

GENEL ANESTEZİK İLAÇLAR

Prof. Dr. Canan KUŞ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

2019



Genel anestezinin temel dört amacı vardır.

> Analjezi :

- Genel anestezikler analjeziyi bilinç kaybı ile birlikte oluşturlar.

> Narkoz hali :

- Sedasyondan bilinç kaybına kadar artan derinlikte veyaygın merkezi sinir sistemi depresyonudur.

> Çizgili kasların gevsemesi:

- Cerrahi çalışmayakolaylık sağlar. Kas tonusunuazaltması akımından önemlidir.

> Hiporefleksiveya arefleksi:

- Somatik ve otonomikreflekslerin azalmasına hiporefleksioortadan kalkmasına arefleksidenir.

İdeal Genel Anestezik İlaçlarda Aranılan

Özellikler:

- **Güvenlik aralığı geniş olmalı:** Cerrahi anestezi için yeter doz ile solunum ve dolaşım merkezi depresyonu yapan dozu uzak olmalı.
- **Hızlı ve olaysız indüksiyon sağlamalı:** Uygulanması ardından genel anestezi basamaklarının gerçekleşmesi (ilerde değinilecek) hızlı olmalı.
- **Ayılma kolay ve olaysız olmalı:** İlaç uygulaması sonlandırıldığında hasta kolaylıkla ve sorunsuzca ayılmalı.
- **Yeterli kas gevsemesini sağlamalı**
- **Anestezi sırasında kalp damar ve solunum sistemi üzerinde depresan etkisi olmamalı**
- **Oksijenle karışabilmesi ve alev almamalı**
- **Ucuz olmalıdır.**

Genel anestezi evreleri

1- Analjezi evresi

2- Ekzitasyon veya delirium evresi

3- Cerrahi anestezi evresi

- Birinci dönem
- İkinci dönem
- Üçüncü dönem
- Dördüncü dönem

4- Asfiksi evresi

Analjezi evresi

- Bilinç kaybı yoktur.
- Refleksler kaybolmaz.
- Görme ve işitme fonksiyonları bozulmaz.
- Hasta hiç ağrı duymaz.
- **Doğum ve diş çekmede analjezi oluşturmak için hastanın ilaçla bu döneme sokulması yeterlidir.**

Eksitasyon veya delirium evresi

- Analjezi evresinin arkasından gelişir.
- **Bilinç kaybı ile başlar ve göz kapağı refleksi kaybolana kadar devam eder.**
- Kontrolsüz ve koordinasyonsuz hareketler ortaya çıkar.
- **Çizgili kas tonusu arttığı için uyarılara karşı aşırı reaksiyon gözlenir.**
- Kişi bilinçsiz şekilde konuşabilir.
- Solunum derinliği artmış ve düzensizdir.
- Aşırı ekzitasyon evresine girmiş hastaya narkotik madde verilmesi durdurulmalıdır.
- Kusma olabileceği için anesteziden önce hastanın aç bırakılması gerekir.

Cerrahi Anestezi evresi

- Cerrahi müdahale için en uygun evredir.
- Bu evre anestezinin derinliğine göre 4 kısımda incelenir.
 - Birinci Dönem
 - İkinci Dönem
 - Üçüncü Dönem
 - Dördüncü Dönem

Birinci Dönem:

- Göz kapağı refleksi kaybıyla başlayıp, solunumun düzenli hale geçmesine kadar süren evredir.

İkinci Dönem:

- Çizgili kasların gevşemesiyle başlar, derin reflekslerin ortadan kalkmasına kadar süren evre.

Üçüncü Dönem:

- Alt intercostal kasların felç olmasıyla başlayan, tüm intercostal kaslardaki felç ile sona eren evre. Hastada periton refleksi kaybolmuştur. Karın içine yapılacak cerrahi girişimler için uygun evredir.

Dördüncü Dönem:

- Interkostal kaslar tümüyle felç olur.
- Nabız hızlı fakat zayıftır.
- Kan basıncı düşmüştür.
- Cerrahi müdahale sırasında hastanın bu döneme girmesi istenmez.

Asfiksi evresi

- Solunum ve vazomotor merkezler tümüyle felç olur.
- Kan basıncı çok düşer.
- Anestezi derinliği, ilacın beyindeki miktarının bir fonksiyonudur.
- Geriye dönüş ilacın konsantrasyonunun azalma hızına bağlıdır.

Anestezik ilaçların vücutta dağılımı

- Genel anestezikler, **yağ/su partisyon katsayısı** yüksek bileşikler oldukları için vücutta homojen dağılmazlar.
- Lipit bakımından zengin dokularda yüksek konsantrasyonda toplanırlar.
- Anesteziklerin dokular arasındaki dağılımlarında sadece partisyon kat sayısı belirleyici faktör değildir.
- Dokudan geçen kan akımının hızı da etkilidir.
- Kana geçen anestezikler, beyinde aşırı miktarda birikir.

Genel anesteziklerin etki mekanizmaları

- Genel anesteziklerin etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir.
- Genel anestezik bileşikler yapısal olarak benzerlik göstermeyen ilaçlardır.
- Bu nedenle spesifik olarak reseptörleri etkilemek suretiyle değil, fizikokimyasal özellikleri nedeniyle sinir hücrelerinde etki göstererek bu hücreleri deprese ettiklerini düşündürmektedirler.

Preanestezik medikasyon

- Hastaya genel anestezi uygulanmadan önce rahatlama sađlamak için verilen ilaçlara Preanestezik medikasyon denir.
- **Preanestezik medikasyonda kullanılan ilaçlar:**
 - 1- Narkotik analjezikler
 - 2- Barbitüratlar
 - 3- Trankilizanlar
 - 4- Nöroleptik ilaçlar
 - 5- Antikolinergikler

Amacı:

- Hastanın sakinleşerek ameliyat anksiyetesinin azaltılması,
- Merkezi sinir sisteminin ekzitabilitesinin azaltılarak kullanılacak genel anesteziğin dozunun ayarlanmasının sağlanması,
- İndüksiyonun kolaylaştırılması ve kısaltılması,
- Ameliyattan önce ağrının kesilmesi, postoperatif ağrı, bulantı ve kusmanın azaltılmasıdır.

Genel anesteziklerin sınıflandırılması

(Hastaya uygulanış şekline göre)

- 1- Inhalasyon anestezikler (pulmoner narkotikler)**
- 2- Katı genel anestezikler (intravenöz anestezikler)**
- 3- Özel kombinasyon anestezikleri**

İNHALASYON ANESTEZİKLERİ (Pulmoner Narkotikler)

- İnhalasyon anesteziği hem gaz, hem de gaz haline geçen sıvılardır.
- İnhalasyon anesteziği Oksijenle birlikte verilir.
- Alveol membranından pasif difüzyonla kana geçer.

Absorbsiyon hızı;

- a) Anesteziği gazın alveollerdeki konsantrasyonuna,
- b) Anesteziği gazın kandaki çözünürlüğüne
- c) Akciğerdeki kan akım hızı ve solunum hacmine,
- d) Anesteziği gazın yoğunluğuna bağlıdır.



