



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**GENEL ANESTEZİ ALTINDA SEZERYAN AMELİYATI
GEÇİRECEK HASTALARDA SEVOFLURAN VE DESFLURAN
ANESTEZİKLERİNE MAGNEZYUM İNFÜZYONUNUN
EKLENMESİNİN FARKINDALIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Başak UĞURLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Ankara
2011**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**GENEL ANESTEZİ ALTINDA SEZERYAN AMELİYATI
GEÇİRECEK HASTALARDA SEVOFLURAN VE DESFLURAN
ANESTEZİKLERİNE MAGNEZYUM İNFÜZYONUNUN
EKLENMESİNİN FARKINDALIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Başak UĞURLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nalan ÇELEBİ**

**Ankara
2011**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince sağladığı sonsuz olanaklar ile sınırsız çalışma ve araştırma yapma fırsatı sunan, her türlü zor koşulda yardımlarını esirgemeyen, bizlere sağladığı anlayış ve huzur içinde çalışma şartlarıyla tüm sorunlarımızı çözümleyen çok değerli hocam Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ülkü Aypar'a, asistanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim, anlayış ve güler yüzünü benden hiç esirgemeyen değerli Anabilim Dalı hocalarıma,

Tüm asistanlığım süresince eğitimime ve tezimin tüm aşamalarına büyük özveri ve sabırla katkıda bulunan ilgisini, anlayışını, hoşgörüsünü ve tecrübelerini benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nalan Çelebi'ye,

Tezimin gerçekleştirilmesi sırasındaki desteklerinden, sabırlarından ve her koşulda bana gösterdikleri hoşgörüden dolayı sayın Doç. Dr. Gülsün Pamuk'a ve Uzm. Dr. Banu Ayhan'a,

Tezimin yapım aşamasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın tüm olanaklarını sunan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hakan Yaralı'ya, sabrını ve yardımlarını asla esirgemeyen Prof. Dr. Sinan Beksaç'a ve tüm diğer değerli öğretim görevlilerine, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta Dr. Selen Doğan olmak üzere tüm araştırma görevlilerine, tüm hemşirelere ve oda teknisyenlerine,

Tezim süresince bana sağladıkları kolaylık, gösterdikleri özveri ve asla solmayan gülen yüzleri için anestezi teknikerleri Dilek Erdoğan'a ve Dilek Başoğlu'na,

Asistanlığım boyunca beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, en zor anlarımda hep yanımda olan, destek ve sevgilerini asla esirgemeyen sevgili çalışma arkadaşlarıma, çok değerli ameliyathane personeline,

Hayatımdaki pek çok alanda ve tüm asistanlık eğitimim boyunca birlikte mücadele etmekten mutluluk duyduğum ve bundan sonra da duyacağım sevgili arkadaşım Dr. Melike Korkmaz'a,

Hayatımın her aşamasında sevgisi ve bilgeliğiyle tüm kararlarımı destekleyip bana yol gösteren ve fedakarlıkla hep yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

UĞURLU B. Genel Anestezi Altında Sezeryan Ameliyatı Geçirecek Hastalarda Sevofluran Ve Desfluran Anesteziklerine Magnezyum İnfüzyonunun Eklenmesinin Farkındalık Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.

Anestezi altında “farkındalık” terimi literatürde, genel anestezi altında beyin bir uyarandan uyandırılması ve gelecekte geri çağrılmak üzere hafızada saklanması şeklinde kullanılmaktadır. Genel anestezi altında farkındalık deneyiminden hemen sonra şikayetler ortaya çıkabildiği gibi, farkındalık yaşadığı bilinen hastalarla yıllar sonra yapılan görüşmelerde, şikayetlerin çok uzun zaman sonra dahi ortaya çıkabileceği gösterilmiştir.

Magnezyum, birçok fonksiyonda rol oynayan intrasellüler bir katyondur. Trakeal entübasyona bağlı katekolamin salınımını azaltması, non-depolarizan nöromusküler blokörlerin etkisini potansiyelize etmesi, perioperatif dönemde kullanıldığında anestezik ihtiyacını azaltması gibi nedenlerle son yıllarda anesteziye sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’nda genel anestezi altında sezeryan ameliyatına alınan hastalarda, sevofluran ve desfluran anesteziklerine intravenöz magnezyum sülfat infüzyonu eklenmesinin anestezi altında farkındalık üzerine olumlu etkisinin olabileceğini göstermeyi amaçladık. Hastane etik kurul onayı ve hasta onamları alındıktan sonra çalışmaya ASA I-II grubu, 17- 41 yaş arası 100 hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak dört gruba ayrıldı. Birinci grupta induksiyon sonrası idamede sevofluran, ikinci grupta ise desfluran kullanıldı. Üçüncü grupta induksiyonla birlikte magnezyum infüzyonu başlandı ve idamede sevofluran kullanıldı. Dördüncü gruptaysa induksiyonla birlikte magnezyum sülfat infüzyonu başlandı ve idamede desfluran kullanıldı. İndüksiyon sonrası tüm hastalara kulaklık yardımıyla bir hikaye

dinletildi. Tüm hastalarda 5 dakikada bir BİS, ortalama arter basıncı, nabız, TOF ve MAK değerleri ile intraoperatif analjezik ihtiyacı kaydedildi. Operasyon sonrası VAS değerleri sorgulandı. Tüm hastalarla ameliyat sonrası 4 kez intraoperatif farkındalık açısından görüşmeler yapıldı. BİS değerleri, magnezyum verilen gruplarda indüksiyondan itibaren tüm vaka boyunca daha düşük seyretti. MAK değerleri, indüksiyon sonrası 10. dakikada tüm gruplarda benzerlik gösterirken diğer tüm zaman noktalarında magnezyum kullanılan gruplarda daha düşük seyretti. Magnezyumun ortalama arteriyal basınç ve nabız değerleri üzerine herhangi bir etkisine rastlanmadı. TOF değerleri magnezyum kullanılan gruplarda vaka boyunca düşük seyretti. İndüksiyon sonrası 5. dakikada sevofluran grubunda TOF değerleri desfluran grubuna göre daha yüksek seyrettiği halde ilerleyen dakikalarda bu fark ortadan kalktı. İnteroperatif ek analjezik ihtiyacı en fazla sevofluran grubunda, en azsa desfluran + magnezyum grubunda oldu ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. VAS değerleri, özellikle operasyon sonrası 24. saatte magnezyum kullanılan gruplarda daha düşük seyretti ancak bu fark da istatistiksel olarak anlam taşımıyordu. Hiçbir hastada intraoperatif farkındalığa rastlanmadı.

Bu çalışma sonucunda, genel anesteziye iv magnezyum infüzyonu eklenmesinin anestezi altında farkındalık üzerine herhangi bir etkisine rastlanmamıştır. Magnezyum infüzyonu yapılan gruplarda BİS değerlerinin düşük seyretmesi, magnezyumun intraoperatif anestezi ajan ihtiyacını azaltabileceğini düşündürmektedir.

ABSTRACT

UĞURLU B. The Comparision of The Effects of Magnesium Infusion on Awareness when added to Sevoflurane and Desflurane Anesthetics for Patients Undergoing Cesarean Section With General Anesthesia. Hacettepe University Faculty of Medicine. Thesis in Anesthesiology and Reanimation, Ankara, 2011.

In the literature, the term “awareness” during anesthesia is used to imply that during a period of general anesthesia, the brain is aroused by a stimuli and stored in memory for future recall. Although the complaints can start just after the experience of awareness, the interviews with the patients known to have awareness have shown that the complaints can start after long years.

Magnesium is an important intracellular cation which has many functions in the body. In the last few years, it frequently started to be used in anesthesia for reasons such as decreasing catecholamin secretion due to tracheal intubation, potentializing effects of *non*-depolarizing neuromuscular blocking agents, decreasing anesthetic agent requirement perioperatively.

In this study, we aimed to show that when added to sevoflurane and desflurane anesthetics, intravenous magnesium infusion can have positive effects on awareness for the patients undergoing cesarean section with general anesthesia. After receiving hospital ethic committee and patients’ approvals, 100 patients with ASA I-II groups and aged between 17-41 years were included in the study. The patients were divided into four groups randomly. In the first group after the induction sevoflurane was used and in the second group desflurane was used for the maintenance of anesthesia. In the third group, magnesium infusion was started with the induction and sevoflurane was used for the maintenance of anesthesia. In the fourth group, magnesium infusion was started with the induction and desflurane was used for the maintenance of anesthesia. After the induction, with the help of an earphone, a story was listened to all of the patients. In all the groups; BIS, mean arterial blood pressures, heart rates, TOF and MAC values and intraoperative

additional dose requirements were recorded at every 5 minute periods. After the operations, VAS volues were asked. Four interviews were done with patients to source awareness under general anesthesia. BIS volues were found to be lower in groups with magnesium infusion from the induction to the end of the anesthesia. MAC volues were similar at the 10. minute after induction. At all of the other time points, they were lower in groups with magnesium infusion. Magnesium was found to have no effect on mean arterial blood pressures and herat rates. TOF volues were lower in groups with magnesium infusion from the induction to the end of the anesthesia. 5 minutes after induction of anesthesia, TOF volues in sevoflurane group were higher in desflurane group, but then this difference disappaered. Intraoperative additive dose requirements were higher in the sevoflurane group and lower in desflurane with magnesium group, but this numerical difference was not significantly important. VAS volues were lower in groups with magnesium, especially at the 24. hour after the operations, but this difference was not significantly important, either. None of the patients had awareness under general anesthesia.

In this study, no effect of magnesium infusion was seen on awareness under general anesthesia. But due to the lower BIS volues in groups with magnesium, it is thought that the magnesium infusion may be able to decrease the anesthetic agent requiremets.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GENEL ANESTEZİNİN TANIMI VE TARİHÇESİ.....	3
2.2. İNHALASYON ANESTEZİSİ	4
2.2.1. Sevofluran.....	5
2.2.2. Desfluran.....	9
2.3. MAGNEZYUM.....	12
2.3.1. Magnezyumun Sistemler Üzerindeki Etkileri.....	13
2.3.2. Magnezyumun Anestezide Kullanımı	15
2.4. ANESTEZİ DERİNLİĞİ.....	17
2.4.1. Anestezi Derinliğinin Monitörizasyonu.....	18
2.4.2. Bispektral İndeks (BİS)	20
2.5. ANESTEZİ ALTINDA FARKINDA OLMA VE UYANIKLIK.....	22
2.5.1. Farkındalığın Tipleri	23
2.5.2. Anestezi Altında Farkındalığın Olumsuz Etkileri	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

MAK	: Minimal Alveolar Konsantrasyon
BİS	: Bispektral İndeks
gr	: Gram
mmHg	: Milimetre-civa
°C	: Santigrad Derece
CO ₂	: Karbondiyoksit
PaCO ₂	: Parsiyel Karbondiyoksit Basıncı
mg	: Miligram
mcg	: Mikrogran
NMDA	: N-methyl-D-aspatate
mmol	: Milimol
L	: Litre
EEG	: Elektroensefalografi
i.v	: İntravenöz
TOF	: Train-of-four
kg	: Kilogram
dk	: Dakika
PTSB	: Post Travmatik Stres Bozukluğu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sevofluranın Kimyasal Formülü	6
Şekil 2. Desfluranın Kimyasal Formülü	10
Şekil 3. Vizüel Analog Skala.....	29

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	BIS indeksi, birlikte görülen klinik durum, EEG bulgusu ve hipnoz derecesi	21
Tablo 4.1.	Hasta karakteristikleri ve intraoperatif süreler	31
Tablo 4.2.	Hastaların gruplara göre ek hastalık dağılımları	31
Tablo 4.3.	Belirlenmiş zamanlarda BIS değeri için tanımlayıcı istatistikler	32
Tablo 4.4.	Belirlenmiş zamanlarda OAB değerleri için tanımlayıcı istatistikler	36
Tablo 4.5.	Belirlenmiş zamanlarda nabız değerleri için tanımlayıcı istatistikler	37
Tablo 4.6.	Belirlenmiş zamanlarda MAK değerleri için tanımlayıcı istatistikler	38
Tablo 4.7.	Belirlenmiş zamanlarda TOF değerleri için tanımlayıcı istatistikler	43
Tablo 4.8.	Belirlenmiş zamanlarda VAS değerleri için tanımlayıcı istatistikler	48
Tablo 4.9.	Gruplara göre intraoperatif komplikasyon gelişiminin dağılımı	49
Tablo 4.10.	Gruplara göre intraoperatif ek analjezik ihtiyacı dağılımı	49

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1.	İndüksiyon Sonrası 5. Dakikada Gruplar Arası BİS Değeri Dağılımı	33
Grafik 4.2.	Operasyonların Orta Noktasındaki BİS Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı.....	34
Grafik 4.3.	Operasyon Sonu BİS Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı	35
Grafik 4.4.	Farklı Zamanlarda Ölçülen BİS Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı	35
Grafik 4.5.	İndüksiyon Sonrası 5. Dakikada Gruplar Arası MAK Değeri Dağılımı	39
Grafik 4.6.	İndüksiyon Sonrası 10. Dakikada Gruplar Arası MAK Değeri Dağılımı	40
Grafik 4.7.	Operasyonların Orta Noktasındaki MAK Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı	40
Grafik 4.8.	Operasyon Sonu MAK Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı	41
Grafik 4.9.	Farklı zamanlarda ölçülen MAK değerlerinin gruplara göre dağılımı	42
Grafik 4.10.	İndüksiyon Sonrası 5. Dakikada Gruplar Arası TOF Değeri Dağılımı	44
Grafik 4.11.	İndüksiyon Sonrası 10. Dakikada Gruplar Arası TOF Değeri Dağılımı	45
Grafik 4.12.	Operasyonların Orta Noktasındaki TOF Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı.....	46
Grafik 4.13.	Operasyon Sonu TOF Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı.....	47

1. GİRİŞ

Anestezi altında “farkındalık” terimi literatürde, genel anestezi altında beynin bir uyarandan uyandırılması ve gelecekte geri çağrılmak üzere hafızada saklanması şeklinde kullanılmaktadır [1]. Genel anestezi altında farkındalık tüm vakaların %0.1 ile %0.2’sinde görülen, nadir ancak çok iyi tanımlanmış, istenmeyen bir durumdur [1, 2].

Ameliyat sonrası dönemde, farkındalık yaşamış hastaların bazılarında uzun dönemde belirgin bir şikayet yokmuş gibi görünürken [3], bazılarında ise kabuslar, gün içi anksiyete durumu, tekrar hatırlama ve en kötüsü post travmatik stres bozukluğuyla ilişkili çok ciddi bulguları içeren psikolojik sekeller görülebilmektedir [3,4].

Genel anestezi altında farkındalık deneyiminden hemen sonra şikayetler ortaya çıkabildiği gibi, farkındalık yaşadığı bilinen hastalarla yıllar sonra yapılan görüşmelerde, şikayetlerin çok uzun zaman sonra dahi ortaya çıkabileceği gösterilmiştir [5].

Son 20 yıl içerisinde sezeryan ameliyatları için rejyonel anestezi tercihi hızla artmıştır. Ancak acil durumlarda veya rejyonel anestezi için bir kontraendikasyon bulunması durumunda genel anestezi uygulanabilmektedir [6]. Hastanın genel anestezi ve rejyonel anestezi hakkında bilgilendirilmesinden sonra rejyonel anesteziyi tercih etmemesi de rejyonel anestezi için bir kontraendikasyondur. Bu nedenle sezeryan ameliyatlarında genel anestezi, bizim kliniğimizde sıklıkla uygulanılmaktadır.

Genel anestezi altında yapılan sezeryan ameliyatlarında geleneksel olarak, uterin atoniden kaçınmak ve yenidoğanda gelişebilecek solunum depresyonunu engellemek amacıyla bebek çıkana kadar volatil anestezi dozları düşük konsantrasyonlarda tutulup opioidlerden kaçınılmaktadır. Bunun sonucunda genel

anestezi altında sezeryan ameliyatına alınan hastalarda, özellikle de bebek çıkmadan önceki sürede, daha yüksek oranda farkındalık görülmektedir [7].

Magnezyum, birçok fonksiyonda rol oynayan intrasellüler bir katyondur. Magnezyum sülfat, obstetrikte 1925 yılından beri eklempsi olan hastalarda nöbetleri engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Magnezyum, uterin kan akımını değiştirmeden periferik vasküler direnci azaltma avantajına sahiptir [8].

Magnezyum sülfat son yıllarda anestezi yönetiminde de artan oranlarda kullanılmaya başlamıştır. Trakeal entübasyona bağlı katekolamin salınımını azaltarak kardiyovasküler cevabı düzenlediği gösterilmiştir [9].

Magnezyum sülfatın nöromusküler bileşmeden asetilkolin salınımını engellediği ve non-depolarizan nöromusküler blokörlerin etkisini potansiyelize ettiği de bilinmektedir [10].

Perioperatif dönemde kullanıldığında anestezik ihtiyacını azaltmakta ve propofolle anestezi indüksiyonu süresini de kısaltmaktadır [11-13]. Volatil anesteziklerin minimal alveolar konsantrasyon (MAK) değerini düşürme potansiyeline sahip olduğunu gösteren rat modelleriyle yapılmış laboratuvar çalışmaları mevcuttur [13]. Potansiyel olarak analjezik ve sedatif etkiye sahiptir ve genel anestezide adjuvan olarak kullanılabilir [8]. Yine intraoperatif ve postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığı da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [11,14].

Bugüne kadar genel anestezi altında farkındalığı araştırmak için desfluran [15] veya sevofluran [16,17] anestezikleriyle farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda farkındalığı ve anestezi derinliğini değerlendirmek için Bispektral indeks (BİS) monitörizasyonundan faydalanılmıştır. BIS monitörizasyonunun, farkındalığı azaltmakta etkili olduğunu savunan yayınlar olduğu kadar [18], yetersiz olduğunu söyleyen yayınlar da mevcuttur [19,20]. Bu bilgiler ışığında biz bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda genel anestezi altında sezeryan ameliyatına alınan hastalarda, sevofluran ve desfluran anesteziklerine intravenöz magnezyum sülfat infüzyonu eklenmesinin anestezi altında farkındalık üzerine olumlu etkisinin olabileceğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GENEL ANESTEZİNİN TANIMI VE TARİHÇESİ

Tıp Tarihine bakıldığında çeşitli ilaçların ve yöntemlerin bulunuşu, hastalıkların en önemli belirtilerinden biri olan ağrıyı giderme ve hastalıkları tedavi etme çabası ile paralellik gösterir. Anestezinin renkli, heyecan verici, zaman zaman da hüzün dolu fırtınalı tarihinin, insanın var oluşu ve ağrı çekmesi ile başladığı görülmektedir [21].

Anestezi terimi ilk kez milattan sonra birinci yüzyılda Yunan filozof Dioscorides tarafından adamotu (Mandragora) bitkisinin narkotik benzeri etkilerini tanımlamak için kullanılmıştır. 1721’de Baily’nin An Universal Etymological English Dictionary adlı sözlüğünde “Bir duyuşal kusur”, 1771’de Encyclopedia Britannica’da ise “Duyuların yoksunluğu” olarak tanımlanmıştır. Ağrısız cerrahi mümkün kılan uyku benzeri durumu ifade eden bugünkü terim Oliver Mendell Holmes’un 1846’daki sözlerine dayandırılmıştır [22].

Anestezi uygulamaları çok eski zamanlardan beri mevcut olsa da bu uzmanlık alanının gelişimi 19. yüzyılın ortalarında başlamış ve son 60 yıldan daha az zamanda sağlam temellere oturtulmuştur. Cerrahların ameliyat yapmasına izin vermek için antik medeniyetler afyon haşhaşı, koka yaprakları, kankurutan kökü, alkol kullanmış ve hatta bilinçsizlik noktasına kadar flebotomi uygulamışlardır.

Modern cerrahinin gelişimi sadece hastalık seyrinin, anatominin ve cerrahi asepsinin az anlaşılması ile değil, fakat ayrıca güvenilir ve emniyetli anestezi tekniklerinin eksikliği ile de engellenmiştir. Bu teknikler ilk kez inhalasyon anestezikleri, takibinde lokal ve rejyonel anestezi ve son olarak da intravenöz anestezi ile gelişmiştir [22].

Genel anestezi; vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bu durum, genel anestezi etkili

ilaçların santral sinir sisteminde yaptığı, kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp bazal gangliyonlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezler sırasını izleyen inici bir depresyonun sonucudur.

Bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanması yanında, kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir bileşeni olup üçü birlikte genel anestezinin triadını oluşturmaktadır [23].

Başlangıçta anestezinin amacı sadece cerrahi ağrıyı ortadan kaldırmak iken günümüzde bunun dışına çıkılmış ve cerrahi dışında uğraş alanları da doğmuştur. Gelişmeler sonucu, günümüzde hemen her türlü ameliyat yapılabildiği gibi; cerrahi anestezi dışında, ağrı tedavisi, yoğun bakım ve reanimasyon üniteleri ve bazı merkezlerde kan bankaları anesteziğin uğraş ve sorumluluk alanlarına girmiştir [23].

2.2. İNHALASYON ANESTEZİSİ

Solunum yolu ile alınan anestezik gaz ve buharlar, alveollere, oradan da kana diffüze olur. Beyine ulaşan anestezik miktarı belirli bir seviyeye geldiğinde de genel anestezi meydana gelir [23]. Eterden başlayıp günümüze kadar kullanılan tüm inhalasyon anesteziklerinin ortak özelliği solunum yolu ile alınması ve alveolo-kapiller membranı geçtikten sonra kanda erirliklerine göre dakikalar içinde hedef organ olan beyinde etkilerini gösterebilmeleridir. Genel anestezi oluşturan gazların beyindeki basınçları; inspire edilen gaz karışımı içindeki anestezik yoğunluğu, anestezik maddenin akciğerlere ulaştırılmasını sağlayan pulmoner ventilasyon, anestezik maddenin alveollerden arteriyel kana geçmesi ve anestezik maddenin arteriyel kandan dokulara dağılması gibi parametreler tarafından kontrol edilir [21].

Minimum alveolar konsantrasyon, bir inhalasyon anestezisinin, hastaların %50'sinde standart bir uyarıya yanıt olarak gelişen hareketi önleyen alveolar konsantrasyonudur. MAK, yararlı bir ölçüttür çünkü beyin parsiyel basıncının aynasıdır, ajanların güçlerinin karşılaştırılmasına imkan verir ve deneysel değerlendirmeler için bir standart oluşturur. Bununla beraber, özellikle anestezi

indüksiyonu gibi alveolar konsantrasyonun hızla değiştiği durumlarda, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesinde değeri sınırlı bir istatistiksel ortalama olduğu göz önünde bulundurulmalıdır [22].

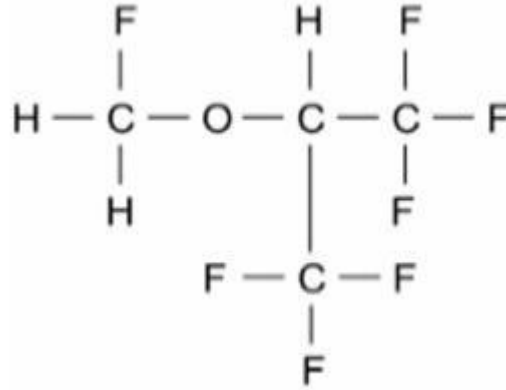
2.2.1. Sevofluran

Güvenli ve yanıcı olmayan bir volatil anestezi ajan arayışları ilk kez 1930'lu yıllarda başlamış ve bu yıllarda kimyagerler, diğer halojenlere flor eklenmesinin, kaynama noktasını düşürdüğünü, stabiliteyi arttırdığını ve genel olarak toksisiteyi azalttığını keşfetmişlerdir. Sevofluran, ilk kez 1968 yılında bir seri halometil poliflorisopropil eter üzerinde çalışan Regan tarafından, Travenol Laboratuvarlarında sentezlenmiş ve 1971 yılında Regan ve çalışma arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Holaday ve Smith tarafından 1981 yılında yayınlanan ilk gönüllü serileri cesaretlendirici olsa da daha sonraki çalışmalar, biyotransformasyon ve karbondiyoksit absorbanıyla stabilite sorunları nedeniyle yavaş ilerlemiştir. O dönemde başka bir inhalasyon ajanı olan isofluranın, ticari gelişim için daha uygun olduğuna inanılmıştır. Sevofluran, ilk kez Mayıs 1990 yılında Japonya'da klinik kullanıma sunulmuştur. 1993 yılının sonunda tahminen bir milyon hastaya uygulanmış ve indüksiyona uygun bir ajan olarak kabul edilmiştir [24].

