

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

Şef Dr. Nihal KADIOĞULLARI

**LAPAROSKOPIK KOLESİSTEKTOMİLERDE
MAGNEZYUM SÜLFAT KULLANIMININ DESFLURAN
TÜKETİMİ, DERLENME VE POSTOPERATİF ANALJEZİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Bilge OLGUN

ANKARA – 2009

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
İNHALASYON ANESTEZİSİ	2
DESFLURAN	3
PROPOFOL	6
REMİFENTANİL	10
MAGNEZYUM SÜLFAT	12
ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN MONİTORİZASYONU	20
BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)	22
POSTOPERATİF ANALJEZİ	27
HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ	30
MATERYAL VE METOD	32
BULGULAR	35
TARTIŞMA	42
ÖZET	47
KAYNAKLAR	50

GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan vücudunun ikinci intrasellüler katyonu olan magnezyum son yıllarda, anestezi uygulamalarında dikkat çeken bir ajan olmaya başlamıştır. Geçen yüzyılın başlarında, santral sinir sistemindeki depresan özelliği nedeniyle magnezyumun genel anestezik etkinliğinin olabileceği gündeme gelmiştir (1). Çeşitli çalışmalarda, anestezi idamesine magnezyumun eklenmesi ile anestezik ilaçların potansiyalize olduğu ve kullanılan anestezik madde miktarında azalma sağlandığı gösterilmiştir (1,2).

Anestezinin önemli bir komponenti olan perioperatif analjezi, hastanın iyileşme sürecinde etkili bir faktördür. Invitro çalışmalar, N metil D aspartat (NMDA) reseptör aktivasyonunun, spinal kord nöronlarındaki sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunu arttırdığı ve dorsal kök hücrelerinin uyarılabilirliğinde değişikliklere yol açarak ağrı algılamasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir (3). Bir NMDA reseptör antagonisti olan magnezyumun perioperatif analjezide adjuvan etkinliğini araştıran birçok çalışma yapılmıştır (1,2,3). Çeşitli ağrılı durumlarda, ağrının şiddeti ile magnezyum konsantrasyonu arasında ters ilişki olduğunun gösterilmesi, bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına yol açmıştır (3). Magnezyumun motor sinir uçlarında asetilkolin salınımını inhibe ederek kas gevşetici ilaçların etkisini potansiyalize ettiği de bilinmektedir (4).

Bu çalışmada, desfluran ve remifentanil ile uygulanan dengeli anestezide magnezyum sülfat kullanımının indüksiyonda kullanılan propofol miktarını, intraoperatif kullanılan desfluran dozunu ve postoperatif analjezik ilaç tüketimini azaltıp azaltmadığı ve derlenme üzerine etkileri araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

İNHALASYON ANESTEZİSİ

Solunum yolu ile alınan anestezi gaz ve buharlar alveollere, ve oradan kana diffüze olur. Beyin dokusuna ulaşan anestezi miktarı belirli seviyeye geldiğinde genel anestezi meydana gelir.

İnhalasyon anesteziğlerinin etki mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamasına karşın son etkilerinin beyindeki doku konsantrasyonlarına bağlı olduğu düşünülmektedir. (5).

Bir anestezi ajanının vaporizatörden başlayarak beyin dokusuna ulaşmasına kadar aşması gereken evreler vardır. İnspiratuar konsantrasyon, alveoler konsantrasyon, arteriyel konsantrasyon ve gazların kandan dokuya geçiş hızı etkili faktörlerdir.

İnspiratuar konsantrasyon (F_i)'u etkileyen faktörler; taze gaz akım hızı, solunum sistemi volümü ve makine veya solunum devresinin absorpsiyon oranıdır. Bunların klinik yansıması, hastanın uyuma ve uyanma hızıdır (6).

Alveoler konsantrasyonu (F_A)'u etkileyen faktörler anestezi ajanının alınımlı, ventilasyon ve inspire edilen gaz konsantrasyonudur.

Arteriyel konsantrasyonu etkileyen faktör; ventilasyon / perfüzyon oranının bozuk olmasıdır. Bu oran bozukluğu alveoler-arteriyel anestezi gaz parsiyel basınç farkının artışına neden olur .

Gazların kandan dokuya geçiş hızını etkileyen faktörler; gazın dokudaki eririliği doku kan akımı ve anestezi ajanının doku ile kandaki parsiyel basınç farklarıdır.

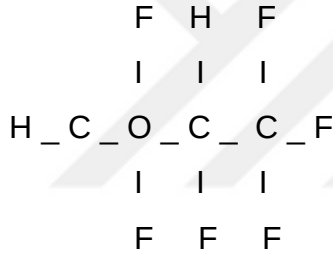
Gazların eliminasyonu; biyotransformasyon, transkutanöz kayıp veya ekshalasyon ile gerçekleşir. İnhalasyon anestetiklerinin eliminasyonunun en önemli yolu alveollerdir (7,8). Eliminasyonu etkileyen faktörler, alımında etkili olan faktörlere benzerdir. Pulmoner ventilasyon, kan akımı, anestezi gazın kan ve dokulardaki eririliğine bağlı olarak; anestezi madde kesildikten sonra dokulardan venöz kana, oradan da alveollerle dışarı atılır. Bu atılımın hızına bağlı olarak hasta değişik ajanlarla farklı hızlarda uyanır.

İnhalasyon anesteziyelerinin SSS'deki etkilerini açıklamak için yağda erirlik, protein, membran permeabilitesi, hücreler ve kapı kontrol teorileri gibi pek çok teori ileri sürülmüştür. Bu teorilerin bir kısmı ajanın fiziksel ve kimyasal özelliklerine, bir kısmı ise hücresel ve nörolojik özelliklerine dayandırılmıştır. Ancak hiçbir etki mekanizmalarını tek başına açıklamak için yeterli değildir (8).

Günümüzde birçok inhalasyon ajanının kullanımda olması ile birlikte, ideal bir inhalasyon anesteziğinden beklenen tüm özellikleri taşıyan bir ajan hala bulunamamıştır (9).

DESFLURAN

Desfluran, 1990 yılında Johns tarafından ilk kez klinik uygulamaya sokulmuştur (**Şekil 1**).



Şekil 1. Desfluran molekülün kimyasal yapısı.

Farmakokinetik Özellikler

Desfluran, halojenizasyonunda florun yer alması nedeniyle diğer inhalasyon ajanlarından ayrılır. İzofluranın klorür atomu yerinde bir flor atomu bulunmaktadır (Metil-etil-eter, CF₂H-OCFH-CF₃). Bu fark nedeniyle izoflurana göre buhar basıncı, MAK ve moleküler stabilitesi artarken, çözünürlüğü üç kat daha azalır. Çözünürlüğünün düşük olması, hızlı etki başlangıcı, hızlı hemodinamik kontrol ve hızlı derlenme sağlar(10).

Kaynama noktası 22.8 °C, buhar basıncı 20 °C sıcaklıkta 669 mmHg, kan/gaz partisyon katsayısı 0.45, yağ/gaz partisyon katsayısı

ise 18.7'dir. Kan/gaz partiyon katsayısının dūřūklūđū indūksiyon ve derlenmenin hızlı olmasını, yağda erirliđinin az olması da etkinliđinin azlıđı ve MAK deđerinin yūksekliliđini ačíklar. MAK deđerı %5,7-10 arasındadır. Bu deđer yařa bađlı farklılıklar gōstermek ūzere ortalama, %100 oksijen ičíinde 6.35-7.25, %60 azotprotoksit ičíinde 3.75-4.25 olarak bulunmuřtur (10-14).

Farmakodinamik Ŗzellikler

Kardiyovaskūler Sistem Ŗzerine etkileri:

Kalp atım sayısı, santral venōz basınć ve pulmoner arter basıncında orta derecede yūkselme yapar. Miyokartta depresyona neden olur. Desfluran konsantrasyonunda hızlı yūkselme, Ŗzellikle kardiyovaskūler hastalıđı olanlarda kalp atım sayısı, kan basıncı ve katekolamin dūzeylerinde izoflurandan daha belirgin, fakat gečíci yūkselmelere yol aćar. Konsantrasyonu hızla %7'nin ūzerine yūkseltirirse, sempatik aktivite artıřına neden olarak kan basıncı ve nabız sayısını arttırabilir (15).

Solunum Sistemi Ŗzerine etkileri:

Desfluran, tidal volūmde azalma ve solunum sayısında artmaya neden olur. Alveolar ventilasyonun azalması istirahat parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2)nda yūkselmeye yol aćar. Desfluran, diđer modern volatil anestezi ajanlar gibi PaCO_2 artıřında solunumsal yanıt deprese eder.

Serebral sistem ūzerine etkiler:

Desfluran serebral damarları, direkt olarak geniřleterek normotansiyon ve normokarbide serebral kan akımı (SKA) ve intrakraniyal basıncı artırır. Serebral damarlar PaCO_2 deđiřikliklere yanıt verdiklerinden intrakraniyal basınć hiperventilasyon ile dūřūrūlebilir. Serebral oksijen tūketimi desfluran anestezisi sırasında dūřer. Bōylece, desfluranın oluřturduđu hipotansiyon periyotları sırasında, dūřūk perfūzyon basıncına rađmen SKA aerobik

metabolizmayı devam ettirmeye yeterlidir. EEG deki etkiler izoflurana benzer (16). Kortikal elektriksel aktiviteyi deprese eder, epileptiform aktiviteye neden olmaz, statik ve dinamik otoresüasyonu korur (17).

Nöromusküler sistem üzerine etkileri:

Sinir-kas kavşasını deprese, kas gevsetici ajanları potansiyalize eder. Periferik sinir stimölasyonuna train-of-four ve tetanik yanıtı doza bağımlı olarak azaltır (15).

Renal sistem üzerine etkileri:

Metabolize olmasıyla olusan florür iyonu hemen hemen ölçülemeyecek düzeydedir. Desfluran anestezisi uygulanmış olgularda nefrotoksisite belirtilmemiştir (17-21).

Hepatik sistem üzerine etkileri:

Metabolizasyonu sonucu izofluranın beşte biri düzeyinde trifloroasetat oluşur. Düşük düzeyde metabolize olması sebebiyle hepatotoksik özelliğı en az olan inhalasyon anestezigidir (% 0.002). Peroperatif ve postoperatif dönemde karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gösterilmemiştir (17-22).

Klinik kullanımı:

İndüksiyon döneminde uygulanan desfluran, keskin kokusu nedeniyle salgı artışı, öksürük, nefes tutma ve laringospazma neden olabilir. Erişkinlerde çok belirgin olmamakla birlikte, çocuklarda bu etkilere bağılı hipoksemi gözlenebilir. Bu nedenle indüksiyonda kullanımı önerilmez. Kan ve doku çözünürlüğü düşük olduğu için hedeflenen alveoler konsantrasyona ulaşma süresi kısadır. Bu özellikleri sayesinde desfluran, anestezisi indüksiyonu ve derlenmeyi hızlandırır (18-19).

Desfluran yüksek bölgelerde oda ısısında kaynar. Buhar basıncının yüksek olması nedeniyle vaporizatörünün yeni bir teknolojiyle üretilmesini gerekmiştir. TEC 6 vaporizatörleri (Ohmeda,

Madison, ABD) yüksek basınçlı konvansiyonel vaporizatörlerden farklı olarak, elektronik kontrol sistemine sahiptir. Sıvı desfluran 39 C'ye kadar ısıtılır ve böylece 1460 mmHg'lık sabit bir buhar basıncı elde edilir (23-24).

PROPOFOL

Propofol anestezi indüksiyonu ve idamesinde, tek başına veya diğer ajanlarla birlikte kullanılan bir intravenöz anesteziktir (23-24). Yoğun bakımda, tanısal işlemler veya bölgesel anestezi sırasında sedasyon amacıyla da uygulanır.

Farmakokinetik Özellikler

Propofol, karaciğerde glukronid ve sülfata konjuge edilerek böbreklerle atılan suda çözünebilir bileşiklere dönüştürülür. Propofolün %1'den daha az miktarı değişmeden idrarla, %2'si feçesle atılır. Metabolitlerinin aktif olmadığı düşünülmektedir. Propofol klirensinin hepatik kan akımını aşması, propofol için ekstrahepatik metabolizma ya da ekstrarenal eliminasyonu göstermektedir (23).

Tek doz enjeksiyonundan hemen sonra kan propofol düzeyleri hem redistribüsyon, hem de eliminasyonun bir sonucu olarak hızla düşer. Başlangıç distribüsyon yarılanma ömrü 2–8 dakika olan propofolün klirensi 1,5–2,2 L/dk'dır (24). Propofol farmakokinetiği çeşitli faktörlerle (cinsiyet, ağırlık, yandaş hastalık, yaş, eş zamanlı medikal tedavi) değişebilir. Hepatik kan akımı ve kardiyak debi üzerine olan etkileriyle kendi klirensini değiştirebilir. Yaşlılarda klirens azalmıştır ancak daha küçük santral kompartman hacmi mevcuttur. Çocuklardaki santral kompartman hacmi daha geniştir ve klirens daha hızlıdır (%25) (23).

Farmakodinamik Özellikler

Santral sinir sistemi üzerine etkileri:

Hipnotik bir ilaç olan propofolün etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. GABA iletimini potansiyalize ederek etkisini gösterdiği düşünülmektedir (25,26).

Hipnozun ortaya çıkışı 2,5 mg/kg doz uygulamasından sonra hızlıdır (bir kol beyin dolaşım zamanı) ve pik etki 90–100 saniyede görülür. Hipnoz süresi doza bağımlıdır ve 2–2,5 mg/kg dozda uygulanmasından sonra 5–10 dk'dır (23). Yaş, propofolün ED95 indüksiyon dozunu belirgin olarak etkiler. 2 Yaşından küçüklerde indüksiyon dozu yükselirken (ED95 2,88 mg/kg) yaşı artması ile azalır.

Propofolün subhipnotik dozları sedasyon ve amnezi sağlar (26,27). Kısa cerrahi girişimleri takiben mizaçta değişiklik yapabilir. Propofol uygulanmasından sonra hallüsinasyon, seksüel fantaziler bildirilmiştir (26). İndüksiyona bazen, subkortikal glisin antagonizmasına bağlı olarak kas seğirmesi, spontan hareketler, opistotonus ve hıçkırık gibi eksitator fenomenler eşlik edebilir (25,27,28). Bu reaksiyonlar tonik-klonik nöbetleri taklit edebilmelerine rağmen, propofolün öncelikli antikonvülzan etkileri status epileptikusun sonlandırılmasında başarıyla kullanılır ve epileptik hastalara güvenle uygulanabilir (28). Son zamanlarda tekrarlayan uygulamalar ve uzamış infüzyon sonrası propofole tolerans geliştiği bildirilmiştir. Tek uygulama ile akut tolerans gelişmemiş, propofole bağımlılık da saptanmamıştır (26).