• **Inhalasyon Anesteziklerinin Katı Genel Anesteziklere (İnjesiyon Anesteziklerine) Üstünlüğü:**

a) Derin anestezi etki, inhale edilen anestezi gazının konsantrasyonu azaltılarak hızla düşürülebilir.

b) Hızlı eliminasyon nedeniyle **Postoperatif Solunum depresyonu gözlenmez**

İnhalasyon anestezikler (pulmoner narkotikler)

Gaz inhalasyon anestezikleri

- Hidrokarbonlar
- **Azot protoksit (N_2O = Diazotmonoksit Güldürücü gaz)**

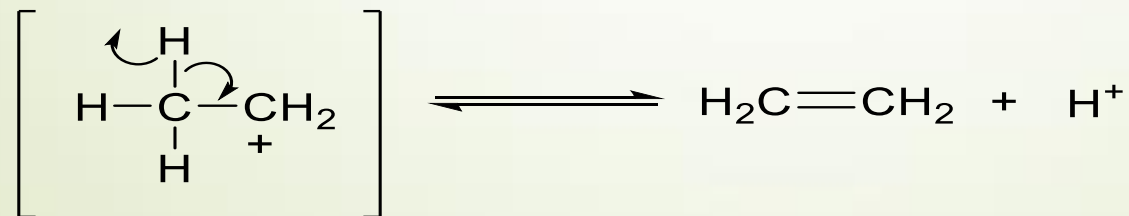
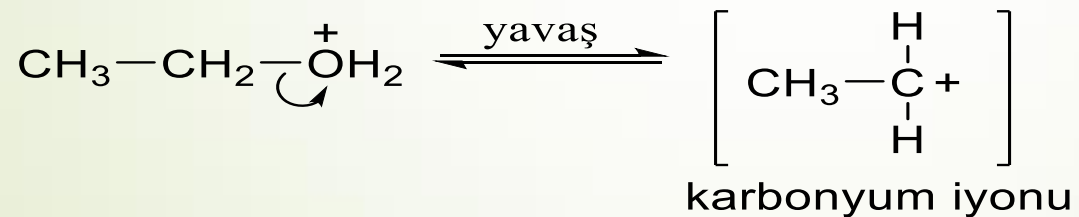
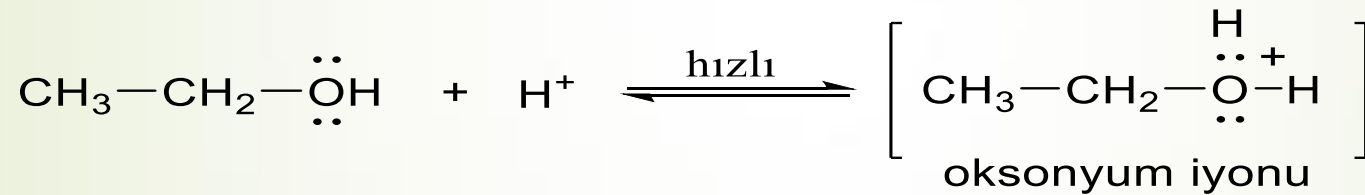
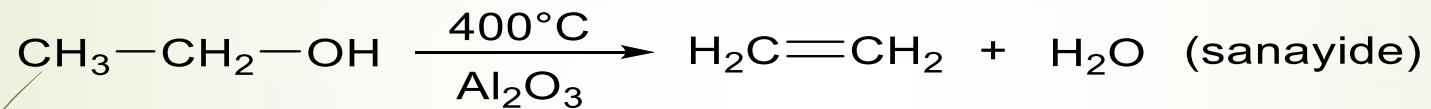
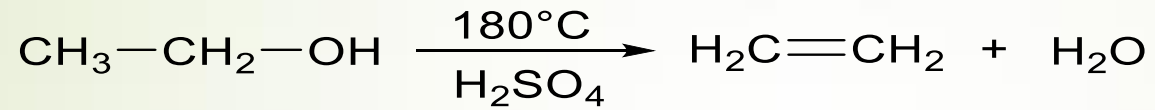
Uçucu sıvı inhalasyon anestezikleri

- Halojenli hidrokarbonlar
- Eter ve halojenli eterler

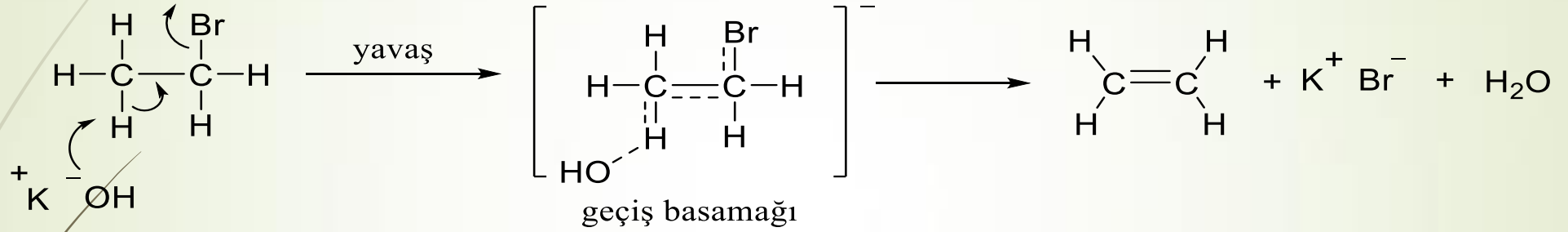
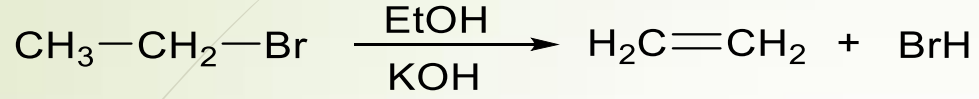
Gaz İnhalasyon Anestezikleri

-Hidrokarbonlar

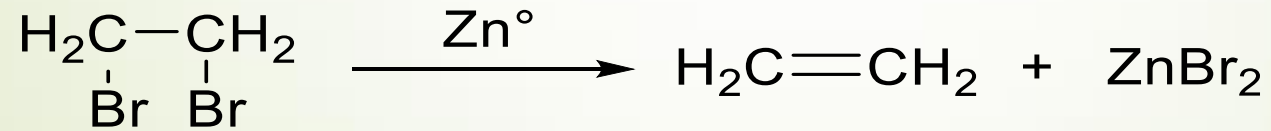
Etilen (CH₂=CH₂)



2) Etil Bromür'ün Dehidrohalojenasyonu



3) Çinko Aracılığı ile Dehalojenasyon



Hava ile karışımı patlayıcıdır.

Yan etkileri az olmasına rağmen patlayıcı özelliğinden ve düşük aktivitesi nedeniyle son yıllarda önemini yitirmiştir.

Siklopropan

- Hava ile karışımı patlayıcı özelliğe sahip olmasına rağmen etilenden daha güçlü bir anestezik bileşiktir.

(5 Kat daha kuvvetli narkotiktir)

- Eliminasyonu yavastır.

