

DERLEME / REVIEW

FARKLI SEVOFLURAN ÜRÜNLERİ NE KADAR FARKLIDIR?**WHAT IS THE DIFFERENCE BETWEEN DIFFERENT SEVOFLURANE PRODUCTS?****Zekerıyya ALANOĞLU, Çiğdem YILDIRIM GÜÇLÜ,
Ahmet Onat BERMEDE, Neslihan ALKIŞ****Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., Ankara**

Ankara University Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara

ÖZET

Sevofluran 1990 yılından bu yana anestezi pratiğinde, özellikle pediatrik hasta grubunda, sıklıkla kullanılan halojenli bir inhalasyon anesteziğidir. Ülkemizde kullanıma sunulmuş, iki ayrı firma tarafından üretilen iki farklı sevofluran bulunmaktadır. Bunlar arasında hazırlama, paketlenme ve sunum açısından belirgin farklılıklar vardır. Anestezi uzmanları preparatlar arasında seçim yaparken bilgi bombardımanı altında kalmakta ve zorluklar yaşamaktadır. Bu nedenle farklı preparat kullanımında dikkatli olunmalı, beklenmeyen bir etki görülmesi halinde hasta güvenliği ön planda tutulmalı ve otoritelere bildirilmelidir. Bu derlemede farklı sevofluran preparatları hakkındaki literatür gözden geçirilmiş olup avantaj ve dezavantajlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Sevofluran; Jenerik İlaç; Lewis Asitleri**SUMMARY**

Sevoflurane is a halogenated inhalation anesthetic which is commonly used in anesthesia practice since 1990, especially in pediatric patient group. In our country there are two different sevoflurane in use, produced by two different companies. They have clear differences in terms of preparation, packaging and presentation. Anesthesiologists remain under information overload and have difficulties when choosing between preparations. Therefore, caution must be exercised in the use of different preparations, if an unexpected effect is found patient safety should be kept at the forefront and must be reported to the authorities. In this review the literature on the different preparations of sevoflurane is revised to evaluate the advantages and disadvantages.

KEY WORDS: Sevoflurane; Generic; Lewis Acids**GİRİŞ**

Sevofluran 1990 yılında Maruishi Pharmaceuticals Şirketi tarafından önce Japonya'da, 1995 yılından bu yana da Amerika Birleşik Devletleri'nde Abbott Laboratories ("Ultane") aracılığı ile anestezi pratiğinde kullanılmakta olan halojenli bir inhalasyon anesteziğidir (1). Ülkemizde de Sevofluran "Sevorane" ismi ile ilk kez Abbott Laboratuvarları tarafından 19.09.1996-100/39 ruhsat numarası (Üretici Aesica Queenborough Ltd. Queenborough Kent ME11 5EL, İngiltere) ile kullanıma sunulmuştur (2). 1996 yılından günümüze dek Sevofluran anestezi uzmanlarına tercih edilen önemli bir alternatif olmanın ötesinde, güvenilirlik profili ile yaygın kullanılan bir inhalasyon anesteziği olmuştur. Sevofluran özellikle çocuk hastalarda sağladığı hızlı ve yumuşak anestezi indüksiyonu ile diğer ajanlardan bir adım öteye geçmiş ve standart tercih haline gelmiştir.

Ülkemizde sağlık sektöründe son yıllarda birçok değişiklik ve gelişme olmaktadır. Anesteziyoloji ve Yoğun

Bakım uzmanlık alanı da tıbbın en dinamik ve hasta hayatı ile hasta güvenliği açısından en etkin branşlarından birisidir. Bu nedenle sektördeki değişiklikler, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım uzmanları tarafından yakından takip edilmeli ve günlük pratikte gerekli yerini bulmalıdır. Son yıllarda ülkemizde bu anlamda en büyük tartışmalardan bir tanesi ise piyasada anestezi uzmanlarının kullanımına sunulmuş olan iki ayrı firma tarafından üretilen iki farklı Sevofluran (SEVORANE, ABBOTT Laboratuvarları ve SOJOURN™, ADEKA İlaç Sanayii, Samsun, Türkiye, Ruhsat Numarası 23.01.2008 -124/2, Üretici MINRAD INC, 3950 Scheiden Circle Bethelam, PA, ABD) (3) ürünüdür. Bu iki ürün her ne kadar ruhsatlanma aşamasında birbirinin eşdeğeri olarak kabul edilmiş olsalar da, sentez esnasındaki farklılıklar, içerik farklılıkları, sunum şekilleri ve su içerikleri açısından farklılıkların var olması anestezi uzmanları arasında tartışmalara neden olmaktadır (4). Ülkemizdeki anestezi-

ler bu iki ürün arasında özellikle ihalelerde, satın alma departmanlarında ve en önemlisi de hasta başında tercih yapma zorunda kalmaktadırlar. Bu nedenle anestezi uzmanları ciddi bir bilgi bombardımanı altındadırlar ve çoğu zaman tercih esnasında büyük zorluklar oluşmaktadır. Tercih zorluklarına ek olarak, belki de daha da önemli olarak, anestezi uzmanları ürünlerin etkinlik ve güvenilirlik profilleri hakkında da belirli endişelere sahiptirler. Özellikle ürünlerin güvenilirlik profili, hem anestezi uzmanları ve ameliyathane çalışanlarının kendini hem de hastaların sağlığını yakından etkilemektedir. İki ayrı firmanın ürettiği ürünlerin farklılıkları sadece moleküler içerik ile sınırlı kalmamaktadır. Buna ek olarak sunum ve saklama şartları ile vaporizatör dolum şekillerindeki farklılıklar birçok ek tartışmaya neden olmaktadır.

