

İZOFLURAN, SEVOFLURAN VE DESFLURAN ANESTEZİSİNİN DERLENME HIZI VE MALİYET ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(Comparison the Effects of Isoflurane, Sevoflurane and Desflurane on the Recovery Rate
and their Cost Effectiveness)

Nurdan Aydın*, Yeliz Cengiz**, Emel Koçer Gür*, Nedret Ergüven***, Ecder Özenç****

Özet

Çalışmamızda izofluran, sevofluran ve desfluranın derlenme hızı ve maliyet üzerine etkilerini karşılaştırdık.

Histerektomi operasyonu planlanan ASA I -II grubuna dahil 60 hasta rasgele üç gruba ayrıldı. Ameliyathaneye alınan tüm hastalara anestezi induksiyonu için i.v. 1,5-2µg/kg fentanil, 2-3mg/kg propofol ve kas gevşemesi için 0,6mg/kg rokuronyum yapılarak hastalar orotrakeal entübe edildi. Anestezi idamesinde %50 O₂ + %50 N₂O ve 1. gruba %1-1,5 izofluran, 2.gruba %1-3 sevofluran, 3.gruba %4-6 desfluran kullanıldı. Her üç grupta da hastaların ekstübasyon, göz açma, oryantasyon, Aldrete skoru ve derlenme dönemindeki yan etkiler değerlendirildi ve kaydedildi. Ekstübasyon öncesi, ekstübasyondan 1-5-10 dakika sonra OAB, KAH'ları kaydedildi. Operasyon sonrası kullanılan inhalasyon ajanı miktarı mililitre olarak kaydedildi. Bu ilaçlara ait dakika başına tüketilen ortalama ilaç maliyetleri karşılaştırıldı.

Gruplar arasında ekstübasyon sonrasında OAB, KAH'ları bakımından anlamlı bir fark bulunmadı. Desfluran grubunda ajan kesilmesi - ekstübasyon arası süre, göz açma süresi, oryantasyon zamanı ve Aldrete skoru değerleri izofluran ve sevofluran gruplarına göre anlamlı derecede daha erken bulundu.

Desfluran grubunda dakika başına ilaç maliyeti daha düşük bulundu. İzofluran grubunda ise ilaç tüketimi en düşük bulundu.

Sonuç olarak desfluranın histerektomi operasyonlarında derlenmenin hızlı olması ve maliyetinin daha pahalı olmaması nedeniyle izofluran ve sevoflurana alternatif bir inhalasyon anestetigi olarak kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: İzofluran, sevofluran, desfluran, derlenme hızı, maliyet.

Summary

In this study we compared the effects of isoflurane, sevoflurane and desflurane on the recovery rate and their cost effectiveness.

60 patients (ASAI -II categories), prepared for hysterectomy operations were randomly allocated into three groups. All patients, receiving 1,5-2µg/kg fentanyl, 2-3mg/kg propofol i.v. for the induction of anaesthesia and receiving 0,6mg/kg rocuronium for the muscle relaxation, were intubated orotracheal. For the maintainance of anaesthesia all patients received %50 O₂ + %50 N₂O and group I received %1-1,5 isoflurane, group II received %1-3 sevoflurane,

group III received %4-6 desflurane. For all three groups, extubation, eye-opening and orientation time, Aldrete score and the side effects on the recovery time were detected and recorded. Before extubation, 1, 5, 10 minutes after extubation MAP, HR were recorded. After the operation the amount of inhaled anaesthetics utilized for all patients were recorded as milliliters. We compared the mean costs of inhaled anaesthetics utilized per minute. There were no significant differences between all three groups in haemodynamic values (MAP, HR) after the extubation. In desflurane group cessation of the agent-extubation time, eye-opening time, orientation time and Aldrete scores were shorter than the isoflurane and sevoflurane groups. We found that the anaesthetic cost per minute in desflurane group were lower and in isoflurane group the amount of anaesthetic utilized were at least.

