



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**İSOFLURAN VE SEVOFLURANIN SEREBRAL İSKEMİ ÜZERİNE  
NÖRON KORUYUCU ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Erkan SAYAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2004**



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

**İSOFLURAN VE SEVOFLURANIN SEREBRAL İSKEMİ ÜZERİNE  
NÖRON KORUYUCU ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Erkan SAYAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2004**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**İSOFLURAN VE SEVOFLURANIN SEREBRAL İSKEMİ ÜZERİNE  
NÖRON KORUYUCU ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Erkan SAYAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Gülsen KORFALI**

**BURSA-2004**

## İÇİNDEKİLER

|                        |    |
|------------------------|----|
| ÖZET.....              | ii |
| SUMMARY.....           | iv |
| GİRİŞ.....             | 1  |
| GEREÇ VE YÖNTEM.....   | 7  |
| BULGULAR.....          | 10 |
| TARTIŞMA VE SONUÇ..... | 18 |
| KAYNAKLAR.....         | 26 |
| TEŞEKKÜR.....          | 34 |
| ÖZGEÇMİŞ.....          | 35 |

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda, intrakranial tümör cerrahisi geçirecek hastalarda, genel anestezi idamesinde sık kullanılan isofluran ile sevofluranın serebral iskemi üzerine olan etkilerini, iskeminin önemli bir göstergesi olan S-100B protein değerlerini ölçerek, karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Etik kurul onayı alındıktan sonra ASA I-III grubu, intrakranial tümör cerrahisi nedeniyle elektif şartlarda opere edilecek 20 hasta rasgele iki gruba ayrıldı. İndüksiyon öncesinde midazolam ve lidokain uygulanan hastaların anestezi indüksiyonu sodyum tiyopental, fentanil ve vekuronyum ile sağlandı. İdamede %50 oksijen-hava karışımı içinde %0,8-1,2 minimum alveolar konsantrasyonda isofluran veya sevofluran verildi. Kalp atım hızı, sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, periferik oksijen satürasyonu, santral venöz basınç ve end-tidal karbondioksit değerleri operasyon süresince ölçüldü. S-100B protein değerlerinin takibi için ise operasyon öncesi dönemden itibaren, operasyon sırasında ve operasyon sonrası dönemde olmak üzere 9 ayrı zamanda periferik kan örneği alındı. Gruplar arası karşılaştırmada demografik veriler ve diğer veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Verilerin grup içi karşılaştırılmasında Wilcoxon sıra toplamları testi uygulandı.

**Bulgular:** Olguların demografik verileri ve operasyon süreleri benzer olarak bulundu. Çalışma grupları karşılaştırıldığında kalp atım hızı, sistolik arter basıncı, ortalama arter basıncı ve end-tidal karbondioksit' deki değişiklikler benzer olarak saptanırken, diyastolik arter basıncı' nda sadece entübasyon sonrasında isofluran grubunda düşme, sevofluran grubunda ise yükselme görüldü ( $p < 0,05$ ). Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada her iki grupta da santral venöz basınç ve periferik oksijen satürasyonu değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arası karşılaştırmada her iki grupta da S-100B protein ölçüm ortalamalarında anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Intrakranial tümör cerrahisi sırasında nöroanesteziye tercih edilen volatil anestezi ajanlarından isofluran ile sevofluranın serebral iskemi üzerine benzer nöron koruyucu etkiler meydana getirdiği ve sevofluranın isoflurana alternatif olarak kullanılabilceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** S-100 protein, isofluran, sevofluran, iskemi, nöron koruyucu

## SUMMARY

### **The Comparison of the Neuroprotective Effects of Isoflurane and Sevoflurane on Cerebral Ischemia.**

**The Aim of Investigation:** The aim of this study was to compare the effects of frequently used volatile agent isoflurane with sevoflurane in equipotent anesthetic concentrations on cerebral ischemia with measuring S-100B protein values that are indicated ischemia in patients undergoing intracranial tumor surgery.

**Material and Methods:** After obtaining the ethical committee approval, ASA grade I-III, 20 patients scheduled for intracranial tumor surgery, were assigned randomly into two groups. Before induction, midazolam and lidocain were applied and induction was performed with sodium thiopental, fentanyl and vecuronium. Anesthesia was maintained with %0,8-1,2 minimum alveolar concentration, end tidal concentration of isoflurane or sevoflurane in % 50 air in oxygen. Heart rate, systolic, diastolic and mean arterial pressures, peripheral oxygen saturation, central venous pressure and end tidal concentration of carbon dioxide were measured during surgery. For S-100B protein values, peripheral blood samples were taken at nine different times, including before surgery, during surgery and the end of surgery. Mann-Whitney U and Wilcoxon signed rank test were used for statistical analysis.

**Results:** The demographic data and operation times were comparable in both group. The changes in heart rate, systolic arterial pressure, mean arterial pressure and end tidal concentration of carbon dioxide were similar but only after intubation diastolic arterial pressure was decreased in isoflurane group, increased in sevoflurane group ( $p < 0,05$ ). There were no

significant differences in S-100B protein values, central venous pressure and peripheral oxygen saturation between the groups.

**Conclusion:** The present study demonstrated that there were similar neuroprotective effects when isoflurane and sevoflurane were administered in patients undergoing intracranial tumor surgery on cerebral ischemia, it was concluded that sevoflurane may be an alternative to isoflurane which is used frequently in intracranial tumor surgery as a volatile anesthetic agent.

**Keywords:** S-100 protein, isoflurane, sevoflurane, ischemia, neuroprotection



## GİRİŞ

Beyin, yüksek oksijen ihtiyacı ve aerobik glukoz metabolizmasına bağımlı olması nedeniyle iskemik hasarlanmaya çok yatkındır(1). Serebral iskemik hasarda, enerji sunumunun enerji gereksinimini karşılamak için yetersiz kalması söz konusudur. İntrakranial cerrahi geçiren hastalar serebral iskemi açısından risk altındadırlar. Bu nedenle nöroanestezi amaçlı, girişim esnasında yeterli serebral perfüzyonu sağlamaktır (2).

Serebral perfüzyon basıncı (SPB)' ndaki değişikliğe karşın serebral kan akımını sabit tutmaya çalışan otonom mekanizması fizyolojik bir adaptasyondur. Serebral otonom mekanizma pek çok faktörden etkilenerek azalabilir, bozulabilir veya ortadan kalkabilir. Serebral hipoksi ve iskemi otonom mekanizmayı azaltıp ortadan kaldırabilir. Serebral tümörlerde, tümör çevresindeki dokuda otonom mekanizma azalabilir (3).

Serebral tümörlere bağlı intrakranial basınç (İKB) artması olan beyin tümörlü hastalarda, SPB azalmasına bağlı olarak gelişebilecek serebral iskemiden korunmada volatil anestezi ajanlarının etkili olduğu teorik olarak kabul edilmektedir (2). Tablo-1 de inhalasyon anestezi ajanlarının serebral fizyoloji üzerine olan etkileri görülmektedir (1).

**Tablo-1: Volatil anesteziğin serebral fizyoloji üzerine etkileri**

|                   | SMH | SKA | BOS Üretimi | BOS Emilimi | SKH | İKB |
|-------------------|-----|-----|-------------|-------------|-----|-----|
| <b>İsofluran</b>  | ↓↓↓ | ↑   | ±           | ±           | ↑↑  | ↑   |
| <b>Sevofluran</b> | ↓↓↓ | ↑   | ?           | ?           | ?   | ↑↑  |
| <b>Desfluran</b>  | ↓↓↓ | ↑   | ↑           | ↓           | ?   | ↑↑  |
| <b>Halotan</b>    | ↓↓  | ↑↑↑ | ↓           | ↓           | ↑↑  | ↑↑  |
| <b>Enfluran</b>   | ↓↓  | ↑↑  | ↑           | ↓           | ↑↑  | ↑↑  |

↑: Artma  
↓: Azalma  
?: Bilinmiyor

±: Değişiklik az yada hiç yok  
SMH: Serebral Metabolik Hız  
SKH: Serebral Kan Hacmi

SKA: Serebral Kan Akımı  
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı  
İKB: İntrakranial Basınç

Volatil ajanlar, serebral kan akımı (SKA) ve serebral metabolizma hızı (SMH) arasındaki normal ilişkiyi değiştirirler. SKA' daki artışla beraber nöronal metabolik gereksinimin azalması "lüks perfüzyon sendromu" olarak adlandırılır. Bu durum hipotansif teknikler uygulandığında özellikle isofluran gibi volatil bir ajanın kullanımını destekler (1).

İsofluran, intrakranial girişimlerde İKB ve SKA' nı minimal etkilemesinden dolayı, en sık kullanılan volatil anesteziğin ajandır (4). İsofluranın, SKA' nda meydana getirdiği artışın direkt vazodilatasyon etkisi ile veya SMH' nda ki azalmaya sekonder olabileceği düşünülmüştür (5). SMH' nı deprese ederek barbitüratlara benzer şekilde serebral korunma yaptığı, tam olmayan global iskemide ve kritik serebral kan akımında, serebral enerji metabolitlerini diğer anesteziğe göre daha yavaş azalttığı belirtilmiştir (5). Ayrıca isofluran, diğer volatil anesteziğe benzer şekilde, serebral kortekste SMH azaltmakta ve elektroensefalografi (EEG) bulguları da serebral korunmada rolü olduğunu desteklemektedir (6). İsofluran ve sevofluran, önemli hemodinamik değişikliğe neden olmadan EEG' yi baskılayarak uygun anestezi seviyesini temin edebilmektedirler (6).

İskemi sırasında serebral korumadaki temel mekanizma, nöronal aktivite ve SMH' ında azalma olarak kabul edilirse, isofluranın fokal ve tam olmayan global iskemide koruyucu etkisinin olması beklenebilir. Tam global iskemide ise, nöronal aktivite iske mi nedeni ile ortadan kalkacağı için bu koruyucu etki geçerli olmayacaktır. Tam olmayan global iske mi modellerinde isofluranın koruyucu olduğu gösterilmiştir ancak tam global iskemide etkin olmadığı saptanılmıştır (7). İsofluranın serebral korunma mekanizmaları; SMH azalması ve metabolik baskılanma, iske miye karşı serebral hipertermik cevabın korunması, sempatik aktivitenin inhibisyonu, kalsiyum akışını önleyen glutamat reseptörlerinin azalması ve hücre ölümüne neden olan eksitotoksisite kalsiyum kaskadını önlemesidir (7). Kısmi iske mi oluşturulan hayvan modellerinde de isofluranın koruyucu etkisi olduğu saptanmış ancak tam global iskemide aynı bulgular elde edilememiştir (8).

