

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SEZARYENLARDA GENEL ANESTEZİ SIRASINDA
MAGNEZYUM SÜLFAT İNFÜZYONUNUN PERİOPERATİF
HEMODİNAMİ VE UYANIKLIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN
BİSPEKTRAL İNDEKS
MONİTORİZASYONU İLE ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Evrim BOZAY
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Asuman UYSALEL**

**ANKARA
2010**

ÖNSÖZ

Çocukluk hayalimi gerçekleştirerek doktor olmaktan her zaman gurur duydum. Kendim için zorlu süreçlerden geçerek kazandığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda eğitim almış olmaktan duyduğum mutluluğu tarif edemem. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın tümü çok değerli ve bilgilerini bizlerden esirgemeyen öğretim üyelerine özellikle tez danışmanım Prof. Dr. Asuman UYSALEL'e beni yetiştirdikleri için teşekkür etmek isterim.

Ayrıca başından sonuna tezimde benden yardımını ve bilgisini esirgemeyen Anabilim Dalı'mız uzmanı Uzm. Dr. Ali Abbas YILMAZ'a, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan değerli annem Sevim BOZAY ve babam Ali Rıza BOZAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Evrim Bozay

İÇİNDEKİLER

Önsöz	i
İçindekiler	ii
Simgeler ve Kısaltmalar	iii
Şekiller	iv
Tablolar	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Magnezyum	5
2.2. Anestezi Derinliğinin Monitorizasyonu ve Bispektral İndeks	17
2.3. Propofol	24
2.4. Fentanil	27
2.5. Rokuronyum	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	51
7. ÖZET	52
8. SUMMARY	54
9. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR

ASA: American Society of Anesthesiologists

Ach: Asetilkolin

ATP: Adenozin trifosfat

BIS: BISpectral index

CO₂: Karbondioksit

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

Dk: Dakika

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

EMG: Elektromiyelogram

ETCO₂: End-tidal karbondioksit

g: Gram

GABA: Gama amino bütirik asit

GIS: Gastrointestinal sistem

IV: Intravenöz

KAH: Kalp atım hızı

KB: Kan basıncı

Kg: Kilogram

µg: Mikrogram

MAC: Minimum alveolar konsantrasyon

MgSO₄: Magnezyum sülfat

Mg: Miligram

N₂O: Azot protoksit

O₂: Oksijen

OKB: Ortalama Kan Basıncı

RİVA: Rejyonel intravenöz anestezi

SpO₂: Oksijen satürasyonu

SSS: Santral sinir sistemi

TİVA: Total intravenöz anestezi

ŞEKİLLER

Şekil 1: BIS Vista monitor (Aspect Medikal System, USA)

Şekil 2: BIS Quattro Sensörleri(Aspect Medikal System, USA)

Şekil 3: Grupların dakikalara göre ortalama SKB değerlerini gösteren grafik

Şekil 4: Grupların dakikalara göre ortalama DKB değerlerini gösteren grafik

Şekil 5: Grupların dakikalara göre ortalama OKB değerlerini gösteren grafik

Şekil 6: Grupların dakikalara göre ortalama KAH değerlerini gösteren grafik

Şekil 7: Grupların dakikalara göre ortalama BIS değerlerini gösteren grafik

Şekil 8: Grupların toplam propofol tüketim miktarları açısından farklı olduklarını gösteren grafik,

Şekil 9: Ek ilaç ihtiyacına göre grupların dağılımını gösteren grafik

TABLÖLAR

Tablo 1: Vücutta magnezyumun dağılımı

Tablo 2: Serumda magnezyumun formları

Tablo 3: Magnezyumun Doza Bağlı Etkileri

Tablo 4: BIS Değerleri, Klinik Durum ve EEG Bulguları

Tablo 5: Grupların Demografik Verileri

Tablo 6: Grupların Anestezi ve Cerrahi Süreleri (Ort $\pm$ SD)

Tablo 7: Grupların dakikalara göre ortalama SPO₂ değerleri ve standart sapmaları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezinin amacı; hipnoz (uyku, farkına varamama, hatırlamama), analjezi ve uygun cerrahi ortam (hareketsizlik, kas gevşemesi) sağlamaktır. Vücudun ağrılı uyaranlara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Klinik pratik uygulamalarda anestezi derinliğine kirpik, kornea ve konjonktiva refleksleri, pupil büyüklüğü ve pupillerin ışığa reaksiyonu, göz küresinin hareketleri, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan hemodinamik yanıt, solunumun düzeni ve derinliği, terleme gibi klinik belirtiler ile karar verilir. Anestezi derinliği kullanılan anestezi ajanının miktarı arttırılarak ya da azaltılarak ayarlanır. Bu şartların sağlanması tüm hasta grupları için bilgi, özen ve dikkat gerektirir. Ancak obstetrik hastalarda hasta grubu genç sağlıklı kadınlardan oluşmasına rağmen, hem annenin hemde bebeğin hayatı ve sağlıkları söz konusu olduğu için anestezi bakımı özelliklidir ve yüksek riskli kabul edilmektedir. Bu yüzden obstetrik anestezi ayrı bir bilgi birikimi, tecrübe ve dikkat gerektirmektedir.

Obstetrik hastalarda anestezi riskini değerlendirmek için önce genel obstetri riskini tam olarak değerlendirmek gerekir. Çocuk doğurma yaşındaki kadınların büyük bir kısmı sağlıklıdır ve cerrahi risk açısından çok iyi durumda oldukları düşünülse de gebelik, bazı kaçınılmaz maternal/ fötal faktörler ve önceden var olan medikal koşullar cerrahi ve obstetrik riskleri önemli derecede arttırır. Gebelikle ilişkili mortalite genellikle, gebelik ilişkili ölümlerin canlı doğum sayısına bölünmesi ile hesaplanır. Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezinin verilerine göre gebelik ilişkili ölüm nedenleri arasında, pulmoner emboli % 22, preeklampsi % 20, diğer tıbbi koşullar % 19, infeksiyon % 14, kardiomyopati % 11, intrakranial kanama % 11 ve anestezi ile ilişkili olarak % 2 oranı verilmektedir(1).

Doğum salonuna giren her hastalarda potansiyel olarak planlanmış veya acil anestezi gerekir. Bu nedenle anestezi, salona gelen tüm hastaların varlığından ve ilişkili hikayesinden haberdar olmalıdır. İlişkili hikaye konuları yaş, gebelik sayısı, gebelik süresi ve komplikasyon yapan faktörleri içerir. Anestezi gereken hastalar preanestezi değerlendirilmeye mümkün olan en erken zamanda alınmalıdırlar. Bunlar

annenin sağlıkla ilgili geçmişi, anestezi ilişkili doğum hikayesi, kan basıncı ölçümleri, hava yolu değerlendirmesi ve rejjyonel anestezi için muayene edilmesidir. Anestezistler tüm bu şartlarla birlikte hastanın açlık durumunu, ameliyathane ve anestezi ekipmanını değerlendirerek anne ve bebek için en uygun anestezi yöntemini belirleyip uygulamalıdır(1).

Hemen tüm parenteral opioid analjezikler ve sedatifler plesentayı kolayca geçerler ve fetüsü etkileyebilirler. Ftal yan etkiler ile ilgili kaygılar bu ajanların, doğumun erken evrelerinde veya rejjyonel anestezinin olmadığı durumlarda kullanımını sınırlar. Yenidoğanda santral sinir sistemi depresyonu; solunumun başlamasında gecikme, respiratuar asidoz veya nörodavranışsal inceleme ile ortaya çıkar. Ftal kalp hızının ve hareketlerin azalması gibi etkilerin şiddeti, kullanılan anestezik ajanın özelliğine, dozuna, uygulanması ile doğum arasında geçen süreye ve ftal gelişime bağlıdır. Prematüre neonataller daha fazla duyarlılık gösterirler. Maternal solunum depresyonuna ek olarak, opioidler maternal bulantı, kusma ve mide boşalmasında gecikme yapabilirler(2). Bu nedenlerden dolayı gebelerde anestezi indüksiyonu sırasında daha az dozda ilaç kullanılmaktadır. Anne ve bebeği düşük dozda anestezik ajanlar kullanarak koruma düşüncesi uyanıklık (awakeness) gibi önemli bir sorun ortaya çıkarmaktadır.

Uyanıklık (awakeness), sesleri duyma, paralizi hissi, ansiyete gelişmesi, entübasyonu ve ağrıyı hatırlama şeklinde olabilir. Günümüzde anestezistler yeni çalışmalar yaparak soruna çözümler üretmeye çalışmaktalar. Bu amaçla, operasyon süresince anestezi derinliğinin izlenmesi, soruna çözümler üretilmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla kullanılabilcek en objektif değerlendirme yöntemi elektroensefalografi (EEG)'dir. Bispektral İndeks (BIS) anestezik ve sedatif ajanların beyin üzerindeki hipnotik etkilerini ölçen işlenmiş bir EEG parametresidir. Anestezi esnasında BIS ile olguların monitorizasyonu, hem hastaların uyanık kalmalarını hem de anestezik ajan kullanımını azaltır. Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile BIS monitöründen 0- 100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. 100 değer uyanıklık durumunu,

80 hafif sedasyonu, 60 orta hipnotik seviyeyi, 40 ise derin hipnotik seviyeyi yansıtmaktadır (3, 4).

Genel anestezi sırasında hasta derinliğinin istenilen seviyede olması önemlidir. Bunun için verilen anestezi ajanının dozunun iyi ayarlanması gerekir. Ancak anestezi derinliğini istenen düzeyde tutmak için fazla miktarda anestezi ajan kullanılması, gebeler gibi özellikli bir hasta grubunda istenmeyen etkilerin artmasına neden olmaktadır. Bu amaçla verilen anestezi maddenin dozunu azaltmak için adjuvan maddelerin kullanılması gerekebilmektedir. Magnezyum santral sinir sistemindeki depresan özelliği dikkate alınarak adjuvan madde olarak kullanılmaktadır (3). Çeşitli çalışmalarda anestezi idamesine magnezyumun eklenmesi ile anestezi ilaçların potansiyelize olduğu ve kullanılan anestezi madde miktarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu şekilde değişik anestezi ve analjezik ilaçların sinerjik etki oluşturmak için birlikte kullanımı ile daha güvenli uygulama, daha az yan etki, hızlı derlenme ve hasta memnuniyeti sağlanabilir (4). Genel anestezi olarak sezaryen olacak obstetrik hastalarda anestezi maddelerden hem anne hem de bebeğin zarar görmemeleri ve konforlu bir şekilde annenin uyanık kalmadan ameliyat olmasını sağlamak amacıyla dünyada da çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Çalışmamız bu bilgiler doğrultusunda planlandı ve uygulandı, sonuçlarına göre değerlendirildi. Çalışmamızda; propofol ile anestezi indüksiyon ve idamesi sağlanan sezaryen ameliyatlarında, hastalara peroperatif intravenöz magnezyum sülfat ($MgSO_4$) uygulanmasının, hemodinamiye etkisini ve Bispektral İndeks (BIS) monitorizasyonu ile anestezi derinliği üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışma, $MgSO_4$ kullanılarak oluşturulan gruptaki hastaların, $MgSO_4$ verilmeden oluşturulan kontrol grubundaki hastalara göre anestezi derinliklerinin ve hemodinamik dengelerinin sağlanması açısından propofol ihtiyacının azalacağı hipotezi üzerine kurulmuştur. Çalışmanın, sonuçları ile anestezi uzmanlarının, sezaryen hastaları başta olmak üzere tüm genel anestezi alan hastalarda olabilecek uyanıklık sorununa çözüm bulunması için faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

Genel anestezinin en önemli dört komponenti; şuur kaybı, ağrının giderilmesi, kas gevşemesi ve solunum depresyonudur. Anestezi derinliğini sağlarken sezaryen gibi bazı ameliyatlarda farkında olmadan hastalardaki uyanıklık sorunu ile karşılaşabiliriz. Günümüzde de bu konu hala aratırmacılar için çalışma konusudur. S.Schulz- Stubner ve ark. (3) çalışmalarında $MgSO_4$ 'un, propofol, remifentanil, mivakuryum ile birlikte kullanımında anestezi madde ve kas gevşetici ihtiyacını azalttığını göstermişler. Kara H. ve ark. (4) tarafından yapılan bir başka çalışmada, fentanil tüketiminin kontrol grubunda $MgSO_4$ kullanılan gruba göre daha fazla olduğunu göstermişler. Postoperatif morfin ihtiyacının da kontrol grubunda daha yüksek olduğunu göstermişler. Mizutani ve ark (5) yaptığı çalışmada ise $MgSO_4$ 'ın analjezik etkisi ve klinik olarak ağrı kesici etkisini göstermişler. Tramer ve ark.(6) yaptığı çalışmada $MgSO_4$ 'ın postoperatif analjezide adjuvan olarak etkilerine dikkat çekmiştir. $MgSO_4$ 'ın kas gevşetici etkisi 1950'li yıllardan beri bilinmektedir. T. Okuda ve ark (7), T. Fuchs-Buder ve ark (8), Fuchs-Buder ve Tassonyi (9), H. Hino ve ark (10)'nın çalışmalarında operasyon öncesi magnezyum sülfat 40 mg/ kg i.v ve ameliyatta vekuronyum ile birlikte kullanmışlar ve vekuronyumun nöromusküler bloke edici etkisinin magnezyum sülfat ile arttırdığını göstermişler. Okuda T.ve ark. (7) çalışmalarında ameliyat öncesinde 40 mg/ kg yerine 20 mg/ kg $MgSO_4$ kullanarak benzer çalışma yaparak vekuronyum etkisinin arttığını belirtmişler. Sloan PA ve Rasul M. (11) klindamisin ve magnezyumun nondepolarizan kas gevşetici olan rapakuronyumun etkisini uzattığını göstermişler. Ahn EK ve ark. (12)'nin yaptıkları çalışmada sezaryen yapılan hastalarda ameliyat öncesi magnezyum verilen grupta verilmeyen gruba göre mivakuryum infüzyon dozunun azaldığı yani kas gevşetici ihtiyacının azaldığını belirtmişler. Ross RM and Baker T (13) çalışmalarında klinik olarak $MgSO_4$ infüzyonunun etkilerini ulnar sinirden 'train of four'(TOF) ile değerlendirilerek nöromusküler iletimdeki değişiklikleri tespit etmişler. D.H. Lee ve ark. (14) yaptıkları çalışmalarında ise sezaryen hastalarındaki uyanıklık sorununa dikkat çekerek $MgSO_4$ kullandıkları hastaların kullanmadıkları gruba göre daha az uyanık kaldıklarını göstermişler.

2.1. MAGNEZYUM

Magnezyum bir bivalent iyondur. Kalsiyum'a benzer ve atom ağırlığı 24.312'dir. Magnezyum iyonu insan vücudunda en fazla bulunan dördüncü ve intrasellüler alanda potasyumdan sonra ikinci en önemli katyondur. Fosforilasyon reaksiyonlarında, farklı iyon kanallarının regülasyonunda rol alır (15). 300'ün üzerinde enzimin kofaktörüdür. Bu enzimler de enerji metabolizması, protein ve nükleik asit sentezinde görev alırlar. Magnezyum kas kontraksiyonunda, nöronal aktivitede, vazomotor tonus kontrolünde, kardiyak eksitabilite ve transmitter salınımında etkilidir. Ayrıca trombosit adezyonu, agregasyonu ve tromboksan salınımını azaltır. Antiagregan etki gösterir. Tüm bu özellikleri ile hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde gereklidir ve fizyolojik kalsiyum antagonisti olarak tanımlanır (16).

Magnezyum hücrede mikrozom, mitokondri ve plazma membranında bulunur. Hücredeki serbest magnezyum, membrandaki bağlı formu ile dengededir. Hücre metabolizmasını hücre içi kalsiyum düzeyini dengeleyerek kontrol eder. Bunu sitozolden kalsiyum girişini sağlayan membran pompasını aktive ederek veya hücre içine kalsiyum girişini sağlayan transmembran kanallarda kalsiyumla yarışarak yapar. Protein kinazlara bağlanmada kalsiyum ile yarışır. Kalsiyum aracılı transmitter salınımına etki eder (16).

İnsan vücudunda ortalama 24g = 1 mol magnezyum vardır. Normal plazma seviyesi 0.7- 1.1 mmol/L = 1.4- 2.2 mEq/L = 1.7- 2.5 mg/dL dir. Total plazma magnezyumunun değerlendirilmesi spektrofotometri ile yapılır (16). Magnezyum primer olarak intrasellüler bir iyondur. Bu nedenle dolaşımdaki düzeyi intrasellüler alandaki düzeyini tam yansıtmaz. Kas, kemik biyopsisi, eritrosit içi magnezyum ölçümleri kullanılmıştır. Ancak bunlar pahalı yöntemlerdir. İyonize magnezyum düzeyi bakılması en yararlı test sayılır. Sirkadyen ritm göstermesi nedeniyle 24 saatlik idrarda magnezyum atılımına bakılması bir diğer yararlı incelemedir. İdrarla atılımı erkekte 4.8 mmol/ gün kadında 3.6 mmol/ gün'dür. Dokular arasında dengeye ulaşması yavaştır.

Yarı ömrü 41- 181 gündür. Bununla birlikte organizmadaki total magnezyum miktarı kesin olarak saptanamamaktadır (15, 16).

2.1.1.Tablo 1. Vücutta magnezyumun dağılımı

Kemik dokusu	% 53
Kas dokusu	% 27
Yumuşak doku	% 19
Eritrosit	% 0.5
Serum	% 0.3

2.1.2. Tablo 2. Serumda magnezyumun formları

Proteine bağlı (Albümin)	% 33
Anyonlarla kompleks halde (sitrat, fosfat)	% 12
Serbest iyon halinde	% 55

Magnezyum düzeyini kas ve kemikteki magnezyum depoları ile ekstrasellüler kompartman arası dağılım, hormonal etkiler, diyet, gastrointestinal absorpsiyon, renal atılım belirler (16). Günlük alınan magnezyumun %30- 50'si kolon ve ince barsaklardan absorbe edilir. Lifler, fitatlar ve oksalik asit magnezyum absorpsiyonunu azaltır. Hipomagnezemi, renal kayıplar, sindirim sisteminden kayıplar (diyare, biliyer fistüller v.b) sonucu oluşmaktadır (16). Gastrointestinal sistemden magnezyum kaybı günlük 2 mEq'dir. Böbrek magnezyum dengesini düzenleyen majör organdır. Yetişkin erkekte, glomerülden filtre edilen magnezyumun % 3'ü atılıma uğrar. Magnezyum infüzyonu alan hastada atılım infüzyon hızına bağlı olarak % 25'e kadar çıkar. Magnezyumun % 20- 30'u proksimal tüpten, % 65'i henle kulpundan çok azı da distal tüpten reabsorbe edilir. Diüretikler, gentamisin, siklosporin, sisplatin renal reabsorpsiyonu inhibe ederler (17,18).

Çesitli hormonlar da (parathormon, kalsitonin, D vitamini, glukagon, insülin, epinefrin, antidiüretik hormon, aldesteron, seks hormonları) magnezyumun regülasyonunda rol alırlar. Parathormon ve D vitamini intestinal absorpsiyonu artırır. Parathormon ayrıca renal reabsorpsiyonu ve kemiklerden geri alımı kolaylaştırır. İnsülin, sellüler alımı artırırken, glukagon renal reabsorpsiyonu artırır. Erişkinlerde günlük magnezyum ihtiyacı 250- 350 mg'dır (10, 4- 14, 6 mmol). Çocuklarda, gebelerde ve emziren annelerde bu ihtiyaç artabilir. Birçok besin maddesinin içerisinde bulunmakla birlikte, çikolata, kakao, sebzeler, deniz ürünleri, badem, yer fıstığı, ceviz ve tahıllar magnezyum açısından zengindir (19, 20).