In conclusion, we decided that because of shorter recovery time and being not expensive, desflurane can be used for histerectomy operations as an alternative anaesthetic inhalation to izoflurane and sevoflurane.

Key words: Isoflurane, sevoflurane, desflurane, recovery rate, cost effectiveness

* Uz.Dr., Haseki Eđ. ve Arř. Hastanesi II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kln.

** Uz.Dr., Sultanbeyli Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji Kln.

*** Uz.Dr., Haseki Eđ. ve Arř. Hastanesi II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kln., řef Muavini

**** Uz.Dr., Haseki Eđ. ve Arř. Hastanesi II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kln., řef

GİRİŞ

İdeal bir inhalasyon anesteziğinden beklenen; kimyasal saflık ve stabilite, vücutta metabolize olmama, organa spesifik toksik etki taşımama, hızlı indüksiyon ve eliminasyon sağlayacak olan düşük kan/gaz çözünürlüğü, yanıcı olmama (hava, O₂ veya N₂O içinde), uzun vadede çalışanlar üzerinde olumsuz etkilerin olmaması, hoş kokulu ve nonirritan olma, vital fonksiyonlara minimal etki, analjezik etki, santral sinir sisteminde kısa sürede kalkan etki, uygun fiyat gibi özelliklerin hepsini birden taşımasıdır (1).

Bu özellikler göz önüne alındığında halen ideal bir inhalasyon anesteziğine ulaşamadığı görülmektedir.

Bizim bu çalışmada amacımız histerektomi operasyonu geçirecek hastalarda izofluran, sevofluran ve desfluranın derlenme dönemi özellikleri ve maliyet üzerine etkilerini karşılaştırarak incelemektir.

MATERYEL ve METOD

Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniğine başvuran histerektomi operasyonu planlanan ASA I-II grubundan 40-60 yaşları arasında 60 kadın hasta dahil edildi.

Kardiyak problemi ve hipertansiyonu olan hastalar, karaciğer ve böbrek hasarı olan hastalar, malign hipertermi öyküsü olan hastalar, halojenli ilaçlara veya propofole karşı bilinen veya şüphe edilen duyarlılık anamnezi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar rasgele üç gruba ayrıldı; I. Grup: İzofluran grubu (n=20), II. Grup: Sevofluran grubu (n=20), III. Grup: Desfluran grubu (n=20).

Premedikasyon uygulanmadan ameliyathaneye alınan hastalar noninvaziv monitörize edildi. Hastalara 1.5-2 µg/kg fentanil, 2-3 mg/kg propofol ile intravenöz indüksiyon yapıldı ve 0.6 mg/kg rokuronyum kullanılarak kas gevşemesi sağlandıktan sonra uygun çaplı bir tüple orotrakeal entübe edildiler. Entübasyonu takiben anestezi idamesinde %50 O₂ + %50 N₂O ve peroperatif sistolik arter basıncını $\pm$ %20 sınırlarında tutacak şekilde I.gruba %1-1.5 izofluran, II.gruba %1-3 sevofluran, III.gruba %4-6 desfluran kullanıldı. Gereğinde 0.5 µg/kg fentanil ve 0.2 mg/kg rokuronyum uygulandı.

Operasyon bitiminde protokolümüz gereği tüm hastalar 20 µg/kg atropin ve 40 µg/kg neostigmin ile dekürrize edildi.

Operasyon sonunda inhalasyon anesteziği kesildikten sonra tüm hastaların ekstübasyon sonrası 1., 5., 10. dakikalarda derlenme dönemi özellikleri Aldrete Kroulik'in anestezi sonrası derlenme-değerlendirme sistemi ile değerlendirildi (2).

