

T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA SEVOFLURAN ANESTEZİSİNDEN
DERLENMEDE KAFEİNİN DERLENME SÜRESİ
İLE EEG BEYİN DALGALARINA ETKİSİ**

DR. BÜLENT MERİÇ ÇAM

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI DOÇ. DR. HÜLYA TOPÇU

ÇORUM 2023

**T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**RATLARDA SEVOFLURAN ANESTEZİSİNDEN
DERLENMEDE KAFEİNİN DERLENME SÜRESİ
İLE EEG BEYİN DALGALARINA ETKİSİ**

DR. BÜLENT MERİÇ ÇAM

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI DOÇ. DR. HÜLYA TOPÇU

ÇORUM 2023

YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR

DOÇ. DR. GÖKHAN ARSLAN,

O.M.Ü. TIBBİ FİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

UZM. DR. EMRE SONER TİRYAKİ,

O.M.Ü. TIBBİ FİYOLOJİ ANA BİLİM DALI



ÇORUM 2023

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

T.C. HİTİT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Bu çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Özgür Yağan

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye : Doç. Dr. Güvenç Doğan

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye : Doç. Dr. Hülya Topçu

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bu tez, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Özgür YAĞAN

Dekan V.

I. TEŞEKKÜR

Tüm eğitimim boyunca ve tezimin bütün aşamalarında bilgi ve deneyimini esirgemeyen hem bir abla hem de bir hoca olarak gördüğüm tez danışmanım Doç. Dr. Hülya TOPÇU'ya,

Bilgi, tecrübe, sevgi ve şefkatlerini esirgemeyen ve yetişmemde büyük katkısı olan çok değerli hocam Dekanımız Prof. Dr. Özgür YAĞAN'a,

Başta Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Güvenç DOĞAN olmak üzere beni gelecekteki meslek hayatıma titizlikle hazırlayan, güler yüzünü ve samimiyetini esirgemeyen hocalarım, Doç. Dr. Selçuk KAYIR, Doç. Dr. Serhat ÖZÇİFTÇİ, Doç. Dr. Yeliz ŞAHİNER, Dr. Öğr. Üyesi Arzu EKİCİ ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet YALVAÇ'a

Eğitim sürem boyunca tecrübelerini bana aktaran, mesleki becerimin gelişmesinde önemli katkıları olan başta Uzm. Dr. Alperen KISA olmak üzere tüm uzmanlarıma,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım ve kendilerini tanımaktan dolayı onur duyduğum, güzel dostluklar kurduğumuza inandığım, tüm Arş. Gör. Dr. arkadaşlarıma,

Tez döneminde yardımcı araştırmacı olarak çok değerli katkılarını ve bilgi birikimlerini esirgemeyen Doç. Dr. Gökhan ARSLAN ve Uzm. Dr. Emre Soner TİRYAKİ'ye

Ameliyathanede ve yoğun bakımda birlikte çalıştığımız tüm anestezi teknikerleri, ameliyathane ve yoğun bakım hemşirelerine,

Bu günlere gelene kadar sürekli yanımda hissettiğim annem, babam ve sevgili kardeşime, bana hayatımın her aşamasında sevgisi ve özverisiyle destek olan değerli eşim Kıymet ÇAM'a ve hayatıma girdiği günden bu yana her şeyi bambaşka hissettiren canım kızım İlay'a; teşekkür ediyorum.

II. İÇİNDEKİLER

I . TEŞEKKÜR.....	I
II . İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	II
IV. ABSTRACT.....	II
V . KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
VIII. RESİM LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Genel Anestezi.....	3
2.2. İnhalasyon Anestezikleri.....	3
2.2.1. Anestezi Oluşturma Mekanizması.....	3
2.2.2. Farmakolojik Özellikler.....	5
2.3. Sevofluran.....	7
2.3.1. Fizikokimyasal Özellikler.....	7
2.3.2. Farmakolojik Özellikler.....	8

2.3.3. Vital Sistemler Üzerine Etkiler.....	9
2.3.4. Özel Popülasyonlarda Kullanımı	10
2.4. Kafein	11
2.4.1. Etki Mekanizmaları.....	11
2.4.2. Farmakolojik Özellikler.....	12
2.4.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	13
2.4.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	14
2.5. Elektroensefelogram.....	15
2.5.1. Volatil Anesteziklerin EEG Üzerine Etkileri.....	17
2.5.2. Kafeinin EEG Üzerine Etkileri.....	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	37
7. KAYNAKLAR.....	38
8. EKLER.....	46
8.1.Etik Kurul Onayı.....	46

III. ÖZET

RATLARDA SEVOFLURAN ANESTEZİSİNDEN DERLENMEDE KAFEİNİN DERLENME SÜRESİ İLE BEYİN DALGALARINA ETKİSİ

Amaç: Fosfodiesteraz inhibisyonu yolu ile cAMP'nin yıkılmasını engelleyen kafeinin, ratlarda sevofluran anestezisinden derlenmeyi ve beyin dalga aktivitesini nasıl etkilediğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 16 adet Sprague-Dawley erkek ratın kafataslarına elektrokortikografi (ECoG) kaydı için ketamin/ksilazin anestezisi sonrası elektrot takıldı. 1 hafta sonra ratlar kontrol ve kafein (75 mg/kg) grubu olmak üzere rastgele 2 gruba ayrıldı. Beş dakikalık bazal ECoG kaydından sonra ratlar sırayla gaz sızdırmaz anestezi kutusuna konuldu ve 60 dakika sevofluran anestezisi uygulandı. Anestezinin 50. dakikasında kontrol grubundaki ratlara 2ml/kg SF, çalışma grubundaki ratlara ise 75 mg/kg kafein intraperitoneal olarak enjekte edildi. Deney öncesinde, anestezi boyunca ve anestezi sonrasında ratların solunum frekansları kaydedildi. Sevofluran anestezisi kesildikten sonra kuyruk sıkıştırma ve doğrulma (tam derlenme) reflekslerinin geriye geldiği süre not edildi. ECoG kayıtları kaydedilerek deney sonrasında delta + teta dalga frekansı ve dalga amplitüdüleri hesaplanarak istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Kafein uygulaması kuyruk sıkıştırma ve doğrulma refleksi geri geliş süresini kontrol grubuna göre kısalttı (sırasıyla $p=0,042$; $p=0.003$). Kafein enjeksiyonu sonrası 5. ve 10. dakikalarda solunum sayısı kontrol grubuna göre artış gösterdi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Kafein enjeksiyonu 4-10. dakikalar arasında teta + delta dalga sayısını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p<0,05$). Enjeksiyonlar sonrası ortalama amplitüdüleri kıyaslandığında, kafein enjeksiyonu teta + delta dalgaları toplam amplitüd ortalamasını azalttı ($p=0.008$).

Sonuçlar: Sevofluran anestezisi altındaki ratlara intraperitoneal olarak uygulanan kafeinin, beyin delta + teta dalga sayıları ile toplam ortalama dalga amplitüdülerini azalttığını ve anesteziden derlenme süresini kısalttığını tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Kafein, Sevofluran, Derlenme Süresi, EEG

IV. ABSTRACT

THE EFFECT OF CAFFEINE ON RECOVERY TIME AND BRAIN WAVES IN EMERGENCE FROM SEVOFLURANE ANESTHESIA IN RATS

Aim: We aimed to investigate how caffeine, which inhibits the destruction of cAMP by phosphodiesterase inhibition, affects recovery from sevoflurane anesthesia and brain wave activity.

Materials and Methods: Electrodes were attached to 16 Sprague-Dawley male rat skulls for ECoG recording after anesthetisation with ketamine/xylazine. The rats were randomly divided into 2 groups as control and caffeine (75 mg/kg) after 1 week. The rats were sequentially placed in a gas-tight anesthesia box and sevoflurane anesthesia was applied for 60 minutes after five minutes of basal EEG recording. At the 50th minute of anesthesia, 2ml/kg SF was injected intraperitoneally to the rats in the control group and 75 mg/kg caffeine was injected intraperitoneally to the rats in the study group. The respiratory frequencies of the rats were recorded before the experiment, during anesthesia and after anesthesia. Then, the sevoflurane anesthesia was discontinued. The time during which the tail clamp and righting (full recovery) reflexes came back was noted. ECoG recordings were recorded and after the experiment, statistical analysis was performed by calculating the delta + theta wave frequency and wave amplitudes.

Results: Caffeine administration decreased the tail clamp reflex and righting reflex recovery time compared to the control group ($p=0.042$; $p=0.003$, respectively). The number of breaths increased at the 5th and 10th minutes after caffeine injection compared to the control group ($p<0.001$; $p<0.001$, respectively). Caffeine injection significantly decreased theta+delta wave number between the 4th and 10th minutes compared to the control group ($p<0.05$). Compared to the average amplitudes after injections, caffeine injection reduced the theta + delta waves total amplitude average ($p=0.008$).

Conclusion: We found that caffeine administered intraperitoneally to rats under sevoflurane anesthesia reduced brain delta + theta wave numbers and total average wave amplitudes and shortened the recovery time from anesthesia.

Keywords: Caffeine, Sevoflurane, Recovery Time, EEG

V. KISALTMALAR

AAMU	: 5-asetil-6-amino-3-metilurasil
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AcH	: Asetilkolin
AFMU	: 5-asetilamino-6-formilamino-3-metilurasil
AMPA	: a-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit
Ca⁺²	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CO₂	: Karbondioksit
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
ECoG	: Elektrokortikografi
EEG	: Elektroensefalogram
EPSP	: Uyarıcı Post Sinaptik Potansiyel
FA	: Alveolar Gaz Fraksiyonu
F_I	: İnspratuvar Gaz Fraksiyonu
GABA	: Gamaamino Bütirik Asit
GIS	: Gastro İntestinal Sistem
K_{2P}	: İki Porlu Potasyum Kanalı
LMA	: Laringeal Maske Airway
MAK	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NAT2	: N-asetiltransferaz 2
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
NREM	: non-Rapid Eye Movement
REM	: Rapid Eye Movement
SF	: Serum Fizyolojik
SH	: Standart Hata
SS	: Standart Sapma
TGA	: Taze Gaz Akımı

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ratların Ağırlıklar, Kuyruk Sıkıştırma Refleksi Geri Dönüş Süresi ve Tam Uyanma Sürelerinin Karşılaştırılması.....26

Tablo 2: Kontrol ve kafein gruplarından elde edilen solunum sayılarının karşılaştırılması27



VII. ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Cerrahi bilinç kaybı düzeylerinde sevofluran, izofluran ve desfluran spektrogramları ve zaman alan elektroensefalogram imzaları.....19
- Şekil 2:** A) Kuyruk sıkıştırma yanıtının geri geliş süresi, B) Doğrulma refleksi geri geliş süresi., C) Teta osilasyon sayısı.....26
- Şekil 3:** Deney esnasında kaydedilen LabChart 7 ekran görüntüsü.....28
- Şekil 4:** Deney esnasında hayvan davranışları ile eş zamanlı elde edilen örnek ECoG kayıtları.....29
- Şekil 5:** A) Dakika bazlı bazal aktivite üzeri yavaş dalga sayısını gösteren zaman grafiği, B) Enjeksiyonlar sonrası bazal aktivite üzeri toplam yavaş dalga sayısı.....30
- Şekil 6:** A) Dakika bazlı yavaş dalga amplitüdünü gösteren zaman grafiği, B) Enjeksiyonlar sonrası ortalama total yavaş dalga amplitüdüleri $p<0,05$31

VIII. RESİM LİSTESİ

- Resim 1:** Elektrokortikogram (ECoG) kaydı için, ratın beyin zarlarına temas edecek şekilde paslanmaz çelik vida yerleştirilmesi.....23
- Resim 2:** Ratın başına yerleştirilen 3 vidanın, 3 adet 0,5 mm kalınlığındaki kablo ile hayvanın hareketlerini kısıtlayamayacak küçük bir jak çıkışına bağlanması.....23
- Resim 3:** Ratın başındaki vidaların dental akrilik ile sabitlenmesi.....23
- Resim 4:** Ratın başındaki vidaların sabitlenmesi için kullanılan dental akrilik kuruduktan sonraki ratın fotoğrafı.....24
- Resim 5:** Ratın başına cerrahi işlem ile yerleştirilen jak çıkışına, jak girişi takılması ve gaz sızdırmaz anestezi kutusundaki rat.....25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klinisyenler için genel anestezi maddelerinin neden olduğu koma benzeri durumu tersine çeviren mevcut bir ilaç yoktur. Volatil ajan ortamdaki uzaklaştırıldıkça, volatil ajanların etki ettiği reseptörler normal işlevlerine dönmekte ve hastada spontan derlenme gerçekleşmektedir. Bir inhalasyon anestezisinin kesilmesinden sonra derlenmenin oluşması genel olarak kısa sürede, daha uzun uygulanma süresi, düşük dakika ventilasyonu, düşük kardiyak debi ya da pediatrik popülasyonda eliminasyonun uzun olmasına bağlı derlenme süresi uzayabilmekte ve bu durum da postoperatif kognitif disfonksiyon ve bulantı kusma gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Genel anesteziden derlenmeyi hızlandırabilecek ilaçların keşfedilmesi klinik ortamında faydalı olabilir.

Ameliyathanede genel anestezinin indüksiyonu ve idamesi için volatil anestezi sıklıkla kullanılmaktadır. Günümüzde pratikte en sık kullanılan volatil ajanlar nitroz oksit, desfluran ve sevoflurandır. Volatil anestezi, gamaamino bütirik asit reseptörleri (GABA) ile potasyum kanallarına giden sinyalleri güçlendirir ve nörotransmisyon yollarını baskılar. Sonuç olarak santral sinir sistemi içinde inhibisyonu artırır. Bu nörotransmisyon yolları, asetilkolin(AcH), serotonin, glutamat ya da N-metil-D-aspartik asit reseptörlerini (NMDA) içerir (1). Anesteziklerin presinaptik lokusları etkileyerek anestezi oluşturduğuna dair çalışmalar mevcuttur (2). İzofluranın plazma membran kanalları ve reseptörlerini etkilemeden doğrudan nörotransmitter salınım mekanizmasını engellediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3). Bu perspektiften bakıldığında, anesteziklerin nörotransmitter salınım mekanizması üzerindeki engelleyici etkilerini tersine çeviren ilaçlar, anesteziden derlenmeyi hızlandırma özelliğine sahip olabilirler.

Siklik Adenozin Monofosfat (cAMP) sinyali, nörotransmitter salınımını modüle eder. Hücre içi cAMP seviyelerinin yükseltilmesi, nöronlarda ve salgı hücrelerinde nörotransmitter salınımını artırır (4, 5). Beyinde adenozin ve adenozin reseptörleri nörotransmitterlerin salınımını düzenler ve uyku, uyarılma, biliş, hafıza ve öğrenmenin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Nörotransmitter salınımında voltaj kapılı kalsiyum

kanallarının aktivasyonun da rolü vardır. Bu gözlemlerden, hücre içi cAMP konsantrasyonunu yükselten ilaçların anesteziyi tersine çevirmeye yardımcı olacağı varsayılabılır.