2.1.3. Magnezyumun hücresel fizyolojik iyon kanallarına ve enzimler üzerine etkileri

Magnezyum, kalsiyum adenosin trifosfat az (Ca^{++} -ATP az) ve sodyum- potasyum adenosin trifosfataz (Na^{+} - K^{+} ATP az) aktivasyonunda aracıdır. Aynı zamanda bunlarda depolarizasyon ve repolarizasyon sırasında iyon değişikliğini yapar. Magnezyum yetmezliği ATP az pompasının işlevini bozar. Bu da hücre içi sodyum ve kalsiyum konsantrasyonlarını artırırken, potasyum konsantrasyonunu azaltır. Bu olaylar intrastoplazmik organeller ve hücre mebranının stabilizasyonunu etkiler. Magnezyum ayrıca kaslarda sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum depolarından kalsiyum salınımını ve aktivasyonunu inhibe eder. Böylece kalsiyuma karşı bir kompetitif antagonist etki oluşturur. Hipomagnezemide hücre içi kalsiyumda bir artış olur (20). Hücre içi serbest magnezyum fosforilasyonun enerji reaksiyonlarında ve ATP bağımlı enzimatik reaksiyonların yüzlercesinin aktivasyonunda gereklidir. Hücre içersinde ATP ve inorganik fosfat serbest magnezyumu azaltır. Gerçekte magnezyum enzimatik substrattan ATP'nin fosfat grubunu ayırarak etki gösterir (20).

2.1.4. Hipomagnezemi

Plazma konsantrasyonunun 0.7 mmol/L'nin altında olmasıdır. Şiddetli yetmezlik 0.5 mmol/L altına inmesidir. Vücutta kemiklerde ve hücre içerisinde depolanan Magnezyum hücre dışına kolaylıkla mobilize olur. Yoğun bakım hastalarında defisit daha sıktır. Bu da hastaların ventilatöre bağlı kalma sürelerini uzatmaktadır (21).

Chernow ve ark. (21) yaptıkları çalışmada yoğun bakımda hipomagnezemili hastaların mortalite oranını % 41 bulurken, magnezyum plazma seviyesi normal olan hastalarda ise % 13 olarak bulmuşlardır. Hipomagnezemi nedenleri gastrointestinal sistem (GIS), renal ve diğer nedenler olmak üzere üç başlık altında toplanabilir (22).

Gastrointestinal sisteme bağlı nedenler:

- Alımın azalması: Kronik alkolizm, malnütrisyon,
- Absorbsiyonun azalması: Kısa barsak sendromu, intestinal cerrahi rezeksiyon, malabsorbsiyon, inflamatuvar barsak hastalıkları, primer intestinal hipomagnezemi.
- GIS'den kayıplar: Kusma, nazogastrik dekompresyon, akut veya kronik diyare, biliyer veya intestinal fistüller, akut pankreatit, kronik laksatif kullanımı.

Renal nedenler: Üriner atılımın artmasına bağlıdır. Kronik alkolizm, diüretik kullanımı, akut tübüler nekrozun poliürik fazı, renal transplantasyon sonrası, nefrotoksik ilaç kullanımı (aminoglikozitler, amfoterisin B, cisplatin, siklosporin, pentamidin), hiperkalsemi, primer hiperparatiroidizm, hiperaldesteronizm, Bartter's sendromu, Gitelman's sendromu.

Diğer nedenler: Diabetes insipitus, insülin infüzyonu, hipoparatiroidizm, magnezyumsuz diyaliz uygulamaları, tiroidektomi veya paratireidektomi sonrası görülen kemik açlığı sendromu.

Spesifik hipomagnezemi bulgularını tespit etmek zordur. Genelde diğer elektrolit anormallikleriyle beraber görülürler. Yapılan bir çalışmada hipokalemili hastaların % 61'inde hipomagnezeminin de olduğu bulunmuştur. Potasyum defisitinin yalnız başına düzeltilmesi doğru değildir. Magnezyum ile birlikte düzeltilmelidir. Bu da magnezyumun transmembran potasyum transportunda rolü olduğunu gösterir (22).

Genel olarak hipomagnezemide; zayıflık, anoreksi, apati, depresyon oluşur. Nöromusküler sistemde; Chvostek ve Trousseau belirtisi, kas fasikülasyonları ve krampları, tremor, tetani, jeneralize konvülsiyonlar, solunum kaslarında zayıflık ve paraliziler görülür. Kardiyovasküler sistemde; sıklıkla Torsades de Pointes,

ventriküler taşikardi, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, digitale bağlı aritmiler, hipertansiyon, koroner arter spazmı, EKG’de QRS kompleksinde genişleme, T sivrileşmesi, PR uzaması ve T düzleşmesi görülür. Ani ölümlere de neden olabilir. Metabolik olarak da hipokalemi, hipokalsemi ve metabolik alkaloz görülür (22).

Şiddetli olmayan bir defisiti düzeltmek için oral olarak 5- 15 mmol/ gün magnezyum verilmesi yeterlidir. Şiddetli yetmezlikte ise 15- 28 mmol/gün vermek gerekir. İntravenöz yoldan uygulamak gerekirse 25 mmol/ gün, 24 saate yayılarak uygulanmalıdır. Şiddetli, fakat hayatı tehdit etmeyen yetmezliklerde $MgSO_4$, 3- 6 saat süre ile 1- 2 g/saat verilebilir. Akut, hayatı tehdit eden aritmilerde ise, 1- 2 g i.v yoldan 5 dk’nin üzerinde verilir. Bu bolus dozu takiben, 1- 2 g/saat şeklinde bir kaç saat kadar infüzyona devam edilir. Renal yetmezliği olanlarda bu dozlar azaltılmalıdır (22, 23).

2.1.5. Hipermagnezemi

Hipomagnezemiden daha az sıklıkla ve genellikle kronik böbrek yetmezlikli hastalarda görülür. Rabdomiyoliz olduğunda görülme sıklığı daha da artar. Ayrıca magnezyum tuzları içeren antiasit ve laksatiflerin sık kullanımında, total parenteral beslenme esnasında da görülebilir. Şiddetli hipermagnezemi ise genellikle $MgSO_4$ ’in terapötik kullanımı esnasında görülür. Hipermagnezemide nöromusküler ve kardiyovasküler bulgular dominanttır (23). Terapötik serum düzeyi 2- 4 mmol/L’dir. Doza bağlı etkileri Tablo 3’de gösterilmiştir (24).

Tablo 3. Magnezyumun Doza Bağlı Etkileri

3- 5 mEq/L	Bulantı, kusma
4- 7 mEq/L	Sedasyon, derin tendon reflekslerinde azalma, kas güçsüzlüğü
5- 10 mEq/L	Hipotansiyon, bradikardi, PR ve QRS mesafesinde uzama
10- 15 mEq/L	Solunum depresyonu, koma
> 15 mEq/L	Kardiyak arrest

Tedavide magnezyum kesilir. EKG bulguları düzelinceye kadar, bir kalsiyum tuzu infüzyon şeklinde verilir. Loop diüretikleri magnezyumun renal reabsorbsiyonunu inhibe edip atılımını arttırırken, beraberinde kalsiyumu da atarlar. Bu durumda hipermagnezminin klinik belirtileri ortaya çıkar. Bu nedenle diüretik verildiğinde hipermagnezemi durumlarında, beraberinde kalsiyumunda verilmesi önerilmektedir (23).

2.1.6. Magnezyumun Sistemlere Etkileri ve Klinik Kullanımı

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri ve Klinikte Kullanımı

Magnezyum, kalsiyum kanallarında ve pompalarında transmembran regülatörü gibi görev yapar ve adenilat siklazı aktive eder. Adenilat siklaz da cAMP üzerinden etki gösterir. Ayrıca miyokard hücrelerinde miyozitlerdeki troponin C üzerine kalsiyumun alınımını inhibe ederek indirek etki gösterir. Bu mekanizmalarla miyokard kontraktilesini azaltır (24). Akut miyokart enfarktüsünde koroner vazodilatasyon, reperfüzyon hasarının önlenmesi, antiplatelet ve antiaritmik etkiler yoluyla miyokardiyal hücre koruyucu etkiye sahiptir (24). Böylece, akut miyokard infarktüsünde ölüm oranını azaltır ve miyokardın reperfüzyonuna faydalı olur. Yapılan bir çalışmada ölüm oranını % 54, ventriküler fibrilasyon veya taşikardiye %49 oranında azalttığı rapor edilmiştir (25). Kafiluddi ve ark. (26) izole hayvan kalbi üzerinde yaptıkları çalışmalarında magnezyumun negatif inotropik etkili olduğunu göstermişlerdir. Buna karşılık Rasmussen ve ark. (27) sağlıklı gönüllülerde magnezyum infüzyonundan sonra ortalama bir pozitif inotropik etki olduğunu göstermişlerdir. Bu magnezyumun vasküler etkilerine bağlı olabilir. Magnezyum, vasküler rezistansı azaltarak pulmoner ve sistemik arter basınçlarında azalmaya neden olur. Magnezyum yetmezliği koroner spazm ve varyant anjina patogeneğinde rol oynar. İnfüzyon şeklinde verilmesi, koroner dilatasyon sağlayabilir ve vazospastik anjinalarda asetilkolinin indüklediği koroner spazmı baskılar.

Akazawa ve ark. (28) anestezi altındaki köpeklerde magnezyum infüzyonundan sonra doza bağımlı olarak kalp hızı, sistolik, diyastolik kan basınçlarında azalma

olduğu gözlenmiştir. $MgSO_4$ 'in 3- 4g'lik hızlı infüzyonundan sonra, sistemik vasküler rezistansta azalmaya bağlı sistolik arter basınçında bir azalma olduğu görülür. Bunun sonucu oluşan pozitif inotropik ve kronotropik etki kardiyak indeksin artmasıyla tolere edilir. Böylece pulmoner vasküler rezistans değişmeden kalır. Vigorito ve ark. (29) ise yaptıkları çalışmada koroner vasküler rezistansın azalmasına bağlı koroner kan akımının arttığını göstermişlerdir.

Magnezyum dengesizliği tarafından indüklenen hücresel iyon hareketleri kardiyak ritim bozukluklarına neden olur. Serum magnezyum seviyesi düşük seyredenlerde atriyal fibrilasyon görülme sıklığı artmaktadır (30). Na^+-K^+ ATP az enziminin kofaktörü olması kalp kasında membran potansiyelinin devamını sağlar. Digital Na^+-K^+ ATP azı inhibe ederek etki gösterdiğinden, buna bağlı oluşan aritmilerde $MgSO_4$ etkilidir (30). Specter ve ark. (31) digital ile inhibe olan Na^+-K^+ ATP'azın $MgSO_4$ ile reaktivasyonuna dair delil olmadığını, bunun yerine miyokard hücre membranına kalsiyum ve potasyum akımını direkt etkileyerek antiaritmik etkili olduğunu söylemektedirler. 1. 5- 2 mmol/L 'lik serum magnezyum konsantrasyonlarının antiaritmik tedavi sırasında güvenli ve etkili olduğu bildirilmektedir (32). Magnezyum başta kendi eksikliğine bağlı aritmilerde olmak üzere digital, hipokalemi, alkolizm, miyokard infarktüsü, katekolaminlere bağlı aritmilerde antiaritmik ajan olarak kullanılır. Diğer tedavilere dirençli ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyonda, Torsades de Pointes ve multifokal atriyal taşikardide kullanılır. Magnezyum eksikliğinde peroperatif aritmi riski artar (32). Kohno ve ark. (33) koroner arter bypass operasyonu geçiren hastalarda postoperatif ilk 3 gün infüzyon şeklinde uygulanan magnezyumun, atrial fibrilasyon gelişme oranını azalttığını gözlemlemişlerdir. Wilkes ve ark. (34) kardiyak cerrahide kardiyopulmoner bypass esnasında, kandaki iyonize magnezyum seviyesinin düzeltilmesiyle, postoperatif ilk 24 saatte ventriküler taşikardi görülme oranının azaldığını ve daha iyi bir sinüs ritmi sağladığını tesbit etmişlerdir.

Kalp operasyonlarında bazı kardiyoplejik solüsyonlarda, reperfüzyon esnasında miyokardı iskemiye karşı korumada $MgSO_4$ kullanılır. Erken dönemde, iskemik miyokard kasında kontraksiyonu azaltarak yararlı olur. İyon bağımlı NMDA

antagonisti olduğu için, suprarenal aort anevrizma cerrahisinde spinal kordu iskemiden korur. Hem vazodilatatör (katekolamin salınımını inhibe ederek ve sempatik blokaj yoluyla) hem de antiaritmik özellikleri ile aortik kross klamp uygulanan major vasküler operasyonlarda başarı ile kullanılır (30, 31, 35).

Kas ve Periferik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Kalsiyum ve Magnezyumun, kaslar üzerinde zıt etkisi vardır. Hipomagnezemi kontraksiyonu stimüle ederken, hipokalsemi relaksasyonu indükler. Magnezyum nöromusküler bileşkede presinaptik alanda kalsiyumun girişini bloke eder ve postsinaptik alanda asetilkolinin etkisini azaltır (35).

2.5 mmol/L'nin üzerinde, doza bağı presinaptik inhibisyon ile nörotransmitter salınımını kalsiyum ile yarışarak inhibe eder. 5 mmol/ L üstü değerlerde presinaptik reseptör blokajı yapar (36). Hipomagnezemi sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun pasif ve hızlı salınmasına neden olarak nöromusküler hipereksitabilitayı indüklerken, hipermagnezemi ise derin tendon reflekslerinin azalması gibi nöromusküler zayıflık nedenidir. Magnezyum motor son plağa benzer şekilde, otonom gangliyonlar ve vagal sinir uçlarında da etki gösterir. 2.5 mmol/ L üzerindeki değerlerde, adrenerjik sinir ucundan ve adrenal medulladan katekolamin salınımını inhibe eder. Daha yüksek dozlarda ganglion blokajı yapar (15, 36).

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Eklampside, konvülziyonların tedavisinde kullanılan magnezyum bir santral sinir sistemi depresanı olarak kabul edilir. Magnezyum, NMDA reseptör inhibisyonu ve vazodilatatör prostoglandinlerin üretimindeki artış ile antikonvülzan etki göstermektedir (15). Magnezyum eksikliğine bağı konvülziyonda da etki gösterir. Serebral vazodilatasyon yaparak vazospazma bağı konvülziyonları tedavi eder. Thompson ve ark. (37) ratlarda magnezyum infüzyonu ile halotanın minimum alveoler konsantrasyonunun % 60 azaldığını göstermişlerdir. Son çalışmalar, NMDA antagonistlerinin periferik nosiseptif uyarı sonrası santral sensitizasyonun başlangıcını ve hipersensitivite mekanizmasının kurulmasını inhibe ettiklerini ortaya

koymaktadır (38, 39). Wilder-Smith ve ark. (40) $MgSO_4$ 'in histerektomi sonrası gelişen spinal eksitasyonu ve morfin ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir.

Kadın Hastalıkları ve Doğumda Kullanımı

Eklampsideki konvülsiyonların önlenmesinde ve kontrolünde etkilidir. Konvülsiyonlar genellikle, $MgSO_4$ 'in başlangıç bolus dozundan sonra sonlanır (37). Antikonvülzan olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda preeklampside hipotansif ve tokolitik etkilidir. Mekanizma tam olarak açık değildir. Kalsiyum antagonisti etki ve kas kontraksiyonlarında inhibisyon gibi mekanizmalar etkin olabilir (15, 41). Motor sinir ucundan asetil kolin (Ach) salınımını inhibe ederek, membran sensivitesi ve kas eksitabilitesini azaltır (16). Hayvan modellerinde fetal oksijenasyon ve uterin arteriyel kan akımını sağlarken, annenin kan basıncında da düşüşe neden olmuştur (31). NMDA reseptör inhibisyonu ve vazodilatatör prostoglandin üretimindeki artışa bağlı olarak preeklampitik hastalarda intraserebral damarlarda vazodilatasyon yapar ve antikonvülzan etkisini de böyle gösterir (15,42). Yapılan bir çalışmada konvülsiyon ataklarının başlamasını önlemede magnezyumun fenitoinden daha etkili olduğu iddia edilmiştir (43). Chein ve ark. (44) yaptıkları çalışmada, diazem ve fenitoinle karşılaştırıldığında, magnezyum ile tedavi edilen eklampitik hastalarda rekürren konvülsiyonların insidansının belirgin olarak azaldığını görmüşlerdir. Magnezyumun bebekler üzerine daha az depresan etkisi vardır. Neonatal mortalitede de azalmaya neden olmaktadır. $MgSO_4$ tedavisi alan gebelerde nondepolarizan kas gevseticilerin etkisi uzayacağından doz ayarlaması yapılmalıdır (45). Eklampside genel olarak 4.5gr $MgSO_4$ 'in bolus olarak verilmesini takiben 2 gr/saat'lik infüzyon kullanılmaktadır. Doğumdan veya doğum sonrası geçirilen konvülsiyondan 24 saat sonrasına kadar bu dozda devam edilir. Oldukça yüksek bolus ve infüzyon dozları iyi bir takip ile anne ve bebek açısından güvenli kabul edilip, uzun zamandan beri rutin tedavide kullanılmaktadır. Bu hastalar bazen HELLP Sendromu'nda olduğu gibi çok ağır seyirli de olabilirler. Bu durumda da magnezyum güvenle seçilebilecek temel ajandır (46, 47).

Magnezyumun Pıhtılaşma Mekanizması Üzerine Etkileri

Magnezyum trombosit adezyonu, agregasyonu ve tromboksan salınımını azaltır. Vasküler endotelde antiagregan etki gösterir. Trombin oluşumunu geciktirir ve pıhtılaşma zamanını uzatır (48, 49). Normalin üzerindeki (3- 4 mmol/L üzerinde) magnezyum konsantrasyonlarının trombosit agregasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda serum düzeyi 3 mmol/L ise tromboelastograma yansıyan bir etkinin olmadığı, 3- 7 mmol/L arası minimal bir etki görüldüğü, 7 mmol/L üzerinde ise kanama diyatezine yol açabileceği gösterilmiştir (50, 51,52).

Magnezyumun Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Magnezyum solunum uyarısını etkilemeden nöromusküler blok yaparak solunumu deprese eder. Düz kas hücrelerindeki kalsiyumu antagonize ederek, kas kontraksiyonlarını önlemekle bronkodilatatör etki göstermektedir (15, 53). İnhal MgSO₄'in özellikle beta agonistlere ilave edilmesiyle akut astım ataklarında pulmoner fonksiyonların düzelmesinde faydalı olduğu görülmüştür. Ayrıca astım hastalarının hastaneye başvuru sıklıklarında önemli azalma sağlamaktadır (52). Astımda, beta agonistlerin etkisini ve güvenilirliğini arttırarak, yaptıkları taşiflaksiyi, kardiyak ve metabolik toksisiteyi önler (53). Ayrıca geleneksel astım tedavisine cevap vermeyen vakalarda ikincil tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bronkospazmda da magnezyumun yeri vardır (54, 55). MgSO₄ inhalasyonu ile salbutamolün karşılaştırılmasında bronkodilatatör etkileri eşit bulunmuş, tepe akımında (peak flow), MgSO₄ grubunda % 34, salbutamol grubunda da % 42 iyileşme olduğu görülmüştür (56). Alter ve ark. (57) yaptıkları çalışmada plaseboya göre MgSO₄'in astımlı hastalarda tepe akımını % 16 daha fazla arttırdığını görmüşlerdir. Magnezyum ayrıca, düz kas kontraksiyonunu önler, mast hücresinden histamin ve kolinejik sinir ucundan asetilkolin salınımını inhibe eder. İnflamasyon sürecinde serbest radikal salınımını önler. Azalmış magnezyum düzeyi solunum kas gücünde zayıflığa neden olur (16, 5).

Anestezi ve Yoğun Bakımda Kullanımı

Entübasyon esnasında oluşan taşikardi ve hipertansiyon, katekolamin salınımına bağlıdır. Magnezyum, adrenal medulla ve adrenerjik sinir uçlarından katekolamin

salınımını azaltarak, bu yanıtı baskılar. Magnezyumun kalp hızı üzerine etkisi, farklı araştırmacılar tarafından, değişiklik yapmadığı veya hafif taşikardiye neden olduğu şeklinde açıklanmaktadır (29, 60).