Volatil ajanı kesme - ekstübasyon arası süre; ekstübasyon zamanı olarak,

Volatil ajanı kesme - göz açma arası süre; göz açma zamanı olarak,

Burası neresi? Doğum tarihin ne? gibi sorulara cevap verme zamanı; oryantasyon zamanı olarak kaydedildi.

Her bir klinik bulgu için verilen puanların toplamı hastanın o zamanki derlenme hızı ve kalitesini göstermektedir. 10 puan tam derlenme olarak kabul edildi. Ne kadar kısa zamanda 10 puana ulaşırsa o kadar hızlı ve kaliteli bir derlenme sağlanmış olmaktadır (2).

Yan etkiler için bulantı-kusma, ağrı, ajitasyon, titreme olup olmadığı kaydedildi.

Operasyon sonrası anestezide kullanılan inhalasyon ajanı miktarı mililitre olarak kaydedildi. Bu ilaçlara ait (Eylül 2003 fiyatları) dakika başına tüketilen ortalama ilaç maliyetleri karşılaştırıldı.

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ANOVA-Tukey HSD ve Kruskal Wallis testleri, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. ($p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.).

BULGULAR

Gruplar arasında yaş, kilo, boy ve operasyon süresi (tablo 1) bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 1. Demografik özellikler ve operasyon süreleri

	Üzofloran (n=20)	Sevofloran (n=20)	Desfloran (n=20)
Yaş (yıl)	45.2±7.1	48.6±8.6	45.3±8.3
Ağırlık (kg)	69.3±12.9	72.7±22.1	68.1±8.8
Boy (cm)	162.2±4.2	158.8±6.6	160.7±3.1
Operasyon süresi (dk)	127.1±22.3	114.3±14.4	119.6±17.1

ort±SD

Desfluran grubunda ekstübasyon zamanı, göz açma süresi, oryantasyon zamanı ve Aldrete skoru değerleri (tablo 2) izofluran ve sevofluran gruplarına göre anlamlı derecede daha erken idi ($p < 0.001$). Gruplar arasında ekstübasyon öncesi ve sonrasında ortalama arter basınç ortalamaları bakımından (tablo 3) anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 2. Derlenme dönemi özellikleri

	Üzofloran	Sevofloran	Desfloran
Ekstübasyon süresi	9.23±2.7	8.1±2.7	4.7±2.2*
Göz açılma süresi	11.4±2.9	11.4±4.3	6.4±2.5*
Oryantasyon zamanı	13.4±2.9	13.4±3.9	8.2±2.6*
Aldrete skoru 10 olma süresi	15.5±3.2	16.3±3.6	10.3±3.1*

ort±SD

* $p < 0.001$ diğer iki gruba göre

Tablo 3. Ortalama arter basımları (mmHg)

	Üzofloran	Sevofloran	Desfloran
E.....	104.9±12.7	98.6±14.1	106.4±17.2
E.S. 1. dk.	102.7±16.8	102.1±12.1	103.8±6.4
E.S. 5. dk.	96.1±11.5	100.9±17.3	96.9±11.4
E.S. 10. dk	99.7±9.8	98.4±12.3	98.1±16.1

ort±SD; E.....(entübyasyon öncesi), E.S. (ekstübyasyon sonrası)

Gruplar arasında ekstübyasyon öncesi ve sonrasında kalp atım hızları (tablo 4) bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4. Kalp atım hızı (dakika atım)

	Üzofloran	Sevofloran	Desfloran
E.....	81.1±12.8	79.6±16.2	84.5±12.9
E.S. 1. dk.	77.6±12.7	84.6±19.1	88.2±13.7
E.S. 5. dk.	73.4±11.6	77.8±16.1	82.8±13.7
E.S. 10. dk	74.7±9.2	76.8±12.1	81.2±10.9

ort±SD; E.....(entübyasyon öncesi), E.S. (ekstübyasyon sonrası)

Gruplar arasında derlenme döneminde görülen yan etkiler (tablo 5) bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 5. Derlenme döneminde görülen yan etkiler

