

Genel anestetikler

Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com

Son güncelleme: 21.10.2010

Genel anestetik preparatları I

İnhalasyon anestetikleri

1. Azot protoksit (jenerik)
2. Desfluran (Suprane)
3. Enfluran (Ethrane)
4. Halotan (jenerik)
5. İsofluran (Forane)
6. Ksenon (jenerik)
7. Metoksifluran (preparatı yok)
8. Sevofluran (Sevorane)

2/32

Genel anestetik preparatları II

Intravenöz anestetikler
Barbitüratlar
1. Metoheksital (<i>Brevital</i>)
2. Tiyamilal (<i>Surital</i>)
3. Tiyopental (<i>Pentothal</i>)
Benzodiazepinler
1. Diazepam (<i>Diazem</i>)
2. Lorazepam (<i>Ativan</i>)
3. Midazolam (<i>Dormicum</i>)
Opioidler
1. Alfentanil (<i>Rapifen</i>)
2. Fentanil (<i>Fentanyl</i>)
3. Morfin (<i>jenerik</i>)
4. Remifentanil (<i>Ultiva</i>)
5. Sufentanil (<i>Sufenta</i>)
Nöroleptanestezi
1. Fentanil + droperidol (<i>Innovar</i>)
Disosiyatif anestezi
1. Ketamin (<i>Ketalar</i>)
Diğer
1. Etomidat (<i>Etomidate-Lipuro</i>)
2. Propofol (<i>Diprivan</i>)

3/32

Genel anestetikler I

- Anestezi üç ana nörofizyolojik değişiklik içerir: Bilinç kaybı, ağrılı uyaranlara cevapsızlık, motor ve otonom reflekslerin baskılanması.
- Bütün anestetikler supra-anestetik dozda kardiyovasküler depresyon ve solunumun durması sonucu ölüme yol açarlar.
- Genel anestetikler hücresel düzeyde aksonal iletimden çok sinaptik iletimi etkilerler. Transmitter salgılanması ve postsinaptik reseptör cevabı inhibe olur.
- GABA aracılı inhibisyon bazı anestetiklerce artırılır (örn. benzodiazepinler).

4/32

Genel anestetikler II

- Bütün sinir sistemi yapıları genel anestetikler tarafından etkilense de, bilinçsizlik durumu retiküler formasyon ve hipokampus üzerindeki inhibisyona bağlıdır.
- Genel anestetiklerin çoğu (ketamin ve benzodiazepinler hariç), benzer nörofizyolojik etkiler oluşturur. Farmakokinetik özellikleri ve toksisiteleri nedeniyle farklılık gösterirler.
- Genel anestetiklerin çoğu, miyokard, kan damarları ve sinir sistemi üzerindeki etkileriyle kardiyovasküler depresyona neden olur. Halojenli anestetikler kardiyak aritmilere neden olabilirler (kalbi katekolaminlere karşı duyarlı kılarlar).

5/32

Genel anestetikler III

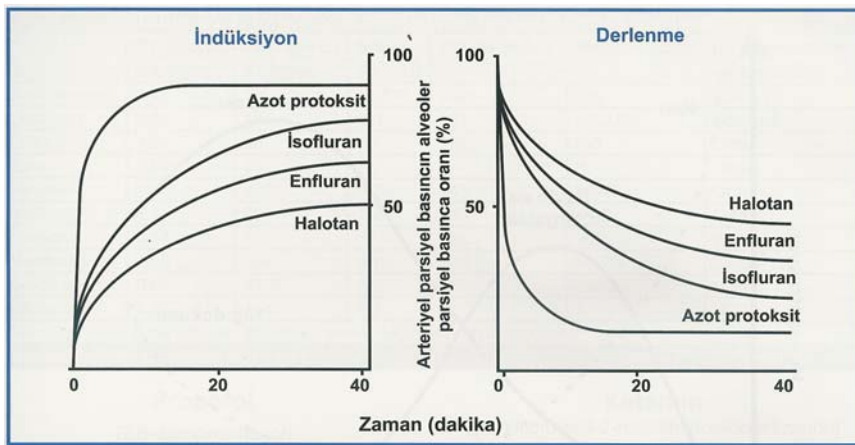
- **İnhalasyon anestetikleri**, oda ısısı ve basıncında sıvı olan kolayca buharlaşan halojenli volatil anestetikler (desfluran, enfluran, halotan, isofluran, metoksifluran ve sevofluran) ile aslında oda ısısı ve basıncında gaz olan ancak basınçlı tüpler içinde sıvı olarak saklanabilen azot protoksittir.
- **İntravenöz anestetikler**, barbitüratlar, benzodiazepinler, opioidler, ketamin, etomidat ve propofolden oluşur.