İsofluran ve sevofluranın 1,5 minimum alveolar konsantrasyon (MAC)' da orta serebral arter akım hızını ve dinamik serebral oteoregölasyonu koruduğu belirtilmiştir (9). Serebral iskemiden korunmada, sevofluranın, fokal serebral iske mi ile oluşan hasarı, glukoz ve SMH' nı azalttığı ve lokal serebral kan akımında meydana getirdiği azalmanın, isoflurandan daha düşük olduğu saptanmıştır (10).

Sevofluran hem anestezi indüksiyonu hem de idamesi için uygun bir volatil anestezik ajandır (11). Klinik olarak, hızlı derlenme sağlar (12). Serebral oteoregölasyonu sağlarken, SKA artışına yönelik kapasitesi, nöronal fonksiyon korunması için sevofluranı etkili bir ajan yapmaktadır (13,14). Sevofluranın kan-gaz partiyon katsayısı 0,63 olduğundan ve diğer volatil anesteziklerden daha düşük olduğu için isoflurana göre, anestezi indüksiyonu ve derlenmesi daha hızlıdır (15). İnsanlarda, sevofluranın anestezik potensisi (oksijen ile 1 MAC değeri: %1.71), isofluranınkinden (oksijen ile 1 MAC değeri: %1.15) daha düşüktür. İsoflurana benzer şekilde sevofluran, doza bağlı olarak sistemik vazodilatasyon yaparak, kardiyak debiyi düşürür ve

sempatik sinir sistemi aktivitesini baskılar (16). İsofluranın serebral metabolik etkilerine benzer şekilde sevofluran inhalasyonu, doza bağlı olarak SMH' in da depresyon ve nöbet aktivitesi olmadan EEG' de baskılanma meydana getirir (16,17).

Hayvan deneyleri incelendiğinde sevofluranın, domuzlarda hem SKA' nı hem de SMH' nı düşürdüğü bulunmuştur (18,19). Tavşanlarda ve köpeklerde ise SMH' nı düşürürken SKA' nda herhangi bir değişiklik yapmadığı saptanılmıştır (16,17). Hayvan deneylerindeki bazı kanıtlar, sevofluranın serebral iskemi modellerinde nöron koruyucu özelliklerinin mevcut olduğunu göstermiştir (20).

İstenen farmakokinetik özelliklere sahip olması, serebral metabolik depresyon ve SKA' nda yaptığı minör değişiklikler nedeniyle sevofluranın, nöroşirurji girişimlerinde uygun bir anestezi ajan olabileceği gösterilmiştir (21).

Serebral iskemi sırasında, endotelial hücre ölümüne bağlı olarak kan-beyin bariyeri zarar görür. Hasarlı beyin dokularından salınan sitozolik içerik, zarar görmüş kan-beyin bariyerinden geçme potansiyeline sahiptir (22). Bu durum, beyinden plazmaya geçen proteinlerin, serebral iskeminin başlangıcını ve ağırlığını saptamada kullanılabileceğini göstermektedir (22). Serebral hücre hasarını gösteren özgün bir gösterge bulmak için değişik biyokimyasal maddeler araştırılmıştır (miyokard hücreleri için Troponin-T veya Kreatinin kinaz-MB gibi). Bununla birlikte, serebral göstergeler; Laktat Dehidrogenaz (LDH), Kreatinin kinaz-BB, Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve Miyelin Basic Protein gibi maddeler daha az oranda spesifiklik göstermekte ve diğer patolojik bozukluklarda da yükselmektedirler (23,24).

Son zamanlarda, santral sinir sistemi hasarı için ümit verici gösterge olarak S-100 proteini bulunmuştur (25). S-100 proteini, başlıca beyin gri cevherinde özellikle astrositik ve Schwann hücrelerinde bulunan, sitoplazmik

asidik kalsiyum bağlayan bir proteindir (25,26). Bu proteinin çeşitli homodimerik ve heterodimerik olmak üzere 19 ayrı formu bulunmaktadır.  $\alpha$  (molekül ağırlığı= 10.400 dalton) ve  $\beta$  (molekül ağırlığı= 10.500 dalton) olmak üzere immünolojik olarak iki ayrı subünit içermektedir. S-100 $\beta$  izoformu, 21.000 dalton molekül ağırlığında olup, homodimer  $\beta\beta'$  dir (S-100B). Giral ve Schwann hücrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. S-100 $\alpha$  izoformu, giral hücrelerde bulunan heterodimer  $\alpha\beta'$  dir (S-100A<sub>1</sub>B). S-100 $\alpha_0$  ise başlıca çizgili kas, kalp ve karaciğerde bulunan homodimer  $\alpha\alpha'$  dir (S-100A<sub>1</sub>) (27-30). S-100 proteininin kalsiyum bağlı hücresel sinyalleri, nöronal differansiyasyonu ve proliferasyonu regüle etmektedir (31). Böbrekte metabolize olan ve idrarla atılan bu proteinin biyolojik yarı ömrü 2 saattir. Bu protein, arteryel veya venöz serumda ölçülebilir ve hemolizden etkilenmez. Örneğin dondurulmasına ve acil olarak santrifüjüne ihtiyaç duymadan saatlerce stabil kalabilmektedir (32,33).

Astroglial hücreler, beyinde en sık bulunan hücrelerdir. Bunlar, 3D ağ örgüsü oluşturarak nöronların dayanak çatısını meydana getirirler. Astroglial hücreler, hipoksik strese en duyarlı nöronlar olarak bilinirler. Bu yüzden, astroglial hücrelerin hasar belirteçleri dolaylı yoldan nöronal hasarı gösterebilir (34-36).

S-100B' nın kan-beyin bariyerini nasıl geçtiği ve kana karıştığı hakkında çok az bilgi mevcuttur. S-100B' nın molekül ağırlığı (21.000 dalton) yüksektir ve bu durum kan-beyin bariyerini geçmesini sınırlamaktadır. Bu nedenle S-100B' nın artışı muhtemelen astroglial hücre membran bütünlüğü ve kan-beyin bariyer fonksiyon bozukluğu ile erken beyin ödemi kombinasyonunu göstermektedir (37). S-100B' nın serum seviyelerinin yükselmesi; global serebral iskeminin sonraki dönemleri, ekstrakorporeal dolaşım ile ilişkili beyin hasarı, kafa travması ve serebro vasküler olayları içerecek şekilde serebral hasarın değişik tiplerinde gösterilmiştir (34-36).

Serebral iskemi sırasında nöron ölümüyle sonuçlanan bir dizi olaylar meydana gelmektedir (37). Bu olaylar sonucunda serebral iskeminin göstergesi olarak serumda S-100B protein miktarında değişiklikler oluşmaktadır. S100-B' nin serumdaki varlığı serebral iskeminin, erken ve günümüzde mevcut olan en hassas belirleyicisidir (34-36).

Çalışmamızda, intrakranial kitle cerrahisi geçirecek hastalarda, volatil anestezi ajanlarından isofluran ve sevofluranın eşdeğer konsantrasyonlarda uygulanması ile serebral iskemi üzerine olan etkilerini, serumda S-100B protein miktarlarını ölçerek karşılaştırmayı amaçladık.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi etik kurul onayı alındıktan sonra Nöroşirurji anabilim dalına başvuran, intrakranial tümör nedeniyle elektif şartlarda opere edilecek ASA (American Society of Anesteziyologlar) I-III sınıfından 20 hasta çalışmamıza alındı.

Intrakranial kitle nedeniyle daha önce operasyon geçirmiş olanlar, acil cerrahi planlanan hastalar, operasyon sırasında hava embolisi gelişen ve operasyon sonrası tekrar ameliyata alınan hastalar ise çalışmaya alınmadı.

Operasyon odasına alınan tüm olgulara üç derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen saturasyon (SpO<sub>2</sub>), noninvaziv kan basıncı monitorizasyonu yapıldıktan sonra periferik damar yolu açıldı. Genel anestezi indüksiyonunu takiben entübasyondan sonra invaziv arteriyel ve santral venöz basınç ölçümleri için sırasıyla radyal arter ve brakial ven kateterleri yerleştirildi.

Genel anestezi indüksiyonu öncesinde ; olguların demografik verileri, kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), ve SpO<sub>2</sub> başlangıç değerleri kaydedildi. Operasyon sırasında da KAH, SAB, DAB, OAB, SpO<sub>2</sub>, santral venöz basınç (SVB), end-tidal karbondioksit (EtCO<sub>2</sub>) değerleri devamlı olarak takip edildi. Çalışmamız süresince ölçümler toplam 12 dönemde gerçekleştirildi. Anestezi indüksiyonundan önce (İÖ), Entübasyondan 1 dakika sonra (ENS), çivili başlık yerleştirilirken (ÇB), cilt insizyonu sırasında (Cİ), kraniyotomi sırasında (KT), dura insizyonu sırasında (Dİ), intrakranial girişim sırasında (İG), dura dikişi sırasında (DD), kemik konulması sırasında (KK), cilt dikişi sırasında (CD), ekstübasyon öncesi (EKÖ), ve ekstübasyon sonrası spontan solunumda (SS) ölçüm değerleri kaydedildi.

Sempatik cevabı baskılamak için  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  lidokain ve sedasyon amacıyla  $0.03 \text{ mg.kg}^{-1}$  midazolam intravenöz (iv) yolla verildi. Hastalar anestezi indüksiyonu ve idame süresince uygulanacak volatil anestezi ajanına göre rasgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara isofluran (Grup İ, n:10); ikinci gruptaki hastalara ise sevofluran (Grup S, n:10) kullanıldı.