Propofol hem normal hem de artmış kafa içi basıncını (KİB)düşürür. Serebral kan akımını azaltır (25,26,28). Kafa içi basıncı artmış hastalarda ortalama arter basıncı desteklenmediği takdirde, propofol beyin perfüzyon basıncında önemli bir düşüşe (<50 mmHg) neden olabilir. Fokal ve akut iskemi sürecince propofol, halotan ve tiyopentalle aynı düzeylerde serebral koruyucu etki sağlamaktadır (25).

Propofol göz içi basıncını (GİB) % 30-40 oranında düşürür. Göz içi basıncında süksinil kolin ve endotrakeal entübasyona karşı oluşan artışı,düşük doz bolus propofol uygulaması etkili şekilde önler (25,27,28).

Propofol subhipnotik dozlarda kusmayı önleyici etkisi nedeniyle, gününbirlik anestezide tercih edilmektedir (25,28). 10 mg'lık bolus dozu ile postoperatif bulantıyı başarılı şekilde tedavi ederken,

1mg/kg/saat dozunda infüzyonu kemoterapiyi takiben mükemmel antiemetik etki oluşturur (29). Propofolün antianaljezik etkisi yoktur (26,27).

Solunum sistemi üzerine etkileri:

Propofol uygulanmasından sonra doza, uygulanma süresine, enjeksiyonun hızına ve eşzamanlı premedikasyona bağlı olarak apne oluşur. Uzun apne (>30 saniye) indüksiyondan önce ya da premedikasyon amacıyla opioid eklenmesiyle artabilir. Apne görülme sıklığı diğer i.v. anesteziklerden fazladır. Propofol infüzyonu süresince CO₂'e solunum cevabı da azalmıştır (23). Propofol KOAH'lı hastalarda bronkodilatasyonu indükler. Düşük konsantrasyonlarda vagal, daha yüksek konsantrasyonlarda ise metakolinle indüklenen bronkokonstriksiyonu azaltır. Muskarinik reseptörler üzerine direkt etkisi vardır. Propofolle birlikte kullanılan sodyum edatat prezervatifin bronkodilatatör aktivitede önemli olduğu bildirilmiştir (30).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkiler:

Propofolün en belirgin kardiyovasküler etkisi anestezi indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncında düşmedir. Mevcut kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak 2-2,5 mg/kg indüksiyon dozuyla sistolik kan basıncında %25 den %40'a kadar azalma oluşur. Ortalama ve diastolik kan basıncında da benzer değişiklikler görülür (24). Arteriyel basınçta düşme kardiyak debi / kardiyak indeks (%15), atım haciminde (%20) ve sistemik vasküler rezistansta azalmaya (%15-%25) bağlıdır. Propofol indüksiyon dozundan sonra oluşan hipotansiyon vazodilatasyon ve miyokardiyal depresyona bağlıdır. Direkt miyokardiyal depresyon etkisi ise tartışmalıdır (23).

Propofol baroreseptör refleksi inhibe eder. Böylece hipotansiyona taşikardi yanıtını baskılamış olur. Meydana gelen sedasyonla orantılı olarak kardiyak parasempatik tonusu azaltır. Sinoatriyal nodül fonksiyonu ya da normal atriyoventriküler ve aksesuar yan yol iletimi üzerine minimal direkt etkisi vardır (31).

Diğer etkiler

Propofol nondepolarizan ve depolarizan nöromüsküler blokerlerin yaptığı nöromüsküler blokajı potansiyalize etmez. Uyarılmış elektromiyogram veya seğirme gerginliği üzerine etki oluşturmaz. Bununla birlikte sadece propofol kullanılması sonrası uygun entübasyon koşullarının sağlandığı bildirilmiştir (26).

Malign hipertermiyi tetiklemediğinden bu durumdaki hastalar için tercih edilecek anestezi olarak öngörülebilir (26). Tek doz veya uzamış infüzyonu sonrasında kortikosteroid sentezini ve ACTH uyarısına normal cevabı etkilemez (26).

Emülsiyon formundaki propofol hepatik, hematolojik ve fibrinolitik fonksiyonları değiştirmemektedir. Bununla birlikte lipid emülsiyon invitro trombosit agregasyonunu azaltabilir. İnsanların büyük kısmında propofol histamin salınımını tetiklemediği bildirilmektedir (25,27). Ancak önceden allerjik cevap öyküsü olan veya birçok ilaç alerjisine sahip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (26).

Klinik kullanım

Propofol anestezinin hem indüksiyon, hem de idamesinde uygun bir ilaçtır. İndüksiyon dozu 1-2,5 mg/kg arasında değişir. İndüksiyon dozunu belirleyen fizyolojik karakteristikler yaş, vücut ağırlığı ve santral kan hacmidir. Opioid, benzodiazepin ya da her ikisiyle birden premedikasyon uygulanması indüksiyon dozunu anlamlı olarak azaltır (28). Propofol anestezisi idamesinde aralıklı bolus dozlarda ya da sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. Propofolle birlikte uygulandıklarında midazolam, klonidin, ve opioidler gerekli propofol konsantrasyonunu ve infüzyon hızını azaltırlar (28).

Yan etkiler ve kontrendikasyonlar

Propofolün yan etkileri enjeksiyon sırasında ağrı, miyoklonus, apne, arteriyal kan basıncında azalma ve nadiren enjekte edilen vendede tromboflebitdir (28). Uygulamalarda geniş venlerin tercih edilmesi, enjeksiyona lidokain eklenmesi, opioidlerin kullanılması gibi

önlemlerle ağrı azaltılabilir (23,33,34). Miyoklonus tiyopentale göre daha fazla, etomidata göre daha az görülür. Propofolün apne oluşturma sıklığı fazladır, opioid eklenmesi apne sıklığını artırır (23). İndüksiyondaki en önemli yan etkisi sistemik kan basıncında azalmadır. İndüksiyondan hemen önce opioid eklenmesi arteriyel kan basıncındaki azalmayı artırır (24).

REMİFENTANİL

Remifentanil çok kısa etkili ve etkisi hızlı başlayan bir μ -agonist opioiddir. Kimyasal yapısı fentanile benzese de içindeki ester bağları ile ondan ayrılır. Bu ester bağları sayesinde kandan ve dokulardan nonspesifik esterazlarla hidrolizasyonu hızlı metabolize olmasını sağlar. Remifentanil hidroklorid şeklinde beyaz liyofilize toz halinde bulunur. Ticari formunda glisin bulunmaktadır. İntratekal uygulandığında içerdiği glisinden dolayı geri dönüşlü motor güçsüzlük yaptığı için spinal veya epidural olarak kullanılmaz (34).

Farmakokinetik

Remifentanilin pKa'sı 7.07'dir ve zayıf baz özellik gösterir. pH 7.4 iken yüksek oranda yağda çözünür. Plazma proteinlerine %70 oranında bağlanır. Çalışmalarda remifentanilin μ reseptörlerine δ ve κ reseptörlerine nazaran daha fazla afinitesi olduğu gösterilmiştir (36). Kompetitif olarak naloksan tarafından antogonize edilebilir. Remifentanilin metabolizması sonucu inaktif karboksilik asit metaboliti oluşur (37).

Remifentanilin yapısında, diğer piperidin içeren opioidlerden farklı olarak, ajanın kan ve diğer dokulardaki nonspesifik esterazlarla hidrolize edilmesini sağlayan ester bağı mevcuttur. Remifentanil hızlı etki başlangıcına, düşük dağılım hacmine ve hızlı redistribüsyon özelliğine sahiptir. Terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8-20 dakika olarak tespit edilmiştir (36-38). Remifentanil psödokolinesteraz için iyi bir substrat değildir bu nedenle kolinesteraz eksikliği olanlarda farmakokinetiği etkilenmez (39). Plasentaya geçer fakat çok hızlı metabolize olur (42). Remifentanilin kandan çok hızlı elimine olması,

ilacın aralıklı veya bolus olarak kullanılması yerine intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmasını gerektirmektedir. Uygulama sonlandırıldığında konsantrasyonunda çok hızlı bir azalma olmaktadır ve bunu en iyi ortaya koyan, ilaçların koşullara duyarlı yarılanma ömrüdür (Context Sensitive Half Time= $T_{1,2}$ context). Yarı ömrü, klirensi ve distribüsyonu infüzyon süresinin uzunluğundan etkilenmez (40). Üç saat infüzyondan sonra bile remifentanilin plazma konsantrasyonunun % 50'ye düşmesi ($T_{1,2}$ context) 5–7 dakika içinde olmaktadır. Bu nedenle operasyon sırasında remifentanil kesilecekse önceden uzun etkili bir opioid uygulanmalıdır. Ayrıca yara dudaklarına lokal anestezi infiltrasyonu yapılabilir veya hastaya intravenöz NSAİD uygulanabilir (41).

Farmakodinamik

Santral Sinir Sistemi üzerine Etkileri:

Remifentanil EEG'de doza bağlı bir baskılanmaya neden olur. İnsanlarda remifentanil infüzyonu sırasında konvülsiyon bildirilmemiştir. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerinde etkileri diğer μ opioidlerinininkine benzer. Kafa içi basıncı artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır (43). Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesine sebep olabilir. Anestezi indüksiyonu sırasında meydana gelen kas rijiditesi nöromüsküler bloke edici bir ajanın ve/veya ek olarak hipnotik ajanların uygulanmasıyla tedavi edilebilir (42).

Solunum Sistemi üzerine etkileri :

Diğer μ opioidleri gibi remifentanil de, doza bağımlı solunum depresyonuna yol açmaktadır. Remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu, yalnızca doza değil, yaş, medikal durum, ağrı mevcudiyeti gibi uyarılarda solunum fonksiyonunu etkiler. Bu etkiler naloksan tarafından antogonize edilebilir (44,45).

Kardiyovasküler Sistem üzerine etkileri :

Remifentanilin kan basıncını ve kalp atım hızını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmaların tümünde hemodinamik değişikliklerin doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. Diğer

bazı ilaçlarla etkileşerek kan basıncında daha büyük düşmeler görülebilir (46).

Klinik Kullanım

Remifentanil, etkisi çok hızlı başlayıp çok hızlı kaybolduğundan anestezi indüksiyonunda kullanılabilir. Ancak çok yüksek dozlarda (20 mcg/kg) bile bazı hastalarda bilinç kaybı oluşmadığı, sıklıkla belirgin rijidite geliştiği için tek başına anestezi indüksiyonunda kullanımı tercih edilmez. İndüksiyonda bir hipnotikle kombine edilmeli ve anestezi idamesinde de propofol (80 mcg/kg/dk) veya inhaler bir ajanla (0.3 MAC) kullanılmalıdır. Remifentanilin eliminasyon yarıömrü çok kısa olduğundan klinik titrasyon için yeterince hızlı etki değişikliği sağlamak amacıyla boluslar vermektense infüzyon hızında küçük değişiklikler yapmak yeterli olacaktır.(47)

MAGNEZYUM

Magnezyum vücutta en sık bulunan dördüncü, intrasellüler alanda en sık bulunan ikinci katyondur. Enerji metabolizması ve nükleik asit sentezini de içeren 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak önemli rol oynar. Ayrıca hormonların reseptörlere bağlanmalarında, kalsiyum kanal kapılarında, transmembranal iyon değişimi ve adenilat siklazin regülasyonunda, kas kasılmasında, nöroaktivitede, vazomotor tonusun kontrolünde, kardiyak eksitabilitede ve nörotransmitter salınımında rol alır. Bu etkilerinin çoğunu fizyolojik kalsiyum antagonisti olarak etkinlik göstermesi ile yapmaktadır (48).

Magnezyum, kalsiyum gibi iki değerlikli bir iyondur. Atomik ağırlığı 24.312 dir. İnsan vücudu 1 mol (24 gr) magnezyum içerir (49).

Normal plazma seviyesi= 0,7-1,1 mmol/L =1,4 – 2,2 meq/L = 1,7 – 2,5 mg/dl 'dir. Yarı ömrü 41-181 gündür (49). Bununla birlikte organizmadaki total magnezyum miktarı kesin olarak saptanamamaktadır(48).

Tablo I.Vücutta magnezyumun dağılımı

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

Serum magnezyumu, total vücut magnezyumunun yaklaşık %0.3'ünü içerir ve 3 durumda bulunur (48).

Tablo II. Serumda magnezyum formları

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

Magnezyum sıklıkla mg, mmol ya da mEq şeklinde ifade edilir. Magnezyum sülfatın 1 gr'ı 4 mmol, 8 mEq ya da 98 mg elemental magnezyuma eşittir (48). Erişkinlerde magnezyum gereksinimi günlük 250-350 mg'dır. Çocuklarda, hamilelerde ve emziren bayanlarda 100-150 mg eklenmelidir (49). Magnezyum özellikle ileum ve kolondan absorbe olur, atılımı ve serum magnezyumun seviyelerinin kontrolü ise böbrekler ile sağlanır.

Magnezyum homeostazisinin hormonal regülasyonu net değildir. Magnezyum metabolizmasının regülasyonunda paratiroid hormon (PTH), kalsitonin, D vitamini, insülin, glukagon, epinefrin, antidiüretik hormon (ADH), aldosteron ve seks hormonları etkilidir. PTH ve D vitamini intestinal absorpsiyonu artırır, PTH renal reabsorpsiyonu ve kemiğe geri alımı kolaylaştırır. İnsülin magnezyumun sellüler alınımını artırır, glukagon renal reabsorpsiyona yardım eder (49).

Magnezyumun Hücresel Fizyolojik Özellikleri

Membran ve membran pompasındaki hareketi:

Magnezyum membran Ca-ATPaz ve Na-K ATPazın aktivasyonuna katılarak depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarında transmembranal iyon değişimine katılır. Magnezyum eksikliği ATPaz pompasının aktivitesinin bozulmasına neden olarak intrasellüler ATP nin azalmasını ve hücre içinde Na ve Ca yükselmesini ve K azalmasını sağlar. İntrastoplazmik organellerde ve hücre membranında stabilizasyonda rol alır (49).

İyon kanallarındaki rolü:

Farklı iyon kanallarında düzenleyici olarak rol oynar. Düşük intrasellüler magnezyum konsantrasyonları potasyumun hücreyi dışına çıkmasına izin verip, kondüksiyon ve hücresel metabolizmayı değiştirir. Magnezyum ayrıca sarkoplazmik retikulum ve potansiyel L tipi kalsiyum kanallarını etkileyerek kompetitif antagonizma ile hareket kalsiyum çıkışına engel olur. Sarkoplazmik kanala dayalı kalsiyum aktivasyonunu inhibe ederek kalsiyumun intrasellüler depo yeri olan sarkoplazmik kanaldan kaçmasını engeller. Magnezyum kalsiyum kanal blokeridir, kalsiyum kanal aktivitesi düzenleyicisi ve modülatörüdür. Bu özellikleri, hipomagnezemi sırasında hücre içi kalsiyumunda belirlenen yükselmeyi açıklar (49).