	Üzofloran (n)	Sevofloran (n)	Desfloran (n)
Ağrı	5	8	8
Bulantı	6	3	6
Titreme	5	9	8
Ajitasyon	0	3	2

Kullanılan inhalasyon ajanlarının eylül 2003 tarihindeki fiyatları: İzofluranın 100ml'si 78.335.000 TL., sevofluranın 250ml'si 250.167.000 TL., desfluranın 240ml'si 121.485.000 TL. idi. Kullanılan desfluran miktarı fazla olmakla birlikte birim fiyatı sevoflurandan daha düşük olduğundan dakika başına ilaç maliyeti daha düşük bulunmuştur. İzofluran grubunda ise ilaç tüketimi en düşük bulunmuştur. Anestezi süresi içinde kullanılan izofluran, sevofluran ve desfluranın bir dakikada tüketilen ilaç fiyatları eylül 2003 fiyatları ile karşılaştırıldığında izofluran kullanılan grupta ilaç maliyetinin en düşük olduğu görülmüştür. Sevofluran grubunda

maliyet en yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). (Tablo 6)

Tablo 6. Üla tYketimi ve maliyeti

	Üla tYketimi (mL/dk)	Maliyet (TL/dk)
Üsofloran	0.65±0.007*	517509±85867*
Sevofloran	1.15±0.13	1155363±141692
Desfloran	1.23±0.15	622545±47243

* $p<0.001$ diÜer iki gruba göre

TARTIŞMA

Günümüzde modern anestezi uygulamasında kullanılan ajanların ortak özellikleri, etki sürelerinin kısa olması ve buna bağlı olarak anestezi derinliğinin kolay kontrol edilebilmesine ve postoperatif derlenme sürecinin kısa ve güvenli olmasına olanak sağlamalıdır.

Yeni inhalasyon ajanları olan sevofluran ve desfluranın kullanımı, giderek diğerlerinin yerini almaktadır. Her iki inhalasyon ajanı, düşük çözünürlükleri nedeniyle şu anda var olan diğer inhalasyon ajanlarından daha fazla anestezi derinlik kontrolü ve daha hızlı derlenme sağlamaktadır. Nathanson (3) ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ambulatuvar anestezi uygulanacak 42 hastada %3-6 desfluran ve %1-2 sevofluranı, oksijen içinde %60 N₂O ile idamede kullanmışlar. İn hale anestezi titre edilerek yeterli derinlikte anestezi sağlanmış ve ortalama arter basınç değerleri indüksiyon öncesine oranla %20 sınırları içinde tutulmuş. Desfluran grubunda uyanma dönemi (spontan göz açma zamanı) (4.8±2.4dk), sevofluran grubuna (7.8±3.8dk) oranla hızlı ve ekstübasyon dönemi çok kısa olarak bulunmuş (5.1±2.2dk , 8.2±4.2dk).

Chen (4) ve arkadaşlarının ortopedik cerrahi uygulanan, 65 yaş üzeri, ASA I-II 70 hastada sevofluran ve desfluran anestezisinin derlenme dönemi özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmada; rasgele iki gruba ayırdıkları hastalara %65 N₂O-O₂ içinde desfluran %2-6 ve sevofluran %1-1.5 uygulamışlar; preoperatif ve postoperatif dönemde Mini Mental Test uygulanmış ve desfluran grubunda derlenmenin çok hızlı olduğu gözlenmiş (6.3 ± 2.4dk. göz açma süresi).

Bizim çalışmamızda, desfluran grubunda derlenme süremiz daha kısa idi. Ancak Chen ve arkadaşları 65 yaş üzeri hastalarda çalışmışlar, bizim çalışmamızda ise hastaların yaşı 40-60 arasında idi.

