided into 4 groups. Group ET (n: 20): oral 50 mg tramadol, Group EP (n: 20): oral B complex vitamins, Group IT (n: 20): oral 50 mg tramadol, Group IP (n: 20): oral B complex vitamins. The medicines were made into cachets to look the same before the procedure. Standardized monitoring was achieved with preoperative electrocardiography (ECG), noninvasive blood pressure (NIBP), peripheral oxygen saturation (SpO₂), and heart rate (HR). A baseline blood pressure value was determined by taking the average of the three NIBP values measured in two minutes.

Results: Preoperative tramadol administration decreased sevoflurane MAC levels. The mean MAC values were 3.34 (2.20-4.00) in Group ET, 4.02 (3.20-4.60) in Group EP and statistically significantly lower than group EP in group ET ($P < 0.05$). The mean MAC values were 2.61 (2.00-3.00) in Group IT and 2.90 (2.60-3.20) in Group IP. Statistically significant decrease was obtained Group IT than Group IP ($p < 0.05$). There was a significant increase in HR, SBP and DBP in Group ET after the anesthesia induction and no significant difference after intubation. In Group IT, HR was significantly lower than Group IP ($p > 0.05$), and no significant difference was found in SBP and DBP.

Conclusion: Preoperative tramadol administration resulted in a significant decrease in sevoflurane MAC, while in the tramadol group in which the response to intubation was evaluated, there was an increase in HR, SBP and DBP compared with

placebo. In the tramadol group in which response to incision was evaluated, there was a decrease in HR compared to placebo, but no significant difference was observed in SBP and DBP.

Key words: Tramadol, Minimum alveolar concentration, Blood pressure, Heart rate, Sevoflurane



9. KAYNAKLAR

1. Yasuda N., Lockart S.H., Eger, EI.II. Comparison Of Kinetics Of Sevoflurane And Isoflurane In Humans, *Anesth. Analg.* 72:311-324, 1991.
2. Mariana Abreu^{1,2}, Delia Aguado^{1,2}, Javier Benito³ and Ignacio A Go´mez de Segura : Reduction of the sevoflurane minimum alveolar concentration induced by methadone, tramadol, butorphanol and morphine in rats , *Laboratory Animals* 2012; 46: 200–206. DOI: 10.1258/la.2012.010066
3. Durmus M, But AK., Erdem TB, Ozpolat Z, Ersoy MO. The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses, *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 54-59.
4. Durmuş M, But AK, Erdem TB, Doğan Z, Ersoy MÖ. Deksmetomidinin Sevofluran Minimum Alveolar Anestezik Konsantrasyonlarına Etkisi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2005;33: 43–47.
5. Luo LL, Zhou LX, Wang J, Wang RR, Huang W, Zhou J. Effects of propofol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane for immobility at skin incision in adult patients. *J Clin Anaesth* 2010; 22: 527-532.
6. Philip BK, Lombart LL, Roaf Er, et al. Comparison of vital capacity induction with sevoflurane to intavenous induction with propofol for adult ambulatory anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 89:623-627.
7. Debikaitis Alu, Al’-Kattan A, Konikuhova SG, et al. Sevoflurane induction anesthesia for short surgical interventions. *Anestheziol Reanimatol* 1999; 6:47-55.
8. [Seddighi, M. R.](#); [Egger, C. M.](#); [Rohrbach, B. W.](#); [Cox, S. K.](#); [Doherty, T. J.](#): Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs, [Veterinary Anaesth Analg](#) 2009; 36: 334–340.
9. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *PainReviews.* 1998; 5;155-182.
10. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs.*1997;53:1824.
11. Raffa RB, Friderichs E. Profile of tramadol and tramadol analog. In: C. Bountra, R. Munglani, K. Schmidt, Editors. *Pain-Current Understanding, Emerging Therapies,*

and Novel Approaches to Drug Discovery. New York: Marcel Dekker, 2003;731-742

12. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:275-285.
13. Biasi G, Manca S., Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the Fibromyalgia Syndrome. *Int J Clin Pharm Res* 1998; 13: 13-19
14. Hardman JG, Limbird LE. Drugs Acting on the Central Nervous System. In: Goodman GA. Ed. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th Ed., New York: Mc Graw-Hill Companies, 2001; 291-621
15. Vogel W, Burchardi H, Sihler K. The Effects of Tramadol on Respiration and Cardiovascular Function. *Drug Res*, 1978; 28: 183-186.
16. Walder B, Schafer M, Henzi I, et al. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain: A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:795-804.
17. Schug SA. The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3: 717-23.
18. Ng KF, Yuen TS, Ng VM. A comparison of postoperative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth*. 2006;18:205-210.
19. Kayaalp OS. *Tıbbi Farmakoloji*, Ankara, 1990; 1-3:1918-1919.
20. Staritz M, Poralla T, Ewe K, Meyer KH. Effect of commonly used analgesic drugs on the sphincter. *Gastroenterology*. 1986;90:1647.
21. Kayhan Z: *Klinik Anestezi*. Genişletilmiş 3. Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004: 75-95.
22. Morgan GE, Mikhail SM, Murray MJ, et al: *Klinik Anesteziyoloji*. Tulunay M, Cuhruk H. (Çev. Ed.) 3. Baskı Ankara, İstanbul: Güneş Yayınevi; 2004: 127-150.
23. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *The Practice of Anesthesiology*. In: *Clinical Anesthesiology*. 4th edition, New York: Mc GrawHill, 2005: 1-16.