Yukarıda konu edilen nedenlerden dolayı bugün ülkemizde kullanıma sunulmuş olan farklı iki sevofluran ürünü hakkında içerik ve sunum parametrelerinin tartışıldığı bilimsel ve objektif bir değerlendirme ihtiyacı doğmuştur. Bu makalede ülkemizde ve dünyada bu konu ile elde edilmiş olan deneyim derlenmeye çalışılmıştır.

Sevofluran Stabilitesi ve Lewis Asit Oluşumu

Sevofluran 1990 yılında klinik sunuma açıldıktan sonra anestezi pratiğinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1996 yılının sonunda piyasaya Abbott tarafından sürülmüş olan bir miktar sevofluran şişesinin içindeki sıvının bulanık olduğu ve farklı bir koku varlığı bildirilmiştir. Bu şekilde rapor edilen şişelerin belirli bir lottan kaynaklandığı ve üretici firma tarafından yapılan analiz sonucunda kabul edilebilecek sınırın çok ötesinde asidite varlığı tespit edilmiştir (5). Bu beklenmeyen asiditenin sorumlusu olarak ise üretici firma Hidrojen Florid'i işaret etmiştir. Hidrojen Florid cilt ve mukozalara karşı son derece korozif olan ve solunum yolu ile temas etmesi halinde ciddi solunum yolu komplikasyonlarına neden olabilecek bir asidik maddedir (6). Bu lot, ilaç üretici firma tarafından toplattırılmış ve bu reaksiyonun altında yatan neden araştırılmıştır. Etkilenen ürünler hastalarda kullanılmadığı için bu reaksiyon nedeniyle hiç bir hastada belirgin bir yan etki ya da yaralanma gelişmemiştir. Üretici firma olan Abbott'un geri çekme protokolü için Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi'ne yaptığı başvuruda, bu beklenmeyen durumun Japonya'dan şişeleme yapıldığı Amerika Birleşik Devletleri'ne sevofluran taşınması esnasında konteyner içinde gelişmiş olan pas kaynaklı olduğu bildirilmiştir (4, 5, 7). Ancak bu durum, metal ortam ve metal oksitlerin (Lewis Asitleri, burada spesifik olarak demir oksit) varlığında sevofluran molekülünün stabilitesini kaybetme ihtimalini ilk kez düşündürmüştü ve yapılan inceleme sonrasında,

Abbott sevofluranın degradasyonundan birçok maddenin sorumlu olabileceği yargısına varmıştır. Sevofluran diğer volatil ajanlar gibi kimyasal degradasyona uğrayabilmektedir. Bu degradasyonun bir şekli de Lewis asitleri aracılığıyla olabilir (1). Yapılan araştırmalar farklı ortamlar içinde de sevofluranın, yine Lewis asitleri aracılığıyla, farklı reaksiyonlar ile stabilitesini kaybedebildiğini göstermiştir. Sevofluran özellikle molekülünün monofluoromethyl eter grubu ($R-O-CH_2F$) üzerinden Lewis asit etkisine açıktır ve bu durum diğer florlu anesteziğin aksine ciddi bir degradasyon riski oluşturmaktadır (4). Üretici firma Abbott'un araştırmalarına göre bu degradasyon cam varlığında da, ki ultraviyole ışınlarından içeriğin saklanması için eser miktarda alüminyum oksit eklenmektedir, oluşabilmektedir. Yapılan bir çalışmada alüminyum oksidin sevofluranı birçok kompleks alt moleküle parçalayabildiği gösterilmiştir. Bu son ürünlerden bir tanesi de Hidrojen Florid'dir. Hidrojen florid silikon dioksit ile reaksiyona girerek farklı silikon fluroid molekülleri oluşturur ki, bu cam üzerinde daha fazla aşındırıcı etki oluşturarak hasarı arttırabilir. Ayrıca uzamış maruziyette en az hidrojen florid kadar toksik olabilecek bir madde olan silikon tetraflorid de meydana gelebilir. Üretici firma her hangi bir nedenle bu degradasyonun tetiklenmesi halinde cam şişe içinde özellikle alüminyum oksitin bu reaksiyonu daha da ateşleyeceği ve sonuçta ilacın pH'sının belirgin olarak tehlikeli sınırlara inebileceğini iddia etmiştir (5). Bu reaksiyon için tetikleyici faktör olarak konteyner içindeki pas ve sevofluranın uzun süre ile temas ettiği metal yüzey düşünülmektedir. Bu veriler ışığında Abbott sevofluranın degradasyonunu engellemek için araştırma başlatmıştır. Üretici firma Abbott tarafından yapılan araştırmalar sonucunda Lewis asidini tamponlamak amacıyla zayıf bazik özellik gösterebilen maddelerin sevofluranın içine eklenmesinin uygun olacağı düşünülmüştür. Bu açıdan birçok madde çalışılmış (butil hidroksitoluen, metilparaben, poliparaben, propofol, timol vb.) ve sonuç olarak üretici firma hem üretim hattında zaten oluşan bir madde olması hem de belirgin bir zararlı etkisi olmamasından dolayı su eklenmesini uygun bulmuştur (8). Bu nedenle günümüze kadar Abbott Laboratuvarları tarafından üretilmekte olan sevofluranın içinde en az 300 ppm su bulunmaktadır. Farklı sevofluran üreticilerinin ürünleri hakkındaki en önemli tartışma da bu noktadan kaynak almaktadır. Abbott Laboratuvarları su ilave edilmiş sevofluran ürününü tescil ettirmiş ve patentini almıştır. Bunun yanında Baxter tarafından üretilmekte olan ve halen yurdumuzda ruhsat alınmış olmasına karşın piyasaya verilmemiş olan sevofluranın içinde de 130 ppm'i aşmayacak şekilde su bulunmaktadır. Öte yandan ülke-