Kafein, merkezi sinir sistemi (MSS) uyarıcısı metilksantin grubu bir moleküldür. Kafein gibi metilksantin bileşikleri, adenozinin depresan etkilerine karşı rekabetçi bir antagonist olarak hareket edebilirler (6). Kafein, adenzin reseptörlerine bağlanır ve bu da adenozinin, reseptörüne bağlanmasını bloke eder. Adenzin reseptörlerinin blokajı, norepinefrin, dopamin, asetilkolin, serotonin, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterlerin salınımını dolaylı olarak azaltır (7). Kafein aynı zamanda fosfodiesterazın nonselektif kompetitif inhibitörü olarak davranır. Bu enzim, cAMP gibi moleküllerdeki fosfodiester bağlarını hidrolize eder (8). Bununla birlikte bazı çalışmalarda kafeinin beyinde GABAerjik yollardaki inhibitör postsinaptik akımları geçici olarak baskılayabildiği bulunmuştur (9).

Genel anestezi sonrası bilincin yeniden sağlanması sırasında hastalarda önemli spektral elektroensefalogram (EEG) patern özellikleri mevcuttur (10). Volatil anesteziklerle sağlanan genel anestezi sırasında ve derlenme esnasında EEG kayıtları incelenmiş ve anestezi derinliğinin takibinde kullanılabileceği farklı çalışmalarda gösterilmiştir (11, 12).

Daha hızlı derlenme daha az postoperatif komplikasyon riski, zaman ve maddi kaynaktan tasarruf anlamına gelmektedir. Volatil ajanlar arasında, sevofluran hoş kokusu ve havayolu iritasyonu yapmaması nedeniyle pediatrik popülasyonda indüksiyon ve idamede özellikle tercih edilen ajandır. Erişkin hastalarda da tüm dünyada en sık kullanılan volatil ajandır. Kafeinin sevofluran anestezisinden derlenmeyi hızlandıracağı tezini araştırmak, anestezi süresince ve derlenme esnasında elektroensefalogramdaki değişiklikleri incelemek bu çalışmanın amacıdır.

Kafeinin ilaç olarak insanlarda kullanımı ülkemizde henüz onaylanmamıştır. Bu nedenle çalışmanın hayvanlar üzerinde yapılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Anestezi

Genel anestezi, anestezi ajanlarına bağı koruyucu refleks kaybıyla birlikte tıbbi olarak indüklenen bilinç kaybı, amnezi, analjezi ve hareketsizlikle karakterize klinik bir durumdur. Bu durumda hasta sözlü, dokunsal ve ağrılı uyarılara karşı uyarılamaz. Genel anestezi sırasında hava yolu açıklığını korumak için genellikle bir laringeal maske airway (LMA) veya endotrakeal tüp yerleştirilmesi gerekir. Hastanın spontan ventilasyonu genellikle yetersizdir ve pozitif basınçlı ventilasyon ile kısmi veya tam mekanik destek gerekir (13).

Genel anestezi indüksiyon ve idamesi için kullanılan ajanlar intravenöz ve inhalasyon ajanları olarak ikiye ayrılır. En sık kullanılan intravenöz ajanlar propofol, tiyopental ve ketamin iken en sık kullanılan inhalasyon ajanları sevofluran ve desflurandır.

2.2. İnhalasyon Anestezikleri

Ameliyathanede genel anestezinin indüksiyonu ve idamesi için inhalasyon anestezikleri (nitroz oksit, desfluran, sevofluran) kullanılmaktadır. İnhalasyon ajanları uçucu ve uçucu olmayan olarak alt sınıflara ayrılır. Uçucu anestezikler (desfluran ve sevofluran) oda sıcaklığında sıvıdır ve inhalasyon uygulaması için vaporizatörlerin kullanılmasını gerektirir. Nitroz Oksit normal sıcaklık ve basınç koşulları altında gazdır. Analjezi de sağlayan nitroz oksit dışında tüm inhalasyon anestezikleri amnezi ve hareketsizlik sağlar. İnhalasyon anestezikleri yaygın olarak intravenöz anestezik ajanlarla kombinasyon halinde kullanılır.

2.2.1. Anestezi Oluşturma Mekanizmaları

Volatil anestezikler, glutamat ve GABA'nın aracılık ettiği hızlı uyarıcı sinaptik iletimi baskılar ve inhibitor sinaptik nörotransmisyonu artırır. Postsinaptik GABA modülasyonu ile sinaptik inhibisyonun uzaması, volatil anesteziklerin klinik konsantrasyonlarda depresan etkilerinin önemli bir sorumlu mekanizması olarak kabul edilir. GABA-A reseptörleri üzerindeki kritik anestezik bağlanma bölgelerinin

belirlenmesinde önemli ilerleme kaydedilmiştir (14). Kanıtlar ayrıca birçok genel anesteziğin klinik konsantrasyonlarında uyarıcı iletimin depresyonunu desteklemektedir (15). Uyarıcı iletim üzerindeki bu depresan etkilerin moleküler mekanizmaları daha az açıktır, ancak depresif presinaptik aksiyon potansiyeli iletimi (16), nörotransmitter salınımının inhibisyonunu (17) ve/veya postsinaptik reseptörlerin blokajını içerir. Postsinaptik glutamat reseptörlerinin blokajının, bazı sinapslarda uçucu anesteziğin etkilerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (17). Mevcut klinik genel anesteziğin hiçbirinin tek bir iyon kanalı için seçici olmadığına dikkat etmek önemlidir (18).

2.2.1.1. Presinaptik ve Postsinaptik Etki Mekanizması

Volatil anesteziğin spinal ve hipokampal nöronlarda dolaylı olarak presinaptik bir mekanizmaya atfedilen, uyarıcı postsinaptik potansiyelleri (EPSP) azaltır (15) ve bir postsinaptik mekanizma olan glutamata kortikal nöron duyarlılığını azaltır (19). Volatil anesteziğin ayrıca beyinde depolarizasyon kaynaklı glutamat salınımını da azaltırlar (20). Uçucu anesteziğin klonlanmış a-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit (AMPA) veya N -metil- d - aspartik asit (NMDA) glutamat reseptörleri üzerinde sınırlı etkileri vardır, ancak kainat reseptörlerini güçlendirir (21). Bazı kanıtlar, glutamaterjik sinapsların inhibisyonu için ağırlıklı olarak presinaptik bir mekanizma ile tutarlıdır (22). Glutamaterjik sinapsların aksine, GABAerjik yanıtların çoğu genel anesteziğin tarafından artırılmasına esas olarak postsinaptik ve ekstrasinaptik GABA-A reseptörlerinin güçlendirilmesi aracılığıyla eder (14). Anesteziğin ayrıca GABA salınımını artırmak için GABA terminallerinde presinaptik etkileri de vardır (23). GABA-A reseptörlerinin potansiyasyonu volatil anesteziğin etkilerini açıklamak için yetersizdir, çünkü GABA-A reseptör antagonisti bicuculline izofluran ile immobilizasyonu antagonize etmez (24).

Glutamat reseptörleri üzerindeki olası etkilere ek olarak, volatil anesteziğin voltaj kapılı Na^+ kanalları (16, 25), iki porlu K^+ (K_{2P}) kanalları (26), nikotinik kolinerjik reseptörler (27), voltaj duyarlı Ca^{2+} kanalları (28) ve presinaptik SNARE proteinleri (29) üzerindeki etkiler için ikna edici kanıtlar mevcuttur.

2.2.1.2. Nörotransmitter Salınımı Üzerinden Etki Mekanizması

Nörotransmitter salınımı presinaptik sitoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonu ile sıkı bir şekilde ilişkilidir. Depolarizasyon ve Ca^{+2} girişi, salınan nörotransmitter miktarını belirler. Bu, presinaptik iyon kanalları (örn. Na^{+} , Ca^{+2} ve K^{+} kanalları), modülatör presinaptik reseptörler ve hücre sinyalleme mekanizmaları (örn. ikinci haberciler ve protein fosforilasyonu) tarafından düzenlenir.

İzole sinir terminalleri (sinaptozomlar), iyon gradyanlarının üretilmesi ve sürdürülmesi ve nörotransmitterlerin sentezi, depolanması, alınması ve salınması için gerekli tüm hücresel mekanizmaları içerir. Nörotransmitter salımı, birçoğu anestetik hedefler olarak gösterilen çeşitli iyon kanalları, presinaptik reseptörler ve ikinci haberci yollarının aktivitesindeki değişikliklere bağlı olduğundan, sinaptozomlar, bir dizi anestetik etki mekanizmalarını analiz etmek için iyi bir yol sağlar. Anesteziklerin nörotransmitter salınımı üzerindeki etkileri, doğrudan sinaptozomlardan ölçülebilir. Sinaptozomlarda nörotransmitterlerin salınması ekzositoz yolu ile olur. Ekzositozun görüntülenmesi için yüksek çözünürlüklü optik teknikler kullanılır. Bu tekniklerle, izofluranın, rat hipokampus nöronlarında aksiyon potansiyeli ile uyarılmış sinaptik vezikül ekzositozunu inhibe ettiğini gösterilmiştir (30). İzofluranın, rat kaliks sinapslarında glutamaterjik iletimi inhibe ettiği gösterilmiştir (31).

2.2.2. Farmakolojik Özellikler

2.2.2.1. Farmakokinetik

İnhalasyon ajanları; alveollere ulaştıktan sonra, pasif difüzyon ile alveol perialveolar kapillere geçer, en nihayetinde kan dolaşımı ile MSS' ne ulaşır. Anestezi idamesi inhalasyon anestezisinin sürekli uygulanması ile sağlanır. İnhalasyon ajanı kesildiğinde, volatil ajan vücuttan elimine edilir ve anestezi durumu spontan şekilde sonlanır. İnhalasyon ajanlarının etki mekanizmasını daha iyi anlayabilmek için uptake, metabolizma, distribüsyon ve eliminasyon konularının bilinmesi gerekmektedir (32).

2.2.2.1.2 İnhalasyon Ajanlarının Alınımı

İnhalasyon ajanları ile sağlanan anestezinin derinliği, inhalasyon ajanının inspirasyon havasındaki parsiyel basıncına bağlıdır. Bununla birlikte inhalasyon ajanlarının etki edebilmeleri için alveolden absorbe edilmeleri gerekir. Absorbasyon bazı faktörlere bağlıdır. Bunlar;

1. İnspire edilen gaz karışımındaki anesteziğin konsantrasyonu,
2. Pulmoner ventilasyon.
3. İnhalasyon ajanının alveollerden arteriyel kana geçmesi
4. İnspire edilen gaz karışımının dansitesi.

Taze gaz akımı (TGA) ne kadar fazla, solunum devresi ne kadar küçük ve devre absorpsiyonu ne kadar azsa, inspire edilen gaz konsantrasyonu taze gaz konsantrasyonuna o kadar yakın olur (32).

2.2.2.1.3. İnhalasyon Anesteziklerinin Metabolizması

İnhalasyon ajanları büyük oranda karaciğerde, daha az oranda ise gastrointestinal sistem (GİS), böbrekler, akciğerler ve deride metabolize olur. Oksidasyon başta gelen metabolik reaksiyondur. Ester bağı içermedikleri için inhalasyon ajanlarının metabolizmasında hidroliz reaksiyonu hiç görülmez. Sevofluranın ana metabolik ürünü florürdür (32).

2.2.2.1.4. İnhalasyon Anesteziklerinin Redistribüsyonu ve Eliminasyonu

Anesteziğin verilmesi sonlandırıldığında, alveol havasındaki ajan konsantrasyonu düşer ve kandan alveollere geçiş artar. Bu yolla dokulardan venöz kana, sonrasında alveollere geçen inhalasyon ajanı, son olarak ekspirasyon ile birlikte vücuttan tamamen uzaklaştırılır. Dokuları volatil ajanın erirliğine ve kan akım miktarına göre dört gruba ayırabiliriz. Kan perfüzyon oranı yüksek grup (beyin, kalp, karaciğer, böbrekler) inhalasyon ajanları alan ilk gruptur ve kısa sürede anesteziklere doyarlar. Kas ve yağ grubu daha az perfüze olduğu için uzun zamanda doyuma ulaşılır. Ancak

inhalasyon ajanların yağda daha çok erimesi nedeniyle, yağ dokusu bir depo işlevi görür. Damardan fakir grubun (kemik, kıkırdak, diş, saç) inhalasyon ajan tutulumu ihmal edilir. Beyin dokusu gibi anestezi dengenin hızlı olduğu organlardan, kan akımının daha az olduğu organlara doğru denge oluşuncaya kadar redistribüsyon (yeniden dağılım) meydana gelir (32).

2.2.2.2. Farmakodinamik

İnhalasyon anesteziğin farmakodinamik etkileri değerlendirilirken minimum alveolar konsantrasyon (MAK) ifadesi bilinmelidir.

2.2.2.2.1 Minimum Alveoler Konsantrasyon

MAK; hastaların %50'sinde 1 atmosfer basınç altında cerrahi kesiye hareket yanıtını engelleyen ajan konsantrasyonudur. MAK 1,3 olduğunda ise hastaların %99'unda cerrahi kesiye hareket yanıtı olmaz. Aynı MAK değerleri için aynı miktarda konsantrasyon gerektiren ajanların, merkezi sinir sisteminde oluşturduğu depresyon benzerdir; ancak solunum ve dolaşım sistemine etkileri farklılık gösterir (32).

2.3. Sevofluran

Sevofluran yaklaşık 30 yıldır klinik uygulamada mevcuttur. Günümüzde, organ sistemleri üzerinde ciddi olumsuz yan etkilerinin olmaması, bu ilacın klinik uygulama için dünya çapında güvenilir bir anestezi ajanı olarak kabul edilmesini sağlamıştır.

2.3.1. Fizikokimyasal Özellikler

Sevofluran hoş kokulu, uçucu ve yanıcı olmayan bir sıvıdır. Oda sıcaklığında yapısı stabildir, 58,6°C kaynama noktasına ve 157 mmHg buhar basıncına sahiptir. Bu nedenle desfluranın aksine standart vaporizatörlerde kullanılabilir. Sevofluranın yağ/kan partiyon katsayısı 47; kan/gaz partiyon katsayısı 0,63; beyin/kan partiyon katsayısı 1,7 dir. Cilt insizyonu sırasında hastalarda 1 MAK oluşturmak için gereken sevoflurane konsantrasyonu %2,05'tir.

Alkali karbon dioksit (CO₂) emicilerle temas ettiğinde sevofluran degradasyona uğrar. En önemli degradasyon ürünü, compound A olarak bilinen florometil-2,2-difloro-

1-(triflorometil) vinil eterdir. Deneysel çalışmalarda, compound A'nın nefrotoksik olduğu rapor edilmiştir (33).

2.3.2. Farmakolojik Özellikler

2.3.2.1. Farmakodinamik

Sevofluran'ın MAK değeri yaşla birlikte düşer, yenidoğanlarda %3.3, bebeklerde ve genç erişkinlerde %2,5, orta yaşlı erişkinlerde %1,58 dir. İnspire edilen gaz karışımında %65 nitroz oksit varlığında sevofluran için MAC değeri yetişkinlerde yaklaşık %50 azalır (34).