Eger (5) ve arkadaşları gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada sevofluran ve desfluranın derlenme özelliklerini karşılaştırmışlar ve desfluran grubunda derlenme sevofluran grubuna göre yaklaşık iki kat daha hızlı bulunmuş. Hemodinamik açıdan bakıldığında KAH ve OAB.ları desfluran grubunda daha yüksek seyretmiş ancak iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamış.

Nathanson (3) ve arkadaşları yaptığı çalışmada, ambulatuvar anestezi uygulanacak 42 hastada %3-6 desfluran ve %1-2 sevofluranı, oksijen içinde %60 N₂O ile kullanmışlar. İn hale anestezi titre edilerek yeterli derinlikte anestezi sağlanmış ve ortalama arter basınç değerleri indüksiyon öncesine oranla %20 sınırları içinde tutulmuş. Kalp hızı ve ortalama arter basıncı idame ve derlenme döneminde her iki grupta benzer bulunmuş.

Bizim çalışmamızda da üç grup arasında ekstübasyon öncesi ve sonrası OAB'ları ve KAH'ları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

O'Hara DA (6) ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 47 outpatient hasta üzerinde sevofluran ve izofluranın etkilerini karşılaştırmışlar. Sevofluran grubunda ayılma süresini ve taburcu olma süresini daha kısa bulmuşlar.

Biz çalışmamızda uyanma dönemini, desfluran grubunda sevofluran grubuna göre oranla çok hızlı (spontan göz açma zamanı: 6.4 ± 2.5 dk ve 11.4 ± 4.3 dk) ve ekstübasyon zamanını çok kısa (4.7 ± 2.2 dk ve 8.0 ± 2.7 dk) olarak bulduk. Derlenmemiş değerlendirilmesinde ekstübasyon zamanı desfluran grubunda sevofluran ve izofluran grubuna oranla anlamlı derecede daha kısa idi. Göz açma zamanı, oryantasyon zamanı ve Aldrete 10 olma zamanı desfluran grubunda sevofluran ve izofluran grubuna oranla anlamlı derecede daha kısa olarak bulundu. Derlenme dönemi desfluran grubunda daha kısa ancak hemodinamik açıdan üç grup benzer olarak bulundu.

Pek çok yayında desfluranın çabuk ve kolay titre edilebilir olduğundan ve güvenliğinden bahsedilmiştir. Biz de çalışmamızda hastaların postoperatif dönemde çok kısa sürede nörolojik fonksiyonlarını kazandığını gördük.

Karlsen (7) ve arkadaşları postoperatif bulantı ve kusmayı inceledikleri çalışmada, inhalasyon ajanı olarak desfluran, sevofluran ve izofluranı karşılaştırmışlar. Hastaları erken postoperatif dönemde ve postoperatif 24 saat içinde bulantı ve kusma açısından takip etmişler. Erken postoperatif dönemde her üç grupta bulantı ve kusma açısından anlamlı farklılık gözlemlenmemişler, ancak 24 saatlik izlem sonunda desfluran grubunda (%67), izofluran (%22) ve sevofluran grubuna (%36) göre anlamlı derecede fazla bulantı ve kusma görülmüş.

Eger (5) ve arkadaşları gönüllüler üzerinde sevofluran ve desfluranı karşılaştırdıkları çalışmada, hastaları anestezi sonrası 8 saat takip etmişler ve desfluran grubunda bulantı daha fazla görülmüş. Ancak çalışmacılar bunun sebebinin açıklanamadığını belirtmişler. Her iki gruba da eşit süre ve şartlarda anestezi uygulandığından farkın nedeni olarak uzayan anesteziyi de gösteremediklerini belirtmişler.

Bizim çalışmamızda derlenme döneminde görülen yan etkiler karşılaştırıldığında; ağrı sevofluran ve desfluran grubunda %40 oranında görülürken izofluran grubunda ise %25, bulantı-kusma izofluran ve desfluran grubunda sevofluran grubuna göre iki kat daha fazla (%30 - %15), titreme sevofluran ve desfluran grubunda benzer oranda görülürken (%45 - %40), izofluran grubunda %25 oranında görülmüştür. Ajitasyon ise sevofluran grubunda desfluran grubuna oranla daha fazla görülürken (%15 - %10), izofluran grubunda rastlanmamıştır.