6/32

İnhalasyon anestetikleri

- Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir.
- Anestezinin derinliğinin kontrolü açısından volatil anestetiğin hızlı indüksiyon yapması ve anesteziden derlenme döneminin de hızlı oluşması gerekir. Bu da anestezinin iki özelliği ile belirlenir:
 - **Kanda erirlik** (kan/gaz partitasyon katsayısı; değer ne kadar yüksekse inhalasyon anestetiği kanda o kadar çok eriyor demektir).
 - **Yağda erirlik** (yağ/gaz partitasyon katsayısı; değer ne kadar yüksekse ajan yağda o kadar çok eriyor demektir).
- **Partitasyon katsayısı:** Denge durumunda anestetiğin hava (gaz), kan ve dokularda çözünen miktarlarının (ya da parsiyel basınçlarının) birbirine oranıdır.

7/32



- Azot protoksit, desfluran, sevofluran ve izofluran gibi kan/gaz partitasyon katsayısı düşük ilaçlar (yani kanda az eriyenler), hızlı indüksiyon ve derlenme oluştururlar.
- Metoksifluran ve halotan gibi kan/gaz partitasyon katsayısı yüksek ilaçlar (yani kanda fazla eriyenler), yavaş indüksiyon ve derlenme oluştururlar.

8/32

İnhalasyon anestetikleri: potens

- Yağ/gaz partitasyon katsayısı potens belirler. Bu değer ne kadar yüksekse inhalasyon anesteziği o kadar potenttir.
- Potens ölçüsü minimum alveoler konsantrasyondur (MAK).
- **MAK**, hastaların %50'sinde, cerrahi insizyon gibi ağrılı uyarılara karşı hareket cevabının oluşmadığı volatil anestetik konsantrasyonudur (% volüm).

9/32

İnhalasyon anestetikleri: redistribüsyon, metabolizma, kullanılmayanlar

- Yağda çözünürlüğü fazla olan ajanlar (halotan ve metoksifluran gibi) vücut yağ dokusunda birikir ve eğer uzun bir operasyon için kullanılmışsa etki süreleri uzar.
- Bazı halojenli anestetikler (özellikle halotan ve metoksifluran) diğerlerinden daha fazla metabolize olurlar. Bu durumun, etki sürelerinin belirlenmesinde önemi olmasa da toksisiteye katkısı vardır.
- Eter ve siklopropan kullanılmamaktadır; diğerlerinin aksine her ikisi de yanıcı ve patlayıcıdır. Metoksifluran da artık toksik etkileri nedeniyle kullanılmamaktadır.

10/32

Halotan (2-bromo-2-kloro-1,1,1-trifloroetan)

- Halojenli volatil anestetiklerin prototipidir ve brom içeren tek modern inhalasyon anestetiğidir. Zayıf analjezik, güçlü anestetiktir. Ucuzdur. Uterusu gevşettiğinden obstetrik cerrahide dikkatli kullanılmalıdır.
- Miyokarda depresif etkilidir. Miyokardı katekolaminlerin aritmojenik etkilerine daha duyarlı hale getirir. Karotid barorefleksi etkiler.
- Bronşiyal dilatasyon yaptığından astımlılarda tercih edilir.

11/32

Halotan: yan etkileri

- Hipotansiyon, kardiyak aritmi ve atropine duyarlı bradikardi yapar. Kafa içi basınç artışına neden olabilir.
- Karaciğerde okside edilir, bunun sonucunda dokulara toksik hidrokarbonlar ve bromür iyonu ortaya çıkar. Bu toksik metabolitler sonucu, özellikle orta yaşta-obez kadınlarda halotan anestezisi sonrası hepatit oluşabilir (insidans 1/10000-1/35000). Bu nedenle 2-3 haftadan daha kısa aralarla halotan uygulanmamalıdır; elektif cerrahide ise bu aralık tercihen 6 aydan kısa olmamalıdır. Halotan hepatotoksitesinde ailesel yatkınlık vardır. Pediyatrik hastalarda daha az hepatotoksiktir.
- Diğer tüm halojenli volatil anestetikler gibi, hipertermi, asidoz, miyoglobulinüri, aritmi ile ortaya çıkan malign hipertermi yapabilir. Tedavisinde %100 O₂, NaHCO₃ ve dantrolen kullanılır.