Cinsiyet sevofluran MAK'ını etkilemez, ancak etnik faktörlerin bir rol oynayabileceğini düşündüren bazı kanıtlar vardır. Amerika Birleşik Devleti (ABD) çalışmalarında bildirilen erişkin MAK değeri (%2,05 ile %2,6) (34), Japonya için bildirilenlerden (%1,58 ile %1,71) (35) daha yüksektir.

2.3.2.2. Farmakokinetik

Dağıtım ve eliminasyon en iyi şekilde kompartman modeli ile tanımlanır. Bu model akciğerler, damardan zengin organlar grubu, kas, damardan zengin organlara bitişik yağ ve periferik yağdan oluşur. Genel olarak, bir inhalasyon ajanının kan/gaz partiyon katsayısı ile inspiriyum havası ve alveollerdeki konsantrasyonun dengeye ulaşması için gereken süre arasında ters bir ilişki vardır. Sevofluran düşük bir kan/gaz partiyon katsayısına (0,69) sahiptir, bu nedenle alveolar-inspiratuar fraksiyonun (F_A/F_I oranı) izoflurandan daha hızlı fakat desflurandan daha yavaş dengelenmesine neden olur.

Uçucu bir anestezi maddenin eliminasyonu aynı zamanda kandaki çözünürlüğü ile de ilgilidir. Sevofluranın %95 ila %98'i akciğer yoluyla elimine edilir. Bu eliminasyonun nedeni, solunan gaz karışımı ile pulmoner kapiller kan arasındaki kısmi basınç farkıdır. İnsanlarda, vücuda alınan sevofluran dozunun %2 ila %5'i karaciğer tarafından metabolize edilir, bu nedenle inorganik florür ve organik florür metaboliti heksafloroizopropanol oluşumuna neden olur. Oluşan bu molekül, glukuronik asit ile konjuge edilir ve böbrekler yoluyla hızla atılır. Sevofluran biyotransformasyonu ağırlıklı olarak sitokrom P450(CYP)2E1 aracılığıyla gerçekleşir. Birçok çalışma sevofluran

anestezisinden sonra nefrotoksik etkiler göstermesede sevofluran kullanımından sonra hafif böbrek fonksiyon bozukluğuna ilişkin bazı tartışmalı raporlar sevofluran ile birlikte böbrek hastalığı olan hastalarda sevofluran kullanımında dikkatli olunması yönünde bir öneri ile sonuçlanmıştır (36).

2.3.3. Vital Sistemlere Etkiler

Sevofluranın hayati sistemler üzerindeki etkileri çoğunlukla depresandır.

2.3.3.1. Solunum Sistemi

1,5 ile 2,0 MAK arasındaki konsantrasyonlarda apneye yol açan ventilasyonda bir azalma gözlemlenebilir. Sevofluran ile solunum depresyonu; medüller solunum nöronlarının (37) ve diyafragma kontraktilitesinin depresyonunun (38) bir sonucudur.

Sevofluran bronkodilatasyon sağlar ve astımlı hastalarda güvenle kullanılabilir . Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon doza bağlı bir şekilde sevofluran tarafından inhibe edilir (39).

2.3.3.2. Dolaşım Sistemi

Sevofluran, toplam periferik direnci azaltarak doza bağlı bir şekilde kan basıncını düşürür. Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda, kalp debisi genellikle korunur (39). Kalp atış hızı anlamlı olarak değişmez. Koroner kan akımı korunur ve diğer vasküler yataklara bölgesel kan akımı en azından sistemik hemodinami korunduğunda değişmez. Sevofluran kullanımında (desfluranın aksine), sempatik sinir sistemi aktivasyonu gözlenmez (39). Sevofluran'ın normal kardiyak iletim yolları üzerinde hiçbir etkisi yoktur ve bu nedenle kardiyak elektrofizyolojik prosedürlerde de kullanılabilen güvenli bir ajan olarak kabul edilir (40).

2.3.3.3. Merkezi Sinir Sistemi

Sevofluran bir serebral vazodilatördür. Orta serebral arter akış hızını azaltır ve epileptiform EEG aktivitesine ve kafa içi basınç artışına neden olmaz (41). Serebral otonöregülasyon, sevofluran'ın düşük konsantrasyonlarında korunur (42), ancak daha yüksek dozlar, otonöregülasyon kapasiteyi düşürüyor gibi görünmektedir (43).

2.3.4. Özel Popülasyonlarda Kullanımı

2.3.4.1. Pediatrik Hasta

Hoş kokusu, hava yolu irritasyonu olmaması ve hemodinamik stabilitenin korunması nedeniyle sevofluran, özellikle çocuklarda maske indüksiyonu için tercih edilen ajandır. Bununla birlikte, çocuklar ve yetişkinler arasında sevofluran farmakokinetiğinde önemli bir fark yok gibi görünmektedir (44).

2.3.4.2. Günöbirlik Ayaktan Hasta

Ayaktan cerrahi son yıllarda hızla artmış ve bu durum anestezi pratiğinde kısa etkili ilaçların kullanımına ağırlık verilmesine neden olmuştur. Bu durum hızlı iyileşme ve erken mobilizasyona olanak sağlamıştır. Sevofluran, desfluran ve propofol arasındaki erken iyileşmedeki farklılıkların küçük olduğu ancak inhale anestezikler lehine olduğu bildirilmiştir (45). Bu küçük farklılıkların klinik sonuçları tartışmalıdır. Uçucu anesteziklerde postoperatif bulantı ve kusma propofole göre daha yüksektir, ancak yeterli antiemetik profilaksi bu yan etkiyi önleyebilir.

2.3.4.3. Obez Hasta

Obezite prevalansı sadece sanayileşmiş ölkelerde değil, gelişmekte olan ölkelerde de dramatik bir şekilde artmaktadır. Sonuç olarak, farklı ameliyat türlerine ihtiyaç duyan artan sayıda morbid obez hastayla karşılaşırız. Obez hastaların geleneksel olarak aşırı yağ dokusundan uçucu anesteziklerin gecikmeli salınımı nedeniyle anesteziden daha yavaş çıktıkları bildirilmektedir.

Sevofluran gibi yeni inhalasyon ajanları, halotan gibi eski volatil anestezi ajanlarına kıyasla çok daha düşük lipid çözünürlüğüne sahiptir. Bu nedenle sevofluran anestezisinden derlenme daha hızlıdır (46).

2.4. Kafein

2.4.1. Etki Mekanizmaları

Kafein, MSS uyarıcısı ve metilksantin adı verilen organik bir molekül olarak sınıflandırılır. Kafein, MSS üzerinde psikostimülan bir etki yaratan üç önemli etki mekanizmasına sahiptir. Bu etkiler, kafeinin bilişsel işlev üzerindeki etkisinden sorumludur.

2.4.1.1. Adenozin Reseptör Antagonizması

Kafein için ilk etki mekanizması, adenozin reseptörü antagonizmasıdır (6). Başlıca bloke ettiği A_1 ve A_{2A} alt tipleri yarışmacı bir şekilde antagonize eder (47). Adenozin beyinde depresan etkiden sorumlu bir moleküldür. Beyinde adenozin ve adenozin reseptörleri nörotransmitterlerin salınımını düzenler. Bu şekilde uyku, uyarılma, biliş, hafıza ve öğrenmenin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar.

Nörotransmitterlerin salınımını inhibe eden presinaptik A_1 reseptörleri hemen hemen tüm nöron tiplerinde mevcuttur. En yüksek konsantrasyon serebral ve serebellar kortekslerde, hipokampusta ve bir dizi talamik çekirdekte bulunur (48). Bu reseptörlerinin blokajı, norepinefrin, dopamin, asetilkolin, serotonin, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterlerin salınımını etkiler. Bu nörotransmitterlerdeki salınım değişiklikleri, ruh halini, hafızayı, uyanıklığı ve bilişsel işlevi değiştirir.

A_{2A} reseptörleri, korpus striatum, nükleus akkumbens ve tüberkülm olfaktoryum'da yüksek bir konsantrasyon gösterir. Korpus striatum ve globus pallidus daki A_{2A} reseptörlerinin blokajı, kafeinin uyarıcı etkileri için temel gibi görünmektedir (49). Bu etkiler büyük ölçüde dopaminerjik nörotransmisyonu bağıdır.

2.4.1.2. Fosfodiesteraz İnhibisyonu

Kafein için ikinci etki mekanizması, fosfodiesterazları inhibe etmesidir. Fosfodiesteraz cAMP'deki fosfodiester bağlarını hidroliz ederek parçalayan bir enzimdir. Dolayısıyla kafein, cAMP'nin enzimatik olarak parçalanmasını önler. cAMP birikimi daha sonra dopamin, epinefrin ve norepinefrin gibi hormonların salınımını uyarır. Bu nörotransmitterlerdeki salınım, uyanıklığı ve bilişsel işlevi değiştirir.

2.4.1.3. İntrasellüler Kalsiyum Mobilizasyonu

Kafeinin bir diğerk mekanizması, hücreler arası kalsiyumun mobilizasyonu üzerindeki etkisidir. Bir metilksantin bileşigi olan kafein, kalsiyumun sarkoplazmik retikulum ve plazma zarı boyunca hareketini destekler. Kalsiyum merkezi sinir sisteminde nörotransmitter transmisyonu için elzendir. Yüksek metilksantin konsantrasyonlarında, endoplazmik retikulum tarafından kalsiyum alımı inhibe edilir. Kafeinin bu etki mekanizması için çok yüksek kafein konsantrasyonları gerektiğinden dolayı, bu mekanizma klinikte metilksantin adenozinin antagonistik etkisi kadar olası değildir (6).

2.4.2. Farmakolojik Özellikler

2.4.2.1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik

Kafein dolaşıma karıştıktan sonra kan-beyin, kan-plasenta ve kan-testis bariyerlerini geçer. Hepatik mikrozomal enzim sistemi, kafein metabolizmasından sorumludur. Kafein metabolizmasından sorumlu ana enzim, kafein klirensinin yaklaşık %95'ini oluşturan sitokrom P450 1A2'dir (CYP1A2). Kafein metabolizma hızı sadece CYP1A2 tarafından değil, aynı zamanda ksantin oksidaz ve N-asetiltransferaz 2 (NAT2) tarafından da kontrol edilir. Kafeinin sadece %0,5 ila %2'si olduğu gibi idrarla atılır, çünkü hemen hemen tam bir tübüler yeniden emilime uğrar. İnsanlarda kafeinin yarı ömrü minimum 2 ila maksimum 12 saat arasında değişmektedir (50). Kafein demetilasyona tabi tutulur, bu da çoğunlukla paraksantin (%84), ardından teobromin (%12) ve teofilin (%4) salınımına neden olur. Ksantin teobromin ve teofilinin kimyasal yapısı kafeininkine çok benzerdir. Bu metabolitler ayrıca karaciğerde demetilasyon ve oksidasyon yoluyla dönüştürülerek üratların üretimi ile sonuçlanır.

Kafeinin temel metaboliti olan paraksantin, kafeininkine benzer bir kimyasal yapıya ve yarı ömre sahiptir. Paraksantin serum ve idrarda kolayca ölçülebilir. Ağızdan alınan paraksantin yaklaşık %60'ı değiştirilmeden atılır. Kafein ile karşılaştırıldığında, paraksantin üretim ve bozunma oranları benzerdir. Paraksantin plazma seviyeleri, bireyler arası metabolizma varyasyonlarını hesaba kattıktan sonra bile daha yavaş düşer ve alımdan 8-10 saat sonra daha yüksek hale gelir (51). Paraksantin daha sonra iki alternatif yoldan metabolize edilir: ilki 8-hidroksiparaksantin üretir, ikincisi

paraksantinin 7-demetilasyonundan oluşan üç metabolit üretir, yani 5-asetilamino-6-formilamino-3-metilurasil (AFMU), 1 -metilksantin ve 1-metilurat. AFMU paraksantin metabolitlerinin %67'sini oluşturur ve idrarda herhangi bir zorluk olmadan ölçülebilen 5-asetil-6-amino-3-metilurasile (AAMU) dönüştürülür. Paraksantin metabolitleri, aktif renal tübüler sekresyonun bir sonucu olarak neredeyse üretildikleri kadar hızlı bir şekilde idrarla atılır.

Teobromin, biyolojik olarak aktif metabolitlerin daha yüksek oranını oluşturur. Yaklaşık %50'si 8-12 saat içinde idrar yoluyla atılır. Etkileri arasında diürez induksiyonu, kardiyovasküler sistem stimülasyonu, düz kas gevşemesi ve glandüler sekresyon yer alır. CYP1A2 ve daha küçük ölçüde CYP2E1, demetilasyonunun %86'sını belirledikleri için teobromin metabolizmasından sorumludur. Teobrominin yarı ömrü yaklaşık 7-11 saattir.

Teofilin ve kafein benzer bir kimyasal yapıyı paylaşır, ancak teofilin bir N-metil grubundan yoksundur. Yarı ömrü 3 ila 9 saat arasında değişir (52). Teofilin hepatik ve renal klirens tabii tutulur. Karaciğer klerensi, monometil ksantinlerin üretimine yol açan bir N-demetilasyon ve 1,3-dimetil-ürük asit üretimine yol açan bir 8-hidroksilasyon yoluyla esas olarak CYP1A2 tarafından sağlanır.

Kafein ve metabolitlerinin metabolizması, klirensi ve eliminasyonunda bireyler arası önemli farklılıklar vardır. Sigara, gıda alımı, mide boşalma hızı, gebelik, karaciğer ve kardiyovasküler hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve eşzamanlı ilaç kullanımı gibi çeşitli dış faktörler metabolizmasını ve atılım oranlarını etkiler.

2.4.2. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Kafein, bilişsel performansı etkilemenin yanı sıra, uyanıklığı da artırır. Yüksek dozlarda ise bazen kaygıya neden olabilir (53). Serebral vazokonstriksiyona sebep olabilir. Kafein etkileri doza bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda kafein lokomotor aktiviteyi uyarır, yüksek konsantrasyonlarda anksiyojenik benzeri bir etki oluşturur (54).

Kafein, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıkların olası tedavisi ile ilgili olarak da incelenmiştir. Epidemiyolojik raporlarda, kafein tüketiminin, bu hastalıklara yakalanma riskinin düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir

(55). Bazı deneysel çalışmalarda, kafeinin nöro-koruyucu etkilerinin olabileceğini gösterilmiştir (56, 57). Bu etkilerden A₁ ve A_{2A} adenosin reseptör alt tiplerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kafein gibi adenosin reseptör antagonistlerinin kullanımı, sadece tedavide değil, aynı zamanda yukarıda bahsedilen hastalıklara karşı korumada da yararlılığını göstermiştir (58).

Kafeinin ağrı üzerinde de çeşitli etkileri vardır. Uzun yıllardır ağrı tedavisinde yardımcı madde olarak kullanılmaktadır. İn vitro ve in vivo farmakolojik çalışmalar, kafeinin adenosin reseptörlerinin blokajı ve siklooksijenaz-2 enzim sentezinin inhibisyonu yoluyla antinosiseptif bir etkiye sahip olabileceğine dair kanıt sağlamıştır.

Oral yolla alınan yaklaşık 300-500 mg'lık yüksek dozlardaki kafein, dural ponksiyon sonrası baş ağrılarını yatıştırabilir. Adenosin reseptör antagonizmasına ikincil olarak kafeinin vazokonstriktör etkisi, baş ağrısının hafifletilmesinde rol oynar.