Sevofluranın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri: Sevofluranın kimyasal formülü florometil-2, 2, 2-trifloro-1-(triflorometil) etil eterdir (Şekil 1). Yapısal olarak isoflurana ve enflurana benzemektedir ve bu sebeple, bu ilaçlarla pek çok özelliğinin ortak olması şaşırtıcı değildir [24]. Renksiz, hafif eter kokusunda, irritasyon yapmayan, yanıcı ve patlayıcı olmayan, volatil anestezi ajanıdır. Keskin kokulu olmaması, irritasyon yapmaması ve yüksek potense sahip olması nedeniyle çocuklarda indüksiyonda oldukça faydalı bir ajandır.

Kan-gaz partiyon katsayısı 0.63, yağ-gaz partiyon katsayısı 47 ve kan-beyin partiyon katsayısı 1.7'dir. Düşük kan-gaz partiyon katsayısı, indüksiyonun ve uyanmanın hızlı olmasını sağlamaktadır.

Sevofluranın MAK değeri infantlarda %3.3 iken, daha büyük çocuklarda %2.5, erişkinlerde ise %1.7'ye düşmektedir [25]. Molekül ağırlığı 200.05 gr, kaynama noktası 760 mmHg'da 58.6 °C, buhar basıncı 20 °C'de 160 mmHg'dır. Yüksek kaynama noktası ve düşük buhar basıncı nedeniyle konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilir [26].



Şekil 1. Sevofluranın Kimyasal Formülü

Sevofluranın Metabolizması ve Toksisitesi: Sevofluran, karaciğerde sitokrom P450'nin 2EI izoformu tarafından katalizlenen bir reaksiyon sonucunda metabolize olur. İnsanlarda alınan sevofluran dozunun yaklaşık %5'i metabolize olmaktadır. Bu metabolizma sonucunda ortaya inorganik florür ve heksafloroisopropanol çıkmaktadır. Heksafloroisopropanol bugüne kadar sevofluranın tanımlanmış tek organik florür metaboliti olup %85'ten fazlası glukronit asit ile hızlıca konjuge olur. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, sitokrom P450-2EI enziminin fenobarbiton, isoniazid ve etanol tarafından uyarılabildiğini göstermiştir. Bunun neticesinde serum inorganik florid konsantrasyonunda artış olduğu ve florid iyonlarının böbreklerden atıldığı gösterilmiştir [24].

Tüm halojenli ajanlar, kuru alkali CO₂ absorbanlarıyla indirgenirler. Sevofluranın, CO₂ absorbanı içerisindeki sıcaklık ve su içeriğine bağlı olarak reaksiyona girmesi sonucu Bileşik A ortaya çıkar. Yüksek konsantrasyonlarda inhale edildiğinde Bileşik A'nın ratlarda renal hasara yol açtığı gösterilmiştir. Ancak Beta-Liaz enziminin daha düşük aktiviteye sahip olması nedeniyle insanlarda Bileşik A

daha az toksik etkiye neden olmaktadır. 2 litre/dakika taze gaz akımı varlığında, devre içerisindeki Bileşik A miktarı çok az olmaktadır ve bugüne kadar hiç renal toksisite bildirilmemiştir [27].

Sevofluranın Sistemlere Etkisi:

A. Solunum Sistemine Etkileri: Tüm potent, halojenli inhalasyon ajanları tidal volümü düşürerek solunumu deprese ederler. Solunum sayısında meydana gelen artış, dakika volümündeki azalmayı engellemek için yeterli olmaz. Sonuçta PaCO₂ artarken solunum merkezlerinin CO₂'e cevabı azalır [27]. Sevofluran, 1.1 MAK değerinde halotanla neredeyse aynı düzeyde solunum depresyonu yaparken anestezi derinleştikçe halotana göre daha fazla solunum depresyonuna neden olmaktadır [28].

Sevofluran, halotan ve izofluran gibi havayolu basıncını düşürür. Klinik konsantrasyonlarda havayolu üzerinde minimal irritasyon etkisine sahip olduğu için hem çocuk hastalarda hem de erişkinlerde induksiyon ajanı olarak kullanılmaya uygundur [27].

B. Kardiyovasküler Sistem Etkileri: Tüm halojenli ajanlar, ortalama arter basıncını ve kardiyak outputu doza bağımlı şekilde azaltırlar. Ortalama arter basıncındaki azalma sevofluran, desfluran ve izofluran anestezisinde sistemik vasküler rezistanstaki azalmayla belirlenirken, halotan sistemik vasküler rezistansta azalmaya sebep olmaz. Halotan, kardiyak outputu düşürerek ortalama arter basıncını azaltmaktadır [29]. Sevofluran konsantrasyonlarındaki artış, diğer volatil anesteziklere benzer şekilde kan basıncında düşmeye sebep olmaktadır. Bu düşüş yüksek MAK değerlerinde izoflurana göre daha azdır. Sevofluran, aynı konsantrasyonlarda kullanıldığında desfluran ve izoflurana benzer şekilde miyokard kontraktilitesini azaltmaktadır [30]. Ancak sevofluranın hem genç hem de 50 yaş üzeri hastalarda izoflurana göre daha iyi bir kardiyak hemostabilite sağladığı gösterilmiştir [31].

Sevofluran kullanımında taşikardi görülmezken, desfluran ve izofluranın yüksek MAK değerlerinde veya her iki gazın inspire edilen konsantrasyonlarında ani bir yükselme olduğunda taşikardi meydana gelmektedir. Kalp hızındaki bu artış,

miyokard iskemisi olan hastalarda iskemiye tetikleyebilir [30]. Hayvan modellerinde izofluranın koroner çalma sendromuna neden olabileceği gösterilmiştir [32]. Sevofluran, izoflurana göre daha az potent bir vazodilatör ajandır ve koroner çakma sendromuna sebep olmamaktadır [30].

Sevofluran ve desfluran, epinefrinin neden olduğu kardiyak aritmileri halotan ve izoflurana göre çok daha az tetiklerken, her iki ajanın da aritmojenik etkisi oldukça düşüktür [33].

C. Santral Sinir Sistemi Etkileri: Tüm inhalasyon ajanları serebral metabolik hızı ve oksijen kullanımını azaltırlar. Anestezi düzeyi derinleştikçe EEG aktivitesi azalır. Desfluran ve izofluran epileptik aktiviteye sebep olmazken sevofluranla ilgili bilgiler hala kesin değildir. Sevofluranın, izoflurana benzer şekilde epilepsisi olan kişilerde konvülsiyonları azalttığı düşünülmektedir [34].

Sevofluran orta serebral arter kan akım hızını azaltır. İnhalasyon ajanlarının serebral damarlar üzerindeki vazodilatasyon etkisi sebebiyle intrakraniyal basıncı arttırabileceği düşünülse de sevofluranın intrakraniyal basıncı arttırmadığı gösterilmiştir [35].

D. Nöromüsküler Etkileri: İnhalasyon ajanları, nöromüsküler bloke edici ilaçların etkinliğini arttırarak kas gevşetici ihtiyacını azaltabilirler [27]. Sevofluran, inhalasyon yolu ile yapılan indüksiyondan sonra çocukların entübasyonu için yeterli kas gevşemesi sağlar [36].

E. Renal Etkileri: Tüm halojenli ajanlar renal kan akımını, glomerüler filtrasyonu ve idrar çıkışını azaltırlar. Buna rağmen renal kan akımı oto-regülasyonu korunmuştur. Anestezi idamesi esnasında görülen renal akımı azalmasının, artmış vasküler kapasiteye bağlı olarak dolaşım volümünün azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir [27].

İnsanlarda sevofluran anestezisi sonucu ortaya çıkan artmış florür konsantrasyonu ile böbrek fonksiyon bozukluğu arasında bugüne kadar bir ilişki gösterilmemiştir. 2 litre/dakika taze gaz akımı varlığında, kapalı devre anestezi ve

CO₂ absorbanı kullanılan hastalarda postoperatif böbrek fonksiyon durumu, sevofluran ve diğer gazlar arasında benzer şekilde bulunmuştur [37].

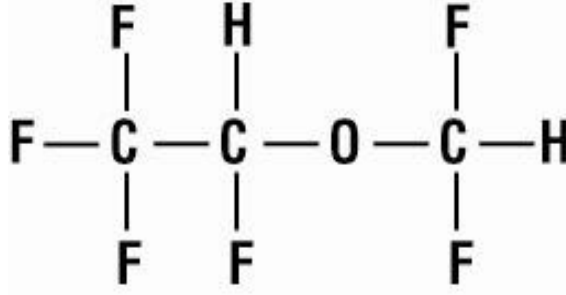
F. Hepatik Etkileri: Sevofluran diğer inhalasyon anesteziğinin pek çoğu gibi portal ven kan akımını azaltır, fakat hepatik arter kan akımını artırır, böylece total karaciğer kan akımı ve oksijen sunumu korunur [38].

2.2.2. Desfluran

Yıllar içerisinde gününbirlik cerrahi işlemlerin sayısının hızla artması, daha hızlı derlenme sağlayan anesteziğ ajan arayışlarına sebep olmuştur [39]. İlk kez 1960'ların başında Terrell ve arkadaşları tarafından tamamen elementer flor ile halojenize edilen bir bileşim sentezlenmiştir. Bu yeni inhalasyon ajanı 1993 yılında desfluran olarak isimlendirilmiştir [26].

Desfluranın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri: Florize edilmiş bir metil etil eter olan desfluranın yapısal formülü 1,2,2,2-tetrafluoroethyl difluoromethyl ether'dir (Şekil 2). Molekül ağırlığı 168,4 gram, kaynama noktası 22,8°C, buhar basıncı 20°C'de 644 mmHg, kan-gaz partiyon katsayısı 0,42, yağ-gaz partiyon katsayısı 18,7, kan-beyin partiyon katsayısı ise 1,3'tür. Kan-gaz partiyon katsayısının düşüklüğü induksiyon ve uyanmanın hızlılığını, yağda erirliğinin az olması da etkinliğinin az oluşunu ve MAK değerinin yüksekliğini açıklar [23].

Yapısal olarak birbirlerine oldukça fazla benzeyen desfluran ve izofluran arasındaki tek fark izofluranın klorür atomu yerinde bir florin atomu bulunmasıdır. Bununla beraber, bu küçük değişiklik ilacın fiziksel özellikleri üzerinde büyük etkiler oluşturur. Desfluran, infantlarfa %8-10, erişkinlerde %6 olan MAK değeriyle izoflurana göre daha az potent bir ajandır [25]. Kaynama noktasının 22,8°C olması ve oda ısısında bir atmosfere yakın buhar basıncına sebep olması nedeniyle klinik kullanımı için özel bir vaporizatöre ihtiyaç duyulmaktadır [25].



Şekil 2. Desfluranın Kimyasal Formülü

Desfluranın Metabolizması ve Toksisitesi: Desfluran, florid iyonu açığa çıkarmayan ve minimal düzeyde metabolize olan oldukça stabil bir moleküldür. İmmün hepatit oluşumu açısından önemli olan trifloroasetat metabolitinin oluşturulmaması en önemli avantajlarından biridir [25].

Desfluranın Sistemlere Etkisi:

A. Solunum Sistemine Etkileri: Tüm halojenli volatil ajanlar gibi desfluran da tidal volümde azalmaya, solunum sayısında kompensatuar bir artışa ve PaCO₂'de artışa neden olmaktadır. Solunum merkezlerinin CO₂ artışına ventilatuar yanıtını deprese eder. Sevofluran, izofluran ve halotan havayolu basıncını azaltırken desfluranın erken dönemde böyle bir etkisi gösterilmemiştir, hatta sigara içen hastalarda havayolu basıncını arttırabildiği gösterilmiştir [40].

Keskin kokusu ve hava yolu irritasyonu desfluran indüksiyonu sırasında tükürük salgılamında artma, nefesin tutulması, öksürük ve laringospazm ile kendini gösterir. Bu problemler desfluranın pediatrik anestezi indüksiyonunda kullanımını sınırlamaktadır. Ancak bu irritan etti anestezi idamesi esnasında minimal düzeydedir [27].

B. Kardiyovasküler Sistem Etkileri: Desfluranın kardiyovasküler etkileri izofluranla benzerlik gösterir. Desfluran, doza bağımlı olarak sistemik vasküler direnci azaltır ve arteriyal kan basıncında düşmeye yol açar. 1-2 MAK değerinde kardiyak outputta belirgin azalma olmaz. Düşük dozlarda kullanıldığında kalp atım sayısı, santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncında genellikle belirgin

olmayan, orta derecede bir yükselme olurken daha yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında geçici sempatik aktivasyon periyotları sonucu hipertansiyon ve taşikardiye neden olmaktadır [41]. İnspire edilen desfluran konsantrasyonundaki hızlı artış, katekolamin düzeylerinde izofluranda olandan daha belirgin, geçici fakat bazen endişe verici yükselmelere yol açar. Yine de sonuçta tüm halojenli inhalasyon ajanlarının esas etkisi doza bağımlı miyokardiyal depresyondur [42].

Desfluran ve sevofluran, kalbi ventriküler aritmi ve epinefrinin disritmojenik etkisine karşı duyarlı hale getirmez [33].

C. Santral Sinir Sistemi Etkileri: Sevofluran ve desfluranın santral sinir sistemi üzerine etkileri, diğer sık kullanılan inhalasyon ajanlarıyla benzerlik gösterir. Her iki ajan da serebral vasküler rezistansı ve serebral metabolizma hızını düşürme eğilimindedir. Her iki ajan da doza bağımlı şekilde serebral kan akımını arttırarak intrakraniyal basınç artışına sebep olabilir [26].

Ancak desfluran, izoflurana benzer şekilde serebral kan akımını diğer inhalasyon ajanlarına kıyasla çok daha az etkileyerek beyin cerrahisi ameliyatları için iyi bir seçenek sunmaktadır [43].

Desfluran aynen sevofluran ve izofluran gibi EEG aktivitesini doza bağımlı şekilde değiştirir. Düşük MAK değerlerinde desfluran frekansı arttırıp voltajı düşürürken konsantrasyon arttıkça voltaj değeri yükselir. 1.5-2 MAK değerine gelindiğindeyse voltaj yeniden düşer ve izoelektrik EEG görülür. 2 MAK'tan daha yüksek değerlerde spike aktivitesi baskılanır. Ne desfluran ne de sevofluran nöbet aktivitesini arttırmaz. Daha sık olarak antikonvülzan etki gösterirler [44].

D. Nöromüsküler Etkileri: Diğer modern inhalasyon ajanları gibi desfluran da pek çok prosedür için uygun kas gevşekliği sağlamaya yardımcı olur. Hem desfluran hem de sevofluran kas gevşeticilerin etkinliğini arttırmaktadır [45].

Hem desfluranın hem de sevofluranın deneysel modellerde malign hipertermiyi tetikleyebildiği gösterilmiştir. Desfluran, halotana kıyasla daha zayıf bir tetikleyici ajan olsa da bu etkisi izoflurana yakındır [46].

E. Renal Etkileri: Desfluranın hem in vivo hem de in vitro minimal yıkıma uğraması sonucu serum flor konsantrasyonunda geçici artış olmasına rağmen toksik etki görülmemektedir. Desfluran kullanımının kronik renal yetmezliği de olumsuz yönde etkilemediği gösterilmiştir [47].

F. Hepatik Etkileri: Desfluran, portal ven akımını çok hafif azaltırken hepatic arter kan akımını etkilemez. Hepatik oksijenasyon korunarak karaciğer hasarına yol açan hepatosit hipoksisinden kaçınılmış olunur [26]. Hayvan çalışmalarında, tekrarlayan anestezi deneyimlerinde veya uzamış anestezi durumunda doku hasarı riskinin artmadığı gösterilmiştir [48].

2.3. MAGNEZYUM

Magnezyum, vücutta birçok fonksiyonda rol oynayan intrasellüler bir katyondur. Obstetrikte 1925 yılından beri eklem psisi olan hastalarda nöbetleri engellemek amacıyla kullanılmaktadır [8]. Vücutta en sık bulunan dördüncü, intrasellüler alanda ise en sık bulunan ikinci katyondur. Enerji metabolizması ve nükleik asit sentezini de içeren 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak önemli rol oynar. Magnezyum, fizyolojik açıdan kalsiyumun antagonisti olarak görev yaptığı için vücuttaki pek çok etkisini bu yolla göstermektedir. Kalsiyum kanal kapılarında rol alır, adenilat siklazın regülasyonunda, kas kasılmasında, nöroaktivitede, vazomotor tonusun kontrolünde, transmembranal iyon değişiminde ve kardiyak eksitabilitede görev yapar, ayrıca hormonların reseptörlere bağlanmalarında ve nörotransmitter salınımında da rol almaktadır [22].

Kalsiyum gibi magnezyum da iki değerliğe sahip bir iyondur. İnsan vücudu toplam 1 mol yani 24 gram magnezyum içerir [23]. Bu magnezyumunun %1-2'si ekstrasellüler kompartmanda yer alırken %67'si kemikte, %31'i ise intrasellüler alanda yer almaktadır [22].

Erişkinlerde magnezyum gereksinimi günlük 250-350 mg'dır. Büyüme çağındaki çocuklarda, gebelerde ve emziren bayanlarda bu miktara 100-150 mg daha

eklenmelidir. Magnezyum özellikle ileum ve kolondan absorbe olurken atılımı ve serum magnezyumunun kontrolü ise böbrekler yoluyla yapılmaktadır [23].

2.3.1. Magnezyumun Sistemler Üzerindeki Etkileri

A. Santral Sinir Sistemi Etkileri: Magnezyum, NMDA reseptörleri üzerinde voltaja bağımlı kapılarda antagonist bir etkiye sahiptir. Son yıllarda NMDA reseptör antagonizasının, santral sinir sistemini iskemik hasardan koruma üzerine oynadığı rol ilgi odağı olmuştur [49]. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda magnezyumun, NMDA reseptörlerine bağlanma özelliği sayesinde Na-K ATP'az aktivitesindeki düşüşü azalttığı ve bu sayede iyonik hemostazı sağladığı gösterilmiştir [50]. Hem hayvan çalışmalarına göre hem de klinik deneyimlere bakıldığında, kardiyak arrest sonrası verilen magnezyum infüzyonunun nöroprotektif açıdan faydalı olabileceği düşünülmektedir [51].

B. Periferik Sinir Sistemi Etkileri: Magnezyum, periferik sinirlerdeki sinaptik alanlarda nörotransmitter salınımını etkilemektedir. Bu yolla magnezyumun lokal anesteziklerin etkisini potansiyelize ettiğine inanılmaktadır [52].

C. Motor Son Plak Etkileri: Magnezyumun periferik sinirlerdeki etkisi doza bağımlıdır. Konsantrasyonun 2.5 mmol/L'den yüksek olduğu durumlarda periferik sinir sisteminde nörotransmitter salınımının presinaptik inhibisyonu gelişir. Bu etki, magnezyumun presinaptik uçtaki membran kanallarında kalsiyum ile yarışması sonucu ortaya çıkar. Magnezyum konsantrasyonunun 5 mmol/L ve üzerine çıkması durumundaysa ortaya çıkan presinaptik nöromusküler blokaj önemli düzeylere ulaşır. Bu etkilerine bağlı olarak magnezyumun nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Lambert-Eaton Sendromu ve myastenia gravis gibi kas hastalıklarında kullanılması durumunda ağır kas güçsüzlükleri gelişebilir. Bununla beraber magnezyum nondepolarizan kas gevşeticilerin etkinliğini arttırmasına rağmen etki başlama sürelerinde belirgin bir azalmaya neden olmamaktadır.

Magnezyumun depolarizan kas gevşeticiler üzerindeki etkisi ise daha az bilinmektedir. Magnezyum sülfat ile tedavi edilen hastalarda non depolarizan kas gevşetici kullanımı sonrası fasikülasyon gelişmemiştir. Magnezyum, nondepolarizan kas gevşeticilerin etkinliğini arttırdığını gibi depolarizan grupta da benzer bir etkiye neden olmuştur. Magnezyum ile uzun süreli tedavi görenler kişilerde, süksinilkolin blokajında artma izlenebilmesine rağmen akut hipermagnezemi durumlarında aynı artış söz konusu değildir [52].

D. Otonom Sinir Uçları Üzerine Etkileri: Magnezyum konsantrasyonunun 2.5 mmol/L'nin üzerine çıkması durumunda adrenerjik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolamin salınımında ilerleyici bir inhibisyon ortaya çıktığı, konsantrasyonun daha yüksek seviyelere çıkması durumundaysa gangliyonik blokaj geliştiği gösterilmiştir [52].

E. Kardiyovasküler Sistem Etkileri: Magnezyum hem damarlar üzerindeki direkt etkisi yardımıyla hem de vazokonstrüktör maddeleri etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Bunun yanında sebep olduğu sempatik blokaj ve katekolamin salınımı azalması gibi mekanizmalarla da periferik vasküler direnci düşürebilmektedir [52].

Magnezyum, kalsiyumu antagonize etmesi nedeniyle miyokardın kasılma gücünün azalmasına neden olur. Bununla beraber sol ventriküler pompa fonksiyon bozukluğu olan hastalarda güvenle kullanıldığını gösteren çalışmalar vardır [53].

İzole kalplerde magnezyum bradikardiye sebep olurken invivo ortamda vagal asetilkolin salınımını inhibe etmesi nedeniyle sıklıkla hafif bir taşikardi ortaya çıkabilir. Antiaritmik ajanlara dirençli ventriküler aritmileri de içeren ciddi aritmi durumlarında kullanımının faydalı olduğu bilinmektedir. Adrenalin uygulanması sonrası ortaya çıkan aritmilerin kontrolünde propranolol ile eşdeğer etkinliğe sahipken verapamilden daha güçlü bir etkiye sahiptir. Bupivakaine bağlı gelişen aritmilerde de etkili olabileceği düşünülmektedir [52]. Yine magnezyum infüzyonu uygulamasının, akut miyokardiyal enfarktüs sonrası ortaya çıkan aritmileri azaltabildiği de bilinmektedir [51, 54].

F. Solunum Sistemi Etkileri: Magnezyumun solunum merkezleri üzerine etkinliği bulunmamaktadır. Nöromüsküler bloğu arttırıcı etkisi olması nedeniyle solunumu deprese edici özelliği ortaya çıkabilmektedir. Magnezyumu bronkodilatör etkisi nedeniyle ağır astımlı kişilerde yararlı olabileceği düşünülse de bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır [52].

G. Genitoüriner Sistem Etkileri: Magnezyum, 1925 yılından beri obstetrikte çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır.

Gestasyona bağlı proteinürik hipertansiyonun tedavisinde faydalı olduğu iyi bilinmektedir [8]. Ayrıca güçlü bir tokolitik ajan olan magnezyum prematür doğumun tedavisinde de kullanılmaktadır. Böbreklerde vazodilatör etkisi olan magnezyum diüretik etkinliğe de sahiptir ancak klinikte bu amaçlarla kullanılmamaktadır [52].