mizde de piyasada bulunan Minrad tarafından üretilip Adeka firması tarafından dağıtılan sevofluranının ise içinde yaklaşık olarak 10 ppm kadar su bulunmaktadır. Bu anlamda yüksek su içeren sevofluran için "ıslak" ya da "su ile zenginleştirilmiş" sevofluran, diğerleri için ise "sudan fakir" ya da "kuru" sevofluran tanımlaması da yaygın olarak yapılmaktadır. Sevofluranın içine su eklenmesi ve bu şekilde degradasyonunun engellenmesi çabaları sonucunda Abbott firmasının aldığı patent daha sonra Baxter firmasının ürettiği formülasyonda yukarıda da konu edilen miktarda su bulunmasından dolayı hukuki bir patent ihlali davasına neden olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri Illinois Eyaleti Bölge mahkemesi Abbott'un Baxter hakkında sevofluran içeriğine su eklenmesi hakkında açtığı davayı Baxter'in patent kurallarını, bu formülasyon ile ve farklı miktarlarda su içeriğinden dolayı çiğnemediği şeklinde bir karar alarak red etmiştir (9, 10). Sevofluran formülasyonu içindeki su varlığının önemini vurgulamak açısından bu hukuki gelişmeler son derece önem arz etmektedir.

Sevofluran içine belli seviyede su eklenmesi belirgin bir şekilde Lewis Asidi oluşumunu engellemesine karşın su içeriği düşük ya da neredeyse hiç olmayan ürünlerin bu riski ne derecede taşıdıkları halen tartışma konusudur. Bir görüş her hangi bir tetikleyici faktör varlığı söz konusu değil ise yani bir anlamda sevofluran yukarıda konu edildiği gibi paslı bir yüzey ile karşılaşmadığı sürece Lewis Asidi oluşma riskinin olmadığı yönündedir (11). Primal Critical Care tarafından yayınlanan ve ürettikleri Sevofluran preparatının diğer ürünler ile benzerliklerini ve farklılıklarını tartıştıkları bilgi kitapçığında, özellikle ideal saklama ve şişeleme şartları oluşturulduğunda, bir başka deyişle sevofluran yukarıda da konu edilen şartlara maruz kalmaz ise Lewis asid oluşumu söz konusu olmayacağı için su içeriğinin yüksek olmasının gereği de yoktur denilmektedir. Bu makalede sunum şartları bölümünde de etraflı olarak tartışılacak olan farklı konteynerlerin bu anlamda da bir önem arz etmeyeceği yine Primal Ciritical Care tarafından öne sürülmektedir. Bu farklı yaklaşımları ve savları test eden bazı çalışmalar da yayınlanmıştır. Bu çalışmalar arasında en çok tartışmaya yol açanı Kharasch ve ark. yukarıda konu edilmiş olan üç farklı seviyede su içeren sevofluran preparatlarını (Abbott, Baxter ve Minrad tarafından üretilen) vaporizatörlerin içinde Lewis asidi oluşumu açısından karşılaştırdıkları çalışmadır (1). Aynı zamanda üç farklı vaporizatör (Draeger Vapor 2000, GE/Datex-Ohmeda Tec 7 ve Penlon Sigma Delta) de bu amaçla değerlendirilmeye alınmıştır. Farklı vaporizatörlerin de çalışmaya dahil edilmesine gerekçe olarak Kharasch ve ark. Avrupa Tıp ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Ajansı-