Enzimatik aktivasyon:

Hücre içi serbest magnezyum, fosforilizasyon ve ATP içeren yüzlerce enzimatik reaksiyon için gerekli bir mineraldir. Hücre içindeki inorganik fosfat ve ATP serbest magnezyumu azaltır, ATP'nin ADP'ye dönüşmesi ise artırır. Aslında magnezyum ATP'nin dıştaki iki fosfat grubuyla etkileşip, enzimatik substrat oluşturur. Hücre içi magnezyum eksikliği, yüksek enerjili fosfat bağlarını ve glukoz metabolizmasını ilgilendiren pek çok enzimin fonksiyonunun bozulmasına neden olur (50).

Magnezyumun Sistemler Üzerindeki Etkileri

Santral sinir sistemi üzerine etkileri:

Magnezyumun sinir sistemi iletiminde önemli rol oynadığı; bunu da esas olarak NMDA reseptörlerindeki voltaja bağımlı kapılarda antagonist etki ile yaptığı düşünülmektedir. Son çalışmalarda NMDA reseptör antagonizmasının santral sinir sistemini iskemik hasardan koruduğu üzerinde durulmaktadır. Birçok hayvan çalışmasında, iskemik hasarın hasarlanmaya yakın zamanda verilen magnezyum ile azaldığını gösterilmiştir. Hayvan modellerindeki magnezyumun koruyucu rolünü, insanlarda tam olarak göstermek zordur. İnsanlar üzerindeki araştırmalarda asıl sorun dönüşümsüz hasar oluşmadan önce uygulanabilecek en doğru tedavinin uygulanmış olmasıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda anneleri gebelik döneminde magnezyum sülfat tedavisi alanlarda serebral palsy riskinin azaldığı gösterilmiştir. Şüpheli inmede 12 saat içinde magnezyum verilmesi ile belirgin bir yarar izlenmemiştir. Benzer olarak magnezyum sülfatın kardiak arrest sonrası nörolojik sonuçlar ve yaşam süresini değiştirmede gösterilmiştir. Son çalışmalarda NMDA reseptör antagonistlerinin postoperatif ağrı tedavisinde rolü olduğu, NMDA reseptör antagonizmasının nosiseptif uyarı sonrası santral sensitizasyonu inhibe ettiği üzerinde durulmaktadır (48).

Periferik sinir sistemi üzerine etkileri:

Magnezyum primer olarak periferik sinirlerde sinaptik alanda nörotransmitter substantların salınımını etkileyerek lokal anesteziklerin etkisini potansiyelize ettiği düşünülmektedir (49).

Motor son plakta etkileri:

Magnezyumun 2.5 mmol/L'den yüksek seviyelerinde doza bağlı olarak periferik sinir sisteminde nörotransmitter salınımının presinaptik inhibisyonu gelişir. Bu etkinlik presinaptik uçta membran kanallarında kalsiyum ile yarışmasına bağlıdır. Nöromusküler kavşakta magnezyum konsantrasyonunun 5 mmol/L ve üzerinde olması ile önemli derecede presinaptik nöromusküler blokaj ortaya

ıkar. Sonuçta, magnezyum nondepolarizan kas geseticilerin etkisini arttırmaktadır Lambert –Eaton Sendromu ya da myastenia gravis gibi hastalıklarda ağır kas güçsüzlüğünün gelişimine neden olabilmektedir. Bununla birlikte magnezyum nondepolarizan kas geseticilerin etki başlama sürelerinde belirgin bir azalmaya neden olmamaktadır. Magnezyum ve depolarizan kas geseticiler arasındaki etkileşim ise henüz kesinleşmemiştir. Magnezyum sülfat ile tedavi edilen hastalarda fasikülasyon gelişmemiş ve genellikle magnezyum nondepolarizan grupta olduğu gibi depolarizan kas geseticilerin de aktivitesinin artışına neden olmuştur. Magnezyum ile uzun süreli tedavi görenlerde süksinilkolin blokajında artma izlenebilmekle beraber, akut hipermagnezemi durumlarında aynı durum söz konusu değildir (50). Preeklamp tik hastalarda kolinesteraz seviyelerinde azalma süksinilkolin aktivitesinin artışına yol açabilir ancak magnezyumun bu fenomen üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Magnezyum süksinilkoline bağlı kas ağrılarınin insidansında ve şiddetinde azalma sağlayabilir (51).

Otonom sinir uçları üzerine etkileri:

Magnezyumun vagal sinir u ve otonomik ganglionlardaki etkileri tam bilinmemektedir. Magnezyum konsantrasyonu 2.5 mmol/L nin üzerine çıkarıldığında adrenerjik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolaminlerin salınımında progresif bir inhibisyon ortaya çıkar. Daha yüksek seviyelerde de ganglionik blokaj gelişir (50).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri:

Magnezyum damarlarda direkt olarak ve vazokonstriktör maddeleri inhibe ederek vazodilatasyona neden olur. Ayrıca periferik vasküler direncin, sempatik blokaj ve katekolamin salımının azalması gibi mekanizmalarla düşmesi de vazodilatasyona etkilidir. Magnezyum kalsiyum antagonizması ile myokardiyal kasılma gücünün azalmasına neden olur. İzole edilmiş kalplerde ekstraselüler magnezyum konsantrasyonunun artması kasılma gücünde azalmaya neden olurken; hayvan ve insanlarda hipermagnezemi ve kardiyak depresyonun kliniği arasındaki ilişki daha az nettir. İzole kalplerde

magnezyum bradikardiye sebep olur. Bununla beraber, invivo ortamda magnezyum ile vagal asetilkolin salınımının inhibisyonu ile sıklıkla hafif bir taşikardi ortaya çıkabilir. Magnezyum, antiaritmik ajanlara dirençli ventriküler aritmileri içeren, ciddi aritmilerde etkilidir. Magnezyum adrenalin uygulanması ile ilişkili aritmilerin kontrolünde propranolol ile eşdeğer, verapamilden ise daha güçlü etkilidir. Bupivakaine bağlı gelişen aritmilerde de etkili olabilmektedir (50).

Solunum sistemi üzerine etkileri:

Magnezyumun santral respiratuar etkisi olmayıp, solunumu deprese edici özelliği nöromuskuler blok ile ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber bronkodilatör etkinliği ile astımlı olgularda yararlı olabileceği bildirilmektedir. Ancak bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (50).

Genitoüriner sistem üzerine etkileri:

Magnezyumun gestasyonel proteinürik hipertansiyon tedavisinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Ayrıca güçlü bir tokolitik ajandır ve prematür doğumun tedavisinde kullanılmaktadır. Böbrekler üzerinde vazodilatör etkilidir ve diüretik etkinliği mevcut olmakla beraber bu amaçlarla klinikte kullanılmamaktadır (50).

İskelet kas sistemi üzerine etkileri:

Magnezyum majör etkisini motor son plakta gösterir, bununla beraber kasın kendisinde minör kalsiyum antagonist özellikler ortaya çıkar. Malign hiperterminin tedavisinde minimal faydası olsa da bu etki azdır ve klinik olarak anlamsızdır (50).

Magnezyumun Anesteziye Kullanımı

Anestezi indüksiyonunda kullanımı:

Bazı çalışmalarda indüksiyonda magnezyum uygulanmasının entübasyon sırasındaki adrenerjik cevabın kontrolünü olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (49).

Obstetrik anesteziye kullanımı:

Preeklampsi ve eklampside magnezyumun tokolitik, antikonvülzan ve hipotansif özelliklerinden faydalanılır. Magnezyum

motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını inhibe eder, daha az olarak da kavşak sonrası membranda sensivite azalmasına yol açarak kas liflerinin eksitabilitesini azaltır. Bu şekilde nondepolarizan kas gevşeticilerin etkinliği artabilir ve bu vakalarda nöromusküler monitorizasyon yapılmalıdır. Magnezyum kullanan preeklampatik hastalarda süksinilkolin ile blok süresinde uzama gelişebilir, ancak bu durum kolinesteraz azalması ile de ilişkili olabileceği için net olarak tanımlanamamaktadır (50). Magnezyumun NMDA reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisi ve vazodilatör prostoglandinlerin üretimini arttırması, serebral vazodilatasyon sağlayarak hastalarda antikonvülzan etkinlik geliştirir (49).

Feokromastoma cerrahisinde kullanımı:

Magnezyumun katekolamin salınımını inhibe etmesi, antiadrenerjik aktivitesi feokromastoma cerrahisinde giderek daha fazla kullanımına yol açmaktadır. Magnezyum özellikle katekolaminlerin indirekt olarak salgılandığı anestezi indüksiyonu, entübasyon, cerrahi stimülasyon gibi durumlarda etkili, tümör rezeksiyonunda tümörden katekolamin salgılanmasına daha az etkilidir (50).

Kardiyovasküler anestezide kullanımı:

Kardiyak cerrahi sonrasında hipomagnezemi oranı yüksektir ve düşük serum magnezyum seviyeleri artmış atriye fibrilasyon ile ilişkilidir. Magnezyumun membranlar üzerindeki stabilizan etkisi kardiyak ritm bozukluklarında kullanılabilirliğini sağlar. En önemli endikasyonu torsades de pointestir. Fakat digital toksisitesine bağlı ventriküler aritmilerde de endikedir. Kritik hastalarda magnezyum, akut atriye taşiaritmilerde amiodarondan daha etkilidir (49).Magnezyum kardiyak operasyonlarda uzun yıllardır kardiyoplejik solüsyonların komponenti içinde yer almaktadır ve özellikle reperfüzyon sırasında iskemik myokardiyumu koruduğu düşünülmektedir (50).

Magnezyumun vazodilatör ve antiaritmik özellikleri ile majör vasküler operasyonlarda aortaya kros-klomp konulduğu sırada kullanılabilirliği düşünülmektedir. Ayrıca iskemi sonrası normal dokularda patolojik olaylara aracılık eden NMDA reseptörlerini

antagonize ederek suprarenal aortik anevrizmaların onarımı sırasında spinal kordu koruyucu etki gösterebilir (50).

Yoğun bakımda kullanımı:

Kardiyak aritmiler, solunumsal yetmezlik, neonatal pulmoner hipertansiyon ve tetanoz tedavisinde yeri bulunmaktadır (48). Magnezyum eksikliğinin olumsuz etkileri daha iyi tanımlandıktan sonra pekçok ünite de magnezyumun seviyelerine bakılmakta ve hipomagnezeminin gelişimi önlenmektedir (50).

Kullanım şekli ve dozu:

İntravenöz enfüzyon amacıyla kullanılacak magnezyum sülfat solüsyonlarının konsantrasyonları %20' nin altında olmalıdır. İntravenöz enjeksiyon hızı dakikada 150 mg'ı geçmemelidir. Ancak ağır eklampsi konvülsiyonlarında bu hızı geçmek gerekebilir.

Büyükler için doz sınırları, günde maksimum 40 gr (320 mEq=160 mmol) kadardır. Mutad pediatrik doz ise total parenteral nütrisyon (TPN), ve intravenöz infüzyon şeklinde günde 0.25-1.25gr (2-10 mEq= 1-5 mmol) kadardır (52).

Doz aşımı ve tedavisi:

Tablo III. Magnezyumun Doza Bağlı Etkileri (53)

Magnezyum dozu	Yan Etki
3-5 mEq/L	Bulanti, kusma
4-7 mEq/L	Sedasyon, derin tendon reflekslerinde azalma, kas güçsüzlüğü
5-10 mEq/L	Hipotansiyon, bradikardi, PR aralığı ve QRS süresinde uzama
10-15 mEq/L	Solunum depresyonu, koma
> 15 mEq/L:	Kardiyak arrest

Bu durumlarda kan basıncı ve solunum desteklenmelidir, genellikle suni solunum gerekebilir. Yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde 5-10 mEq kalsiyum veya % 10'luk kalsiyum glukonat solüsyonundan 10-20 ml verilir (gerekirse % 0.9 sodyum klorür solüsyonu ile dilüe edilir.) Subkütan olarak 0,5-1,0 mg fizostigmin yapılabilir. Ancak bu rutin olarak kullanılmamalıdır. Böbrek fonksiyonları bozursa diyaliz gerekebilir (52).

ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN MONİTORİZASYONU

Anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde genellikle hemodinamik ve otonomik yanıtlar kullanılır. Ancak her zaman bu klinik bulgular anestezi derinliğinin göstergesi olmayabilir (54).

Anestezi derinliği kavramı ilk kez 1847'de Plomley tarafından tanımlanmıştır. Aynı yüzyılda 1847-1858 yılları arasında John Snow kloroform veya eter uygulanan hastalarda anestezi derinliğinin belirlenmesine yardımcı olarak; solunumun ritmik hale gelmesi, konjunktival reflekslerin kaybı, interkostal kas aktivitesinin giderek kaybolması, göz küresinin sabitleşmesi gibi bazı belirtileri tanımlamıştır. 1937'de Guedel bu belirtileri daha da geliştirerek, genel anestezi sırasında 4 evre tanımlamıştır. Bu evreler çok yavaş gelişen, her değişikliğin sıra ile izlenebildiği eter anestezisi için tanımlanmış olup, günümüzde pratik önemini büyük ölçüde yitirmiştir. 1987'de Prys Roberts anesteziyi; ilaçlara bağlı bilinçsizlik durumunda istenmeyen uyarıların algılanmaması ve hatırlanmaması olarak tanımlamış, anestezi derinliği ve farklı derinlik düzeylerinden söz edilemeyeceğini ileri sürmüştür. Onun görüşleri vücudun zararlı uyarılara karşı yanıtı üzerinde odaklanmıştır. Prys Roberts'e göre ağrının ortadan kaldırılması, kas gücü ve otonomik aktivitenin baskılanması birbirinden farklı farmakolojik olaylardır. Bazı ilaçlar tüm bu etkileri oluşturabilirlerken, diğerleri yalnız bir veya ikisine neden olmaktadır. 1993'de Igor Kissin anestezinin tanımını genişletmiş ve yenilemiştir. Ona göre, genel anesteziyi meydana getiren, tek bir anestezik etkinin komponentleri değil, farklı farmakolojik etkilerin bileşimidir. Kissin,

anesteziyi oluşturan bu farklı etkilerin tek bir yöntemle belirlenemeyeceğini öne sürmüştür.