H. İskelet Kas Sistemi Etkileri: Magnezyumun iskelet kas sistemindeki en önemli etkisi, presinaptik alanda nörotransmitter salınımının inhibisyonu sonucu nöromüsküler blokaj yapmasıdır. Bunun yanında magnezyum, kalsiyum antagonizması sonucu kasın kendisinde de majör etkilere sahiptir. Malign hiperterminin tedavisinde faydalı olabilse de bu etki oldukça azdır ve klinik olarak çok anlamlı değildir [52].

2.3.2. Magnezyumun Anestezi Kullanımı

Magnezyum, anestezi uygulamasında son yıllarda farklı alanlarda kullanılmaya başlamıştır. Trakeal entübasyona bağlı katekolamin salınımını düzenlemesi [9], propofolle yapılan anestezi indüksiyonunun süresini kısaltması ve volatil ajanların MAK değerini düşürme potansiyeline sahip olması gibi farklı etkileri gösterilmiştir [13].

A. Anestezi İndüksiyonunda Kullanımı: İndüksiyon öncesi magnezyum sülfat infüzyonu yapılması, entübasyona bağlı hemodinamik yanıtı ve katekolamin salınımını azaltmaktadır [9]. Yine indüksiyonda magnezyum uygulamasının,

entübasyon sırasındaki adrenerjik cevabı olumlu yönde etkilediğini gösteren başka çalışmalar da mevcuttur [55].

B. *Obstetrik Anestezi Kullanımı:* Magnezyum tokolitik, antikonvülzan ve hipotansif özelliklerinden dolayı preklampsi ve eklampsi tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır [52]. NMDA reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisi ve vazodilatör prostoglandinlerin üretimini arttırması nedeniyle serebral vazodilatasyon sağlayarak antikonvülzan etki gösterir [55]. Magnezyum kullanan preeklampşik hastalarda kas liflerinin eksitabilitesinin azalacağı ve bu sebeple nondepolarizan kas gevşeticilerin etkinliğinin artabileceği düşünülerek nöromüsküler monitörizasyon yapılması gerekmektedir [52].

C. *Feokromasitoma Cerrahisi:* Magnezyum adrenerjik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolamin salınımını ilerleyici şekilde inhibe eder. Antiadrenerjik aktivitesi nedeniyle feokromasitoma cerrahisinde giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Magnezyumun antiadrenerjik etkisi katekolaminlerin indirekt olarak salgılandığı anestezi indüksiyonunda, entübasyonda ve cerrahi stimülasyon gibi durumlarda oldukça etkiliyken, tümör rezeksiyonu esnasında tümörden katekolamin salgılanmasında daha az etkili gibi gözükmektedir [52].

D. *Kardiyovasküler Anestezi:* Kardiyak cerrahi sonrası hipomagnezemi sık olarak görülür. Düşük serum magnezyum seviyeleri atriyel fibrilasyon görülme sıklığını arttırmaktadır. Magnezyumun membran stabilizan etkisi kardiyak ritim bozukluklarında etkili olmasını sağlar [55].

Magnezyum aynı zamanda, kardiyak cerrahide uzun yıllardır kardiyoplejik solüsyonların içeriğinde yer almaktadır ve özellikle reperfüzyon sırasında iskemik miyokardiyumu koruyucu özellik gösterdiği düşünülmektedir. Vazodilatör ve antiaritmik özellikleri nedeniyle majör vasküler operasyonlarda aortaya kros-klemp konulduğu sırada kullanımı faydalı olabilir. İskemi sonrası normal dokularda hasarlanmaya yol açan NMDA reseptörlerini antagonize etmesi nedeniyle anevrizma onarımı sırasında spinal kordu koruyucu etki gösterebileceği de düşünülmektedir [52].

E.Yoğun Bakım: Magnezyum yoğun bakımlarda kardiyak aritmilerin, solunum yetmezliklerinin, neonatal pulmoner hipertansiyonun ve tetanozun tedavisinde kullanılmaktadır [49] Yıllar içerisinde magnezyum eksikliğinin olumsuz etkileri daha iyi tanımlandıkça pek çok ünite de magnezyum seviyelerine bakılmaya başlanmış ve hipomagnezeminin gelişimini önlenmek önem kazanmıştır [52].

2.4. ANESTEZİ DERİNLİĞİ

Vücudun ağrılı uyarılara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Anestezistin en önemli görevlerinden biri hastanın ağrılı ve diğer bazı zararlı uyarılarına hissedip hissetmediğini belirlemektir. Bunu belirlemek için de anestezi derinliği ile ilgili belirtilerin, bunların değerlendirme yöntemlerinin ve anestezi maddelerinin etkinliğinin iyi bilinmesi gerekir [23].

Anestezi derinliği kavramı ilk kez 1847'de Plomley tarafından tanımlanmıştır. John Snow 1846-1858 yılları arasında kloroform veya eter uygulanan hastalarda anestezi derinliğinin belirlenmesine yardımcı olacak bazı belirtiler tanımlamıştır. Bunlar arasında solunumun ritmik hale gelmesi, konjunktival reflekslerin kaybı, interkostal kas aktivitesinin giderek kaybolması, göz küresinin sabitleşmesi gibi belirtiler sayılabilir. 1920 yılına gelindiğinde Guedel, bu belirtileri daha da geliştirmiş ve genel anesteziyi dört safhaya ayırmıştır. Bu safhalar eter anestezisi için tanımlanmış olup günümüzde pratik önemini büyük ölçüde yitirmiştir [23].

1987 yılına gelindiğinde anestezi Prys Roberts tarafından, ilaçlara bağlı bilinçsizlik durumunda istenmeyen uyarıların algılanmaması ve hatırlanmaması olarak tanımlanmış, farklı anestezi derinlik düzeylerinden söz edilemeyeceğini ileri sürmüştür. 1993 yılında ise Iggor Kissin ve arkadaşları, anestezinin tanımını genişletmiş ve yenilemiştir. Kissin göre genel anestezi, tek bir anestezi etkinin bileşimidir değil, farklı farmakolojik etkilerin birleşimidir. Kissin bu sebeple

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

Günümüzde modern klinik uygulamada potent inhalasyon anestezikleri, opioidler ve intravenöz anestezikler gibi pek çok farklı ilacın kullanımı, anestezi derinliğinin basit tanımlamalarla belirlenebilirliğini ortadan kaldırmıştır [56].

Anestezinin sadece fazla yüzeysel olması değil, fazla derin olması da sakıncalıdır. Derin anestezi vital fonksiyonları deprese ederek ve daha ileri safhalarda bulber merkezlerin depresyonuna neden olarak koma ve ölüme sebebiyet verebilir. Yüzeysel anestezi ise ağrılı ve zararlı uyanları, bunlara verilen nöroendokrin ve refleks yanıtları yeteri kadar önleyemediği için zararlı olabilir. Bu nedenlerle anestezi maddelerinin ilk kullanımından bu yana anestezi derinliğinin belirlenmesine yönelik yöntem arayışları sürmektedir [23].

2.4.1. Anestezi Derinliğinin Monitörizasyonu

A. Klinik Belirtiler: Günümüzde anestezi derinliğine karar verirken sıklıkla kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupilin büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, göz yaşarması, göz küresinin hareketleri, kan basıncı, nabız, cilt kesisine alınan kardiyovasküler ve solunumsal yanıtlar, solunumun ritmi, derinliği, hızı, terleme, özellikle çene kasları olmak üzere iskelet kası tonusu, hastanın hava yolunu tolere edebilmesi, yutkunma, trakeal çekilme, akciğerin esnekliği gibi klinik belirtilere bakılmaktadır [23].

B. İzole Ön Kol Tekniği: İzole ön kol tekniği ilk kez 1977 yılında Tunstall tarafından sezeryan ameliyatlarının erken dönemlerinde kullanılmıştır. 1979 yılında ise Russell, bu tekniği major jinekolojik cerrahi ameliyatlarında kullanarak modifiye etmiştir. Bu teknikte, kas gevşeticiler verilmeden önce kola pnömotik bir turnike takılır, sistolik basıncın üzerine çıkılarak kas gevşeticilerin ön kol kaslarına ulaşması engellenir. Bu yolla hastanın sözlü emir veya isteklere kolunu hareket ettirerek cevap vermesi olanaklı hale gelir. Anestezist hastaya sorular sorarak ve hastanın elini sıkıp

açması ile cevaplar alarak hastanın uyanıklığı ve farkındalığı ile ilgili fikir sahibi olur. Hastanın elini sıkarak veya açarak verdiği cevaplar farkındalık durumunu ve hatırlama olasılığını gösterir [57]. Çok güvenilir bir yöntem olmaması ve bazı hastalarda peteşiyal kanamalara neden olduğu için klinikte rutin olarak kullanılmamaktadır. Ayrıca nonspesifik yanıtlar uyanıklık gibi algılanabildiği gibi, sinirde oluşabilecek bir iskemi durumu da yanıtı etkileyebilir [56].

C. Spontan Alt Özefagial Kontraktilite: İnsan özefagusunun üst 1/3'ü çizgili kas, alt 1/3'ü düz kas ve orta kısmı karışık kaslardan oluşmuştur. Bu bölümlerde özefagusun, yutkunma ile oluşan primer kontraksiyon, dilatasyonuna sekonder gelişen itici kontraksiyon ve alt kısımda görülen tersiyer ya da spontan kontraksiyon diye adlandırılan üç ayrı kontraksiyonu vardır. Alt kısımdaki spontan kontraksiyonların izlenmesi anestezi derinliği tayini açısından önemlidir [56]. Bu kontraksiyonlar özefagusa yerleştirilen bir balonla ölçülebilir. Uyanık durumdaki bir kişide, otonom sinir sistemi etkisi ve artan stres ile bu kontraksiyonlar fazlalaşırken, artan anestezi derinliği ile spontan veya uyarılmış alt özofagial kontraksiyonlarının frekansı ve amplitüdüleri azalır [58]. Ancak bu teknik de hastanın hareketi, manometrenin yanlış yerleştirilmesi, vagotonik ve vagolitik etkili ilaçların uygulanması ile yanlış sonuçlara sebebiyet verebilir [56].

D. Spontan Fasiyal Elektromiyografi (EMG): Frontal kas, fasial sinirin visseral efferent lifleri tarafından innerve edilir. Anestezi sırasında frontal kas EMG'sinin kas aktivitesinde, hareket yanıtı ile artış olur. Her ne kadar frontal kas, nöromusküler blokaj yapan ajanlara diğer kaslara oranla daha az duyarlı olsa da kişisel değişkenlikler ve kas gevşetici kullanımı bu yöntemin anestezi derinliğinin saptanmasında kullanımını kısıtlamaktadır [59].

E. Elektroensefalografi (EEG): EEG, serebral korteks hücrelerinin oluşturduğu elektriksel potansiyellerin kayıdır.

Subkortikal talamik nükleuslar tarafından kontrol edilen, toplanmış eksitatör ve inhibitör postsinaptik aktiviteden kaynaklanan kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. Bu yöntem, anestezik ilaçların etkinliğini değerlendirmek için basit ve noninvaziv bir monitörizasyon sağlamaktadır [60].

Beyin kan akımı, beyin metabolizması ve anestezi derinliği EEG'yi etkileyen faktörlerdir. EEG günümüzde, anestezi derinliğini belirlemede en objektif yöntemlerden biri olarak kabul ediliyor olsa da anestezi ajanları, hipoksi, iskemi, hiperkapni, hipoglisemi, hipotansiyon ve hipotermi gibi pek çok etken EEG traselerinde değişiklik meydana getirebilir.

Bunun yanında yer kaplaması, traselerin yorumlanma gücü ve farklı anestezi ajanlarından farklı şekilde etkileniyor olması da günümüzde EEG'nin, anestezi derinliğinin ölçümünde altın standart oluşunu engellemektedir.

EEG teknolojilerinden yararlanarak geliştirilmiş diğer anestezi derinliği monitörizasyon yöntemleri serebral fonksiyon monitörü, beyin sapında oditor uyandırılmış yanıtlar ve bispektral indekstir [23].

2.4.2. Bispektral İndeks (BİS)

BİS, anestezinin hipnotik komponentini değerlendirmeyi sağlayan, bifrontal EEG kayıtlarından elde edilmiş multifaktöriyel bir monitörizasyon yöntemidir [61]. Kaydedilen bütün EEG dalgaları arasında, frekanslar arası eşleşmeyi ve birlikteliği belirleyen tek varyasyonlu bir parametredir. BİS yöntemiyle kaydı alınan ritmik aktiviteler, bilinci belirleyen ve subkortikal uyarı yayan merkezlerden etkilenirler [62].

BİS, 0 ve 100 arası sayılarla ifade edilir ve buna göre uyanıklık değerlendirilir. Anestezi almamış, normal bilinç düzeyindeki insanlarda BİS 90 ila 100 arasında değişirken, kortikal elektriksel aktivitenin tümüyle baskılanması BİS değerini 0'a getirir. 40 ila 60 arasında değişen BİS değeri, düşük oranda intraoperatif farkındalık ve uyanıklıkla ilişkilidir (Tablo 1) [18].

BİS monitörizasyonu kullanımı anestezi ihtiyacını azaltmaya, uygun hipnotik durumun idamesini sağlamaya ve hem aşırı derin anesteziden, hem de yüzeysel anesteziden kaçınmaya yardımcı olur [18, 61]. 1996 yılında FDA, anestezi derinliğinin monitörizasyonu için BİS kullanımını tavsiye etmiştir. Bu yolla anestezi

altında uyanıklılık sıklığını azaltmayı, erken derlenme sağlamayı, hastanede kalış süresini kısaltmayı ve bunların neticesinde maliyeti azaltmayı amaçlamıştır [18].

Tablo 2.1. BIS indeksi, birlikte görülen klinik durum, EEG bulgusu ve hipnoz derecesi

BISindex	Klinik Durum	EEG Bulgusu
90-100	Uyanık, sözel uyarıya uygun yanıt veriyor	Normal, uyanık
70-80	Yüksek sesli sözel ve sınırlı dokunma uyarısına yanıt	Senkronize, yüksek frekanslı aktivite
60-70	Yüksek sesli sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt	Beta artımı
40-60	Derin sedasyon, sözel uyarıya yanıt yok, hatırlama riski düşük	Normalize düşük frekanslı aktivite
< 40	Derin hipnotik durum, uyarıya yanıt verebilir, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Süprese aktivite oranında artma
< 20	Solunum rezervi sınırlı, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Süpresyonda artma
0	Uyarıya yanıt yok	İzoelektrik

Günümüze kadar BIS'in performansını arttırmak amacıyla pek çok farklı ilaçla, çok çeşitli çalışmalar yapılmış ve sayısız modifikasyonlar gerçekleştirilmiş olsa da BIS sonuçları hala farklı klinik durumlardan ve anestezi ilaçlarından etkilenebilmektedir [63].

2.5. ANESTEZİ ALTINDA FARKINDA OLMA VE UYANIKLIK

Farkında olma, hastanın ameliyat sırasında uyanık olduğunu ve kötü rüyaları gördüğünü anımsamasıdır. O sırada hasta hareketsiz olduğu için bu durumu belirtememektedir. Uyanık olma ise hastanın uyanık olması ve bunu hareketleri ile belli etmesidir. Hasta bu durumu sonradan hatırlamayabilir [64].

Modern anestezinin başlangıcı kabul edilen 1846 yılında William Morton eter anestezisini ilk kez uygulamış ve hasta bu operasyonda yarı uyanık olduğu ve ağrıyı hissettiğini daha sonra bildirilmiştir. O tarihten beri farkında olma, anestezide bilinen ve giderek daha çok ilgilenilen bir durum olmuştur [64].

1940'lı yıllarda kürarın kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, anestezi derinliğini tayin etmeye yarayan klinik reaksiyonların bazıları ortadan kalkmıştır. Buna bağlı olarak birçok cerrah, hastalarının bilinçli olduğu halde tamamen paralize olabileceğinden korkarak uzun süre bu ilaçları kullanmak istememiştir. Daha sonra yapılan yayınlarda, paralize edilen hastalarda duyunun tamamen yok edilmesinin ve hastanın bilinçsiz olduğundan tam olarak emin olunmasının ne kadar gerekli olduğu üzerinde sıklıkla durulmuştur [65]. Gerçekten de kas gevşeticilerin rutin olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte genel anestezi altında farkında olma, yıllar içerisinde giderek artan bir problem olarak karsımıza çıkmaktadır. Farkında olma durumu rüya görmekten intraoperatif bazı özel olayların hatırlanmasına ve hatta nadir de olsa tam bilinçliliğe kadar gidebilir [66].

Günümüzde halen anestezi altında farkında olma ve uyanıklık sıklığı, kas gevşetici kullanılan durumlarda %0.2'ye kadar çıkarken, kas gevşetici kullanılmayan durumlarda %0.1 olarak bilinmektedir [67]. Sezaryen ameliyatlarında bu oran % 0.4'e çıkarken kalp cerrahisinde % 1.5 gibi çok yüksek oranlarda görülebilmektedir [68].

Anestezi altında farkında olma ve uyanıklık bazı klinik durumlarla yakın ilişkilidir:

1. Sezaryen gibi bazı özellikli operasyonlarda, hipovolemik olan veya kardiyak rezervi azalmış hastalarda anestezi doktoru, yüzeysel anestezi uygulamayı tercih edebilir. Bu durum farkında olmanın en sık sebebidir ve iyatrojenik bir durumdur [68].
2. Bazı hastalar genel popülasyondan farklı olarak daha yüksek anestezi ajan ihtiyacı gösterirler ve anestetik maddelerin etkilerine diğer insanlardan daha dirençli olabilirler. Özellikle hasta genç yaşta veya tütün, alkol, opioid gibi maddelerin kullanımını söz konusuysa bilinçsizliğin sağlanması için gereken anestezi madde miktarı artabilir [68].
3. Teknik problemler de anestezi altında farkında olmaya neden olabilir. Anestezi makinesinin fonksiyonunun bozulması veya yanlış kullanılması sonucunda yetersiz anestezi madde verilmesi, farkında olma ve uyanıklığın sık sebeplerinden biridir [68].

Düşük konsantrasyonlarda volatil anestezi kullanımı anestezi altında farkında olma ve uyanıklığı önleyebileceği savunulmaktadır. İzofluranın 0.6 MAK değerinden büyük konsantrasyonlarının bilinçli hatırlama ve gerçekçi bilgi ile davranışların, telkinlerin bilinçsiz öğrenimini önlediği gösterilmiştir [69].

2.5.1. Farkındalığın Tipleri

Genel olarak intraoperatif uyanıklık birkaç alt tipte incelenebilir [70]:

1. Ciddi ağrı ile birlikte açık anımsama: Bu uyanıklık tipi en ender görülen uyanıklık olmakla beraber en rahatsız edici olandır. Hastalar bu tip bir uyanıklık sırasındaki duygularını “çaresizlik”, “felç olma hali”, “ağrı duyduğunu söyleyememe”, “bir şeylerin kötü gittiğini hissetme” gibi sözlerle tanımlamaktadırlar [71].

2. Ağrı olmaksızın açık anımsama: Genel anestezi esnasında ağrıyı ortadan kaldırmak amacıyla anestezi ajanlar sıklıkla azot protoksit veya opioidler gibi analjeziklerle birlikte kullanılırlar. Bu nedenle intraoperatif uyanıklık olgularının

çoğunda, hastalar intraoperatif dönemde gerçekleşen olayları ayrıntılı bir şekilde tanımlayabilseler bile eş zamanlı önemli bir ağrı hissi bildirmemektedir [71, 72].

3. Olası örtük anımsama: Düşük anestezi konsantrasyonlarında örtük anımsama yetisi bozulur ancak sözlü komutlara yanıt gibi bilinçli olmanın diğer göstergelerinde bozulma olmayabilir.

Hastaların, izofluranın 0.2-0.4 MAK konsantrasyonlarında dahi sözlü komuta uyarak gözlerini açabildiği gösterilmiştir. Bu durum, intraoperatif farkındalığın yalnızca olayların bilinçli bir şekilde anımsanması ile değil, bilinçsizken örtük anımsama ile de meydana gelebileceğini düşündürmektedir [73].

4. Amnezik uyanıklık: Hastaların operasyon anında olan olayları hatırlamaması, bu kişilerin kesin olarak intraoperatif bilinçlilik yaşamadığı anlamına gelmemektedir.

Tunstall ve arkadaşları 1979 yılında sezeryan ameliyatına alınan hastalara izole ön kol yöntemi kullanarak ölçülemeyen bir bilinçli farkındalığın saptanabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada hastaların % 48'i komut ile anestezi elini sıkıştır [74]. Bu durum anestezi uzmanları, herhangi bir hemodinamik ya da otonomik değişiklik olmaksızın intraoperatif farkındalığın olabileceği konusunda uyarılmaktadır [70].

2.5.2. Anestezi Altında Farkındalığın Olumsuz Etkileri

İntraoperatif uyanıklık, tüm vakalar içinde %0.1-%0.2 gibi çok düşük bir orana sahiptir [2]. Görülme sıklığı çok düşük olmasına karşın intraoperatif uyanıklık sonucunda hastalarda, uzun dönem sürebilen ciddi bozukluklar meydana gelebilmektedir. Bu nedenle herhangi bir farkındalık deneyimi anestezi uzmanı tarafından ciddi bir şekilde irdelenmeli ve ortaya çıkabilecek psikolojik sonuçlar en aza indirilmeye çalışılmalıdır [75].

1960'ların başlarında Meyer ve Blacher, intraoperatif uyanıklık sonucu ortaya çıkan durumu "travmatik nöroz" olarak tanımlanmışlardır. Bu hastaların en önemli

şikayetlerinin gece kabusları, genel anksiyete, irritabilite ve ölüm korkusu olduğu rapor edilmiştir [4]. Bu şikayetler, hastalar intraoperatif uyanıklık hakkında bilgilendirildikten sonra hızla kaybolmuştur.

1993 yılında Moerman, intraoperatif uyanıklık yaşadığı bilinen hastalarla görüşmüş ve bu kişilerin %70'inin operasyon sonrası dönemde uyku düzensizlikleri, rüya ve kâbuslar, anlık geçmişi anımsamalar, gündüz anksiyeteleri ve anestezi korkusu gibi hoş olmayan deneyimler yaşadıklarını bildirmiştir [71].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam formları alınmıştır.

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu izni (Referans No: LUT-10/60) alındıktan sonra ASA I grubu, 17- 35 yaş arası, genel anestezi altında sezeryan ameliyatı geçirecek hastalar dahil edilmiştir. Magnezyum sülfata bilinen hipersensitivitesi bulunanlar, hipermağnezemisi olan hastalar, herhangi bir derecede kalp bloğu, hipertansiyonu, diyabetis mellitusu olanlar, preterm veya çoklu gebeliği olanlar, preoperatif fetal distress veya diğer tıbbi durumların görüldüğü hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda standart monitörizasyonun yanısıra (EKG, puls-oksimetri, end-tidal CO₂, non-invaziv kan basıncı ölçümü, idrar sondası) BİS monitörizasyonu (Datex-Ohmeda S/5TM) ve TOF (Datex-Ohmeda N-NMT Sensors) ölçümleri de yapılmıştır. Daha sonra hastalar randomize olarak dört gruba ayrılmıştır. Birinci grupta indüksiyon sonrası idamede sevofluran (Grup Sevo), ikinci grupta ise desfluran (Grup Des) kullanılmıştır. Üçüncü grupta indüksiyonla birlikte magnezyum infüzyonu başlanmış ve idamede sevofluran kullanılmıştır (Grup Sevo+Mg). Dördüncü gruptaysa indüksiyonla birlikte magnezyum sülfat infüzyonu başlanmış ancak idamede sevofluran yerine desfluran kullanılmıştır (Grup Des+Mg). İndüksiyon, tüm gruplarda 2-3 mg/kg i.v propofol ve 0.6 mg/kg i.v roküronyum bromür ile sağlanmıştır. Magnezyum sülfat infüzyonu uygulanan gruplarda hastalara propofol indüksiyonunu takiben, daha önce yapılmış çalışmalara benzer şekilde [7, 13], 30 mg/kg i.v magnezyum sülfat, yaklaşık 15-20 saniye sürede bolus şeklinde yapılmıştır. Daha sonra roküronyum bromür ile kas gevşekliği sağlanmış ve 10 mg/kg/saat i.v magnezyum sülfat infüzyonuna başlanmıştır. Magnezyum infüzyonuna operasyon boyunca devam edilmiş, son iki cilt dikişinde inhalasyon anestezikleri ile birlikte sonlandırılmıştır. Diğer iki grupta indüksiyon sonrası magnezyum sülfat infüzyonu yapılmamıştır.