Anestezi indüksiyonu sodyum tiyopental ( $3-5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), fentanil ( $2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) ve vekuronyum bromid ( $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ile sağlandı. İdamede çalışma grubuna göre seçilen volatil anestezi ajanı ( $0.8-1.2 \text{ MAC}$ ), %50 oksijen-hava karışımı içinde verildi. Kas gevşetici ajanın ek doz ihtiyacı, nörostimülatör cihazında dörtlü uyarana (TOF) yanıtın değerlendirilmesi ile belirlendi. Vekuronyum bromid ( $0.02 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ve fentanil ( $1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) iv bolus idame dozu olarak uygulandı. Operasyon sonunda hastalar ekstübe edilerek Nöroşirurji Yoğun Bakım Ünitesine alındı.

S-100B protein değerlerinin takibi için ise hastalardan operasyondan 24 saat önce (OÖ), anestezi indüksiyonundan önce (İÖ), intrakranial girişim sırasında (İG), ayılma odasında (AO) ve operasyon sonrası 3.(P3), 6.(P6), 12.(P12), 24.(P24) ve 48.(P48) saatlerde 5' er cc periferik kan örneği alınarak kuru tüpe konuldu. 10 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve örnekler kodlanarak ve ileri işlem için  $-50 \text{ } ^\circ\text{C}$  derecede dondurularak saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra S-100B konsantrasyonunu ölçmek için serumlar oda sıcaklığına getirildi. Ölçüm için Nexus Dx™ S-100 test kit' i kullanıldı. Bu kit ile serumda dolaşan S-100B proteini ölçmek için Enzim İmmünoassay (ELISA) tekniği kullanıldı. Nexus Dx™ S-100 test kit' i S-100 proteininin  $\beta$  subuniti için yüksek oranda spesifik ve %95' in üzerinde hassastır.



Çalışma verilerinin istatistiksel değerlendirmesi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından SPSS Windows için versiyon 10.0 modülü ile yapıldı. Tüm veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (ort  $\pm$  SS) olarak verildi.

Gruplar arası karşılaştırmada demografik veriler ve diğer veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Verilerin grup içi karşılaştırılmasında Wilcoxon sıra toplamları testi uygulandı.

Tüm istatistiksel analizlerde iki yönlü hipotez testleri ve  $p < 0.05$ ' lik anlamlılık düzeyi kabul edildi.

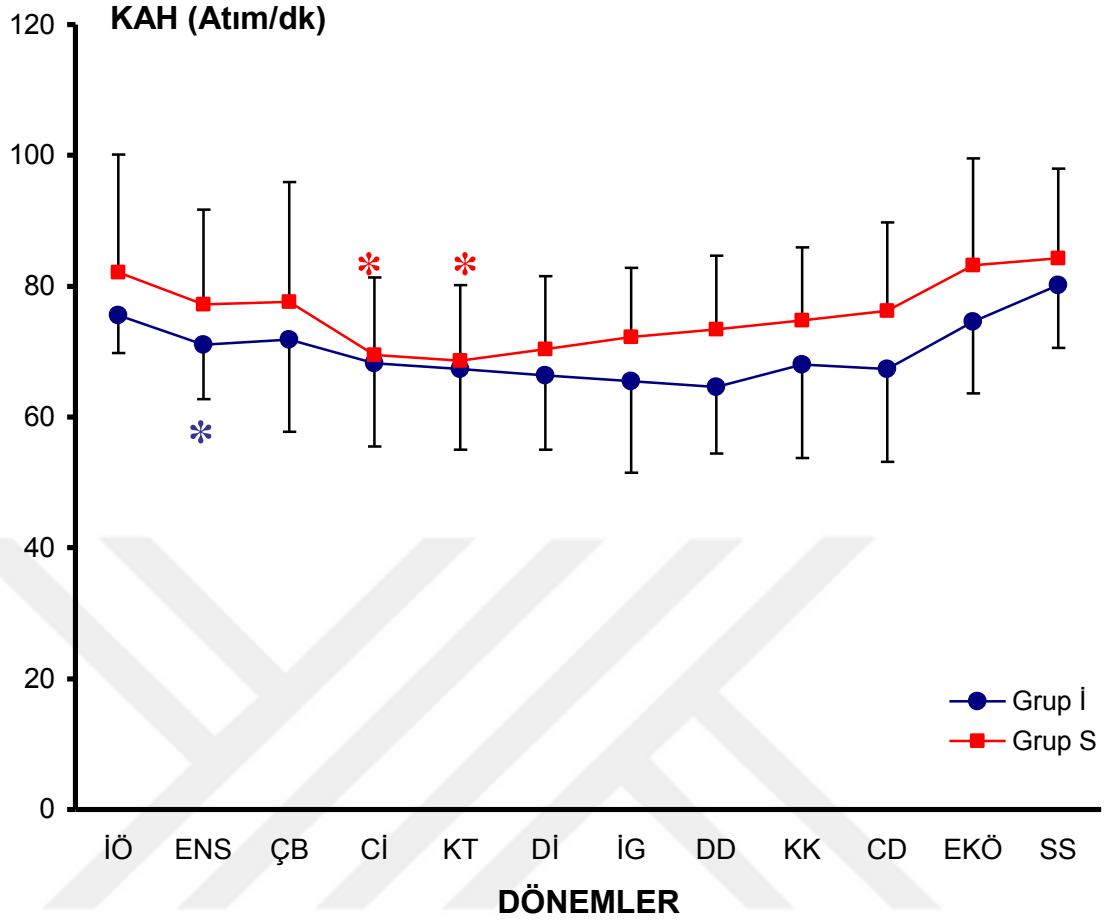
## BULGULAR

Hastalar, demografik veriler ve operasyon süresi açısından karşılaştırıldıklarında her iki grup arasında yaş, cins, ağırlık, boy ve operasyon süreleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo- 2: Hastaların demografik verileri ve operasyon süresi (Ort±SS)**

|                              | <b>İsofluran Grubu<br/>(n=10)</b> | <b>Sevofluran Grubu<br/>(n=10)</b> |
|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>        | 3/7                               | 4/6                                |
| <b>Yaş (yıl)</b>             | 54.6±18.4                         | 44.4±15.0                          |
| <b>Ağırlık (kg)</b>          | 67.4±11.9                         | 69.7±12.4                          |
| <b>Boy (cm)</b>              | 164.7±11.0                        | 169.2±8.3                          |
| <b>Operasyon Süresi (dk)</b> | 373.0±102.8                       | 300.0±104.8                        |

Grup İ' de ENS döneminde KAH ortalamaları anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p<0.05$ ). Grup S' de ise Cİ ve KT dönemlerinde KAH ortalamaları anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Her iki grubu karşılaştırdığımızda KAH açısından anlamlı fark yoktu (şekil 1).

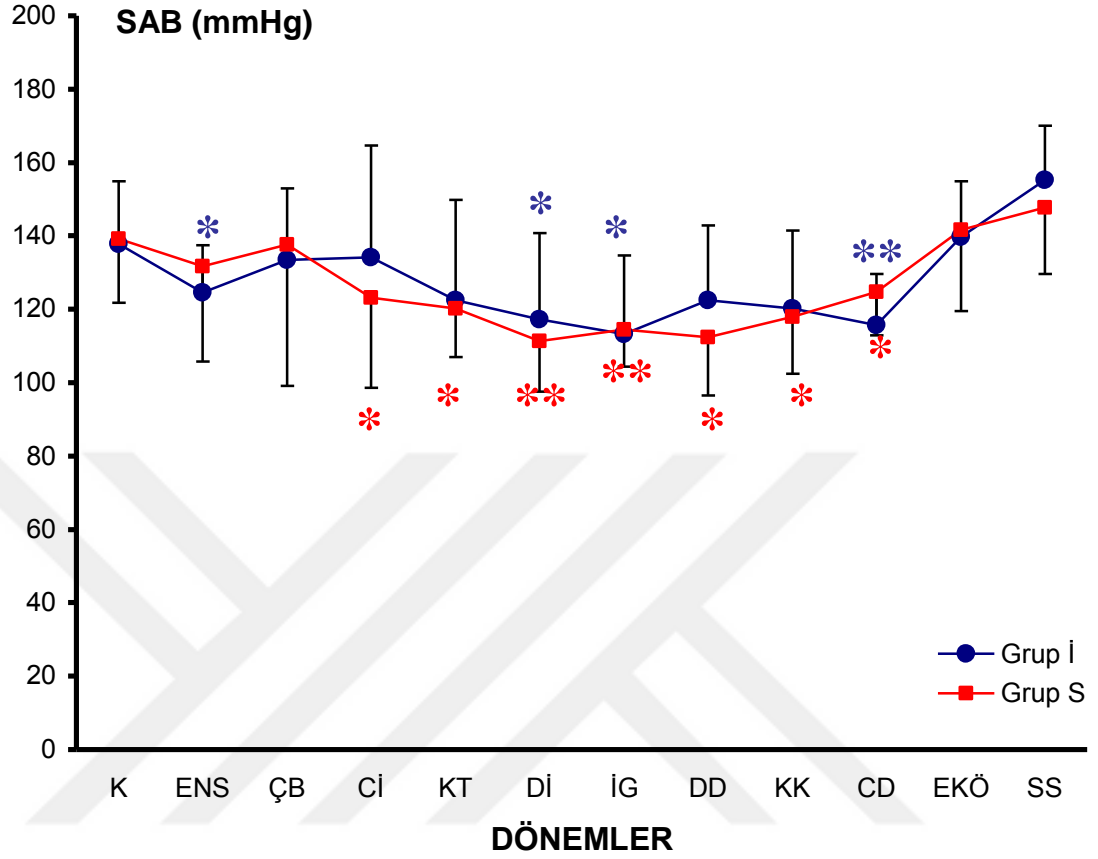


**Şekil-1: Kalp atım hızı (KAH) değerleri (ort±SS)**

**Grup içi karşılaştırmada \* p<0.05**

(Dönemler İÖ: Anestezi indüksiyonundan önce, ENS: entübasyondan 1dk sonra, ÇB: Çivili başlık yerleştirilirken, Cİ: Cilt insizyonu sırasında, KT: Kraniotomi sırasında, Dİ: Dura insizyonu sırasında, İG: İntrakranial girişim sırasında, DD: Dura dikişi sırasında, KK: Kemik konulması sırasında, CD: Cilt dikişi sırasında, EKÖ: Ekstübasyon öncesi, SS: Ekstübasyon sonrası spontan solunumda)

Grup İ' de ENS, Dİ, İG, CD dönemlerinde SAB ortalamaları anlamlı olarak düşük saptanırken (sırasıyla; p<0.05, p<0.05, p<0.05, p<0.01). Grup S' de ise Cİ, KT, Dİ, İG, DD, KK, CD dönemlerinde anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (sırasıyla; p<0.05, p<0.05, p<0.01, p<0.01, p<0.05, p<0.05, p<0.05) (Şekil 2).