nın (European Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) Penlon Sigma Delta marka Sevofluran vaporizatörlerinde Baxter tarafından üretilen Sevofluran kullanılması esnasında vaporizatör camında kirlenme ve belirgin bulanıklık ile dolum portunun metal kısmında bariz korozyon bildirmesini sunmuşlardır (12, 13). Bu çalışmada muhtemel degradasyon reaksiyonunu hızlandırmak amacıyla farklı zaman aralıklarındaki (dolumdan hemen sonra, 1, 2, ve 3 hafta sonra) bütün ölçümler (pH, su içeriği, florid, toplam degradant miktarı) 40°C (hızlandırılmış şartlar altında) sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın iki çok önemli sonucu vardır. Penlon Sigma Delta vaporizatör içinde bekletilen düşük su içeren sevofluran formülasyonunda degradasyonu teyit eden pH düşmesi (pH<3), hidrofluorik asit konsantrasyonunun 600 ppm üzerine çıkması ve toplam degradant miktarının 68000 ppm üzerinde olması ilk önemli bulgudur. Ayrıca vaporizatör dolum bölgesinin çevresinde de belirgin erozyon bildirilmiştir. Yüksek su içeren sevofluran formülasyonunda ise çok az bir pH düşüşü ve göz ardı edilecek düzeyde degradasyon ürünü tespit edilmiştir. İkinci önemli bulgu ise diğer vaporizatörlerin kullanımında su içeriğinden bağımsız olarak sevofluran formülasyonlarında belirgin bir degradasyon gözlenmemesidir (1). Bu çalışmanın sonuçları çok ses getirmiş ve bilimsel ortamda tartışmalara neden olmuştur. Kharasch 2009 yılında yayınlanan bu çalışmasının ve daha sonra yayın haline dönüşmemiş ancak sadece bildiri olarak sunulmuş olan çalışmalarının bir derlemesini Anesteziye Hasta Güvenliği Vakfı (Anesthesia Patient Safety Foundation, APSF) yayın organı olan Anesthesia Patient Safety Foundation Newsletter dergisinin 2006 Sonbahar sayısında yayınlamıştır (14). Bu yazıda özetle Kharasch daha sonra 2009 yılında yayınladığı sonuçlarını tartışmıştır. Yine bu yazıda Kharasch açıkça FDA'nın iki ilacın farmasotik açıdan eş değer olması için dört parametreye olması gerektiğini ifade etmiştir. Buna göre iki ilaç a. Aynı aktif maddeye sahip olmalıdır, b. Aynı dozlama şemasına sahip olmalıdır, c. Aynı yoldan uygulanmalıdır ve d. Etkinlik ve konsantrasyonda benzer olmalıdır. Buna ek olarak FDA iki ilacın terapötik olarak eş değer olması için öncelikle farmasotik olarak eş değer olması ve aynı klinik etkilere benzer güvenlik profili ile sahip olması gerektiğini ifade etmektedir. Kharasch'a göre işte bu noktada yukarıda konu edilen üç farklı Sevofluran preparatı kimyasal olarak aynı olmakla birlikte su içeriğinin farklılığı nedeniyle Lewis asit saldırısına benzer oranda korunaklı olmadıkları için bu preparatlar farmasotik olarak eş değer kabul edilebilmelerine karşın terapötik olarak eş değer kabul edilemezler. Yukarıda adı geçen ve sevofluran ürünleri kullanılan her üç firma da

APSF yayın organı olan Anesthesia Patient Safety Foundation Newsletter dergisinde kendi görüşlerini Kış 2008 sayısında yayınlamışlardır (15-17). Baxter şirketi sorunun daha çok vaporizatörler bazında olduğuna vurgu yapmış ve aynı zamanda tüm vaporizatörlerde farklı sevofluran preparatlarının da az ya da çok degradasyon olduğu sonucunu vurgulamıştır (15). Minrad şirketi ise bu bulguların tüm sevofluran preparatlarında az ya da çok degradasyon ile sonuçlandığına odaklanmıştır (16). Buna ek olarak aşağıda da üzerinde durulacağı üzere sorunun Penlon vaporizatörleri ile ilgili olduğunu ve Penlon'un bu sorunu yeni vaporizatörlerinde çözdüğünü ifade etmektedir. Ayrıca Dr. R.C. Terrell tarafından yapılan çalışmalarda benzer bir degradasyonun olmadığını bildirmişlerdir. Maalesef bu data için bir referans verilmemiş olmasından dolayı daha ayrıntılı bilgiye ulaşmak mümkün olmamıştır. Ek olarak Dr. Terrell makalenin yayınlandığı tarihte Minrad firmasında aktif olarak çalışan bir bilim adamıdır. Abbott firması ise Dr. Kharasch'ın bulgularına vurgu yaparak Penlon Sevofluran vaporizatörünün kullanıldığı grupta sırasıyla Baxter ve Minrad tarafından üretilen Sevofluran preparatlarında degradasyonu işaret eden 444 ppm ve 600 ppm miktarında hidrojen florid saptandığını belirtmiştir. Bu grupta Abbott üretimi sudan zengin Sevofluran ile hidrojen florid miktarı 0.4 ppm'den daha az bulunduğu ifade edilmiş ve bunun da tamamen göz ardı edilebilecek bir miktar olduğu ifade edilmiştir. Kharasch'ın konu edilen çalışmasında kullanılan materyal ve metod bazı tartışmalara neden olmuştur (18). Buna göre deney şartlarının hızlandırılmış şartlar olarak uygulanması bu şartların klinik durumu ne derecede yansıtabileceğini düşündürülebilir, ancak çalışmada kullanılan metodoloji açık olarak ifade edildiği gibi inhalasyon anesteziğinin üretimi ve test edilmesi sürecinde kullanılan standart metodoloji ile benzerlik göstermektedir (1, 18). Bu nedenle çalışmanın sonuçları ürünleri karşılaştırmak adına uygun olarak düşünülmektedir. Bunun yanında Baxter firmasının bir yetkilisi olan ve firmadan araştırma desteği alan Mychaskiw ve Mayhew bu hızlandırılmış şartların klinik şartları kesinlikle karşılayamayacağını ifade etmişler ancak bu savlarını destekleyecek bir kaynak sunmamışlardır (19). Ek olarak o tarihe kadar her hangi bir sorun ile karşılaşılmadan milyonlarca hastada bu preparatın kullanıldığı vurgulanmıştır. Son olarak ise yazarlar ile çalışmaya destek olan Abbott firmasının bir çıkar ilişkisi olabileceği ifade edilmiştir. Bu eleştirilere yanıt olarak Kharasch ve ark. kullanılan hızlandırma yönteminin tıbbi araştırmalarda uygun olarak daha önceden de kullanıldığını, üretici firmanın desteğinin her adımda ifade edildiğini, çalışmanın farklı hakemler aracılığı yoğun bir şe-