Magnezyum endotrakeal entübasyon ve cerrahi insizyona karşı gelişen taşikardi ve hipertansiyonu kontrol altına almaktadır (59,60). Karşılaştırılmalı yapılan bir çalışmada, hastalara tiyopental ve süksinilkolinle indüksiyon uygulanmış. Bir gruba entübasyon öncesi 60 mg/ kg magnezyum, diğer gruba da aynı dozda izotonik verilmiş. Magnezyum verilen grupta entübasyona bağlı kalp hızı, kan basıncı, plazma adrenalin ve noradrenalin seviyeleri daha düşük bulunmuştur (60). Puri ve ark. (61) koroner kalp hastalığı olan hastalarda yaptıkları çalışmada indüksiyon ve entübasyondaki hemodinamik yanıtı magnezyum ve lidokainin etkilerini karşılaştırmışlar. Sonuçta magnezyumun entübasyona karşı gelişen hipertansiyonu lidokainden daha iyi kontrol ettiğini görmüşlerdir. Kalp hızının kontrolü ise her iki grupta da iyi bulunmuş. Diğer bir çalışmada magnezyum ile plasebo karşılaştırılmış. İndüksiyon esnasındaki hipertansif cevabı, magnezyumun daha iyi kontrol ettiği görülmüş, ancak erken refleks taşikardi kontrol altına alınamamıştır. (62). Bütün bu çalışmalar anestezi indüksiyonu öncesi magnezyum uygulamasının adrenerjik cevabı daha iyi kontrol ettiğini göstermektedir (15, 62).

Feokromasitoma cerrahisinde magnezyum kullanımının temeli, adrenal medulladan katekolamin geri alımının inhibisyonu ve adrenerjik reseptörlerin sensitivitesini azaltmasına bağlıdır (63). Endotrakeal entübasyon, cerrahi uyarı gibi katekolamin deşarjını indirekt uyaran durumlarda, magnezyum etkili olmaktadır. Ancak tümörün manüplasyonu sırasında oluşan katekolamin salınımına etkisi daha azdır. Bu vakalarda $MgSO_4$ 40- 60 mg/ kg yükleme dozunu takiben 2 g/saat infüzyon halinde verildiğinde entübasyona ve cerrahi uyarana cevabı baskıladığı bildirilmektedir (15, 63). Magnezyum nondepolarizan kas gevseticilerin etki süresini uzatır. Bu nedenle magnezyum alan hastalarda daha düşük doz nondepolarizan kas gevsetici kullanılmalıdır. Nöromüsküler blokajın geri çevrilmesinde de daha fazla antikolinesteraza ihtiyaç duyulur. Kas zayıflığı yaptığı için Eaton-Lambert Sendromu ve Miyastenia Gravis'de kullanımına dikkat edilmelidir (16). Uzun süreli

magnezyum tedavisi, süksinilkolin bloğunun süresinin uzamasına neden olabilmektedir. Ancak akut hipermagnezemide bu görülmez (64). Thompson ve ark. (65) ratlarda magnezyum infüzyonu ile halotanın minimum alveoler konsantrasyonunun % 60 azaldığını göstermişlerdir. Telci ve ark.(66) TİVA'da, peroperatif magnezyum sülfat uygulaması ile kullanılan anestezi, analjezik ve nondepolarizan kas gevşetici ilaçların miktarında önemli derecede azalma saptamışlardır. Atlan ve ark. (67) total intravenöz anestezide hastalara indüksiyon öncesi 30 mg/ kg bolus ve operasyon boyunca 10 mg/kg/saat infüze $MgSO_4$ uygulamışlar. Sonuçta propofol tüketiminde azalmaya neden olduğunu ve entübasyona hemodinamik yanıtı baskıladığını bulmuşlardır. Choi ve ark. (68) propofol ve azotprotoksit anestezisi esnasında bolus olarak 50 mg/ kg ve operasyon boyunca da 8 mg/kg/saat infüzyon uygulamışlar, propofol tüketiminde önemli derecede azalma olduğunu gözlemişlerdir. Açık kalp operasyonlarında, bazı kardiyoplejik solüsyonlarda reperfüzyon esnasında miyokardı iskemiyeye karşı korumada $MgSO_4$ kullanılır. Erken dönemde iskemik miyokard kasında kontraksiyonu azaltarak yararlı olur. İyon bağımlı NMDA antagonisti olduğu için, suprenal aort anevrizma cerrahisinde spinal kordu iskemiden korur. Hem vazodilatör (katekolamin salınımını inhibe ederek ve sempatik blokaj yoluyla) hem de antiaritmik özellikleri ile aortik kross klamp uygulanan major vasküler cerrahi operasyonlarda başarı ile kullanılır (30, 31, 35).

Yoğun bakımda insülin dozlarının artmasına karşın hiperglisemi görülebilir. Gerçekte insülin rezistansı, serum magnezyum konsantrasyonunun azaldığı durumlarda artar. Magnezyum, insülin için ikincil haberci gibidir. Antihipertansif alan hastalarda magnezyumun hipotansiyon yapma riski daha yüksektir (69).

Tetanozda kardiyovasküler instabiliteyi azaltmak ve katekolamin deşarjını inhibe etmek amacıyla yüksek doz magnezyum infüzyonu önerilmektedir (70, 71, 72). Ancak tek başına yetersiz kaldığından sedasyon ile birlikte uygulanmalıdır. D.Attgalle ve ark. (73) çalışmalarında sekiz tetanoz hastasında intravenöz 5gr yükleme dozunu takiben 2- 3 g/saat infüzyon dozunda $MgSO_4$ kullanmışlar. Patellar refleks korunacak şekilde infüzyon dozunu ayarlamışlar. Yapılan bu çalışmada

oldukça yüksek dozlarda magnezyum kullanıldığında şiddetli tetanik spazmlar kontrol altına alınabilmiş. Sedasyon ve yapay solunum ihtiyacı gerekmemiştir. Aynı zamanda kardiyovasküler instabilite de görülmemiştir. Etanol entoksikasyonunda, magnezyum kullanıldığında alkol toksisitesi azalmaktadır (74).

Peroperatif analjezik amaçlı magnezyum adjuvan olarak kullanılmaktadır. Analjezik etkinin temeli magnezyum tarafından kalsiyum kanallarının bloke edilmesi ve NMDA reseptörlerinin inhibisyonu ile olmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin hayvanlarda antinosiseptif etkileri olduğu tesbit edilmiştir. NMDA reseptör antagonistleri de periferik nosiseptif stimülasyona bağlı santral sensitizasyonun indüksiyonunu önleyebilirler (15, 75). Tramer ve ark (6) postoperatif analjezide magnezyumun bir adjuvan olarak değerli olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada hastaları rastgele iki gruba ayırıp, bir gruba morfin ile birlikte magnezyum, diğer gruba ise sadece morfin vermişler. Magnezyum alan hastalar daha az morfine ihtiyaç duymuşlar ve ilk 48 saat daha rahat uyumuşlar. Çalışmada yan etki olarak üç hastada solunum depresyonu görülmüş, bu hastalar da yalnız morfin alan hasta grubunda yeralıyormuş. Diğer bir çalışmada ise anestezi indüksiyonundan sonra magnezyum infüzyonunun, remifentanil kullanımını azalttığı görülmüş (76). Sonuç olarak magnezyum opioid türü analjeziklerin kullanım miktarlarını ve yan etkilerini azaltmaktadır.

2.2. ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN MONİTORİZASYONU VE BIS

Günümüzde genel anestezi; bilinç kaybının sağlanması, strese verilen yanıtın azaltılması, paralizi oluşturulması ve bu üç yanıtın geri dönüşünü sağlayan ilaç ya da ilaçların birlikte kullanımı ile uygulanmaktadır. Bu uygulamada amaç; hastanın operasyon odasındaki olayların farkında olmamasını, ağrısız, refleks aktiviteleri baskılanmış ve rahat bir cerrahi işlem geçirilebilmesi için immobilizasyonunu sağlamaktır (77).

Anestezinin fazla yüzeysel veya derin olmasının bazı sakıncaları vardır. Anestezinin yüzeysel oluşu ağrılı uyaranlara verilen nöro- endokrin ve refleks yanıtları yeterince önleyemediği için zararlı olabilir. Derin anestezi de, vital fonksiyonları aşırı

baskılayarak, hemodinamik dengenin bozulması ile birlikte uyanma döneminin uzaması ve bunlara eşlik edebilen birçok problemi beraberinde getirmektedir. Bu nedenle anestezi ajanların ilk kullanımından beri anestezi derinliğinin belirlenmesine yönelik güvenilir klinik belirtiler ve bunların izlenmesine olanak sağlayacak yöntemlerin arayışı süregelmektedir. Bu yöntemler hem anestezi uygulamasını kolaylaştıracak hem de hastanın güvenliğini arttıracaktır. Genel anestezinin derinliğinin monitorizasyonunda, hasta hareketi, otonomik cevaplar (hipertansiyon, taşikardi, midriyazis, gözyaşı, salivasyon) gibi klinik bulguların yanında, izole ön kol tekniği, EMG, EEG, evoked potansiyeller ve BIS gibi elektrofizyolojik teknikler de kullanılmaktadır (77). Anestezi derinliğinin monitorizasyonu ile bilinç kaybı, rahatsız edici (noxious) reflekslerin baskılanması veya nöromusküler blokaj gibi komponentlerden sadece biri ölçülebilir. BIS'in muhtemelen anestetik durumun hipnotik komponenti ile ilgili olduğu bildirilmiştir(78).

Her ne kadar anestezi derinliğini tespit etmede EEG kullanımının çok ideal olmadığını savunan yayınlar mevcutsa da, 1996 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi'nin onayını alan BIS, EEG'yi kullanarak anestezi derinliğini tespit eden ve pratik uygulamalarda başarılı sonuçlar veren bir monitördür (78, 79).

2.2.1. Bispektral İndeks

1985 yılında Aspect medikal sistemleri tarafından geliştirilmiş, kompleks bir EEG parametresidir (80). 1985 yılında 5000'den fazla hastada intraoperatif dönemde, 1000 saat'ten fazla, değişik anestezi ilaçlarının ve tekniklerin kullanımı sırasında EEG'leri kaydedilmiş ve EEG sinyalleri saniye saniye ayrıştırılarak, hipnoz ve sedasyon için seçilen EEG özellikleri birleştirilip, istatistiksel modelleme teknikleri kullanılarak bilgisayarlar yardımı ile BIS analizleri yapılmıştır. EEG'nin Bispektral analizi, SSS üzerine anestezi etkilerinin farmakodinamik ölçümü olarak ileri sürülen bir veya daha fazla anestezi ilaç alan hastalardan alınan geniş EEG kayıtlarına dayanan sinyal işleme tekniği olarak geliştirilmiştir

Bispektral analiz, sinus dalga bileşenlerinin ilişkilerini veya eşleşmelerini inceleyen, EEG'deki geleneksel amplitüd ve frekans parametreleri ile senkronizasyon düzeyini ölçen bir analiz yöntemidir. Böylece kompleks EEG dalgalarının daha iyi tanımlanmasını sağlar. Çok derin anestezi durumunda "0"dan (düz EEG) uyanık durumda "100"e kadar değişen sayısal değerleri vardır. BIS'deki 100 değeri tam uyanıklığı, 70 değeri derin sedasyonu, 40- 60 arası değerler genel anestezi için hipnotik düzeyi ve 40'in altındaki değerler de çok derin hipnotik düzeyi göstermektedir (80, 81).

BIS, anesteziklerin beyin üzerine olan etkilerinin incelenmesi için geliştirilmiş, 1996'da FDA onayı alan tek ölçüm yöntemidir. BIS'i kullanarak anestezinin hipnotik komponentinin titrasyonu, hem uygulanacak anestezi dozunu azaltması, hem de hızlı derlenmeyi sağlayarak hastanede kalış süresini kısaltması bakımından bugün klinik pratikte oldukça yaygın uygulama alanı bulmuştur (78).

Bispektral indeks monitörü; ekran, açma- kapama ve ayar düğmelerinden oluşan bir monitör kısmı ile dijital sinyal çevirici içeren ara kablo, BIS algılayıcısı ve elektrik kablolarından oluşur.(Şekil 1) Algılayıcı, olguların alın ve sakak bölgelerine uygulanan 4 elektrot bölümü taşır. Kablo bağlantıları yapıp BIS algılayıcısı uygulandıktan sonra monitör açılır. Ameliyathanede kullanılan çeşitli cihazlar nedeniyle elektriksel gürültü fazla olduğundan, EEG sinyalinin algılanabilmesi için düşük empedanslı elektrotların (Şekil 2) kafa derisiyle çok iyi teması gerekir. Bunun için algılayıcı yerleştirildikten sonra 5- 10 sn elektrot bölgelerine bası uygulanarak, monitörde 4 elektrotun da empedansının 5000 Ohm'un altında olduğunu gösteren empedans testinden geçtiği izlenmelidir. BIS monitörünün ekranında BIS'in rakamsal değerinin gösterildiği bölüm, mesaj bölümü, sinyal kalitesi ve grafik bölümleri mevcuttur. Sinyal kalitesi bölümünde, bar grafik şeklinde sinyal kalite indeksi (SQI), elektromyogram (EMG), EEG dalga şekli ve rakamsal olarak supresyon oranı (SR), grafik bölümünde ise BIS eğrisi ve "density spectral array" (DSA) izlenir (80).



Şekil 1. BIS Vista monitor (Aspect Medikal System, USA)



Şekil 2. BIS Quattro Sensörleri (Aspect Medikal System, USA)

BIS'in hipnotik etkiyi doğru ölçebilmesi için, klinik çalışmalarda gönüllülere, artan dozlarda propofol, midazolam, izofluran tek başlarına veya bunların alfentanil ya da azot protoksitle kombinasyonları şeklinde verilmiştir. Hedef etkili ilaç konsantrasyonları değişirken, BIS devamlı izlenip, her basamakta ilaç konsantrasyonları ölçülüp klinik sedasyon, hipnoz ve hafıza değerlendirilmiştir.

BIS'in fonksiyonu olarak sesli uyarıya yanıt ve hatırlatma, test edilen tüm ajanlar için lojistik gerileme eğrileri çizilerek gösterilmiştir (79). Regresyon analiziyle her özellik eklenerek 0 ile 100 arasında lineer sayısal bir indeks oluşturulmuştur. Buna göre, %50 olgunun sözel uyarıya yanıt vermesini engelleyen BIS değeri 67-79'dur. BIS değeri 50'nin altında iken, olgunun uyanık olma ihtimali düşüktür. 90 civarında ise bilincin geri dönmesi beklenir. 60'ın altındaki değerlerde, sözlü uyarana yanıt verme olasılığı çok azalmaktadır. BIS 60- 90 arasında olduğunda, sözcük resim hatırlatma kaybolur; bu da hafızadaki bozulmanın bilinç kaybından önce ortaya çıktığını gösterir (78, 79).

BIS değerlerinin esası, spontan EEG'de hipnotik durumla ilgili olarak gelişen değişiklikleri otomatik olarak analiz etmek ve bir indekse çevirmektir. Bu sayısal değere de BIS indeksi denilmektedir. Bu değerler, klinik durum ve EEG bulguları Tablo 4'de gösterilmiştir (81).

Tablo 4. BIS Değerleri, Klinik Durum ve EEG Bulguları

90- 100	Uyanık, sözel uyarıya uygun yanıt veriyor, Normal uyanık
70- 80	Yüksek sesli sözel ve sinirli dokunma uyarısına yanıt senkronize, yüksek frekanslı aktivite
60- 70	Yüksek sesli sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt Beta artışı
40- 60	Derin sedasyon, sözel uyarıya yanıt yok, hatırlatma riski düşük Normalize düşük frekanslı aktivite
<40	Derin hipnotik durum, uyarıya yanıt verilebilir, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş, süprese aktivite oranında artma
<20	Solunum rezervi sınırlı, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş, süpresyonda artma
0	Uyarıya yanıt yok izoelektrik

Tiyopental, propofol, midazolam veya izofluran kullanıldığında, BIS'in bilinç kaybını iyi bir şekilde monitorize ettiği gösterilmiştir (82). Ketamin ve N₂O ile BIS korelasyonu ise tartışmalıdır. Genetik olarak düşük voltajlı EEG'si olan veya frontal korteks hasarı olan olgularda, anormal EEG eğrisi ve dolayısı ile düşük BIS değerleri izlenir (79). Sleight ve ark. (83) tarafından yapılan çalışmada, BIS'in uyku derinliğini tutarlı bir şekilde yansıttığı gösterildi. BIS değerleri 20- 70 arasında iken yavaş dalga uyku, 75- 92 arasında iken ise hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku gözlenir. Bispektral indeksin performansını, çevresel ve fizyolojik faktörler etkileyebilir (84). Serebral iskemi, global EEG yavaşlaması ya da baskılanmasına yol açacak kadar yaygınsa, BIS değerlerinde düşmeye neden olur. Hipotermi de BIS değerlerini düşürür (85). Ameliyathanede kullanılan ısıtıcı sistemlerin de BIS değerlerini etkilediği bildirilmiştir (86). BIS genellikle yüksek EMG aktivitesine, yani hasta hareketine bağlı olarak yükselir (79). Hastalar tam paralizi olduğunda EMG aktivitesi ortaya çıkmazken, kas gevşetici kullanılmayan hastalarda EMG aktivitesiyle BIS'in yükseldiği akılda tutulmalıdır (87). BIS, 15- 30 saniye önceki EEG verisinden elde edildiğinden, anlık değil gösterdiğinden önceki durumun ifadesidir. Operasyon sırasında klinik durum farklıdır; çünkü ileride gelişebilecek yanıtlar, analjezi miktarına, değişen uyarı miktarına ve diğer olgu faktörlerine bağlıdır.

Hipnoz düzeyi ve bununla beraber BIS güçlü uyarılarla hızla değişebilir. BIS ile kullanılan ilaç dozu ve operasyon sırasında farkında olma azaltılabilir. BIS'in operasyon sırasında bilincin geriye dönmesini belirlemesi hipnotikleri kişisel gereksinimlere göre titre etmesi, uygun anestezi madde seçiminde yardımcı olması (hipnotik, analjezik, vazoaaktif ilaçlar) ve hızlı derlenme sağlama gibi faydaları gösterilmiştir (79). Çocuklarda her yaş grubunda BIS uygulanmış ve standart uygulamaya kıyasla daha az ilaç kullanımı ve hızlı uyanma sağlanmıştır (88, 89).

BIS değeriyle anestezi ve klinik durum her zaman birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle, eş zamanlı ilaç konsantrasyonları ölçülemeyen, iv anesteziğin olgudaki etkilerinin izlenmesinde BIS önemlidir. Olgular arasında anestetiklerin etkilerinde farmakokinetik ve farmakodinamik değişkenlikler mevcuttur. Anestezi uygulamalarında BIS kullanımı ile anestezi maddelerin daha az kullanımı, erken

uyanma ve hızlı derlenme sağlanır (89, 92). BIS veri tabanı belirli ilaçlarla oluşturulmuştur. Dolayısıyla yeni bir ilaç ya da yeni bir hasta grubunda uygulanacağı zaman mutlaka veri tabanına yeniden geçerlilik kazandırılmalıdır (79, 82).

Glass ve ark. (78) tarafından, kontrollü deneysel şartlarda sağlıklı gönüllülere, sık kullanılan dört anesteziik ilaç (izofluran, midazolam, propofol ve alfentanil) verilerek yapılan çalışmadan elde edilen sonuçlar, BIS, hafıza fonksiyonu ve sedasyonun klinik ölçümleri ile ilaç konsantrasyonları arasındaki ilişkilerin kantitatif olarak kıyaslanmasını sağlamıştır. Bu sonuçlar, hipnotik ilaç etkisinin farmakodinamik bir ölçüsü olarak BIS'in kullanılabileceğini göstermiştir. Daha önemlisi BIS, gönüllülerde izofluran, propofol, midazolam kullanılarak hafızayı zayıflatmak ve bilinç kaybı oluşturmak için gereken doz- konsantrasyon ilişkisine benzer bir doz-cevap ilişkisi göstermiştir.

Glass ve ark. (78) ölçülen etki ile monitörde tespit edilen değer arasında, kullanılan ilaçtan (izofluran, midazolam, propofol ve alfentanil) bağımsız olarak ve olgular arasında farklılık olmadan korelasyon sağlayan bir monitör ile anestezi derinliğinin ideal bir şekilde ölçülebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmalarının sonuçları, kişiler arası az da olsa farklılık olmasına rağmen, BIS'in verilen ilaçtan bağımsız olarak, kişinin cevap düzeyi, bilinç kaybı ve hatırlatma ile iyi korelasyon sağladığını göstermiştir. Ayrıca, BIS'in sedasyon düzeyi ile korelasyonunun, ölçülen ilaç konsantrasyonları ile sedasyon düzeyi arasındaki korelasyona eşit veya daha iyi olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, alfentanil verilen gönüllülerde BIS değerlerinde düşüş elde edilememiştir. Çünkü hiç kimse bilincini kaybetmemiştir. Ajanlar arasında önemli farklar görülmediğinden, propofol, midazolam ve izofluran verilen gönüllülerden elde edilen değerler bir araya getirilerek, bilinç kaybı için BIS 50 değeri 65, BIS 95 değeri ise 51 olarak belirlenmiştir. Hatırlatmanın tamamen kaybı için tespit edilen BIS 50 değeri 86, BIS 95 değeri ise 64 olarak saptanmıştır.