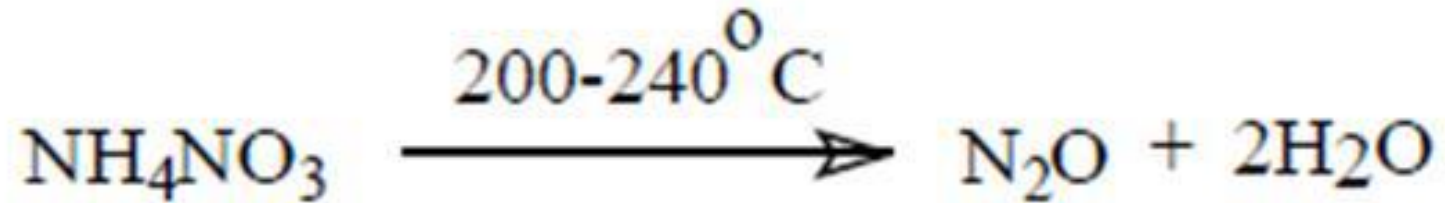
Sentezi:



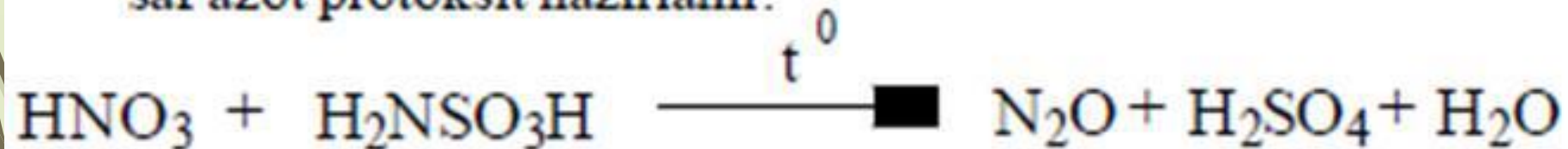
Azot Protoksit (N₂O=Diazot Monoksit, Güldürücü Gaz)

- Halotanla kombine halde kullanılır.
- Genel anestezik etkisi düşük, fakat analjezik etkisi yüksektir.
- Hastada gülme ve kahkaha nöbetleri olabilir.

Amonyum nitratın yüksek derecede ısıtılmasıyla elde edilir.



Nitrik asitin aminosülfonik asit ile sıcakta reaksiyona sokulmasıyla daha saf azot protoksit hazırlanır.

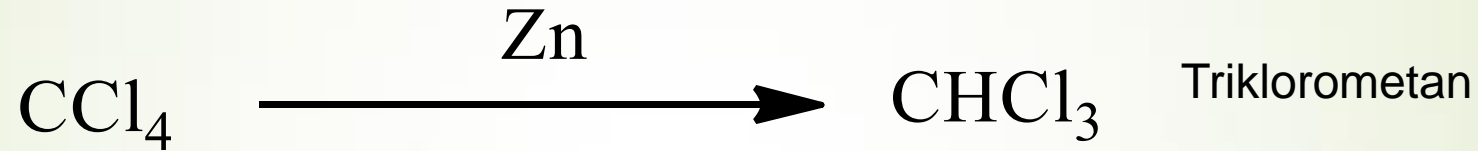


Uçucu Sıvı İnhalasyon Anestezikleri

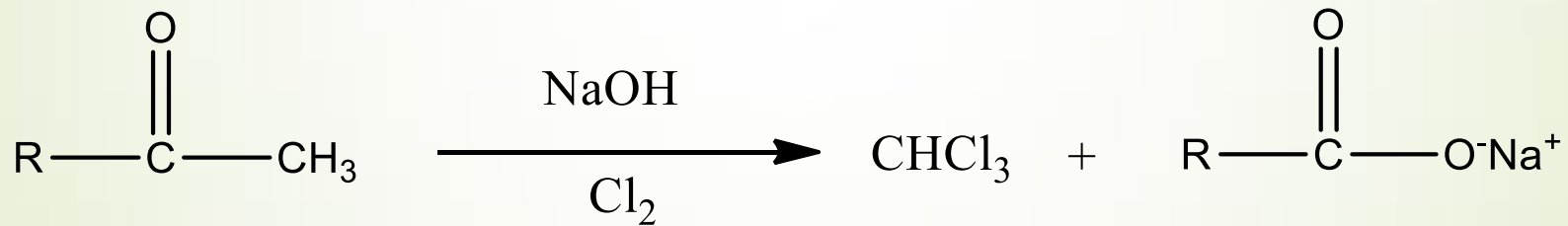
Halojenli hidrokarbonlar

Kloroform (Kamfoform);

1. Karbon tetraklorürün redüksiyonu sonucu hazırlanır;

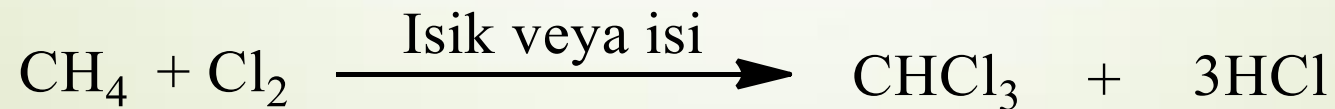


➤ Haloform reaksiyonu sonucu elde edilir;