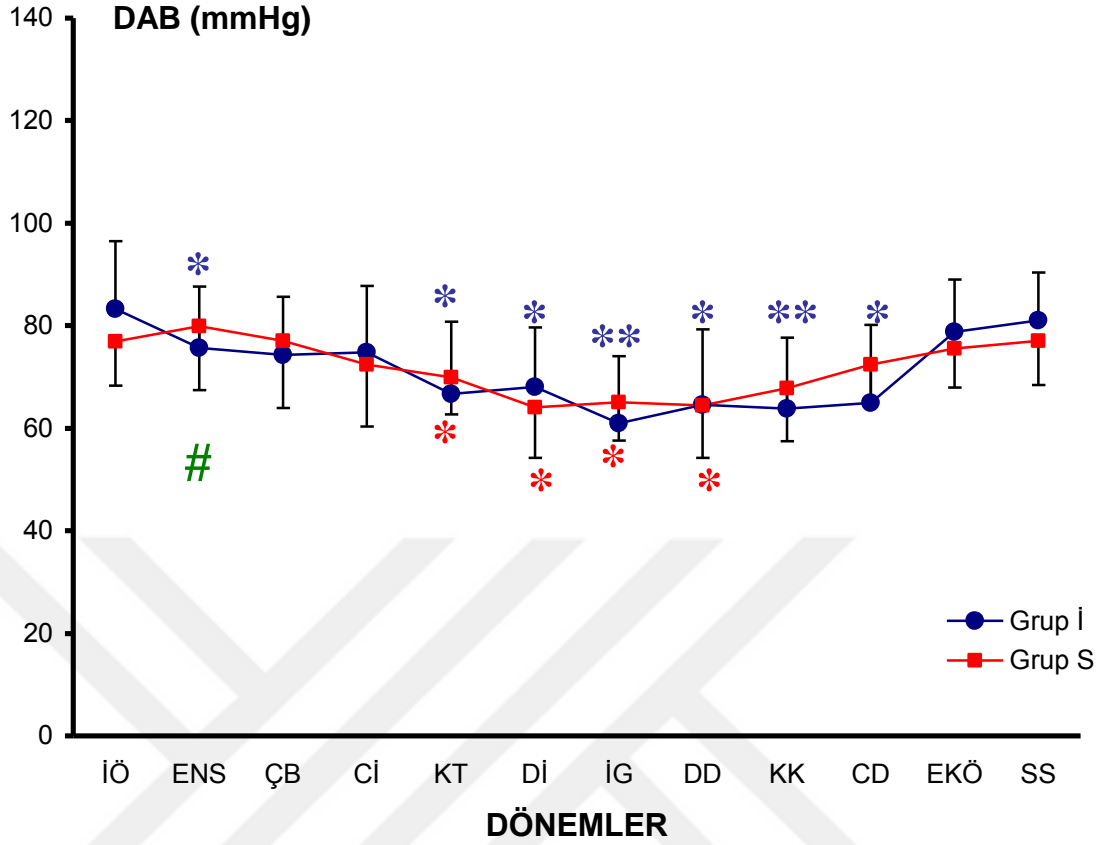


**Şekil-2: Sistolik arter basıncı (SAB) değerleri (ort±SS)**

**Grup içi karşılaştırmada \* p<0.05 \*\* p<0.01**

(Dönemler İÖ: Anestezi indüksiyonundan önce, ENS: entübasyondan 1dk sonra, ÇB: Çivili başlık yerleştirilirken, Cİ: Cilt insizyonu sırasında, KT: Kraniotomi sırasında, Dİ: Dura insizyonu sırasında, İG: İntrakranial girişim sırasında, DD: Dura dikişi sırasında, KK: Kemik konulması sırasında, CD: Cilt dikişi sırasında, EKÖ: Ekstübasyon öncesi, SS: Ekstübasyon sonrası spontan solunumda)

Grup İ' de DAB ölçüm ortalamalarında ENS, KT, Dİ, İG, DD, KK, CD dönemlerinde anlamlı düşüş olduğu saptandı (sırasıyla; p<0.05, p<0.05, p<0.05, p<0.01, p<0.05, p<0.01, p<0.05). Grup S' de ise DAB ölçüm ortalamalarında KT, Dİ, İG, DD dönemlerinde anlamlı düşüş olduğu görüldü (p<0.05) (şekil 3).



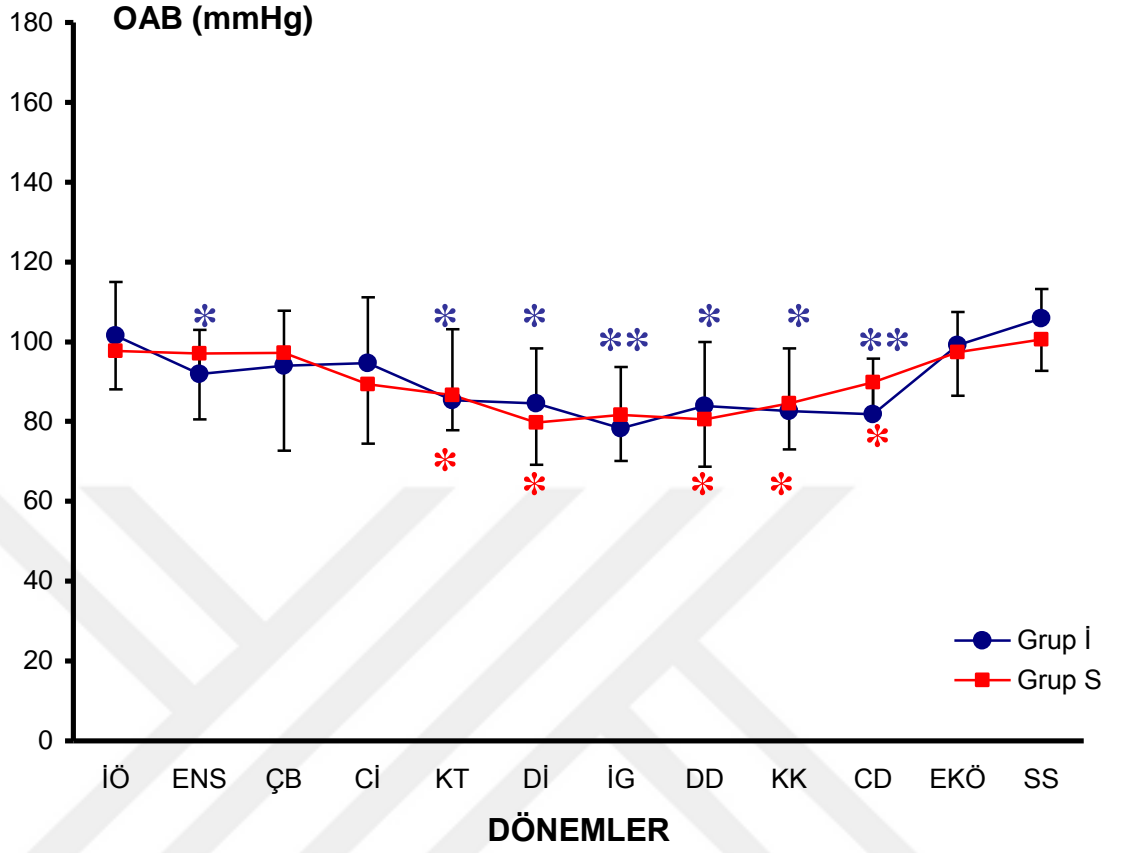
**Şekil-3: Diyastolik arter basıncı (DAB) değerleri (ort±SS)**

Grup içi karşılaştırmada \* p<0.05 \*\* p<0.01

Gruplar arası karşılaştırmada # p<0.05

(Dönemler İÖ: Anestezi indüksiyonundan önce, ENS: entübasyondan 1dk sonra, ÇB: Çivili başlık yerleştirilirken, Cİ: Cilt insizyonu sırasında, KT: Kraniotomi sırasında, Dİ: Dura insizyonu sırasında, İG: İntrakranial girişim sırasında, DD: Dura dikişi sırasında, KK: Kemik konulması sırasında, CD: Cilt dikişi sırasında, EKÖ: Ekstübasyon öncesi, SS: Ekstübasyon sonrası spontan solunumda)

Grup İ' de ENS, KT, Dİ, İG, DD, KK, CD dönemlerinde OAB ortalamalarının anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (sırasıyla; p<0.05, p<0.05, p<0.05, p<0.01, p<0.05, p<0.05, p<0.01). Grup S' de ise KT, Dİ, DD, KK, CD dönemlerinde OAB ortalamalarında anlamlı bir düşüş gözlemlendi (p<0.05) (şekil 4).