12/32

Enfluran

(2-kloro-1,1,2-trifloroetil diflorometil eter)

- Halotandan daha zayıf etkilidir, ancak indüksiyon ve uyanma süreleri daha kısadır.
- İlacın %8'i flor iyonuna metabolize edilir. Flor böbreklerden atıldığından, enfluran böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.
- 2 MAK değerinde santral sinir sistemi stimülasyonu yapar, hiperventilasyona bağlı PaCO₂ azalır. Daha düşük konsantrasyonlarda da bu etkisi ortaya çıkabilir (epilepsi benzeri nöbetler). Ayrıca intrakraniyal basıncı artırır.
- Kardiyovasküler sistem üzerine hafif depresiftir. Halotandan daha az aritmi yapar.
- Kürar benzeri etki ile kas gevşeticilerin etkilerini artırır.

13/32

İsofluran

(2-kloro-2,2,2-trifloroetil diflorometil eter)

- Doku toksisitesi yoktur.
- Derlenme dönemi kısadır. 1 MAK'a kadar değerlerde kafa içi basıncı arttırmaz.
- Kardiyovasküler sistem üzerine hafif depresiftir. Aritmi yapmaz, kalbi katekolaminlere duyarlı kılmaz. Fakat nonspesifik koroner arter dilatasyona yol açarak koroner çalma fenomenine yol açabilir ve miyokardiyal iskemiye kötüleştirebilir; koroner arter hastalığı olanlarda kullanılması risklidir.
- Üst solunum yollarına iritan etkisi vardır; öksürük ve laringospazm yapabilir. Ancak, isofluran, halotan kadar olmasa da iyi bir bronkodilatatördür.
- Kürar benzeri etki ile kas gevşeticilerin etkilerini artırır.

14/32

Sevofluran (florometil 2,2,2-trifloro-1-(triflorometil)etil eter)

- Diğerlerine göre daha kompleks bir molekül yapısı vardır. Hızlı indüksiyon ve uyanma sağlar. Organotoksitesitesi yoktur. Ancak, metabolitleri ve ortaya çıkan flor iyonu nefrotoksiktir, bu nedenle böbrek yetmezliğinde tercih edilmemelidir.
- Solunum yollarını irrite etmez ve özellikle çocuklarda maske ile indüksiyon yapılabilir.
- Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri minimaldir, sadece hafif taşikardi yapabilir. Bu olumlu özellikleri nedeniyle çok sık kullanılmaktadır.
- Kürar benzeri etki ile kas gevşeticilerin etkilerini artırır.

15/32

Desfluran

(1-floro-2,2,2-trifloroetil diflorometil eter)

- Yapıca isoflurana benzer. Aralarındaki tek fark isofluranda yer alan 1 adet klorun flor ile yer değiştirmesidir.
- Farmakokinetik özellikleri azot protoksite en fazla benzeyen halojenli inhalasyon anestetikidir.
- Sadece yüksek buhar basınçlı vaporizatör ile uygulanabilir. Kanda ve dokularda çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle hızla atılır, etki süresi çok kısadır. En az metabolize olan volatil anestetiktir.
- Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri minimaldir. Koroner arter kan akımını etkilemez. Ancak, doz arttırıldığında sistemik vasküler basıncıdaki düşme ile birlikte kan basıncı da düşer. Diğer volatil anestetikler gibi kafa içi basıncını artırır.