BIS'in 3 önemli özelliğinin belirtilmesi gerekir.

1. Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir ve bu komponent uyku sırasında değişmektedir.
2. BIS ampirik, istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.
3. BIS, beynin bir andaki durumunu ölçer. Belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez (79).

BIS monitörizasyonunun faydaları.

- 1.Uyanma riskinin azaltılması,
- 2.Kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin azalması.
- 3.Daha iyi derlenme ve derlenme süresinin kısalması,
- 4.Anestezik ilaçların daha rasyonel seçimi (hipnotikler, analjezikler, vazoaaktif ilaçlar) potansiyel faydaları olarak sıralanmaktadır (79).

2.3. PROPOFOL

1980’de tanımlanmış fakat klinikte ilk defa 1986 yılında kullanılmıştır. Tiyopental ve metohexitalden daha pahalı olmasına rağmen geri dönüşünün hızlı oluşu ve minimal antiemetik etkilerinden dolayı kullanımı hızla yaygınlaşmıştır. Kimyasal yapısı 2,6 diizopropil fenoldür (93). Alkil fenoller oda ısısında yağ yapısındadır ve sulu solüsyonlarda çözünmezler. Fakat yağda çözünürlükleri yüksektir. Şimdiki formülü %1 propofol, %10 soya yağı, %2.25 gliserol ve % 1. 2 saflaştırılmış yumurta fosfatidinden oluşur. Propofolün pH değeri 7 dir vehafif visköz, süt beyazı bir madde olarak görülür. Propofol %1 ve %2 lik solüsyonlar şeklinde 20 ml’lik cam ampullerde, 50 ve 100 ml’lik viallerde ve 50 ml’lik önceden doldurulmuş enjektörlerde mevcuttur. Oda ısısında stabildir ve ışığa hassas değildir. Propofolün seyreltilmiş solüsyonları %5 dekstroz ile hazırlanabilir. %5 dekstroz ile 1/5 den fazla olmamak şartı ile dilüe edilebilir. Bu da 8 saatten daha fazla saklanmamalıdır (94, 95).

2.3.1. Metabolizma

Propofol, karaciğerde glukronid ve sülfat ile konjuge olarak hızla metabolize olur ve oluşan suda çözünür metabolitler böbreklerden atılır. Propofolün %1'den azı değişmeden idrarla ve sadece %2'si gaita ile atılır. Propofolün metabolitlerinin aktif olmadığı düşünülür. Propofolün kendisi konsantrasyona bağlı bir şekilde sitokrom P-450 enzimini inhibe eder ve bu enzime bağlı ilaçların metabolizmasını değiştirir (94).

2.3.2. Farmakokinetik Özellikleri

Propofolün farmakokinetiği hem iki, hem de üç kompartmanlı modelle tanımlanmıştır. Tek bir bolus enjeksiyonu takiben tam kan propofol düzeyleri redistribüsyon ve eliminasyonun bir sonucu olarak hızla azalır. Propofolün başlangıç dağılım yarı ömrü 2- 8 dakikadır.

Propofolün dağılımının daha iyi tanımlandığı üç kompartmanlı model ile yapılan çalışmalarda, distrübüsyon yarı ömrünün 30- 70 dakika ve eliminasyon yarı ömrünün ise 4- 23.5 saat olduğu gösterilmiştir (94). Propofolle anestezi veya sedasyonu takiben uyanma için konsantrasyonda ihtiyaç duyulan azalma % 50'den az olduğu için, uzamış infüzyonlardan sonra bile, propofolden derlenme hızlıdır (94, 95).

2.3.3. Sistemlere Etkisi

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Propofol temel olarak bir hipnotiktir. Gerçek etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Fakat kanıtlar klor kanallarını aktive ederek GABA reseptörlerinin beta- 1 alt biriminin fonksiyonunu arttırıp inhibitör sinaptik iletimi kuvvetlendirerek etkili olduğunu düşündürmektedir. Barbitüratların aksine, propofol hiperaljezik değildir. Çalışmalarda propofolün spinal düzeyde GABA reseptörlerinin etkinliğini arttırarak analjezik etki gösterdiği belirlenmiştir (94). 2. 5 mg/ kg 'lik dozu takiben hipnozun başlaması hızlıdır. Pik etki 90- 100 saniyede görülür. Bolusu takiben, propofolün ED50 değeri 1- 1. 5 mg/ kg 'dir. Hipnozun süresi doza bağlıdır. 2- 2. 5 mg/ kg 'lik dozu takiben 5- 10 dk sürer. Propofolün ayrıca genel bir kendini iyi

hissetme durumu oluşturma eğilimi vardır. Propofol verilmesini takiben halüsünasyonlar, cinsel fantaziler ve opistotonus bildirilmiştir (94, 95).

Epileptojenik EEG aktivitesi üzerine propofolün etkisi çelişkilidir. Farelerdeki ilk çalışmalarda propofolün konvülsiyonları indüklediği, aynı zamanda antikonvülzan aktivite de göstermediği belirtilmiştir. Pek çok yeni raporda çeşitli modellerde propofolün doza bağlı olan direkt antikonvülzan etkisi gösterilmiştir. Tek bir anestezi uygulaması sırasında akut tolerans geliştiğine dair bir bildiri yoktur. Normal veya artmış intrakranial basıncı olan olgularda intrakranyal basınçta azalma % 30, serebral perfüzyon basıncındaki azalmayla % 10 ilişkilidir. Propofol infüzyonu sırasında serebral otonöregülasyon korunur (94, 97).

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Propofolün indüksiyon dozundan sonra apne meydana gelir. Karbondioksit solunumsal cevabı azaltır. Solunum depresyonu özellikle opioidlerle birlikte kullanıldığında artmaktadır. Propofol bronşial kas tonusu üzerine etkisizdir ve laringospazma pek neden olmaz (93).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Propofolün en çarpıcı özelliği taşikardi olmaksızın belirgin hipotansiyon yapmasıdır. Hipotansiyon, tiyopentalle kıyaslandığında çok daha belirgin olup, yüksek doz, hızlı uygulama ve yaş, görülme sıklığını arttıran faktörlerdir. 60 yaş üzerindeki olgularda, gençlere nazaran aynı indüksiyon dozlarında, kan basıncındaki düşme çok daha belirgindir. Kan basıncındaki azalma ile beraber sistemik vasküler direnç, kardiyak kontraktilite, atım hacmi ve preloada azalma da söz konusudur (96).

Diğer Etkiler

İskelet kası üzerine tonüsü azaltıcı etkisi vardır. Fakat cerrahi uyarıya cevabı tam olarak baskılayamayabilir. Hayvan deneylerinde GIS motilitesi üzerine etkisiz olduğu gösterilmiştir. Bulantı, kusma insidansında azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Uterin kas tonüsü üzerine etkisi tam olarak açık değildir. Jinekolojik girişimlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Plasentayı geçer. Hepatik ve böbrek kan

akımını azaltır. 24 saatlik infüzyon döneminde karaciğer fonksiyon testlerinde bir artmaya neden olmaz. Propofol kullanımından sonra plazma kortizol seviyesinde azalma meydana gelir (99). Özellikle küçük damarlara uygulama sırasında enjeksiyon yerinde ağrıya sebep olur. Ağrıyı azaltmakta etkili yöntemlerden bazıları; 20- 40 mg lidokainin propofolle karıştırılması veya propofol verilmeden önce aynı damar yolundan verilmesidir. Propofol histamin salınımına neden olmaz (94).

Dozaj ve Kullanım

İndüksiyonda, premedikasyon uygulanmamış erişkinlerde 1. 5- 2. 5 mg/kg uygulanır. Yaşlılarda doz azaltılmalıdır. Çocuklarda indüksiyon amacıyla 3- 3. 5 mg/kg verilebilir. Bir ayın altındaki çocuklarda önerilmez. Kardiyovasküler yan etkilerini azaltmak için çok yavaş enjekte edilmelidir. Premedikasyon uygulanmış hastalarda indüksiyon dozu azaltılmalıdır (93, 94). Total intravenöz anestezi için ilk 20- 30 dk süresince 12 mg/kg/saat, daha sonraki 20- 30 dk süresince 9 mg/kg/saat, daha sonra da 6 mg/kg/saat'lik bir infüzyon hızı önerilir. İnfüzyon şeklinde kullanıldığında uyanma süresi uzayabilir (95).

2.4. FENTANİL

Opioidlerin fenilpiperidin grubundandır. Fentanilin klinik potensi morfinin 50- 100 katıdır ve plazma konsantrasyonları ile analjezik etkisi arasında direkt bir ilişki vardır (96, 98). Volatil anesteziklerin MAC değeri üzerine etki ederler. Tek doz halinde i.v yolla enjekte edilmesinin ardından fentalinin plazma konsantrasyonları hızla düşer. Bu nedenle, MAC değerinde azalma sağlayan etkişinin boyutları fentanil uygulamasından sonra geçen süreye göre değişkenlik gösterir. Opioidlerin yüksek dozlarının intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanması, iskelet kası rijiditesi oluşturabilir (98).

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Fentanilin intrakranial basınç üzerine etkileri ile ilgili sonuçlar tutarsızdır. Bazı araştırmacılar arttırdığını, diğerleri ise değiştirmedığını bildirmişlerdir. Fentanil uygulamasına nöbet benzeri (sıklıkla myoklonus) hareketler eşlik eder. Fakat

elektroensefalogramda (EEG) nöbet aktivitesi yoktur. Fentanilin neden olduğu pruritis sıklıkla fasiyal kaşıntı şeklindedir. Ancak jeneralize hale dönüşebilir (98).

Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

Solunum depresyonu, yaklaşık 5 dakikada zirveye ulaşır. Bu durum, plazma konsantrasyonu ve analjezik etkinliği ile paralel seyreder. Benzodiazepin gibi başka bir sedatif ilaç ile birlikte kullanıldığında, solunum depresyonu önemli derecede artar (97, 98).

Kardiyovasküler ve Endokrin Sistemler Üzerine Etkileri

Klinikte yüksek doz fentanil uygulamasına belirgin bir hemodinamik stabilite eşlik eder. Kalp bozukluğu bulunan kişilerde hemodinamik stabilite arzu edildiğinden, anestezi uygulamasında, tek anestezi ajanı olarak fentanil kullanılmıştır. 50- 150 µg/kg i.v arasında dengeli bir plazma konsantrasyonu sağlar. Diğer anestezi ilaçlarla kombine edilmesi, kardiyovasküler depresyonla sonuçlanabilir. Yüksek doz fentanil anestezisinde en sık görülen hemodinamik bozukluk mediyan sternotomiye yanıt olarak gelişen hipotansiyondur. Yüksek doz fentanil uygulanmasına histamin serbestleşmesinin eşlik etmesi söz konusu değildir (96).

Düz Kas ve Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Fentanil, ana safra kanalı basıncını artırır. Fentanil özellikle ambulator olgularda bulantı ve kusmaya neden olabilir. Gastrointestinal sistem boşalmasını geciktirebilir (96, 97).

Fentanil Dozajı ve Uygulaması

Fentanil, sedatif/ analjezik premedikasyon ajanı olarak kullanılabilir.(25- 50 µg iv veya pediatrik yada erişkin olgular için transmukozal uygulama sistemleri) Solunum depresyonu gelişebileceğinden monitorizasyon gerekli olabilir (96). İndüksiyonda ise yükleme dozu olarak analjezik amaçlı, genelde 2- 6 µg/ kg sedatif hipnotiklerle, özellikle propofol, tiyopental ve kas gevşeticilerle kombine edilerek kullanılır. Anestezinin idamesi N₂O (%60- 70), O₂ ve düşük doz inhalasyon ajanları

ile sağlanıyorsa ilave fentanil (her 15- 30 dk'da bir 25- 50 µg veya 0,5- 5 µg/kg/saat infüzyon şeklinde) uygulanabilir. Analjeziyi sağlamada fentanil plazma konsantrasyonu 1- 2 ng/ml olmalıdır (98). Maksimum düzeyde fentanil etkisi, plazma konsantrasyonun zirveye ulaşmasından 3- 5 dakika sonra ortaya çıktığından, söz konusu ajan laringoskopi girişiminden yaklaşık 3 dakika önce uygulanmış olmalıdır. Yüksek doz fentanil (50- 150 µg/kg iv) kardiyak cerrahide tek anestezi ajan olarak kullanılabilir. Bir analjezik olarak fentanil, postoperatif ağrı dışında kanser ağrısının tedavisinde de kullanılmaktadır. Etkili sürekli iv infüzyon hızları 50- 100 µg/saat arasında değişir. Postoperatif analjezi amacıyla transdermal fentanilden de yararlanılabilir (96, 97).

2.5. ROKURONYUM

Fiziksel Yapısı

Vekuronyumun monokuvarterner steroid analogu olup, etkinin hızlı başlaması için tasarlanmıştır ve etki süresi biraz daha kısadır. Ancak etkinliği vekuronyuma göre 1/8- 1/10 daha azdır (17, 18). Etki süresi açısından vekuronyum ve atrakuryum gibi orta etkilidir.

Metabolizma ve Atılım

Rokuronyum hiç metabolize olmaz. Başlıca karaciğerden, bir miktar da böbreklerden elimine edilir. Etki süresi renal hastalıklarda çok etkilenmez, ileri karaciğer yetmezliği ve hamilelikte hafif uzar. Aktif metabolitlerinin olmaması uzun süreli infüzyonlar için rokuronyumun vekuronyumdan daha çok tercih edilmesine sebep olur. İnsanlarda eliminasyonu ile ilgili yeterli bilgi bulunmamakla beraber, deneysel çalışmalarda ağırlıklı olarak safra ile atıldığı gösterilmiştir (100, 101).

Doz

Diğer pek çok steroid yapılı kas gevşeticilerinden daha az güçlü olmakla beraber daha hızlı etkilidir. Bebeklerde 0. 6 mg/ kg dozu ile 49 saniyede, çocuklarda 80 saniyede adductor pollicis kasında tam paralizi sağlar. Damar bulunamayan veya

derin anestezinin istenmediği hastalarda intramüsküler rokuronyum (bebeklerde 1 mg/kg, çocuklarda 2 mg/kg), entübasyon için 3- 6 dakikada yeterli vokal kord ve diafragma felci sağlar (100). Rokuronyum (0.9- 1.2 mg/kg dozda) süksinilkoline benzeyen ancak süksinilkolinden biraz daha uzun bir etki başlama zamanına sahiptir (60- 90 sn). Bu nedenle hızlı entübasyon gereksinimlerinde süksinilkoline alternatif olarak geniş bir kullanım alanı bulmuştur (101, 102).

Yan Etkiler

İlımlı bir vagolitik etki ile kalp hızını % 10- 20 arttır. Alerjik potansiyeli yönünden diğer kas gevşeticilerin ortalarında yer alır (17). Rokuronyumun belirgin kardiyovasküler veya otonomik yan etkilere sahip değildir. Hafif vagolitik etkisi nedeni ile 0. 6–1. 0 mg/ kg gibi yüksek dozlarda kullanımında kalp atım hızında artma görülebilmektedir. Gangliyon blokajı ve histamin salınımına yol açmadığından kan basıncında düşmeye neden olmamaktadır (103). Rokuronyumun en sık görülen yan etkisi ilacın enjeksiyonu sırasında hastaların % 50– 80’inde görülen yanma şeklindeki ağrıdır. Lidokain enjeksiyonu ile hastaların büyük bölümünde bu ağrı giderilebilir (104, 105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 1 Şubat -31 Mart 2010 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışma dışı bırakılma kriterlerini:

- Kardiyovasküler yetmezlik, hipertansiyon, aritmi, iskemi, atriyoventriküler bloklar, kapak hastalığı
- Preeklampsi, eklampsi varlığı
- Böbrek yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği
- Obezite
- Sistemik hastalık varlığı
- Elektrolit bozukluğu
- Alkol bağımlılığı
- Premedikasyon amacıyla sedatif ajan kullanımı
- Antipsikotik ilaç kullanımı
- Tedavi edilmemiş endokrin ve metabolik hastalık
- Zor entübasyon beklentisi
- Astım ve KOAH hastaları
- Magnezyuma veya başka bir ilaca karşı allerji öyküsü
- Opioid bağımlılığı veya tedavi amaçlı opioid kullanımı oluşturdu.

Çalışmaya 18- 43 yaş arası (Amerikan Anesteziyologlar Birliği) ASA I-II grubunda, takipli, elektif şartlarda gerçekleştirilen sezaryenların arasından 72 gebe dahil edilmiştir. Randomize olarak ikiye ayrılan gruplardan Grup I (n=36) kontrol grubu ve Grup II (n=36) magnezyum grubu olarak belirlendi. Gebeler operasyon öncesi 8 saat açlığı takiben ameliyata alındılar. Gebelere premedikasyon uygulanmadı. Gebeler ameliyat masasına geldikten sonra rutin elektrokardiyografi (EKG), sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO2) monitorizasyonu yapıldı (Petas-KMA 800 Model, Türkiye). Anestezi derinliği BIS (VERSA Aspect medical

systems, USA) ile monitorize edildi.(Şekil 1) BIS monitorizasyonu öncesi alın bölgesi alkollü pamuk ile silindikten sonra usulüne uygun olarak BIS (Quatro) sensörü yerleştirildi.(Şekil 2) Gebelerin indüksiyon öncesi, SKB, DKB, OKB, KAH periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve BIS değerleri kaydedildi. Ardından gebelere 18G kanül ile el sırtından periferik damar yolu açılarak % 0,9 sodyum klorür infüzyonuna başlandı.

Gebeler rastgele gruplara ayrıldı. İlaç hazırlayan kişinin içerisinde ne olduğunu bildiği ancak uygulama yapan kişinin kör olduğu şartlar sağlanarak uygulamaya başlandı. Her gebeye 250 ml %5'lik dektroz 30 dk içerisinde i.v olarak uygulandı. İkinci gruptaki gebelerin infüzyon sıvısına 45 mg/ kg % 15'lik MgSO₄ (%15'lik 10 ml'lik MgSO₄ ampuller, 12 mEq magnezyum içermektedir) eklendi. Birinci gruba kontrol amacıyla MgSO₄ eklenmeden 30 dk içinde 250 ml %5'lik dektroz infüzyonu yapıldı. Bu süreçte her iki grup gebe de SKB, DKB, OKB, KAH, BIS ve SpO₂ değerleri bakımından takip edildi.

Gebelerin anestezi indüksiyonu 1. 5 mg/kg propofol ile ve kas gevşemesi 0. 6 mg/kg rokuronyum ile yapıldı. Anestezi indüksiyonu sonrası 4 L/dk % 100 oksijen ile gebeler 1 dakika ventile edildikten sonra, aynı anesteziist tarafından usulüne uygun entübasyon yapıldı. Ardından magnezyum grubuna indüksiyon sonrasında 15 mg/kg/saat magnezyum sülfat operasyon süresince (Braun-Melsungen AG, İnfusomat Space) infüze edildi. Kontrol grubuna ise aynı hacimde serum fizyolojik operasyon süresince (Braun-Melsungen AG, İnfusomat Space) infüze edildi. Eş zamanlı olarak her iki gruba da 50 µg/kg/dk dozunda propofol infüzyonu (Braun-Melsungen AG, İnfusomat Space) başlandı ve bebek doğumuna kadar 2 dakika, sonra 4 dk aralıklarla tüm değerler kaydedildi.

Propofol infüzyon dozlarındaki değişiklikler 2 dakika aralıklarla kaydedilen BIS değerlerine göre düzenlendi. Takiplerde BIS değerleri 40- 60 arasında tutulmaya çalışıldı. Propofol infüzyon dozu 60 üzerinde kaydedilen her BIS değerlerinde 25 µg/kg/dk arttırılırken 40'ın altındaki her BIS değerinde 25 µg/kg/dk azaltıldı.