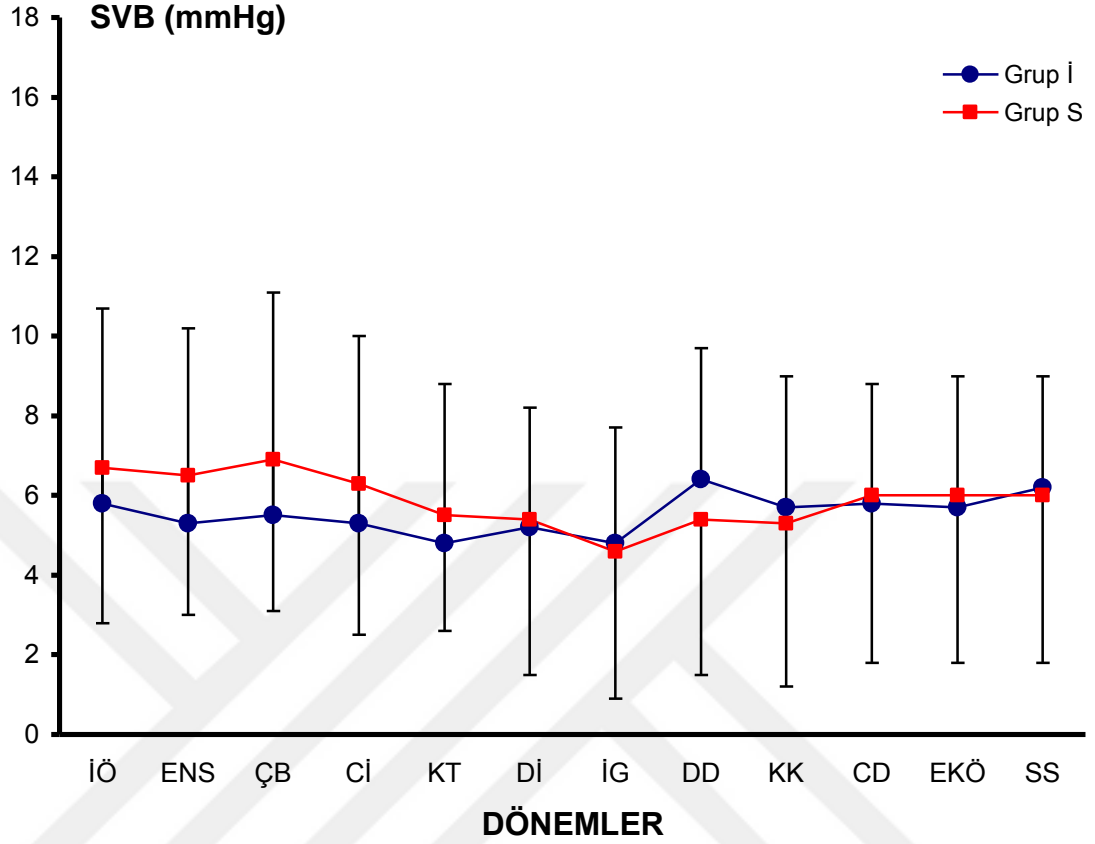
**Şekil-4: Ortalama arter basıncı (OAB) değerleri (ort±SS)**

**Grup içi karşılaştırmada \* p<0.05 \*\* p<0.01**

(Dönemler İÖ: Anestezi indüksiyonundan önce, ENS: entübasyondan 1dk sonra, ÇB: Çivili başlık yerleştirilirken, Cİ: Cilt insizyonu sırasında, KT: Kraniotomi sırasında, Dİ: Dura insizyonu sırasında, İG: İntrakranial girişim sırasında, DD: Dura dikişi sırasında, KK: Kemik konulması sırasında, CD: Cilt dikişi sırasında, EKÖ: Ekstübasyon öncesi, SS: Ekstübasyon sonrası spontan solunumda)

Her iki çalışma grubunu karşılaştırdığımızda ise SAB ve OAB' deki değişiklikler benzer bulunurken DAB' de sadece ENS döneminde Grup I' de düşüş, Grup S' de ise yükseliş olduğu görüldü (p<0.05).

Her iki grupta da grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada SVB değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi (Şekil 5).

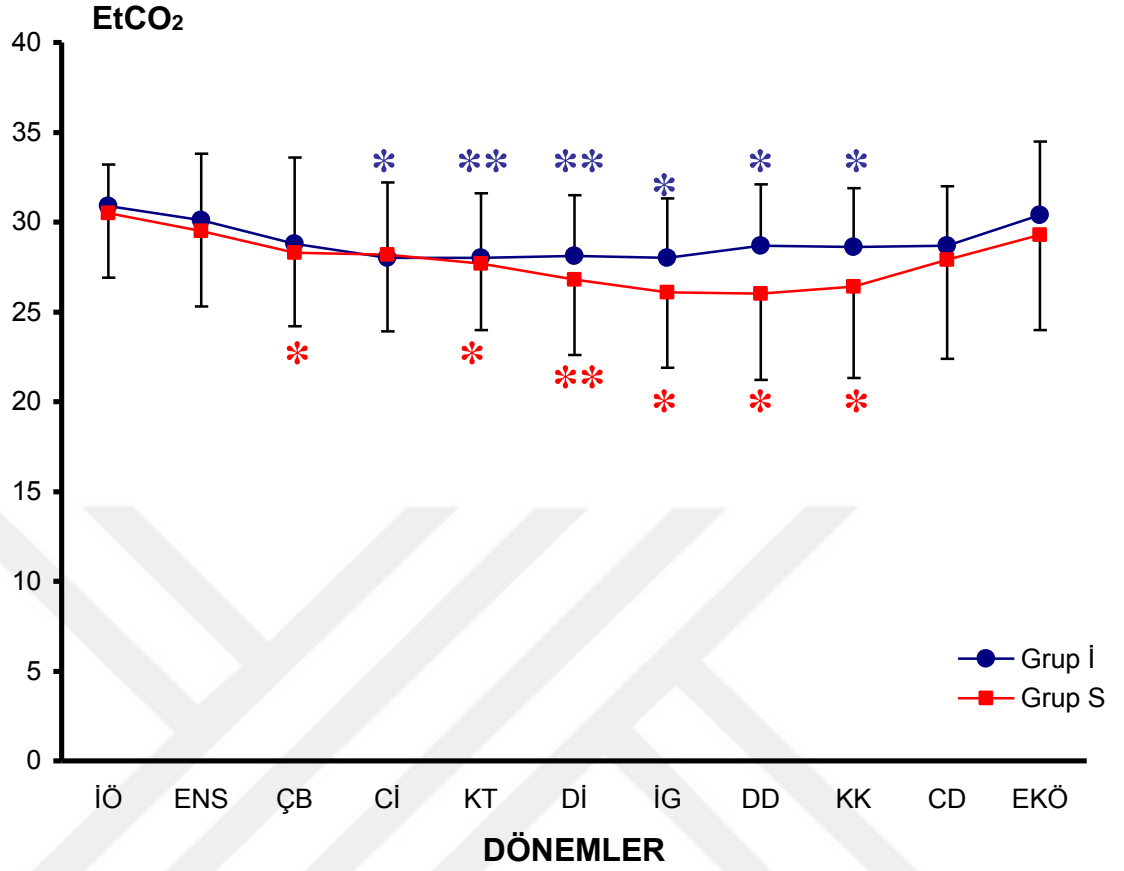


### Şekil-5: Santral venöz basınç (SVB) değerleri (ort±SS)

(Dönemler İÖ: Anestezi indüksiyonundan önce, ENS: entübasyondan 1dk sonra, ÇB: Çivili başlık yerleştirilirken, Cİ: Cilt insizyonu sırasında, KT: Kraniotomi sırasında, Dİ: Dura insizyonu sırasında, İG: İntrakranial girişim sırasında, DD: Dura dikişi sırasında, KK: Kemik konulması sırasında, CD: Cilt dikişi sırasında, EKÖ: Ekstübasyon öncesi, SS: Ekstübasyon sonrası spontan solunumda)

Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada her iki grupta da SpO<sub>2</sub> değerlerinde anlamlı fark saptanmadı.

Grup İ' de EtCO<sub>2</sub> ölçüm ortalamalarında Cİ, KT, Dİ, İG, DD, KK dönemlerinde anlamlı düşüş olduğu saptandı (sırasıyla; p<0.05, p<0.01, p<0.01, p<0.05, p<0.05, p<0.05). Grup S' de ise ÇB, KT, Dİ, İG, DD, KK dönemlerinde anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi (sırasıyla; p<0.05, p<0.05, p<0.01, p<0.05, p<0.05, p<0.05) (Şekil 6).



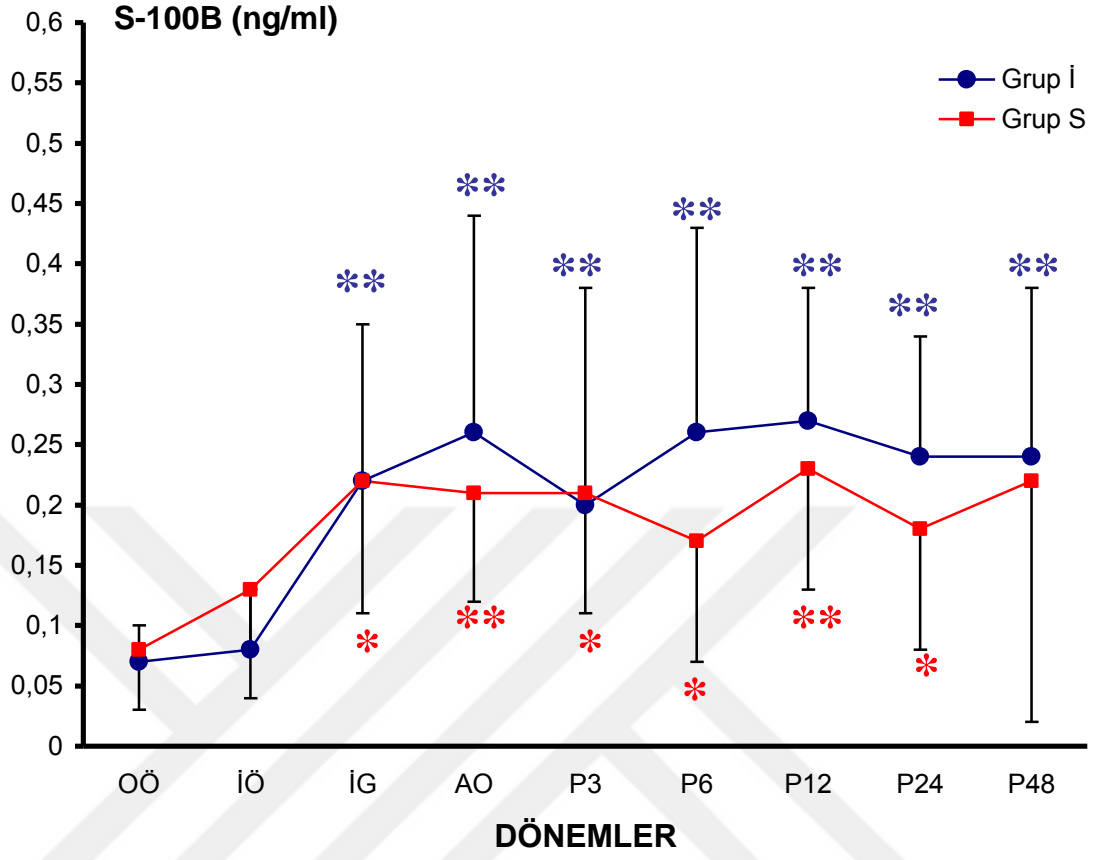
**Şekil-6: End-tidal karbondioksit(EtCO<sub>2</sub>) değerleri (ort±SS)**