kilde incelendiğini ve son olarak da farklı yazarlar tarafından daha önce de klinik kullanım sırasında bu istenmeyen etkilerin bildirildiğini ifade etmişlerdir (20). Bu karşılıklı tartışmaya Anesthesia and Analgesia dergisinin editörü Shafer de dahil olmuştur (21). Shafer değerlendirme dönemini iki deneyimli kimyacı ile gerçekleştirdiklerini ve sevofluranın kimyasal özelliklerini öğrendikçe durumu daha da yakından kavradığını belirtmiştir. Shafer sevofluranın su içeriği önemli olmaksızın doğru şartlarda üretilmesi ve doğru şartlarda saklanarak kullanılması durumunda riskin sınırlı olduğunu ifade etmiştir. Bunun yanında Shafer birçok farklı nedenden dolayı (üretim, saklama, kullanım, eski vaporizatörlerin halen işlevsel olması, farklı seviyedeki operasyon odası şartları, uzak lokasyonlardaki kullanım) bu uygunluk zincirinin kırılma ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Shafer son olarak sonuçların çıkar ilişkisi açısından risk altında olmadığını ve Baxter tarafından benzer bir çalışmanın yapılması halinde değerlendirilmeye memnunlukla alınacağını bildirmiştir (21).

Yukarıda konu edilen Penlon vaporizatörleri çalışmasının sonuçları nedeniyle derhal gözden geçirilmiştir. Penlon Sigma Delta marka sevofluran vaporizatörleri piyasadan toplattırılmış (22) ve Penlon şirketi daha sonra adı geçen vaporizatörlerinin sevofluran ile temas halinde olabilecek tüm yüzeylerindeki metal alaşımı izole etmiştir (23).

Yue ve ark. farklı su içeriği olan sevofluran preparatlarının (Abbott Laboratuvarları 345 ppm ve Baxter 14 ppm) farklı karbondioksit absorbanlarının kullanılması ile oluşan degradasyon ürünlerini araştırdıkları çalışmalarında Dragorsorb 800 plus absorban varlığında düşük su içerikli sevofluranın kullanımı ile daha fazla compound A oluştuğunu bildirmişlerdir (24). Yazarlar bu sonuçlar ışığında in vitro şartlar altında sevofluranın su içeriğinin ve absorbanın içinde potasyum hidroksit varlığının compound A oluşumunu etkileyebileceğini ifade etmişlerdir. Bu araştırmanın sonuçları mutlak suretle in vivo şartlarda tekrarlanmalı ve test edilmelidir. Bu şekildeki kısıtlı veri ile bir sonuca ulaşmak son derece güçtür.

FDA tarafından 2010 yılında yayınlanmış olan ve onaylanmış ilaçların eşdeğerliliklerinin belirlendiği "Orange Book" aerosol grubunda farklı sevofluran preparatlarının invitro olarak farmasötik ve tıbbi olarak eşdeğer olduklarını "AN" kodu ile teyit etmiştir (25) (Abbott için 07.06.1995, Baxter için 02.07.2002, Minrad için 02.05.2007). Ancak farklı preparatların in vivo olarak eşdeğer olduklarını gösterecek olan "AB" kodu bu ürünler için halen teyit edilmemiştir (25, 26). Bu önemli farklılık için halen yürütülen ve sonuçlanan in vivo çalışmaların neredeyse hiç olmaması gösterilebilir. Bu nedenle in vivo eşdeğerliliğin teyit edilmemesi klinik

kullanım açısından deneyimin artması, bilgi birikimi ve paylaşılmasının gerekliliğini kaçınılmaz kılmaktadır.