Grup Sevo ve grup Sevo+mg'de anestezi idamesi, bebek çıkana kadar %1 end-tidal sevofluran ve 4 litre/dakika %50 O₂, %50 N₂O ile sağlanırken, bebek çıktıktan sonra end-tidal sevofluran miktarı %2'de sabit tutulmuştur. Grup Des ve grup Des+mg'de anestezi idamesi, bebek çıkana kadar %3 end-tidal desfluran ve 4 litre/dakika %50 O₂, %50 N₂O ile sağlanmış, bebek çıktıktan sonra end-tidal desfluran miktarı %6'da sabit tutulmuştur. Tüm gruplarda BİS, ortalama arteriyel basınç ve nabız değerleri indüksiyondan hemen önce, indüksiyondan hemen sonra ve operasyon boyunca her 5 dakikada bir kaydedilmiştir. Train-of-four (TOF) supramaksimal neuromusküler stimülasyon ve MAK değerleri ise indüksiyon sonrasında başlayarak ameliyat süresince her 5 dakikada bir kaydedilmiştir. İstatistiksel analizler yapılırken BİS, ortalama arteriyel basınç ve nabız değerleri için; indüksiyon öncesi değer (BİS 0, OAB 0, NBZ 0), indüksiyonu takiben 5. dakika değeri (BİS 5, OAB 5, NBZ 5), anestezi süresinin orta noktası değeri (BİS Orta, OAB Orta, NBZ Orta) ve anestezi sonu değerleri (BİS Son, OAB Son, NBZ Son) kullanılmıştır. “Anestezi orta noktası değeri”, indüksiyonun başlamasından anestezi gazlarının sonlandırılmasına kadar geçen süresinin orta noktası olarak kabul edilmiştir. “Anestezi sonu değeri” ise anestezi gazlarının sonlandırıldığı an olarak kabul edilmiştir. TOF ve MAK değerleri için ise; indüksiyonu takiben 5. dakika değeri (TOF 5, MAK 5), anestezi süresinin orta noktası değeri (TOF Orta, MAK Orta) ve anestezi sonu değerleri (TOF Son, MAK Son) kullanılmıştır.

İntraoperatif taşikardi ve hipertansiyon gelişmesi durumunda (bazal değer %25'i kadar bir artış) veya bebek çıkarıldıktan sonra BİS değerinin 60'ı geçtiği durumlarda opioid ajanlar eklenmiş (50 mcg fentanil veya 4 mg morfin) ve tüm gruplarda ek analjezik ihtiyaçları kaydedilmiştir. Yine tüm gruplarda 1500 cc'yi aşan kanamalar, bazal değer %25'ini geçen hemodinamik değişiklikler gibi durumlar komplikasyon gelişimi olarak kabul edilmiş ve kaydedilmiştir.

Her dört gruptaki hastalara da indüksiyonu takiben anestezi süresi boyunca, kulaklık yardımıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiatri Bölümü'ne danışılarak seçilmiş bir metin dinletilmiştir. Bu metin, hastaların nörofizyolojik değerlendirmelerini yapmak amacıyla kullanılan “Wechsler bellek ölçeği” içerisinde

yer alan bir hikayedir. Tek satırdan oluşan hikaye içerisinde 24 adet anahtar kelime bulunmaktadır [76]:

“Kırım isimli bir Rus gemisi, pazar gecesi, Sinop açıklarında fırtınadan batmış. Gece karanlıkmiş, sürekli yağmur yağıyor, şimşekler çakıyor ve dalgalar kabarıyormuş. Buna rağmen yolculardan altısı kadın olmak üzere 17 yolcu kurtarılmış. Kazazedeleri ertesi sabah balıkçı motorları Trabzon limanına götürmüşler.”

Hastalarla, daha önceki çalışmalara [77, 78] benzer şekilde postoperatif 1. saat, 6. saat, 24. saat ve 1. ayın sonunda olmak üzere toplam dört kez, genel anestezi altında farkındalığa yönelik görüşmeler yapılmıştır. Tüm görüşmeler aynı anestezi araştırma görevlisi tarafından yapılmış ve tüm görüşmelerde hastalara dinletilen metinle ilgili ip uçları verilerek sorulan soruların yanında, günümüzde postoperatif farkındalık taraması için altın-standart kabul edilen modifiye Brice görüşmeleri soruları da sorulmuştur [79]. Bu tarama, ilk olarak Brice ve arkadaşları [80] tarafından tanımlanan, daha sonra Moerman ve arkadaşları [71] tarafından modifiye edilen beş basit sorudan oluşmaktadır. Bu sorular –

- 1) Uyumadan önce hatırladığınız son şey nedir?
 - 2) Ameliyat sonrası uyanırken hatırladığınız ilk şey nedir?
 - 3) Arada başka bir şey hatırlıyor musunuz?
 - 4) Hiç rüya gördünüz mü?
 - 5) Operasyon ve anesteziyle ilgili hatırladığınız en rahatsızlık verici şey neydi?
- şeklinde sıralanmaktadır.

Tüm gruplarda, son iki cilt dikişine geçildiğinde anestezi ajanlar kesilmiş ve kulaklıklar çıkartılarak hikaye dinletimi sonlandırılmıştır. Magnezyum sülfat verilen gruplarda, anestezi ajanların kesilmesiyle eş zamanlı olarak magnezyum infüzyonuna son verilmiştir. Tüm gruplarda, nöromusküler blokajı geri çevirmek amacıyla 0.01 mg/kg atropin ve 0.05 mg/kg neostigmin kullanılmıştır.

Hastalara postoperatif analjezi amacıyla operasyonun bitiminden yaklaşık 15 dakika önce 1000 mg parasetamol intravenöz olarak uygulanmıştır. Analjezinin devamını sağlamak için hastaların servise kabul edildiği andan postoperatif 24. saatin sonuna kadar her 8 saatte bir, postoperatif 24. saatle 48. saat arasındaysa her 12 saatte bir 75 mg diklofenak uygulanması planlanmıştır (toplam 375 mg). Hastaların ağrı düzeyleri postoperatif 1.saat, 2.saat ve 24. saatte değerlendirilmiştir. Postoperatif ağrının değerlendirilmesinde 10 cm'lik bir yatay çizgi üzerinde, çizginin başlangıcının ağrısızlığı (0), en sağının ise dayanılamayacak kadar şiddetli ağrıyı (10) gösterdiği ve hastaların bu çizginin üzerinde ağrılarının yerini belirlediği Vizüel Analog Skala (VAS) kullanılmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Vizüel Analog Skala

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15,0 software versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Tüm hemodinamik ölçümler, perioperatif süreler, MAK değeri ve demografik veriler Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası çoklu karşılaştırmalar için Tukey-HSD testi kullanılmıştır. VAS ve TOF değerleri için non-parametrik Kruskal-Wallis ve ayrıca gerektiğinde Conover Testi kullanılmıştır. Gruplarda intraoperatif komplikasyon gelişimi, ek analjezik ihtiyacı, rüya görme, hatırlama, hikayeyi hatırlama ve ek hastalık dağılımlarının karşılaştırması için Exact ki-kare testi kullanılmıştır.

“ $P < 0,05$ ” istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm veriler “ortalama \pm SD” olarak belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma sevofluran (grup S) grubunda 25, desfluran (grup D) grubunda 25, sevofluran + magnezyum grubunda (grup S-M) 25 ve desfluran + magnezyum grubunda (grup D-M) 25 olmak üzere toplam 100 hastada gerçekleştirildi. Tüm gruplarda hastaların demografik verileri ile intraoperatif süreler Tablo 2’de yer almaktadır. Hastaların demografik verileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4.1. Hasta karakteristikleri ve intraoperatif süreler

	Sevo.	Sevo + Mg	Des.	Des + Mg	Toplam
Yaş (Yıl)	29,7 ± 5,1	30,2 ± 5,8	30,2 ± 4,3	29,7 ± 4,78	29,97 ± 4,97
Kilo (kg)	73,4 ± 14,7	77,5 ± 11,8	79,9 ± 14,7	77,1 ± 14	77,0 ± 13,7
Bebek Çıkım Zamanı (dk)	8 ± 2,1	7,1 ± 2,3	7,6 ± 2,1	7,16 ± 2	7,5 ± 2,17
Operasyon Süresi (dk)	47,4 ± 11,19	44,8 ± 7,96	47,6 ± 10,7	41,4 ± 9,6	45,3 ± 10,1

Hastaların gruplara göre ek hastalık dağılımları ayrıntılı şekilde Tablo 3’te gösterilmektedir.

Tablo 4.2. Hastaların gruplara göre ek hastalık dağılımları

	EK HASTALIK				
	Yok	Hipotiroidi	Trombofili	Talasemi	Diğer
Sevo.	20 (%80)	1 (%4)	3 (%12)	0 (%0)	1 (%4)
Sevo + Mg	21 (%84)	2 (%8)	1 (%4)	1 (%4)	0 (%0)
Des.	16 (%64)	4 (%16)	2 (%8)	0 (%0)	3 (%12)
Des + Mg	18 (%72)	2 (%8)	1 (%4)	0 (%0)	4 (%16)
Toplam	75 (%75)	9 (%9)	7 (%7)	1 (%1)	8 (%8)

Gruplar arasındaki ek hastalık dağılımlarının karşılaştırması ki kare testi kullanılarak yapılmıştır. Bu analize göre ek hastalık görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

BİS değerleri için tanımlayıcı istatistikler: BİS değeriyle ilgili analizler yapılırken induksiyon öncesi (BİS 0), induksiyonu takiben 5. dakika (BİS 5), toplam anestezi süresinin orta noktası (BİS Orta) ve anestezi sonu (BİS Son) değerleri kullanılmıştır. Bu zaman noktalarına göre bakıldığında BİS değeri için farklı gruplardaki tanımlayıcı istatistikler Tablo 4'te gösterildiği şekilde ölçülmüştür:

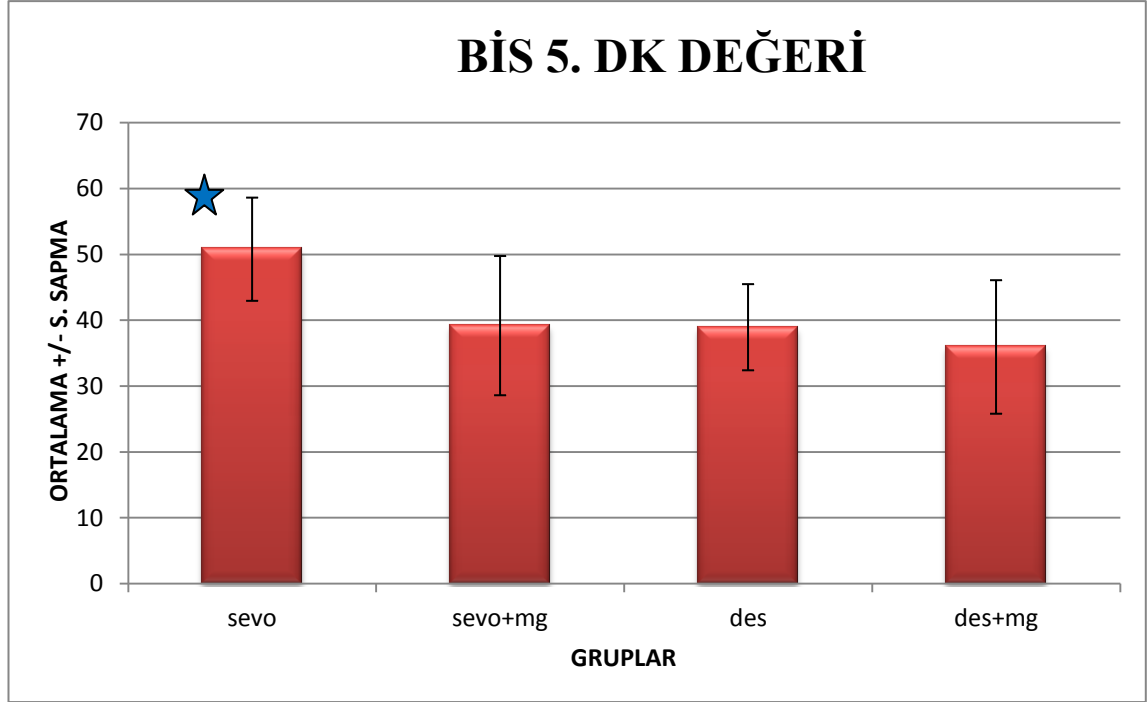
Tablo 4.3. Belirlenmiş zamanlarda BİS değeri için tanımlayıcı istatistikler

Grup		BİS 0	BİS 5	BİS Orta	BİS Son
sevo	Ortalama	95,9	50,8	55,6	64,8
	Ortanca	97,0	52,0	57,0	65,0
	Std. Sapma	2,76	7,8	6,08	7,5
sevo+mg	Ortalama	95,3	39,2	40,9	53,0
	Ortanca	97,0	37,0	40,0	54,0
	Std. Sapma	2,88	10,5	7,4	8,2
des	Ortalama	95,2	38,96	52,6	62,88
	Ortanca	97,0	40,0	54,0	63,0
	Std. Sapma	3,05	6,5	7,1	4,5
des+mg	Ortalama	96,28	35,96	41,1	50,88
	Ortanca	97,0	37,0	40,0	50,0
	Std. Sapma	2,4	10,1	9,78	8,3

BİS değerinin gruplar arası karşılaştırması için Tukey Testi kullanılmıştır. Bu analize göre;

İndüksiyon öncesi BİS değerleri tüm gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p > 0.05$).

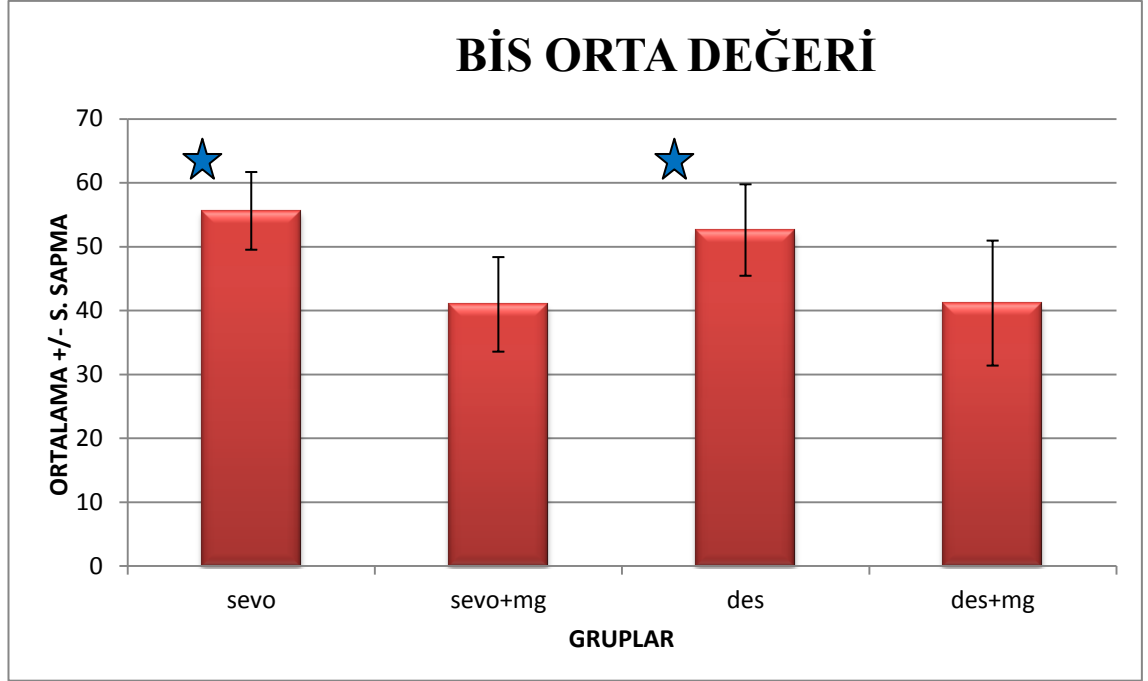
İndüksiyon sonrası 5. dakikada BİS değerleri, sevofluran grubunda tüm gruplara oranla belirgin şekilde yüksek seyretmiştir ($p<0.001$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Grafik 4.1).



★ $p < 0001$ (diğer gruplarla karşılaştırıldığında)

Grafik 4.1. İndüksiyon Sonrası 5. Dakikada Gruplar Arası BİS Değeri Dağılımı

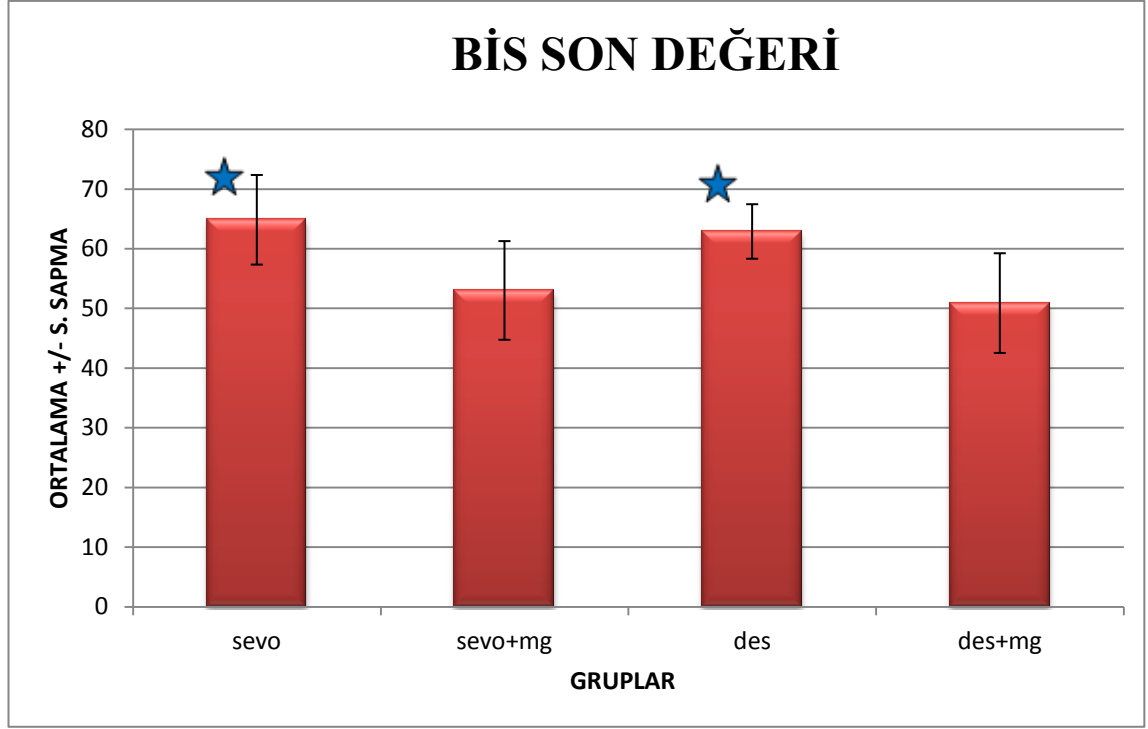
Toplam anestezi süresinin orta noktasındaki BİS değerlerine bakıldığında; sadece sevofluran kullanılan gruptaki BİS değeri, sadece desfluran kullanılan gruptaki BİS değeriyle benzerlik göstermektedir. Oysa her iki gruptaki BİS değerleri de sevofluran + magnezyum ve desfluran + magnezyum gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Magnezyum kullanılan gruplardaki BİS değerleri arasındaysa istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (Grafik 4.2).



★ $p < 0.001$ (sevo+mg ve des+mg gruplarıyla karşılaştırıldığında)

Grafik 4.2. Toplam Anestezi Süresinin Orta Noktasındaki BİS Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı

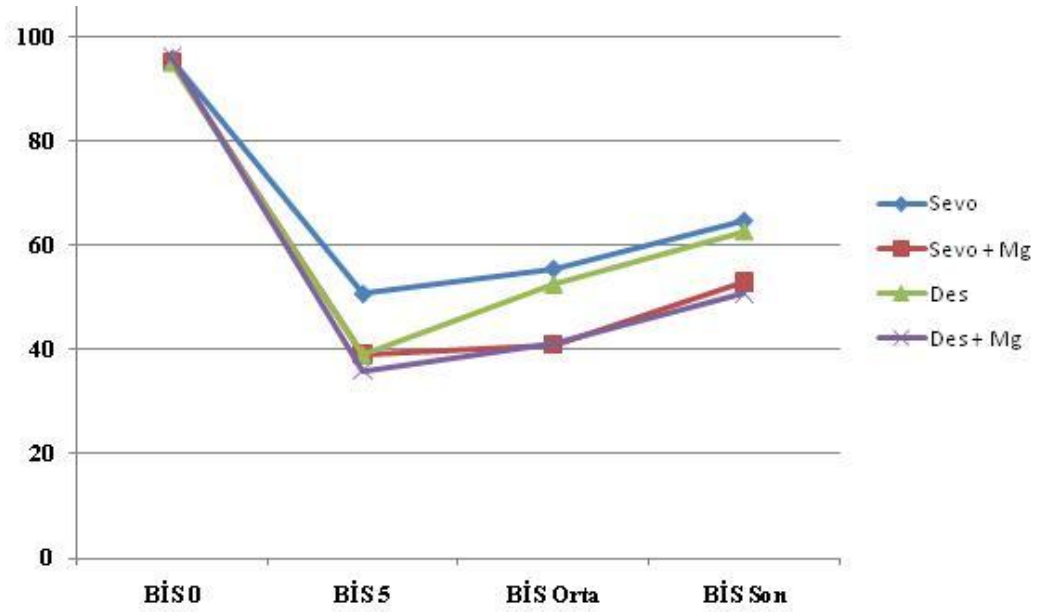
Anestezi sonu BİS değerlerine bakıldığında; sevofluran grubu aynı şekilde desfluran grubuyla benzerlik gösterirken diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksek seyretmiştir ($p < 0.001$). Sevofluran + magnezyum grubu, desfluran + magnezyum grubuyla benzerlik gösterirken sadece sevofluran ve sadece desfluran kullanılan gruplara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Yine desfluran kullanılan grup magnezyumlu gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) (Grafik 4.3).



★ $p < 0.001$ (sevo+mg ve des+mg gruplarıyla karşılaştırıldığında)

Grafik 4.3. Anestezi Sonu BİS Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı

Anestezi süresi boyunca ölçülen BİS değerlerinin gruplar arası dağılımı ise Grafik 4.4'te gösterilmiştir.