Günümüzde modern klinik uygulamada potent inhalasyon anestezikleri, opioidler ve intravenöz anesteziklerin kullanımı anestezi derinliğinin basit tanımlamalarla belirlenebilirliğini ortadan kaldırmıştır(55). Başlangıçta anestezi derinliğinin ölçümüne gösterilen ilgi, yüksek doz anestezi kullanımı tehlikelerinden kaçınmaya yönelik ise de, günümüzde yetersiz ve yüzeysel anestezide olumsuz etkilerin, hemodinamik ve refleks yanıtların potansiyel tehlikelerinin, hatırlamanın önlenmesi de hedeflenmektedir. Ayrıca anestezi derinliğini ölçen bir monitörle anestezi ajanların uygun titrasyonu sağlanabilmekte, daha az maliyet ile anestezi sonrası bakım ünitelerinden ve hastaneden taburculuk süresinin kısaltılması mümkün olmaktadır (56).

Hemodinamik değişiklikler temel alınarak yapılan anestezi madde titrasyonu ile anestezi derinliğinin doğru tahmini tam olarak yapılamasa da kardiyovasküler toksisitenin en aza indirilmesi sağlanabilir (57). Hemodinamik değişikliklerde, anestezi derinliğinin yanı sıra kan volümü, kardiyak kontraktilite, sempatik tonus, yaş ve asit-baz dengesinin de rolü vardır. Ayrıca isofluran ve enfluran gibi inhalasyon anestezikleri de cerrahi uyaran ve kan basıncı değişikliklerinden bağımsız olarak kalp hızını artırabilir. Bu nedenlerle, günümüzde anestezi derinliğini değerlendirmede halen en sık hemodinamik yanıtlar kullanılsa da yeterli değildir. Anestezi derinliğini ölçmek için EEG türevleri (spektral sınır frekansı, median güç frekansı, güç band oranı), uyarılmış yanıtlar (P300, MLAER, ASSR, ASSR'nin tutarlı frekansı), koşullara bağlı negatif varyasyon, alt özefagus kontraktilitesi, respiratuar sinüs aritmileri ve kraniyofasiyal EMG gibi birçok teknik kullanılabilmektedir (56).

Klinik Belirtiler

Anestezi derinliğine karar vermek için en sık kullanılan yöntem klinik belirtileri izlemektir. Bunlar kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupil dilatasyonu ve ışığa reaksiyonu, lakrimasyon, göz küresinin hareketleri, kan basıncı, kalp hızı, cilt kesisine alınan kardiyovasküler ve solunumsal yanıt, solunumun ritmi, derinliği, hızı, terleme, özellikle çene kasları olmak üzere iskelet kas tonusu, hastanın hava yolunu tolere edebilmesi, yutkunma, trakeal çekilme, akciğerin esnekliği gibi belirtilerdir (52).

BİSPECTRAL İNDEKS (BIS)

Ameliyat sırasında hastanın bilinç durumunun değerlendirilmesi EEG'nin araştırma alanındadır. EEG pek çok sebeple anestezi derinliğinin ölçütü olarak düşünülebilir. Subkortikal talamik nükleuslarca kontrol edilen ve hızlandırılan, toplam eksitator ve inhibitör postsinaptik aktiviteden türetilen kortikal elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile ilgili direkt fizyolojik ilişkilere sahiptir. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma, EEG aktivitesinin derecesiyle ilişkilidir. Anestezik ilaçlar hem serebral fizyolojiyi, hem de EEG sinyallerini etkiler (58).

Farkında olma (awareness), hastanın ameliyat sırasında uyanık, kötü rüya görüyor olması veya belli bazı olayları anımsamasıdır (59). Özellikle kas gevşeticilerin kullanıldığı genel anestezi uygulamaları sırasında % 0.9-7 oranında farkında olmadan bahsedilmektedir (60). O sırada hasta hareketsiz olduğu için bu durumu belirtememektedir. Uyanık olma (wakefulness) ise; hastanın uyanık olması ve bunu hareketleri ile belli etmesidir. Hasta bu durumu sonradan hatırlamayabilir.

BIS yeni geliştirilmiş bir teknolojik cihaz olarak, anesteziistlere uygulanan hipnotik ilaç dozlarını daha iyi titre etme imkanı sunmaktadır. BIS monitorizasyonu ile hastanın farkında olma ya da uyanık olma durumunu anesteziist de kolaylıkla anlayacaktır. Çalışmalar göstermektedir ki, BIS uygulamasıyla hastanın anestezi düzeyinden haberdar olunarak, kullanılan hipnotik ilaçların düzeyleri

ayarlanabilmekte ve böylece klinik ve ekonomik olarak pek çok yarar sağlanmaktadır (61).

BIS 1985'den bu yana geliştirilmekte olan, kompleks bir EEG parametresidir. 1997'den itibaren kullanımı sadece hipnozun monitorizasyonu için onaylanmış; ve intraoperatif kullanımı ise FDA onayını Ocak 2004'de almıştır (62).

BIS algoritmi, Fourier analizi ve bispektral analiz komponentlerinin optimal kullanımı ve bazı anestezi ilaçlarla görülen EEG'nin başlangıç aktivasyonunun en az görülebilmesi için EEG'ye uyarlanmıştır. BIS, zaman alanı, frekans alanı ve klinik verilerden türetilen üst düzey spektral alt parametrelerinin kombinasyonundan oluşan kompleks bir parametredir (68).

BIS, EEG kayıtlarından elde edilen veriler ile oluşturulur. Bilgiler ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilmektedir. Verileri bu şekilde yuvarlama, BIS'deki gereksiz dalgalanmaları önlemektedir, aynı zamanda elektrokoter tarafından etkilenen sinyallerin, BIS değerlerini değiştirmelerini de engeller. Hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda BIS değeri, hastadaki klinik değişikliğin 5-10 sn sonrasında görülebilmektedir (68).

BIS'in üç 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 (58).

BIS algoritmi, kompleks bir formül kullanır. Bu formül ileri derecede artefaktları reddeden bir teknikle, genellikle hipnotik ajana bağlı olan BIS değerini 0 ile 100 arasında tanımlar (Tablo I) (62).

Tablo IV :BIS algoritmi

BİS	
80–100	Uyanık, sözel uyariya uygun yanıt
60–80	Sedasyon,Yüksek sesli sözel ve güçlü uyariya giderek azalan yanıt
40–60	Derin Sedasyon,sözel uyariya yanıt yok
20–40	Derin hipnotik durum ,uyariya yanıt verebilir,koruyucu refleksler korunmuş
0–20	Solunum rezervi sınırlı,koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş
0	Uyariya yanıt yok

BİS ölçümü şekil 1 b’de görüldüğü gibi başa yerleştirilen dörtlü sensör kullanılarak yapılmakta ve şekil 1.a da görülen monitör yardımıyla izlenmektedir.



Şekil 1.a. BIS XP monitörü

1.b. BIS sensörü yerleşimi

Uyanık, premedike edilmemiş hastalarda BİS 93’ün üzerinde, sözel yanıtın kaybolduğu dönemde BİS 75-80 değerleri arasındadır. Midazolam, propofol veya birçok hipnotik ajanın alımı boyunca farkında olma ve sedasyon skalası ile BİS sıkı şekilde koreledir. BİS değerinin 60’ın altında olması, genel anestezi altında cerrahi boyunca

yanıtsızlık (unresponsiveness) ve düşük olasılıkla anımsama ile ilişkilidir. 45-65 arası BİS değerleri, genel anestezi boyunca anestezinin devamı için önerilir. Derin sedasyon ve yakın burst supresyonuna karşılık gelen BİS değeri 30'dan yüksek 40'dan düşüktür. Bu oran birçok anesteziste, onların rutin pratiklerine güvenli bir alan sunar. BİS 30'dan sıfıra düşerken EEG de burst supresyonu kortikal sessizliğe yükselir.

Sedatize, spontan soluyan hastada EEG sinyali ve BİS ölçümünü de içeren anlamlı elektromyografi (EMG) aktivitesi görülebilir. Yalancı BİS yüksekliğinde EMG aktivitesi yüksek frekanslı, düşük amplitüdlü dalgalar olarak değerlendirilir. Benzer şekilde yanlış yüksek BİS değerleri elektrodun uygunsuz yerleşme veya yetersiz yapışmasından kaynaklanabilir (62).

BİS Kullanımı İle Hipnotik Titrasyon

Birçok anestezist, hem hemodinamik hem de hareket yanıtları baskılanıncaya kadar hipnotik anestezi alımını denemişlerdir. BİS kullanılarak hipnozun gerçek zamanlı ölçümü, anestezi medikasyonunun daha az ve de aşırı alımını önlemek için, her bir hastaya optimal ilaç uygulanmasına izin verir. Hipnotik titrasyonun üst limiti, bellek ve farkında olmanın yok olması ile tanımlanır. Bu durum minimum hipnotik ajan dozu ile sağlanır. Teorik olarak hipnotik overmedikasyonun önlenmesi, morbiditeyi düzeltmeli, hızlı derlenmeyi sağlamalıdır.

BİS, klinik etkinliği gösterilen hipnotik monitorizasyon için FDA onayı alan ilk beyin fonksiyon monitorizasyonudur. BİS analjeziyi monitörize etmez; ve hemodinamik cevaplar veya hareket gibi ağırlı uyarana spinal kord reflekslerini tahmin edemez, bilincin dönmesinde tam anı belirleyemez.

Bazı hipnotik ajanların tek kullanımında BİS faydalı değildir (ketamin, nitroz oksit, xenon, dexmedetomidin, opioid gibi). %50 N₂O inhalasyonu BİS'i değiştirmez ve bilinçsizliği sağlamaz (63). %70 N₂O ile sözel uyarıya yanıt kaybolur fakat BİS değişmez (64). Propofol-

remifentanil anestezisine %55-63 N₂O ilavesi BİS'i değiştirmez fakat laringoskopi ve entübasyona yanıtı önler (65). Bu sonuçlara dayanarak N₂O'un hipnotik duruma çok az katkısı olduğu görülür, ve analjezik olarak baskın bir fonksiyonu vardır (66). 0.25-0.5 mg/kg ketamin dozu yanıtsızlığı sağlamada yeterlidir .Ancak BİS değerini düşürmez (67). Dexmedetomidin gibi alfa-2 agonistlerin sağladığı sedasyonun monitorizasyonunda BİS'in etkinliği net değildir (68).

BİS Monitorizasyonunda Sınırlar

Nörolojik hastalığı olanlarda, BİS kullanımı hakkındaki soruların artmasına rağmen, son yayınlar destekleyici niteliktedir. Yoğun bakımda, sedatize ve sedatize olmayan nörolojik hastalarda yaygın olarak kullanılan sedasyon skalası ile BİS korelasyon gösterir. Deogaonkar ve arkadaşları en son BİS algoritminin en iyi yoğun bakımda fonksiyonel olduğunu önermişlerdir (69). şiddetli kafa travması sonrasında bilincin dönmesini önceden tahmin etmede BİS'in etkili olduğu saptanmıştır (70). Bir başka prospektif kontrollü çalışmada ise demansla ilişkili EEG'nin uyanık BİS değerlerini değiştirdiğı gösterilmiştir (71).

BİS Monitorizasyonunun Potansiyel Yararları

- a. Uyanma riskinin azalması,
- b. Kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme olasılığının ortadan kalkması,
- c. Daha iyi derlenme ve derlenme süresinin ksalması,
- d. Anestezik ilaçların daha rasyonel seçimi (hipnotikler, analjezikler ve vazoaaktif ilaçlar) (72).
- e. BİS teknolojisi ameliyathane dışına taşınmakta; bilinçli ve derin sedasyonun sağlandığı durumlarda yer almaktadır. Anestezistlere, hasta güvenliğinin artırılmasında ve diğer klinisyenlere de sedasyon konusunda etkin olarak kılavuzluk eder (62).

POSTOPERATİF ANALJEZİ

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp, doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklindedir (74).

Perioperatif bakımdaki gelişmelere rağmen hala majör cerrahi operasyonlardan sonra hastalarda ağrı, organ disfonksiyonu ve iyileşme sürecinde uzama devam etmektedir. Ağrı tedavisinin etkin bir şekilde yapılmasının ;morbiditye, hastanede kalma ihtiyacı ve iyileşme süresine olumlu etkileri olup, cerrahi sonuçları düzeltebileceği düşünülmekte ve erken postoperatif değerlendirme için gerekliliği konusunda fikir birliği bulunmaktadır (73)

Akut ağrının patofizyolojik sürecinde nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir sistemi aktivitesi değişiklikleri ile birlikte birçok sistemin rolü vardır. Tedavi edilmeyen ciddi ameliyat sonrası ağrı; özellikle büyük toraks ve batin ameliyatları geçiren hastalarda olmak üzere azalmış solunum hareketleri, öksürmemeye, ateletazi ve ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonları tetikleyebilir. Yine ameliyat sonrası dönemde, ağrıya bağlı olarak öksürmenin ve derin solunumun engellenmesi ile küçük hava yollarının kapandığı, akciğer içi şantların oluştuğu ve hipoksi geliştiği bilinmektedir.

Aynı zamanda erken mobilizasyonu engelleyen şiddetli ağrı sonucu hareketliliğin azalması, tromboembolik komplikasyon riskini artırır. Artmış sempatik aktivite alt ekstremitelerde kan akımının azalmasına ve bu durum derin ven trombozu riskinin artmasına neden olur.

Şiddetli ağrı, artmış katekolamin yanıtına neden olur ve katekolaminlerin plazma yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik damar direnci, kalp yükü, myokardın oksijen tüketimi artar. Gastrointestinal motilite ve splanknik dolaşımdaki azalma da ağrının neden olduğu katekolamin yanıtının diğer zararlı sonuçlarıdır.

Ağrı kontrolünün yetersiz olması kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve myokard iskemisine yol açar. Myokard enfarktüsü

riskinin erken ameliyat sonrası dönemde, geç döneme göre daha fazla olduğu bilinmektedir (75).

Postoperatif Analjezi Yolları

Son yıllarda postoperatif ağrı tedavisinde multimodal analjezi (dengeli analjezi) yaklaşımının geleneksel yaklaşımdan daha etkili olduğu düşünülmektedir. İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi için hastanın fiziksel durumu, ağrının şiddeti, ve süresi, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar ve hastaya getireceği riskler gözönüne alınmalıdır (74).

Burada analjezi için değişik ilaçlar ve değişik teknikler kombine edilir (76). Örneğin büyük cerrahi girişimlerde ağrı tedavisi için epidural yol ile lokal anestezik-opioid kombinasyonu uygulanabilirken, orta veya küçük cerrahi girişimlerde opioid –NSAİİ lar kullanılabilir (77). Ayrıca çoğu ilaç yan etkilerinin doza bağlı olduğu düşünülürse ilaçların düşük dozlarının kombinasyonları ile sinerjizm sağlanması yan etkilerde de azalmaya yol açacaktır (76-78).