Maksimum infüzyon dozu 200 µg/kg/dk olarak belirlendi. Herhangi bir volatil ajan kullanılmazken, taze gaz akımı % 40 oksijen, % 60 azotprotoksit karışımı 4 L/dk olarak ayarlandı. Ek kas gevşetici klinik olarak değerlendirmelere göre uygulandı. Bebek doğumundan sonra her iki gruba da fentanil 1 µg/kg dozunda iv uygulandı.

BIS değeri 40- 60 arasında olduğu halde, analjezinin yetersiz olduğuna klinik gözlem ile karar verildiğinde (kalp atımı ve ortalama arter basıncının bazal değerinden %20 arttığı durumlarda) ek fentanil uygulaması yapıldı. Aynı şekilde hipotansiyon geliştiğinde (kalp atımı ve ortalama arter basıncının bazal değerinden %20 azaldığı veya sistolik arter basıncının 90 mmHg'nin altına düştüğü durumlarda) ise efedrin uygulaması, bradikardi gelişen olgulara ise i.v 0,01 mg/ kg atropin uygulaması yapılması planlandı ancak hipotansiyon ve bradikardi gelişen gebe olmadı. Gebeler solunum sayısı 12/dk, tidal volüm 8 ml/kg, PEEP 3- 4 cmH₂O olacak şekilde aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) modunda anestezi cihazına bağlandı. Operasyon bitiminde azotprotoksit, MgSO₄ ve propofol kesilerek, % 100 O₂ ile taze gaz akımı sağlandı. Gebeler, atropin ve neostigmin ile kas gevşeticilerin etkisi revers edildi. Gebeler, BIS değerleri 80'e ulaştığında ve spontan solumalarının başlayıp, yeterli akciğer tidal hacmi oluşturdıklarına klinik gözlemle karar verildiğinde ekstübe edildi. Gebeler derlenme odasından servislerine gönderilmeden önce hipermagnezemi açısından (bulantı, kusma, sedasyon, kas güçsüzlüğü, PR uzaması, QRS genişlemesi) değerlendirmeleri klinik gözlemlerle yapıldı.

İstatistiksel hesaplamalar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Bölümünde yapıldı. SKB, DKB, OKB, KAH, SpO₂, BIS değerlerinin istatistiksel anlamlılığı gruplar arası karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile grup içindeki zamanlar arası istatistiksel değerlendirmeler Friedman test ile demografik veriler ise T-Test ile değerlendirildi. APGAR sonuçları Mann-Whitney U testi ile ASA değerleri ki-kare test ile değerlendirildi. Propofol toplam tüketim miktarları, propofol tüketiminde artış ve azalış sayıları, cerrahi süreler ise Mann- Whitney U testi ile değerlendirildi. Sonuçları da; p>0.05 anlamsız, p< 0.05 anlamlı olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

Demografik veriler bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan fark anlamlı bulunmadı.($p>0.05$) Grupların ASA değerlerinin istatistiksel analizi ise ki-kare Test ile yapıldı. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı.($p>0.05$)

Tablo 5. Grupların Demografik Verileri

	Grup I (n=36)	Grup II (n=36)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	29 ± 4.6	28.9± 5.3	0.90
Boy (cm)	164 ± 6	162.5 ± 5.3	0.29
Ağırlık (kg)	80.1 ± 10.6	77.6 ± 10	0.30
ASA (I/ II)	35/ 1	34/ 2	1

(cm: santimetre, kg: kilogram, ASA: Amerikan Society of Anesthesiologists)

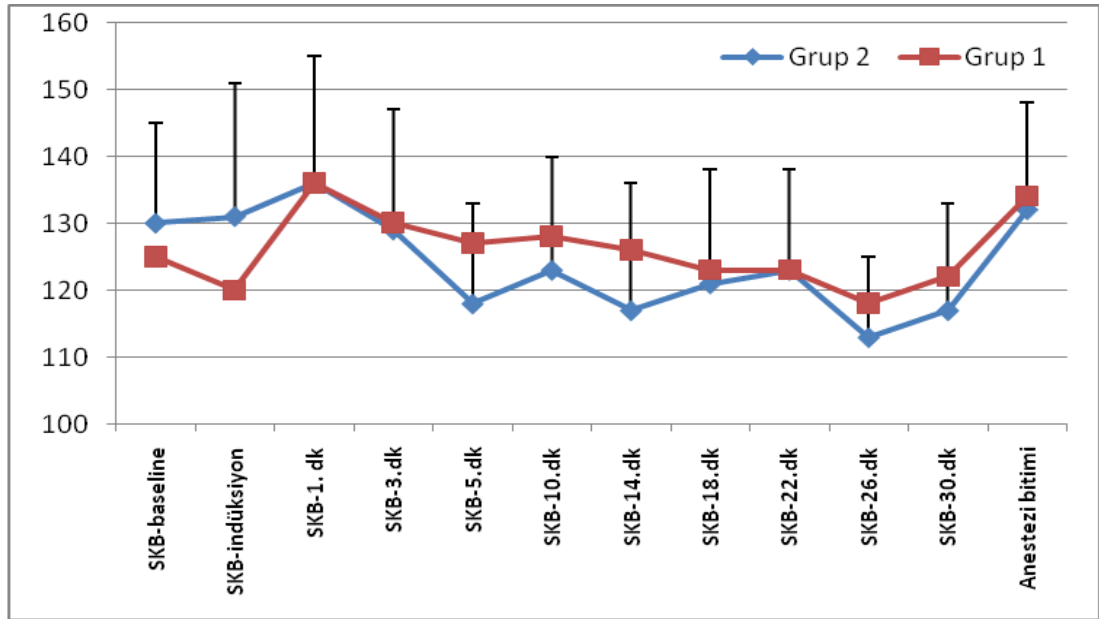
Anestezi süreleri ve cerrahi süreler açısından gruplar arası karşılaştırma Tablo 6’da gösterilmiştir. İstatistiksel analizler Mann- Whitney U testi ile yapılmıştır. Buna göre Grup I (kontrol grubu) anestezi süresi ve cerrahi süre bakımından Grup II (magnezyum grubu)’ye göre istatistiksel olarak daha kısa bulunmuştur. ($p<0,05$)

Tablo 6. Grupların Anestezi ve Cerrahi Süreleri (Ort ± SD)

	Grup I (n=36)	Grup II (n=36)	<i>p</i>
Anestezi süresi	51,0 ± 12,8	61,8 ± 20,4	0,017
Cerrahi süre	46,1 ± 12,8	56,8 ± 20,7	0,017

Bebek doğum zamanları (dk) ve APGAR (0, 1, 5. dk) değerlerinin gruplar arası karşılaştırmaları yapılmıştır. Bebek doğum zamanlarının ve APGAR skorunun gruplara göre istatistiksel analizleri Mann- Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Buna göre bebek doğum zamanları ve APGAR skoru için gruplar arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı.($p>0,05$)

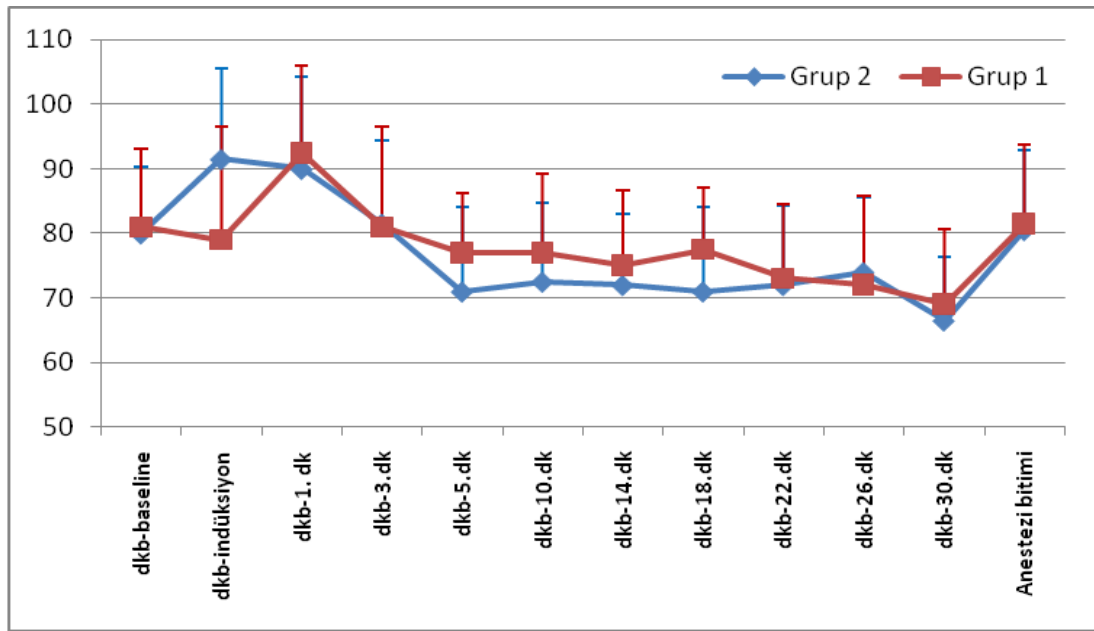
Sistolik kan basınçları (SKB) açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve 12 zaman birimi dahil edildi. Buna göre SKB'nın bazal değeri, indüksiyon, 1.dk, 3.dk, 5.dk, 10.dk, 14.dk, 18.dk, 22.dk, 26.dk, 30.dk, ve anestezi bitimindeki değerler kullanıldı. Bu değerlerin ortalamaları standart sapmaları ile birlikte bulunmaktadır. Gruplar arasındaki karşılaştırma Bonferroni düzeltmeli Mann- Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmasında sistolik kan basınçları (SKB) açısından Grup I ve Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$) (Şekil 3) Her iki grup içinde indüksiyon cevabı olarak 1.dakika SKB değerlendirildiğinde entübasyona bağlı olarak artış olduğu, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi.



Şekil 3: Grupların dakikalara göre ortalama SKB değerlerini gösteren grafik

Grup içindeki sistolik kan basınçlarının (SKB) zaman karşılaştırmaları her grup için ayrı ayrı yapıldı. Grup içindeki zaman karşılaştırmalarının istatistiksel analizleri Friedman testi kullanılarak yapıldı. Analiz sonucunda Grup I (kontrol grubu) için grup içi değerlendirmede bazal değere göre ölçüm zamanları arasında SKB değişimi bakımından fark bulunmadı. Grup II'de ise 26.dakikada SKB değeri değişimi bazal değere göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0.01$).

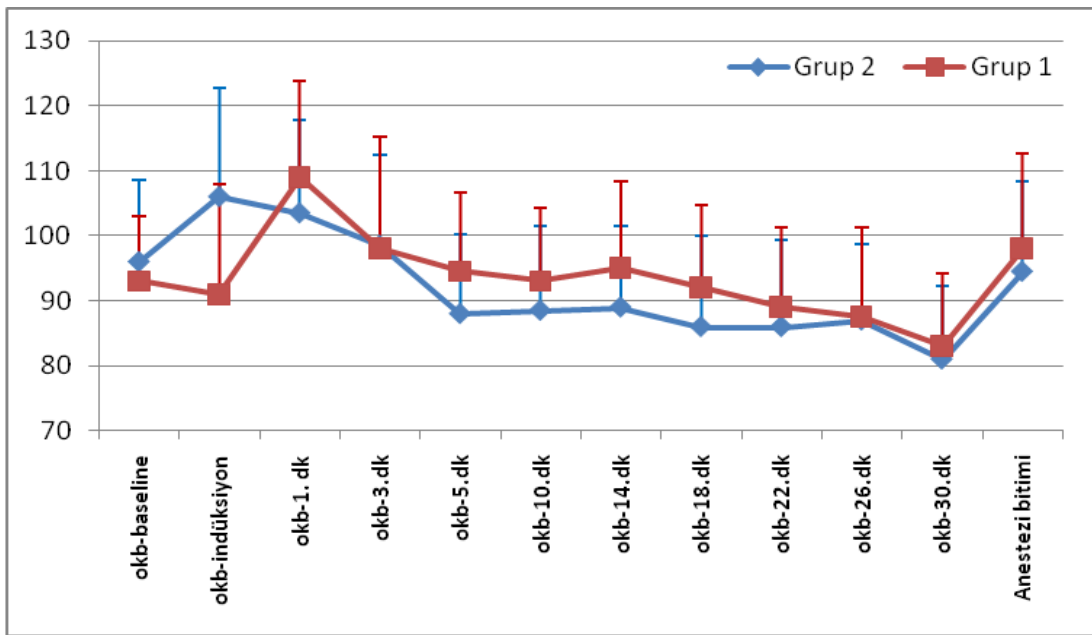
Diyastolik kan basınçları (DKB) açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve 12 zaman birimi dahil edildi. Buna göre DKB'nın bazal değeri, indüksiyon, 1.dk, 3.dk, 5.dk, 10.dk, 14.dk, 18.dk, 22.dk, 26.dk, 30.dk, ve anestezi bitimindeki değerler kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırma Bonferroni düzeltmeli Mann- Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmasında diyastolik kan basınçları (DKB) açısından Grup I ve Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.($p>0.05$) (Şekil 4)



Şekil 4: Grupların dakikalara göre ortalama DKB değerlerini gösteren grafik

Grup içindeki diyastolik kan basınçlarının (DKB) zaman karşılaştırmaları her grup için ayrı ayrı yapıldı. Grup içindeki zaman karşılaştırmalarının istatistiksel analizleri Friedman testi kullanılarak yapıldı. Analiz sonucunda Grup I (kontrol grubu) ve Grup II'de için grup içi değerlendirmede bazal değere göre ölçüm zamanları arasında DKB değişimi bakımından fark bulunmadı.($p>0.05$)

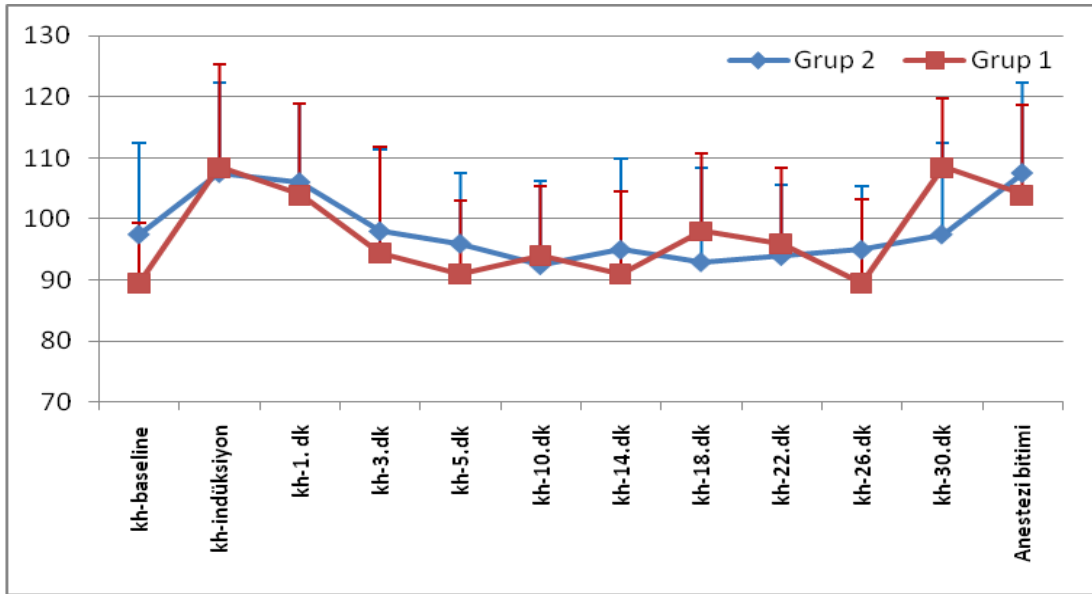
Ortalama kan basınçları (OKB) açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve 12 zaman birimi dahil edildi. Buna göre OKB'nın bazal değeri, indüksiyon, 1.dk, 3.dk, 5.dk, 10.dk, 14.dk, 18.dk, 22.dk, 26.dk, 30.dk, ve anestezi bitimindeki değerler kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırma Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmasında ortalama kan basınçları (OKB) açısından Grup I ve Grup II arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.004$) (Şekil 5)



Şekil 5: Grupların dakikalara göre ortalama OKB değerlerini gösteren grafik

Grup içindeki ortalama kan basınçlarının (OKB) zaman karşılaştırmaları her grup için ayrı ayrı yapıldı. Grup içindeki zaman karşılaştırmalarının istatistiksel analizleri Friedman testi kullanılarak yapıldı. Analiz sonucunda Grup I (kontrol grubu) için grup içi değerlendirmede bazal değere göre ölçüm zamanları arasında OKB değişimi bakımından fark bulunmadı. Grup II'de ise 30.dk OKB değeri değişimi bazal değere göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0.05$).

Kalp atım hızları (KAH) açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve 12 zaman birimi dahil edildi. Buna göre KAH'nın bazal değeri, indüksiyon, 1.dk, 3.dk, 5.dk, 10.dk, 14.dk, 18.dk, 22.dk, 26.dk, 30.dk, ve anestezi bitimindeki değerler kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırma Bonferroni düzeltmeli Mann- Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmasında kalp atım hızları (KAH) açısından Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$) Elde edilen verilere göre grupların dakikalara göre ortalama KAH değerleri ile grafik çizilmiştir.(Şekil 6)



Şekil 6:Grupların dakikalara göre ortalama KAH değerlerini gösteren grafik

Grup içindeki kalp atım hızlarının (KAH) zaman karşılaştırmaları her grup için ayrı ayrı yapıldı. Grup içindeki zaman karşılaştırmalarının istatistiksel analizleri Friedman testi kullanılarak yapıldı. Analiz sonucunda Grup I (kontrol grubu) için grup içi değerlendirmede bazal değere göre ölçüm zamanları arasında KAH değişimi bakımından fark bulunmadı. Grup II'de ise 30.dk KAH değeri değişimi bazal değere göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0.05$).

Oksijen saturasyon değerleri (SpO₂) açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve 12 zaman birimi dahil edildi. Buna göre SPO₂'ın bazal değeri, indüksiyon, 1.dk, 3.dk, 5.dk, 10.dk, 14.dk, 18.dk, 22.dk, 26.dk, 30.dk, ve anestezi bitimindeki değerler kullanıldı. Bu değerlerin ortalamaları (Tablo7) standart sapmaları ile birlikte bulunmaktadır. Gruplar arasındaki karşılaştırma Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmasında oksijen saturasyon değerleri (SpO₂) açısından Grup I ve Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(p>0.05)

Tablo 7: Grupların dakikalara göre ortalama SPO₂ değerleri ve standart sapmaları

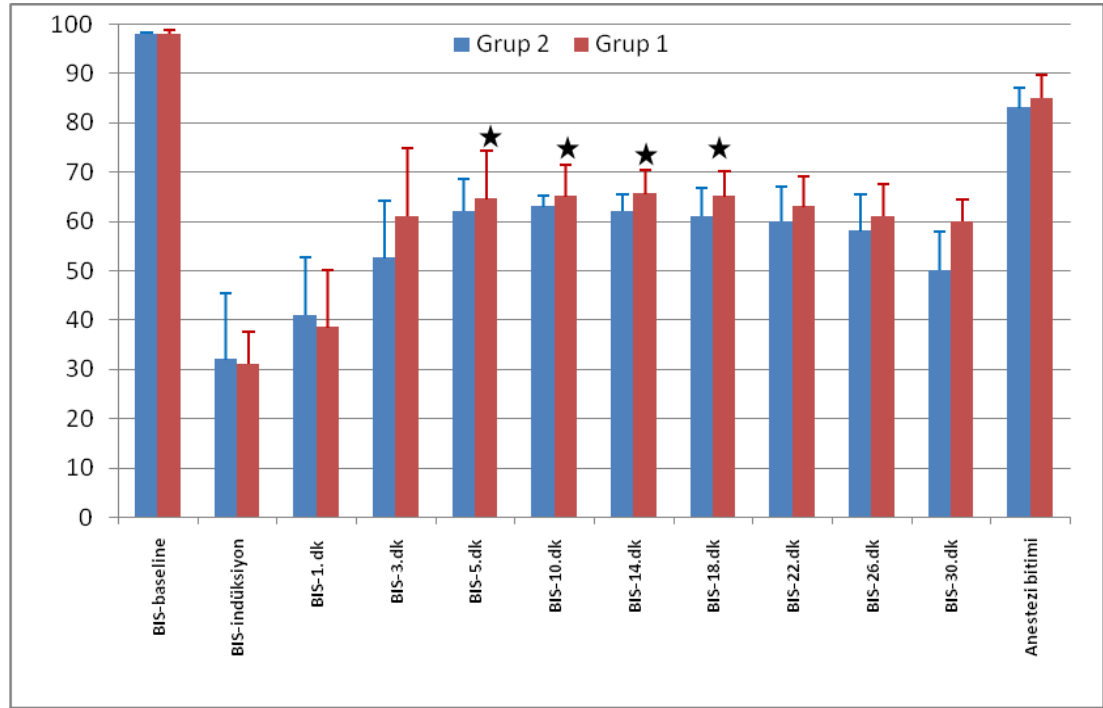
	baseline	indüksiyon	1. dk	3.dk	5.dk	10.dk	14.dk	18.dk	22.dk	26.dk	30.dk	anestezi bitimi
Grup m	98±4	98±9	98±8	98±6	98±5	98±5	98±6	98±6	98±7	98±0	98±0	98±3
Grup k	98±0	99±0	99±0	99±0	98±0	98±0	98±0	98±0	98±0	97±0	97±0	97±5

Bispektral indeks monitörizasyon değerleri (BIS) açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve 12 zaman birimi dahil edildi. Buna göre BIS'in bazal değeri, indüksiyon, 1.dk, 3.dk, 5.dk, 10.dk, 14.dk, 18.dk, 22.dk, 26.dk, 30.dk, ve anestezi bitimindeki değerler kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırma Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırması BIS değerleri açısından Grup I ve Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0.05) Buna göre 5.dk, 10.dk, 14.dk, 18.dk değerleri p<0.004 olduğu için fark anlamlı bulundu.(Şekil 7)

Grup içindeki Bispektral indeks monitörizasyon değerleri (BIS) zaman karşılaştırmaları her grup için ayrı ayrı yapıldı. Grup içindeki zaman karşılaştırmalarının istatistiksel analizleri Friedman testi kullanılarak yapıldı. Analiz sonucunda Grup I (kontrol grubu) için grup içi değerlendirmede bazal değere göre

indüksiyon, 1.dk, 3.dk, 18.dk, 22.dk, 26.dk, ve 30.dk değerlerinin karşılaştırması $p < 0.001$ olması nedeniyle anlamlı bulundu.