2.4.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Adenosin negatif inotropik ve kronotropik bir ajandır. Kardiyak adenosin reseptörlerinin blokajı, adenosinin etkilerini inhibe eder ve yoğun β_1 -reseptör aktivitesi yoluyla taşikardi ve aritmilere neden olabilir. Neticede kafein adenosin reseptör antagonizması ile pozitif inotropik ve kronotropik etkilere neden olabilir.

Kafeinin daha yüksek konsantrasyonları, kalsiyum salınımına bağlı olarak kardiyak kontraktileti artırır. Aynı zamanda yüksek konsantrasyonlarda kafein fosfodiesteraz inhibisyonu ile hücre içi cAMP ve siklik guanozin monofosfatı (cGMP) artırır. Bu ikinci mekanizma, aritmilere duyarlılığı artırabilir. Ölümcül zehirlenme vakalarında ölümden aritmik atakların sorumlu olduğu varsayılmıştır (59). Kafein, özellikle yüksek dozlarda, atriyal fibrilasyon ile supraventriküler ve ventriküler ektopik atımlar tarzında aritmilere yol açabilir (60).

Bununla birlikte, sürekli elektrokardiyografik izleme ile gerçekleştirilen bireyler üzerinde yapılan çalışmalar, kafeinin ventriküler aritmilerin altında yatan devreler üzerinde sınırlı bir etkiye sahip olduğunu ileri sürmüştür (61-63). Daha büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar, sağlıklı deneklerde kafein alımından sonra atriyal aritmi gelişme riskinde artış olmadığını bulmuştur (61).

Adenozinin vazodilatasyona neden olduğu iyi bilinmektedir, bu nedenle adenozin reseptörlerinin antagonizasyonu vazokonstriksiyonu indükleyebilir. Kafeinin, adenozin etkisini engelleyerek, yüksek noradrenalin salınımına ve vazokonstriksiyona yol açarak kan basıncını yükselttiği gösterilmiştir (64). Buna karşılık, kafein genç, sağlıklı bireylerde endojen nitroz oksit üretimini uyararak vazodilatasyonu artırır. Bunu ryanodine duyarlı kalsiyum kanalını aktive ederek ve aortta cGMP'nin parçalanmasını engelleyerek sağlar (65). Bu mekanizmalar arasındaki denge kafeinin vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisini belirler. Yüksek kafein konsantrasyonları vazodilatasyona sekonder belirgin hipotansiyona ve dolayısıyla olası bir kardiyovasküler kollaps mekanizması olabilen ventriküler fibrilasyona neden olabilir (66).

Son olarak, hem sağlıklı hem de diyabetik deneklerden oluşan kapsamlı çalışmalar, kafeinin koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay üzerinde minimal etkisi olduğunu veya hiç etkisinin olmadığını göstermiştir (67).

2.5. Elektroensefalogram (EEG)

Elektroensefalografi (EEG) beynin spontan elektriksel aktivitesinin elektrodlar aracılığı ile kaydedildiği noninvazif inceleme yöntemidir. Bu inceleme beynin yapısal özelliklerinden çok o anki fonksiyonel durumunu yansıtır. Bu nedenle yapısal görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen halen önemini korumaktadır. Özellikle yapısal inceleme yöntemlerine yansıyan bir patolojik bulgunun olmadığı klinik tablolarda EEG'nin önemi daha da artar. EEG'nin kaynağını oluşturan postsinaptik potansiyeller kortekste toplanır ve beyni saran yapılardan saçlı deriye yayılarak, saçlı deriden elektrodlar yardımı ile kaydedilir. Talamus gibi subkortikal bölgeler, çok daha küçük potansiyeller üretirler ve bu potansiyellerin kafa derisinde tespit edilmesi daha zordur, çünkü elektrik alan kaynağından olan uzaklığın karesi kadar kuvveti azalır. Bununla birlikte, kortikal ve subkortikal yapılar zengin bir şekilde birbirine bağlı olduğundan, kafa derisi elektroensefalogram modelleri hem kortikal hem de subkortikal yapıların durumlarını yansıtır. Böylece elektroensefalogram, beynin ossilatör durumunu ayna tutar.

İnsan beyнинin elektriksel aktivitesinin EEG kayıtları, geleneksel olarak kafa derisine yerleştirilen non-invaziv elektrotlarla elde edilir. Hayvan modellerinde,

elektrokortikografik (ECoG) kayıtlar en sık elektrotların dura mater üzerine veya altına veya doğrudan korteks içine yerleştirilerek elde edilir.

Artan kanıtlar, anestezi ilaçlarının normal bilgi işleme sırasında beyin tarafından üretilen osilasyonları değiştirebildiğini ve bozabildiğini göstermektedir (68, 69). Anestezi ilaçlarının neden olduğu osilasyonlardaki değişimler EEG’de kolayca görülebilir.

EEG’lerde yaygın olarak karşılaşılan dalga biçimi frekansları alfa (8 ila 12 Hz), beta (13 ila 30 Hz), gama (30 ila 200 Hz), teta (4 ila 7 Hz) ve deltadır (4 Hz’den az). Bir EEG’deki dalga formlarının baskınlığı, bireyin yaşına ve uyanıklık durumuna göre değişir.

Alfa dalgaları, orta frekans aktivitesi (8-13 Hz) ile karakterize edilir ve genellikle sağlıklı erişkinlerde rahat uyanıklık durumlarında görülür. Bu osilasyonların amplitüdü tipik olarak çok büyük ve birkaç on mikrovolt kadar olabilir. Bu dalga tipi, dinlenme dönemlerinde de yaygındır. Gözler kapalı iken oksipital amplitüd en yüksektir. Bu bulguya dayanarak, araştırmacılar alfa dalgalarının, kortikal olarak da adlandırılan bilişsel hareketsizliğin nöral bir korelasyonunu oluşturduğunu iddia etmişlerdir (70).

Beta dalgaları, yüksek frekanslı aktivite (13-30 Hz) ile karakterize edilir ve aktif konsantrasyon, görev katılımı, heyecan, endişe, dikkat veya uyanıklık gibi zihinsel durumları yansıtır. Aynı zamanda sensorimotor aktivite için bir belirteçdir. Bu dalganın amplitüdü genellikle mikrovolt düzeyindedir (70).

Gama dalgaları yüksek frekanslı aktivite (30-200 Hz,) ile karakterizedir ve herhangi bir uyarana karşı tutarlı ve tam bir konsantrasyonu yansıtır. Amplitüdüleri 1-2 mikrovolt kadar küçüktür (71).

Delta dalgaları, genellikle sağlıklı insanlarda derin ve bilinçsiz uyku ile ilgili olan çok düşük frekanslı aktivite (1-4 Hz’nin altında) ile karakterize edilir. Amplitüdüleri birkaç on microvolt kadar yüksek olabilir. Ayrıca koma veya bilinç kaybı gibi patolojik durumlarla da ilişkilidir. Genel olarak, delta aktivitesi artan yaşla birlikte azalır (72).

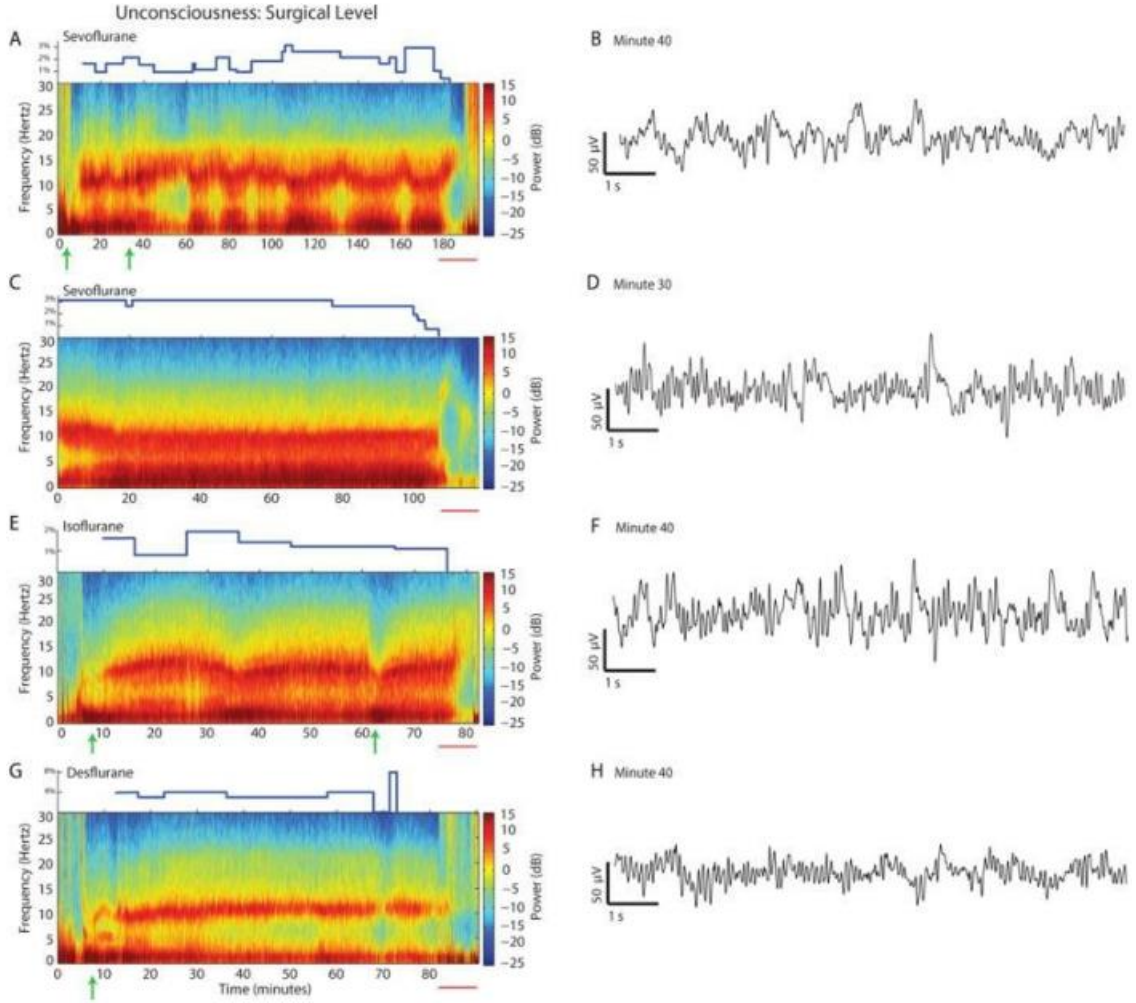
Teta dalgaları düşük frekanslı aktivite olarak ortaya çıkar (4-8 Hz) ve genellikle uyku hali ve meditasyon durumlarıyla ilişkilidir. Genel olarak, teta dalgalarının amplitüdü tipik olarak 8 ila 10 mikrovolt arasındadır (73).

2.5.1. Volatil Anesteziklerin EEG Üzerine Etkileri

Sevofluran, cerrahi genel anestezi seviyelerine ulaşmak için düşük MAK'larda uygulandığında, EEG yavaş delta salınımları ve alfa salınımları gösterir. Bu gözlem, artmış GABAerjik inhibisyonun baskın etki mekanizması olabileceğini düşündürmektedir (74). Bununla birlikte, sevofluran GABAerjik olmayan mekanizmalarından birini yansıtabilen küçük bir teta salınımı da gösterir. Sevofluran konsantrasyonu 1 MAK seviyelerine ve üstüne yükseltildiğinde, yavaş salınım aralığından alfa aralığına kadar eşit olarak dağıtılmış gücün ayırt edici bir modelini oluşturan güçlü bir teta dalgası ortaya çıkar. Teta dalga gücü, yavaş delta ve alfa salınım gücü arasında yer alıyor gibi görünmektedir. Sevofluran konsantrasyonu azaldıkça, önce teta dalgaları dağılır. Anesteziden derlenme esnasında sevofluran tamamen kesildiğinde, alfa dalgaları daha düşük amplitüdü beta ve gama dalgalarına geçiş yapar.

Sevofluran'da olduğu gibi, izofluran veya desfluran anestezisinden çıkışta, teta dalga gücünde kayıp, ardından alfa ve yavaş delta dalga gücünün dağılması ve gücün beta ve gamada yeniden ortaya çıkması vardır. Bu gözlemler, sevofluran ile benzer şekilde, artırılmış GABAerjik inhibisyonun, izofluran ve desfluranın anestezik durumlarını indüklediği tek mekanizma değil, muhtemelen birincil mekanizma olduğunu göstermektedir. MAK ve teta salınımları arasındaki bu ilişki klinik olarak faydalıdır. Teta dalgalarının görünümü, solunan bir anestezik için daha derin bir bilinçsizlik ve hareketsizlik durumunu gösterir (11).

İnhalasyon anesteziklerinin herhangi birinin yeterince yüksek dozunun uygulanması ile EEG' de burst-süpresyonu da görülebilir (75).



Şekil 1: Cerrahi bilinç kaybı düzeylerinde sevofluran, izofluran ve desfluran spektrogramları ve zaman alan elektroensefalogram imzaları. Anesteziklerin konsantrasyonu, her panelin üst kısmındaki mavi izdir. Her panelin altındaki yeşil oklar propofol bolus dozlarıdır [Anestezi Uzmanı için Klinik Elektroensefalografi (2014) (11)].

A. Sevofluran konsantrasyonu (mavi eğri) azaldığında dağılan teta dalgaları (Sub-MAK konsantrasyonlarında (dakika 40 ila dakika 60) sevofluran spektrogramı propofolün spektrogramına benzemektedir. Sevofluran konsantrasyonu arttıkça (dakika 100 ila dakika 120), teta (5 ila 7Hz) dalgaları ortaya çıkar.)

B. A'daki spektrogramın 39,8. dakikasında kaydedilen sevofluran'ın 10 saniyelik elektroensefalogram izi

C. % 3'lük sabit bir konsantrasyonda Sevofluran spektrogramı (alfa, yavaş delta ve teta dalgaları süreklilik gösterir.)

D. C'deki spektrogramın 30. dakikasında kaydedilen 10 saniyelik sevofluran elektroensefalogram izi,

E. İzofluran konsantrasyonu MAK'a doğru arttıkça güçlenen teta dalgaları (Sub-MAK konsantrasyonlarında (dakika 16 ila dakika 26) izofluran spektrogramı propofol ve düşük MAK sevofluran spektrogramına benzemektedir.)

F. E'deki spektrogramın 40. dakikasında kaydedilen desfluranın 10 saniyelik elektroensefalogram izi

G. Çok düşük teta salınım gücüne sahip propofol spektrogramına benzeyen sub-MAK konsantrasyonlarında desfluran spektrogramı

H. G'deki spektrogramın 40. dakikasında kaydedilen 10 saniyelik desfluran elektroensefalogram izi

2.5.2. Kafeinin EEG Üzerine Etkileri

Kafein, genel olarak beyin aktivitesinin global dalga gücünü artırır. Kafeinin EEG üzerine etkisi ile ilgili direkt çalışmalar fazla yoktur. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada, kafeinin doza bağlı olarak ise EEG üzerinde farklı değişikliklere sebep olabildiği gösterilmiştir (76). Bu çalışmada EEG kayıtlarından 1 saat önce ratlar üç farklı gruba ayrılarak 1,5 mg/kg, 30 mg/kg ve 150 mg/kg dozunda intraperitoneal kafein uygulanmış. Üç grupta da, kafeinin kontrol grubuna kıyasla beyin aktivitesinin global dalga gücünü arttırdığı bulunmuştur.