Postoperatif ağrıyı tedavi etmek için üç ilaç grubu kullanılmaktadır. Bunlar opioidler, nonopioid analjezikler ve bölgesel teknikler ile uygulanan lokal anesteziklerdir (75).

Opioid uygulanması:

Orta ve şiddetli ağrının tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardır. Postoperatif ağrı tedavisindeki gibi kısa süreli ve ortalama dozda opioid tedavisi uygulanması ile MSS ve gastrointestinal yan etkiler ön plandadır. Uygulamanın en çok korkulan yan etkileri solunum depresyonu ve bağımlılık riskidir. Ameliyat sonrası dönemde opioid toleransı ve bağımlılık gelişmez.

Nonopioid analjezik uygulanması:

Hafif veya orta dereceli ameliyat sonrası ağrıyı tedavi etmek için tek başına veya opioidler gibi diğer analjeziklerle veya epidural, periferik sinir bloğu gibi tekniklerle birlikte kullanılırlar.

Lokal anestezikler:

Bölgesel yöntemlerde tek başlarına, opioidler veya klonidin ile birlikte kullanılabilirler (75).

Postoperatif Analjezi Yöntemleri (75)

1- Opioid Uygulanması

Kas içi uygulama

Cilt altı (İntermitan bolus enjeksiyon, sürekli infüzyon)

Oral (tablet, karışım)

Hasta kontrollü analjezi (HKA)

Rektal

İntravenöz (İntermitan bolus, sürekli infüzyon)

Epidural (İntermitan bolus, sürekli infüzyon)

Dil altı

Transmukozal

Transdermal (Normal patch, iyonoferez patch)

Burun içi

2- Nonopioid analjezik uygulanması

Parasetamol (Oral, rektal)

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (oral, rektal, intramuskuler, intravenöz, intraartiküler)

Metamizol (oral, rektal, intramuskuler, intravenöz)

3- Bölgesel Yöntemler

Epidural (Lokal anestezikler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)

Spinal (Lokal anestezikler ve/veya opioidler ve /veya klonidin)

Paravertebral

Periferik sinir bloğu

Yara infiltrasyonu

Plevra içi

Eklem içi (Lokal anestezik ve/veya opioid)

4- Nonfarmakolojik Yöntemler

Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu

Kriyoanaljezi

Akupunktur

Psikolojik yöntemler

HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

Hasta kontrollü analjezi (HKA) ilk kez 1968 yılında, Sechzer tarafından tanımlanmıştır. Bu teknik, hastanın belli dozlarda analjeziği kullanarak doğrudan kendi ağrısını tedavi etmesine olanak tanır. Hasta kendisine önerilen miktarlar dahilinde ilaç alma hızını kontrol altında tutar ve hızlı analjezi sağlar.

HKA kavramı; tahammül, farmakokinetik değişiklikler veya sağlık personeli tarafından iyi izlenememe gibi sorunları ortadan kaldırılabılır. Hasta ağrının şiddetindeki değişikliklerden etkilenmeksizin yeterli analjezi elde edebilir. Birçok araştırmacı hastaların kendi tedavilerini uygun ve sorumluluk taşıyan bir şekilde gerçekleştirdiklerini, opioidleri etkin şekilde titre ettiklerini, bu sayede gereken toplam analjezik ilaç dozunun kas içi uygulamaların daha az olduğunu bildirmişlerdir. HKA kronik ağrı ve kanser ağrısı kadar ,ameliyat sonrası ağrı ve doğum ağrısının kesilmesinde de geniş çaplı kabul görmüş bir analjezi yöntemidir (75).

HKA da analjezik seçimi:

HKA kullanımında analjezik olarak altın standart opioidlerdir. Opioidler arasında son yıllarda sentetik olarak geliştirilmiş birçok sayıda yeni seçeneklere karşın morfin ağrı şiddeti – analjezik yanıt ilişkisindeki tutarlı farmakodinami ve farmakokinetiği nedeni ile HKA nin altın standardı olmaya devam etmektedir. Fentanil aynı analjezik konforu sunmasına karşın doz-yanıt paterni kısa süreçlerde bile değişkenlik göstermekte, ağrının klinik değerlendirilmesinde güçlük yaratmaktadır. Meperidin hem metabolitinin istenmeyen etkileri hem de etkin analjeziye ulaşmada hasta kontrollü bir sistemde gereksinilen dozların hastalar arasında büyük farklılık göstermesi nedeni ile sakınılması gereken bir seçenektir. HKA'de parenteral kullanıma uygun zayıf opioid seçeneği olan tramadol opioid yan etkilerinden kaçınmayı sağlama avantajı nedeni ile tercih edilebilir (79).

NSAİİ' lar opioidlerden sakınmayı gerektiren hasta, hastane ve travma koşullarında tek başlarına ya da opioidlere eşlik ederek HKA yöntemi içerisinde uygulanabilirler. Parenteral form ve potent fakat

kısa yarılanma süresini sunabilen lornoksikam ve metamizol akut ağrı kontrolü için HKA yöntemine uygun profil sunmaktadır (79).

HKA Kontrendikasyonları

Hastanın kabul etmemesi, hastanın güvenli kullanımına engel oluşturacak düzeyde kognitif ve kültürel yetersizlikleri olması (zihinsel işlev bozuklukları, dil bilmeme gibi) ,aşırı uçlardaki yaş gruplarına ait hastalar, belirgin metabolik bozukluklar (sepsis), şiddetli sıvı-elektrolit bozukluğu, son döneme erişmiş karaciğer, böbrek hastalığı, şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apnesi gibi birçok durum sayılabilir. Ancak HKA uygulamalarında endikasyon ve kontrendikasyonların belirleyiciliği mutlak değildir. Sağlık birimleri kendi izlem ve uygulama koşullarını dikkate alarak çalışma protokollerini oluşturmaktadırlar (79).

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya, hastane etik kurulu ve hasta onaylarının alınmasından sonra, ASA I-II risk grubu, 20–70 yaş arası, laparoskopik kolesistektomi cerrahisi uygulanacak 60 hasta dahil edildi.

Hepatik, nöromusküler, renal, solunum ve kardiyovasküler sistem bozukluğu olan, Ca kanal blokörü, opioid veya magnezyum kullanan ve çalışma ilaçlarına karşı bilinen allerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar kapalı zarf seçme yöntemi kullanılarak rastgele iki gruba ayrıldı; (Grup I n=30, Grup II n=30). Operasyon öncesi tüm hastalar, hasta kontrollü analjezi cihazının (Abbott APM Provider pump, North Chicago, IL, USA) kullanımı ve Vizüel Analog Skala (VAS 0=ağrı yok, 10=tecrübe edilmiş en şiddetli ağrı) hakkında bilgilendirildi. 0,07 mg/kg intramusküler midazolam ile premedike edilen hastalar operasyon odasına alınarak standart EKG, pulse-oksimetre ve non-invaziv arteriyel kan basıncı monitörizasyonu uygulandı. Anestezi derinliğinin monitörizasyonu Bispectral indeks monitörü (BIS, Aspect A-2000, Aspect Medical Systems; Natick, MA) ve tek kullanımlık elektrodlar ile yapıldı. Desfluran tüketimini ölçmek için PENLON (SİGMA ALPHA, AYBO, Eczacıbaşı, Baxter) vaporizatörü kullanıldı.

Anestezi indüksiyonu öncesi Grup I'e 100 ml salin içerisinde 40 mg/kg %15'lik MgSO₄, Grup II'ye 100 ml salin infüzyonu 15 dk süreyle uygulandı. Grup I'e indüksiyondan sonra 10 mcg/kg/saat MgSO₄ infüzyonu başlandı. İnfüzyon öncesi ve infüzyonun kesilmesinden 10 dk sonra serum magnezyum düzeyi ölçümü için hastalardan kan örneği alındı.

Anestezi indüksiyonu her iki grupta BIS 40 oluncaya kadar 1 mg/sn hızında propofol infüzyonu ve 1 mcg/kg remifentanil ile sağlandı. 0.1 mg/kg vekuronyum verildikten 3 dk sonra endotrakeal entübasyon uygulandı. Anestezi indüksiyonu sonrası 0.25 mcg/kg/dk hızında remifentanil infüzyonu başlandı. Entübasyondan 10 dk sonra infüzyon hızı 0.125 mcg/kg/dk'ya azaltıldı. Anestezi idamesi %3-6

desfluran, %40 O₂/hava karışımı ve remifentanil infüzyonu ile sağlandı.

Anestezi süresince BIS değeri 40-60 arasında olacak şekilde desfluran doz titrasyonu yapıldı. BIS 40-60 arasındayken; ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) bazal değerlerin %20 üzerine çıktığında remifentanil 1 mcg/kg bolus uygulandı. Beş dk sonra yeterli yanıt alınamazsa 1 mcg/kg bolus daha yapılarak remifentanil infüzyonu 0.25 mcg/kg/dk'ya artırıldı. Kontrol edilemeyen hipertansiyonda nitrogliserin kullanıldı. OAB bazal değerlerin %20 altına düştüğünde 5 mg efedrin, KAH <45/dk olduğunda 10 mcg/kg atropin yapıldı

Hastaların OAB, KAH, BIS ve SpO₂ değerleri bazal, indüksiyondan önce 5, 10 ve 15.dakikalarda, entübasyon sonrası 1, 3, 5 ve operasyon sonuna kadar 5 dk aralıklarla takip edildi. Cerrahinin bitiminde tüm ilaçlar sonlandırılarak tüketilen miktarlar kaydedildi. Kas gevşetici etkisi 0.04 mg/kg neostigmin ve 0.02 mg/kg atropin iv ile antagonize edilerek infüzyonların sonlandırılmasından BIS 70 olana kadar geçen süre, spontan soluma, göz açma ve ekstübasyon zamanı kaydedildi. BIS ≥70 iken hastalar ekstübe edildi. Postoperatif derlenme Aldrete skorlaması ile yapıldı.

Operasyon sonrası tüm hastalara 1 mg/ml morfin içeren hasta kontrollü iv analjezi cihazı (HKA) bağlandı. Cihaz 5 mg yükleme, 1 mg bolus ve 10 dk kilitli kalma süresi olacak şekilde programlandı. Postoperatif 0, 1, 2, 4, 6, 12 ve 24.saat OAB, KAH, solunum sayısı, VAS ağrı skorlaması, hasta memnuniyeti, idrar retansiyonu, bulantı-kusma, kaşıntı gibi yan etkiler ve re-entübasyon kaydedildi. Hasta memnuniyeti 4 puanlık bir skala ile değerlendirildi (1=kötü, 2=orta, 3=iyi, 4=mükemmel). Bulantı-kusma olursa 4mg ondansetron iv yapıldı.

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences for Windows Release (SPSS, Chicago,IL.) paket programının 15.0 versiyonu kullanıldı. Gruplar arası bağımsız örneklem için verilerin değerlendirilmesinde Independent Sample T-test yapıldı. Yan etkiler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Veriler ortalama ± standart sapma

olarak gösterildi. Analizlerde istatistiksel önem düzeyi $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Bu çalışmada, grupların demografik özellikleri ve operasyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo V).

Tablo V. Demografik özellikler (Ortalama $\pm$ SD)

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)
Yaş (yıl)	47.7 $\pm$ 11.4	45.4 $\pm$ 12.4
Vücut ağırlığı (kg)	76.0 $\pm$ 12.7	75.9 $\pm$ 13.0
Cinsiyet (K/E)	25 / 5	25 / 5
ASA (I/II)	(20 / 10)	(16 / 14)
Operasyon süresi (dk)	64.1 $\pm$ 20.8	70.6 $\pm$ 16.5

Anestezi indüksiyonu öncesi, çalışma ilaçlarının infüzyonu süresince OAB ve KAH gruplar arasında farklılık göstermezken, BIS değerleri Grup I'de anlamlı olarak düşük bulundu. Gruplara göre indüksiyon öncesi 0, 5, 10 ve 15. dk BIS değerleri Tablo VI'de gösterildi.

Tablo VI. İndüksiyon öncesi BIS değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	T	P
BIS 0. Dk	95 $\pm$ 10.6	97.3 $\pm$ 1.9	-0.049	0.961
BIS 5. Dk	92.6 $\pm$ 9.2	97 $\pm$ 2.0	2.512	0.015*
BIS 10. Dk	89.9 $\pm$ 9.9	95.9 $\pm$ 3.8	3.049	0.003*
BIS 15. Dk	86.4 $\pm$ 11.5	93.8 $\pm$ 6.3	3.077	0.003*

* p<0.05

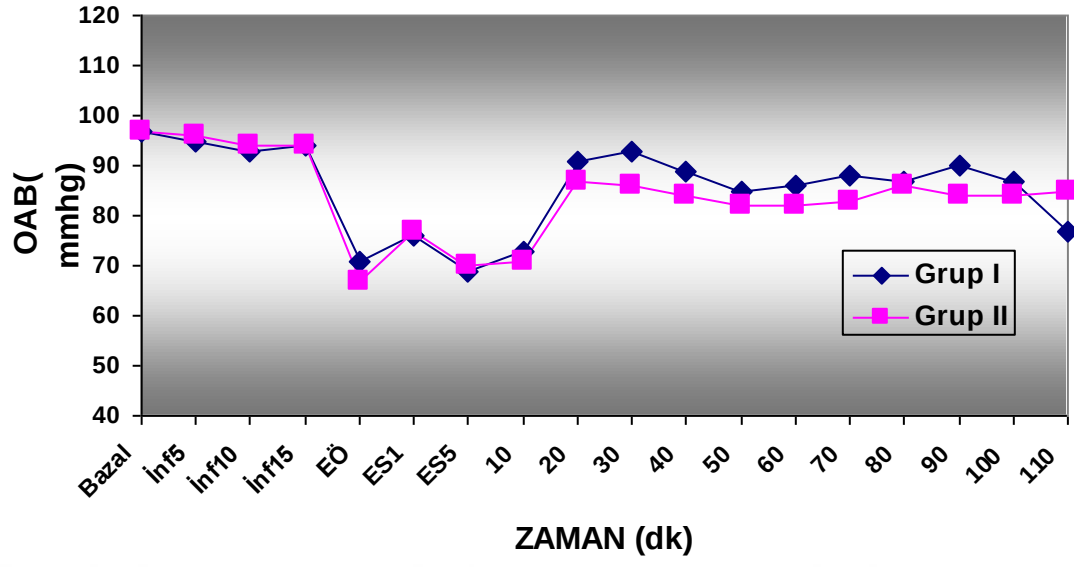
Anestezi indüksiyonunda kullanılan propofol miktarı Grup I'de anlamlı olarak daha az bulundu ($p=0.016$). Grup I'de 114.3 ± 29.3 mg propofol tüketilirken, Grup II'de 137.7 ± 42.2 mg propofol kullanıldı. Operasyon süresince kullanılan desfluran miktarı da Grup I'de daha düşüktü. ($p=0.005$). Gruplara göre propofol ve desfluran tüketimi Tablo VII'de gösterildi.