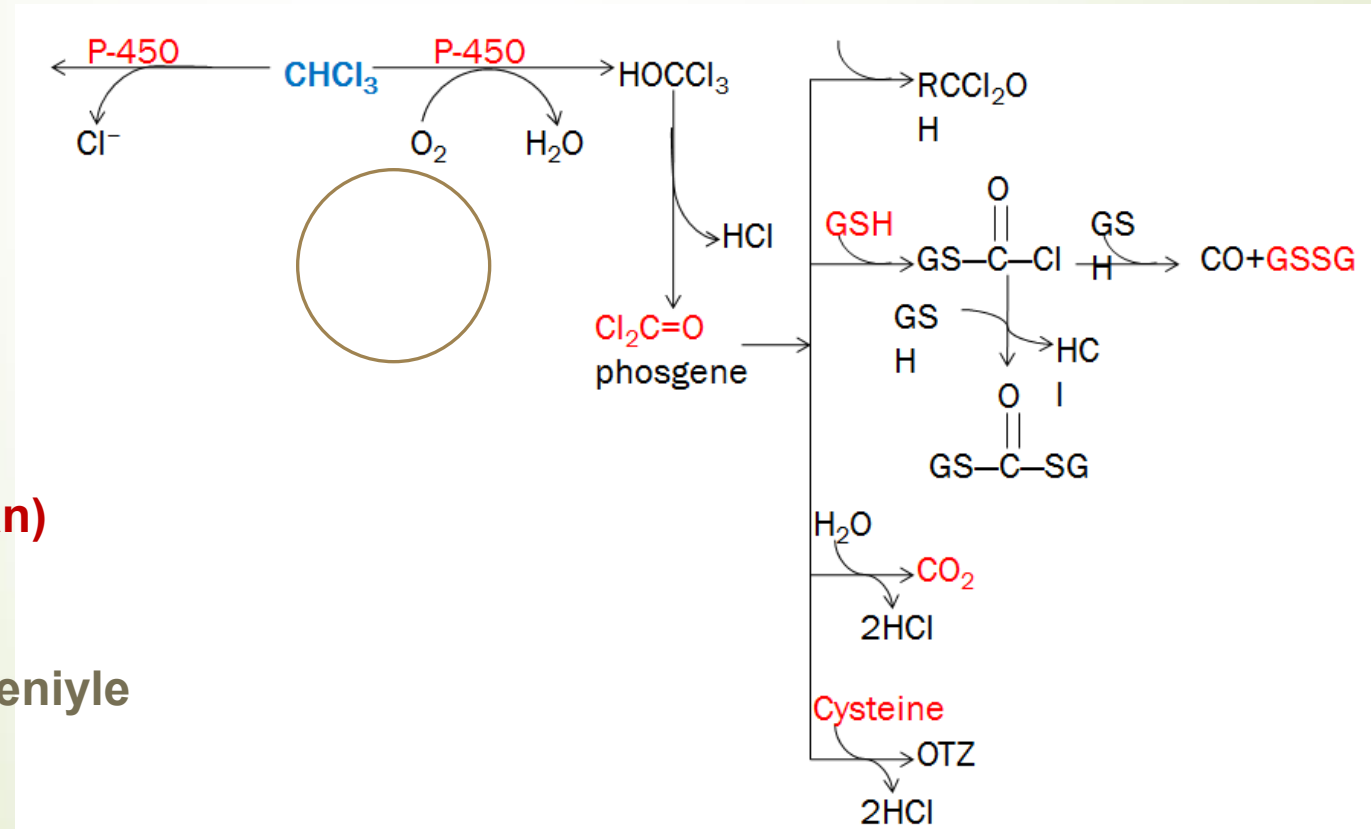


Metil Ketonlar

➤ Fotokimyasal halojenasyon yolu ile;



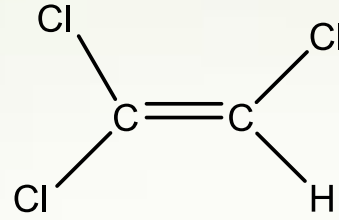
- Narkoz etki aralığı azdır.
- En ucuz ve kolay elde edilen bir bileşiktir.
- Kloroform, vücutta oksidasyonla metabolize olur ve fosgen'e dönüşür. Fosgen öldürücü ve çok toksik bir gazdır. Bu nedenle günümüzde anestezik olarak kullanılmamaktadır.



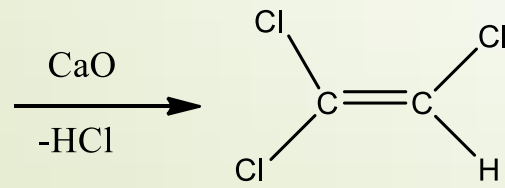
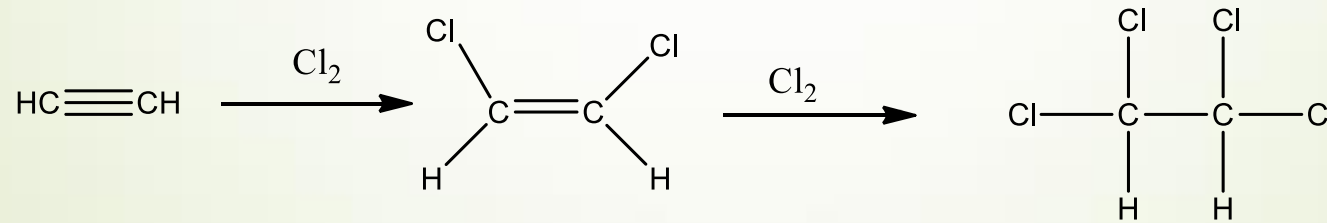
Etil Klorür (Kloroetan)
H₃C-CH₂Cl

Aynı sakıncalar nedeniyle
kullanılmaz

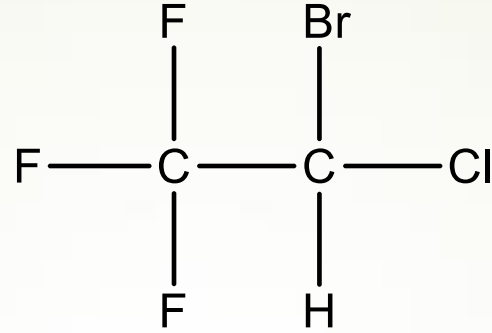
Trikloroetilen (1,1,2-trikloroetilen)



- Cerrahi müdahale için yeterli kas gevsemesi yapmaz.
- Kısa süren küçük operasyonlarda analjezik etkisinden yararlanır.
- **Sentezi: Asetilene klor katımıyla elde edilir.**



Halotan (FLUOTHANE®)



2-Bromo-2-kloro-1,1,1-trifluoroetan

Analjezik etkisi iyi olmadığı için azot protoksit ile birlikte kullanılır.

Eter ve halojenli eterler

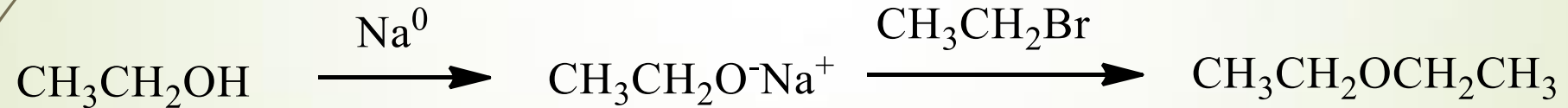
Eter (Dietileter)



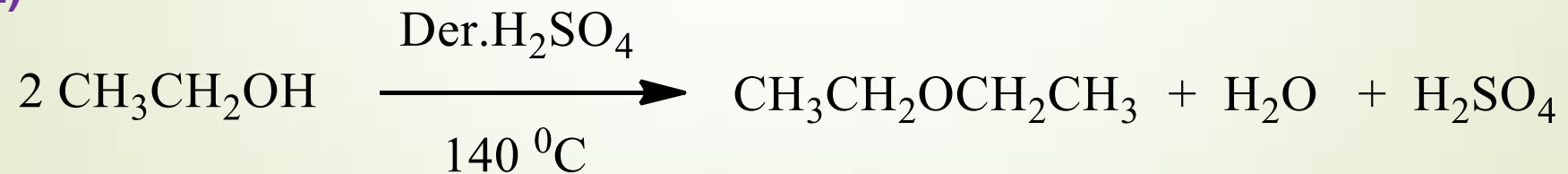
- Kolay alev alır, hava ile karışımı patlayıcıdır.
- İyi analjezik ve kas gevşetici özelliği vardır.