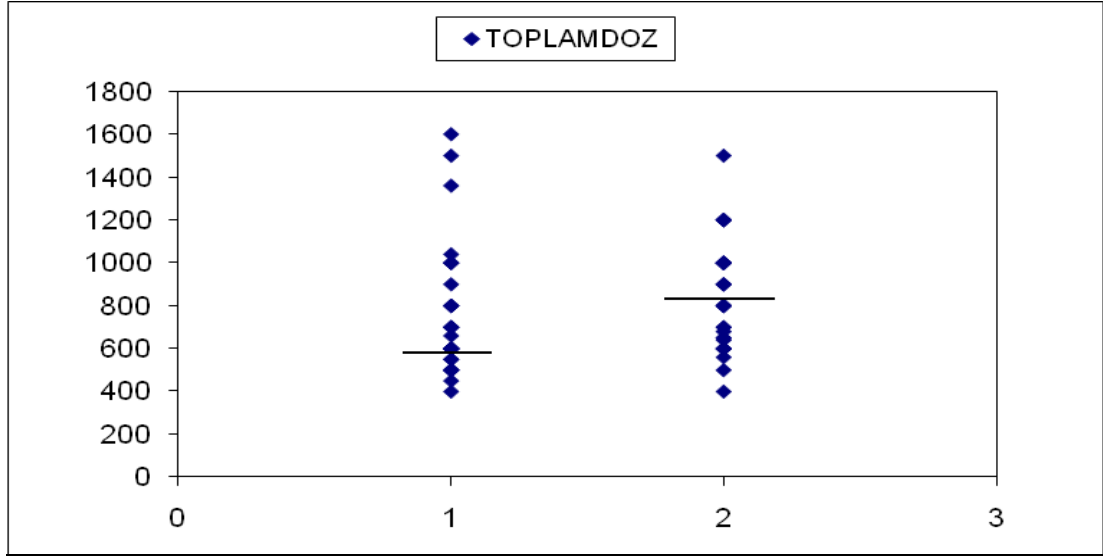
Grup II'de ise indüksiyon, 1.dk, 3.dk, 18.dk, 22.dk, 26.dk, 30.dk değerleri değişimi bazal değere göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p < 0.001$).



Şekil 7: Grupların dakikalara göre ortalama BIS değerlerini gösteren grafik.

*; $p < 0.004$

Gruplar arasında toplam propofol kullanım miktarları açısından istatistiksel değerlendirme yapıldı. Toplam propofol kullanım miktarları açısından grupların istatistiksel analizleri Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Toplam propofol kullanım miktarları açısından Grup I ve Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0.05$) Elde edilen verilere göre grupların toplam propofol kullanım miktarları açısından değerleri ile grafik çizilmiştir. (Şekil 8) İstatistiksel analizlere göre, magnezyum kullanılan grubunun toplam propofol kullanım miktarı ortalaması 600 mg, kontrol grubunun ise 800 mg olarak bulundu.



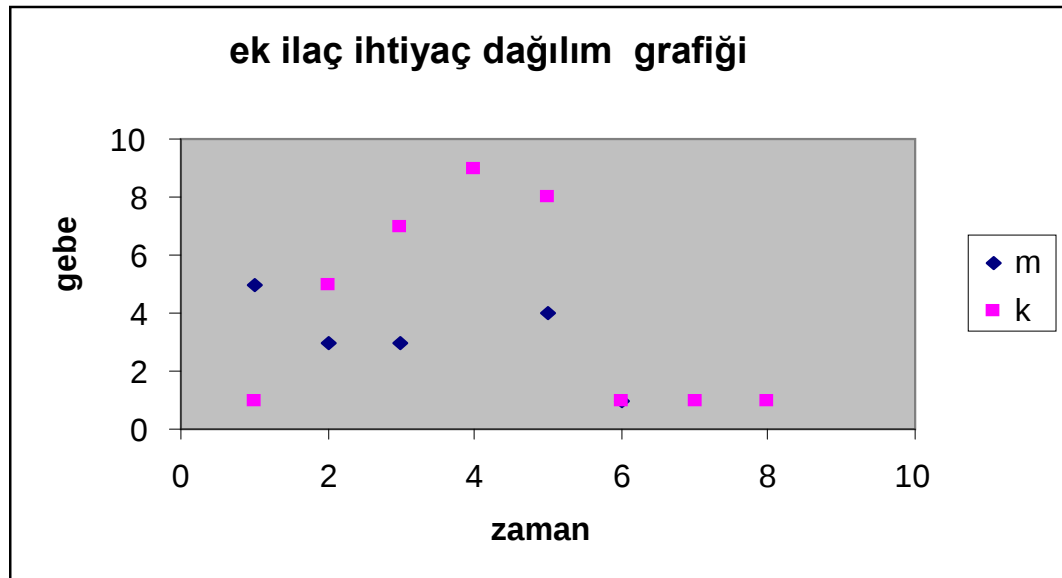
Şekil 8:Grupların toplam propofol tüketim miktarları açısından farklı olduklarını gösteren grafik, (1= grup m, 2= kontrol grubu olarak verilmiştir.)

Propofol infüzyon dozlarındaki değişiklikler 2 dakika aralıklarla kaydedilen BIS değerlerine göre düzenlendi. Takiplerde BIS değerleri 40- 60 arasında tutulmaya çalışıldı. Propofol infüzyon dozu 60 üzerinde kaydedilen her BIS değerlerinde 25 µg/kg/dk arttırılırken 40'ın altındaki her BIS değerinde 25 µg/kg/dk azaltıldı. Buna göre gruplar arasında propofol artış sayısı, propofol azalış sayısı, toplam müdahale sayısı ile ilgili istatistiksel değerlendirme yapıldı. Propofol artış sayısı, toplam müdahale sayısı değerlendirilirken grupların istatistiksel analizleri Mann-Whitney U testiyle, propofol azalış sayısı analizleri için ise *ki-kare* testi kullanıldı. Propofol artış sayısı bakımından Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu. ($p<0.05$) Propofol azalış sayısı bakımından Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu. ($p<0.05$) Propofol azalış yönünde 10 defa işlem yapılmış bunların sadece 1 tanesi kontrol grubunda yer almaktadır. Ancak artma yönünde toplam müdahale sayısı bakımından Grup I ve Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak ($p=0.209$) anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$)

Operasyon süresince BIS değeri 40- 60 arasında olduğu halde, analjezinin yetersiz olduğu anlaşıldığında (kalp atımı ve ortalama arter basıncının bazal değerinden % 20 arttığı durumlarda) ek fentanil uygulaması yapıldı. Aynı şekilde hipotansiyon

geliştiğinde (kalp atımı ve ortalama arter basıncının bazal değeriinden %20 azaldığı veya sistolik arter basıncının 90 mmHg'nin altına düştüğü durumlarda) ise efedrin uygulaması yapılması planlanıyordu ancak hipotansiyon ve bradikardi gelişen gebe olmadı. Buna göre ek ilaç yapılan gebelerin gruplar arasındaki farkı değerlendirildi. Grupların ek ilaç kullanımı bakımından istatistiksel analizleri Cochran testiyle yapıldı. Ek ilaç yapılan gebelerin sayıları bakımından Grup I ve Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak ($p=0.000$) anlamlı bulundu. ($p<0.025$)

Buna göre magnezyum verilen gruptaki gebelerin 14. dk'da 5, 18.dk' da 3, 22.dk'da 3, 26.dk'da 3, 30.dk'da 4, 40.dk'da 1 kişinin ek doz ihtiyacı olmuş. Kontrol grubunda ise 14. dk'da 1, 18.dk' da 5, 22.dk'da 7, 26.dk'da 9, 30.dk'da 8, 40.dk'da 1, 50.dk'da 1 ve 60.dk'da 1 kişinin ek doz ihtiyacı olmuş. Bu verilere göre ek ilaç ihtiyaç dağılım grafiğı Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9: Ek ilaç ihtiyacına göre grupların dağılımını gösteren grafik

5. TARTIŞMA

Genel anestezinin amacı; hipnoz (uyku, farkına varamama, hatırlamama), analjezi ve uygun cerrahi ortam (hareketsizlik, kas gevşemesi) sağlamaktır. Vücudun ağırlı uyaranlara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Klinik pratik uygulamalarda anestezi derinliğine kirpik, kornea ve konjonktiva refleksleri, pupil büyüklüğü ve pupillerin ışığa reaksiyonu, göz küresinin hareketleri, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan hemodinamik yanıt, solunumun düzeni ve derinliği, terleme gibi klinik belirtiler ile karar verilir. Anestezi derinliği kullanılan anestezi ajanının miktarı artırılarak ya da azaltılarak ayarlanır.

Uyanıklık günümüzde anesteziistlerin çözümler üreterek engellemeye çalıştıkları bir durumdur. Bu amaçla, operasyon süresince anestezi derinliğinin izlenmesi, uyanıklık sorununa çözümler üretilmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla kullanılabilecek en objektif değerlendirme yöntemi elektroensefalografi (EEG)'dir. Bispektral İndeks (BIS) anestezi ve sedatif ajanların beyin üzerindeki hipnotik etkilerini ölçen işlenmiş bir EEG parametresidir. Anestezi esnasında BIS ile olguların monitorizasyonu, hem hastaların uyanık kalmalarını hem de anestezi ajan kullanımını azaltır.

Anestezi sırasında hemodinamik dengenin kontrolünün sağlanması da önemlidir. Özellikle laringoskopi ve trakeal entübasyon uygulaması ile beraber kan basıncı ve kalp atım hızında artış ortaya çıkar. Bu amaçlarla günümüz anestezi pratiğinde ideal tek bir anestezi ajan bulunmamaktadır. İdeal yaklaşım, değişik grup anestezi ilaçların birlikte kullanımı ile sağlanabilir. Bu şekilde sinerjik etki oluşturmak için birlikte kullanılan anesteziklerin dozları ve yan etkileri de azaltılabilir. Son yıllarda daha az anestezi maddeyle daha ideal anestezi şartları sağlamada etkili olabileceği düşünülen yani adjuvan etkisi olan maddeler üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır. Bu düşünceyle magnezyum üzerinde yapılan çalışmalar devam etmektedir (14).

Magnezyum endotrakeal entübasyona karşı gelişen taşikardi ve kan basıncı yükselmelerini azaltması, feokromasitoma cerrahisi esnasında oluşan hipertansiyonu

kontrol altına alması, antiaritmik özelliğinin olması, anestezik ve analjezik ilaçların kullanımında azalmaya neden olması gibi özelliklerinden dolayı son yıllarda anestezi ve yoğun bakımda kullanımıyla ilgili dikkat çekmektedir (14, 15).

Magnezyumun kendisi bir anestezik madde değildir. Anestezi derinliğine olan etki mekanizması da tam olarak açık değildir. Teorik olarak farklı mekanizmalar düşünülmektedir. Bunlardan biri magnezyumun santral sinir sisteminde NMDA reseptörlerini antagonize etmesidir (66). Çoğu NMDA reseptör antagonistleri (ketamin, fensiklidin) in vivo şartlarda inhalasyon anesteziklerinin MAC değerlerini azaltırlar (68). Diğer bir mekanizma ise, cerrahi ve anestezi sonucu oluşan stres veya periferik nosiseptif duyarlılıkta azalmaya neden olarak, sempatik stimülasyon sonucu oluşan katekolamin salınımında azalmaya neden olmasıdır (66). Ratlarda, intratekal yoldan verilen NMDA reseptör antagonistlerinin nosiseptif uyarıları inhibe ettikleri belirlenmiştir (68). Ancak bu mekanizmalar anestezi ve analjezi ihtiyacındaki azalmayı tam olarak açıklayamamaktadır. Son çalışmalar NMDA antagonistlerinin periferik nosiseptif uyarı sonrası santral sensitizasyonun başlangıcını ve hipersensitivite mekanizmasının kurulmasını inhibe ettiklerini ortaya koymaktadır (38, 39).

MgSO₄ az miktarda da olsa kan beyin bariyerini geçebilir. Bir çalışmada preeklampatik gebeye intravenöz yoldan 6 gr bolus dozu takiben 2 gr/saat infüzyon MgSO₄ infüzyonu verilmesinin ardından serebrospinal sıvının magnezyum konsantrasyonunun, serum magnezyum konsantrasyonu ile yüksek oranda benzerlik gösterdiği belirtilmiştir (68).

James ve ark.(109) çalışmalarında tiopentalden sonra 60 mg/kg magnezyum sülfat uyguladıkları magnezyum grubunu, salin uyguladıkları kontrol grubu ile trakeal entübasyona bağlı katekolamin salınımı ve kardiyovasküler cevap açısından karşılaştırmışlardır. Magnezyum grubunda entübasyon sonrası kalp hızında değişme olmazken, kontrol grubunda kalp hızının arttığını izlemişler. Sistolik kan basıncı ise her iki grupta da artmakla beraber magnezyum grubundaki artış istatistiksel olarak kontrol grubuna göre daha az olmuştur. Entübasyon sonrasında epinefrin seviyeleri magnezyum grubunda değişmezken, kontrol grubunda artmış, norepinefrin seviyeleri

her iki grupta da artmış, ancak kontrol grubunda artış anlamlı olarak daha fazla olmuştur.

Biz indüksiyon öncesinde 45 mg/kg dozunda ve anestezi boyunca 15 mg/kg/saat magnezyum ve BIS değerlerine göre ayarlanan propofol infüzyonu uyguladığımız magnezyum grubu ile indüksiyondan önce ve anestezi boyunca magnezyumla aynı miktarda serum fizyolojik ve BIS değerlerine göre ayarlanan propofol infüzyonu uyguladığımız kontrol grubunu, entübasyon öncesi ve sonrası hemodinamik değerler açısından karşılaştırdığımızda; her iki grup için SKB, DKB, OKB, KAH, değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığını tespit ettik. Ancak grupların kendi içinde zaman karşılaştırmalarını istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Her iki grup için hemodinamik değerler arasında fark oluşmazken, grupların toplam propofol tüketim miktarlarını karşılaştırdığımızda, kontrol grubunda magnezyum grubuna göre toplam tüketilen propofol miktarını istatistiksel olarak farklı bulduk. Yani kontrol grubunda, magnezyum grubuyla benzer hemodinamik değerlere ulaşılırken, daha fazla propofol tükettik. Bir başka deyişle magnezyum kullanımının propofol ihtiyacını ve tüketimini azalttığını tespit ettik. James ve ark.(110) 16 feokromasitoma tanısı almış 17 hasta ile yaptığı çalışmada, magnezyum sülfatın hastaların 15'inde indüksiyon ve trakeal entübasyonda kardiyovasküler değişikliklerin kontrolünü yeterli derecede sağladığını, bu hastaların 4'ünde tümöre dokunulması sırasında arteriyel basıncın kontrolü için sodyum nitroprusside gereksinim duyulduğunu göstermiştir. James ve ark.(110) magnezyum sülfatın adrenal medulla ve periferik adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salınımını inhibe etmesi katekolamin reseptörlerini bloke etmesi ve damar duvarında dilatatör etkinlik yapması nedenleriyle feokromasitoma cerrahisinde kullanımının yararlı olabileceğini belirtmiştir. Allen ve ark. (111) trakeal entübasyona hemodinamik cevabın oldukça artmış olduğu, serebral hemoraji, kardiyak yetmezlik ve pulmoner ödem gibi riskleri taşıyan gestasyonel proteinürik hipertansiyonda 69 hasta ile yaptıkları çalışmada tiyopental sonrası uyguladıkları 1.5 mg/kg lidokain, 40 mg/kg magnezyum sülfat ya da 10 µg/kg alfentanili entübasyona kardiyovasküler cevap açısından karşılaştırmışlar, alfentanil ve magnezyum grubunda sonuçların daha olumlu olduğunu, ancak alfentanil kullanılan grupta fetal depresyonun arttığını göstermişlerdir. Ashton ve ark. (112) gestasyonel proteinürik

hipertansiyonda trakeal entübasyona basınç cevabını değerlendirmek için 40 mg/ kg magnezyum uyguladıkları hastaları, 30 mg/ kg magnezyumla beraber ve 7. 5 µg/ kg alfentanil kombinasyonu uyguladıkları hastalar ile karşılaştırmışlar, magnezyum-alfentanil kombinasyonunun arteriyel basınç kontrolünü daha iyi sağladığını, her iki grupta da katekolamin salınımının kontrolünün yeterli olduğunu ve gruplar arasında fetal sonuçlar arasında fark olmadığını bulmuşlardır. Puri ve ark. (113) da elektif koroner arter by-pass greft operasyonu uygulanacak ve entübasyon cevabının tehlikeli olabileceği öngörülen 36 koroner arter hastası ile yaptıkları çalışmada 19 hastaya indüksiyon öncesi magnezyum ve 17 hastaya entübasyon öncesi lidokain uygulamışlar ve magnezyum ile trakeal entübasyona hemodinamik cevabın daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada entübasyon esnasında lidokain kullanılan gruptaki 3 hastada ST segment depresyonu gelişirken, magnezyum grubundaki hastaların hiçbirinde ST segment depresyonu gelişmemesinin sebebini magnezyum ile ardyükde azalma oluşmasına ve koronerlerde dilatasyon gelişmesine bağlamışlar. Tüm bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda operasyon sırasındaki ve entübasyondaki hemodinamik değişikliklerde her iki grup arasında anlamlı fark bulamadık, ancak her iki gruptaki benzer hemodinamik kontrol sağlanırken magnezyumun propofol ihtiyacını anlamlı derecede azalttığını gösterdik. Biz peroperatif dönemde KAH verilerini değerlendirdiğimizde kontrol grubu ile magnezyum grubu arasında fark saptamadık. Bu sonuç; indüksiyonda 30 mg/kg bolus ve 10 mg/kg/saat magnezyum infüzyonunu kullanan ve izotonik ile karşılaştırma yapan Telci ve ark.(66) ve 30 mg/kg bolus ve 500 mg/saat magnezyum infüzyonunu izotonik ile karşılaştıran Kara ve ark. (4) ile benzerdi. Bu çalışmacılar OKB’da da fark saptamazlarken bizim çalışmamızın da iki grup OKB değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak bizim çalışmamızda OKB değerleri açısından gruplar arası fark olmamasına rağmen bunu sağlamak için gereken propofol miktarı kontrol grubunda magnezyum kullanılan gruba göre artmıştı. Elsharnouby ve Elsharnouby (114) indüksiyon öncesinde 40 mg/ kg bolus ve 15 mg/ kg infüzyon uyguladıkları magnezyum grubunu izotonik uyguladıkları kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında magnezyum grubunda KAH ve OAB değerlerinin daha düşük olduğunu izlemişler. Biz de bu çalışmacılar gibi magnezyumun hipotansif anestezide kullanılabilecek adjuvanlardan biri olabileceğini düşünüyoruz.