Tablo VII. Propofol ve desfluran tüketimi (Ortalama $\pm$ SD)

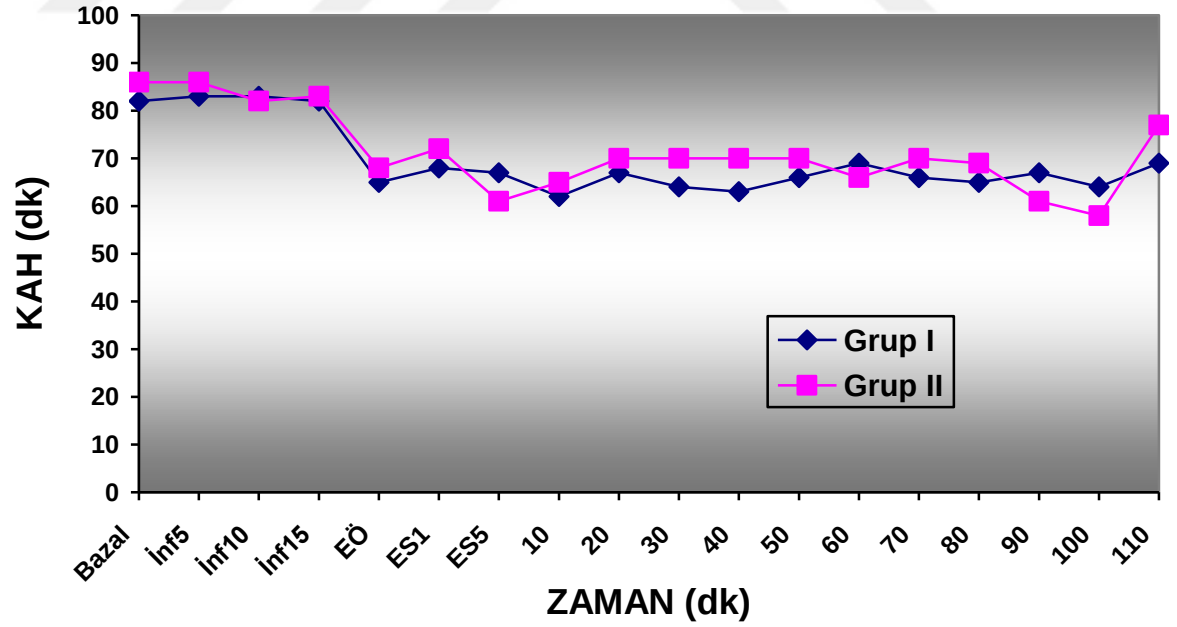
	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	T	P
Propofol (mg)	114.3 ± 29.2	137.6 ± 42.1	2.491	0.016*
Desfluran (ml)	46.7 ± 13.5	59.9 ± 21	2.896	0.005*

* $p<0.05$

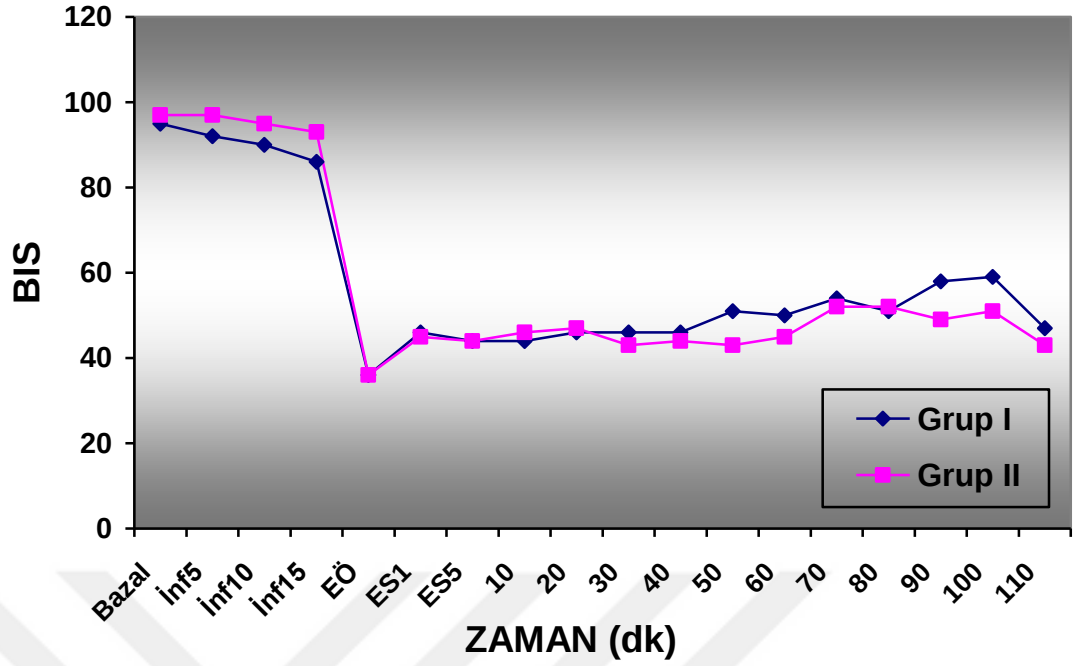
Operasyon süresince her iki grupta OAB, KAH ve BIS değerleri benzer bulundu. Grup I'de 5, Grup II'de 8 hastada bradikardi geliştiği için atropin yapıldı. Gruplara göre OAB, KAH ve BIS değerleri Grafik I,II ve III'de gösterildi.



Grafik I. Gruplara göre ortalama arteriyel kan basıncı değerleri



Grafik II. Gruplara göre kalp atım hızı değerleri



Grafik III: Gruplara göre BIS değerlerinin dağılımı

Anestezinin sonlandırılmasıyla BIS'in 70 değerine ulaşma süresi, spontan solunum, spontan göz açma ve ekstübasyon süreleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Operasyon odasından çıkarken yapılan modifiye Aldrete skorlaması ise Grup I'de anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.008$) (Tablo VIII).

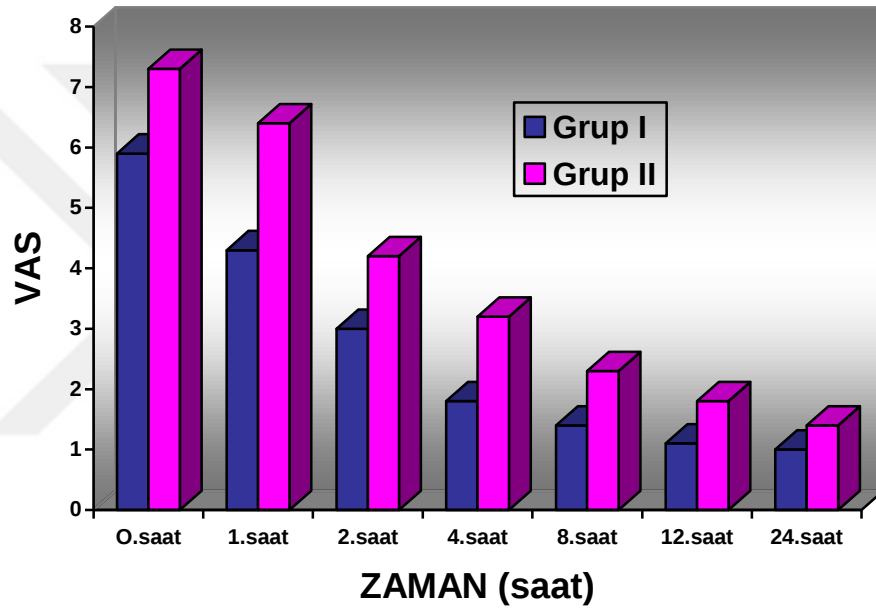
Tablo VIII. BIS 70 değerine ulaşma süresi, spontan solunum, ekstübasyon, spontan göz açma süreleri ve modifiye Aldrete skorları (Ortalama $\pm$ SD)

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	T	P
BIS 70 değerine ulaşma süresi (dk)	5.17 $\pm$ 2.4	4.97 $\pm$ 2	0.346	0.731
Spontan solunum (dk)	6.02 $\pm$ 2.8	5.39 $\pm$ 2.7	0.869	0.388
Ekstübasyon (dk)	6.21 $\pm$ 2.3	5.97 $\pm$ 2.5	0.379	0.706
Spontan göz açma (dk)	6.59 $\pm$ 2.9	6.30 $\pm$ 2.9	0.399	0.692

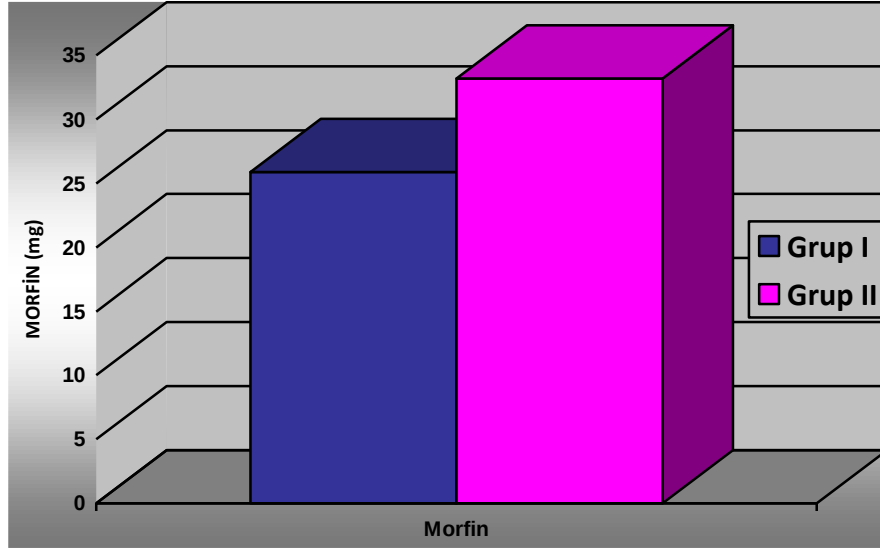
Modifiye Aldrete	8.16 ± 1.1	9.00 ± 1.2	2.741	0.008*
-------------------------	------------	------------	-------	--------

*p<0,005

Postoperatif dönemde OAB, KAH ve solunum sayısı değerleri her iki grupta benzer bulundu. VAS skorları ve total morfin tüketimi Grup I'de anlamlı olarak düştü. Gruplara göre VAS skorları Grafik VI'da, total morfin tüketimi Grafik VII'de gösterildi.



Grafik VI. VAS ağrı skorları dağılımı



Grafik VII. Morfin tüketimi

Postoperatif dönemde bulantı, kusma, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi yan etkiler açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi, re-entübasyon sadece Grup I'de görüldü ve anlamlı olarak farklı idi ($p=0,03$) (Tablo IX). İntraoperatif uygulanan atropin ve efedrin gereksinimi benzer bulundu (Tablo X).

Tablo IX. :Yan etki dağılımı(%)

N	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)
Bulantı/kusma	14 (% 46,6)	15 (% 50)
Kaşıntı	8 (% 26,6)	5 (% 16,6)
İdrar retansiyonu	8 (%26 6)	5 (% 16,6)
Bradikardi	8 (%26.6)	5 (% 16,6)
Hipotansiyon	15 (%50)	9 (% 30)
Re-entübasyon	4 (%13,3)*	0

* $p<0,05$

Tablo X. Ek ilaç kullanımı (Ortalama $\pm$ SD)

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	t	P
Atropin (mg)	0,08 ± 0,2	0,15 ± 0,26	1,113	0,270
Efedrin (mg)	3,6 ± 7,7	4,8 ± 5,9	0,649	0,516

Grup I'de preoperatif ve postoperatif ölçülen serum magnezyum seviyeleri arasında anlamlı fark bulunurken, Grup II'de herhangi bir farklılık gözlenmedi (Tablo XI). Hasta memnuniyeti her iki grupta benzerdi (Tablo XII).

Tablo XI. Serum Mg değerleri (Ortalama ± SD)

	Grup I(n=30)	Grup II(n=30)
Preoperatif Mg değerleri (mmol/ l)	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,2
Postoperatif Mg değerleri (mmol/ l)	3,2 ± 0,2*	1,9 ± 0,3

*p<0,05

Tablo XII. Hasta memnuniyeti (n)

(n)	Grup I(n=30)	Grup II(n=30)
Kötü	0	0
Orta	1 (%3.3)	2 (%6.6)
İyi	16 (% 53,3)	16 (%53.3)
Mükemmel	13 (%43.3)	12 (%40)

TARTIŞMA

Bu çalışmada, preoperatif dönemde başlayan ve operasyon sırasında devam eden magnezyum sülfat infüzyonunun, anestezi indüksiyonunda kullanılan propofol ve idamesinde kullanılan desfluran gereksinimini, postoperatif morfin tüketimi ve VAS skorlarını azalttığı, ancak derlenme süresini anlamlı olarak uzattığı bulundu.

Magnezyum, vücutta ikinci sıklıkta bulunan intrasellüler katyondur. Birçok iyon kanalının regülasyonu ve enzimatik reaksiyonda rol alır. Yapılan çalışmalarda genel anestezi sağladığı ve lokal anesteziklerin etkilerini arttırdığı rapor edilmiştir (80,81). Peck ve Meltzer, inguinal herni operasyonu uygulanan üç hastada magnezyum sülfat infüzyonu ile anestezi sağladıklarını bildirmişlerdir (82). Aldrete ve arkadaşları ise bu durumun progresif respiratuvar ve kardiyak depresyona bağlı uyku benzeri bir durum olduğunu ileri sürmüşlerdir (83). Magnezyumun anestezik etkinliğinin, santral sinir sisteminde NMDA reseptörlerini bloke etmesi, katekolamin salınımını azaltarak cerrahiye stres yanıtı baskılanması, veya motor sinir terminallerinde asetilkolin salınımını inhibe etmesi gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür (84).

Magnezyumun anestezik ilaç tüketimi üzerine etkilerini araştıran pek çok çalışma yayınlanmıştır (85,86,87,88,89). Bu çalışmaların çoğu total intravenöz anestezi ile yapılmış olup, inhalasyon anestezikleri ile ilgili araştırma sayısı azdır. Yapılan literatür taramasında magnezyumun indüksiyonda kullanılan propofol dozu üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda, magnezyum infüzyonu uygulanan grupta BIS 40 değerine ulaşmaya kadar gerekli olan propofol miktarı %18 daha az bulundu. Anestezi derinliğinin BIS monitörizasyonu ile takip edildiği bu çalışmada, BIS değerleri preoperatif magnezyum infüzyonu süresince de anlamlı olarak düşüktü.