Sentezi;

1) Williamson Sentezi:

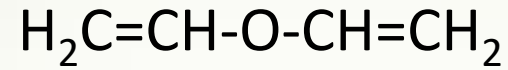


2)

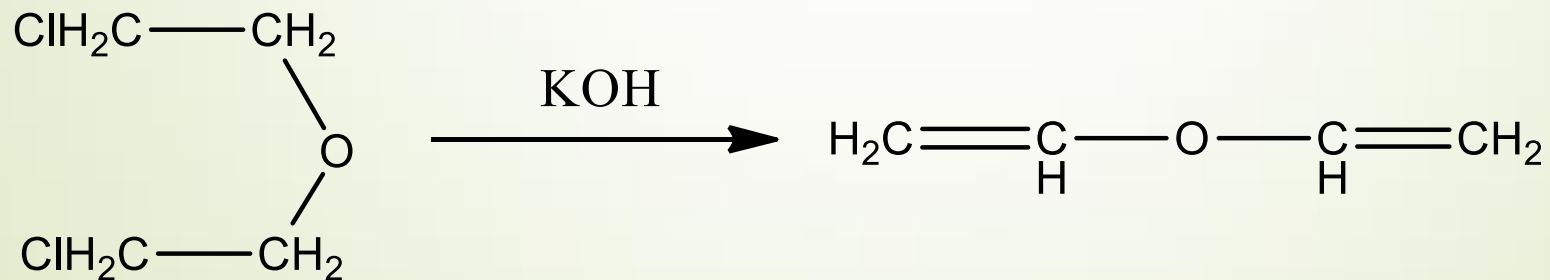
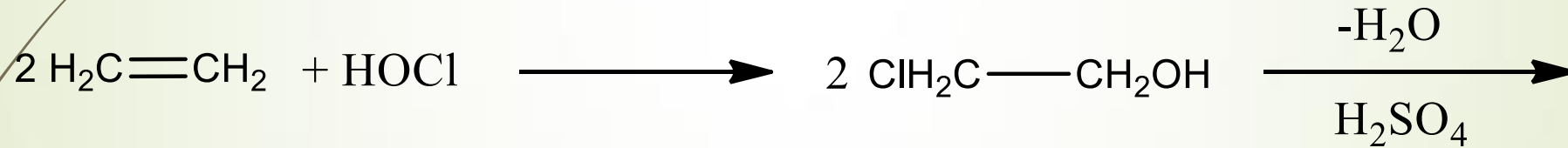


Divinil eter (Divinil Oksit, VINETHENE®)

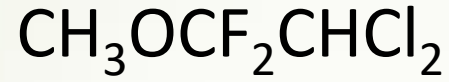
hipokloröz asit



Sentezi;

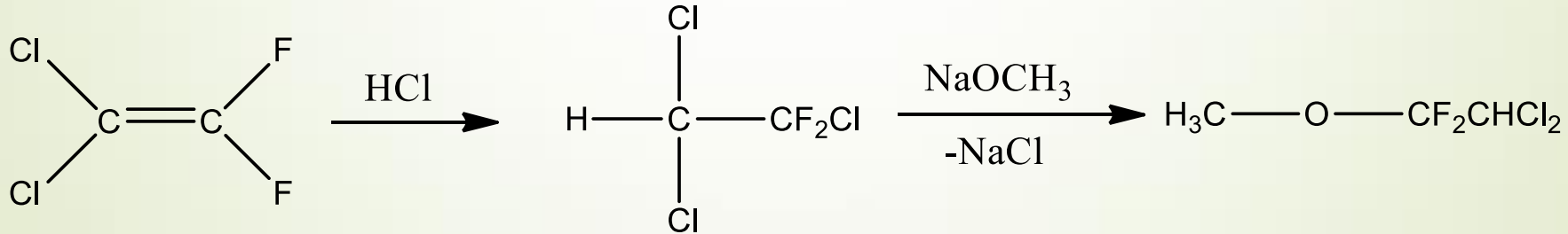


Metoksifluran (PENTHRANE®)

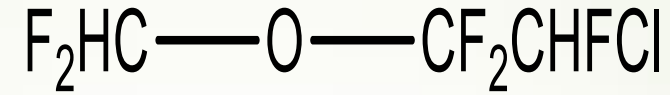


2,2-Dikloro-1,1-difluoroetil metil eter

- En güçlü genel anesteziktir.
- Patlayıcı ve yanıcı değildir.
- N₂O ile birlikte kullanılır.
- Karaciğerde metabolizma sonucu F⁻ anyonu açığa çıktığı için hepatotoksiktir.

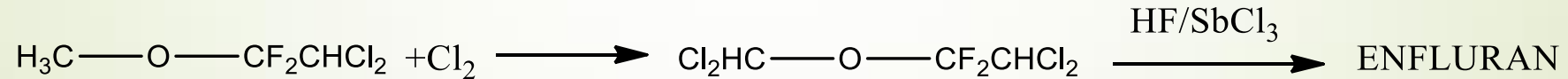


Enfluran (ETHRANE VOLATIL®)

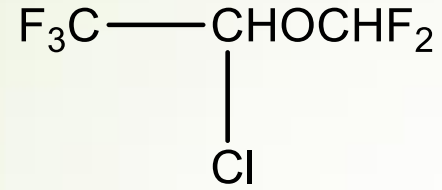


2-Kloro-1,1,2-trifluoroetil difluorometil eter

- Metoksifluranın klorlanmasıyla hazırlanan 1,1-difluoro-2,2-dikloro-1-diklorometoksietanın antimon triklorür ile reaksiyonu sonucu sentez edilir.

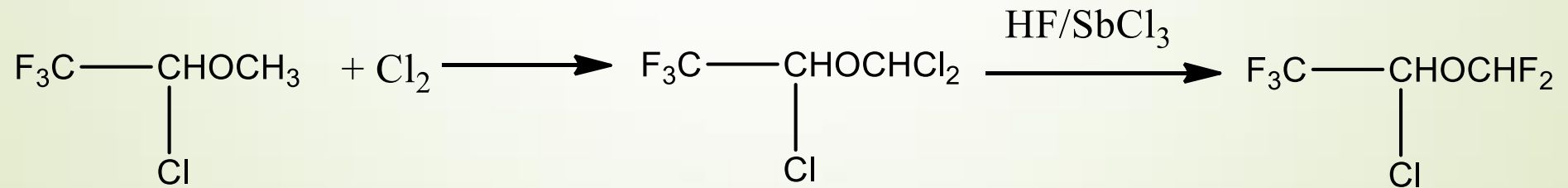


İzofluran (FORANE®)

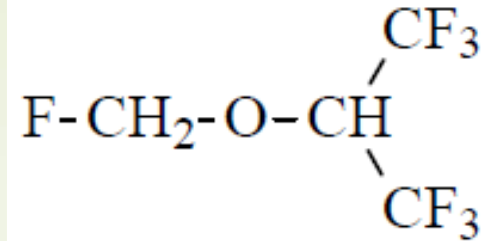


1-Kloro-2,2,2-trifluoroetil difluorometil eter

1-kloro-2,2,2--trifluoroetil metil eterin önce klorlanması sonra da antimon triklorür karşısında hidroflorik asit ile reaksiyonu sonucu elde edilir.

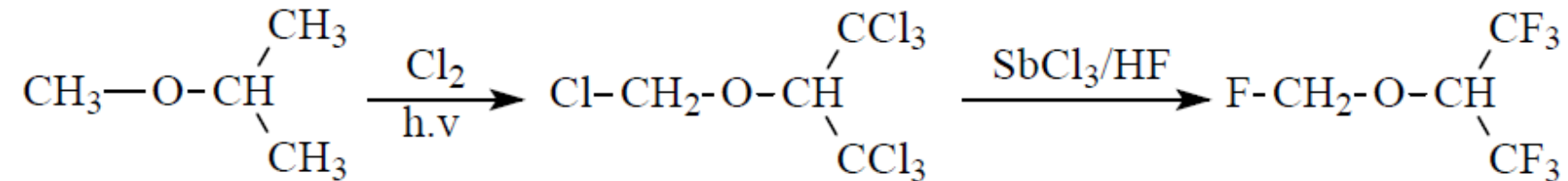


Sevofluran (SEVORANE®)



1-(triflorometil)-2,2,2-Trifluoroetil florometil eter

- Metil izopropil eterin önce klorlanması sonra da antimon triklorür karsısında hidrfluorik asit ile reaksiyonu sonucu elde edilir.