Grafik 4.4. Farklı Zamanlarda Ölçülen BİS Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı

Ortalama arter basıncı (OAB) değerleri için tanımlayıcı istatistikler:

Ortalama arter basıncı değerleri için de BIS değerlerine benzer şekilde induksiyon öncesi (OAB 0), induksiyonu takiben 5. dakika (OAB 5), toplam anestezi süresinin orta noktası (OAB Orta) ve anestezi sonu (OAB Son) değerleri kullanılmıştır. Bu zaman noktalarına göre bakıldığında OAB değerleri için farklı gruplardaki tanımlayıcı istatistikler Tablo 5'te gösterilmiştir

Tablo 4.4. Belirlenmiş zamanlarda OAB değerleri için tanımlayıcı istatistikler

Grup		OAB 0	OAB 5	OAB Orta	OAB Son
sevo	Ortalama	98,08	92,3	83,8	88,16
	Ortanca	94,0	90,0	82,0	85,0
	Std. Sapma	13,8	16,59	12,97	15,6
sevo+mg	Ortalama	91,3	84,96	84,92	83,4
	Ortanca	91,0	82,0	85,0	82,0
	Std. Sapma	7,4	12,4	12,5	12,5
des	Ortalama	92,3	86,9	83,2	82,88
	Ortanca	95,0	84,0	83,0	83,0
	Std. Sapma	11,49	13,06	10,6	11,68
des+mg	Ortalama	91,4	86,1	83,28	85,08
	Ortanca	91,0	86,0	79,0	86,0
	Std. Sapma	14,88	13,4	14,5	12,36

OAB'nın gruplar arası karşılaştırmada p değeri; induksiyon öncesi 0,165, induksiyon sonrası 5. dakikada 0,259, operasyon süresine göre orta noktada 0,962 ve operasyon sonunda 0,486 olarak ölçülmüştür. Bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ($p>0.05$).

Nabız değerleri için tanımlayıcı istatistikler:

Nabız ölçümleri için de BİS ve OAB'na benzer şekilde dört farklı zaman alınmıştır. Buna göre nabız değerleri için farklı gruplardaki tanımlayıcı istatistikler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Belirlenmiş zamanlarda nabız değerleri için tanımlayıcı istatistikler

Grup		Nbz 0	Nbz 5	Nbz Orta	Nbz Son
sevo	Ortalama	102, 1	113, 8	91, 5	93, 8
	Ortanca	100, 0	115, 0	92, 0	92, 0
	Std. Sapma	17, 1	14, 7	14, 4	15, 8
sevo+mg	Ortalama	115, 56	111, 4	96, 7	96, 4
	Ortanca	100, 0	116, 0	96, 0	98, 0
	Std. Sapma	16, 59	12, 98	18, 3	14, 1
	Varyans	275, 3	168, 5	335, 5	199, 67
des	Ortalama	97, 3	106, 36	87, 56	89, 2
	Ortanca	100, 0	104, 0	87, 0	87, 0
	Std. Sapma	19, 69	18, 29	16, 9	16, 4
des+mg	Ortalama	106, 4	108, 7	89, 28	89, 2
	Ortanca	108, 0	107, 0	88, 0	88, 0
	Std. Sapma	13, 8	11, 2	13, 4	10, 9

Nabız değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında p değeri; induksiyon öncesi 0, 222, induksiyon sonrası 5. dakikada 0, 297, operasyon süresine göre orta noktada 0, 229 ve operasyon sonunda 0, 257 olarak ölçülmüştür. Bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

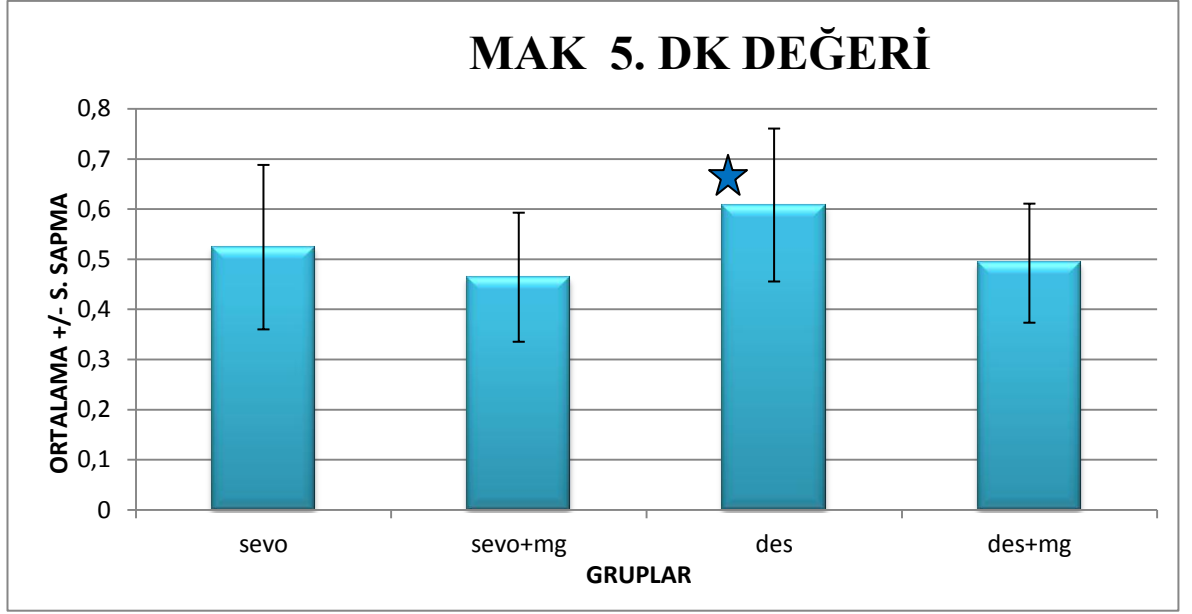
MAK değerleri için tanımlayıcı istatistikler:

MAK değeriyle ilgili analizler yapılırken indüksiyonu takiben 5. dakika (MAK 5), 10. dakika (MAK 10), toplam anestezi süresinin orta noktası (MAK Orta) ve inhalasyon anesteziğinin kapandığı an yani anestezi sonu (MAK Son) değerleri kullanılmıştır. Bu zaman noktalarına göre bakıldığında MAK değeri için farklı gruplardaki tanımlayıcı istatistikler Tablo 7’de gösterildiği şekilde ölçülmüştür.

Tablo 4.6. Belirlenmiş zamanlarda MAK değerleri için tanımlayıcı istatistikler

Grup		MAK 5	MAK 10	MAK Orta	MAK Son
sevo	Ortalama	0, 5	0, 7	0, 99	0, 77
	Ortanca	0, 5	0, 7	1, 0	0, 8
	Std. Sapma	0, 16	0, 18	0, 19	0, 19
sevo+mg	Ortalama	0, 46	0, 82	0, 75	0, 68
	Ortanca	0, 5	0, 5	0, 8	0, 7
	Std. Sapma	0, 1	1, 29	0, 99	0, 19
des	Ortalama	0, 6	0, 76	1, 19	0, 97
	Ortanca	0, 6	0, 7	1, 2	1, 0
	Std. Sapma	0, 15	0, 1	0, 19	0, 2
des+mg	Ortalama	0, 49	0, 6	0, 82	0, 66
	Ortanca	0, 5	0, 6	0, 8	0, 7
	Std. Sapma	0, 1	0, 1	0, 1	0, 2

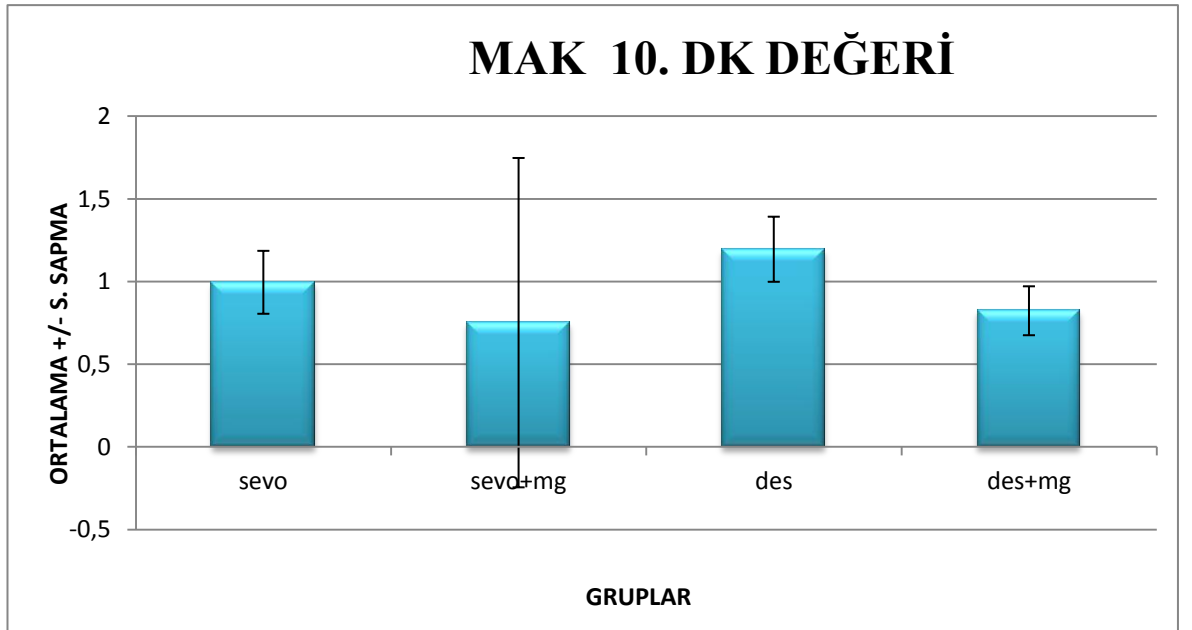
İndüksiyon sonrası 5. dakikada MAK değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasına bakıldığında sevofluran grubu, diğer tüm gruplarla benzerlik göstermektedir. Sadece desfluran kullanılan grupta MAK değeri, sevofluran + magnezyum (p=0, 03) ve desfluran + magnezyum (p=0, 025) gruplarına göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak magnezyum kullanılan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p=0, 898) (Grafik 4.5).



★ $p < 0.05$ (sevo+mg ve des+mg gruplarıyla karşılaştırıldığında)

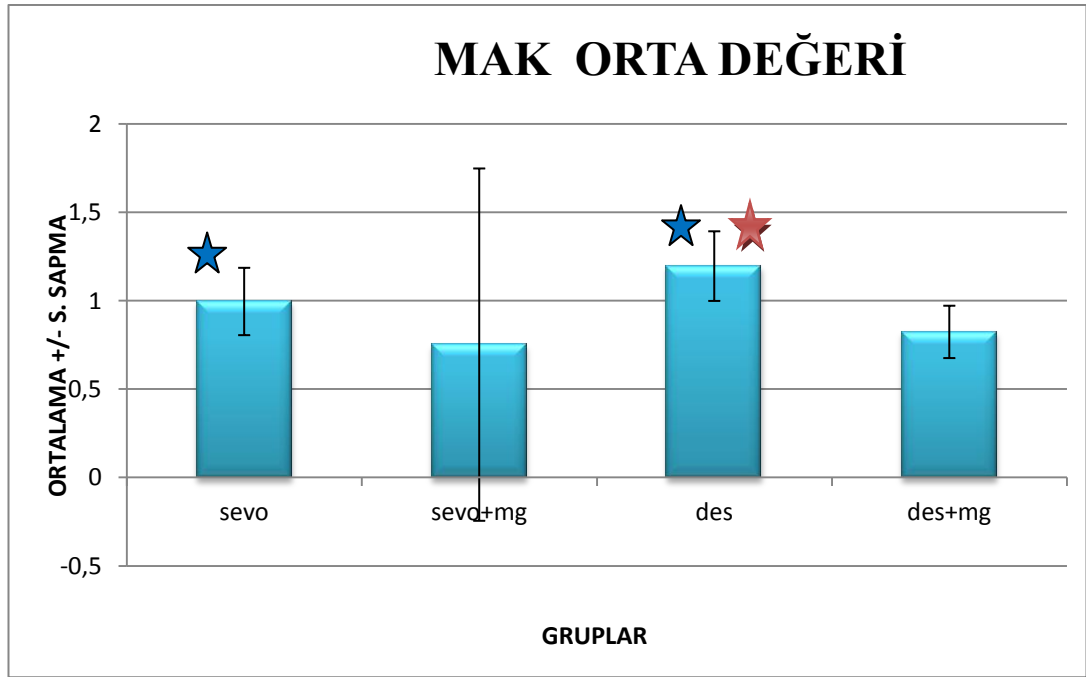
Grafik 4.5. İndüksiyon Sonrası 5. Dakikada Gruplar Arası MAK Değeri Dağılımı

İndüksiyon sonrası 10. dakikada gruplar arası MAK değerleri birbirine benzer bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p > 0.05$) (Grafik 4.6).



Grafik 4.6. İndüksiyon Sonrası 10. Dakikada Gruplar Arası MAK Değeri Dağılımı

Toplam anestezi süresine göre orta noktadaki MAK (MAK Orta) değerlerine bakıldığında sevofluran grubu, sadece desfluran kullanılan gruba göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,01$). Ancak aynı grup, sevofluran + magnezyum grubuna ($p < 0,01$) ve desfluran + magnezyum grubuna ($p=0,07$) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. MAK Orta zamanına göre sevofluran + magnezyum grubu sadece sevofluran ve sadece desfluran gruplarına göre anlamlı şekilde düşükken ($p < 0,01$), desfluran + magnezyum grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,504$). Desfluran grubunda MAK Orta değeri, diğer tüm gruplara göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (Grafik 4.7).

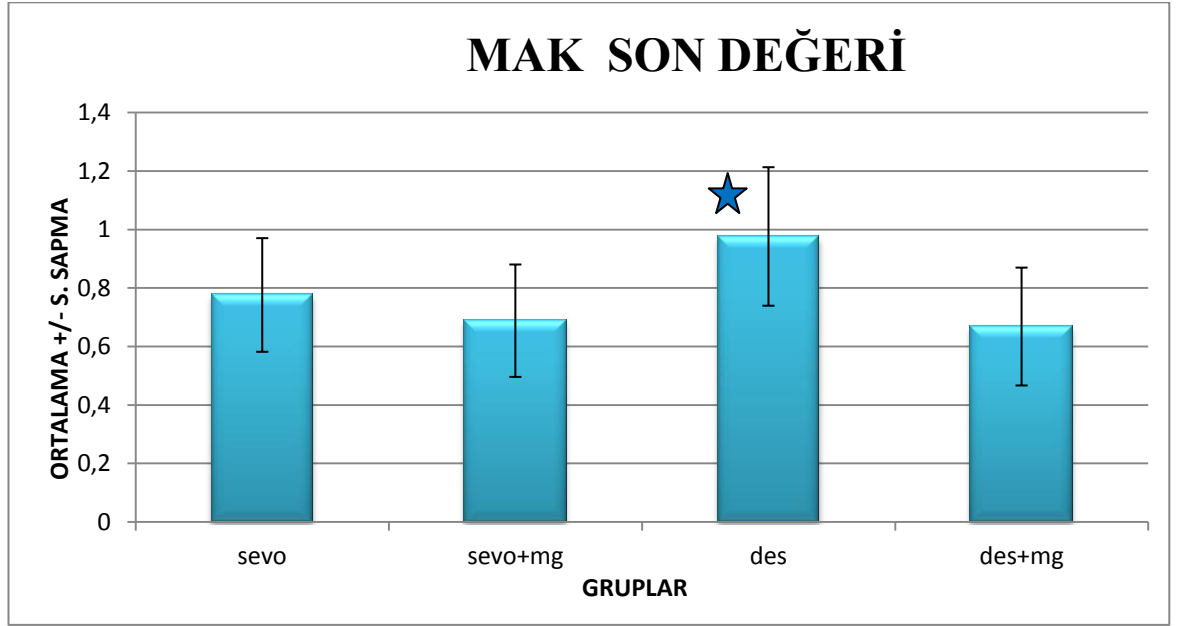


★ $p < 0,01$ (sevo+mg ve des+mg gruplarıyla karşılaştırıldığında)

★ $p = 0,01$ (sevo grubuyla karşılaştırıldığında)

Grafik 4.7. Operasyonların Orta Noktasındaki MAK Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı

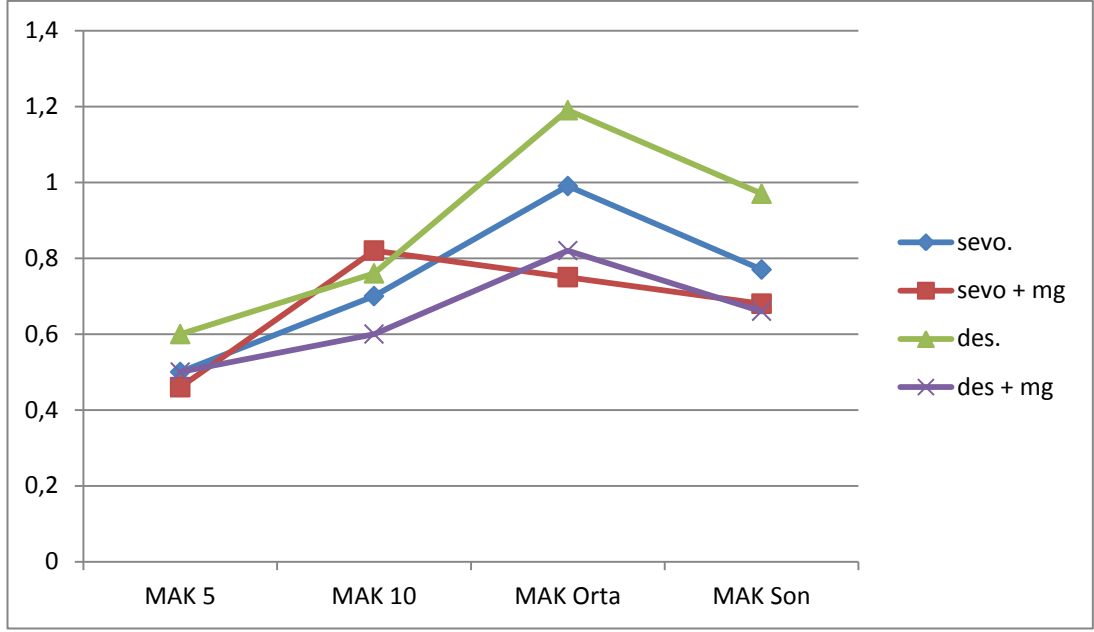
Anestezi sonlandırıldığı anda bakılan MAK değerlerine göre (MAK Son) desfluran grubu, MAK Orta'ya benzer şekilde diğer tüm gruplardan yüksek bulunmuştur. Diğer üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (Grafik 4.8).



★ $p < 0.01$ (diğer gruplarla karşılaştırıldığında)

Grafik 4.8. Anestezi Sonu MAK Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı

Anestezi süresi boyunca ölçülen MAK değerlerinin gruplar arası dağılımı ise Grafik 4.9'da gösterilmiştir:



Grafik 4.9. Farklı zamanlarda ölçülen MAK değerlerinin gruplara göre dağılımı

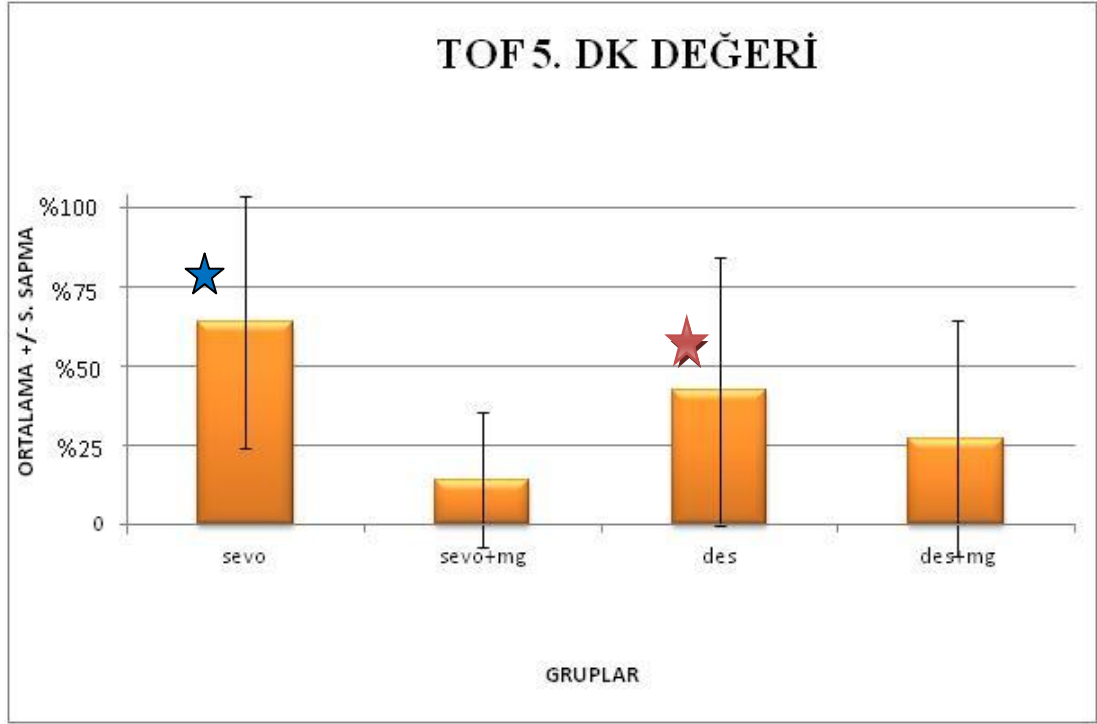
TOF değerleri için Tanımlayıcı İstatistikler:

TOF değerleriyle ilgili analizler yapılırken de aynen MAK değeri gibi induksiyonu takiben 5. dakika (TOF 5), 10. dakika (TOF 10), toplam anestezi sürelerinin orta noktası (TOF Orta) ve anestezi sonu (TOF Son) değerleri kullanılmıştır. Hiçbir hastada ek kas gevşetici dozu kullanılmamıştır. Bu zaman noktalarına göre bakıldığında TOF değeri için farklı gruplardaki tanımlayıcı istatistikler Tablo 8’de gösterilmiştir:

Tablo 4.7. Belirlenmiş zamanlarda TOF değerleri için tanımlayıcı istatistikler

Grup		TOF 5	TOF 10	TOF Orta	TOF Son
sevo	Ortalama	2, 56	2, 28	2, 4	3, 8
	Ortanca	3, 0	2, 0	2, 0	4, 0
	Std. Sapma	1, 6	1, 17	1, 1	0, 37
sevo+mg	Ortalama	0, 56	0, 28	0, 68	2, 8
	Ortanca	0, 0	0, 0	1, 0	3, 0
	Std. Sapma	0, 86	0, 6	0, 69	1, 1
des	Ortalama	1, 68	1, 48	2, 3	3, 96
	Ortanca	1, 0	1, 0	2, 0	4, 0
	Std. Sapma	1, 7	1, 47	1, 2	0, 2
des+mg	Ortalama	1, 08	0, 6	0, 8	2, 48
	Ortanca	0, 0	0, 0	1, 0	2, 0
	Std. Sapma	1, 49	0, 76	0, 85	1, 19

TOF değeri için gruplar arası ikili karşılaştırmalar, normallik sağlanabilmesi için Conover Testi ile yapılmıştır. Bu teste göre indüksiyon sonrası 5. dakikadaki TOF değerlerine bakıldığında sevofluran ve desfluran grupları arasında belirgin bir fark görülmezken sevofluran grubunda TOF değerleri sevofluran + magnezyum ve desfluran + magnezyum gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sevofluran + magnezyum grubunda TOF değeri, sadece sevofluran grubuna ve sadece desfluran grubuna göre anlamlı şekilde düşük seyrederken desfluran + magnezyum grubuyla belirgin bir fark saptanmamıştır. Desfluran grubunda 5. dakika TOF değerleri sevofluran + magnezyum grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunurken, diğer gruplarla arasında belirgin bir farka rastlanmamıştır (Grafik 4.10).