24. McKay RE, Sonner J, McKay WR. Inhaled anesthetics. In: Stoelting RK, Miller RD, eds. Basics of anesthesia. 5th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2007:77-96.
25. Young, CJ, Apfelbaum, JL. Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. J Clin Anesth, 1995; 7: 564-577.
26. Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. Drugs 1996;51:658-700.
27. Ghatge S, Lee J, Smith I. Sevoflurane: an ideal agent for adult day-case anesthesia? Acta Anaesthesiol Scand 2003;47:917-931.
28. Martin-Larrauri R, Gilsanz F, Rodrigo J, Vila P, Ledesma M, Casimiro C. Conventional stepwise vs. vital capacity rapid inhalation induction at two concentrations of sevoflurane. Eur J Anaesthesiol 2004;21:265-71.
29. Yurino M, Kimura H. Induction of anesthesia with sevoflurane, nitrous oxide, and oxygen: a comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction (VCR II) techniques. Anesth Analg 1993;76:598-601.
30. Walpole R, Logan M. Effect of sevoflurane concentration on inhalation induction of anaesthesia in the elderly. Br J Anaesth 1999;82:20-24.
31. Ebert, T.J., Harkin, C.P., Muzi, M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. Anesth Analg 1995; 81: (6 Suppl), S11-22.
32. Lerman, J. Sevoflurane in pediatric anesthesia. Anesth Analg 1995; 81: (6 Suppl), S4-10.
33. Green, W.B., Jr. The ventilatory effects of sevoflurane. Anesth Analg 1995; 81: (6 Suppl), S23-26.
34. John F. Butterworth, D.C.M., John D. Wasnick. (2013) Inhalation anesthetics. G. E. Morgan & M. S. Mikhail (Ed.). Clinical anesthesiology (4 bs., s. 153-173). New York: Lange Medical Books/McGraw Hill, Medical Pub. Division
35. Sevofluran Kompendiyum, Biyotransformasyon ve Eliminasyon. Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul; Ekim 2001, s. 18.

36. Takahoski H, Minaka K. Sevoflurane Does Not Increase ICP In Hyperventilated Dogs. Br J Anesth 1993; 23: 237-239.
37. Baum J.A. (2002; xi-xiii) Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezi kuram ve uygulama. (Tomatır E.Çev) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. (Orjinal Basım Tarihi 2000)
38. Mukul ÖE. Desfluran ve sevofluran ile uygulanan düşük akımlı anestezinin derlenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. İstanbul 2007; 16-22.
39. Robert K. Stoelting, Ronald D. Miller. Temel Anestezi 5. Baskı Çeviri editörü: Ö. Taylan Akkaya, Yeşim Ateş, Yeşim Baltasan. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2010.s.80-95.
40. Ronald D. Miller. Miller Anestezi, 6. Baskı: Güneş Tıp Kitapevleri: Çeviri Editörü: Prof. Dr. Demet Aydın; 2010. s107-109.
41. Kayhan Z.: Klinik Anestezi, 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 75-99, 2004.
42. Katoh T., Ikeda K.: The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans, Anesthesiology 1987; 66: 301-303.
43. Morgan G.E., Mikhail M.S., Murray M.J. and Larson C.P.: Clinical Anesthesiology, 3 rd Ed., 127-150, McGraw- Hill, New York, 2002
44. Güzeldemir ME. İntravenöz anestezikler. Türk Anest Rean Dergisi 1998; 26:469-84.
45. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaacılık 1990:1645-90.
46. Takaharu I, Kodai K, Naomichi T, Tomohito I, Jun T, Kenjirou M, Mohammed AU, Hiroki I, Kazuto Y. Effects of a Single Bolus Intravenous Dose of Tramadol on Minimum Alveolar Concentration (MAC) of Sevoflurane in Dogs. The Japanese Journal of Veterinary Science 2013; 75: 613-618
47. Patrick Reid, BA, Bruno H. Pypendop, DrMedVet, DrVetSci, and Jan E. Ilkiw, BVSc, PhD: The Effects of Intravenous Gabapentin Administration on the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane in Cats, Anesth Analg 2010;111:633-637.

48. Boruta1DT, Sotgiu G, GolderFJ: *Laboratory Animals* 2012; 46: 108–113. DOI: 10.1258/la.2011.011127
49. Thompson S.W., Moscicki J.C., DiFazio C.A.: The anesthetic contribution of magnesium sulphate and ritodrine hydrochloride in rats, *Anesth Analg* 1988; 67: 31-34.
50. Choi J.C., Yoon K.B., Um D.J., Kim C., Kim J.S., Lee S.G.: Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol -N₂O anesthesia: part I: comparing propofol requirements according to hemodynamic responses: part II: comparing bispectral index in control and magnesium groups, *Anesthesiology* 2002; 97: 1137-1141.
51. Seyhan TO., Tugrul M., Sungur M.O., Kayacan S., Telci L., Pembeci K., Akpir K.: Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery, *Br J Anaesth* 2006; 96: 247-252.