Bu tartışmalar ışığında APSF Newsletter editörünün de ifade ettiği gibi sevofluran molekülünün stabilitesi ve formülasyonu ile ilgili olarak görüşler çok kompleks ve tartışmalıdır. Konu hakkındaki bilgi büyük ölçüde karşılıklı tartışmalara dayanmaktadır. Bu nedenle en doğru yaklaşım her klinisyenin farklı preparatları kullanırken dikkatli olması, beklenmeyen bir durum ile karşılaştıklarında mutlaka bunu gerekli otoritelere bildirmeleri, hasta güvenliğini en önemli parametre olarak değerlendirmesidir. Daha da önemli olarak Anestezi uzmanları bu konu ile araştırma projeleri yürütmeli ve kanıta dayalı bilginin artırılması sağlanmalıdır. Sevofluranın stabilitesi hakkında endişeler ve çözüm çabaları daha geniş ve bağımsız destek ve denetlemeye uygun çalışmalar ile araştırılmalıdır.

Sevofluran Şişeleri ve Sunum Şekilleri

Daha önce de konu edildiği gibi farklı üreticiler tarafından üretilmekte olan sevofluran preparatları farklı maddelerden yapılmış olan şişeler içinde sunulmaktadır. Günümüzdeki sunum Abbott firması için Polietilen Naf-talat (PEN), Baxter firması için alüminyum ve Minrad firması için ise USP Tip III Amber cam şeklindedir. Bu konudaki en önemli tartışma daha önce konu edilen Abbott tarafından sevofluranın içeriğine su eklenmesine neden olay asit birikmesi durumudur. Abbott firması bu olay öncesi cam şişeler kullanmakta iken camın kırılabilme ve Lewis asit saldırısına maruz kalabileceği endişesi ile daha dayanıklı ve sevofluran stabilitesini etkilemeyecek yeni bir şişe materyali arayışı içine girmiştir (5). Bu araştırmalar sonucunda Abbott cam şişe kullanımını durdurmuş ve PEN şişe kullanmaya başlamıştır. Ayrıca Abbott PEN şişe kullanımını patent altına alarak tescillendirmiştir (24). Abbott yeni şişeleme materyalinin avantajları için camdan daha hafif olması, esnek olmasından dolayı kırılma ve sızdırma ihtimalinin daha az olması ve Lewis asidi oluşturma potansiyelinin daha az olmasını bildirmektedir (5). Baxter firması alüminyum şişe kullanmaktadır ve taşıma maliyetleri açısından son derece faydalı bir çözüm olarak belirlemektedir. Aynı zamanda kırılma ihtimalinin neredeyse hiç olmaması ek bir avantaj olarak gözükmektedir. Ancak bu şekildeki alüminyum şişenin içi mutlak suretle sevofluranın temasını kesmek için bir koruyucu film ile kaplanmalıdır. Alüminyum şişeler bu nedenle epoksifenolenik resin ile kaplanmaktadır. Bu tabaka sevofluranın alüminyum ile temasını kesmekte ve Lewis asidi oluşumunu engellemektedir. Buna karşın özellikle yiyecek konteynerlerinin da iç kısmında kullanılan epoksifenolenik resine ait monomerler gıdalarda düşük konsantrasyonda tespit

edilebilmektedir. Bu durum sevofluran için de bir endişe doğurmaktadır. Buna ek olarak alüminyum şişelerin içeriğinin görülmesinin imkansız olması diğer bir kısıtlayıcı faktördür (5). Minrad firması ise şişe materyali olarak USP Tip III amber cam kullanmaktadır. Minrad firmasının bilgi kitapçığında kuru sevofluranın cam ile bir reaksiyona girmedeği iddia edilmektedir. Bu kitapçıkta bu savı destekleyecek bir referans ise sunulmamaktadır. Bu savdan yola çıkarak Minrad firması sevofluranın içine su eklenmesine gerek olmadığını ifade etmektedir (27). Cam şişelerin avantajı içindeki sıvının rahatlıkla görülebilir olmasıdır. Buna karşın cam şişelerin rahatlıkla kırılabilir olması özellikle operasyon odasında masif bir kirlenme riski açısından büyük risk taşımaktadır. Halen farklı şişeleme materyallerinin özellikle sevofluran stabilitesi üzerindeki etkileri karşılaştırmalı olarak çalışılmamıştır. Bu anlamda bilimsel çalışmalar desteklenmeli ve kanıta dayalı bilgi birikimi sağlanmalıdır.

