



YENİ İNHALASYON ANESTEZİKLERİNDEN DESFLURAN

Gülcan BERKEL YILDIRIM¹

Anestezi uygulamasında temel olan halotanın sentez ve klinik uygulamasının üzerinden yarım asır geçmesine rağmen, yeni volatil anesteziikler sentezlenmekte, test edilmekte ve klinik uygulamaya katılmaktadır. Bu şekilde "ideal volatil anesteziik" arayışı devam etmektedir. Günümüzde günöbirlik hasta operasyonlarının hem psikolojik hem de ekonomik nedenlerle artmış olması da bu arayışın devam etmesinin bir sebebidir.

Desfluran 1960'ların başlarında yeni ve daha iyi inhalasyon anesteziikleri bulmak için yapılan çalışmalar sırasında Terrell ve ark. tarafından I-653 orijinal adıyla sentezlenmiştir. Sentezindeki güçlükler ve 1 atm.e yaklaşan buhar basıncı nedeniyle geliştirilmesine 2 dekat kadar ara verilmiş, hastanede kalım süresinin azaltılmasının arzulanması ve günöbirlik hastaların artması üzerine 1988'den sonra desfluran üzerindeki çalışmalara yeniden başlanmıştır. Desfluran, diğer anesteziiklerle karşılaştırıldığında, anestezi idamesinin daha hızlı kontrolü ve hızlı derlenme imkanı sunmaktadır¹.

FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Desfluran alifatik yapıda, florlu metil etil eter bileşimidir². Molekül ağırlığı 168 olup kaynama noktası 23,5° C'dir ki bu da diğer volatil anesteziiklerden farklı olarak oda sıcaklığına en yakın deđerdir¹. Bu düşük kaynama noktası ve 20° C'deki buhar basıncının 680 mmHg olması sebebiyle kullanımında yeni bir teknoloji gerektirmiş, bu amaçla özel vaporizatörler geliştirilmiştir².

Yapısında florinin bulunması bileşimin enzimatik degradasyona olan duyarlılığını izoflurana göre azaltmakta ancak minimum alveoler konsantrasyon (MAC) değerini yükselterek daha az potent hale getirmektedir¹. Tek florürün izoflurandan farklı olmasıyla kan/gaz partiyon katsayısı nitrozoksite (N₂O) yaklaşmıştır. Desfluranın doku çözünürlüğü halotan, izofluran ve sevoflurandan daha düşüktür (Düşük doku/kan partiyon katsayısı). Düşük doku çözünürlüğü ile, indüksiyonda ve eliminasyonda hızlanma ve anestezi idamesinde alveoler anesteziik konsantrasyonun daha kesin kontrolünün sağlanması söz konusudur³.

Desfluran diğer volatil anesteziiklere göre daha düşük kan/gaz partiyon katsayısına sahiptir. Bu değer halotan için 2.40, izofluranda 1.41 iken desfluranda 0.45'dir. Bu nedenle alveoler artış hızı diğer volatil anesteziiklerden yüksektir². Desfluranın serebral alımı da, kan/gaz partiyon katsayısına, alveoler alımına ve eliminasyonuna paralellik gösterir¹⁻³, beyin/kan partiyon katsayısı 1.3'tür.

Lastik ve benzeri malzemede de izofluran ve halotana göre daha düşük erirliğe sahiptir⁴. Bunun sonucunda anestezi devresinden daha az ajan çıkmakta ve eliminasyon sırasında solunan gazlar içine daha az ajan katılmaktadır. Desfluran molekülü vücutta yüksek oranda stabildir ve enzimatik ataklara dayanıklıdır¹. Koblin ve ark. ratlarda ve domuzlarda desfluranın biyotransformasyona dayanıklı olduğunu bulmuşlardır⁵.

İnsan çalışmalarında desfluran gibi bir ilacın metabolizması sırasında iki ayrı toksik problem olabileceği düşünölmüştür. Bunlardan birincisi, serbest florid iyonuna biyotransformasyonu sonucu yüksek florid iyon düzeyinin (>60mmol/L) bir süre devam etmesi ile yüksek akımlı böbrek yetmezliğine (metoksifluran gibi) sebep olabileceği; ikincisi, hepatik doku makromoleküllerine bağlanabilen ve hepatotoksisiteye sebep olabilecek metabolizma ürünlerinin bulunabileceğidir³. Ancak Jones ve ark.'nın 10 gönöüllü hastaya 90 dakika boyunca ortalama %3,6 konsantrasyonda desfluran uygulaması ile plazma ve idrar florid konsantrasyonlarında artma bulunmamış⁶; Sutton ve ark.'nın 13 gönöüllüde yaptıkları %7,3 konsantrasyonda 6,8 saatlik desfluran uygulamaları sonucunda da plazma florid düzeyinde ve üriner florid atılımında bir artış olmamıştır⁷. Smiley ve ark. gönöüllülerde yaptıkları benzer bir çalışmada, plazma trifloroasetik asit (TFA) düzeyinde 24. saatte (0'dan 0,4'e kadar olan) bir artış tespit etmişler ve bu değerler 6. günde başlangıç seviyesine düşmüştür⁸.