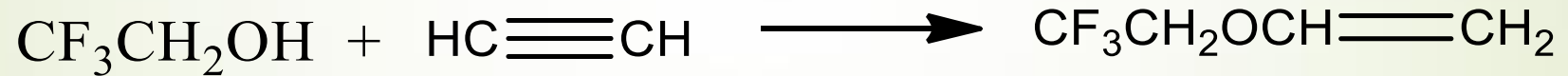


Metil izopropil
eter

Fluoroksen (FLUOROMAR®)



2,2,2-Trifluoroetil vinil eter



- 2,2,2-trifluoroetanol ve asetilenin bazik ortamda, basınç altındaki reaksiyonuyla elde edilir.

Katı genel anestezikler (intravenöz anestezikler)

- Sikloheksanonlar
- Barbitüratlar
- Steroitler
- Benzodiazepinler
- Diğerleri

Katı genel anestezikler (intravenöz anestezikler)

Barbitüratlar

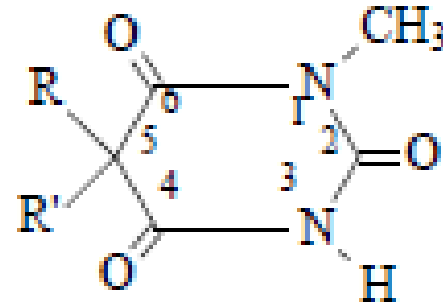
a) N-metilbarbitüratlar

- **Metoheksital**
- **Heksobarbital**

b) Tiyobarbitüratlar

- **Tiyopental sodyum (PENTAL SODYUM, PENTOTAL SODYUM)**
- **Tiyamilal**

a) N-Metilbarbitüratlar

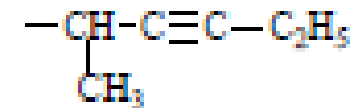


R

R¹

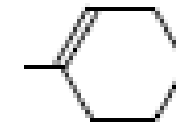
Metoksital

5-Allil-5-(1-metil-2-pentini)-
1-metilbarbitürik asit

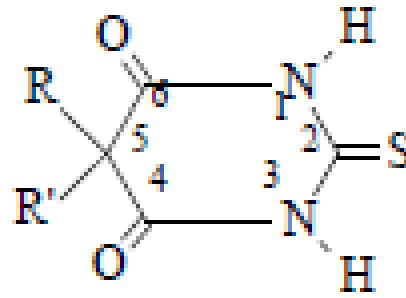


Hekzobarbital

5-Metil-5-siklohekzenil-
1-metilbarbitürik asit



b) Tiyobarbitüratlar



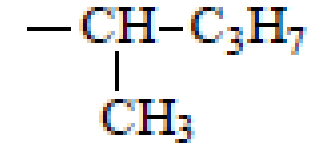
Tiyopental

5-Etil-5-(1-metilbutil)-
2-tiyobarbitürik asit

R

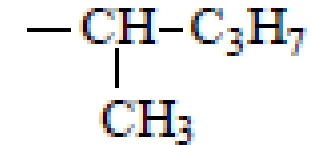
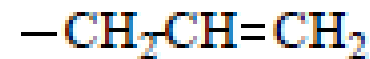


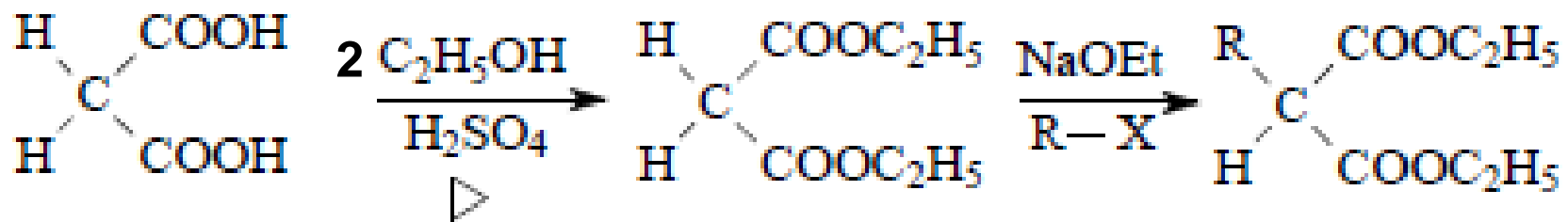
R¹



Tiyamilal

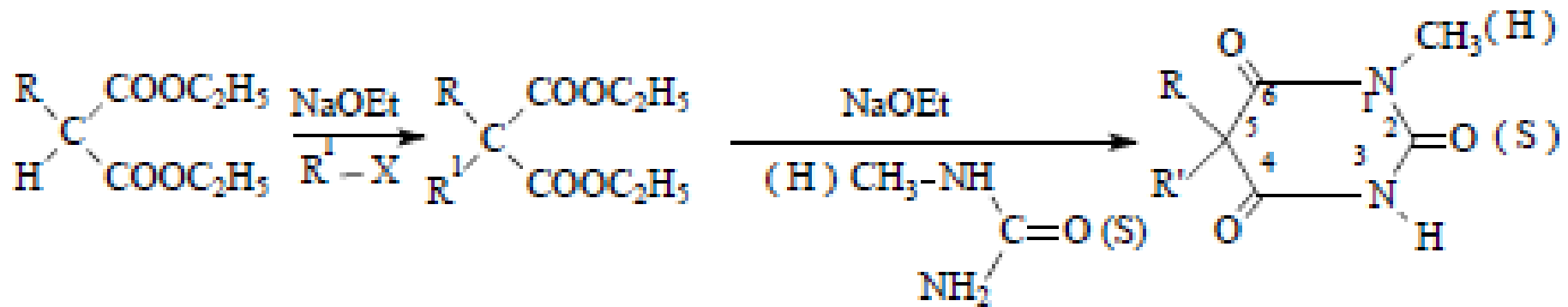
5-Allil-5-(1-metilbutil)-
2-tiyobarbitürik asit





Malonik Asit

Dietilmalonat

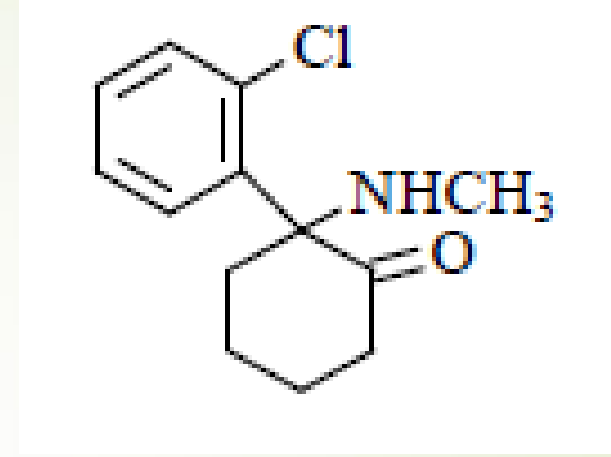


Metil Üre
veya
Tiyo Üre

Metoheksital
Tiyopental
Tiyamilal

Sikloheksanonlar

Ketamin (Ketalar)