Seyhan ve arkadaşları, 40 mg/kg magnezyum bolus dozunun intraoperatif propofol tüketimini %13,5 azalttığını, buna 10 mg/kg infüzyon eklenmesiyle ihtiyacın iki kat azaldığını göstermişlerdir (98).

İnfüzyon dozunun arttırılmasının tüketimi daha fazla etkilemediğini, fakat hemodinamik değişikliklere yol açtığını bildirmişlerdir. Özkaya ve arkadaşları ise 50 mg/kg bolus, 8 ve 15 mg/kg magnezyum infüzyonu kullandıkları çalışmalarında, kullanılan desfluran ve remifentanil miktarlarının, yüksek doz infüzyon uygulanan hastalarda belirgin olarak düşük olduğunu bulmuşlardır (86). İnhalasyon anestezikleri ve magnezyum uygulaması ile ilgili fazla araştırma olmamakla beraber sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, magnezyumun halotanın MAC değerini % 60 oranında azalttığı gösterilmiştir (90). Durmuş ve arkadaşları ise anestezi indüksiyonu öncesi verilen magnezyum sülfat infüzyonunun sevofluranın MAC değerini arttırdığı ve entübasyona kardiyovasküler yanıtı azalttığını bildirmişlerdir (89). MAC değerindeki artışın magnezyum infüzyonu sırasında oluşan yan etkilere bağlı olarak geliştiğini ileri sürmüşlerdir. Benzer dozlar kullanılarak yapılan başka çalışmalarda magnezyumun anestezik ilaç tüketimini azalttığı gösterilmiştir (1,2,88,89,90). Bizim çalışmamızda kullanılan dozlarda magnezyum sülfatın, intraoperatif desfluran tüketimini %22 oranında azalttığı bulundu. Grup I'de 46.7 ± 13.5 ml desfluran gereksinimi olurken, Grup II'de 59.9 ± 21 ml kullanıldı.

Bir kalsiyum kanal blokörü olan magnezyumun motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını inhibe ederek non depolarizan nöromusküler blokör ilaçların etkisini potansiyalize ettiği ve kas gevşetici tüketiminde azalma sağladığı gösterilmiştir (1,2,87,88,91,92,93). Literatürde farklı nedenlerle magnezyum kullanılan hastalarda rekürarizasyon olguları bildirilmiştir (94). Fawcett ve Stone, cerrahi sonrası derlenme odasında, atriyal fibrilasyon tedavisi için uygulanan magnezyum sülfata bağlı nöromusküler güçsüzlük gelişerek tekrar entübasyon gereken bir vaka tanımlamışlardır (94). Aynı çalışmacılar magnezyumun kullanılan dozda kas güçsüzlüğüne yol açmayacağını, ancak nöromusküler blokörleri potansiyalize edebileceği için bloğun geri dönmesinden sonra en az 30 dakika süreyle kullanımından kaçınmak gerektiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, nöromusküler blok derecesini izlemek için kas sinir monitörizasyonu uygulanmadı. Bu nedenle

magnezyumun kas gevşetici üzerine etkisi araştırılmadı. Ancak magnezyum grubunda 4 hasta, ekstübasyon sonrası kas gücünde azalma ve solunumun yüzeyelleşmesi nedeniyle yeniden entübe edilmiştir. Yeterli solunum sağlanıncaya kadar mekanik ventilasyon desteği verilen hastalar yaklaşık 30 dk sonra ekstübe edilmiş; tekrar solunum depresyonu gözlenmemiştir. Çalışmamızda kas sinir monitörizasyonu kullanmamakla beraber, bu durumun magnezyumun nöromusküler kavşak üzerine etkilerine bağlı olduğunu sonucuna vardık.

Operasyon odasından çıkarken yapılan modifiye Aldrete skorlaması Grup I'de daha düşük bulundu. Magnezyumun sedatif özelliklerine bağladığımız bu sonuç, yapılmış diğer çalışmalarla uyumludur (88).

Magnezyumun, periferik adrenerjik sinir uçları ve adrenal bezden katekolamin salınımını inhibe ettiği ve damar düz kaslarında kalsiyum antagonisti etki göstererek vazodilatasyon yaptığı bilinmektedir (95). Magnezyumun hemodinami üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır (95,96). Ryu ve arkadaşları total intravenöz anestezide magnezyum kullanmışlar. Ortalama arter basıncı ve kalp hızını magnezyum grubunda anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (97). Tramer ve arkadaşları ise gruplar arasında hemodinamik farklılık olmadığını bildirmişlerdir (98). Bizim çalışmamızda entübasyon ve cerrahi insizyona yanıt, ile intraoperatif hemodinamik parametreler benzerdi. Çalışmalar arasında bulunan bu farklı sonuçların kullanılan magnezyum, anestezik ilaç dozları ve metodolojideki değişikliklere bağlı olabileceği düşünüldü.

Magnezyum toksisitesi 2.5-5 mmol/L kan serum konsantrasyonunda iken başlamakta, kardiyak arrest ise 12.5 mmol/L düzeyinde görülmektedir (99,100). İntra ve ekstrasellüler magnezyum konsantrasyonunun, diğer vücut dokularındaki magnezyum seviyesini doğru olarak yansıtmaması nedeniyle birçok çalışmada kan magnezyum seviyeleri ölçülmemiştir (1,86, 88, 89). Magnezyum sülfatın kullanımı güvenli olarak bildirilmekle birlikte biz çalışmamızda magnezyum serum düzeylerini takip etmeyi uygun bulduk. Operasyon

sonrası serum magnezyum seviyeleri 1,5-2 kat artmasına rağmen toksik düzeylere ulaşılmamış ve herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Postoperatif ağrı tedavisi, derlenme ve perioperatif morbidite üzerinde önemli bir faktördür (100). Operasyon öncesi uygulanan çeşitli ilaç ve yöntemlerle cerrahiye otonomik ve somatik yanıtın baskılanarak postoperatif ağrının kontrol edilmesi preemptif analjezi kavramını gündeme getirmiştir. İntraoperatif dönemde verilen analjezik adjuvanların postoperatif ağrının şiddetini azaltabileceği ve opioid gereksiniminde azalma sağlayabileceği düşünülmektedir (101,). Anestezi sırasında serum magnezyum seviyesinin azalarak cerrahi sonrası 1-3 gün içerisinde normal değerlere döndüğü bildirilmiştir (87,100). Yapılan bir çalışmada, doğum sırasında kadınlarda veya miyokard enfarktüsü, pankreatit gibi hastalıklarda, ağrının şiddetiyle serum magnezyum düzeyleri arasında ters ilişki olduğunun gösterilmesi, hipomagnezeminin önlenmesinin ağrıda önemli olduğu düşüncesine yol açmıştır (103). Magnezyumun doğal ve fizyolojik bir kalsiyum antagonisti olması ve NMDA reseptörleri üzerine antagonist etkisi nedeniyle postoperatif ağrının önlenmesinde rol oynayabileceğinden söz edilmektedir.(101,102) NMDA reseptör kompleksi ve opioid antinosisepsiyonu arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, NMDA reseptör antagonistlerinin opioidlere karşı akut tolerans gelişimini azaltarak veya geciktirerek etkilerini potansiyalize ettikleri ileri sürülmüştür (107). Voltaj bağımlı NMDA reseptör blokajı yaptığı bilinen magnezyumun postoperatif opioid tüketimi üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır (103,104,105,106,107).

Bu konudaki ilk araştırmalardan biri olan çalışmalarında Tramer ve ark., alt abdominal bölge operasyonlarında perioperatif magnezyum uygulamasının, postoperatif dönemde daha az analjezik gereksinimi, daha iyi hasta konforu ve uyku kalitesi sağladığı ve herhangi bir yan etki gelişmediğini göstermişlerdir (98). Aynı çalışmada, magnezyum grubunda postoperatif morfin tüketiminin %30 azaldığını bildirmişlerdir. Seyhan ve ark. ise jinekolojik cerrahi uygulanan hastalarda bu oranı yaklaşık %40 olarak bulmuşlardır (88).

Remifentanil ve sevofuran ile dengeli anestezi uygulanan başka bir çalışmada VAS ağrı skorları ve opioid tüketiminin magnezyum uygulanan grupta daha düşük olduğu gösterilmiştir (106). Birçok araştırmacı benzer şekilde diz, uterus ve lomber cerrahi sonrasında postoperatif kullanılan fentanyl, morfin ve piritramid tüketimini daha az bulmuşlardır (88,97,101,104,105).

Biz çalışmamızda, adjuvan olarak anestezi idamesinde eklediğimiz magnezyum sülfatın, postoperatif morfin tüketimini %21 oranında azalttığını gösterdik. Magnezyum uygulanan grupta VAS ağrı skorları tüm ölçüm zamanlarında daha düşüktü.

Çalışmalar magnezyum infüzyonu sırasında gelişen ateş basma hissi belirtmektedir (52). Bu etki genellikle hızlı infüzyon uygulandığında görülmektedir. Biz sadece magnezyum grubunda dört hastada ateş basma hissi gözlemledik. Yan etki profili her iki grupta benzerdi. Tramer ve ark.(98) magnezyumun opioid tüketimini azaltarak bulantı-kusma insidansını azalttığını ileri sürmelerine rağmen birçok araştırmacı magnezyumun bir avantaj sağlamadığını göstermiştir (88,104,). Bizim çalışmamızda morfin tüketimi azalmasına rağmen bulantı-kusma açısından anlamlı fark yoktu. Her iki grupta da yeterli hasta memnuniyeti sağlandı.

Bu çalışmada, intraoperatif dönemde kullanılan magnezyum sulfat infüzyonunun, indüksiyonda kullanılan propofol miktarını, desfluran tüketimini ve postoperatif morfin gereksinimini azalttığı gördük. Ancak aldrete skorlamasını düşürerek derlenme süresini geciktirdiği sonucuna vardık.

Sonuç olarak; magnezyum sulfat kullanımının introperatif ve postoperatif ilaç tüketimini azaltıcı yararlarına rağmen, erken dönem sderlenmeyi geciktirmesi ve re-entübasyon gereksinimini anlamlı olarak artırmasından dolayı dikkatli post-operatif takibin yapılabileceği kliniklerde kullanımının uygun olacağını düşündük.

ÖZET

AMAÇ; Çalışmamızda, desfluran ve remifentanil ile uygulanan dengeli anestezide magnezyum sülfat kullanımının indüksiyonda kullanılan propofol,intraoperatif desfluran tüketimi, derlenme ve postoperatif analjezi üzerine etkileri araştırıldı.

YÖNTEM VE GEREÇ; ASA I-II risk grubu, 20–70 yaş arası, laparoskopik kolesistektomi planlanan 60 hasta çalışmaya alındı. Rutin moniterizasyona ek olarak anestezi derinliğini belirlemek için Bispectral indeks (BIS) monitörizasyonu yapıldı.

Anestezi indüksiyonu öncesi Grup I'e 100 ml salin içerisinde 40 mg/kg %15'lik MgSO₄, Grup II'ye 100 ml salin infüzyonu 15 dk süreyle uygulandı. Grup I'e indüksiyondan sonra 10 mcg/kg/saat MgSO₄ infüzyonu başlandı. İnfüzyon öncesi ve infüzyonun kesilmesinden 10 dk sonra serum magnezyum düzeyi ölçümü için hastalardan kan örneği alındı.

Anestezi indüksiyonu her iki grupta BIS 40 oluncaya kadar 1 mg/sn hızında propofol infüzyonu ve 1 mcg/kg remifentanil ile sağlandı. Anestezi indüksiyonu sonrası 0.25 mcg/kg/dk hızında remifentanil infüzyonu başlandı. Entübasyondan 10 dk sonra infüzyon hızı 0.125 mcg/kg/dk'ya azaltıldı. Anestezi idamesi %3-6 desfluran, %40 O₂/hava karışımı ve remifentanil infüzyonu ile sağlandı.

Anestezi süresince BIS değeri 40-60 arasında olacak şekilde desfluran doz titrasyonu yapıldı. BIS 40-60 arasındayken; ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) bazal değerlerin %20 üzerine çıktığında remifentanil doz ayarlaması yapıldı.

Cerrahinin bitiminde tüm ilaçlar sonlandırılarak tüketilen miktarlar kaydedildi. İnfüzyonların sonlandırılmasından BIS 70 olana kadar geçen süre, spontan soluma, göz açma ve ekstübasyon zamanı kaydedildi. BIS ≥70 iken hastalar ekstübe edildi. Postoperatif derlenme Aldrete skorlaması ile yapıldı.

Operasyon sonrası tüm hastalara 1 mg/ml morfin içeren hasta kontrollü iv analjezi cihazı (HKA) bağlandı. Cihaz 5 mg yükleme, 1 mg

bolus ve 10 dk kilitli kalma süresi olacak şekilde programlandı. Postoperatif 0, 1, 2, 4, 6, 12 ve 24.saatlerde VAS skoru, hasta memnuniyeti, idrar retansiyonu, bulantı-kusma ve kaşıntı gibi yan etkiler kaydedildi

BULGULAR; Anestezi indüksiyonu öncesi, çalışma ilaçlarının infüzyonu süresince OAB ve KAH gruplar arasında farklılık göstermezken, BIS değerleri Grup I'de anlamlı olarak düşük bulundu.

Anestezi indüksiyonunda kullanılan propofol miktarı Grup I'de anlamlı olarak daha az bulundu ($p=0.016$). Operasyon süresince kullanılan desfluran miktarı da Grup I'de daha düşüktü. ($p=0.005$).

Anestezinin sonlandırılmasıyla BIS değerinin 70 olma süresi, spontan solunum, spontan göz açma ve ekstübasyon süreleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Operasyon odasından çıkarken yapılan modifiye Aldrete skorlaması ise Grup I'de anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.008$)

Postoperatif dönemde OAB, KAH ve solunum sayısı değerleri her iki grupta benzer bulundu. VAS skorları ve total morfin tüketimi Grup I'de anlamlı olarak düşüktü.

Postoperatif dönemde bulantı, kusma, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi yan etkiler açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi. Re-entübasyon Grup I 'de 4 hastada görüldü ve anlamlı olarak farklılık mevcuttu ($p=0,03$).