Desfluran ve izofluranın moleküler yapılarının yakınlığı, benzer şekilde metabolize olduklarını düşöndürmektedir. Desfluranın oldukça düşük olan biyotransformasyon miktarı izofluranın %0.1'i kadardır⁴. Biyotransformasyonunun düşük olması organ toksisitesi potansiyelinin de düşük olması demektir. Hayvan ve insan çalışmalarında önemli biyotransformasyona sahip olmayan desfluran, sadece hepatik mikrozomal enzimler indükler. Fenobarbital ile muamele edildikten sonra halotan, izofluran ve desfluran alanlarda hepatik hasarlanma bulgusuna rastlanmamıştır³. Hepatik reaksiyon için tek olasılık daha önceden TFA-protein ile duyarlı hale gelmiş olmalarıdır¹.

MİNİMUM ALVEOLER KONSANTRASYON (MAC)

Yağ/gaz partiyon katsayısı 18,7'dir. Sevoflurandan 3 kat daha yüksek olan ve yaşla beraber azalan bir MAC değerine sahiptir. O₂ içindeki MAC değerleri çocuklarda %9, 18-30 yaş arasında %7,25, 31-65 yaş arasında %6 olarak bulunmuştur².

MAC değerleri ısı ile de değişiklik gösterir. Vücut ısısındaki 10° C'lik düşüş MAC değerini %50 azaltır¹. N₂O, fentanil, midazolam gibi santral şinir sistemi depresanları MAC değerini düşörmektedir¹⁻³.

¹ Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği



İNDÜKSİYON

Desfluranın alveoler konsantrasyonu hızla artmakta ve kısa sürede inhale edilen konsantrasyona ulaşmaktadır. N₂O'dan sonra konsantrasyonu en hızlı yükselen volatil anesteziiktir¹. Keskin kokusu inhalasyon ile indüksiyonda kullanımını kısıtlamaktadır. İndüksiyonda oluşan hava yolu irritasyonu ile tükürük salgısında artma, nefes tutulması, öksürük ve laringospazma neden olabilir².

ELİMİNASYON

Desfluranın düşük erirliği, yüksek erirliğe sahip izofluran ve halotana göre alveoler konsantrasyonunda daha hızlı bir düşüşe sebep olur. Anestezi uygulamasının kesilmesi ile birlikte alveoler basıncındaki düşme halotan veya izofluranın 2 katıdır³. Desfluranın düşük kan/beyin partiyon katsayısı, beyinden de hızlı atılmasını sağlar^{1,3}.

Eliminasyonun hızlı olması, normal koordinasyon ve karar verme yetisine daha hızlı dönmeyi sağlar. Erişkinlerde uygulanmış desfluran anestezi sonrası, izofluran ve enflurana göre 2 kat daha hızlı olup; "gözünü aç", "elim sık", "doğum tarihin nedir" sorularına genelde 5-10 dakika içinde düzgün cevaplar verilmiştir. Anestezi sonundaki anestezi konsantrasyonu cerrahi uygulamanın süresi ile bağlantılı olduğundan artan anestezi süresi ile paralel derlenme süresinde artma görülür⁹.

SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİLERİ

Diğer tüm volatil anesteziikler gibi doza bağlı olarak solunumu baskılar. Sağlıklı erkek gönüllülerde doza bağımlı olarak tidal volümü ve CO₂ cevap eğrisinin eğimini azaltır. Solunum hızı artar ancak bu artış tidal volümün sebep olduğu PaCO₂ artışını elimine edecek kadar yeterli değildir. 1,24 MAC gibi yüzeysel anestezi seviyelerinde bile solunum depresyonu görülebilmektedir¹. Desfluran anesteziinde solunum dakika hacmi ve alveoler ventilasyon azalır, solunum hızı artar. Aynı zamanda doza bağımlı olarak CO₂'ye olan solunumsal yanıt baskılanır³. Desfluranın solunumsal etkileri ile ilgili karşılaştırmalı yeterli veri bulunmamakla birlikte 74 astım hikayesi olan hastada uygulanmış ve hiçbirinde bronkospazm oluşmamıştır¹.