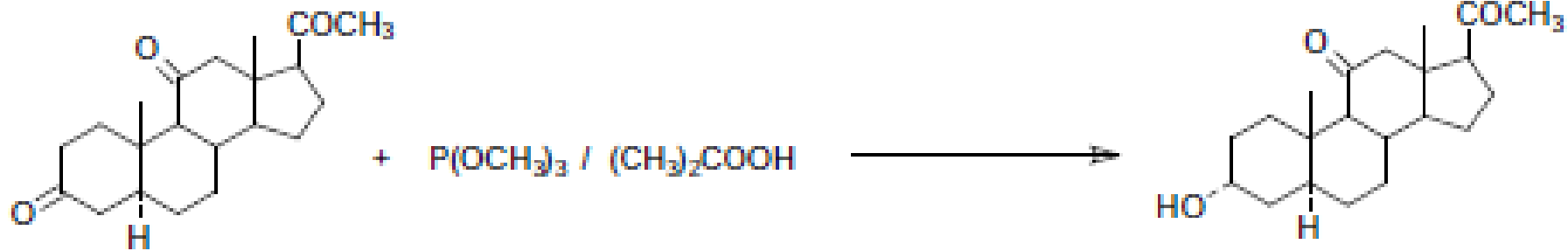
2-(2-Klorofenil)-2-metilaminosikloheksanon

- Intravenöz ve intramüsküler olarak uygulanabilen bir katı genel anestezik bileşiktir.
- Kişi, uyanık gibi görünmesine rağmen bilinç kaybı gelişir.
- Güçlü analjezik etkisi nedeniyle ağrılı uyarılara cevap gözlenmez.
- İlacın uygulanmasından 10-15 dakika sonra etkisi gözlenir.

Steroidler

Alfaksalon

3 α -Hidroksi-5 α -pregnan-11,20-dion



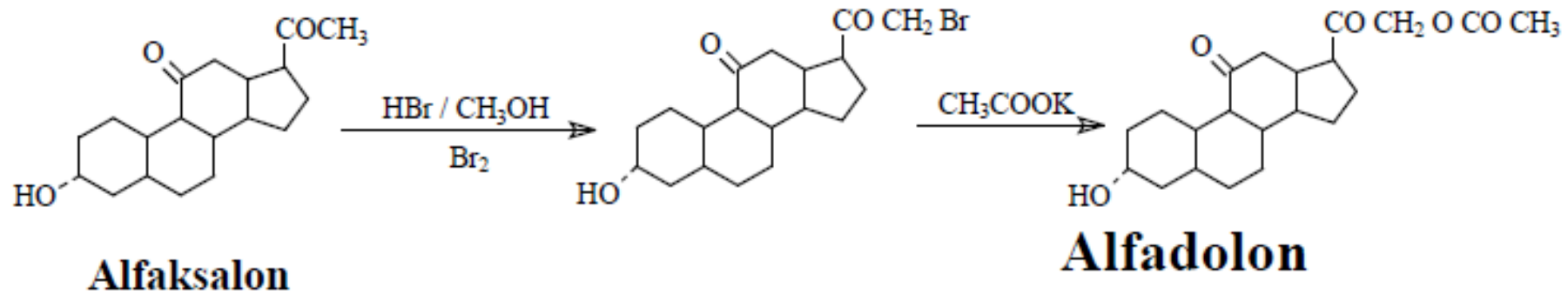
3,11,20-triokso-5 α -
pregnanon
trimetilfosfit

Alfaksalon

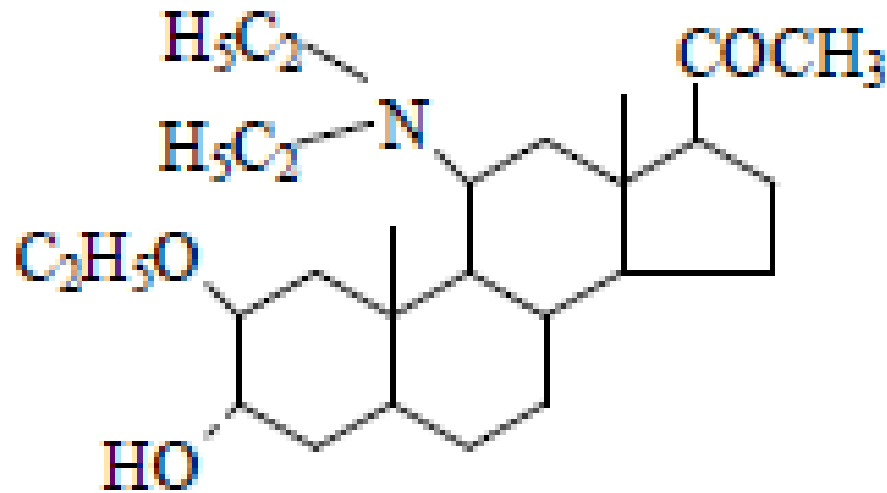
Alfadolon

3 α ,21-Dihidroksi-5 α -pregnan-11,20-dion-21-asetat

- Alfaksolonun önce bromla daha sonra potasyum asetat ile reaksiyonu sonucu elde edilir.



Minaksolon



3 α -hidroksi-2-etoksi-11-dietilaminopregnan-20-on

Benzodiazepinler

- Anestezik bileşikler olarak bilinmemekle beraber bazı benzodiazepinler **premedikasyonda** kullanılırlar.
- Yüksek dozlarda narkotiklerle birlikte **intravenöz** olarak uygulanırlar.

En çok kullanılan bileşikler:

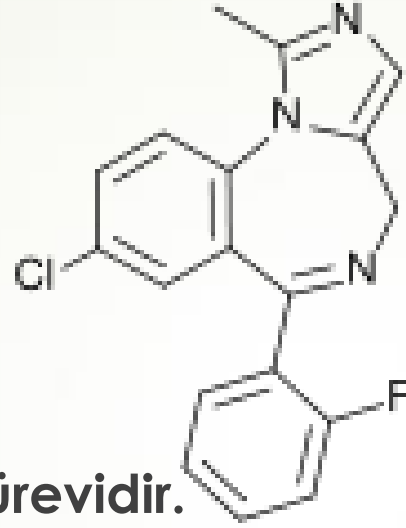
Diazepam,

Flurazepam

Midazolam (DORMICUM)