16/32

Azot protoksit

(nitroz oksit, N₂O, güldürücü gaz)

- Güçlü analjezik, zayıf anestetiktir. Ucuzdur.
- Kas gevşemesi yapmaz.
- Etkisi çabuk başlar çabuk sonlanır.
- Genelde daha güçlü anestetiklerle birlikte verilir.
- Derlenme döneminde hızlı dağılım ile oksijen alımını bozarak difüzyon hipoksisine neden olabilir.
- B₁₂ vitaminini inaktive eder. 3 günden fazla azot protoksit alan hastalarda reversibl kemik iliği depresyonu ve pansitopeni yapabilir. Pernisyöz anemide kontrendikedir.
- Vücutta hızla kapalı kompartımanlara difüze olarak basınçlarını artırır.
- Solunum fonksiyonlarını bozamaz, kardiyovasküler sisteme etkileri yoktur.
- En az %20 O₂ ile birlikte verildiğinde güvenlidir; ortalama %50-70 konsantrasyonda kullanılır.

17/32

Tablo 25.1: Inhalasyon anestetiklerinin karakteristik özellikleri

	Partisyon katsayıları		MAK (% vol)	20 ^o de buhar basıncı*	Metabolizma	İndüksiyon ve uyanma hızı
	Kan/gaz	Yağ/gaz				
Azot protoksit	0.47	1.4	>100**	Gaz	Yok	Çok hızlı
Desfluran	0.42	18	6.0	681	<%0.05	Çok hızlı
Enfluran	1.9	98	1.7	175	%8	Orta
Eter	12.0	65	1.9	?	?	Yavaş
Halotan	2.4	220	0.75	243	>%40	Orta
İsofluran	1.4	91	1.2	240	<%2	Orta
Ksenon	0.14	1.9	71.0	Gaz	Yok	En hızlı
Metoksifluran	12.0	950	0.16	22.5	>%70	Yavaş
Sevofluran	0.65	47.2	2.0	160	%2-5	Hızlı
Siklopropan	0.55	11.5	9.2	?	?	Hızlı

*mm Hg; **hiperbarik koşullar altında kuramsal değerlere dayalı ölçümler.

Kaynak 2, Tablo 25.1 temel alınmıştır)

18/32

İntravenöz anestetikler

- Hızlı indüksiyon için kullanılırlar.
- İdame genellikle inhalasyon anestetikleri ile birlikte sürdürülür, ancak sadece intravenöz ajanların kullanıldığı total intravenöz anestezi teknikleri de gittikçe daha fazla kullanılmaktadır.

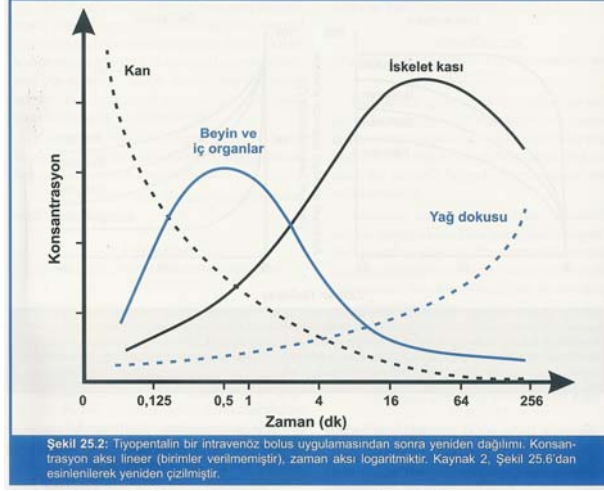
19/32

Tiyopental I

- En ucuz intravenöz anestetiktir. Barbitürat türevidir. Preparatın pH'sı 11'dir.
- Yağda çözünürlüğü yüksek, etki süresi kısadır (etkisi 20-30 saniye içinde başlar, 5-10 dakika kadar sürer). Etkisinin çabuk sonlanmasının sebebi hızla beyinden kas ve yağ dokusuna redistribüsyona uğramasıdır.
- Analjezik etkisi yoktur hatta hiperaljeziktir; kas gevşetici etkisi zayıftır.

20/32

Tiyopentalin intravenöz bolus uygulamasından sonra yeniden dağılımı



21/32

Tiyopental II

- Apne, öksürük, laringospazm, bronkospazm yapabilir. Bu nedenlerle sadece resüsitasyon/reanimasyon olanaklarının bulunduğu yerlerde uygulanmalıdır.
- Yağ dokusunda birikip yavaş yavaş salınır.
- Anestetik doz ile kardiyovasküler depresyon dozu arasında dar bir aralık vardır.
- Kaza ile arter içine verilirse ciddi vazospazm yapar.
- Akut intermittant porfiriada kontrendikedir.
- Diğer barbitüratlardan **metoheksital** ve **tiyamilal** de induksiyon amaçlı genel anestetik olarak kullanılabilir.