Dupont ve ark.'nın yaptığı çalışmada tek akciğer ventilasyonu uygulanan 100 hastada izofluran, sevofluran ve desfluranın operasyon sırasındaki hemodinami ve arteriyel oksijenizasyon açısından etkileri benzer bulunmuş ancak desfluran derlenme döneminde diğer anesteziiklere göre daha erken derlenme sağladığından dolayı üstün bulunmuştur¹⁰.

DOLAŞIM SİSTEMİNE ETKİLERİ

Desfluranın dolaşım sistemine olan etkileri diğer volatil anesteziiklerin etkilerine paraleldir ve bunlar içinde en çok izoflurana benzemektedir. Doza bağımlı olarak total periferik direnci düşürerek, kan basıncında azalmaya sebep olur. Klinikte kullanılan dozlarda kardiyak "output"u değiştirmez ancak miyokardiyal kasılmayı baskılayabilir¹. Çok yüksek konsantrasyonlarda kardiyovasküler kollaps oluşturabilir².

Hayvan çalışmaları sonucunda, desfluranın kalp atım hızını (KAH) arttırdığı bulunmuştur². KAH 0,83 ve 1,0 MAC değerlerinde değişmezken; 1,0 MAC üzerindeki konsantrasyonlarda artmaktadır. Bu artışın iki sebebi vardır: Doz etkisi ve desfluranın konsantrasyonundaki değişimin etkisi¹¹. Derin anestezi altında KAH artışı desfluran parsiyel basıncı ile orantılıdır¹². Kardiyak "output" 1,0 ve 1,5 MAC değerlerinde hafif bir düşüş gösterirken 2,0 MAC düzeyinde normale döner¹³.

Desfluran indüksiyonu sırasında KAH ve kan basıncında geçici bir artış görülür. Ebert ve Muzi, MAC değerinin 0,5'den 1,0'a çıktığı durumlarda KAH'da artış gözlemlenmişlerdir. Bu artışı izofluran ile karşılaştırmışlar ve desfluran ile daha belirgin değişiklikler olduğunu göstermişlerdir. Alveoler konsantrasyonunun kontrol altına alındığı durumlarda ise izofluran ile desfluranın oluşturduğu cevaplar arasındaki fark azalmaktadır¹¹.

Desfluran ile oluşan plazma epinefrin düzeyindeki geçici artış izoflurana göre daha fazladır. Eter yapısında olan desfluranın ventriküler aritmi ve epinefrinin aritmojenik etkilerine karşı kalbi duyarlı kılma özelliği yoktur. Ventriküler ektopi oluşturacak epinefrin dozu desfluran, izofluran ve enfluran arasında fark göstermez¹⁴.

Desfluran doku kan akımını ve kan akımına rezistansı değiştirir¹. Koroner kan akımı üzerindeki etkisi minimaldir ve koroner vasküler dirençte hafif bir azalma oluşturur. Bu nedenle "koroner steal"e sebep olabilir¹⁵. Desfluran endokardiyal ve epikardiyal perfüzyon arasındaki ilişkiyi değiştirmez². Böbrek ve dalak kan akımını korur¹¹. Serebral kan akımında artış olmaksızın serebral vasküler rezistansı azaltır. Isı regülasyonunu azaltır ve kutanöz vazodilatasyona sebep olabilir¹.

NÖROMÜSKÜLER ETKİLERİ

Desfluran nöromusküler fonksiyonu azaltır. 1,5 MAC'dan daha yüksek konsantrasyonlarda "train of four (TOF)" oranında düşmeye neden olur. Doza bağımlı olarak tetanik sönmeye de sebep olur. Hem nondepolarizan hem de depolarizan ajanlarla oluşan blokajı arttırmaktadır¹⁶. PaCO₂'deki artışlar diğer volatil anesteziiklerde olduğu gibi desfluran ile olan nöromusküler blokajı da arttırmaktadır¹.



Malign hipertermiye (MH) eğilimi olan domuzlarda yapılan bir çalışmada, MH'yi tetiklediği ortaya çıkarılmıştır¹. Bu nedenle MH riski olan hastalarda desfluran kontraendikedir. Aynı çalışmada, desfluran uygulanan domuzlarda süksinilkolin verilmesini takiben hipotansiyon oluşmuştur¹⁶.

KARACİĞER VE BÖBREK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Desfluranın in vitro ve in vivo degradasyonunun minimal olması toksik etkilerini engeller. Gönüllülere tek ve/veya tekrarlayan kereler derin anestezi verilmesi ile hepatorenal toksisite ortaya çıkmamıştır. Kronik karaciğer veya böbrek hastalığı olan kişilerde mevcut tabloda kötüleşmeye rastlanmamıştır. Desfluran karaciğer kan akımında değişikliğe neden olmaz³.