Peroperatif dönemdeki SpO2 değerlerimizde kontrol grubu ile magnezyum grubu arasında fark yoktu. Preoperatif dönemde SpO2 değerleri arasında fark olmadan operasyona alınan ve kontrollü ventilasyon uygulanan hastalarda peroperatif dönemde fark oluşmaması beklenen bir sonuçtu.

Son yıllarda hipnoz derinliğinin belirlenmesinde yeni bir parametre olan BIS monitorizasyonunun kullanımı yaygınlaşmıştır. Gan ve ark. (102) dengeli anestezide BIS monitorizasyonu ile propofol kullanımının azaldığını ve intraoperatif propofol uygulamasında yol gösterici olacağını belirtmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilmiş olan Telci ve ark. (66)'nın çalışmasındaki total intravenöz anestezi uyguladıkları ve BIS kullanarak anestezi derinliğini tespit ettikleri hastalarda 30 mg/kg bolus uygulayıp 10 mg/kg infüzyona devam ettikleri magnezyum sülfatın anestezik ve analjezik gereksinimine olan etkilerini incelemişler, magnezyum grubunda izotonik uygulanan kontrol grubuna göre propofol tüketimi, remifentanil tüketimi ve vekuronyum tüketiminde azalma izlemişlerdir. Bunu propofol tüketimindeki azalmayı magnezyumun sedatif etkinliğinin olabileceğine bağlamışlardır. Ayrıca propofol tüketiminin magnezyum gruplarında daha düşük olduğunu, 10 ve 20 mg/kg/saat dozda magnezyum infüze edilen gruplar arasında propofol tüketiminde fark olmadığını, infüzyon gruplarında bolus grubuna göre propofol tüketiminin azaldığını göstermişlerdir. Artan magnezyum dozlarının avantaj sağlamadığını ancak hemodinamiği etkileyebileceğini ifade etmişlerdir. Schultz-Stubner ve ark. (76) 2001 yılında yayınladıkları makalede 50 mg/ kg magnezyum sülfatı indüksiyon sonrasında vermişler, propofol infüzyon dozunu elektroensefalografik kontrolle sağlamışlar ve çalışma sonucunda mivacrium ve remifentanil miktarında azalma olurken tüketilen propofol miktarında değişme saptamamışlardır. Altan ve ark. (67) magnezyum sülfat ve klonidini propofol tüketimi, hemodinamik cevaplar ve postoperatif derlenme açısından kontrol grubu ile karşılaştırmışlar, gruplar arasında arteriyel basınç ve kalp hızı açısından fark saptanmamış, propofol tüketimi magnezyum ve klonidin grubunda azalmış olarak bulunmuş ve postoperatif derlenme magnezyum grubunda kontrol ve klonidin gruplarına göre daha uzun sürmüştür. Choi ve ark. (68) da benzer şekilde 50 mg/ kg bolus sonrası 8 mg/ kg infüzyon ile devam ettikleri magnezyum grubunda, izotonik

uyguladıkları kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, propofol tüketiminin azaldığını göstermişler; sonuçlarını magnezyumun propofolün anestezik etkinliği ve NMDA reseptör antagonizmasını arttırmış olabileceğini, propofolün hipotansif etkinliğini arttırmış olabileceğini veya magnezyumun anestezik veya analjezik etkinliği olabileceği şeklinde değerlendirmişler. Seyhan ve ark.(103) elektif histerektomi uygulanacak 80 kadın hastaya BIS 45- 55 arasında olacak şekilde propofol ile total intravenöz anestezide $MgSO_4$ 'in değişik dozlarını karşılaştırmışlar ve sonuçta 40 mg/kg bolus ve takiben 10 mg/kg infüzyon uygulanan grupta, kontrol grubuna göre intraoperatif propofol, atrakuryum ve postoperatif morfin tüketiminin önemli miktarda azaldığı sonucuna varmışlar. Magnezyum dozunun arttırılmasının, ilaç tüketimi açısından herhangi bir avantaj sağlamadığını, ancak hemodinamik yanıtı daha iyi baskıladığını ifade etmişlerdir. D.H. Lee ve ark. (14) çalışmalarında, $MgSO_4$ kullanılan sezaryen hastalarının, kullanılmayanlara göre daha az uyanık kaldıkları BIS monitorizasyonu ile belgelenmiş ve sezaryen hastalarında önemli bir sorun olan uyanıklığın $MgSO_4$ ile azaltılabileceği savunulmuş.

Bizim çalışmamızda da bir gruba indüksiyon öncesi 30dk'da 45 mg/kg ve operasyon boyunca infüzyon şeklinde 15 mg/kg/saat $MgSO_4$ uygulandı. Diğer gruba ise aynı dozlarda iv serum fizyolojik uygulandı. Her iki grubun da indüksiyon sonrasında anestezisi derinliği BIS monütorizasyonu ile sağlandı. BIS değerlerine göre artış ve azalışları düzenlenen propofol infüzyonu başlandı ve operasyon süresince devam edildi. Gruplar arasında toplam propofol tüketimi bakımından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızın sonuçları, D.H. Lee ve ark. (14)'nın yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, kullanılan propofol dozunda önemli bir azalma olduğu belirlendi. Ayrıca çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer sonuç olarak, grupların BIS değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulduk. BIS monütorizasyonu ile anestezisi derinlikleri takip edilen gebelerden magnezyum verilen gruptaki gebelerin operasyon sırasından daha derin ve dengeli seyretiltiklerini belirledik.

Magnezyumun nöromüsküler kavşakta postsinaptik etkisinin minimal olduğu, bununla birlikte sinaptik alanda kalsiyum iyonları ile yarışa girerek presinaptik

asetilkolin salınımını engelleyip, kullanılan nondepolarizan nöromüsküler blokerlerin etkisini potansiyelize ettiği gösterilmiştir (16). Fuchs-Buder ve ark. (104) magnezyum sülfatın presinaptik etkisine bağlı olarak 40 mg/ kg uygulanmasıyla vekuroyumun etkin dozunu % 25 azalttığını, etki başlama süresini yarıya düşürdüğünü ve derlenme döneminde de yaklaşık iki kat uzamaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Altan ve ark. (67) da induksiyon öncesi 30 mg/ kg bolus ve operasyon boyunca 10 mg/kg/saat infüzyonla uyguladıkları magnezyumun, sisatrakuryum ile kas gevşemesi sağlanan hastaların operasyon sonunda ekstübasyon süresini, verbal yanıtı ve oryantasyon süresini kontrol grubuna göre uzattığını görmüşlerdir. James ve ark. (117) magnezyum ile priming yapılmasının pankuronyumun etki başlama hızına etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada; pankuronyum uygulanmasından 1 dk önce bir gruba 60 mg/kg magnezyum sülfat, bir gruba da salin uygulamışlar ve magnezyum ile pankuronyumun etki başlangıç hızında yararlı olmadığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada induksiyondan 50 dk sonra her iki grupta da nöromüsküler blok kolayca antagonize olmuş ve magnezyum grubunda pankuronyumun etkisi uzamamıştır. Kussman B. ve ark. (118) 60 mg/kg magnezyumun rokuronyumdan 1 dk önce uygulanmasını normal salin uyguladıkları kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve magnezyumun nöromüsküler bloğun başlama hızına etkisini araştırmışlardır. Relaksografi ile nöromüsküler fonksiyonu ölçtükleri çalışmada bloğun ortalama başlama zamanı her iki grupta benzer çıkmış, ancak magnezyum grubunda rokuronyuma bağlı nöromüsküler bloğun uzadığı görülmüştür. Ayrıca literatürde farklı nedenlerle magnezyum kullanan hastalarda rekürarizasyon olguları da bildirilmiştir. Fawcett ve Stone (119) 67 yaşında laparoskopik kolesistektomi operasyonuna giren bir erkek hastanın operasyon bitiminden 10 dk sonra derlenme odasına alınmasını takiben 5.dk da gelişen atriyal fibrilasyon tedavisi için uygulanan magnezyum sülfat kullanımı sonrası nöromüsküler güçsüzlük gelişen ve reentübasyon gereken bir vaka tanımlamışlardır. Çalışmacılar magnezyumun kullandıkları dozda tek başına kas güçsüzlüğüne yol açmayacağını, ancak nöromüsküler bloker kullanılan hastalarda potansiyalizasyona yol açabileceğini ve nöromüsküler bloğun geri dönmesinden sonra en az 30 dakika kullanımından kaçınmak gerektiğini ifade etmişlerdir. Fuchs ve ark. (120) 20 hasta ile yaptıkları çalışmada vekuronyum bloğu sona erdikten sonra bir gruba TOF oranları 0. 7'nin

üzerine çıktıktan hemen sonra, bir gruba da TOF oranları 0.7'nin üzerine çıktıktan bir saat sonra 60 mg/ kg magnezyum uygulamışlar, hastaların tümünde magnezyum sülfatın reküarizasyona yol açtığı göstermişler ve reküarizasyon riskinin TOF oranları 0.7'nin üzerine çıktıktan bir saat sonra bile devam ettiğini ifade etmişlerdir.

Biz çalışmamızda bulantı- kusma dahil hiçbir yan etki ile karşılaşmadık. Ancak birçok çalışmada yan etkilerle karşılaşmış. Kara ve ark. (4) postoperatif kusmayı magnezyum grubunda daha düşük oranda gözlemlemişler ancak istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır. İntraoperatif dönemde magnezyum gruplarında OAB ve KTA değerlerini daha düşük bulan Seyhan ve ark. (115) da postoperatif dönemde solunum sayısı, OAB, KTA, Ramsey sedasyon skorları ve bulantı kusma açısından gruplar arasında fark saptamamışlardır. Schulz-Stübner ve ark.(116) da benzer şekilde magnezyum grubunda daha az bulantı kusma izlemişler ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlar.

Memiş ve ark. (121) 2002 yılında yayınlanan çalışmalarında magnezyum sülfatın propofolün enjeksiyon ağrısını önlemede etkili olduğunu göstermişler ve propofolün enjeksiyon ağrısının önlenmesinde magnezyum sülfatın alternatif bir seçenek olabileceğini ifade etmişlerdir. Agarwal ve ark. (122) da propofolün enjeksiyon ağrısının önlenmesinde salin, magnezyum ve lidokainin etkinliğini araştırmışlar, magnezyum ve lidokainin eşdeğer etkinlikte olduğunu göstermişlerdir. Turan ve ark (123) elektif el cerrahisinde lidokain uygulanılarak yapılan rejyonel intravenöz anesteziye (RİVA) magnezyum eklenmesi ile anestezi ve analjezi kalitesinin arttığını izlemişlerdir. Çalışmamız, adjuvan olarak magnezyum kullanımının anestezik madde kullanımını azaltması hipotezi üzerine kuruldu. Benzer şekilde analjeziklerin etkisini ve kalitesini arttırmak için adjuvan olarak magnezyum kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır. Bu çalışmaların sonuçları da bizim tezimizi desteklemektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, genel anestezi uygulaması yapılan sezaryen hastalarında peroperatif intravenöz $MgSO_4$ uygulaması yapılan grupta, yapılmayan kontrol grubuna göre, BIS değeri 40- 60 arasında tutularak anestezi derinliğinin daha iyi ve dengeli olarak sağlandığını saptadık. $MgSO_4$ uygulanan grup ile uygulanmayan kontrol grubunun SKB, DKB, OKB, KAH, SpO_2 gibi hemodinamik değerler açısından istatistiksel olarak farklı olmadıklarına ancak bu dengeyi sağlarken $MgSO_4$ uygulanan grubun toplam propofol tüketiminin kontrol grubunun toplam propofol tüketim miktarından daha az olduğunu gösterdik. Aynı zamanda $MgSO_4$ uygulanan grubun BIS değerlerinin uygulanmayan kontrol grubunun BIS değerlerinden daha dengeli seyrettiğini ve uyanıklık sorununun daha az olduğunu gösterdik. Yani $MgSO_4$ kullanımının propofol ihtiyacını azalttığı, buna ek olarak BIS değerlerini azaltarak uyanıklığı azalttığını, kan basıncı ve saturasyon değerleri üzerine herhangi bir etkisi olmadığı sonucuna ulaştık. Çalışma esnasında magnezyuma ait herhangi bir yan etkiye rastlamadık.

Peroperatif intravenöz $MgSO_4$ uygulanmasının propofol ihtiyacını azalttığı ve operasyon süresince dengeli hemodinami ve daha az propofol ile daha derin uyuyan hastalar sağladığı görüldü. Bu nedenle genel anestezide adjuvan olarak $MgSO_4$ kullanılabileceği sonucuna varıldı.

7. ÖZET

Sezaryenlerde Genel Anestezi Sırasında Magnezyum Sülfat İnfüzyonunun Peroperatif Hemodinami Ve Uyanıklık Üzerine Etkilerinin Bispektral İndeks Monitorizasyonu İle Araştırılması

Bu çalışmada; peroperatif intravenöz magnezyum sülfat ($MgSO_4$) infüzyonu yapılan gebelerin, induksiyonu ve idamesi propofol ile sağlanan sezaryen ameliyatları sırasında, Bispektral İndeks (BIS) monitorizasyonu ile uyanıklık düzeylerini değerlendirmeyi ve hemodinami üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Genel anestezi ile sezaryen ameliyatları planlanan ASA I- II grubundan, 72 gebe çalışmaya dahil edildi. Gebeler rastgele eşit (36) iki gruba ayrıldı. Premedikasyon uygulanmadı. Anestezi derinliği BIS ile monitorize edildi. Gebelerin induksiyon öncesi SKB, DKB, OKB, KAH, SpO_2 ve BIS değerleri kaydedildi. Ardından gebelere 18G kanül ile el sırtından periferik damar yolu açılarak % 0,9 sodyum klorür infüzyonuna başlandı. Gebelerin her birine 250 ml %5'lik dektroz infüzyon 30 dk içerisinde i.v olarak uygulandı. İkinci gruptaki gebelerin infüzyonuna 45 mg/ kg % 15'lik $MgSO_4$ (%15'lik 10 ml'lik $MgSO_4$ ampuller, 12 mEq magnezyum içermektedir) eklendi ve yükleme yapıldı. Birinci gruba kontrol amacıyla $MgSO_4$ eklenmeden 30 dk içinde 250 ml %5'lik dektroz infüzyonu yapıldı. Gebelerin anestezi induksiyonu 1. 5 mg/ kg propofol ile ve kas gevşemesi 0. 6 mg/ kg rokuronyum ile yapıldı ve 50 μ g/ kg/dk dozunda propofol infüzyonuna başlandı. BIS değerleri 2 dakika aralıklarla kaydedildi. Takiplerde BIS değerleri 40- 60 arasında tutulmaya çalışıldı. Propofol infüzyon dozlarındaki değişiklikler 2 dakika aralıklarla kaydedilen BIS değerlerine göre düzenlendi. Propofol infüzyon dozu 60 üzerinde kaydedilen her BIS değerlerinde 25 μ g/kg/dk arttırılırken 40'ın altındaki her BIS değerinde 25 μ g/kg/dk azaltıldı. Maksimum infüzyon dozu 200 μ g/kg/dk olarak belirlendi. Magnezyum grubuna induksiyon sonrasında 15 mg/kg/saat magnezyum sülfat operasyon süresince yavaş bir şekilde infüze edildi. Kontrol grubuna ise aynı hacimde serum fizyolojik uygulandı. Herhangi bir volatil ajan kullanılmazken, taze gaz akımı %40 oksijen + %60 azotprotoksit karışımı 4 litre/dakika olarak ayarlandı.

Bebek doğduktan sonra her iki gruba da fentanil 1 µg/kg dozunda iv puşe uygulandı. Operasyon sonunda tüm ilaç infüzyonları durduruldu, hastalar klinik olarak uygun olduklarında ekstübe edildiler.

İki grup arasında SKB, DKB, OKB, KAH, SpO₂ değerleri açısından istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı.(p> 0.004)

Toplam propofol tüketimleri açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak analiz edildiğinde fark anlamlı bulundu. (p< 0.004) Yani toplam propofol tüketiminin, MgSO₄ uygulanan grubun uygulanmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde az olduğunu tespit ettik.

Grupların anestezi sırasındaki derinliklerini BIS monitörizasyonu ile takip ettik. Her iki grubun BIS değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde MgSO₄ uygulanan grupta uygulanmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde değerlerin düşük olduğunu tespit ettik. (p<0.05) Bu da bize MgSO₄ uygulanan gruptaki gebelerin uygulanmayan kontrol grubuna göre daha derin uyuduklarını bir başka deyişle uyanıklık sorunu daha az yaşadıklarını gösterdi.

Peroperatif intravenöz MgSO₄ uygulanmasının propofol ihtiyacını azalttığı ve operasyon süresince daha dengeli hemodinami ve daha az propofol ile daha derin uyuyan hastalar sağladığı görüldü. Bu nedenle genel anestezide adjuvan olarak MgSO₄ kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: adjuvan olarak MgSO₄, uyanıklık (awakeness), propofol, BIS

8. SUMMARY

Effects of Magnesiumsulphate Infusion on Perioperative Hemodinamy and Monitorizing Awakeness With Bispektral Indeks, During General Anaesthesia For Caesarean Section

The aim of the study was to evaluate the effects of peroperative intravenous magnesium sulphate (MgSO_4) use on induction of propofol during general anaesthesia for caesarean section and what effects on hemodinamy. During operation awakeness was monitorized by BISpectral index (BIS).

Seventytwo patients who were planned to operate on under general anesthesia from American Society of Anesthesiologists (ASA) I and II groups were utilized. According to a randomized sequence, patients were allocated into two groups. No premedication was applied to patients. The depth of anesthesia was monitorized with BIS. Anesthesia was induced with 1.5 mg/ kg propofol and accomplished with 0.6 mg/ kg rokuronyum and received intravenous 50 $\mu\text{g/kg/min}$. Anesthesia was maintained at the levels of 40 % O_2 and 60 % N_2O and to BIS value of 40- 60 by propofol. Group II was loaded with 45 mg/ kg MgSO_4 within 30 minutes and received intravenous 15 mg/kg/hour MgSO_4 to main anesthesia. Whereas the other group received physiologic saline at same duration.

Propofol need was significantly lower in group II compared with group I ($p < 0.05$) Blood pressure and saturation of heart blood were not statistically different in group I and group II ($p > 0.005$) during operation. BIS values were statistically different in group I and group II ($p < 0.005$) during operation.