22/32

Propofol

- İndüksiyon ve idamede kullanılan sedatif ve hipnotiktir.
- Analjezik etkisi zayıftır. Miyokardı etkilemeden kan basıncını düşürür. Anestetik dozlarının hemen üstündeki dozları miyokardiyal depresyon yapar.
- Kafa içi basıncını düşürür. Etomidatla görülen istemsiz hareketlere ve adrenokortikal supresyona neden olmaz. Antiemetik etkisi vardır.
- Hızlı metabolize olur, hızlı ve pürüzsüz uyanma sağlar. Preparatı, %10 yağ emülsiyonu içerdiği için enjektöre çekildikten çok kısa bir süre içinde enfekte olabilir.

23/32

Midazolam

- Kısa etkili, suda çözünür benzodiazepin türevidir.
- Sedatif, hipnotik ve amnezik etkilidir.
- Etkileri flumazenil ile antagonize edilebilir.
- Kardiyovasküler sistem ve solunum depresyonu yapmaması avantaj oluşturur.
- Preoperatif medikasyon, uyanık-sedasyon ve başka anestetiklerle kombine olarak dengeli anestezi için sık kullanılan bir ilaçtır.

24/32

Etomidat

- Etkileri tiyopentale benzer fakat daha hızlı metabolize olur.
- İndüksiyonda, benzodiazepinlerle premedikasyon yapılmazsa indüksiyonda istemsiz hareketlere neden olabilir.
- Adrenokortikal supresyon yapabilir.
- Kardiyovasküler sistemi deprese edici etkileri fazla değildir.
- İntrakraniyal basıncı azalttığı için nöroşirurjik ameliyatlarda tercih edilir.

25/32

Ketamin

- NMDA tipi glutamat reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisine bağlı olarak diğer anestetiklerden farklı etki gösterir.
- Talamusla limbik sistem arasındaki ilişkiyi keser ve böylece disosiyatif anestezi oluşturur. Sedasyon, amnezi ve immobilité yapar, bilinç tam anlamıyla kaybolmaz.
- Kardiyovasküler sistem ve solunum üzerine diğer anestetiklerden farklı etkiler gösterir. Kan basıncı ve kalp hızı genellikle artar, solunum genellikle etkilenmez.
- Kafa içi basıncını artırır.
- Derlenme döneminde halüsinasyonlar ve bazen deliryuma neden olduğundan kullanımı sınırlıdır. Daha çok çocuklarda kısa süreli girişimlerde sıklıkla benzodiazepinlerle birlikte kullanılır.

26/32

Opioidler (morfin, fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil)

- Analjezik etkileri yüksek, amnezik etkileri düşüktür.
- Hipotansiyon, solunum fonksiyonlarının baskılanması, kaslarda rijidite, postanestetik bulantı-kusma yaparlar.
- Etkileri nalokson ile antagonize edilebilir.
- Premedikasyon, uyanık-sedasyon, derin analjezi gereken cerrahilerde dengeli anestezi için kullanılır.

27/32

Nöroleptanestezi

- Droperidol (nöroleptik) ve fentanilin birlikte kullanılması, adrenerjik bloker, antiemetik, antikonvülsif ve sedatif etkililerin tümünü oluşturur. Amnezi oluşturmaz. Parkinsonda kontrendikedir. Bu kombinasyona azot protoksit ve bir amnezik (örn. midazolam) da eklenebilir.
- Droperidol + fentanil daha düşük dozlarda veya epidural kateterle kanser hastaları gibi uzun süreli dayanılmaz ağrı çekenlerde analjezi oluşturmak için de kullanılır (nöroleptanaljezi). Kalıcı bir kateter yerleştirilir ve hasta ağrı hissettiği zaman bir düğmeye basar (*patient controlled analgesia, PCA*).

28/32

Tablo 25.2: İntravenöz yolla uygulanan anestetiklerinin karakteristik özellikleri.