0,5-4 Hz frekans aralığında, 3 doz kafeinin tümü pik sayısını azalttığı görülmüş. Düşüş, kontrol grubuna kıyasla orta doz kafein için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

4-7 Hz frekans aralığında, 30 mg kafein/kg alan grubun, kontrol grubuna kıyasla pik sayısında önemli bir artış gösterdiği bulunmuş.

7-10 Hz bandında, farklı dozlarda kafein alan 3 grubun hiçbiri, kontrol grubuna kıyasla pik sayısında önemli bir değişiklik göstermemiş.

23-33 Hz frekans aralığında, sadece 150mg/kg 'lik bir dozda kafein alan grup, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir pik artışı göstermiş.

150 mg kafein/kg alan grup, kontrol grubuna kıyasla delta dalgalarının yüzdesinde bir artış, alfa1, alfa2 ile beta dalgalarının yüzdesinde azalma ve teta dalgalarının yüzdesinde ise önemli ölçüde bir azalma göstermiş (76).

Delta ritmi, bebeklerde sıklıkla uyanıklık sırasında ortaya çıkan çok düşük frekanslı (4 Hz) ve yüksek amplitüdümlü beyin aktivitesidir. Yetişkinlerde genellikle frontal bölgeden kaydedilirken, çocuklarda ve bebeklerde esas olarak oksipital bölgede

bulunur. Bu ritim fizyolojik olarak hızlı göz hareketlerinin görülmediği (non-Rapid Eye Movement) (NREM)) uyku sırasında (evre 3 ve 4 NREM uykusu) oluşur. Başlangıçta beyin aktivitesinde belirgin bir azalmayı temsil ettiği düşünülse de son çalışmalar, NREM uykusu sırasında, muhtemelen kısa süreli uzun süreli hafızaya aktarılan bilgiyle ilişkili olarak artan bir beyin aktivitesi seviyesinin mevcut olduğunu göstermiştir. Teta dalgası 4-7 Hz arasında bir frekansla, belirli kortikal bölgelerin hareketsizliği ile ilişkili olarak oluşur. Küçük çocuklarda fizyolojik olarak kabul edilir. Yetişkinlerde sadece uyku ve meditatif durumlar gibi belirli durumlarda mevcut olabilir. Ratlarda teta ritmi, hayvan motor veya koku keşfi ile meşgul olduğunda veya REM uykusu sırasında ortaya çıkan, frekansı 6 ila 10 Hz arasında olan hipokampik bir ritim olarak kabul edilir. Rat uyanık halde durduğunda, bu teta dalgalarının gücü normalden çok daha düşüktür. Alfa ritmi, gözler kapalıyken ve bilişsel rahatlama durumundayken ortaya çıkar. Ayrıca fiziksel veya entelektüel aktivite ile alfa ritmi kaybolur. Beta ritmi, motor benzeri bir davranışla hareketi başlatma ile ilişkili olduğu frontal bölgelerde tanımlanır. Bu ritmin amplitüdü aktif hareketlerle eş zamanlı olarak azalır. Yüksek frekans, küçük amplitüd ile karakterize edilen beta dalgaları yoğun bir bilişsel aktivite veya endişeli ruh hallerini düşündürür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Hayvanlar ve İncelenen Parametreler

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (E-68489742-604.02.03-224616 sayı; 2022/10 karar no) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezinden her biri 392 ± 37 gr ağırlığındaki 16 adet Sprague-Dawley erkek rat temin edildi.

Operasyondan 1 gün önce aç bırakılan ratlar, 90 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin ile anestetize edildikten sonra kafa derisi yaklaşık 3 cm uzunluğunda bir insizyonla açıldı. Kemik doku üzerindeki zar temizlendikten sonra bregma (referans noktası) saptandı. Bir el drilli kullanılarak, 1 mm genişliğinde matkap ucu ile kafatasının 3 ayrı noktasına delik açıldı. Bu deliklere ECoG kaydı için, beyin zarlarına temas edecek şekilde paslanmaz çelik vida yerleştirildi (sağ frontal korteks, sağ oksipital korteks, sol oksipital korteks) (Resim 1). Yerleştirilen 3 vida, 3 adet 0,5 mm kalınlığındaki kablo ile hayvanın hareketlerini kısıtlayamayacak küçük bir jak çıkışına bağlandıktan sonra vidalar dental akrilik ile sabitlenip, kurumaya bırakıldı (Resim 2-4). Yaklaşık 60 dakika süren bu işlemden sonra enfeksiyonu önlemek için hayvanlara 3 gün boyunca günde 2 kez intraperitoneal yol ile 50 mg/kg ampisid enjekte edildi. Ağrıyı dindirmek için ise 10 mg/kg dozda ksilazin cerrahiden hemen sonra ve 8 er saatlik aralıklar ile 3 kez enjekte edildi. Cerrahi işlemden sonra hayvan 1 hafta dinlenmeye bırakıldı.

Bu bir haftalık süre zarfında her rat Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezinde, ayrı pleksiglas kafeslerde (talaş altlığı ile) barındırıldı. Yiyecek ve suya erişim için ad libitum ile standart çevre koşullarına tabi tutuldu. Ortam sıcaklığı 21 ile 24 °C arasında ve bağıl nem %45-60 arasında tutuldu. Bakımları tesis personeli tarafından sağlandı.

1 hafta sonra hayvanlar kontrol (serum fizyolojik; SF) ve kafein (75 mg/kg) olmak üzere rastgele 2 gruba ayrıldı. Deney 2 gün boyunca sirkadyen değişiklikleri minimize etmek için gündüz vakti, saat 10.00-18.00 arasında yapıldı. Ratlar ortama alışmaları için deneye başlamadan 24 saat önce laboratuvara getirildi. Deneyden önce her rat hassas terazide tartıldı.



Resim 1: ECoG kaydı için, ratın beyin zarlarına temas edecek şekilde paslanmaz çelik vida yerleştirilmesi (sağ frontal korteks, sağ oksipital korteks, sol oksipital korteks)



Resim 2: Ratın başına yerleştirilen 3 vidanın, 3 adet 0,5 mm kalınlığındaki kablo ile hayvanın hareketlerini kısıtlayamayacak küçük bir jak çıkışına bağlanması



Resim 3: Ratın başındaki vidaların dental akrilik ile sabitlenmesi



Resim 4: Ratın başındaki vidaların sabitlenmesi için kullanılan dental akrilik kuruduktan sonraki rat fotoğrafı

Deney Protokolü

Cerrahi işlem ile yerleştirilen jak çıkışına, jak girişi takıldı ve bu giriş PowerLab veri kazanım sistemine bağlandı. LabChart 7 pro programı aracılığıyla ECoG kaydı başlatıldı ve 5 dakikalık bazal kayıttan sonra hayvanlar sırayla anestezi chamberına kondu (Resim 5). Burada 5 dakika boyunca %4 konsantrasyonda sevofluran (4 l/dk O₂'de) ile anestezi indüksiyonu sağlandı. Bu süre sonunda, ratlar bilinçsiz hale geldi ve sternal uzanma halindeydi. Sonrasında idame anestezi için sevofluran konsantrasyonu %3'e düştü. Tipik bir "kısa" ameliyatı taklit etmek için toplam sevofluran anestezi süresi altmış dakika boyunca devam etti. Bu süre zarfında da EEG monitorizasyonu aralıksız devam etti. Deney süresince ratların bazal solunum sayıları da sayıldıktan sonra sevofluran anestezi altında iken intraperitoneal olarak SF veya kafein enjeksiyonuna kadar geçen süre boyunca her 10 dk da bir, sonrasında ise her 5 dk da bir kontrol edildi ve dört pençe ile masada durduğu anda da solunum sayıları kaydedildi. Anestezinin sona ermesinden on dakika önce, ratlar kutudan çıkarılarak, kontrol grubundaki ratlara 2ml/kg SF, kafein grubundaki ratlara ise 75 mg/kg kafein intraperitoneal olarak enjekte edildi. Sonrasında tekrar gaz geçirmez kutuya konduktan sonra 10 dakika daha sevofluran anestezisi devam etti. Ratların kutudan çıkarılarak enjeksiyon yapılması esnasındaki süre 10 saniyeyi geçmedi. Kafein 1 ml'de 37,5 mg olacak şekilde, serum izotonik ile ultrasonik banyo yardımıyla çözüldü. Sevofluran kesildikten sonra ratlar gaz sızdırmaz kutudan çıkarılarak üstü açık, zemininde talaş olan, ratın rahat hareket edebileceği kadar geniş bir kutuya alındı. Burada dört pençe ile masada durabilmesi için geçen süreye kadar

izlendi. Kuyruk sıkıştırma refleksinin geriye geldiği süre ve dört pençe ile masada durduğu ana kadar geçen süre saniye cinsinden not edildi. Ratın dört pençe ile masada durabilmesi anesteziden tam derlenme olarak kabul edildi. Bundan sonra EEG kaydı 5 dk daha kaydedildi ve deney sonlandırıldı.



Resim 5: Ratın başına cerrahi işlem ile yerleştirilen jak çıkışına, jak girişi takılması ve gaz sızdırmaz anestezi kutusundaki rat

3.2. İstatiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 26 paket programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen ECoG kayıtları ve sürelerin istatistiksel analizinde GraphPad Prism8 (San Diego, CA, USA) yazılımı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu kontrol etmek için Shapiro–Wilk testi kullanıldı. Tüm verilerin normal dağılıma uyduğu saptandı. ECoG dalgalarının zamansal analizinde two-way ANOVA testi kullanıldı. Kuyruk sıkıştırma, doğrulma refleksi testlerinde ve solunum sayıları analizinde ise bağımsız örneklem t-testi (unpaired t-test) kullanıldı. Grafik, tablo ve metin içerisinde kullanılan deney gruplarına ait değerler, ortalama \pm standart hata (SH) olarak ifade edildi. $p < 0,05$ 'in altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

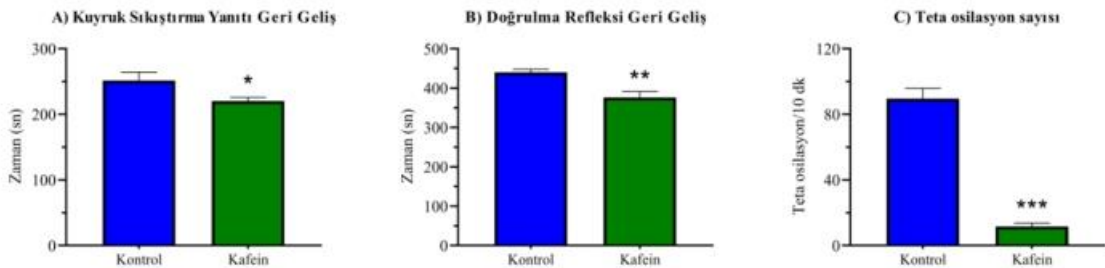
4.1. Derlenme Süreleri Bulguları

Kuyruk sıkıştırma refleksi geri geliş süresi kontrol grubunda $251,50 \pm 12,81$ saniye, kafein grubunda ise $220,25 \pm 5,59$ saniye olarak saptandı. Kuyruk sıkıştırma refleksi geri geliş süresi, kafein grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p < 0,05$). Doğrulma refleksi geri geliş süresi kontrol grubunda $440,00 \pm 8,25$ saniye, kafein grubunda ise $376,38 \pm 15,29$ saniye olarak hesaplandı. Dört pençe ile masada durabilmesi (doğrulma refleksi) olarak tarif ettiğimiz tam derlenmeye kadar geçen süre, kafein grubunda kontrol grubuna göre yine daha düşüktü ($p < 0,05$). Reflekslerin geri geliş süreleri Tablo 1 ve Şekil 2’de sunulmuştur.

Tablo 3: Rat ağırlıklarının, kuyruk sıkıştırma refleksi geri dönüş sürelerinin ve doğrulma refleksi geri geliş (tam derlenme) sürelerinin karşılaştırılması

	Kontrol		Kafein		p
	Ort \pm SH	Medyan	Ort \pm SH	Medyan	
Ağırlık (gr)	382,88 \pm 8,96	377,50	379,88 \pm 11,79	379,50	0,842
Kuyruk Sıkıştırma Refleksi Geri Geliş Süresi (sn)	251,50 \pm 12,81	236,00	220,25 \pm 5,59	220,50	0,042
Doğrulma Refleksi Geri Geliş Süresi (Tam derlenme) (sn)	440,00 \pm 8,25	447,50	376,38 \pm 15,29	378,00	0,003

† Bağımsız Örneklem t test; SH: Standart Hata



Şekil 2: A) Kuyruk sıkıştırma yanıtının geri geliş süresi, B) Doğrulma refleksi geri geliş süresi. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, C) Teta osilasyon sayısı

4.2. Solunum Sayıları

Kontrol grubunda sevofluran başlanmadan önce ölçülen bazal solunum sayıları dakikada $75,00 \pm 1,02$ iken kafein grubunda bu değer $74,63 \pm 0,93$ olarak ölçüldü. İki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Sevofluran anestezisi başlandıktan sonra her iki grupta solunum sayılarının azaldığı görüldü. Sevofluran anestezisi idamesinin 50. dakikasında kontrol grubunda izotonik sıvı enjeksiyonu sonrası solunum sayıları ortalaması $60,38 \pm 1,10$ iken, kafein enjeksiyonu sonrası solunum sayıları ortalaması $62,88 \pm 1,24$ olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,216$). Kontrol grubunda enjeksiyon sonrası 5. Dakikada solunum sayıları ortalaması $51,50 \pm 0,95$; 10. Dakikada $51,25 \pm 1,36$ idi. Kafein grubunda ise enjeksiyon sonrası 5. Dakikada solunum sayıları ortalaması $72,38 \pm 1,57$; 10. Dakikada $65,38 \pm 1,91$ idi ($p<0,001$). Kontrol grubunda tam derlenme olarak kabul ettiğimiz dört pençe ile masada durma (doğrulma refleksi) esnasında solunum sayıları ortalaması $74,63 \pm 1,10$ iken, kafein grubunda $77,38 \pm 1,43$ idi. İki grup arasında uyanma öncesi solunum sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ölçüm zamanlarında solunum sayıları Tablo 2’de sunulmuştur.