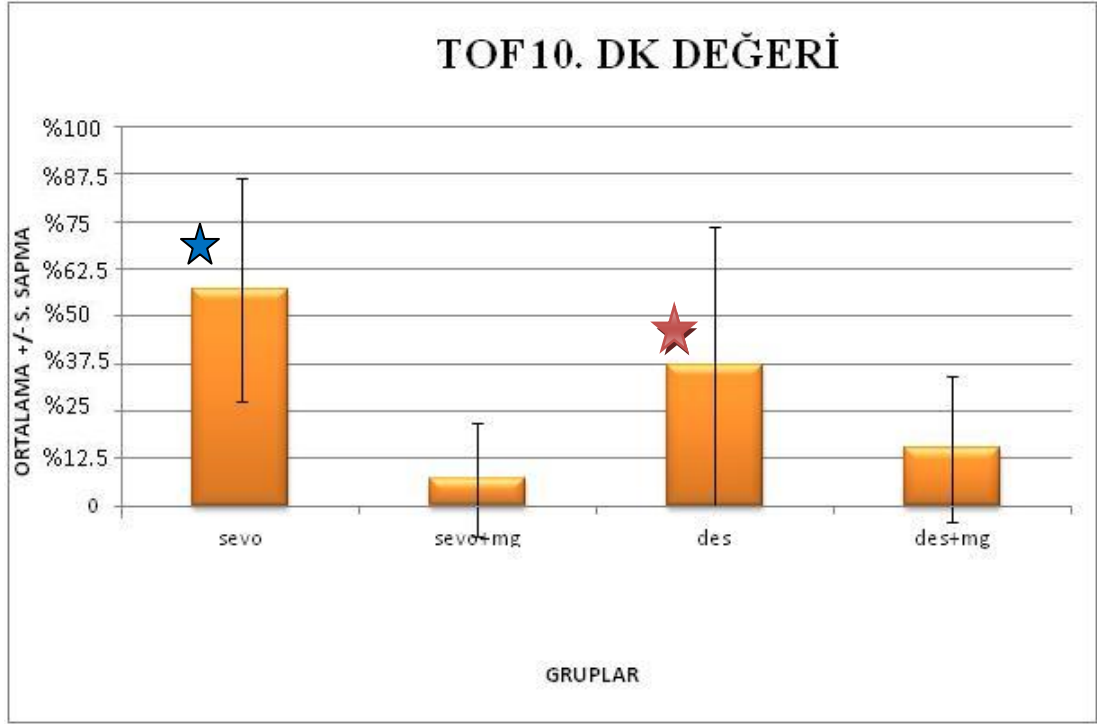


★ $p < 0.05$ (diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında)

★ $p < 0.05$ (sevo+mg grubuyla karşılaştırıldığında)

Grafik 4.10. İndüksiyon Sonrası 5. Dakikada Gruplar Arası TOF Değeri Dağılımı

İndüksiyon sonrası 10. dakika TOF değerlerine bakıldığında sevofluran grubu diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sevofluran + magnezyum grubuyla desfluran + magnezyum grupları 10. dakika TOF değerleri açısından benzerlik gösterirken her iki grup da magnezyumsuz gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük TOF değerine sahiptir (Grafik 4.11).

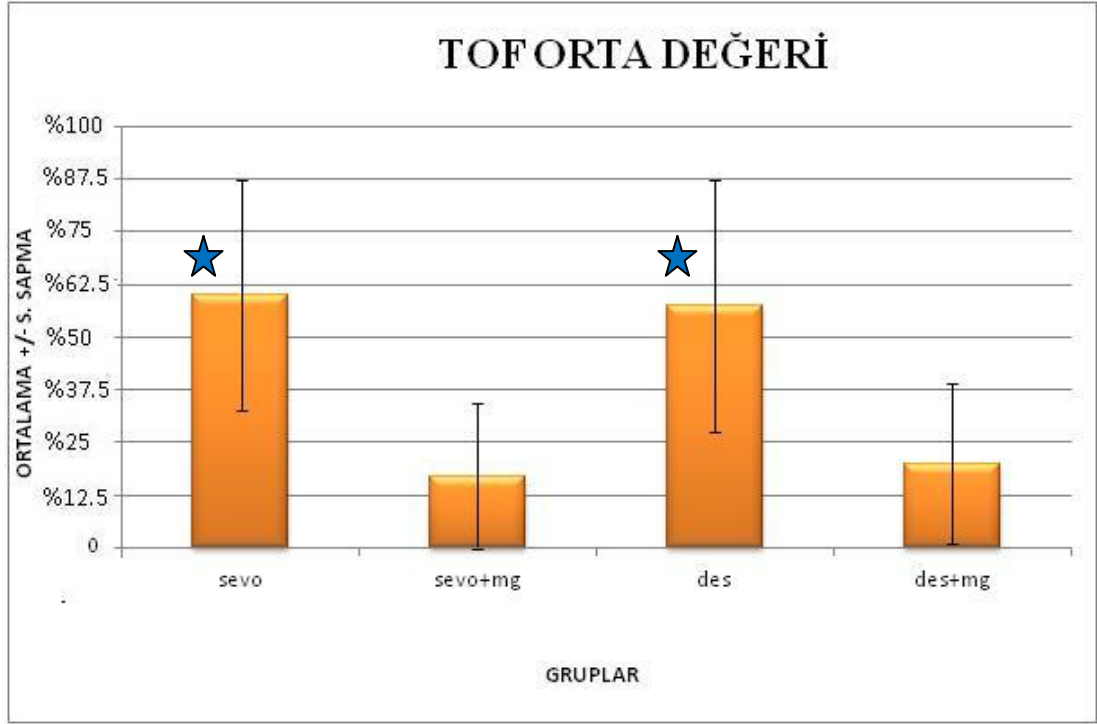


★ $p < 0.05$ (diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında)

★ $p < 0.05$ (sevo+mg ve des+mg gruplarıyla karşılaştırıldığında)

Grafik 4.11. İndüksiyon Sonrası 10. Dakikada Gruplar Arası TOF Değeri Dağılımı

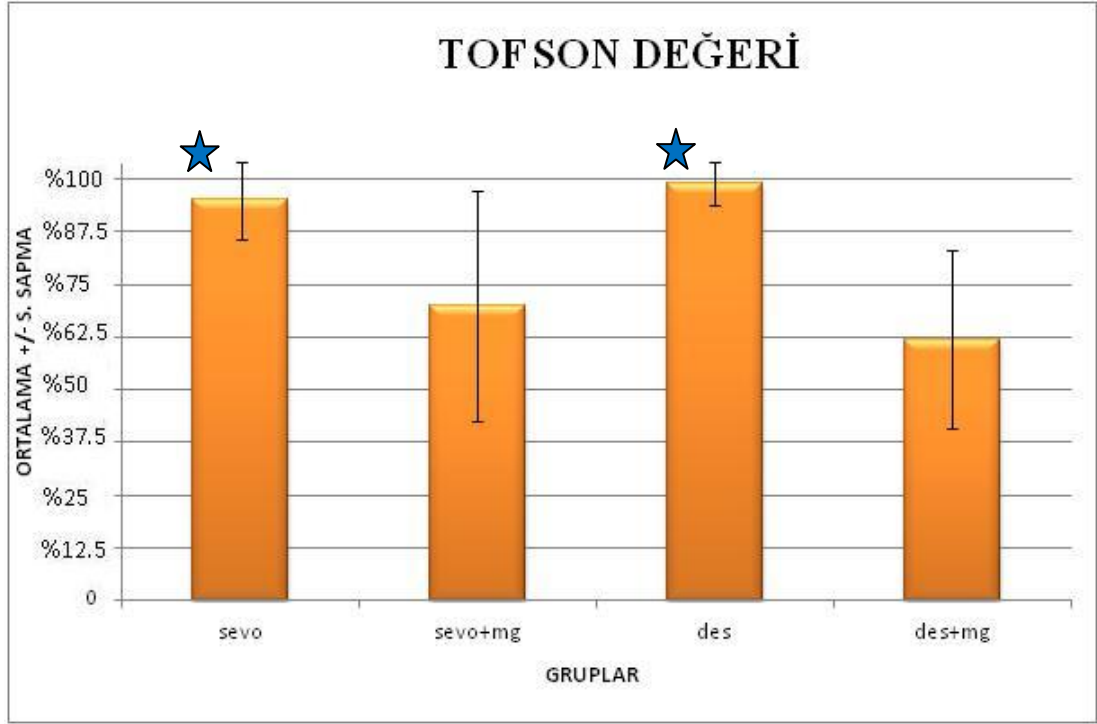
TOF Orta zamanına bakıldığında sevofluran grubunda TOF değerleri, sevofluran + magnezyum ve desfluran + magnezyum gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sadece sevofluran ve sadece desfluran kullanılan gruplar arasında belirgin bir fark yoktur. Sevofluran + magnezyum kullanılan grupta TOF değeri desfluran + magnezyum grubuyla benzerlik gösterirken diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük seyretmiştir (Grafik 4.12).



★ $p < 0.05$ (sevo+mg ve des+mg gruplarıyla karşılaştırıldığında)

Grafik 4.12. Operasyonların Orta Noktasındaki TOF Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı

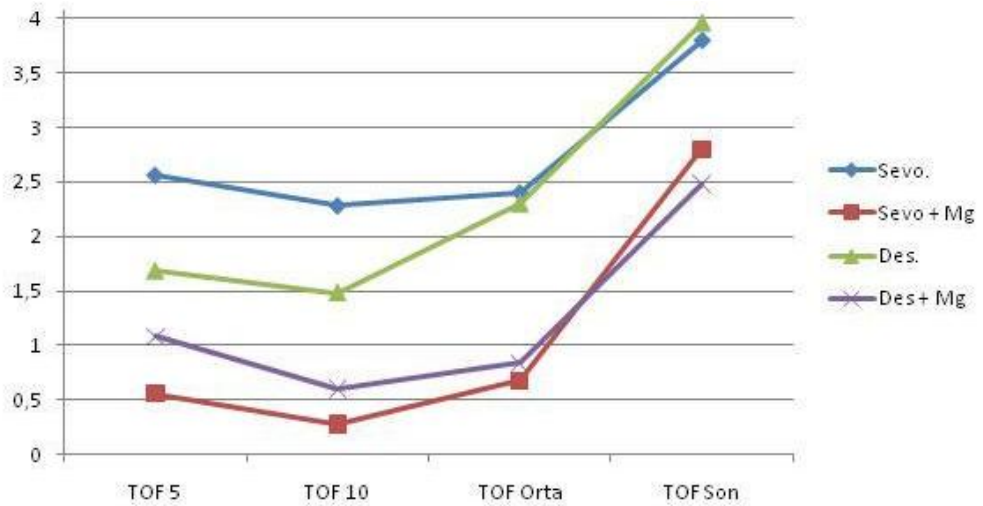
Anestezi kesildiği anda bakılan TOF değerleri (TOF Son) tüm gruplar için TOF Orta değerleriyle benzerlik göstermektedir. Sevofluran grubu desfluran grubuyla benzerlik gösterirken her iki grup da magnezyumlu gruplara göre belirgin şekilde yüksek TOF değerine sahip bulunmuştur (Grafik 4.13).



★ $p < 0.05$ (diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında)

Grafik 4.13. Anestezi Sonu TOF Değerlerinin Gruplar Arası Dağılımı

Anestezi süresi boyunca ölçülen TOF değerlerinin gruplar arası dağılımı ise Grafik 4.14'te gösterilmiştir.



Grafik 4.14. Farklı zamanlarda ölçülen TOF değerlerinin gruplara göre dağılımı

VAS değerleri için Tanımlayıcı İstatistikler:

Hastaların ağrı düzeyleri operasyondan sonra 1. saatte (VAS 1), 2. saatte (VAS 2) ve 24. saatte (VAS 24) değerlendirilmiştir. Gruplara göre hastaların ağrı düzeyleri Tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 4.8. Belirlenmiş zamanlarda VAS değerleri için tanımlayıcı istatistikler

Grup		VAS 1	VAS 2	VAS 24
sevo	Ortalama	8,0	4,6	1,8
	Ortanca	8,0	5,0	2,0
	Std. Sapma	1,38	1,47	0,9
sevo+mg	Ortalama	8,28	4,6	1,48
	Ortanca	8,0	5,0	1,0
	Std. Sapma	0,89	1,2	0,7
des	Ortalama	7,88	4,0	1,9
	Ortanca	8,0	4,0	2,0
	Std. Sapma	1,0	1,5	0,95
des+mg	Ortalama	8,4	4,48	1,4
	Ortanca	8,0	5,0	1,0
	Std. Sapma	1,19	1,3	0,76

VAS değerlerinin gruplar arası karşılaştırması için ki kare testi kullanılmıştır. Buna göre VAS değerleri her u farklı zamanda da gruplar arasında benzerlik göstermiş, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Gruplarda intraoperatif komplikasyon gelişimi ve ek analjezik ihtiyacı dağılımlarının verilmesi:

Gruplara göre hastalarda gelişen intraoperatif komplikasyonların dağılımı Tablo 10’da, intraoperatif ek analjezik ihtiyaçlarının dağılımı ise Tablo 11’de ayrıntılı şekilde gösterilmektedir:

Tablo 4.9. Gruplara göre intraoperatif komplikasyon gelişiminin dağılımı

İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYON			
	Yok	Kanama	Hipotansiyon
Sevo.	23 (%92)	0 (%0)	2 (%8)
Sevo + Mg	24 (%96)	1 (%4)	0 (%0)
Des.	24 (%96)	1 (%4)	0 (%0)
Des + Mg	23 (%92)	0 (%0)	2 (%8)
Toplam	94 (%94)	2 (%2)	4 (%4)

Tablo 4.10. Gruplara göre intraoperatif ek analjezik ihtiyacı dağılımı

EK ANALJEZİK			
	Yok	Fentanil	Morfin
Sevo.	18 (%72)	2 (%8)	5 (%20)
Sevo + Mg	21 (%84)	2 (%8)	2 (%8)
Des.	20 (%80)	4 (%16)	1 (%4)
Des + Mg	24 (%96)	0 (%0)	1 (%4)
Toplam	83 (%83)	8 (%8)	9 (%9)

Hem intraoperatif komplikasyon gelişiminin, hem de ek analjezik ihtiyacının gruplar arası karşılaştırması ki kare testi kullanılarak analiz edilmiştir. Her iki durum için de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Gruplarda intraoperatif rüya görme, postoperatif dönemde hatırlama dağılımlarının verilmesi:

Operasyon sonrası hastalarla 1. saatte, 6. saatte, 24. saatte ve 1. ay sonunda aynı anestezi doktoru tarafından görüşmeler yapılmıştır. Birinci saat sonundaki görüşmede desfluran grubundan bir hasta, keyifli bir rüya gördüğünü ancak ne olduğunu hatırlamadığını belirtmiştir. Bir başka hastaysa rüya gördüğünü, bu rüyanın ne olduğunu hatırlamadığını ancak rüyanın kendisini rahatsız etmediğini ifade etmiştir. Altıncı saatin sonundaki görüşmede sevofluran grubundan bir hasta ve desfluran + magnezyum grubundan bir hasta da rüya gördüğünü hatırlamış ancak bu hastalar da gördükleri rüyayı hatırlamadıklarını belirtmişlerdir. Hiçbir görüşmede, sevofluran + magnezyum grubundan rüya gördüğünü belirten hasta olmamıştır. Hastaların 24. saatteki ve birinci aydaki görüşmelerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Hastaların gruplara göre rüya görme dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Aynı görüşmelerde hastalar, intraoperatif farkındalık açısından da sorgulanmışlardır. Bu görüşmelerde magnezyumlu ve magnezyumsuz gruplardaki hiçbir hasta, operasyon esnasında herhangi bir ses duymadığını ve herhangi bir olay hatırlamadığını belirtmiştir. Hiçbir hasta, Modifiye Brice Görüşmesi sorularına intraoperatif farkındalık açısından anlamlı olabilecek bir cevap vermemiştir. Yine bu görüşmelerde, her seferinde yeniden hastalara ipuçları verilerek anahtar kelimeleri hatırlamaları istenmiştir ancak hiçbir hasta, kulaklık yardımıyla dinletilen hikayeyi anımsayamamış, herhangi bir anahtar kelimeyi bulamamıştır.

5. TARTIŞMA

Genel anestezi altında farkındalık terimi anestezi literatüründe, beynin genel anestezi altında olduğu zaman diliminde, bir uyarandan uyandırılması ve gelecekte geri çağırmak üzere hafızaya kaydetmesi anlamında kullanılmaktadır. Genel anestezi altında farkındalık deneyimi, çoğunlukla yetersiz anestezi düzeylerine bağlı olarak yaşanmaktadır [68]. Görülme sıklığı çok düşük olmasına karşın intraoperatif uyanıklık deneyimi sonucunda hastalarda, uzun dönem sürebilen ciddi psikolojik ve fizyolojik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Bu hastaların %19'unda uyku problemleri görülürken, %21'i kabuslardan şikayet etmektedir. Hastaların %20'si gelecekte yeniden bir anestezi deneyimi yaşamaktan korkarken, %17 hasta ise gün içerisinde anksiyete problemi yaşamaktadır [1]. Yine literatürde bu hastaların uzun dönem takiplerinde post travmatik stres bozukluğuna (PTSB) kadar gidebilen ciddi psikolojik problemlerin doğabileceği rapor edilmiştir [1]. Anestezi altında farkındalık deneyimi sonrası ilerleyen yıllarda PTSB gelişen hastaların ameliyat sonrası dönemlerine bakıldığında, bu kişilerin başlangıçta ciddi yakınmaları olmasa bile, sıklıkla iki yıl içerisinde PTSB'na bağlı şikayetlerin ortaya çıkabileceği tespit edilmiştir [5].

Bu kadar ciddi bir sorun olmasına karşın anestezi altında farkındalıkla ilgili bugüne kadar literatürde bildirilmiş vakalar, risk faktörlerini ve ortaya çıkan sekelleri tam olarak belirleyebilmek için yeterli sayıda değildir. Bu eksiklik, genel anestezi altında oluşabilecek bir farkındalık durumunu tam olarak önlemek için efektif bir yöntem gelişmesini engellemektedir [1]. Eldeki verilerle, genel anestezi altında farkındalığı önlemede kesin etkili olduğu belirlenmiş bir anestezi tipinden bahsedilememektedir.

Günümüzde intraoperatif farkındalık en sık olarak, etkilerini reseptörler üzerinden gösteren opioid, benzodiyazepin gibi ilaçlar ya da azot protoksit gibi zayıf anestezikler tek başlarına veya birlikte kullanıldığında görülmektedir. Bunun aksine sevofluran, desfluran, izofluran, gibi inhalasyon anesteziklerinin, tiyopental, propofol ve etomidat gibi potent intravenöz anesteziklerin uygun konsantrasyonlarda

kullanıldığında, intraoperatif algılamayı başarı ile önleyebileceklerine inanılmaktadır [70]. Soluk sonu gaz konsantrasyonlarının monitörizasyon kolaylığı nedeniyle inhalasyon anesteziikleri bu anlamda avantaj taşımaktadır. Diğer yandan intravenöz anesteziikleri için kullanılan karmaşık doz stratejileri sayesinde total intravenöz anestezi kullanımında da farkındalık sıklığının, inhalasyon anesteziiklerinde görülen düzeye indirilmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir [70]. Oysa günümüzde intraoperatif farkındalık için anesteziye ait olabilecek muhtemel risk faktörlerine bakıldığında, total intravenöz anestezi karşımıza kabul edilmiş bir risk faktörü olarak çıkmaktadır [1, 81, 82]. Bununla birlikte literatürde, daha güvenli olduğu düşünülen inhalasyon anesteziikleri de gerçekleşmiş pek çok intraoperatif farkındalık vakası bulunmaktadır [83-86]. Bu bilgiler ışığında düşünüldüğünde, seçilen anestezi ajan her ne olursa olsun genel anestezinin yanına adjuvan bir ajan eklenmesinin intraoperatif farkındalığı önlemede fayda sağlayabileceği akla gelmektedir. Biz bu amaçla bu çalışmada, sevofluran ve desfluran anesteziikleri ile sağladığımız genel anestezinin yanına magnezyum infüzyonu eklemeyi tercih ettik.

Magnezyum, antinosiseptif etkileri olan non-kompetitif bir N-metil D-aspartat (NMDA) antagonisti ve fizyolojik bir kalsiyum kanal blokörüdür [87]. Parenteral magnezyum sülfat infüzyonu, çok uzun yıllardır antiaritmik ajan olarak ve preeklampsi tedavisinde nöbetleri engellemek amacıyla uygulanmaktadır. Magnezyum aynı zamanda, genel anesteziye adjuvan ajan olarak kullanılabilen ve lokal anestezi ajanların etkinliğini artırabilmektedir [12, 13, 88]. Ancak magnezyumun anestezi ihtiyacını ve postoperatif ağrıyı azalttığını gösteren çalışmalara rağmen, genel anesteziye etkisinin sınırlı olduğunu savunan bazı çalışmalar da mevcuttur. Aldrete ve arkadaşları, magnezyumun yaptığı santral sinir sistemi depresyonunun aslında uyku benzeri bir durum olduğunu belirtmişlerdir [89]. Bu depresyonun, ilerleyici solunum ve kardiyak depresyona bağlı serebral hipoksiden kaynaklandığını, solunumun düzenlenmesi durumunda yüksek serum magnezyum konsantrasyonlarına rağmen santral sinir sistemi depresyonu oluşmayacağını savunmaktadırlar [89]. Biz 100 hasta üzerinde yaptığımız bu çalışmada, hiçbir grupta genel anestezi altında farkındalığa rastlamadık. Anestezi altında farkındalıkla ilişkili olabileceği düşünülen rüya görme durumu, bu çalışmada toplamda dört hastada görülmüştür. Ancak rüya gören hastaların gruplara göre

dağılımına bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek bir farka rastlanmamıştır. Anestezi altında farkındalık, tüm vakaların %0.1 ile %0.2'sinde görülen çok nadir bir komplikasyondur [1]. Bazı yayınlar, obstetrik anesteziye bu rakamların %7-28'lere kadar çıkabildiğini göstermektedir [1, 90, 91]. Bu durum, çalışmamızda intraoperatif farkındalığa rastlamama sebebimizin vaka sayısının yetersizliği olabileceğini veya tüm hastalarda uygulanan anestezinin yeterli derinlikte olduğunu düşündürmektedir.

Obstetrik anestezi uygulamasındaki en önemli beklentilerden biri, anne yeterli anestezi derinliği altındayken, bebeğin kullanılan depresan ilaçlardan etkilenmemesidir. Daha önceki yıllarda temel amaç, bebekte genel anestezinin neden olduğu depresyonu en aza indirmek olmuştur. Günümüzde ise bu durumun, kas gevşetici etkisi altındaki annelerde anestezi altında farkındalığa neden olabileceği gösterilmiştir. Genel anestezi altında farkındalık deneyiminin doğurduğu stres, bebek çıkmadan önce anneye bilinç kaybı yapacak kadar inhalasyon anesteziği verilmesinden daha zararlı kabul edilmektedir [23]. Bununla beraber, anneye verilen tüm inhalasyon ajanları ve intravenöz ajanların pek çoğu plasentayı geçmektedir. İnhalasyon anestezikleri plasentayı basit difüzyonla geçerler ancak bu geçiş oldukça yavaştır. Düşük dozlarda uygulandıklarında (< 1 MAK) ve doğum, indüksiyondan sonraki 10 dakika içerisinde olduğunda çok az fetal depresyona neden oldukları kabul edilmektedir. Tiyopental, ketamin, propofol, etomidat ve benzodiazepinler ise plasentayı kolayca geçmekte ve fetal dolaşımında saptanabilmektedirler [22]. Tüm narkotikler ve sedatifler ise plasentayı hızla geçmekte ve bu geçiş kendini fetal depresyonla göstermektedir [23]. Sonuç olarak, genel anestezi esnasında kullanılan anestezik ve analjezik ajanların fetal üzerinde farklı düzeylerde depresan etkilere sebep olması, anestezi uzmanlarının bu ajanlardan kaçınmasına sebep olmaktadır. Bizim çalışmamızda, inhalasyon anestezikleri ile sağlanan genel anesteziye magnezyum infüzyonu eklenmesinin intraoperatif farkındalık üzerine herhangi bir etkisine rastlanmamıştır. Ancak genel anesteziye iv magnezyum infüzyonu eklenmesi, intraoperatif BIS değerlerinin daha düşük seyretmesine neden olmuştur. Bu durum magnezyumun, anestezik ajan ihtiyacını azaltabileceğini ve anestezi altında farkındalık açısından avantaj sağlayabileceğini düşündürmüştür.