İlaç	İndüksiyon ve uyanma	Özellikler
Etomidat	İndüksiyonu hızlıdır, uyanması hızlı sayılabilir.	Kardiyovasküler sistem stabil kalır. Adrenokortikal supresyon yapar. İndüksiyonda miyokloni oluşturabilir.
Fentanil	İndüksiyonu ve uyanması yavaştır, etkiler naloksonla geri çevrilebilir.	Dengeli anestezi ve bilinçli sedasyon için kullanılır. Analjezik etkisi güçlüdür.
Ketamin	İndüksiyonu ve uyanması orta hızdadır.	Kardiyovasküler sistemi stimüle eder. Serebral kan akımını artırır. Uyanmada sorunlar yaşanabilir.
Midazolam	İndüksiyonu ve uyanması yavaştır, etkiler flumazenille geri çevrilebilir.	Dengeli anestezi ve bilinçli sedasyon da analjezik olarak kullanılır. Kardiyovasküler sistem stabil kalır. Antegrad amnezi yapar.
Propofol	İndüksiyonu ve uyanması hızlıdır.	İndüksiyon ve idame için kullanılır. Hipotansiyon yapabilir. Antiemetik etkisi vardır.
Tiyopental	Bolus dozuyla indüksiyonu ve uyanması hızlıdır. İdame amaçlı kullanılırsa uyanması yavaştır.	Standart indüksiyon ajanıdır. İdame inhalasyon anestetikleriyle gerçekleştirilmelidir. Kardiyovasküler depresyon yapar. Porfirialılarda kullanılmamalıdır.

Kaynak 2 Tablo 25.2 temel alınmıştır.

29/32

Tablo 25.3: İntravenöz anestetiklerinin kullanımlarına göre, erişkin ve çocuk dozları ve uygulama yolları.

Opioidler					
İlaç	Kullanım amacı	Uygulama	Erişkin dozu	Çocuk dozu	
Alfentanil	İndüksiyon	IV	8-100 µg/kg	2.5-5 µg/kg	
	İdame	IV	0.5-3 µg/kg/dk		
Fentanil	Anestezi	IV	2-150 µg/kg		
	Analjezi	IV	0.5-1.5 µg/kg	0.5-1.5 µg/kg	
Meperidin	Premedikasyon	IM	0.5-1 mg/kg		
	Intraoperatif analjezi	IV	2.5-5 mg/kg		
	Postoperatif analjezi	IM	0.5-1 mg/kg		
		IV	0.2-0.5 mg/kg		
Morfin	Premedikasyon	IM	0.05-0.2 mg/kg		
	Intraoperatif analjezi	IV	0.1-1 mg/kg		
	Postoperatif analjezi	IM	0.05-0.2 mg/kg	0.2 mg/kg	
		IV	0.03-0.15 mg/kg		
Remifentanil	Yükleme	IV	1 µg/kg		
	İdame	IV	0.5-20 µg/kg/dk		
	Postoperatif analjezi	IV	0.05-0.3 µg/kg/dk		
Sufentanil	Anestezi	IV	0.25-30 µg/kg		
Diğerleri					
İlaç	Kullanım amacı	Uygulama	Erişkin dozu	Çocuk dozu	
Droperidol	Premedikasyon	IM	0.04-0.07 mg/kg	0.1 mg/kg	
	Sedasyon	IV	0.02-0.07 mg/kg		
	Antiemetik	IV	0.05 mg/kg, maksimum 2.5 mg		
Etomidat	İndüksiyon	IV	0.2-0.5 mg/kg	0.3 mg/kg	
Ketamin	İndüksiyon	IV	1-2 mg/kg	1-2 mg/kg	
	Sedasyon, premedikasyon	IM	3-5 mg/kg	5-10 mg/kg	
Propofol	İndüksiyon	IV	1-2.5 mg/kg	2-2.5 mg/kg*	
	İdame	IV infüzyon	50-200 µg/kg/dk		
	Sedasyon	IV infüzyon	25-100 µg/kg/dk		
Tiyopental	İndüksiyon	IV	3-8 mg/kg	3-6 mg/kg	
	Sedasyon	IV	0.5-1.5 mg/kg		

* Propofolün 2 yaş altındaki çocuklarda kullanılması önerilmez.

Kaynak 3 Tablo 8.2, 8.3, 8.6 ve 8.7 temel alınmıştır.

30/32

Gelecek ders:

**Parkinson ve Alzheimer hastalığı
tedavisi**

**Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com**

Teşekkürler