**Grup içi karşılaştırmada \* p<0.05 \*\* p<0.01**

(Dönemler İÖ: Anestezi indüksiyonundan önce, ENS: entübasyondan 1dk sonra, ÇB: Çivili başlık yerleştirilirken, Cİ: Cilt insizyonu sırasında, KT: Kraniotomi sırasında, Dİ: Dura insizyonu sırasında, İG: İntrakranial girişim sırasında, DD: Dura dikişi sırasında, KK: Kemik konulması sırasında, CD: Cilt dikişi sırasında, EKÖ: Ekstübasyon öncesi, SS: Ekstübasyon sonrası spontan solunumda)

Grup İ' de S-100B protein ölçüm ortalamalarında İÖ dönemi dışında diğer tüm zamanlarda anlamlı olarak yükselme olduğunu gördü (p<0.01). Grup S' de ise İG, AO, P3, P6, P12, P24 dönemlerinde S-100B protein ortalamalarında anlamlı yükselme saptandı (sırasıyla; P<0.05, P<0.01, p<0.05, P<0.05, P<0.01, p<0.05) (şekil 7).





**Şekil-7: S-100B protein değerleri (ort±SS)**

**Grup içi karşılaştırmada \* p<0.05 \*\* p<0.01**

(Dönemler OÖ: Operasyondan 24 saat önce, İÖ: Anestezi indüksiyonundan önce, İG: İntrakranial girişim sırasında, AO: Ayılma odasında, P3: Operasyon sonrası 3. saat, P6: Operasyon sonrası 6. saat, P12: Operasyon sonrası 12. saat, P24: Operasyon sonrası 24. saat, P48: Operasyon sonrası 48. saat)

Gruplar arası karşılaştırmada her iki grupta da S-100B protein ölçüm ortalamalarında anlamlı fark saptanmadı.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Intrakranial tümör cerrahisinde, anestezi yaklaşımı belli amaçlar içermektedir. Operasyon sırasında beyin iskemiden korunmasının sağlanması, SPB'nin korunması için yeterli hemodinaminin sağlanması, beyin oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengenin korunmasıdır. SPB 50-150 mmHg arasında iken SKA'nı sabit tutmaya çalışan serebral otoregülasyon mekanizması, arteriyel basınçtaki ani değişikliklere karşı beyini korumaktadır (38,39). Bu nedenle kullanılan anestezi ajanlarının serebral otoregülasyon üzerine etkisi önemli hale gelmektedir.

Volatil anestezi ajanlarının beyin damarlarına etkisi, SMH'deki düşüşle birlikte, indirek vazokonstriksiyon ile doza bağımlı vazodilatasyon arasındaki dengeye bağlıdır (40). Uyanık veya anestezi derinliği yüzeysel olan hastalarda SMH yüksektir ve SMH'deki düşüş, SKA'da düşüşe yol açar. SMH düşük devam ederse, bir süre sonra SKA'da direk vazodilatasyonla artış meydana gelir. Ancak volatil anestezi ajanlarının düşük konsantrasyonlarında, akım-metabolizma düzeni korunur ve etkisi SKA'da meydana gelen azalmaz. Yüksek konsantrasyonda ise serebral otoregülasyonun kaybı ile SKA artışı görülür (9). Sevofluranın direk vazodilatatör etkisinin isofluranın %20'si olduğu kabul edilmektedir (6,14). 1,5 MAC sevofluran anestezi boyunca serebral vazomotor düzey korunmakta ve OAB değişikliklerine cevap verebilmektedir (9). Isofluranda ise vazodilatasyondan dolayı korunma daha az olmaktadır (9). Summors ve ark. (9)'ü nöroşirurji girişimi uygulanan 16 hastada 1,5 MAC değerinde sevofluran veya isofluran anestezi sırasında serebral otoregülasyonu araştırdıkları çalışmalarında. 1,5 MAC sevofluran anesteziinde, isofluran anesteziine göre serebral otoregülasyonun daha iyi korunduğunu saptamışlar, bu nedenle de daha iyi bir nöroanestezi ajanı olabileceği sonucuna varmışlardır (9).

Manohar ve ark. (18,19)' ı domuzlarda SKA' nda sevofluranın etkisini araştırmışlardır. Serebral ve beyin sapı kan akımının, uyanık durum ile karşılaştırıldığında 1,0-1,5 MAC sevofluran ile belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir. Fakat Scheller ve ark. (16) 1,0 MAC sevofluranın SKA' da belirgin değişiklik yapmadığı ancak SMH' nı azalttığını bulmuşlardır. Ayrıca köpeklerde 2,14 MAC sevofluranın SKA ve SMH' nı etkilemediğini fakat sevofluran konsantrasyonu 0,5' den 2,14 MAC' a çıkarıldığı zaman %30 oranında azalttığını bildirmişlerdir (16).

Kitaguchi ve ark. (41) iskemik serebrovasküler hastalığı olan olgularda sevofluranın SKA ve SMH üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında sevofluranın iskemik serebrovasküler hastalığı olanlarda, serebral otoreğülasyonu bozmadığını göstermişlerdir. Scheller ve ark. (17) tavşanlar üzerinde yaptığı diğer bir çalışmada da isofluran ile aynı şekilde sevofluranın da SKA ve SMH' nı azalttığı göstermişlerdir (17). Bu nedenle sevofluranın özellikle serebral otoreğülasyona etkisi, nöroşirurji hastalarında kullanımını uygun hale getirmektedir (41).

Volatil anestezi ajanlarının doza bağlı olarak serebral kan akımında artma yaptığı gösterilmiştir (40,42,43). Bu artışın derecesi, ajanların vazodilatatör etkisi, SKA ve SMH' na bağlı sekonder vazokontrüksiyon arasındaki ilişkiye bağlıdır(40,42,43). Sevofluran kardiyovasküler ve serebrovasküler etkileri açısından isofluran ile benzerlik göstermektedir(11,16,17,44). Matta ve ark. (45) sevofluran ve isofluranın transkraniyal dopler ultrasonografi ile direk serebral vazodilatatör etkilerini araştırmışlar ve diğer volatil anestezi ajanlara benzer şekilde, sevofluranın da doza bağlı olarak serebral vazodilatatör etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte, bu etki eşit konsantrasyondaki isofluran için bildirilenden daha azdır. Bu nedenle sevofluranın sahip olduğu serebral hemodinamik özelliklerin nöroanestezide kullanılmasını cazip hale getirdiği belirtilmektedir. Sevofluranın bu zayıf, vazodilatatör etkisi sevofluran anestezisi sırasında perfüzyon basıncındaki değişikliklere cevap olarak

neden serebral vaskülaritenin stabil kaldığını açıklamaya yardımcı olabilir, fakat bu durum eş konsantrasyonda isofluran anestezisinde daha fazla serebral vazodilatasyon nedeniyle bozulmaktadır (14,46).

Sevofluranın serebral vazodilatasyon etkisi eş konsantrasyonda isoflurana göre daha azdır (14,46). Ayrıca bu zayıf vazodilatasyon etkisinden dolayı sevofluranın, İKB' da belirgin artışa neden olması olasılığı oldukça düşüktür. Bu özellik Nöroşirurji anestezisinde kullanılan ajanlar için tercih edilen bir özelliktir (45). Bu hipotez 0,5-1,0 ve 1,5 MAC sevofluran anestezisi sırasında İKB' da artma olmadığını rapor eden çalışma ile desteklenmektedir (47). Werner ve ark. (21) ise yaptıkları çalışmalarında sevofluranın serebral ve sistemik vazodilatatör olduğunu belirtmişler, bu nedenle arteriyel basıncı düşürerek ve İKB' ı arttırarak SPB' nı azalttığını bildirmişlerdir. Bu nedenle farklı olarak, sevofluran intrakranial kitle lezyonları olan ve kraniospinal kompliyansı azalan hastalarda kullanımı bu araştırmacılar tarafından önerilmemektedir.

Serebral iskemi sonrası anesteziklere bağlı değişikliklerin nasıl meydana geldiği açık değildir. Werner ve ark. (21)' nin yaptıkları çalışmada kobaylarda orta serebral arter oklüzyonu ile 30 dakikalık serebral iskemi sağlamışlardır. Serebral iskemide sevofluran anestezisi ile azot protoksit/fentanil anestezisini karşılaştırmışlar ve sevofluran ile sonucun daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

Serebral iskemi sırasında meydana gelen olaylar zinciri, nöronal ölüm ile sonuçlanır. Bunlardan en erken görüleni eksitotoksik nörotransmitterlerin salınımıdır (48). Transmitterlerin salınımının azaltılması nöron koruyucu etki gösteren ilaçların mekanizmasını oluşturmaktadır (48). Toner ve ark. (48)' nin yaptığı çalışmada sevofluranın dopamin, glutamat ve aspartat gibi nörotransmitterlerin salınımına etkisini incelemişler ve sevofluranın ortalama 1,7 MAC konsantrasyonlarda uygulandığında, nörotoksik transmitter salınımını azalttığını ve bu şekilde nöroprotektif etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Takahashi ve ark. (49)' nın yaptıkları çalışmaya göre sevofluran İKB' ı etkilememektedir ve enfluran ve halotana göre nöroanestezi için daha uygun bir ajandır. Scheller ve ark. (17) tavşanlarda yaptıkları çalışmalarında sevofluranın SKA, SMH ve EEG üzerine etkilerini isofluran ile benzer olduğunu bulmuşlardır. Bickler ve ark. (50)' nın çalışmalarında isofluranın klinik konsantrasyonunun glutamat reseptörlerini direk bloke ettiğini bildirmişlerdir. İsofluranın glutamat reseptör aktivitesini azaltarak serebral koruyucu özelliğe sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Scheller ve ark. (16)' ı köpeklerde sevofluranın serebral etkilerini enfluran ve isofluran ile karşılaştırmışlardır. Sevofluran ve isofluranın artan konsantrasyonlarının etkilerini (0,5-1,5 ve 2,15 MAC) arter basıncı, kardiyak debi, KAH, SKA, SMH' ni "venöz outflow tekniği" ile ölçerek gözlemlemişlerdir. Sevofluranın isoflurana benzer şekilde SKA' da minimal etkilere sahip olduğunu ve 2,15 MAC değerinde SMH' ni düşürdüğü, hem sevofluranın hem de isofluranın doza bağlı olarak arter basıncını düşürdüğünü, fakat her ikisinde belirgin olarak kardiyak debide değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir.