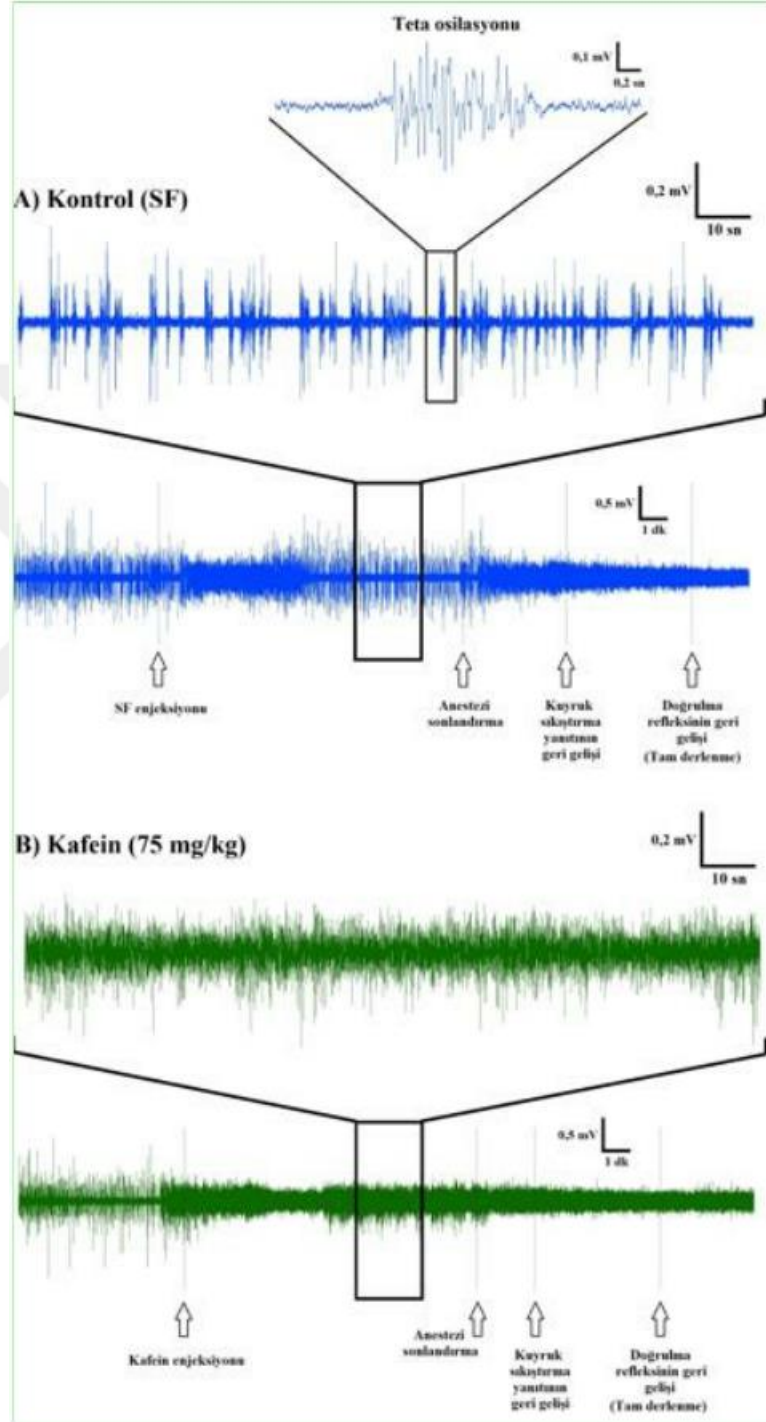
Tablo 4: Kontrol ve kafein gruplarından elde edilen solunum sayılarının karşılaştırılması

	Kontrol (SF)			Kafein			p
	Ort	± SH	Medyan	Ort	± SH	Medyan	
Bazal	75,00	± 1,02	75,00	74,63	± 0,93	75,00	0,789 t
Gaz 10.dk	53,13	± 1,01	53,50	52,25	± 1,15	52,50	0,575 t
Gaz 20. dk	51,25	± 0,65	51,00	51,63	± 1,03	52,00	0,763 t
Gaz 30. dk	52,00	± 0,76	51,50	50,88	± 1,06	50,50	0,402 t
Gaz 40. dk	51,88	± 0,85	52,50	50,75	± 0,84	51,00	0,364 t
Gaz 50. dk (enj)	60,38	± 1,10	61,50	62,88	± 1,24	86,00	0,216 t
Gaz 55. dk (post enj 5. dk)	51,50	± 0,95	52,00	72,38	± 1,57	72,00	<0,001 t
Gaz 60. dk (post enj 10. dk) (gaz kes)	51,25	± 1,36	51,50	65,38	± 1,91	64,50	<0,001 t
Doğrulma refleksinin geri gelişi (Tam derlenme)	74,63	± 1,10	74,00	77,38	± 1,43	78,50	0,149 t

t Bağımsız Örneklem t test

4.3 EEG Bulguları

LabChart 7 programı kullanılarak kontrol ve kafein gruplarından elde edilen ekran görüntüleri ve ECoG dalgalarının toplu görünüşü Şekil 3' de gösterilmiştir.



ŞEKİL 3: Deney esnasında kaydedilen LabChart 7 ekran görüntüsü

Rat davranışları (uyanık, doğrulma refleksinin kaybı, kuyruk sıkıştırma yanıtının kaybı, kuyruk sıkıştırma yanıtının geri gelişi, doğrulma refleksinin geri gelişi) esnasında elde edilen ECoG kayıt örnekleri Şekil 4’ de gösterilmiştir.

A) Uyanık



B) Doğrulma refleksinin kaybı



C) Kuyruk sıkıştırma yanıtının kaybı



D) Kuyruk sıkıştırma yanıtının geri gelişi



E) Doğrulma refleksinin geri gelişi (Tam derlenme)

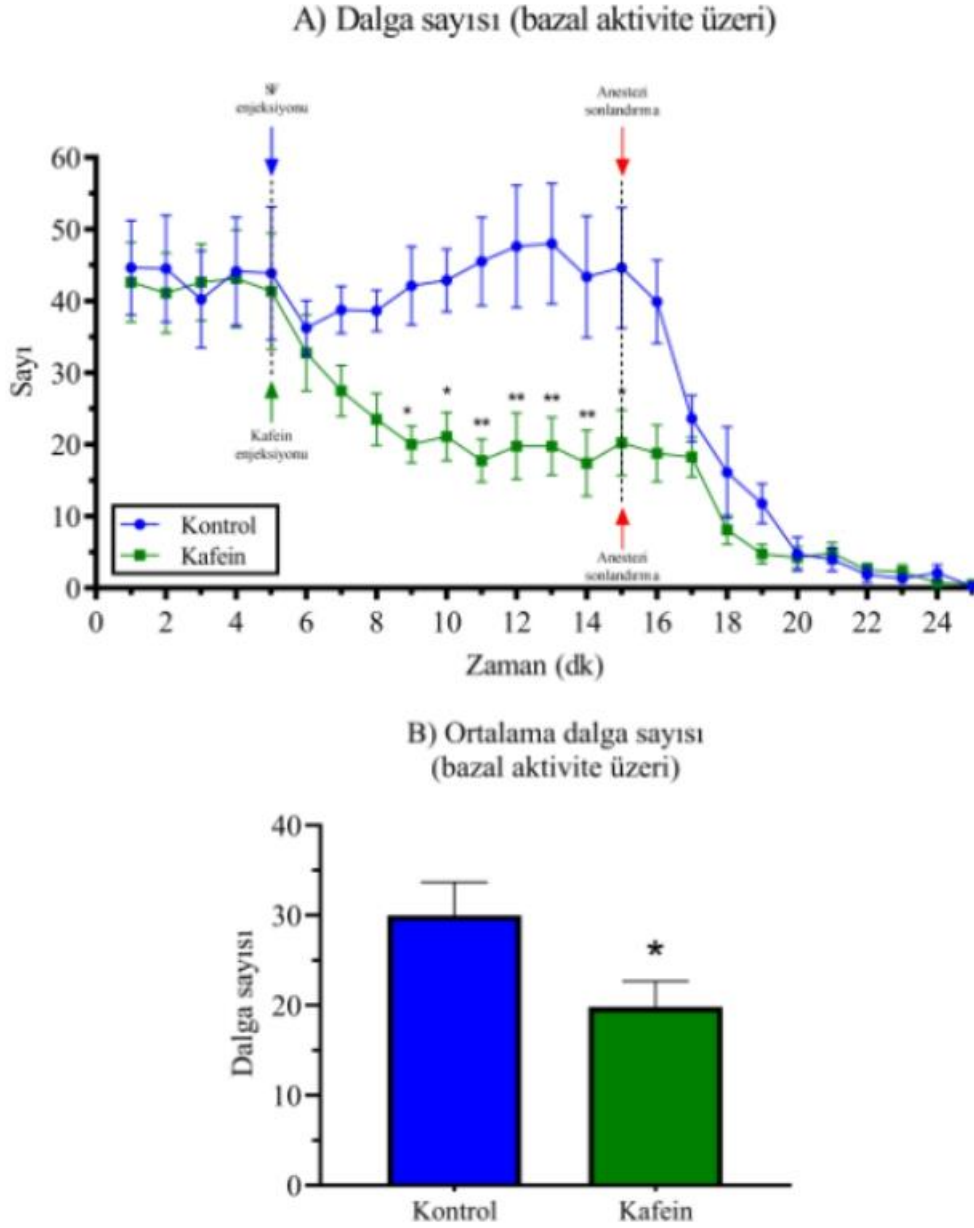


Şekil 4: Deney esnasında hayvan davranışları ile eş zamanlı elde edilen örnek ECoG kayıtları

Kontrol grubu ile kafein grubu arasında enjeksiyon öncesi bazal aktivite üzerindeki yavaş dalga sayıları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Enjeksiyon öncesi 1. dakikada yavaş dalga sayısı SF grubunda $43,88 \pm 9,26$ iken kafein grubunda $41,38 \pm 7,99$ olarak hesaplandı (Şekil 5A).

Kafein enjeksiyonu 4-10. dakikalar arasında yavaş dalga sayısını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p<0,05$). Kontrol grubunda yavaş dalga sayısı enjeksiyondan

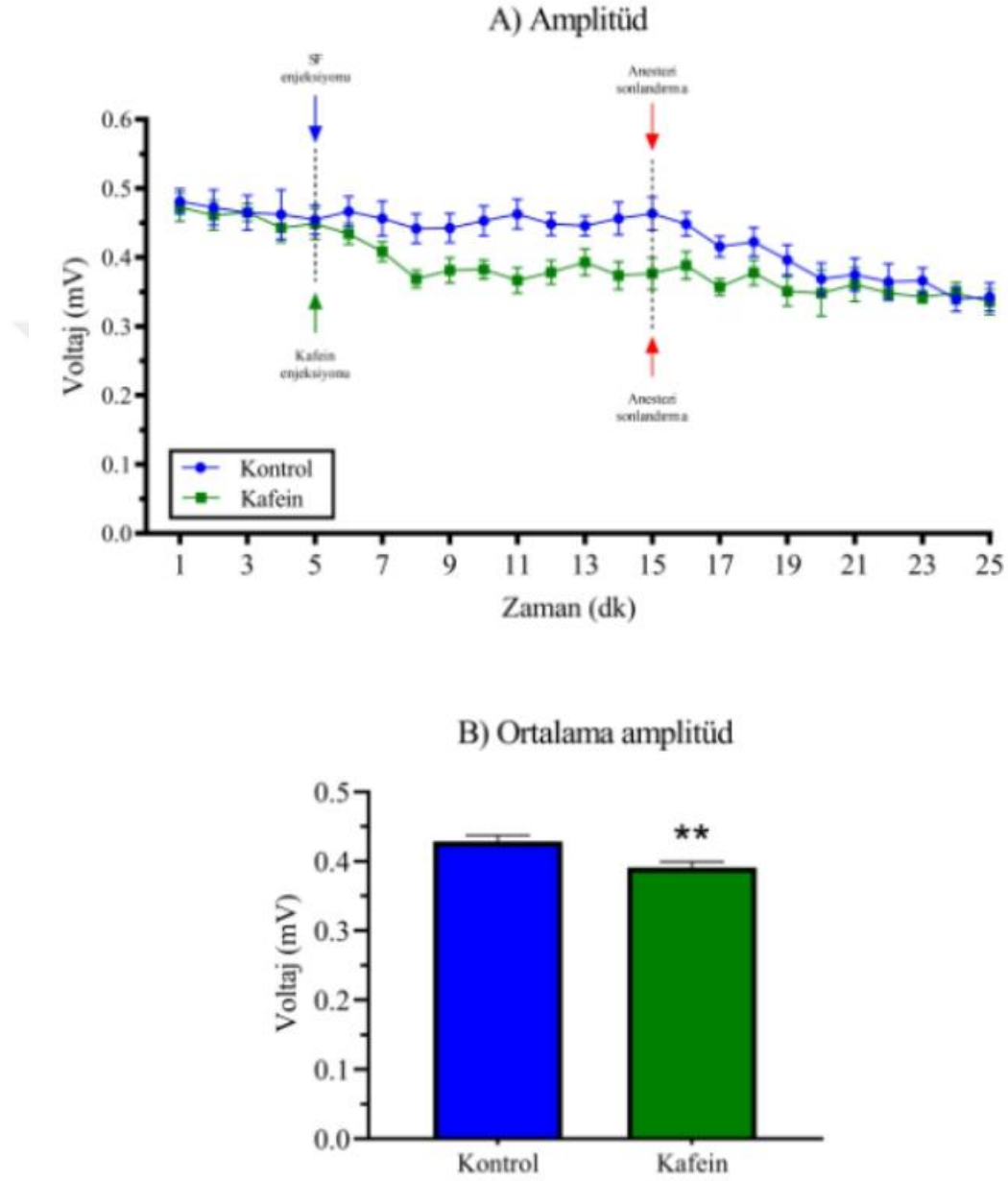
sonraki 8. dakikada $48,00 \pm 8,40$ iken, kafein grubunda yavaş dalga sayısı $19,75 \pm 5,87$ olarak hesaplandı (Şekil 5A).



Şekil 5: A) Dakika bazlı bazal aktivite üzeri yavaş dalga sayısını gösteren zaman grafiği, B) Enjeksiyonlar sonrası bazal aktivite üzeri toplam yavaş dalga sayısı. $p < 0,05$; $p < 0,01$ kontrol grubu ile kıyaslandığında

Enjeksiyonlar sonrası ECoG'da bazal aktivite üzerindeki toplam dalga sayısını kıyaslandığında ise, yine kafein enjeksiyonunun yavaş dalga sayısını azalttığı bulundu ($p < 0,001$). Enjeksiyonlar sonrası bazal aktivite üzeri toplam yavaş dalga sayısı kontrol

grubunda $533,38 \pm 53,78$ iken, kafein grubunda $284,75 \pm 20,60$ olarak hesaplandı (Şekil 5B).



Şekil 6: **A)** Dakika bazlı yavaş dalga amplitüdünü gösteren zaman grafiği, **B)** Enjeksiyonlar sonrası ortalama total yavaş dalga amplitüdüleri. $p < 0,05$; kontrol grubu ile kıyaslandığında

Kontrol grubu ile kafein grubu arasında enjeksiyon öncesi dönemde yavaş dalga amplitüdleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Enjeksiyon öncesi 1. dakikada yavaş dalga amplitüdü SF grubunda $0,455 \pm 0,021$ mV iken kafein grubunda bu değer $0,449 \pm 0,022$ mV olarak hesaplandı (Şekil 6A).