Sevofluran Preparatları ve Farklı Dolu Şekilleri, Operasyon Odası Kontaminasyonu

İnhalasyon anesteziğinin operasyon odası havasını kontamine etme potansiyeli ve sağlık çalışanlarının birçok farklı anlamda bu maruziyetten etkilenmeleri ciddi bir sağlık sorunudur (28). Abbott tarafından üretilmekte olan preparat şişeye entegre dolum sistemi ile sunulmaktadır. Bu sayede kullanıcının şişeyi açması, adaptör takması ve bu süreç sonunda dolumu gerçekleştirmesinin önüne geçilmiş olmaktadır. Bu tür bir özelleştirilmiş kapak sistemi maliyet konusunda bazı eksilere sahip olmakla birlikte kullanıcı hatalarını en aza indirgeyerek hem kolaylık sağlamakta hem de ortamı neredeyse hiç kontamine etmemektedir. Bunun yanında Baxter ve Minrad kaynaklı preparatlar konvansiyonel şişeler içinde sunulmakta ve özel dolum adaptörü firmalar aracılığı ile kullanıcıya sağlanmaktadır. Bu şekilde kullanıcı kapağı açtıktan sonra adaptörü yerleştirmekte ve sonra da dolumu gerçekleştirmektedir. Bu durum kaçınılmaz bir şekilde dolum prosedürünü hatalara ve inhalasyon anesteziğinin ortamı kirlenme riskine maruz bırakmaktadır. Sevofluranın son derece hızlı bir şekilde buharlaşması kapağın açılması ve adaptörün yerleştirilmesi sırasında ortamın az ya da çok kirlenmesini kaçınılmaz kılmaktadır (28). Ayrıca kaza sonucu şişenin devrilerek sevofluranın ortama yayılması o operasyon odasının saatlerce kullanıma kapanmasına neden olabilir. Daha büyük bir tehlike ise operasyon devam ederken böyle bir istenmeyen durumun oluşmasıdır ki odanın hızla boşaltılması imkanı neredeyse mümkün olmadığı için sağlık çalışanları için ciddi bir risk söz konusudur. Aralarında Portekiz, İsveç ve Kanada'nın da olduğu ülkeler bu amaçla kapalı dolum sistemlerini önermekte, ya da operasyon

odalarının olduğu komplekslerde uygun havalandırmanın olduğu özel odaların kurulması ve açık sistem dolunun buralarda yapılmasını önermektedirler (28). Doğal olarak bu durum hem ek maliyete hem de zaman kaybına neden olmaktadır. Bu sorunlara ek olarak açık sistem şişelerin içinde bilinerek ya da bilinmeden farklı sıvılar konulması ihtimali her zaman vardır. Bu durum hasta güvenliği açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır. Ayrıca özellikle cam şişe kullanımı da kazara kırılma riski taşıdığı için ek dikkat ve özen gerektirir. Bu şekildeki kontaminasyon riskine karşı personel eğitilmeli, kontaminasyon oluşması durumunda da uygulanacak eylem planı belirlenerek düzenli aralıklarda personel eğitimi yapılmalıdır (28).

Heijbel ve ark. 2010 yılında yayınladıkları ve farklı dolum sistemleri kullanımı sırasında sevofluran ile ameliyathane ortam havasının kirlenmesi hakkındaki çalışmalarında, kapalı dolum sistemlerinin kullanılması ile belirgin olarak daha az kontaminasyon olduğunu bildirmişlerdir (29). Bu çalışmada konvansiyonel şişeler ile belirgin olarak kazara dökülme riskinin de altı çizilmiştir. Ayrıca yazarlar anesteziistlerin operasyon odalarında uzun saatler geçirdiklerini belirterek kontaminasyon ve etkilenme riskinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (29).

Sonuç

Ülkemizde de kullanımda olan farklı sevofluran preparatları klinisyenlere farklı imkanlar sunmaktadır. Bu iki preparat arasında belirgin hazırlama, paketlenme ve sunum farklılıkları vardır. Sevofluran kullanımı sırasında son derece dikkatli olunmalı ve beklenmeyen bir reaksiyon ile karşılaşıldığında otoriteler ve diğer klinisyenler uyarılmalıdır. Tercih kullanımı sırasında mümkün olduğunca kanıta dayalı bilgi kullanılması özellikle yoğun bilgi kirliliğinin olduğu bu konu son derece önemlidir. Araştırmacıların bu konuda daha fazla ilgilenmeleri, araştırmaların daha fazla desteklenmesi, geniş tabanlı ve çok merkezli kontrollü, randomize çalışmaların yapılması, invitro olarak elde edilmiş verilerin invivo olarak da çalışılarak teyit edilmesi birçok cevapsız sorunun yanıtlanması ve klinisyenlerin tercihlerini yaparken daha sağlam kanıtlara sahip olmaları açısından hayattır.