Magnezyumun perioperatif dönemde kullanımının, anestezi ihtiyacını azalttığı ve propofol anestezi indüksiyonu süresini kısaltabildiği bilinmektedir [11-13]. Schulz-Stübner ve arkadaşları 2001 yılında vitrektomi ameliyatına giren hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, total intravenöz anesteziye magnezyum infüzyonu eklenmesinin anestezi ajan ihtiyacı üzerine etkilerine bakmışlardır. Bu çalışmada magnezyum infüzyonu, kullanılan propofol miktarını değiştirmeden remifentanil ihtiyacını belirgin şekilde azaltmıştır [92]. Choi ve arkadaşları ise 2002 yılında yaptıkları çalışmada, total intravenöz anestezi uyguladıkları hastaların yarısına vaka boyunca magnezyum infüzyonu vermiş ve magnezyum uygulanan grupta propofol tüketiminin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını göstermişlerdir [93]. Aynı yıl Telci ve arkadaşları, total intravenöz anestezi verdikleri hastalarda magnezyum infüzyonu uygulamanın propofol, remifentanil ve vekuronyum tüketiminde belirgin azalma sağladığını rapor etmişlerdir [13]. 2006 yılında bu kez Gupta ve arkadaşları, magnezyum infüzyonunun propofol, vekuronyum ve fentanil ihtiyacını istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığını göstermişlerdir [11]. Bizim çalışmamızda, indüksiyon sağlamak amacıyla hastaların kilolarına göre verilen propofol dozu sabit tutulmuş, idamede ise total intravenöz anestezi yerine inhalasyon ajanları kullanılmıştır. Bu durumda intraoperatif dönemde kullanılan ek analjezik miktarlarına bakıldığında, en fazla ihtiyacın sadece sevofluran kullanılan grupta, en az ihtiyacın ise desfluran + magnezyum kullanılan grupta olduğu görülmüştür. Bu sonuç önceki çalışmalarla benzerlik göstermiş olmasına rağmen gruplar arasında bulunan bu fark istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır.

Preoperatif ve intraoperatif dönemde hastalara magnezyum verilmesinin, anestezi ve analjezik ajan ihtiyacını azalttığının görülmesi üzerine, magnezyumun intraoperatif BIS değerlerini düşürebildiğini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır [7, 11-13]. 2009 yılında Lee ve arkadaşları, sezeryan ameliyatına alınan hastalarda magnezyumun farklı dozlarını kontrol grubuyla karşılaştırmış ve sonuçta magnezyum infüzyonu yapılan gruplarda BIS değerlerinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük seyrettiğini göstermişlerdir [7]. Aynı çalışmada, magnezyumun daha yüksek seviyede verilmesinin BIS değerlerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. 2005 yılında Altan ve arkadaşları, magnezyum ve klonidinin propofol tüketimi ve hemodinami üzerine etkilerini

karşılaştırdıkları çalışmalarında, her iki ajanın da propofol tüketimini azaltırken, BİS değerlerini indüksiyondan itibaren düşürdüğünü göstermişlerdir [12]. Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmalara benzer şekilde, magnezyum verilen gruplarda BİS değerleri, indüksiyondan itibaren magnezyum kullanılmayan diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük seyretmiştir.

Geçmişte sevofluran ve desfluran anesteziikleriyle yapılan çalışmalara bakıldığında, farklı inhalasyon anesteziiklerinin yaklaşık olarak aynı potansi sağlayacak soluk sonu konsantrasyonlarda verildiklerinde bile hastaların BİS değerlerinin farklı olabileceği bilinmektedir [94]. Jellish ve arkadaşları, 2005 yılında orta kulak ameliyatına girecek hastalarda sevofluran ve desfluranın etkilerini karşılaştırmış ve desfluran grubunda BİS değerlerinin, sevofluran grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük gittiğini rapor etmişlerdir [95]. Samarkandi ise 2006 yılında pediatrik hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, inhalasyon ajanlarının aynı potensi göstermesi beklenen MAK değerlerinde verildiğinde, desfluran kullanılan grupta BİS değerlerinin izofluran ve halotana göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük gittiğini göstermiştir [94]. Bizim çalışmamızda ise magnezyum kullanılmayan gruplara kendi içerisinde bakıldığında, sevofluran grubunda indüksiyon sonrası 5. dakikada BİS değerlerinin, desfluran grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür.

İndüksiyon öncesi magnezyum kullanımının intravenöz anesteziik ihtiyacını belirgin şekilde azalttığını gösteren çalışmalar [11-13, 92, 93], intraoperatif magnezyum infüzyonunun idamede kullanılan inhalasyon anesteziğinin MAK değerini de düşürebilme ihtimalini akla getirmektedir. Ancak bu konudaki çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir. Thompson ve arkadaşları, 1988 yılında ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada magnezyumun plazma seviyeleri arttıkça halotanın MAK değerinin doğrusal olmayan bir ilişki içerisinde düştüğünü göstermişlerdir [96]. 2001 yılında Thomas ve arkadaşları, bu kez farklı bir yol denemiş ve hipomagnezemi geliştirdikleri ratlarda inhalasyon anesteziiklerinin MAK değerinin yükseldiğini göstermişlerdir [97]. Hayvan çalışmalarında elde edilen bu verilere rağmen 2003 yılında Levaux ve arkadaşlarının 24 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, hastalara intraoperatif magnezyum infüzyonu verilmesinin sevofluranın

MAK değeri üzerine istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek bir etkisi bulunmamıştır [98]. 2006 yılına gelindiğindeyse Durmuş ve arkadaşları, 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada magnezyum infüzyonunun sevofluranın MAK değeri üzerine etkisine bakmış ve bu kez verilen magnezyum miktarı arttıkça sevofluranın MAK değerlerinin yükseldiğini rapor etmişlerdir [99]. Aynı yıl Elsharnouby ve arkadaşları, endoskopik sinüs cerrahisine giren 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, magnezyum infüzyonun sadece fentanil ve vekuronyum kullanımını değil, intraoperatif sevofluran kullanımını da istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığını göstermişlerdir [100]. Bizim çalışmamızda da MAK değerleri, Elsharnouby ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde magnezyum kullanılan gruplarda, kullanılmayan diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük seyretmiştir. MAK değerleri açısından gruplar arasında, sadece induksiyon sonrası 10. dakikada benzerlik gözlenmiş, diğer tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Magnezyum kullanılan iki grup arasındaysa MAK değerleri açısından herhangi bir farka rastlanmamıştır. Sonuç olarak magnezyum kullanımı, bizim çalışmamızda inhalasyon anesteziyelerinin MAK değerlerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürmüştür. Magnezyum kullanılmayan diğer iki grubun kendi içerisinde MAK değerlerine bakıldığında ameliyat ortası ve ameliyat sonu MAK ölçümlerinin desfluran grubunda belirgin şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Oysa;

Fassoulaki ve arkadaşları 2006 yılında abdominal histerektomi ameliyatına giren hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, aynı BİS değerini elde etmek için gereken desfluran ve sevofluran konsantrasyonlarını karşılaştırmış ve bu çalışma sonunda sevofluran grubunda daha yüksek MAK değerleri gerektiği sonucuna varmışlardır [101]. Murrell ve arkadaşlarıysa 2008 yılında yaptıkları çalışmada sevofluran, desfluran, izofluran ve halotanı benzer MAK değerlerinde kullanmış ve genel anestezi altında ratların EEG kayıtlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda halotan, diğer modern inhalasyon anesteziyelerine göre daha az kortikal depresyona sebep olurken sevofluran, desfluran ve izofluran arasında bir farka rastlanmamıştır [102]. Bizim çalışmamızda çıkan sonuçların Fassoulaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre farklı olmasının sebebi, bizim çalışmamızda BİS değerinin sabit tutulmamış olmasına bağlı olabilir. İstatistiksel olarak belirgin bir

fark yaratmamış olsa da sevofluran grubunda daha fazla ek analjezik kullanılmış olması sevofluranın MAK değerinin düşmesine etki etmiş olabilir. Çalışmamızda, sevofluran ve desfluran grupları arasında görülen bu fark inhalasyon anesteziye magnezyum eklenmesiyle ortadan kalkmıştır. Bu durum bize, magnezyumun genel anesteziye adjuvan olarak eklenmesinin, inhalasyon ajanlarının etkisini potansiyalize edebildiğini göstermektedir.

Genel anestezi uygulamalarında özellikle laringoskopi ve trakeal entübasyona bağlı katekolamin salınımı sonucu ortaya çıkan stres cevap, hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır. Kalp atım hızı ve kan basıncında meydana gelen bu değişiklikler serebral ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde ciddi sonuçlar yaratabilmektedir. Bu istenmeyen hemodinamik değişiklikler yeterli anestezi derinliği ve analjezi sağlanması, havayollarında topikal ajanların kullanımı, sempatolitik ajan kullanımı, vazodilatörler, kalsiyum kanal blokerleri ve alternatif hava yolu teknikleri ile baskılanabilmektedir [103]. Magnezyumun, trakeal entübasyona bağlı hemodinamik değişiklikleri azalttığı ve sempatik cevabı baskılayabildiği daha önce yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir [12, 52, 104]. James ve arkadaşları 1989 yılında yaptıkları çalışmada, gönüllü normal kişilere induksiyon sonrası magnezyum infüzyonu uygulamış ve bu kişilerde entübasyon sonrası kalp atım hızlarında belirgin bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir [9]. Aynı çalışmada, entübasyon sonrası kan basıncında ve serum katekolamin düzeylerinde meydana gelen artışlar, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [9]. Aynı yıl Puri ve arkadaşları, çok daha riskli bir grup seçmiş ve koroner arter hastalığı olan hastalar üzerinde magnezyum ve lidokainin hemodinamik cevaba etkisini karşılaştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda magnezyumun, entübasyona bağlı hemodinamik cevabı baskılamada lidokainden çok daha efektif ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır [105]. 2005 yılında Seyhan ve arkadaşları, bu kez magnezyumun farklı doz rejimlerini birbirleri arasında karşılaştırmış ve daha yüksek doz magnezyum verilen grupta ortalama arter basınçlarının ve kalp atım hızlarının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük seyrettiğini rapor etmişlerdir [106]. Oysa Kussman ve arkadaşlarının 1997'de yaptıkları çalışmada magnezyum, salın verilen kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve kan basıncında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

görülmemiştir. Aynı çalışmada kalp atım hızları, diğer çalışmaların aksine magnezyum verilen grupta yüksek bulunmuştur [107]. Yine 2007 yılında Çizmeci ve arkadaşları, septorinoplasti yapılan 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, magnezyum infüzyonunun intraoperatif hemodinamik durum üzerine fark yaratmadığını rapor etmişlerdir [108]. Bizim çalışmamızda da hastalara magnezyum infüzyonu verilmesinin intraoperatif hemodinamik cevap üzerine herhangi bir etkisine rastlanmamıştır. Ortalama arter basınçları, indüksiyondan başlayarak vaka boyunca sevofluran grubunda diğer gruplara oranlara yüksek seyrederken desfluran grubunda, magnezyum kullanılan gruplarla benzer sonuçlar kaydedilmiştir. Ancak elde edilen sonuçların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde kalp atım hızlarına bakıldığında, desfluran ve desfluran + magnezyum kullanılan gruplarda kalp atım hızlarının daha düşük olduğunu görülmüştür ancak bu fark da istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır.

Magnezyum sülfatın nöromusküler bileşken asetilkolin salınımını engellediği ve non-depolarizan nöromusküler blokörlerin etkisini potansiyelize ettiği bilinmektedir [10]. 1997 yılında Kussman ve arkadaşları, 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada magnezyumun rokuronyum üzerine etkisine bakmış ve magnezyum verilen grupta rokuronyuma bağlı nöromusküler blok süresinin uzadığını ancak etki başlama süresinin değişmediğini rapor etmişlerdir [107]. 2010 yılında Czarnetzki ve arkadaşları, Kussman'ın 1997'deki çalışmasına atıfta bulunarak aynı çalışma protokolünü uygulamış ve magnezyumun, rokuronyumun sadece etki süresini arttırmadığını, aynı zamanda etki başlama süresini de %35 oranında azalttığını göstermişlerdir [109]. 2007 yılında Çizmeci ve arkadaşları, bu kez magnezyumun vekuronyum üzerindeki etkisini araştırmış ve magnezyum verilen grupta kas gevşetici etkisinin belirgin olarak uzadığını rapor etmişlerdir [108]. Wu ve arkadaşları ise 2009 yılında yaptıkları çalışmada, jinekolojik laparoskopi ameliyatına alınan 30 hastaya bolus şeklinde magnezyum vererek atrakuryumun hem etkisinin daha hızlı başlamasına, hem de etki süresinin uzamasına neden olmuşlardır [110]. Bizim çalışmamızda da magnezyumun nöromusküler blokaj üzerine etkisine bakıldığında, önceki çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kussman ve Czarnetzki gibi bizim çalışmamızda da rokuronyum kullanılmış ve magnezyum infüzyonu yapılan gruplarda TOF değerleri, indüksiyondan sonra 5. dakikadan

başlayarak tüm vaka boyunca, sadece sevofluran ve sadece desfluran kullanılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük seyretmiştir.

Postoperatif analjezinin sağlanması, sadece iyileşme dönemini kısaltmayı sağlamakla kalmayıp aynı zamanda ameliyat sonrası akut ağrıya bağlı pulmoner, hemodinamik ve metabolik komplikasyonlardan da korunmayı sağlamaktadır [111]. Günümüzde postoperatif analjezinin intraoperatif dönemde planlanması görüşü daha çok benimsenmektedir. Bu amaçla intraoperatif dönemde verilen analjezik adjuvanların, postoperatif ağrının şiddetini azaltabileceği ve opioid gereksiniminde azalma sağlayabileceği düşünülmektedir [112]. Magnezyum sülfatın analjezik etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak kalsiyum kanallarını ve NMDA reseptörleri inhibe etmesinin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [113]. Woolf ve arkadaşları, 1991 yılında yaptıkları çalışmada NMDA reseptör aktivasyonunun santral sensitizasyon üzerindeki etkisini ratlar üzerinde araştırmışlardır. Bu çalışmada NMDA reseptör aktivasyonunun, hasar sonrası ağrı durumunda santral sensitizasyonun hem başlangıç hem de idame aşamasında rol oynadığı gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak NMDA reseptör blokajının, perioperatif ağrının önlenmesinde ve tedavisinde rol alabileceği iddia edilmiştir [114]. 2006 yılında Seyhan ve arkadaşları, elektif histerektomi ameliyatına giren 80 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, magnezyumun postoperatif ağrı üzerine etkisini araştırmış ve postoperatif analjezi amacıyla morfin PCA kullanmışlardır. Bu çalışmada magnezyum kullanılan gruplarda morfin tüketimi ve VAS değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur [106]. 2011 yılında ise Kiran ve arkadaşlarının inguinal herni ameliyatı olan 100 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, induksiyon öncesi verilen bolus magnezyumun postoperatif ağrı skorlarını ve ek analjezik ihtiyacını istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü görülmüştür [115]. Benzer şekilde Gupta ve arkadaşları, 2011 yılında yaptıkları çalışmada genel anestezi altında akciğer rezeksiyonu yapılan hastalara postoperatif analjezi amacıyla torasik epidural kateter yerleştirmiş ve hastaların yarısına intravenöz magnezyum infüzyonu uygulamıştır. 24 saatin sonunda magnezyum infüzyonu uygulanan hastalarda epidural ilaç kullanımını istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur [116].

Bu sonuçlara karşın Ko ve arkadaşları, 2001 yılında 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, magnezyumun postoperatif ağrıya etkisi olmadığını rapor etmişlerdir [117]. Ko ve arkadaşları bu çalışmada, intravenöz olarak verilen magnezyumun hastaların serum magnezyum konsantrasyonlarını belirgin şekilde yükseltmesine karşın magnezyumun, beyin-kan bariyerini çok az düzeyde geçtiğini, bu yüzden de postoperatif ağrıya etkisinin minimal olduğunu savunmuşlardır [117]. Benzer şekilde 2010 yılında Jaoua ve arkadaşları, mide ameliyatı geçiren 42 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastalara 24 saat boyunca magnezyum infüzyonu vermiş ve postoperatif analjezi amacıyla morfin PCA kullanmışlardır. Sonuçta magnezyum verilen hastaların 24. saat ağrı skorları ve morfin tüketimleri kontrol grubuyla benzerlik göstermiştir [118]. Bizim çalışmamızda da Ko'nun ve Jaoua'nın çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. 1. ve 2. saatte yapılan değerlendirmelerde VAS değerleri, gruplar arasında tümüyle benzerlik gösterirken 24. saatte yapılan değerlendirmede magnezyum kullanılan gruplarda VAS değerleri daha düşük bulunmuştur. Ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır. Önceki çalışmaların sonuçlarıyla oluşan bu çelişki, VAS ile yapılan ağrı değerlendirmesinin oldukça subjektif bir yöntem olmasına bağlı olabilir. Hastaların çoğu ilk 2 saatteki ağrı düzeylerini oldukça yüksek rakamlarla ifade ederken sezeryan operasyonuna bağlı insizyon ağrısı genelde ilk günün sonunda belirgin şekilde azalmaktadır.

Magnezyumun postoperatif ağrıyı azaltma amacıyla intravenöz olarak kullanımının yanında son yıllarda intratekal kullanım da gündeme gelmiştir. Yousef ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada, spinoepidural kombine yöntemle sezeryan ameliyatı olan hastalara intratekal bupivacaine ve fentanilin yanında magnezyum da verilmiş ve sonuçta intratekal magnezyum verilen grupta analjezinin başlama süresi değişmezken motor blok düzeyinde belirgin artış olduğu ve postoperatif ağrı başlangıcının istatistiksel olarak anlamlı şekilde geç başladığı görülmüştür [119]. Aynı yıl Ghatak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise magnezyum direkt olarak epidural anestezide, bupivacaine yanında adjuvan olarak kullanmış ve etkisi klonidin ve salinle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada magnezyum kullanılan hastalarda analjezi başlama süresinin daha hızlı ve titreme insidansının daha az olduğu gösterilmiştir [120]. 2011 yılında Ouerghi ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada ise torakotami yapılan 58 hastanın yarısına fentanil ve morfinle sağlanan spinal analjeziye intratekal magnezyum da magnezyum grubunda postoperatif morfin tüketiminin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir [121].

Sonuç olarak biz bu çalışmada, genel anestezi altında sezeryan ameliyatı yapılan hastalarda sevofluran ve desfluran anesteziyelerine iv magnezyum infüzyonu eklenmesinin intraoperatif farkındalık üzerine herhangi bir etkisine rastlamadık. Ancak magnezyum infüzyonunun, anestezi süresi boyunca BIS değerlerini düşürebildiğini gösterdik. Bu sebeple, sezeryan ameliyatlarında genel anesteziye magnezyum infüzyonu eklenmesinin, hastaların intraoperatif anestezi ajan ihtiyacını azaltarak fötüs üzerindeki depresan etkileri azaltabileceğine ve avantaj sağlayabileceğine inanmaktayız. Genel anestezi altında farkındalık konusunda daha objektif veriler elde edebilmek için daha çok hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır ancak günümüzde sezeryan ameliyatlarında, rejyonel anestezinin daha sıklıkla tercih edilen yöntem olmasının bu durumu zorlaştırdığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Genel anestezi altında sezeryan ameliyatı yapılan hastalarda sevofluran ve desfluran anesteziklerine iv magnezyum infüzyonu eklenmesinin intraoperatif farkındalık üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladığımız çalışmamızda;

1. Sevofluran ve desfluran anesteziklerine magnezyum infüzyonu eklenmesinin, intraoperatif farkındalık üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir. Çalışmadaki hiçbir hastada farkındalığa rastlanmamıştır.
2. Magnezyum verilen gruplarda BIS değerleri, indüksiyondan itibaren tüm vaka boyunca daha düşük seyretmiştir. İndüksiyon sonrası 5. dakikada sevofluran grubunda BIS diğeri desfluran grubuna göre daha yüksek seyrederken, vakanın ilerleyen zamanlarında bu fark ortadan kalkmıştır.
3. MAK değerleri, indüksiyon sonrası 10. dakikada tüm gruplarda benzerlik gösterirken diğeri tüm zaman noktalarında magnezyum kullanılan gruplarda daha düşük bulunmuştur. Desfluran kullanılan grupta ise MAK değerleri, 10. dakikadan sonraki tüm zaman noktalarında diğeri gruplara oranla yüksek seyretmiştir.
4. Magnezyumun ortalama arteriyel basınç ve nabız değerleri üzerine herhangi bir etkisine rastlanmamıştır.
5. TOF değerleri magnezyum kullanılan gruplarda vaka boyunca düşük seyretmiştir. İndüksiyon sonrası 5. dakikada sevofluran grubunda TOF değerleri desfluran grubuna göre daha yüksek seyrettiği halde, ilerleyen dakikalarda bu fark ortadan kalkmıştır.
6. İntraoperatif ek analjezik ihtiyacı en fazla sevofluran grubunda, en az ise desfluran + magnezyum grubunda olmuştur ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
7. VAS değerleri, özellikle operasyon sonrası 24. saatte magnezyum kullanılan gruplarda daha düşük seyretmiştir ancak bu fark da istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır.

Bu çalışmada hiçbir hastada genel anestezi altında farkındalığa rastlanmamasına rağmen, genel anesteziye iv magnezyum infüzyonu eklenmesinin intraoperatif BIS değerlerini düşürebildiği gösterilmiştir. Bu durum, magnezyum infüzyonunun hastalarda anestezik ajan ihtiyacını azaltabileceğini akla getirmiştir. İntraoperatif ek analjezik ihtiyacında ve VAS değerlerinde belirgin bir fark olmamasına rağmen elde edilen sayısal sonuçlar, magnezyumun postoperatif ağrı tedavisinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu konuda daha kesin sonuçlara varabilmek için daha büyük vaka sayılarına ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Ghoneim, M.M., R.I. Block, M. Haffarnan, and M.J. Mathews, *Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature*. *Anesth Analg*, 2009. **108**(2): p. 527-35.
2. Sebel, P.S., T.A. Bowdle, M.M. Ghoneim, I.J. Rampil, R.E. Padilla, T.J. Gan, and K.B. Domino, *The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study*. *Anesth Analg*, 2004. **99**(3): p. 833-9, table of contents.
3. Lopez, U., W. Habre, M. Van der Linden, and I.A. Iselin-Chaves, *Intra-operative awareness in children and post-traumatic stress disorder*. *Anaesthesia*, 2008. **63**(5): p. 474-81.
4. Osterman, J.E., J. Hopper, W.J. Heran, T.M. Keane, and B.A. van der Kolk, *Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2001. **23**(4): p. 198-204.
5. Lennmarken, C., K. Bildfors, G. Enlund, P. Samuelsson, and R. Sandin, *Victims of awareness*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002. **46**(3): p. 229-31.
6. Campbell, J. and P. Sultan, *Regional anaesthesia for caesarean section: a choice of three techniques*. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2009. **70**(10): p. 605.
7. Lee, D.H. and I.C. Kwon, *Magnesium sulphate has beneficial effects as an adjuvant during general anaesthesia for Caesarean section*. *Br J Anaesth*, 2009. **103**(6): p. 861-6.
8. Barbosa, F.T., L.T. Barbosa, M.J. Juca, and R.M. Cunha, *Applications of magnesium sulfate in obstetrics and anesthesia*. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010. **60**(1): p. 104-10.
9. James, M.F., R.E. Beer, and J.D. Esser, *Intravenous magnesium sulfate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation*. *Anesth Analg*, 1989. **68**(6): p. 772-6.
10. Savarenese JJ, C.J., Lien CA, , *Miller Anesthesia*. 5 ed. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists, ed. M. RD. 2000, Philadelphia: Churchill Livingstone. 463-465.
11. Gupta, K., V. Vohra, and J. Sood, *The role of magnesium as an adjuvant during general anaesthesia*. *Anaesthesia*, 2006. **61**(11): p. 1058-63.
12. Altan, A., N. Turgut, F. Yildiz, A. Turkmen, and H. Ustun, *Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery*. *Br J Anaesth*, 2005. **94**(4): p. 438-41.
13. Telci, L., F. Esen, D. Akcora, T. Erden, A.T. Canbolat, and K. Akpir, *Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements*. *Br J Anaesth*, 2002. **89**(4): p. 594-8.
14. Ozcan, P.E., S. Tugrul, N.M. Senturk, E. Uludag, N. Cakar, L. Telci, and F. Esen, *Role of magnesium sulfate in postoperative pain management for patients undergoing thoracotomy*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007. **21**(6): p. 827-31.
15. Ittichaikulthol, W., S. Sriswasdi, N. Prachanpanich, J. Watcharotayangul, R. Seangrung, and W. Sithamwilai, *Bispectral index in assessment of 3% and 4.5% desflurane in 50% N2O for caesarean section*. *J Med Assoc Thai*, 2007. **90**(8): p. 1546-50.
16. Sun, D.X., Y.H. Zheng, A.X. Zhou, and M.P. Hu, *[The best concentration ratio of propofol controlled-infusion combined with sevoflurane in anesthesia for patients undergoing laparoscopy]*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008. **88**(45): p. 3186-8.