MİDAZOLAM (DORMİCUM)®

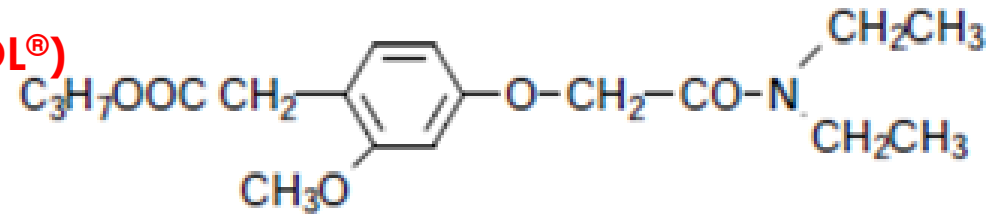
Zolamid amp. Yerli ... VEN ilaç



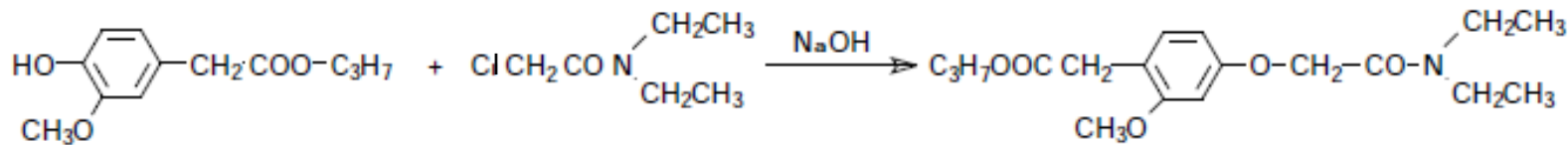
- Benzodiazepin türevidir.
- Hızlı indüksiyon sağlar.
- Analjezik etki yok.
- Operasyon ve endoskopi öncesi hastada sedasyon yapması için kullanılır.
- Hızlı redüstribsüyona uğrar.

Diğerleri

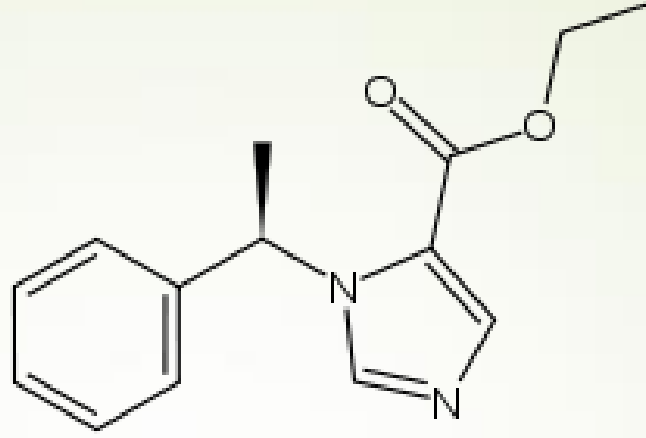
► Propanidit (EPONTOL®)



4-[2-(Dietilamino)-2-oksoetoksi]-2-metoksifenil asetik asit propil esterini



Etomidat



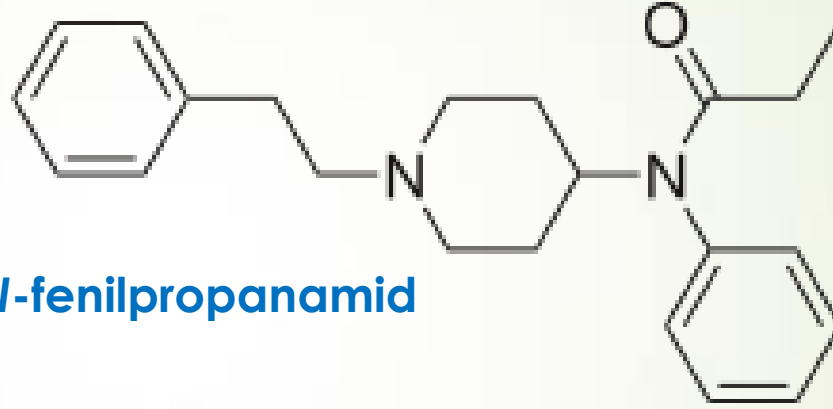
1-(1-Feniletil)-1H-imidazol-5-karboksilik asit etil ester

- Barbitürat türevi olmayan ama etki açısından tiyopentale benzeyen bir ilaçtır.
- Etkisi çabuk başlar ve çabuk sonlanır.
- Analjezik etkisi yoktur.
- İstem dışı kasılmalara yol açtığı için Fentanil veya benzeri ilaçlarla kombine olarak kullanılır.

KISA ETKİLİ OPIATLAR

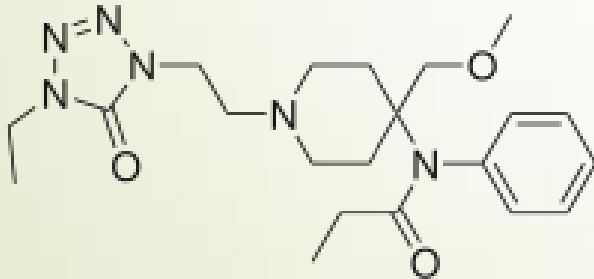
- Genel olarak indüksiyon için kullanılırlar.
- Preanestezik medikasyonda veya cerrahi anestezinin idamesi için kullanılabilirler.

Fentanil

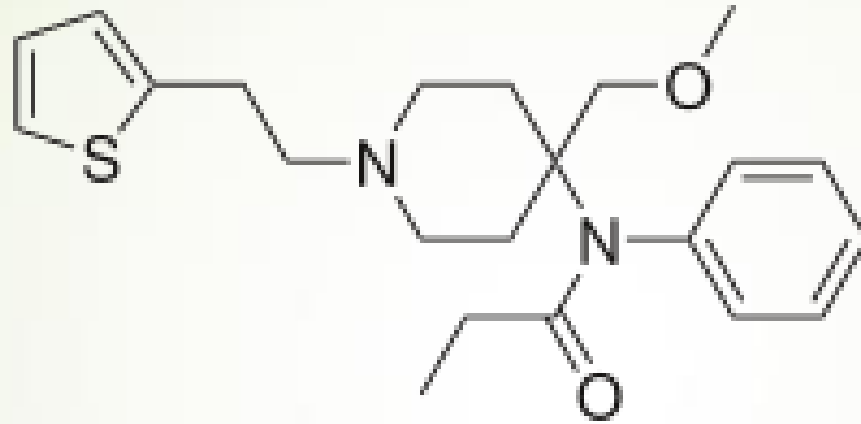


N-(1-(2-feniletıl)-4-piperidil)-*N*-fenilpropanamid

Alfentanil



Sufentanil



N-[4-(metoksimetil)-1-(2-tiyofen-2-il-etil)-4-piperidil]-*N*-fenilpropanamid

Özel kombinasyon anesteziikleri

- Genel anesteziik ilaçlar, tek başlarına kullanılabilirler gibi daha iyi sonuçlar alabilmek için çeşitli ilaçların kombinasyonu halinde de uygulanabilirler.
- Genellikle narkotik analjezikler ve nöroleptik ilaçlarla birlikte kullanılırlar.

Müstahzarlar

- Enfluran : müstahzarı bulunmamakta
- Halotan : ???
- İzofluran : Isoflurane (Adobe)
- Ketamin : Ketalar (E.Warner Lambert)
- Midazolam : Dormicum (Roche) günümüzde: Zolamid amp. Yerli ... VEN ilaç
- Sevofluran : Sevluran (Koçak)
- Tiyopental sodyum : Pental sodyum (I. E. Ulagay),