Hettrick ve ark. (51)' nın hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada sevofluran ve isofluranın benzer şekilde KAH, OAB ve sol ventrikül sistolik basıncını azalttığını saptamışlardır. Moffitt ve ark. (52)' nın koroner arter "bypass" cerrahisi geçirecek hastalarda yaptıkları çalışmalarında isofluranın entübasyondan sonra KAH' da artış yaptığını bulmuşlardır. Thomson ve ark. (53)' nın yaptıkları çalışmada 35-85 yaşları arasında elektif koroner arter "bypass" cerrahisi geçirecek 41 hastada desfluran ve isofluranın hemodinamik etkileri karşılaştırmışlar ve KAH' nın her iki grupta entübasyondan sonra arttığını saptamışlardır. SAB ve OAB, her iki grupta indüksiyondan sonra düşük seyrederken isofluran grubunda entübasyondan sonra yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda, KAH' da her iki grupta da entübasyon sonrasında düşüş meydana geldi. İsofluran grubundaki azalma

istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı. Bu farklılığın, indüksiyondan önce uygulanan midazolam ( $0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ve lidokain ( $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) nedeniyle entübasyon sırasında meydana gelen sempatik aktivitenin baskılanması sonucunda meydana geldiği düşünülürdü. Benzer şekilde her iki grupta entübasyon sonrasında SAB' da, Thomson ve ark. (53)' nın verilerinden farklı olarak azalma görüldü ve operasyon süresince azalma devam etti. DAB' da entübasyon sonrası dönemde isofluran grubunda azalma görülürken sevofluran grubunda ise yükseliş görüldü. Sonraki dönemlerde ise DAB ve OAB her iki grupta da benzer şekilde düşük seyretti.

Çalışmamızda SVB' da grup içinde ve gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Operasyon süresince uygulanan sıvı tedavi protokolümüzün SVB' in bu şekilde stabil olarak seyretmesinde etkili olduğu kanısına varıldı.

İsofluran ve sevofluranın intrakranial patolojisi olan hastalarda İKB' ı artırma potansiyeli mevcuttur (54). Bu etki yüksek konsantrasyonda uygulandığında, ilacın serebral vazodilatasyon yapmasından kaynaklanmaktadır. Fakat hiperventilasyon uygulanması ile sağlanan hipokarbi ile İKB' daki bu istenmeyen artışın engellenebildiği gösterilmiştir (54). Takahashi ve ark. (49) yaptıkları çalışmada sevofluranın hiperventilasyon yapılan köpeklerde İKB' a olan etkisini incelemişler ve sevofluran anestezisi sırasında İKB' ın hiperventilasyon yapıldığında stabil kaldığını saptamışlardır. Bizde çalışmamızda kullandığımız volatil anestezi ajanlarının İKB' ı etkilememesi için  $\text{EtCO}_2$ ' i 28-32 seviyelerinde tutmaya çalıştık. Bu nedenle her iki grupta da entübasyon sonrası dönemden itibaren  $\text{EtCO}_2$  değerleri başlangıca göre düşük seyretti.

Martens ve ark. (55)' ı global serebral iskemi sonrası bilincin geri kazanılmasında serum S-100B ve NSE' nin rolünü araştırmışlardır. Serum S-100B' nin bağımsız biyokimyasal belirteç olarak beyin hasarı sonrası oluşan

akut global serebral iskemi hakkında bilgi verebileceğini, serum S-100B' nin sonuçlarının geçerli ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.

Global serebral iskeminin bir sonucu olarak beyinden sitozolik enzimlerin salınması, yaygın nöron hasarını gösterir ve aynı zamanda serum ve BOS' da artmış seviyelerde bulunur (55). Akut olaydan sonra S-100B, serumda 24 saate kadar, BOS' da ise 48 saate kadar bulunur (55). Beyin hasarından sonra ilk örnekten alınan S-100B ile santral sinir sistemi (SSS)' nin parankimal yıkımının volümetrik ölçümleri arasında da korelasyon vardır (56,57). Bu yüzden S-100B konsantrasyonları hasar-zaman ilişkisi içinde yorumlanmalıdır (56).

Rasmussen ve ark. (58)' ı koroner arter bypass sonrası NSE ve S-100B protein kan seviyelerinin kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkisini araştırmışlardır. Serum S-100B protein seviyesi bütün hastalarda 24 saat sonra artmıştır. Bu artış SPB süresi ile ilişkili olarak bulunmuştur. Fakat sonuçların kognitif fonksiyon bozukluğu ölçümleri ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. 24 saat sonraki ortalama S-100 protein artışı, hastaneden taburcu sırasında kognitif disfonksiyonu bulunan hastalarda  $0,03 \mu\text{g.lt}^{-1}$  den düşük saptanmıştır. Missler ve ark. (59)' ı akut iskemik felçte prognoz ve iskemi hacminin belirleyicisi olarak S-100B protein ve NSE konsantrasyonlarını araştırmışlardır. Akut iskemik felç sırasında kanda S-100 protein konsantrasyonunun, iskemi ölçüsü ve uzun dönem klinik sonucun yararlı bir belirteci olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle iskemik hasarın genişliğini belirlemek için S-100B protein kan seviyelerinin seri olarak ölçülmesinin yararlı olduğunu bildirmişlerdir.

De Vries ve ark. (60)' ı 91 nöroşirurji hastasında, BOS ve serumda S-100B protein, miyelin basic protein, laktat ve albumin' in operasyon sırasında ki değerlerini araştırmışlardır. Yazarların amaçlarının meydana gelen hücre hasarını ortaya koymak ve böylece cerrahiden önce mevcut olanları belirlemek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak sisternadan BOS örneklerinin

alınması zor olduğu için operasyon sonrası ardışık seri örnekler alamamışlar ve S-100B proteinin serum konsantrasyonunun artışını hastaların yarısında gözlemlemişlerdir (60). S-100B' nin SSS' deki glial hücrelerden periferik kana geçişinde iki yol ileri sürülmüştür. Birincisi SSS' ni drene eden venlerden BOS' un emilimidir. İkinci yol ise direk olarak ekstrasellüler alandan lokal kapillere doğru geçiştir(60). De vries ve ark. (60) çalışmalarında sisternal ve serum S-100B değerleri arasındaki ilişkinin yokluğu nedeniyle ikinci yolun ana giriş olduğunu ileri sürmüşlerdir. Böylece serum S-100B' nin artan konsantrasyonlarının, kan-beyin bariyerinin fonksiyon bozukluğunu gösterdiğini öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda S-100B protein değerlerinde ilk anlamlı artma, nöron hasarına bağlı olarak intrakranial girişim sırasında meydana geldi. Operasyon sonrası ardışık olarak alınan kan örneklerinde S-100B değerleri isofluran grubunda sevofluran grubuna göre daha yüksek seyretmesine rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Operasyon sonrası 48. saatte alınan değerlerde ise isofluran grubunda anlamlı yükseklik devam ederken sevofluran grubundaki yüksek değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sevofluran grubunda isofluran grubuna göre değerlerin daha düşük seyretmesi nedeniyle, sevofluranın serebral iskemide koruyucu etkisinin daha fazla olabileceği kanısına varıldı.

Başarılı ve komplike olmayan tümör cerrahisine rağmen, eğer hastalarda önlenemeyen beyin ödemi gelişirse operasyondan sonra herhangi bir klinik iyileşme göstermezler (61). Bu hastalarda ciddi ödem beyin yapılarını geri dönüşümsüz olarak hasarlayabilir ve sadece ödem S-100B protein artışından sorumlu olabilir (60,61). Raabe ve ark. (33)' ı ciddi kafa travmasında serum S-100B protein düzeyini araştırdıkları çalışmalarında. S-100B proteinin primer beyin hasarını genişliği ve sekonder beyin hasarının süresi ve ciddiyetini göstermede değerli olduğunu saptamışlardır. Yazarlar artan ve sebat eden yüksek değerlerin tedaviye rağmen hasarın devam ettiğinin bir göstergesi olduğunu da belirtmişlerdir.



Çalışmamızda operasyon sonrasında S-100B protein değerlerinin beklenenin aksine düşmemesinin nedeni olarak De Vries ve ark. (60)' nın da belirttiği gibi, operasyon sonrasında retraksiyona bağlı gelişen beyin ödemi sebebiyle olabileceğini düşündük. Ayrıca eğer intrakranial kitle büyükse veya operasyon sırasında hipotansiyona neden olacak miktarda kanama olması da S-100B protein artışından sorumlu olabilir.