17. Jirasiritham, S., K. Tantivitayatan, and P. Sirivararom, *Over half MAC sevoflurane in cesarean section*. J Med Assoc Thai, 2005. **88**(7): p. 914-20.
18. Punjasawadwong, Y., N. Boonjeungmonkol, and A. Phongchiewboon, *Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD003843.
19. Aretha, D., P. Kiekkas, and P. Eleftheria, *Anesthesia awareness and the bispectral index*. N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 429-30; author reply 430-1.
20. Odri, A., A. Cavalcanti, and V. Billard, [*Falsely elevated-bispectral index*]. Ann Fr Anesth Reanim, 2008. **27**(11): p. 945-8.
21. Tüzüner, F., *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. 1. Baskı ed. 2010: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi.
22. Morgan GE (Çeviri Editörleri: M Tulunay, H.C., ed. *Klinik Anesteziyoloji*. 4 ed. 2008, Güneş Tıp Kitabevi.
23. Kayhan, Z., ed. *Klinik Anestezi*. 3 ed. 2004, Logos Yayıncılık: Ankara.
24. Smith, I., M. Nathanson, and P.F. White, *Sevoflurane--a long-awaited volatile anaesthetic*. Br J Anaesth, 1996. **76**(3): p. 435-45.
25. Hatch, D.J., *New inhalation agents in paediatric anaesthesia*. Br J Anaesth, 1999. **83**(1): p. 42-9.
26. Eger, E.I., 2nd, *New inhaled anesthetics*. Anesthesiology, 1994. **80**(4): p. 906-22.
27. Torri, G., *Inhalation anesthetics: a review*. Minerva Anesthesiol, 2010. **76**(3): p. 215-28.
28. Doi, M., T. Katoh, T. Takii, M. Yura, and K. Ikeda, [*The respiratory effects of sevoflurane in dogs*]. Masui, 1987. **36**(7): p. 1053-7.
29. Weiskopf, R.B., M.K. Cahalan, E.I. Eger, 2nd, N. Yasuda, I.J. Rampil, P. Ionescu, S.H. Lockhart, B.H. Johnson, B. Freire, and S. Kelley, *Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers*. Anesth Analg, 1991. **73**(2): p. 143-56.
30. Ebert, T.J., C.P. Harkin, and M. Muzi, *Cardiovascular responses to sevoflurane: a review*. Anesth Analg, 1995. **81**(6 Suppl): p. S11-22.
31. Torri, G. and A. Casati, *Cardiovascular homeostasis during inhalational general anesthesia: a clinical comparison between sevoflurane and isoflurane. On behalf of the Italian Research Group on sevoflurane*. J Clin Anesth, 2000. **12**(2): p. 117-22.
32. Reiz, S., E. Balfors, M.B. Sorensen, S. Ariola, Jr., A. Friedman, and H. Truedsson, *Isoflurane--a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease*. Anesthesiology, 1983. **59**(2): p. 91-7.
33. Moore, M.A., R.B. Weiskopf, E.I. Eger, 2nd, C. Wilson, and G. Lu, *Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans*. Anesthesiology, 1993. **79**(5): p. 943-7.
34. Endo, T., K. Sato, H. Shamoto, and T. Yoshimoto, *Effects of sevoflurane on electrocorticography in patients with intractable temporal lobe epilepsy*. J Neurosurg Anesthesiol, 2002. **14**(1): p. 59-62.
35. Ebert, T.J., M. Muzi, and C.W. Lopatka, *Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane*. Anesthesiology, 1995. **83**(1): p. 88-95.
36. Sarner, J.B., M. Levine, P.J. Davis, J. Lerman, D.R. Cook, and E.K. Motoyama, *Clinical characteristics of sevoflurane in children. A comparison with halothane*. Anesthesiology, 1995. **82**(1): p. 38-46.
37. Young, C.J. and J.L. Apfelbaum, *Adult clinical experience with sevoflurane and pharmaco-economic aspects*. Acta Anaesthesiol Belg, 1996. **47**(1): p. 29-42.
38. Frink, E.J., Jr., S.E. Morgan, A. Coetzee, P.F. Conzen, and B.R. Brown, Jr., *The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and*

- oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology*, 1992. **76**(1): p. 85-90.
39. Frink, E.J., Jr., *Desflurane--a new inhalation anesthetic*. *West J Med*, 1995. **162**(1): p. 54.
 40. Goff, M.J., S.R. Arain, D.J. Ficke, T.D. Uhrich, and T.J. Ebert, *Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: a comparison to sevoflurane and thiopental*. *Anesthesiology*, 2000. **93**(2): p. 404-8.
 41. Leung, J.M. and D.A. Pastor, *Dissociation between haemodynamics and sympathetic activation during anaesthetic induction with desfluranes*. *Can J Anaesth*, 1998. **45**(6): p. 533-40.
 42. Saidman, L.J., *The role of desflurane in the practice of anesthesia*. *Anesthesiology*, 1991. **74**(3): p. 399-401.
 43. Baker, K.Z., *Desflurane and sevoflurane are valuable additions to the practice of neuroanesthesiology: pro*. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1997. **9**(1): p. 66-8.
 44. Rampil, I.J., S.H. Lockhart, E.I. Eger, 2nd, N. Yasuda, R.B. Weiskopf, and M.K. Cahalan, *The electroencephalographic effects of desflurane in humans*. *Anesthesiology*, 1991. **74**(3): p. 434-9.
 45. Caldwell, J.E., M.J. Laster, T. Magorian, T. Heier, N. Yasuda, D.P. Lynam, E.I. Eger, 2nd, and R.B. Weiskopf, *The neuromuscular effects of desflurane, alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans*. *Anesthesiology*, 1991. **74**(3): p. 412-8.
 46. Wedel, D.J., S.A. Gammel, J.H. Milde, and P.A. Iazzo, *Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine*. *Anesthesiology*, 1993. **78**(6): p. 1138-44.
 47. Zaleski, L., D. Abello, and M.I. Gold, *Desflurane versus isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease*. *Anesth Analg*, 1993. **76**(2): p. 353-6.
 48. Holmes, M.A., R.B. Weiskopf, E.I. Eger, 2nd, B.H. Johnson, and I.J. Rampil, *Hepatocellular integrity in swine after prolonged desflurane (I-653) and isoflurane anesthesia: evaluation of plasma alanine aminotransferase activity*. *Anesth Analg*, 1990. **71**(3): p. 249-53.
 49. Fawcett, W.J., E.J. Haxby, and D.A. Male, *Magnesium: physiology and pharmacology*. *Br J Anaesth*, 1999. **83**(2): p. 302-20.
 50. Hoffman, D.J., P.J. Marro, J.E. McGowan, O.P. Mishra, and M. Delivoria-Papadopoulos, *Protective effect of MgSO₄ infusion on nmda receptor binding characteristics during cerebral cortical hypoxia in the newborn piglet*. *Brain Res*, 1994. **644**(1): p. 144-9.
 51. Prapa V, X.T., Koudouna E, Bassiakou E, *Evidence Suggesting the Beneficial use of Magnesium in Cerebral Ischaemia in an Experimental Model of Cardiac Arrest*. *The Open Emergency Medicine Journal*, 2009. **2**: p. 1-7.
 52. James, M.F., *Clinical use of magnesium infusions in anesthesia*. *Anesth Analg*, 1992. **74**(1): p. 129-36.
 53. Weigl, M., G. Tenze, B. Steinlechner, K. Skhirtladze, G. Reining, M. Bernardo, E. Pedicelli, and M. Dworschak, *A systematic review of currently available pharmacological neuroprotective agents as a sole intervention before anticipated or induced cardiac arrest*. *Resuscitation*, 2005. **65**(1): p. 21-39.
 54. Allegra, J., R. Lavery, R. Cody, G. Birnbaum, J. Brennan, A. Hartman, M. Horowitz, A. Nashed, and M. Yablonski, *Magnesium sulfate in the treatment of refractory ventricular fibrillation in the prehospital setting*. *Resuscitation*, 2001. **49**(3): p. 245-9.

55. Dube, L. and J.C. Granry, *The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review*. Can J Anaesth, 2003. **50**(7): p. 732-46.
56. Özcan, B., *TARD XXXVII. Ulusal ve II. Uluslar arası Kongresi Özet Kitabı*. Anestezi derinliğinin monitörizasyonu. 2003, Antalya.
57. Russell, I.F., *Midazolam-alfentanil: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique*. Br J Anaesth, 1993. **70**(1): p. 42-6.
58. Isaac, P.A. and M. Rosen, *Lower oesophageal contractility and detection of awareness during anaesthesia*. Br J Anaesth, 1990. **65**(3): p. 319-24.
59. Chang, T., W.A. Dworsky, and P.F. White, *Continuous electromyography for monitoring depth of anesthesia*. Anesth Analg, 1988. **67**(6): p. 521-5.
60. Jameson, L.C. and T.B. Sloan, *Using EEG to monitor anesthesia drug effects during surgery*. J Clin Monit Comput, 2006. **20**(6): p. 445-72.
61. Liu, J., H. Singh, and P.F. White, *Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation*. Anesth Analg, 1997. **84**(1): p. 185-9.
62. Kearse, L.A., Jr., C. Rosow, A. Zaslavsky, P. Connors, M. Dershwitz, and W. Denman, *Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis*. Anesthesiology, 1998. **88**(1): p. 25-34.
63. Dahaba, A.A., *Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state*. Anesth Analg, 2005. **101**(3): p. 765-73.
64. Heier, T. and P.A. Steen, *Awareness in anaesthesia: incidence, consequences and prevention*. Acta Anaesthesiol Scand, 1996. **40**(9): p. 1073-86.
65. Cheek, D.B., *Unconscious reactions and surgical risk*. West J Surg Obstet Gynecol, 1961. **69**: p. 325-8.
66. Ghoneim, M.M. and R.I. Block, *Learning and memory during general anesthesia: an update*. Anesthesiology, 1997. **87**(2): p. 387-410.
67. Sandin, R.H., G. Enlund, P. Samuelsson, and C. Lenmarken, *Awareness during anaesthesia: a prospective case study*. Lancet, 2000. **355**(9205): p. 707-11.
68. Ghoneim, M.M., *Awareness during anesthesia*. Anesthesiology, 2000. **92**(2): p. 597-602.
69. Domino, K.B., K.L. Posner, R.A. Caplan, and F.W. Cheney, *Awareness during anesthesia: a closed claims analysis*. Anesthesiology, 1999. **90**(4): p. 1053-61.
70. Guler, T., *Intraoperatif Uyanıklık*. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi, 2009. **37**(5): p. 265-279.
71. Moerman, N., B. Bonke, and J. Oosting, *Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings*. Anesthesiology, 1993. **79**(3): p. 454-64.
72. Cobcroft, M.D. and C. Forsdick, *Awareness under anaesthesia: the patients' point of view*. Anaesth Intensive Care, 1993. **21**(6): p. 837-43.
73. Newton, D.E., C. Thornton, K. Konieczko, C.D. Frith, C.J. Dore, N.R. Webster, and N.P. Luff, *Levels of consciousness in volunteers breathing sub-MAC concentrations of isoflurane*. Br J Anaesth, 1990. **65**(5): p. 609-15.
74. Tunstall, M.E., *The reduction of amnesic wakefulness during caesarean section*. Anaesthesia, 1979. **34**(4): p. 316-9.
75. Pollard, R.J., J.P. Coyle, R.L. Gilbert, and J.E. Beck, *Intraoperative awareness in a regional medical system: a review of 3 years' data*. Anesthesiology, 2007. **106**(2): p. 269-74.

76. Shaygannejad, V., M. Janghorbani, F. Ashtari, H.A. Zanjani, and N. Zakizade, *Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis*. Can J Neurol Sci, 2008. **35**(4): p. 476-81.
77. Myles, P.S., K. Leslie, J. McNeil, A. Forbes, and M.T. Chan, *Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **363**(9423): p. 1757-63.
78. Elhakim, M., D. Abdelhamid, H. Abdelfattach, H. Magdy, A. Elsayed, and M. Elshafei, *Effect of epidural dexmedetomidine on intraoperative awareness and post-operative pain after one-lung ventilation*. Acta Anaesthesiol Scand, 2010. **54**(6): p. 703-9.
79. Sneyd, J.R. and D.M. Mathews, *Memory and awareness during anaesthesia*. Br J Anaesth, 2008. **100**(6): p. 742-4.
80. Brice, D.D., R.R. Hetherington, and J.E. Utting, *A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia*. Br J Anaesth, 1970. **42**(6): p. 535-42.
81. Kelly, J.S. and R.C. Roy, *Intraoperative awareness with propofol-oxygen total intravenous anesthesia for microlaryngeal surgery*. Anesthesiology, 1992. **77**(1): p. 207-9.
82. Miller, D.R., P.G. Blew, R.J. Martineau, and K.A. Hull, *Midazolam and awareness with recall during total intravenous anaesthesia*. Can J Anaesth, 1996. **43**(9): p. 946-53.
83. Kino, A. and K. Nakamura, *[Awareness during general anesthesia for head and neck surgery--a case report]*. Masui, 2011. **60**(2): p. 241-3.
84. Kino, A., R. Kitamura, T. Wakamatsu, M. Hashiguchi, and K. Nakamura, *[Awareness during anesthesia with sevoflurane: a case report]*. Masui, 2006. **55**(10): p. 1250-2.
85. Miura, S., S. Kashimoto, T. Yamaguchi, and T. Matsukawa, *A case of awareness with sevoflurane and epidural anesthesia in ovarian tumorectomy*. J Clin Anesth, 2001. **13**(3): p. 227-9.
86. Ruiz, V., M. Koo, E. Garcia, J.M. Crespo, V. Mayoral, P. Casals, and J. Cochs, *[The incidence of intraoperative consciousness in emergency surgery and its possible relation to the post-traumatic stress syndrome. Presentation of three cases]*. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 1998. **45**(3): p. 106-9.
87. McCarthy, R.J., J.S. Kroin, K.J. Tuman, R.D. Penn, and A.D. Ivankovich, *Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats*. Anesth Analg, 1998. **86**(4): p. 830-6.
88. Koinig, H., T. Wallner, P. Marhofer, H. Andel, K. Horauf, and N. Mayer, *Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements*. Anesth Analg, 1998. **87**(1): p. 206-10.
89. Aldrete, J.A. and A. Vazeery, *Is magnesium sulfate an anesthetic?* Anesth Analg, 1989. **68**(2): p. 186-7.
90. Paech, M.J., K.L. Scott, O. Clavisi, S. Chua, and N. McDonnell, *A prospective study of awareness and recall associated with general anaesthesia for caesarean section*. Int J Obstet Anesth, 2008. **17**(4): p. 298-303.
91. Crawford, J.S., *Awareness during operative obstetrics under general anaesthesia*. Br J Anaesth, 1971. **43**(2): p. 179-82.
92. Schulz-Stubner, S., G. Wettmann, S.M. Reyle-Hahn, and R. Rossaint, *Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanil and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients*. Eur J Anaesthesiol, 2001. **18**(11): p. 723-9.
93. Choi, J.C., K.B. Yoon, D.J. Um, C. Kim, J.S. Kim, and S.G. Lee, *Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance*

- of propofol-N2O anesthesia: part I: comparing propofol requirements according to hemodynamic responses: part II: comparing bispectral index in control and magnesium groups.* Anesthesiology, 2002. **97**(5): p. 1137-41.
94. Samarkandi, A.H., *The bispectral index system in pediatrics--is it related to the end-tidal concentration of inhalation anesthetics?* Middle East J Anesthesiol, 2006. **18**(4): p. 769-78.
 95. Jellish, W.S., K. Owen, S. Edelstein, E. Fluder, and J.P. Leonetti, *Standard anesthetic technique for middle ear surgical procedures: a comparison of desflurane and sevoflurane.* Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. **133**(2): p. 269-74.
 96. Thompson, S.W., J.C. Moscicki, and C.A. DiFazio, *The anesthetic contribution of magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride in rats.* Anesth Analg, 1988. **67**(1): p. 31-4.
 97. Thomas, M.L., M.W. Crawford, M. Shams, R. Gow, and F.J. Carmichael, *The effect of magnesium deficiency on volatile anaesthetic requirement in the rat: the role of central noradrenergic neuronal activity.* Magnes Res, 2001. **14**(3): p. 195-201.
 98. Levaux, C., V. Bonhomme, P.Y. Dewandre, J.F. Brichant, and P. Hans, *Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery.* Anaesthesia, 2003. **58**(2): p. 131-5.
 99. Durmus, M., A.K. But, T.B. Erdem, Z. Ozpolat, and M.O. Ersoy, *The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses.* Eur J Anaesthesiol, 2006. **23**(1): p. 54-9.
 100. Elsharnouby, N.M. and M.M. Elsharnouby, *Magnesium sulphate as a technique of hypotensive anaesthesia.* Br J Anaesth, 2006. **96**(6): p. 727-31.
 101. Fassoulaki, A., H. Kaliontzi, G. Petropoulos, and A. Tsaroucha, *The effect of desflurane and sevoflurane on cerebral oximetry under steady-state conditions.* Anesth Analg, 2006. **102**(6): p. 1830-5.
 102. Murrell, J.C., D. Waters, and C.B. Johnson, *Comparative effects of halothane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on the electroencephalogram of the rat.* Lab Anim, 2008. **42**(2): p. 161-70.
 103. Randell, T., *Haemodynamic responses to intubation: what more do we have to know?* Acta Anaesthesiol Scand, 2004. **48**(4): p. 393-5.
 104. van den Berg, A.A., D. Savva, and N.M. Honjol, *Attenuation of the haemodynamic responses to noxious stimuli in patients undergoing cataract surgery. A comparison of magnesium sulphate, esmolol, lignocaine, nitroglycerine and placebo given i.v. with induction of anaesthesia.* Eur J Anaesthesiol, 1997. **14**(2): p. 134-47.
 105. Puri, G.D., K.S. Marudhachalam, P. Chari, and R.K. Suri, *The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease.* Anesth Analg, 1998. **87**(4): p. 808-11.
 106. Seyhan, T.O., M. Tugrul, M.O. Sungur, S. Kayacan, L. Telci, K. Pembeci, and K. Akpir, *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): p. 247-52.
 107. Kussman, B., G. Shorten, J. Uppington, and M.E. Comunale, *Administration of magnesium sulphate before rocuronium: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block.* Br J Anaesth, 1997. **79**(1): p. 122-4.
 108. Cizmeci, P. and Z. Ozkose, *Magnesium sulphate as an adjuvant to total intravenous anesthesia in septorhinoplasty: a randomized controlled study.* Aesthetic Plast Surg, 2007. **31**(2): p. 167-73.

109. Czarnetzki, C., C. Lysakowski, N. Elia, and M.R. Tramer, *Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: a randomised study*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010. **54**(3): p. 299-306.
110. Wu, H.L., T.H. Ye, and L. Sun, [*Effects of atracurium pretreatment with magnesium on speed of onset, duration, and recovery of neuromuscular blockade*]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2009. **31**(1): p. 73-6.
111. Liu, S., R.L. Carpenter, and J.M. Neal, *Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome*. *Anesthesiology*, 1995. **82**(6): p. 1474-506.
112. Joris, J., A. Kaba, and M. Lamy, *Transition between anesthesia and post-operative analgesia: relevance of intra-operative administration of analgesics*. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2001. **52**(3): p. 271-9.
113. Miranda, H.F., D. Bustamante, V. Kramer, T. Pelissier, H. Saavedra, C. Paeile, E. Fernandez, and G. Pinaridi, *Antinociceptive effects of Ca²⁺ channel blockers*. *Eur J Pharmacol*, 1992. **217**(2-3): p. 137-41.
114. Woolf, C.J. and S.W. Thompson, *The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states*. *Pain*, 1991. **44**(3): p. 293-9.
115. Kiran, S., R. Gupta, and D. Verma, *Evaluation of a single-dose of intravenous magnesium sulphate for prevention of postoperative pain after inguinal surgery*. *Indian J Anaesth*, 2011. **55**(1): p. 31-5.
116. Gupta, S.D., K. Mitra, M. Mukherjee, S. Roy, A. Sarkar, S. Kundu, A. Goswami, U.N. Sarkar, P. Sanki, and R. Mitra, *Effect of magnesium infusion on thoracic epidural analgesia*. *Saudi J Anaesth*, 2011. **5**(1): p. 55-61.
117. Ko, S.H., H.R. Lim, D.C. Kim, Y.J. Han, H. Choe, and H.S. Song, *Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements*. *Anesthesiology*, 2001. **95**(3): p. 640-6.
118. Jaoua, H., S.M. Zghidi, L. Wissem, S. Laassili, N. Ammar, J. Ali, S. Darmoul, A. Askri, S. Khelifi, A. Ben Maamer, A. Cherif, and K. Ben Fadhel, [*Effectiveness of intravenous magnesium on postoperative pain after abdominal surgery versus placebo: double blind randomized controlled trial*]. *Tunis Med*, 2010. **88**(5): p. 317-23.
119. Yousef, A.A. and Y.M. Amr, *The effect of adding magnesium sulphate to epidural bupivacaine and fentanyl in elective caesarean section using combined spinal-epidural anaesthesia: a prospective double blind randomised study*. *Int J Obstet Anesth*, 2010. **19**(4): p. 401-4.
120. Ghatak, T., G. Chandra, A. Malik, D. Singh, and V.K. Bhatia, *Evaluation of the effect of magnesium sulphate vs. clonidine as adjunct to epidural bupivacaine*. *Indian J Anaesth*, 2010. **54**(4): p. 308-13.
121. Ouerghi, S., F. Fnaeich, N. Frikha, T. Mestiri, A. Merghli, M.S. Mebazaa, T. Kilani, and M.S. Ben Ammar, *The effect of adding intrathecal magnesium sulphate to morphine-fentanyl spinal analgesia after thoracic surgery. A prospective, double-blind, placebo-controlled research study*. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2011. **30**(1): p. 25-30.