Lockwood ve White (8) volatil anesteziklerin maliyeti üzerine yaptıkları çalışmada, sevofluran, desfluran ve izofluranı kapalı ve yarı kapalı sistemde kullanmışlar; ajan miktarı ve inspire edilen konsantrasyonları kompüterize olarak ölçmüşler; yarı kapalı sistemde sevofluran ve desfluranın maliyetini yaklaşık olarak benzer ancak izoflurandan iki kat daha fazla olarak bulmuşlar.

Boldt (9) ve arkadaşları propofol, sevofluran, desfluran ve izofluranın maliyeti üzerine yaptıkları çalışmada, kullanılan ajan miktarını vaporizatörün ağırlığını tartıp boş haliyle karşılaştırarak hesaplamışlar. Propofol grubunun maliyetini daha fazla bulurken volatil anesteziklerin maliyeti arasında anlamlı fark bulamamışlar, ancak izofluran kullanılan grubun postanestezik bakım ünitesinde kalma süresi daha uzun bulunmuş. Bu da kullanılan ajan miktarı olarak olmasa da genel olarak maliyete yansıyan bir etken olarak değerlendirilmiş.

Bizim çalışmamızda inhalasyon ajanlarının maliyeti karşılaştırıldığında her üç ajan arasındaki fark anlamlı idi. Eylül 2003 tarihi fiyatlarıyla dakika başına ilaç tüketimi izofluran grubunda $0,655 \pm 0,071$ ml/dk, 517509,0304 TL., sevofluran grubunda $1,150 \pm 0,136$ ml/dk,

1155363,8150 TL., desfluran grubunda 1,233±0,157ml/dk, 622545,5738 TL. olarak bulundu. Üç grup arasındaki fiyat farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç olarak; desfluranın histerektomi operasyonlarında derlenmenin hızlı olması ve maliyetinin pahalı olmaması nedeniyle izofluran ve sevoflurana alternatif bir inhalasyon anestetigi olarak güvenle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Jones RM. Desflurane and sevoflurane: Inhalation anaesthetics for this decade? *Brith J Anaesth.* 1990;65: 527-36.
2. Aldrete JA, Kroulik D. Postanesthetic recovery score. *Anesth Analg.* 1970; 49 (6): 924-934.
3. Nathanson, Michael H, Fredman B, Smith I, White PF. Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia. *Anesth Analg.* 1995; 81 (6): 1186.
4. Chen X, Zhao M, White PF, Li S, Tang J, Wender RH. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients; a comparison of desfluran and sevoflurane. *Anesth Analg.* 2001; 93:1489-94.
5. Eger EI, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology.* 1997; 87: 517-26.
6. O'Hara DA, De Angelis V, Lee H, Zedie N, Seuffert PA, Amorg DW. The effect of sevoflurane and izoflurane on recovery from outpatient surgery. *Pharmacotherapy.* 1996 May-Jun; 16(3): 446-452.
7. Karlsen KL, Persson E, Wennberg E, Stengvist O. Anesthesia, recovery and postoperative nausea and vomiting after breast surgery; a comparison between desflurane, sevoflurane and izoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol.* 2000 Apr; 44(4): 489-93.
8. Lockwood GG, White DC. Measuring the costs of inhaled anaesthetics. *Brith J Anaesth.* 2001 Oct; 87(4): 559-63.
9. Boldt J, Jaun N, Kumle B, Heck M, Mund K. Economic considerations of the use of new anesthetics.; comparison of propofol, sevoflurane, desflurane and izoflurane. *Anesth Analg.* 1998 Mar; 86(3): 504-9.