Grup I'de preoperatif ve postoperatif ölçülen serum magnezyum seviyeleri arasında anlamlı fark bulunurken, Grup II'de herhangi bir farklılık gözlenmedi. Hasta memnuniyeti her iki grupta benzerdi

SONUÇ; Bu çalışmada, intraoperatif dönemde kullanılan magnezyum sulfat infüzyonunun, indüksiyonda kullanılan propofol miktarını, desfluran tüketimini ve postoperatif morfin gereksinimini azalttığı gördük. Ancak aldrete skorlamasını düşürerek derlenme süresini geciktirdiği sonucuna vardık.

Sonuç olarak; magnezyum sulfat kullanımının introperatif ve posoperatif ilaç tüketimini azaltıcı yaralarına rağmen hem derlenmeyi

geciktirmesi hemde re-entübasyon riskini anlamlı olarak artırmasından dolayı tercih edilemeyeceğini düşündük.



KAYNAKLAR

1. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. Br J Anaesth 2002;89:594-8.
2. Choi JC, Yoon KB, Um DJ, Kim C, Kim JS, Lee SG. Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol-N2O anesthesia. Anesthesiology 2002; 97: 1137-41.
3. Kara H, Şahin N, Ulasan V, Aydoğdu T. Magnesium infusion reduces perioperative pain. Eur J Anaesthesiol 2002;19: 52-6.
4. Pinard AM, Donati F, Martineau R, Denault AY, Taillefer J, Carrier M. Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. Can J Anesth 2003;50:2:172-8.
5. Miller RD. Anesthesia Fourth Edition. Churchill Livingstone Inc, USA 1994; Volume I: 67- 185
6. Morgan GE, Mikhail MS.. Klinik Anesteziyoloji İnhalasyon anesteziikleri. 4. baskı, 2008;155–179.
7. Stoelting RK. One of the best discussions of the clinical pharmacology of volatile anesthetic agents. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 2.ed. Lippincott 1991;757-776
8. Üstün FE, Sarıhan B. Anesteziyolojide İlaçlar. Otak For Ofset, Samsun 1996; 34-49
9. Kayhan Z. Klinik Anestezi Genel Anestezi 3. Baskı 2004: 65-125, 590-654.
10. Eger EI. Desflurane, an overview of its properties critical drug appraisal. Anesthesiology 1993; 20: 87-92.
11. Johnston RV, Andrews JJ, Deyo DJ, Trahan LA, Savrick MD, Grady JJ, Prough DS. The effects of carrier gas composition on the performance of the Tec 6 desflurane vaporizer. Anesth Analg 1994; 79: 548-552.
12. Eger E, Weiskopf RB. The pharmacology inhaled anesthetics. J Clin Anesth 2003;17(2):152.

13. Patel SS, Goa KL. Desfluran a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs* 1995 Oct;50(4):742-67
14. Keeffe NJ, Healy TEJ. The role of new anesthetic agents. *Pharmacology & Therapeutics* 1999; 84: 233-248
15. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalation Anesthetics: Desflurane and Sevoflurane. *J Clin Anesth* 1995; 564-577
16. Altunkaya H, Yapakçı O, Ayoğlu H. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006 2(6):16–24.
17. Yıldırım A, Göksu H, Toprak GÇ, Kılıç R, Yaşar MA. İzofluran, desfluran, sevofluran ile uygulanan düşük akımlı anestezinin, anestezi kalitesi ve güvenilirliğinin karşılaştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2006; 11(3): 170-174.
18. Eger EI. Desflurane, an overview of its properties critical drug appraisal. *Anesthesiology* 1993; 20: 87-92.
19. Eger EI.II:New inhaled Anesthetics,*Anesthesiology* 1994; 80:906-922
20. Keeffe NJ, Healy TEJ. The role of new anesthetic agents. *Pharmacology & Therapeutics* 1999; 84: 233-248.
21. Naguib K, Osman H, Shams A. The safety and efficacy of desflurane. *M E J Anesth* 1997; 14(1):33-44.
22. Thomas JE, Arain SR. Renal responses to low-flow desflurane, sevoflurane and propofol in patients. *Anesthesiology* 2000;93: 1401-1406.
23. Reeves JG, Glass PS, Lubarsky D. Intravenous Nonopioid Anesthetics. Miller RD, *Anesthesia*, 6th edition, New York, Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 317-326.
24. Marik PE. Propofol: Therapeutic indications and side-effects. *Current Pharmaceutical Desing* 2004; 10: 3639-3649.
25. Morgan GE Jr. Nonvolatil anesthetics. *Clinical Anesthesiology*. Mc Graw Hill Companies 2002;151
26. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics In: Miller RD, *Anesthesia*, 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000;228-72.

27. Kayhan Z. Klinik Anestezi İntravenöz Anestezi 3.Baskı: 2004:97-99.
28. Rushman GB. Intravenous anaesthesia. Lee's Synopsis of Anaesthesia. Butterworth Heinemann 1999;174
29. Dikmen Menten S, Unsal D, Baran O, Argun G, Ertunc FN. Effect of sedation with midazolam or propofol on patient's comfort during cancer chemotherapy infusion: a prospective, randomized, double-blind study in breast cancer patients. J Chemother 2005 Jun;17(3):327-33
30. Brown R H, Greenberg R S, Wagner E M . Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction effects of preservative. Anesthesiology 2001; 94: 851–855.
31. Cullen P M, Turtle M, Prys-Roberts C, Way W L, Dyeane J Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. Anesth Analg 1987; 66: 1115-1120.
32. Borgeat A, Wilder-Smith O H G, Saiah M, Kaplan R. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. Anesth Analg 1992;74: 539-541.
33. Picard P, Tramer M R Prevention of pain on injection with propofol: A Quantitative systematic review. Anesth Analg 2000; 90: 963–969.
34. Iyilikci L, Balkan B, Gökel E, Günerli A. The effects of alfentanil or remifentanil pretreatment on propofol injection pain. J Clinl Anesth 2004;16: 499-502.
35. Buerkle H, Yaksh TL. Comparison of the spinal actions of the μ opioid remifentanil with alfentanil in the rat. Anesthesiology 1996;84: 926-35
36. Glass P S, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). Anesth Analg 1993;77: 1031-40.
37. Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Pharmacokinetics pharmacodynamic evaluation of remifentanil GI90291 and alfentanil in dogs. J Pharmacol Exp Ther 1997;281:226-32.

38. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanil in healthy adult volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-92.
39. Davis PJ, Stiller RL, Wilson AS, McGowan FX, Egan TD, Muir KT. In vitro metabolism of remifentanil: the effects of pseudocholinesterase deficiency. *Anesth Analg* 2002 Nov;95(5):1305-1307.
40. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996; 84: 821-33.
41. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, Conahan TJ, Maurer W, Angel JJ, Kallar SK, Skinner EP, Jamerson BD. Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The Remifentanil/Alfentanil Outpatient TIVA Group. *Anesth Analg* 1997;84: 515-21
42. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998; 88: 1467-1474.
43. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, Jamerson BD. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 348-353.
44. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 Oct;263(1):84-91
45. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil. *J pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 34-9.

46. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC Jr, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic effects of remifentanyl. *Anesth Analg* 1995; 80: 990-3.
47. Peter S.A. Glass, MB, ChB, FFA (SA). Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Anest-Analg* 1999; 89: 7-14
48. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83: 302-20.
49. Dube L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anesth* 2003; 50(7): 732-46.
50. James MFM. Clinical use of Magnesium infusions in anesthesia. *Anesth. Analg* 1992; 74: 129-36.
51. Baraka A, Yazigi A. Neuromuscular interaction of magnesium with succinylcholine-vecuronium sequence in the eclamptic parturient. *Anesthesiology* 1987; 67: 806-8.
52. Kayaalp O.S., Tıbbi Farmakoloji, Antiaritmik ilaçlar, magnezyum sülfat. 10. Baskı 2002; 517-8
53. McLean R.M. Magnesium and its therapeutic uses: a review, *The Am J Med*; 96(1): 63-76, 1994.
54. Şavlı S, Adalığ B, Özalp G, Tuncel G, Kadioğulları N. Bispektral indeks monitörizasyonunun sevofluran tüketimi ve derlenme üzerine etkisi. *Anestezi Dergisi* 2005; 13(2) 96-100.
55. Özcan B. Anestezi derinliğinin monitörizasyonu. TARD XXXVII. Ulusal ve II. Uluslar arası Kongresi Özet Kitabı. S;48-52. Antalya 2003.
56. Dershwitz M. Should we measure depth of anesthesia? *Seminars in Anesthesia* 2001;20:246-56.
57. Black S, Mahla ME, Cucchiara RF. Neurologic Monitoring In: Miller RD, *Anesthesia*, 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000;1324-50.
58. Stanski DR. Monitoring depth anesthesia. In: Miller RD 5th ed. *Anesthesia Churchill Livingstone Inc*, New York, 2000: 1087–116.

59. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Reaad M, Joshizumi JL. Tramadol; pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anesthesia*, 1992; 47: 291–96.
60. Shimizu T, Abe K, Kinouchi K, Yoshiya I. Arterial oxygenation during one lung ventilation. *Can J Anaesth*. 1997; 44(11): 1162–6.
61. Marais ML, Maher MV, Wether B. Reduced demand on recovery room resources with propofol compared to thiopental isoflurane. *Anaesthesiology* 1989;16: 28–40.
62. Johansen JW. Update on Bispectral Index monitoring *Clinical Anaesthesiology* 2006;20: 81–99.
63. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998;89(3):671–7.
64. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;78:445–453.
65. Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. N₂O prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth Analg* 2000;91:130-135.
66. Ghoneim MM. Nitrous oxide effects on EEG and awareness. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 2001;15:407
67. Suzuki M, Edmonds HL Jr, Tsueda K, Malkani AL, Roberts CS. Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation. *J Clin Monit Comput* 1998;14(5):373.
68. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genahr A, Moshirzadeh M, Sidiropoulos A, Konertz W, Kox WJ, Spies CD. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002;30(5):1007–14.
69. Deogaonkar A, Gupta R, DeGeorgia M, Sabharwal V, Gopakumaran B, Schubert A, Provencio JJ. Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. *Crit Care Med* 2004;32(12):2403–6.

70. Haug E, Miner J, Dannehy M, Seigel T, Biros M. Bispectral electroencephalographic analysis of head-injured patients in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2004;11(4):349–52.
71. Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline Bispectral index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesth Analg* 2003; 96: 1380–1385.
72. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesth Clin N Am* 1998; 2: 89–107.
73. Kehlet H, Holte K. Effects of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87(1):62-72.
74. Kayhan Z. Post-op ağrı kontrolü Klinik Anestezi 3. baskı. 2004 :643-649
75. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2.baskı. 2003: 43-62.
76. Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth* 2001;13:524-39.
77. Kehlet H. Balanced analgesia: a prerequisite for optimal recovery. *Br J Surg* 1998; 85: 3-4.
78. Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced analgesia. *Drugs* 1999; 58(5):793-7.
79. Özyalçın NS. Akut Ağrı, Ankara 2005:111-20.
80. Meltzer SJ, Auer J. Physiological and pharmacological studies on magnesium salts. II Narcotizing effects of magnesium salts upon nerve fibers *Am J Physiol* 1906; 16: 233-8
81. Coutinho EM. Calcium, magnesium and local anaesthesia. *J Gen Physiol* 1966; 49: 845- 6
82. Peck CH, Meltzer SJ. Anaesthesia in human beings by intravenous injection of magnesium sulphate. *JAMA* 1916; 67: 1131-1133
83. Aldrete AJ, Barnes DR, Aikawa K. Does magnesium produce anaesthesia? Evaluation of its effects on the cardiovascular and neurologic systems. *Anaesth Analg* 1968; 47: 428- 433
84. Gan TJ, Glass PS, Windsor A et al. and the BIS Utility Study Group. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anaesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-15

85. Oğuzhan N, Günday I, Turan A. Effect of magnesium sulfate sevoflurane consumption, hemodynamics and perioperative opioid consumption in lumbar disk surgery. *J Opioid Manag* 2008;4: 105-10.
86. Levaux C, Bonhomme V, Dewandre PY, Brichant JF, Hans P. Effect of intraoperative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery. *Anaesthesia* 2003;58: 131-35.
87. 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, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesth* 2001; 18(11):723-9.
88. 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):247-52.
89. Durmuş M, But A.K., Erdem T.B., Özpolat Z., Ersoy M.O. The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses. *Eur J Anaesth* 2006; 23: 54-9.
90. Thompson SW, Moscicki JC, Difazio CA. The anesthetic contribution of magnesium sulphate and ritodrine hydrochloride in rats. *Anesth and Analg* 1988; 20: 1273-5
91. Elsharnouby NM, Elsharnouby MM. Magnesium sulphate as a technique of hypotensive anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006;96(6):727-31.
92. Gupta K. Vobra V. Sood J. The role of magnesium as an adjuvant during general anaesthesia. *Anaesthesia* 2006; 61: 1058-63.
93. Kussmann B, Shorten G, Uppington J, et al. Administration of magnesium sulphate before rocuronium effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1997; 79: 122-24
94. Fawcett WJ, Stone JP. Recurarization in the recovery room following the use of magnesium sulphate. *Br J Anaesth* 2003; 91(3): 435-8.

95. James MFM. Clinical use of Magnesium infusions in anesthesia. *Anesth. Analg* 1992; 74: 129-36.
96. Turlapaty PDMV, Altura BM. Magnesium deficiency produces spasm of coronary arteries: relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science* 1980; 208: 198-200.
97. Ryu HJ, Kang MH, Park KS, Do SH. Effects of magnesium sulphate on intraoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008; 3: 397-403.
98. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulphate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 340-47
99. Wacker WEC, Parisi A.F. Magnesium metabolism. *N.Engl.J Med* 1968 ; 14:187-91
100. Sirvinskas E, Rokas L. Use of magnesium sulphate in anesthesiology. *Medicina* 2002; 38: 147-50.
101. Koining H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra-and postoperative analgesic requirements. *Anest Analg* 1998; 87: 206-10.
102. Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiological. calcium blocker. *Am Heart J* 1984; 108: 188-93
103. Weissberg N, Schwartz G, Shemesh O. Serum and intracellular electrolytes in patients with or without pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 739-746
104. Günüşen İ, Karaman S, Fırat V, Uyar M. Total abdominal Histerectomi operasyonlarında preemtif MgSO₄ ile remifentanilin hemodinami ve postoperatif ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Dergisi* 2005;33: 298-306
105. Joris J, Kaba A, Lamy M. Transition between anesthesia and postoperative analgesia: relevance of intra-operative administration of analgesics. *Acta Anaesth Belg* 2001;52:271-9.
106. Kaya S, Kararmaz A, Gedik R, Turhanoglu S. Magnesium sulfate reduces postoperative morphine requirement after remifentanyl-based anesthesia. *Med Sci Monit* 2009;15(2):PI5-9

107. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al: Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103(1):147-55