Sonuç olarak, intrakranial kitle cerrahisi sırasında nöroanestezide tercih edilen volatil anestezik ajanlardan isofluranın yanı sıra sevofluranın da serebral iskemi üzerine benzer etkiler meydana getirdiğini ve isoflurana alternatif olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- 1- Morgan GE. Neurophysiology and anesthesia, Third edition, Clinical Anesthesiology. Lange Medical Book, New York: 2002;25:552-82
- 2- Ateş Y. Beynin korunması. In: Keçik Y, Ünal N. 1. baskı, Nöroanestezi. Atlas yayıncılık, Ankara: 2000;5:119-39
- 3- Tanrıverdi B. Serebral metabolizma, serebral kan akımı ve anesteziğin etkisi. In: Keçik Y, Ünal N. 1. baskı, Nöroanestezi. Atlas yayıncılık, Ankara: 2000;1-41
- 4- Ornstein E, Young WL, Fleisher LH, Ostapkowich N. Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. Anesthesiology 1993;79:498-502
- 5- Todd MM, Wu B, Warner DS, Maktabi M. The dose related effects of nitric oxide synthetase inhibition on cerebral blood flow during isoflurane and pentobarbital anesthesia. Anesthesiology 1994;80:1128-34
- 6- Heath KJ, Gupta S, Matta BF. The effects of sevoflurane on cerebral hemodynamics during propofol anesthesia. Anesth Analg 1997;85:1284-7
- 7- Milde LN. cerebral protection In: Cucchiara RF, Black S, Mchenfelder JD(eds). Clinical Neuroanesthesia New York, Churchill Livingstone 1998;177-228
- 8- Boughman VL, Hoffman WE, Thomas C, et al. Comparison of methohexial on isoflurane on neurologic outcome and histopathology following incomplete ischemia in rats. Anesthesiology 1990;72:85-94

- 9- Summors AC, Gupta AK, Matta BF. Dynamic cerebral autoregulation during sevoflurane anesthesia: a comparison with isoflurane. *Anesth Analg* 1999;88:341-5
- 10- Lenz C, Rebel A, Van Ackern K, Kuschinsky W, Waschke KF. Local cerebral blood flow local cerebral glucose utilization and flow metabolism coupling during sevoflurane versus isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 1998;89:1480-8
- 11- Patel SS, Goa KL. Sevoflurane, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anesthesia. *Drugs* 1996;51:658-700
- 12- Smith I, Nonhatson M, White PF. Sevoflurane-a long- awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth* 1996;76:435-45
- 13- Bundgaard H, Von Oettingen G, Larsen KM et al. Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism-a dose- response study in patients subjected to craniotomy for cerebral tumors. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:621-7
- 14- Gupta S, Heath K, Matta BF. Effect of incremental doses of sevoflurane on cerebral pressure autoregulation in humans. *Br J Anaesth* 1997;79:469-72
- 15- Kazama T, Ikeda K. comparison of MAC and the rate of rise alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 1988;65:435-7
- 16- Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, Zornow MH. Cerebral effects of sevoflurane in dog: Comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth* 1990;65:388-92

- 17- Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 1988;68:548-51
- 18- Manohar M, Parks CM. Porcine systemic and regional organ blood flow during 1,0 and 1,5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with %50 nitrous oxide. *J Pharmacol Exp* 1984;231:640-8
- 19- Manohar M. Regional brain blood flow and cerebral cortical O<sub>2</sub> consumption sevoflurane anesthesia in healthy isocapnic swine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8:1268-75
- 20- Warner DS, McFarlane C, Todd MM, Ludwig P, McAllister AM. Sevoflurane and halothane reduce focal ischemic brain damage in the rat. Possible influence on thermoregulation. *Anesthesiology* 1993;79:985-92
- 21- Werner C, Müllenberg O, Kochs E, Schulte J. Sevoflurane improves neurological outcome after incomplete cerebral ischemia in rats. *Br J Anaesth* 1995;75:756-60
- 22- Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR et al. Early biomarkers of stroke. *Clinical Chemistry* 2003;49:1733-9
- 23- Bakey RA, Word AAJ. Enzymatic changes in serum and cerebrospinal fluid in neurological injury. *J Neurosurg* 1983;58:27-37
- 24- Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:120-6

- 25- Stefansson K, Wolman R, Jerkovic M. S100 protein in tissue tumors derived from Schwann cells and melanocytes. *Pathol* 1992;106:261-8
- 26- Kimura S, Kato K, Semba R, Isobe T. Regional distribution of S-100a<sub>0</sub> ( $\alpha\alpha$ ), S-100a ( $\alpha\beta$ ) and S-100b ( $\beta\beta$ ) in the bovine central nervous tissue determined with a sensitive enzyme immunoassay system. *Neurochem* 1984;6:513-8
- 27- Isobe T, Ishioka N, Okuyama T. Structural relation of two S-100 proteins in bovine brain; subunit composition of S-100a protein. *Eur J Biochem* 1981;115:469-74
- 28- Isobe T, Takahashi K, Okuyama T. S-100a<sub>0</sub> ( $\alpha\alpha$ ) protein is present in neurons of the central and peripheral nervous system. *J Neurochem* 1984;43:1494-6
- 29- Semba R, Kato K, Isobe T, Kashiwamata S. Purification of S-100a<sub>0</sub> protein from rat kidney. *Brain Res* 1987;401:9-13
- 30- Kato K, Kimura S. S-100a<sub>0</sub> ( $\alpha\alpha$ ) protein is mainly located in the heart and striated muscles. *Biochim Biophys Acta* 1985;842:146-50
- 31- Donato R. Functional roles of S-100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta* 1999;1450:191-231
- 32- Usui A, Kato K, Abe T, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E. S-100a<sub>0</sub> protein in blood and urine during open-heart surgery. *Clin Chem* 1989;35:1942-4
- 33- Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein severe head injury. *Neurosurgery* 1999;45:477-83

- 34- Hermann M, Ebert AD, Galazky I et al. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery; role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000;31:645-50
- 35- Ingebrigten T, Waterloo K, Jacobsen EA et al. Traumatic brain damage in minor head injury; relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery* 1999;45:468-75
- 36- Jonsson H, Johnson P, Alling C, et al. Significance of serum S-100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thoracic Surg.* 1998;65:1639-44
- 37- Hachimi-Idrissi S, Vander Auwera M, Schiettecatte J, Ebinger G, Michotte Y, Huggens L. S-100 protein as early predictor of regaining consciousness after out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002;53:251-7
- 38- Mc Dовall DG. Drugs and cerebral autoregulation. *Eur J Clin Invest* 1982;12:377-8
- 39- Strandgeard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984;15:413-6
- 40- Drummond JC, Todd MM, Scheller MS, Shopin HM. A comparison of the direct cerebral vasodilating potencies of halothane and isoflurane in the New Zealand white rabbit. *Anesthesiology* 1986;65:462-7
- 41- Kaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Hagashi Y. Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology* 1993;79:704-9

- 42- Matta BF, Mayberg TS, Lam AM. Direct cerebrovasodilatory effects of halothane, isoflurane and desflurane during propofol-induced isoelectric electroencephalogram in humans. *Anesthesiology* 1995;83:980-5
- 43- Hansen TD, Warner DS, Todd MM, Vust LJ. The role of cerebral metabolism in determining the local cerebral blood flow effects of volatile anesthetics: Evidence for persistent flow-metabolism coupling. *J cereb Blood Flow Metab* 1989;9:323-8
- 44- Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg* 1995;81:11-22
- 45- Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 1999;91:677-80
- 46- Cho S, Fujigaki T, Uchiyama Y, Fususaki M, Shibata O, Sumikawa K. Effects of sevoflurane with and without nitrous oxide on human cerebral circulation. *Anesthesiology* 1996;85:755-60
- 47- 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
- 48- Toner CC, Connelly K, Whelpton R et al. Effects of sevoflurane on dopamine, glutamate and aspartate release in an in vitro model of cerebral ischemia. *Br J Anaesth* 2001;86:550-4
- 49- Takahashi H, Murata K, Ikeda K. Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dog. *Br J Anaesth* 1993;71:551-5

- 50- Bickler PE, Buck LT, Hansen BM. Effects of isoflurane and hypothermia on glutamate receptor-mediated calcium influx in brain slices. *Anesthesiology* 1994;81:1461-9
- 51- Hettrick DA, Pagel PS, Wartier DC. Desflurane, sevoflurane and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Anesthesiology* 1996;85:403-413
- 52- Moffitt EA, Barker RA, Glenn JJ. Myocardial metabolism and hemodynamic responses with isoflurane anesthesia for coronary arterial surgery. *Anesth Analg* 1986;65:53-61
- 53- Thomson IR, Bowening JB, Hudson RJ, Frais MA, Rosenbloom M. A comparison of desflurane and isoflurane in patients undergoing coronary arterial surgery. *Anesthesiology* 1991;75:776-81
- 54- Cucchiara RF, Black S, Michenfelder JD. Cerebral blood flow and metabolism. Second edition *Clinical Neuroanesthesia* Churchill Livingstone inc, New York: 1998;1:1-35
- 55- Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and Neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998;29:2363-6
- 56- Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999;30:1190-1195
- 57- Metinko AP, Kunkel SL, Standiford TJ et al. Anoxia-hyperoxia induces monocyte-derived interleukin-8. *J Clin Invest* 1992;90:791-8



58-Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller T. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary arterial bypass? *Acta Anaesth Scand* 1999;43:495-500

59- Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:1956-66

60- De Vries J, Thijssen WAMH, Snels SEA, Peer NGM, Lamers KJB. Intraoperative values of S-100 protein, myelin basic protein, lactate and albumin in the CSF and serum of neurosurgical patients. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:671-4

61- De Vries J, Wakhloo AK. Cerebral oedema associated with WHO-I, WHO-II and WHO-III meningiomas: Correlation of clinical, computed tomographic, operative and histological findings. *Acta Neurochir* 1993;125:35-40

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniđi' nde görev yaptığım süre içinde her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocalarıma, her zaman desteği ve yardımlarını gördüğüm, tez danışmanım Prof. Dr. Gülsen KORFALI' ya ve tez çalışmam sırasında yardımlarından dolayı, Prof. Dr. İ. Hakkı ULUS, Doç. Dr. Hülya BİLGİN ve Dr. Vuslat MUSLU BAYRAK' a teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman desteğini hissettiğim aileme, yardım ve katkılarından dolayı eşim Uzm. Dr. Ayça SAYAN' a teşekkür ederim.