In conclusion, peroperative use of MgSO_4 decreased need of propofol during general anesthesia. In addition awkeness seen less than in MgSO_4 group. So, MgSO_4 as an adjuvan would be useful to use during general anesthesia

Key words: MgSO_4 as adjuvan, awkeness, propofol, BIS

9. KAYNAKLAR

1. Morgan G. Murray M. Klinik Anesteziyoloji çev. ed Tulunay M, Cuhruk H. Dördüncü baskı. Ankara Güneş Tıp Kitapevi.2008,S. 891- 892
2. Morgan G. Murray M. Klinik Anesteziyoloji çev. ed Tulunay M, Cuhruk H. Dördüncü baskı. Ankara Güneş Tıp Kitapevi.2008,S. 894- 895
- 3.Schulz-Stubner S, Wettmann G, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double-blind prospective study in 50 patients. *European Journal of Anaesthesiology*. 2001;18: 723- 729.
- 4.Kara H, Sahin N, Uluhan V, Aydogdu T. Magnesium infusion reduces perioperative pain. *European Journal of Anaesthesiology* 2002;19: 52- 56.
- 5.Mizutani A, Taniguchi K, Miyagawa A, Ikebe H, Yoshitake S, Honda N. The analgesic effect of iontophoresis with magnesium sülfat. *Masui*. 1995;44(8):1076- 1079.
- 6.Trämer MR, Schneider J, Marti RA, Rıfat K. Role of magnesium sülfat in postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1996;84(2):340- 347.
- 7.Okuda T, Umeda T, Takemura M, Shiokawa Y, Koga Y. Pretreatment with magnesium sulphate enhances vecuroniuminduced neuromuscular block. *Masui*.1998;47(6):704- 708.
- 8.Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995;74(4):405- 409.
- 9.Fuchs-Buder T, Tassonyi E. Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *Br J Anaesth* 1996;76(4):565- 566.
- 10.Hino H, Kaneko I, Miyazawa A, Aoki T, Ishizuka B, Kosugi K, Amemiya A. Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in patient with triple pregnancy treated with magnesium sülfat. *Masui*.1997;46(2):266- 270.
- 11.Sloan. PA, Rasul. M. Prolongation of rapacuronium neuromuscular blockade by clindamycin and magnesium. *Anesthesia and Analg*. 2002 Jan 94(1):123- 4
12. Ahn EK, Bai SJ, Cho BJ, Shin YS. The infusion rate of mivacurium and its spontaneous neuromuscular recovery in magnesium-treated parturients. *Anesthesia and Analg*. 1998 Mar;86(3):523- 6.
- 13.Ross RM, Baker T.An effect of magnesium on neuromuscular function in parturients. *Journal of Anaesthesiology*. 1996 May;8(3):202- 4.
- 14.D. H. Lee, I. C. Kwon: Magnesiumsulphate has beneficial effects as an adjuvant during generalanaesthesia for Caesareansection *Br J Anaesth*. 2009, 103(6):861- 866.
- 15.Dube L. Granry J.C. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review, *Can J Anaesth*. 2003. 50(7): 732- 746
- 16.Fawcett W.J, Haxby E.J, Male D.A. Magnesium: physiology and pharmacology, *Br J Anaesth*. 1999 83(2): 302- 32

- 17.Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP: Neuromuscular Blocking Agents: Clinical Anesthesiology. Üçüncü baskı. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP (eds) McGraw-Hill, Los Angeles 2002, S. 178- 198
- 18.Kayhan Z: Sinir-kas iletimi ve kas gevşeticiler: Klinik Anestezi. Üçüncü baskı. Kayhan Z (ed) Logos yayıncılık, Ankara 2004, S. 151- 180
- 19.De Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and it's hormonal control, *Physiol Rev.* 1994;74(2): 305- 322.
- 20.Zaloga G.P, Chernow B. Divalent ions: calcium, magnesium, and phosphorus. In: "The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient" Ed. B. Chernow, 3 rd Ed, 1994; 777- 804, Baltimore: Williams and Wilkins Inc.
- 21.Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, Vadnais M, Mills S, Hoellerch V, Warshaw A.L. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care, *Chest*; 1989; 95(2): 391- 397
- 22.Kelepouris E, Agus Z.S. Hypomagnesemia: renal magnesium handling, *Semin Nephrol.* 1998;18(1): 58- 73.
- 23.Whang R, Ryder K.W. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia, Requested vs routine, *JAMA.* 1990;263(22): 3063- 3064.
- 24.Gowda R.M, Khan I.A. Magnesium in treatment of acute myocardial infarction, *Int J Cardiol.* 2004;96(3): 467- 469.
- 25.Horner S.M. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction, *Circulation* 1992; 86(3): 774- 779.
- 26.Kafiluddi R, Kennedy R.H, Seifen E. Effects of buffer magnesium on positive inotropic agents in guinea pig cardiac muscle, *Eur J Pharmacol.* 1989;165 (2- 3): 181- 189.
- 27.Rasmussen H.S, Videbaek R, Melchior T, Aurup P, Cinton C, Pedersen N.T. Myocardial contractility and performance capacity after magnesium infusions in young healthy persons: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study, *Clin Cardiol.* 1988;11(8): 541- 545.
- 28.Akazawa S, Shimizu R, Nakaigawa Y, Ishii R, Ikeno S, Yamato R. Effects of magnesium sulphate on atrioventricular conduction times and surface electrocardiogram in dogs anaesthetized with sevoflurane, *Br J Anaesth.* 1997;78(1): 75- 80.
- 29.Vigorito C, Giordano A, Ferraro P, Acanfora D, De Caprio L, Naddeo C, Rengo F. Hemodynamic effects of magnesium sülfat on the normal human heart, *Am J Cardiol.* 1991;67(16): 1435- 1437.
- 30.Seller R.H, Cangiano J, Kim K.E, Mendelssohn S, Brest A.B. Digitalis toxicity and hypomagnesemia, *Am Heart J.* 1970;79(1): 57- 68.
- 31.Specter M.J, Schweizer E, Goldman R.H. Studies on magnesium's mechanism of action in digitalis-induced arrhythmias, *Circulation*; 1975;52(6): 1001- 1005.
- 32.Iseri L.T. Role of magnesium in cardiac tachyarrhythmias, *Am J Cardiol.* 1990;65(23): 47- 50.
- 33.Kohn H, Koyanagi T, Kasegawa H, Miyazaki M. Three-day magnesium administration prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting, *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1): 117- 126.

34. Wilkes N.J, Mallett S.V, Peachey T, Di Salvo C, Walesby R. Correction of ionized plasma magnesium during cardiopulmonary bypass reduces the risk of postoperative cardiac arrhythmia, *Anesth Analg*. 2002;95(4): 828- 834.
35. Zaloga G, Eisenach J.C. Magnesium, anesthesia and hemodynamic control, *Anesthesiology*. 1991;74(1): 1- 2.
36. Krendal D.A. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission, *Semin Neurol*. 1990;10(1): 42- 45.
37. Noor S, Halimi M, Faiz N.R, Gull F, Akbar N. Magnesium sulphate in the prophylaxis and treatment of eclampsia, *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2004;16(2): 50- 54
38. Feria M, Abad F, Sanchez A, Abreu P. Magnesium sulphate injected subcutaneously suppresses autonomy in peripherally deafferented rats, *Pain* 1993; 53(3): 287-293.
39. Woolf C.J, Thompson S.W. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain and hypersensitivity states, *Pain* 1991; 44(3): 293- 299.
40. Wilder-Smith O.H, Arendt-Nielsen L, Gaumann D, Tassonyi E, Rifat K.R. Sensory changes and pain after abdominal hysterectomy: a comparison of anesthetic supplementation with fentanyl versus magnesium or ketamine, *Anesth Analg*. 1998;86(1): 95- 101.
41. Walker J.J. Pre-eclampsia, *Lancet* 2000; 356(9237): 1260- 1265.
42. Vincent R.D Jr, Chestnut D.H, Sipes S.L, Weiner C.P, DeBruyn C.S, Bleuer S.A. Magnesium sülfat decreases maternal blood pressure but not uterine blood flow during epidural anesthesia in gravid ewes, *Anesthesiology*. 1991; 74(1): 77- 82.
43. Lucas M.J, Leve no K.J, Cunningham F.G. A comparison of magnesium sülfat with phenytoin for the prevention of eclampsia, *N Engl J Med*. 1995;333(4): 201- 205.
44. Chien P.F, Khan K.S, Arnott N. Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials, *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(11): 1085- 1091.
45. Sinatra R.S, Philip B.K, Naulty J.S, Ostheimer G.W. Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in a patient treated with magnesium sülfat, *Anesth Analg*. 1985;64(12): 1220- 1222.
46. James R. Danforth's Obstetrics and Gynecology, 1990. Çeviri: Erez S. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları; 23: 489- 514.
47. Zuspan F.P. Preeclampsia: Acute Hypertension, In "Current Therapy in Obstetrics and Gynecology". 1994: 277- 281.
48. Gertz S.D, Wajnberg R.S, Kurgan A, Uretzky G. Effect of magnesium sülfat on thrombus formation following partial arterial constriction: implications for coronary vasospasm, *Magnesium*. 1987;6(5): 225- 235.
49. Nadler J.L, Goodson S, Rude R.K. Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans, *Hypertension*. 1987; 9(4): 379- 383.
50. James M.F, Neil G. Effect of magnesium on coagulation as measured by thrombelastography, *Br J of Anaesthesia*. 1995; 74(1): 92- 94.

51. Herzog W.R, Atar D, Gurbel P.A, Vogel R.A, Schlossberg M.L, Serebruany V.L. Effect of magnesium sulphate infusion on ex vivo platelet aggregation in swine, *Magnes. Res.* 1993;6(4): 349- 353.
52. Hwang D.L, Yen C.F, Nadler J.L. Effect of extracellular magnesium on platelet activation and intracellular calcium mobilization, *Am J Hypertens.* 1992;5(10): 700-706.
53. Noppen M, Vanmaele L, Impens N, Schandevyl W. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfat in acute severe bronchial asthma, *Chest.* 1990; 97(2): 373- 376.
54. Rolla G, Bucca C, Bugiani M, Arossa W, Spinaci S. Reduction histamine-induced bronchoconstriction by magnesium in asthmatic subjects, *Allergy.* 1987;42(3): 186-188.
55. Blitz M, Blitz S, Hughes R, Diner B, Beasley R, Knopp J, Rowe B.H. Aerosolized magnesium sulfat for acute asthma: a systematic review, *Chest.* 2005;128(1): 337-344.
56. Mangat H.S, D'Souza G.A, Jacob M.S. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial, *Eur Respir J.* 1998;12(2): 341- 344.
57. Alter H.J, Koepsell T.D, Hilty W.M. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta-analysis, *Ann Emerg Med.* 2000;36(3): 191- 197.
58. Kulick D.L, Hong R, Ryzen R.K, Rude R.K, Rubin J.N, Elkayam U, Rhimtoola S.H, Bhandari A.K. Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease, *Am Heart J.* 1988; 115(2): 367- 373.
59. Durmus M, But A.K, Erdem T.B, Ozpolat Z, Ersoy M.O. The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses, *European Journal of Anaesthesiology.* 2006; 23: 54- 59.
60. James M.F, Beer R.E, Esser J.D. Intravenous magnesium sulfat inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation, *Anesth Analg.* 1989; 68(6): 772- 776.
61. Puri G.D, Marudhachalam K.S, Chari P, Suri R.K. The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease, *Anesth Analg.* 1998;87(4): 808- 811.
62. Yap L.C, Ho R.T, Jawan B, Lee J.H. Effects of magnesium sulfat pretreatment on succinylcholine-facilitated tracheal intubation, *Acta Anaesthesiol Sin.* 1994; 32(1): 45- 50.
63. James M.F, Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of pheochromocytoma: a review of 17 anaesthetics, *Br J Anesth.* 1989; 62(6): 626-623.
64. James M.F, Cork R.C, Denet J.E. Succinylcholine prethreatment with magnesium sulphate, *Anesth Analg.* 1986; 65(4): 373- 376.
65. Thompson S.W, Moscicki J.C, DiFazio C.A. The anesthetic contribution of magnesium sulphate and ritodrine hydrochloride in rats, *Anesth Analg.* 1988;67(1): 31- 34.

- 66.Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat A.T, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements, Br J Anaesth. 2002; 89(4): 594- 598.
- 67.Altan A, Turgut N, Yildiz F, Turkmen A, Ustun H. Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery, Br J Anaesth. 2005;94(4): 438- 441.
- 68.Choi J.C, Yoon K.B, Um D.J, Kim C, Kim J.S, Lee S.G. Intravenous magnesium sulfat administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol- N₂O anesthesia: part I: comparing propofol requirements according to hemodynamic responses: part II: comparing BISpectral index in control and magnesium groups, Anesthesiology. 2002;97(5):1137- 1141.
- 69.McLean R.M. Magnesium and its therapeutic uses: a review, The Am J Med. 1994;96(1): 63- 76.
- 70.Ho H.S, Lim S.H, Loo S. The use of magnesium sulphate in the intensive care management of on Asian patient with tetanus, Ann Acad Med Singapore.1999; 28 (4): 586- 589.
- 71.James M. Magnesium sulphate for the control of spasms in severe tetanus, Anaesthesia.1999; 54 (3): 302- 303.
- 72.Lipman J, James M.F, Erksine J, Plit M.L, Eidelman J, Eser J.D. Autonomic dysfunction in severe tetanus: magnesium sulphate as an adjunct to deep sedation, Crit Care Med. 1987; 15(10): 987- 988.
- 73.Attygalle D, Rodrigo N. Magnesium sulphate for control of spasms in severe tetanus, Anaesthesia.1997; 52(10): 956- 962.
- 74.Ema M, Gebrewold A, Altura B.T, Zhang A, Altura B.M. Alcohol-induced vascular damage of brain is ameliorated by administration of magnesium, Alcohol. 1998; 15 (2): 95- 103.
- 75.Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N. Magnesium sulfat reduces intra- and postoperative analgesic requirements, Anesth Analg. 1998;87(1): 206- 210.
- 76.Schulz-Stubner S, Wettmann G, Reyle-Hahn S.M, Rossaint R. Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients, Eur J Anaesthesiol. 2001;18(11): 723- 729.
- 77.Özcan B. Anestezi Derinliğinin Monitorizasyonu. "TARK 2003 Konuşma Özetleri"; 2003,48- 52.
- 78.Glass P.S, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. BISpectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers, Anesthesiology.1997; 86(4): 836- 847.
79. Rosow C, Manberg P.J. BISpectral index monitoring, Anesthesiol Clin North America.2001; 19(4): 947- 966.
- 80.Aspect Medical systems A-2000TM BIS monitoring system operating manual, 2- 5.
- 81.Kayhan Z. Klinik Anestezi, 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004.S 37- 64
- 82.Kissin I. Depth of anesthesia and BISpectral index monitoring, Anesth Analg. 2000;90(5): 1114- 1117.

- 83.Sleigh J.W, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The BISpectral index: a measure of depth of sleep. *Anesth Analg.* 1999; 88(3): 659- 661.
- 84.Chan M.T, Gin T. What does the BISpectral EEG index monitor. *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 17(3): 146- 148.
- 85.Gallagher J.D. Pacer-induced artifact in the BISpectral index during cardiac surgery, *Anesthesiology*1999; 90(2): 636.
- 86.Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the BISpectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation, *Anesth Analg.*2000; 90(1): 161- 167.
- 87.Bruhn J, Bouillon T.W, Shafer S.L. Electromyographic activity falsely elevates the BISpectral index, *Anesthesiology.* 2000; 92(5): 1485- 1487.
- 88.Bannister C.F, Brosius K.K, Sigl J.C, Meyer B.J, Sebel P.S. The effect of BISpectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide, *Anesth Analg.* 2001;92(4): 877- 881.
- 89.Ganidagli S, Demirbilek S, Baysal Z, Kiliç IH, Becerik C: Anestezi derinliği ve Bispektral indeks monitorizasyonu. *Anestezi Dergisi.*2001; 9: 260- 264.
- 90.Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annila P, Korttila K. EEG BISpectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: Analysis of direct costs and immediate recovery, *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43(5): 545- 549.
- 91.Johansen J.W, Sebel P.S, Sigl J.C. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG BISpectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care, *J Clin Anesth.*2000; 12(6): 433- 443.
- 92.Burrow B, McKenzie B, Case C. Do anaesthetized patients recover better after BISpectral Index Monitoring? *Anaesth Intensive Care.* 2001; 29(3): 239- 245.
- 93.Aitkenhead A.R. Intravenous anaesthetic agents, In "Textbook of Anaesthesia," Ed. A.R. Aitkenhead, D.J. Rowbotham, G. Smith, 4th ed, Harcourt Publishers.2001, 169- 183,.
- 94.Reves JG; Glass P, Lubasky D: Nonbarbiturate intravenous anesthetics, In "Anesthesia", Ed. R.D. Miller, 5th ed, 2000, 229- 72, Churchill Livingstone.
- 95.Kayhan Z. Klinik Anestezi, 3. Baskı, , Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004, 99- 125
- 96.Coda BA: Opioids, In "Clinical Anesthesia", Ed. P.G. Barash, B.F. Cullen, R.K. Stoelting 3th Ed, 1997, 329- 358, Lippincott –Raven Publishers.
- 97.Alexander J. Analgesic drugs, In “Textbook of Anaesthesia”, Ed. A.R. Aitkenhead, D.J. Rowbotham, G. Smith, 4th ed, 2001; 211- 222, Harcourt Publishers.
- 98.Bailey P.L, Egan T.D, Stanley T.H. Intravenous Opioid Anesthetics. In "Anesthesia", Ed. R.D. Miller, 5th ed, 2000, 229- 72, Churchill Livingstone.
- 99.Morgan G.E, Mikhail M.S, Murray M.J. and Larson C.P. Clinical Anesthesiology, 3 rd Ed, 2002; 127- 150, McGraw- Hill, New York.
- 100.Savarese J.J, Caldwell J.E, Lein C.A, Miller R.D. Pharmacology of muscle Relaxants and Their Antagonists, In "Anesthesia", Ed. R.D. Miller, 5th ed. 2000, Churchill Livingstone, 412- 490.
- 101.Kayhan Z. Klinik Anestezi, 3. Baskı, , Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004, 168- 180

- 102.Kayaalp SO: Nöromusküler Bloke Edici İlaçlar: Tıbbi Farmakoloji. Onuncu baskı. Kayaalp SO (ed) Hacettepe Taş, Ankara 1996, S. 807- 818 109
- 103.Naguib M, Lien CA: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists: Miller's Anesthesia. Altıncı baskı. Miller RD (ed). Churchill Livingstone, New York 2005, S. 481- 573
- 104.Doğru K, Tosun Z, Yıldız K, Güler G, Sırrıkotanoğlu M, Boyacı A: Rokuronyumun Enjeksiyon Ağrısında %2'lik Lidokainin Etkisi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 30: 2002; 350- 352.
- 105.Doğru K, Tosun Z, Yıldız K, Güler G, Sırrıkotanoğlu M, Boyacı A: Rokuronyumun Enjeksiyon Ağrısında %2'lik Lidokainin Etkisi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 2002, 30: 350- 352.
- 106.Gan T.J, Glass P.S, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. BISpectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group, Anesthesiology.1997; 87(4): 808- 815.
- 107.Seyhan T.O, Tugrul M, Sungur M.O, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, Akpir K. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery, Br J Anaesth. 2006, 96(2): 247- 252.
- 108.Fuchs-Buder T, Wilder-Smith O.H, Borgeat A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block, Br J Anaesth. 1995, 74(4): 405- 409.
109. James MFM, Beer RE, Esser JD. Intravenous magnesium sulfateinhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. Anesth Analg.1989;68:772-6.
110. James MFM. Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of phaeochromocytoma: A review of 17 anaesthetics. Br J Anaesth 1989; 62:616-23.
111. Allen RW, James MFM, Uys PC. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in hypertensive proteinuric pregnant patients by lignocaine, alfentanil and magnesium sulphate. Br J Anaesth. 1991;66: 216-23.
112. Ashton WB, James MFM. , Janicki P, Uys PC. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation by magnesium sulphate with and without alfentanil in hypertensive proteinuric patients undergoing caesarean section. Br J Anaesth. 1991; 67:741-7.
113. Puri GD, Marudhachalam KS, Chari P, Suri RK. The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease. Anesth Analg.1998;87:808-11.
114. Elsharnouby NM, Elsharnouby MM. Magnesium sulphate as a technique of hypotensive anaesthesia. Br J Anaesth. 2006;96(6):727-31.
115. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K ve ark. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. Br J Anaesth. 2006;96(2)247
- 116.Schulz-Stubner S, Wettmann G, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanil and mivacurium: a

double-blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesth.* 2001; 18(11):723-9.

117. James MFM., Schenk PA, Van Der Veen BW. Priming of pancuronium with magnesium. *Br J Anaesth.* 1991;66:247-9.

118. Kussman B, Shorten G, Uppington J, Comunale ME. Administration of magnesium sulphate before rocuronium: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 1997;79:122-4.

119. Fawcett WJ, Stone JP. Recurarization in the recovery room following the use of magnesium sulphate. *Br J Anaesth.* 2003;91(3):435-8.

120. Fuchs- Buder T, Tassonyi E. Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *Br J Anaesth.* 1996;76:565-6.

121. Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, Süt N, Pamukçu Z. The use of magnesium sulfate prevent on injection of propofol. *Anest Analg.* 2002;95:606-8.

122. Avargal A, Dhiray S, Raza M, Pandey R, Pandey CK, Singh PK, et al. Vein pretreatment with magnesium sulfate to prevent on injection of propofol is not justified. *Can J Anesth.* 2004;51(2):130-3.

123. Turan A, Memiş D, Karamanlioğlu B, Güler T, Pamukçu Z. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and magnesium. *Anest Analg.* 2005;1189-92.