SANTRAL SINIR SİSTEMİNE ETKİSİ

Desfluranın santral sinir sistemine (SSS) etkisi diğer potent inhalasyon anestetiklerine benzemektedir¹⁷. Desfluran uygulaması ile birlikte EEG'de hiç epileptiform aktivite görülmemiştir. Belirgin olarak EEG aktivitesini, özellikle 1,24 MAC ve daha yüksek değerlerde baskılamaktadır^{4,17}.

Desfluran doza bağımlı olarak serebrovasküler rezistansı ve O₂'nin serebral metabolik hızını azaltmaktadır. Bu da bize ajanın izofluran gibi serebral arterioler dilatatör olduğunu düşündürmektedir. Ratlarda serebral kan akımını (SKA) doza bağımlı olarak izoflurandan daha fazla arttırmıştır⁴.

0,5 MAC değerindeki desfluran ile intrakranial basınç (İKB) normalden fazladır, fakat artan konsantrasyonlarda değişme göstermez¹⁸. Supratentorial kitle lezyonu olan hastalarda 1 MAC desfluran ve izofluranın BOS basıncı üzerine etkisi arasında fark bulunmamıştır³. Ancak hipokapni ile oluşandan daha fazla İKB artışı olmaktadır¹⁸. Köpeklerde desfluranın 0,5 ve 2,0 MAC değerlerinde serebral vasküler direnç belirgin azalırken SKA belirgin artar. Desfluran serebral metabolik hızı azaltırken İKB'ı doza bağımlı olarak artırır. Hipokapnik intrakranial kitlesi olan insanlarda 0,8 ve daha düşük MAC değerlerinde İKB'ı arttırdığı görülmemişken; 1,1 MAC ve üzerinde basınçta artma yapar².

Desfluranın artan konsantrasyonları (0,5'ten 1,5 MAC ve üzerine) somatosensoryel uyarılmış potansiyelleri artan oranda deprese eder². Benzer şekilde orta duyarlılıklı duysal uyarılmış potansiyelleri de baskılamaktadır³.

Desfluran, izofluran ve sevofluran, 2,0 MAC değerlerinde CMRO₂'de %50 azalmaya neden olur³. Desfluran nöro ve spinal cerrahide hipotansif bir ajan olarak kullanılabilir².

KAYNAKLAR

1. Eger E II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 906-22.
2. Scheller MS. New volatile anesthetics: Desflurane and sevoflurane. *Seminars in Anesthesia*, 1992, Vol XI(2): 114-22.
3. Brown BRJ, Frink EJ. Biodegradation and organ toxicity of new volatile anesthetics. *Current opinion in Anesthesiology* 1993; 6: 644-7.
4. Ikeda K, Katoh T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of new volatile anesthetics. *Current opinion in Anesthesiology* 1993; 6: 639-43.
5. Koblin D, Weiskopf R, Holmes M. Metabolism of I-653 and isoflurane in swine. *Anesthesia Analgesia* 1989; 68: 147-9.
6. Jones R, Koblin D, Cashman J, et al. Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane. *Br J Anaesthesia* 1990; 64: 482-7.
7. Sutton T, Koblin D, Gruenke L, et al. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesthesia Analgesia* 1991; 73: 180-5.
8. Smiley R, Ornstein E, Pantuck C, et al. Metabolism of desflurane and isoflurane to fluoride ion in surgical patients. *Canadian J Anaesthesia* 1991; 38: 965-8.
9. Fletcher J, Sebel P, Murphy M. Psychomotor performance after desflurane: A comparison with isoflurane. *Anesthesia Analgesia* 1991; 73: 260-5.
10. Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y, et al. Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: Desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br J Anaesthesia* 1999; 82(3): 355-9.
11. Muzi M, Ebert TJ. A comparison of baroreflex sensitivity during isoflurane and desflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1995; 82: 919-25.
12. Weiskopf RB, Eger E II, Noorani M, et al. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology* 1994; 80: 1035-45.
13. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger E II, et al. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesthesia Analgesia* 1991; 73: 157-64.
14. Moore MA, Weiskopf RB, Eger E II, Wilson C, Lu G. Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1993; 79: 943-7.
15. Hartman JC, Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT. Influence of desflurane on regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. *Anesthesia Analgesia* 1991; 72: 289-99.
16. Caldwell J, Laster M, Magorian T, et al. The neuromuscular effects of desflurane, alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 412-8.
17. Rampil IJ, Lockhart S, Eger EI II, et al. The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 434-9.
18. Young WL. Effect of Desflurane on cerebral Nervous System. *Anesthesia Analgesia* 1992; 75(suppl 4): 32-7.