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Zekeriyya ALANOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. İbn-i Sina Hastanesi 3.Kat D Blok Samanpazarı 06100 Ankara

E-posta (e-mail): zekeriyya_69@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Kharasch ED, Subbarao GN, Cromack KR, Stephens DA, Saltarelli MD. Sevoflurane formulation water content influences degradation by Lewis acids in vaporizers. *Anesth Analg* 2009;108(6):1796-802.
2. SEVORANE Likid %100 Ürün Kullanma Talimatı, Onaylama tarihi 08.01.2010, Abbott Laboratuvarları, İstanbul, Türkiye.
3. SOJOURN 250 mL Ürün Kullanma Talimatı, ADEKA İlaç Sanayii, Samsun, Türkiye, Ruhsat Numarası 23.01.2008-124/2
4. Baker MT. Sevoflurane: are there differences in products? *Anesth Analg* 2007;104(6):1447-51.
5. McLeskey CH. The science and art behind the enhanced stabilization of sevoflurane. *Bull HK Coll Anaesthesiol* 2006;15: 11-3.
6. Dalbey W, Dunn B, Bannister R, et al. Acute effects of 10-minute exposure to hydrogen fluoride in rats and derivation of a short term exposure limit for humans. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998; 27(3):207-16.
7. Callan CM. Maker follows up on sevoflurane problem. *J Clin Monit* 1997;13(5):335.
8. McLeskey CH. Anesthesiologist Executive Reports How Abbott Made Sevoflurane Safer Water Stops Formation of Highly Toxic Acid. *Anesthesia Patient Safety Foundation Newsletter*, Fall 2000, <http://www.apsf.org/newsletters/html/2000/fall/09LtrHowSevoSafer.htm>
9. Abbott Laboratories, et al vs Baxter Pharmaceutical Products, Inc, et al. In the United States District court for the Northern district of Illinois Eastern Division. Case 1:01-cv- 01867, Document 244, Filed Sept 22, 2005.
10. Baxter says wins Sevoflurane patent dispute with Abbott. http://articles.marketwatch.com /2005-09-23/news/30976273_1_baxter-international-sevoflurane-patent
11. McNeirney JC. The Mythology of Lewis acids, the need for water in Sevoflurane and the suitability of USP Type III amber glass as a container. *Primal Critical Care information booklet* page 3-6.
12. O'Neill B, Hafiz MA, De Beer DA. Corrosion of Penlon sevoflurane vaporizers. *Anaesthesia* 2007;62(4):421.
13. Gupta A, Ely J. Faulty sevoflurane vaporizer. *Anaesthesia* 2007; 62(4): 421
14. Kharasch ED. Sevoflurane: The challenges of safe formulation. *APSF Newsletter* Fall 2007; 22: 48
15. Lebel F. Baxter shares perspective on sevofluran safety. *APSF Newsletter* Winter 2008; 22: www.apsf.org/newsletters/html/2008/winter/index.htm
16. McNeirney JC, Terrell RC. Minrad provides packaging perspective. *APSF Newsletter* Winter 2008; 22. www.apsf.org/newsletters/html/2008/winter/index.htm
17. Saltarelli M. Abbott addresses sevoflurane formulation. *APSF Newsletter* Winter 2008; 22: www.apsf.org/newsletters/html/2008/winter/index.htm
18. Baker MT. Sevoflurane-Lewis Acid Stability. *Anesth Analg* 2009;108(6):1725-26.
19. Mychaskiw G 2nd, Mayhew JF. "Dry" Sevoflurane and the Falling Sky (or Lack Thereof) *Anesth Analg* 2010;110(1): 254.
20. Kharasch ED, Subbarao GN, Cromack KR, Stephens DA, Saltarelli MD. In response. *Anesth Analg* 2010;110(1):254-5.

21. Shafer SL. In response Anesth Analg 2010;110(1):255-6.
22. Urgent production information notice. Penlon sigma delta sevoflurane vaporizer, distributed by Baxter. 07/09/2006 <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dts-iac/documents/fieldsafetynotice/con2024731.pdf>.
23. Watkins A. Penlon clarifies vaporizer modifications. APSF Newsletter Winter 2008; 22: www.apsf.org/newsletters/html/2008/winter/index.htm.
24. United States Patent # 6,074,668. Date of Patent Jun 13, 2000. Container for an Inhalation anesthetic. <http://www.docstoc.com/docs/46525654/Container-For-An-Inhalation-Anesthetic---Patent-6074668> son erişim 09.09.2012
25. U.S. Department Of Health And Human Services Food And Drug Administration Center For Drug Evaluation And Research Office Of Pharmaceutical Science Office Of Generic Drugs. Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. 30th edition. 2010;s:13.
26. U.S. Department Of Health And Human Services Food And Drug Administration Center For Drug Evaluation And Research Office Of Pharmaceutical Science Office Of Generic Drugs. Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. 30th edition. 2010;s: 344.
27. McNeirney JC. The Mythology of Lewis acids, the need for water in Sevoflurane and the suitability of USP Type III amber glass as a container. Primal Critical Care information booklet page 9-15.
28. Lattas H, Plante M, Fortier LP, et al. Statement of Principles on Choosing inhalation anesthetics agents: An important occupational health and safety issue. Canadian Journal of Respiratory Therapy 2012;48:17-21.
29. Heijbel H, Bjurström R, Jakobsson JG. Personnel breathing zone sevoflurane concentration adherence to occupational exposure limits in conjunction with filling of vaporisers. Acta Anaesthesiol Scand 2010;54(9):1117-20.