Kafein enjeksiyonu hiçbir dakikada yavaş dalga amplitüdünü değiştirmede ($p>0,05$). Kontrol grubunda yavaş dalga amplitüdü enjeksiyondan sonraki 8. dakikada $0,448 \pm 0,016$ mV iken, kafein grubunda $0,385 \pm 0,017$ mV olarak hesaplandı (Şekil 6A). Ancak, enjeksiyonlar sonrası toplam ortalama amplitüd kıyaslandığında, kafein enjeksiyonu yavaş dalga ortalama amplitüdünü azalttı ($p<0,01$). Yavaş dalga amplitüd ortalaması kontrol grubunda $0,419 \pm 0,010$ mV iken, kafein grubunda $0,374 \pm 0,006$ mV olarak hesaplandı (Şekil 6B).

5. TARTIŞMA

Klinikte genel anestezi den derlenme esnasında anestezi ilaçların etkisini geri eviren bir ilaç kullanımda yoktur. Anestezi ajanın uzun uygulanma süresi durumunda, düşük kardiak debili hastalarda ya da pediatrik popülasyonda anestezi ajanın eliminasyonun uzun olmasına bağlı derlenme süresi uzayabilmektedir. Bu durum, postoperatif deliryum ve aspirasyon pnömonisi gibi komplikasyonların grlme sıklığında artışa neden olmaktadır. Derlenme süresini kısaltmaya yönelik olarak geçmişte bir dizi çalışma yapılmıştır (77, 78). Ancak bu çalışmalar genel olarak propofol ve izofluran anestezi szerinedir. Her ne kadar tüm anestezi kler birçok yolla, genel olarak ortak mekanizmalar ile anestezi oluştursada; klinik pratiğimizde anestezi idamesinde en sık kullandığımız ajan olan sevofluranın etkisini geri çevirmeye yönelik olarak yeterli çalışma yoktur. Bu nedenle çalışmamızda sevofluran kullandık.

Geçmiş çalışmalarda anestezi etkiye nörotransmitter salınımının inhibisyonun neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (3, 79). cAMP sinyalinin nörotransmitter salınımını modüle ettiği ise iyi bilinmektedir; hücre içi cAMP dzeyelerinin yükselmesi, nöronlarda ve salgı hücrelerinde nörotransmitter salınımını artırır. Kafein ise fosfodiesteraz inhibisyonu ile cAMP seviyesini artırır. Bununla birlikte kafein adenozin reseptör antagonistidir. Adenozin ise beyinde uyku yaratır. Kafeinin bu iki etki mekanizmasıyla anestezi den derlenmeyi hızlandırabileceği dşnlmektedir. Bizde alışmamızda sevoflurane anestezi szinden derlenmeyi ve ECoG dalgalarının değişimini kafein uygulamak yoluyla araştırdık.

Sevofluran ile anestezi indüksiyonu ve idamesi sağladığımız ratlarda, volatil ajan kesilmeden on dakika önce çalışma grubumuzdaki ratlara 75mg/kg intraperitoneal kafein, kontrol grubuna ise intraperitoneal izotonik sıvı enjekte edildi. Ratlarda tam derlenme dört pençe ile masada durabilmesi (doğrulma refleksi) olarak kabul edildi. Kafein grubundaki ratların tam derlenme süresi, kontrol grubuna göre daha kısaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Fong ve arkadaşlarının izofluran anestezi szinden derlenmede ratlar üzerinde farklı dozlarda kafein ile yaptığı çalışmalarında 25mg/kg kafein grubunda kontrole göre anlamlı fark yokken; 50 mg/kg ve 75 mg/kg kafein

verdikler gruplarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır (80). Bu çalışmada 75 mg/kg kafein verilen grupta derlenme süresi %55 kadar azalırken bizim çalışmamızda bu oran %15 olarak bulundu. Çalışmamızda izofluran yerine sevofluran kullanmamız ve kafeinin intravenöz değil intraperitoneal verilmesi bu farktan sorumlu olabilir. Nitekim izofluran ve sevofluranın derlenme üzerine etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada sevofluran anesteziden derlenme bariz olarak daha kısa bulunmuştur (46). İnsanlarda yapılan başka bir çalışmada derlenme süresinin 5 dakika uzaması (ortalama uyanma süresi 10 dakika) postoperatif deliryum oranını %25 arttırdığı göz önüne alınırsa, derlenme süresindeki %15'lik bir hızlanmanın dahi önemli olabileceğini düşünmekteyiz (81).

Wang ve arkadaşlar yaptıkları benzer bir çalışmada kafein 25 mg/kg enjekte edilen ratların derlenme süresinin %60 kadar kısaldığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak kontrol ve kafein grupları, arada bir hafta süre beklenmiş olsa da, aynı ratlardan oluşmaktaydı (82). Çalışmamızda ise kafein ve kontrol grubundakiler farklı ratlardı. Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada kafein enjeksiyonu sonrası gruplar arasında solunum sayısı açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda ise kafein grubunda enjeksiyondan sonra ölçülen solunum sayıları kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Kafein enjeksiyonu sonrası solunum sayıları enjeksiyon öncesine göre bariz şekilde artmıştır. Kontrol grubunda da izotonik enjeksiyonu sonrası solunum sayıları bir miktar artmış olsada klinik olarak anlamlı değildir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bununla birlikte 5. dakikada kontrol grubundaki solunum sayısı ortalaması enjeksiyondan önceki değerlere dönmüştü. Kontrol grubunda enjeksiyon sonrası azda olsa bir miktar solunum sayısının artması, ratların enjeksiyon için anestezisi kutusundan çıkarılması esnasında anestezik gaza maruziyetin azalmasından kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte tam derlenme esnasında iki grup arasında solunum sayıları açısından bir fark yoktu. Buda kafeinin solunum sayısı üzerindeki etkisinin geçici olduğunu düşündürmektedir.

Fox ve arkadaşları ise izofluran anestezisi altındaki ratlarda, kafein enjeksiyonun uyanma MAK'ını nasıl etkilediğini test etmişlerdir. Farklı dozlarda kafein gruplarının (12,5 mg/kg; 25mg/kg; 37,5mg/kg ve 50mg/kg) her birinde kontrol grubuna göre derlenme esnasındaki izofluran konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (83). Bu çalışma kafeinin volatil anestezisini antagonize ettiğini göstererek

bizim çalışmamızı desteklemektedir. Yine aynı çalışmada kafein enjeksiyonu sonrası ratlarda solunum sayısı artmıştır ve istatistiksel olarak bizim çalışmamızdaki gibi kontrol grubuyla arasında anlamlı fark çıkmıştır. Derlenme öncesi solunum sayısında ise bizim çalışmamıza benzer şekilde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Fox ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada bir grup ratta EEG kaydı alınmış ve kafein grubundaki ratlarda, kafein enjeksiyonu sonrasındaki dönemde, burst supresyon oranı azalmıştır. EEG güç spektrumunda da yüksek frekanslı dalga sayısında artış, düşük frekanslı dalga sayılarında (teta ve delta) ise azalma tespit edilmiştir. Bizde çalışmamızda kafein ve izotonik enjeksiyonundan 5 dakika öncesinden itibaren ECoG spektrumunda teta ve delta dalgalarını saydık. Kafein ve izotonik enjeksiyonuna kadar iki grup arasında düşük frekanslı dalga (teta ve delta) sayısında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Kafein enjeksiyonu sonrası 4. Dakika ile 10. Dakika arasında ise kontrol grubuna göre teta ve dalga sayılarında anlamlı azalış vardı. Bu süreden sonra ise hem kontrol hem kafein grubunda sevofluran anestezi sonlandırılmıştır. Bu dakikadan sonra kontrol grubundaki teta ve delta dalga sayıları da hızla azalmıştır. Aynı zamanda kafein grubundaki teta ve delta dalga sayılarında azalmaya devam etmiştir. Buradaki etkinin anestezi gazını sonlandırılmasına bağlı olduğu açıktır ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Fong ve arkadaşlarının insanlar üzerinde yaptıkları randomize çift kör bir çalışmada; izofluran anestezi altındaki 8 erkek yetişkine izofluran anestezi kesilmeden 10 dakika önce 15 mg/kg kafein sitrat intravenöz olarak verilmiş ve tam derlenme gag refleksinin geri gelmesi olarak kabul edilmiş. Derlenmeye kadar geçen süre kontrol grubuna göre %42 oranında azalmış. Enjeksiyon sonrası dakika ventilasyonu, kan basıncı ve kalp atım hızı açısından fark bulunmamış. Bu veriler intravenöz kafeinin güvenli olabileceği açısından değerlidir. Denekler anestezi süresince bispektral indeks (BİS) ile monitorize edilmiş, ilaç enjeksiyonu sonrası ve volatil ajanın kesilmesi arasındaki süre boyunca iki grup arasında BİS indeksi açısından istatistiksel fark bulunmamış. Bununla birlikte volatil ajan kesildikten sonra kafein grubunda BİS değerleri daha hızlı yükselmiştir (84). Biz BİS yerine ham ECoG monitorizasyonu yaptık ve kafein enjeksiyonu sonrası ECoG görüntüsünde kontrol grubuna göre bariz fark izlendi. Hem kontrol hemde kafein grubunda enjeksiyonlar sonrası ECoG görüntüsünün uyanık rat görüntüsüne benzemesinin, enjeksiyon sırasında ratlar anestezi kutusundan çıkarıldığı için anestezi gazına maruziyetin azalmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte ratların enjeksiyonun ardından tekrar anestezi kutusuna konması sonrası

kontrol grubundaki ratların ECoG görüntüsü volatil ajan alırken görünen ECoG görüntüsüne dönmekte, ancak kafein grubundaki ratların ECoG görüntüsünde volatil ajan almasına rağmen eskiye dönüş görülmemektedir. Bu bulgular kafeinin nöronal ağ üzerine etkisi olabileceği göstermektedir.

Derlenmeye geçiş öncesi kafein enjeksiyonu postoperatif kognitif disfonksiyon riskinide azaltabilir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmada uyanma öncesi kafein enjeksiyonunun postoperatif psikomotor testlerdeki başarıyı artırdığı bulunmuştur (84). Bununla birlikte intraoperatif kafein kullanımının postoperatif bulantı sıklığını artırabileceğini gösteren çalışmalar vardır (85). Muhtemel yan etkiler için daha fazla araştırma gerekmektedir.

Sevofluran sırasında nöbetler ve interiktal epileptiform deşarjlar tanımlanmıştır. Chao ve arkadaşlarının bebekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada sevofluran anestezisi ile klinik olarak nöbet aktiviteleri gözlenmesede EEG’de epileptik deşarjlar tespit etmişlerdir (86). Epilepside sıklıkla gördüğümüz EEG dalga formu deltadır. Çalışmamızda gördüğümüz üzere kafein delta dalga sayısını azaltmıştır. Bu da intraoperatif epileptik aktiviteleri önleyebilmek için bize bir kapı aralamaktadır. İntraoperatif kafein uygulamasının subklinik (EEGde gözlemlenebilen) epilepsiden koruyucu olup olmayacağı açısından geniş kohort gruplarında ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

İntraoperatif EEG yavaşlaması ve supresyonu daha önce postoperatif deliryum ile ilişkilendirilmiştir (87). Postoperatif deliryum, artmış morbidite ve mortalite, daha uzun hastanede kalış süresi ve daha yüksek sağlık harcamaları ile ilişkilidir. Çalışmamızda intraoperatif kafein uygulamasının teta ve delta dalgaları gibi EEGdeki yavaş dalgaların sayısını azalttığını bulduk. Dolayısıyla intraoperatif kafein kullanımı postoperatif deliryum gelişimin azaltabilir. Yinede EEG yavaşlaması ile deliryum arasındaki ilişkinin nedensel olup olmadığının daha ileri çalışmalarla gösterilmesi gerekmektedir. Direkt bir nedensellik bulunması durumunda kafeinin postoperatif deliryum riskini azaltıp azaltmayacağını başka çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

İntraoperatif EEG’de burst supresyonlarının postoperatif deliryum ile ilişkili olmasının yanı sıra yapılan son çalışmalarda derlenme esnasında derin anesteziden tam

uyanıklık durumuna geište EEG patern farklılıklarının da postoperatif deliryum görölme sıklığını etkilediği bulunmuştur. Hesse ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada derlenme esnasında yavaş dalga EEG'den hızlı dalga EEG ye geçiş esnasında; hasta uyanmadan önce iđ demetlerinin görölmesinin postoperatif deliryum riskini azalttığı görölmüştür (81). Çalışmamızda göröldüğu üzere sevofluran kesilmeden 10 dakika önce uygulanan kafein, ECoG da yavaş dalgadan hızlı dalgaya geçişi ve uyanma süresini kısaltmıştır. Dolayısıyla bu dönemde kafein uygulanmasının postoperatif deliryum riskini azaltabileceğini öngörmekteyiz.

Tüm bunlarla birlikte sirkadyan(gece-gündüz) farklılıklarının uyanma süresine etki edebileceği bulunulmuştur (88). Çalışmamız sirkadyen farklılıkları minimize etmek için 2 gün boyunca 10.00-18.00 arasında yapılsada saat farkına bağlı uyanma sürelerinde bir miktar farklılık olabileceği düşünölmektedir.

Akıllara gelen bir soru sevofluran kaynaklı EEG değişimleri için ratların, insanlar için uygun bir model olup olmadığıdır. Guidera ve arkadaşlarının ratlar üzerinde sevofluran anestezi altında yaptıkları EEG çalışmasında, ratların insanlar için uygun bir model olduğu ve yavaş delta salınımlarının, ratlarda sevofluran kaynaklı davranış durması ve doğrulma kaybı ile bir korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır (89).

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda sevofluran anestezi altındaki ratlarda, volatil ajan kesilmeden 10 dakika önce intraperitoneal olarak uygulanan kafeinin, anesteziden derlenme süresini kısalttığını bulduk. Bununla birlikte kafein enjeksiyonu sonrası elektroensefelogramda delta ve teta dalga sayılarının ve dalga amplitüdlerinin azaldığını tespit ettik. Bu azalma ratlar halen daha sevofluran anestezisi altında iken görülmüştür.

Özellikle çocuk, yaşlı hastalar ile kardiyak debisi düşük olan hastaların anesteziden derlenme süresinin uzun olabileceği ve derlenme süresinin uzamasına bağlı deliryum, aspirasyon gibi postoperatif komplikasyonları arttırdığında düşünüldüğünde, derlenme öncesi kafein uygulanmasının komplikasyonları azaltabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte zaman ve maddi kaynak kaybı da azalabilecektir. Derlenme öncesi kafein uygulanmasının postoperatif komplikasyonlarla ilişkisinin ileride yapılacak olan doğrudan çalışmalarla gösterilmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Miller AL, Theodore D, Widrich J. Inhalational Anesthetic. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
2. Hemmings HC, Jr. Sodium channels and the synaptic mechanisms of inhaled anaesthetics. *Br J Anaesth.* 2009;103:61-9.
3. Herring BE, Xie Z, Marks J, Fox AP. Isoflurane inhibits the neurotransmitter release machinery. *J Neurophysiol.* 2009;102:1265-73.
4. Patra C, Foster K, Corley JE, Dimri M, Brady MF. Biochemistry, cAMP. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
5. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr.* 2000;130:1007s-15s.
6. Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Brain Res Rev.* 1992;17:139-70.
7. Fiani B, Zhu L, Musch BL, Briceno S, Andel R, Sadeq N, et al. The Neurophysiology of Caffeine as a Central Nervous System Stimulant and the Resultant Effects on Cognitive Function. *Cureus.* 2021;13:e15032.
8. Cappelletti S, Piacentino D, Sani G, Aromatario M. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Curr Neuropharmacol.* 2015;13:71-88.
9. Isokawa M. Caffeine-Induced Suppression of GABAergic Inhibition and Calcium-Independent Metaplasticity. *Neural Plast.* 2016;2016:1239629.
10. Liang Z, Huang C, Li Y, Hight DF, Voss LJ, Sleigh JW, et al. Emergence EEG pattern classification in sevoflurane anesthesia. *Physiol Meas.* 2018;39:045006.
11. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology.* 2015;123:937-60.

12. Hight D, Voss LJ, Garcia PS, Sleigh J. Changes in Alpha Frequency and Power of the Electroencephalogram during Volatile-Based General Anesthesia. *Front Syst Neurosci.* 2017;11:36.
13. Siddiqui BA, Kim PY. Anesthesia Stages. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
14. Hemmings HC, Jr., Akabas MH, Goldstein PA, Trudell JR, Orser BA, Harrison NL. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26:503-10.
15. Perouansky M, Antognini J. Neural mechanisms of anesthesia. 2003.
16. Ouyang W, Hemmings HC, Jr. Depression by isoflurane of the action potential and underlying voltage-gated ion currents in isolated rat neurohypophysial nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312:801-8.
17. Schlame M, Hemmings HC, Jr. Inhibition by volatile anesthetics of endogenous glutamate release from synaptosomes by a presynaptic mechanism. *Anesthesiology.* 1995;82:1406-16.
18. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science.* 2008;322:876-80.
19. Richards CD, Smaje JC. Anaesthetics depress the sensitivity of cortical neurones to L-glutamate. *Br J Pharmacol.* 1976;58:347-57.
20. Buggy DJ, Nicol B, Rowbotham DJ, Lambert DG. Effects of intravenous anesthetic agents on glutamate release: a role for GABA-A receptor-mediated inhibition. *Anesthesiology.* 2000;92:1067-73.
21. Minami K, Wick MJ, Stern-Bach Y, Dildy-Mayfield JE, Brozowski SJ, Gonzales EL, et al. Sites of volatile anesthetic action on kainate (Glutamate receptor 6) receptors. *J Biol Chem.* 1998;273:8248-55.
22. Dickinson R, Peterson BK, Banks P, Simillis C, Martin JC, Valenzuela CA, et al. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor by the anesthetics xenon and isoflurane: evidence from molecular modeling and electrophysiology. *Anesthesiology.* 2007;107:756-67.

23. Pittson S, Himmel AM, MacIver MB. Multiple synaptic and membrane sites of anesthetic action in the CA1 region of rat hippocampal slices. *BMC Neurosci.* 2004;5:52.
24. Liao M, Sonner JM, Jurd R, Rudolph U, Borghese CM, Harris RA, et al. Beta3-containing gamma-aminobutyric acidA receptors are not major targets for the amnesic and immobilizing actions of isoflurane. *Anesth Analg.* 2005;101:412-8.
25. Ouyang W, Wang G, Hemmings HC, Jr. Isoflurane and propofol inhibit voltage-gated sodium channels in isolated rat neurohypophysial nerve terminals. *Mol Pharmacol.* 2003;64:373-81.
26. Patel AJ, Honoré E, Lesage F, Fink M, Romey G, Lazdunski M. Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K⁺ channels. *Nat Neurosci.* 1999;2:422-6.
27. Violet JM, Downie DL, Nakisa RC, Lieb WR, Franks NP. Differential sensitivities of mammalian neuronal and muscle nicotinic acetylcholine receptors to general anesthetics. *Anesthesiology.* 1997;86:866-74.
28. Study RE. Isoflurane inhibits multiple voltage-gated calcium currents in hippocampal pyramidal neurons. *Anesthesiology.* 1994;81:104-16.
29. Nagele P, Mendel JB, Placzek WJ, Scott BA, D'Avignon DA, Crowder CM. Volatile anesthetics bind rat synaptic snare proteins. *Anesthesiology.* 2005;103:768-78.
30. Hemmings HC, Jr., Yan W, Westphalen RI, Ryan TA. The general anesthetic isoflurane depresses synaptic vesicle exocytosis. *Mol Pharmacol.* 2005;67:1591-9.
31. Perouansky M, Hemmings HC, Pearce RA. Anesthetic effects on glutamatergic neurotransmission: lessons learned from a large synapse. *Anesthesiology.* 2004;100:470-2.
32. John F. Butterworth DCM, John D. Wasnick İnhalyasyon Anestezikleri. Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji: McGraw-Hill; 2021. p. 149-56.
33. De Hert S, Moerman A. Sevoflurane. *F1000Res.* 2015;4(F1000 Faculty Rev):626.
34. Fragen RJ, Dunn KL. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane with and without nitrous oxide in elderly versus young adults. *J Clin Anesth.* 1996;8:352-6.

35. Kimura T, Watanabe S, Asakura N, Inomata S, Okada M, Taguchi M. Determination of end-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar anesthetic concentration in adults. *Anesth Analg.* 1994;79:378-81.
36. Malan TP, Jr. Sevoflurane and renal function. *Anesth Analg.* 1995;81:S39-45.
37. Doi K, Kasaba T, Kosaka Y. [A comparative study of the depressive effects of halothane and sevoflurane on medullary respiratory neurons in cats]. *Masui.* 1988;37:1466-77.
38. Ide T, Kochi T, Isono S, Mizuguchi T. Effect of sevoflurane on diaphragmatic contractility in dogs. *Anesth Analg.* 1992;74:739-46.
39. Eger EI, 2nd. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology.* 1994;80:906-22.
40. Delgado-Herrera L, Ostroff RD, Rogers SA. Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anesthetic. a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review. *CNS Drug Rev.* 2001;7:48-120.
41. Artru AA, Lam AM, Johnson JO, Sperry RJ. Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. *Anesth Analg.* 1997;85:587-92.
42. Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Hayashi Y. Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology.* 1993;79:704-9.
43. Conti A, Iacopino DG, Fodale V, Micalizzi S, Penna O, Santamaria LB. Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. *Br J Anaesth.* 2006;97:333-9.
44. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36:13-26.
45. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg.* 2004;98:632-41, table of contents.
46. Sollazzi L, Perilli V, Modesti C, Annetta MG, Ranieri R, Tacchino RM, et al. Volatile anesthesia in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2001;11:623-6.

47. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis.* 2010;20 :S3-15.
48. Fastbom J, Pazos A, Palacios JM. The distribution of adenosine A1 receptors and 5'-nucleotidase in the brain of some commonly used experimental animals. *Neuroscience.* 1987;22:813-26.
49. Svenningsson P, Nomikos GG, Fredholm BB. The stimulatory action and the development of tolerance to caffeine is associated with alterations in gene expression in specific brain regions. *J Neurosci.* 1999;19:4011-22.
50. Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. *Annu Rev Med.* 1990;41:277-88.
51. Arnaud M, Gattarini S. Caffeine, coffee, and health. Raven Press; 1993.
52. Stavric B. Methylxanthines: toxicity to humans. 1. Theophylline. *Food Chem Toxicol.* 1988;26:541-65.
53. Gupta BS, Gupta U. Caffeine and behavior: current views & research trends: current views and research trends: CRC Press; 2020.
54. Rhoads DE, Huggler AL, Rhoads LJ. Acute and adaptive motor responses to caffeine in adolescent and adult rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;99:81-6.
55. Chen X, Lan X, Roche I, Liu R, Geiger JD. Caffeine protects against MPTP-induced blood-brain barrier dysfunction in mouse striatum. *J Neurochem.* 2008;107:1147-57.
56. Joghataie MT, Roghani M, Negahdar F, Hashemi L. Protective effect of caffeine against neurodegeneration in a model of Parkinson's disease in rat: behavioral and histochemical evidence. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004;10:465-8.
57. Glade MJ. Caffeine-Not just a stimulant. *Nutrition.* 2010;26:932-8.
58. Sebastião AM, Ribeiro JA. Adenosine receptors and the central nervous system. *Handb Exp Pharmacol.* 2009:471-534.
59. Rudolph T, Knudsen K. A case of fatal caffeine poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:521-3.
60. Mehta A, Jain AC, Mehta MC, Billie M. Caffeine and cardiac arrhythmias. An experimental study in dogs with review of literature. *Acta Cardiol.* 1997;52:273-83.

61. Pelchovitz DJ, Goldberger JJ. Caffeine and cardiac arrhythmias: a review of the evidence. *Am J Med.* 2011;124:284-9.
62. Donnerstein RL, Zhu D, Samson R, Bender AM, Goldberg SJ. Acute effects of caffeine ingestion on signal-averaged electrocardiograms. *Am Heart J.* 1998;136(4 Pt 1):643-6.
63. Sutherland DJ, McPherson DD, Renton KW, Spencer CA, Montague TJ. The effect of caffeine on cardiac rate, rhythm, and ventricular repolarization. Analysis of 18 normal subjects and 18 patients with primary ventricular dysrhythmia. *Chest.* 1985;87:319-24.
64. Hartley TR, Lovallo WR, Whitsett TL. Cardiovascular effects of caffeine in men and women. *Am J Cardiol.* 2004;93:1022-6.
65. Mahmud A, Feely J. Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Hypertension.* 2001;38:227-31.
66. Hatano Y, Mizumoto K, Yoshiyama T, Yamamoto M, Iranami H. Endothelium-dependent and -independent vasodilation of isolated rat aorta induced by caffeine. *Am J Physiol.* 1995;269:H1679-84.
67. Grobbee DE, Rimm EB, Giovannucci E, Colditz G, Stampfer M, Willett W. Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. *N Engl J Med.* 1990;323:1026-32.
68. Cimenser A, Purdon PL, Pierce ET, Walsh JL, Salazar-Gomez AF, Harrell PG, et al. Tracking brain states under general anesthesia by using global coherence analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:8832-7.
69. Li D, Voss LJ, Sleigh JW, Li X. Effects of volatile anesthetic agents on cerebral cortical synchronization in sheep. *Anesthesiology.* 2013;119:81-8.
70. Müller-Putz GR. Electroencephalography. *Handb Clin Neurol.* 2020;168:249-62.
71. Hughes JR. Gamma, fast, and ultrafast waves of the brain: their relationships with epilepsy and behavior. *Epilepsy Behav.* 2008;13:25-31.
72. Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3:679-93.

73. Cahn BR, Polich J. Meditation states and traits: EEG, ERP, and neuroimaging studies. *Psychol Bull.* 2006;132:180-211.
74. Akeju O, Westover MB, Pavone KJ, Sampson AL, Hartnack KE, Brown EN, et al. Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology.* 2014;121:990-8.
75. Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI, 2nd, Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK. The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology.* 1991;74:434-9.
76. Voiculescu M, Segarceanu A, Negutu M, Ghita I, Fulga I, Coman OA. The effect of caffeine on cerebral asymmetry in rats. *J Med Life.* 2015;8:476-82.
77. Chemali JJ, Van Dort CJ, Brown EN, Solt K. Active emergence from propofol general anesthesia is induced by methylphenidate. *Anesthesiology.* 2012;116:998-1005.
78. Solt K, Cotten JF, Cimenser A, Wong KF, Chemali JJ, Brown EN. Methylphenidate actively induces emergence from general anesthesia. *Anesthesiology.* 2011;115:791-803.
79. Saifee O, Metz LB, Nonet ML, Crowder CM. A gain-of-function mutation in adenylate cyclase confers isoflurane resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Anesthesiology.* 2011;115:1162-71.
80. Fong R, Khokhar S, Chowdhury AN, Xie KG, Wong JH, Fox AP, et al. Caffeine accelerates recovery from general anesthesia via multiple pathways. *J Neurophysiol.* 2017;118:1591-7.
81. Hesse S, Kreuzer M, Hight D, Gaskell A, Devari P, Singh D, et al. Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanesthesia care unit: an early sign of postoperative complications. *Br J Anaesth.* 2019;122:622-34.
82. Wang Q, Fong R, Mason P, Fox AP, Xie Z. Caffeine accelerates recovery from general anesthesia. *J Neurophysiol.* 2014;111:1331-40.
83. Fox AP, Wagner KR, Towle VL, Xie KG, Xie Z. Caffeine reverses the unconsciousness produced by light anesthesia in the continued presence of isoflurane in rats. *PLoS One.* 2020;15:e0241818.

84. Fong R, Wang L, Zacny JP, Khokhar S, Apfelbaum JL, Fox AP, et al. Caffeine Accelerates Emergence from Isoflurane Anesthesia in Humans: A Randomized, Double-blind, Crossover Study. *Anesthesiology*. 2018;129:912-20.
85. Steinbrook RA, Garfield F, Batista SH, Urman RD. Caffeine for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29:526-9.
86. Chao JY, Legatt AD, Yozawitz EG, Adams DC, Delphin ES, Shinnar S. Electroencephalographic Findings and Clinical Behavior During Induction of Anesthesia With Sevoflurane in Human Infants: A Prospective Observational Study. *Anesth Analg*. 2020;130:e161-e4.
87. Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, et al. Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg*. 2016;122:234-42.
88. Wang D, Huang Y, Wang X, Chen X, Li J, Zhang S, et al. Circadian differences in emergence from volatile anaesthesia in mice: involvement of the locus coeruleus noradrenergic system. *Br J Anaesth*. 2020;125:548-59.
89. Guidera JA, Taylor NE, Lee JT, Vlasov KY, Pei J, Stephen EP, et al. Sevoflurane Induces Coherent Slow-Delta Oscillations in Rats. *Front Neural Circuits*. 2017;11:36.



T.C.
ONDOKUZ MAYIS UNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : E-68489742-604.01.03-2300121597
Konu : 05/10/2023 Tarihli Dilekçeniz Hk.

06.11.2023

DR. ÖĞR. ÜYESİ HÜLYA TOPÇU
Hitit Üniversitesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı

05/10/2023 tarihli dilekçenizde “SEVOFLURAN ANESTEZİSİNDEN DERLENMEDE KAFEİNİN DERLENME SÜRESİNE ETKİSİ İLE EEG GÜÇ SPEKTRUMUNA VE PLAZMA GABA İLE GLUTAMAT DÜZEYİNE ETKİSİ” başlıklı 2022/10 nolu etik kurul onayı verilmiş olan projenizin başlığını “RATLARDA SEVOFLURAN ANESTEZİSİNDEN DERLENMEDE KAFEİNİN DERLENME SÜRESİ İLE BEYİN DALGALARINA ETKİSİ” olarak değiştirme talebiniz hususumuzca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYEK Başkanı

Belge Doğrulama Kodu: D4A2099

Bu belge, güvenli elektronik imza ile onaylanmıştır.

Belge Tarih Adresi: <https://ulys.com.edu.tr/ERMS/Showed/ConfirmationPage/index>

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlük Binası

Telefon No:

e-Posta:

Kayıt Adresi: rektor@ulys.com.edu.tr

Faks No: (0 362) 4576000

İnternet Adresi:

Bilgi İşleri:

Telefon No:

Dislektik Harf:

Hayatın Çekirdeği

Bilgiye Açık Kurum





