

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

PREOPERATİF GLİKOALKALOİD İÇEREN GIDA TÜKETİMİNİN
SÜKSİNİLKOLİN'İN OLUŞTURDUĞU NÖROMUSKÜLER
BLOK VE ANESTEZİ DERLENMESİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya GÖKSU

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ

ELAZIĞ 2007

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık tez standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

İkra Erkam'a

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, hem mesleki bilgileriyle hem de yönetici vasıflarıyla bizlere örnek olan, anabilim dalı başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Ömer L. ERHAN'a

Eğitim süreci boyunca yetişmemde değerli bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm, değerli hocalarım Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL'a, Prof. Dr. M. Akif YAŞAR'a, Prof. Dr. Mustafa K. BAYAR'a, ayrı ayrı teşekkür ederim.

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca, gerekse tezimin hazırlanması esnasında büyük emeği geçen, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız, bir aile gibi acı ve tatlı anlarımızı paylaştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerine ve ameliyathanede görevli tüm personele teşekkür ederim.

Hayatıma hekimlik düşüncesinin ilk tohumlarını atan ve artık yanımda olmayan canım anneme, babama ve aileme bu süreçte de benimle oldukları için en derin minnetlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. GENEL ANESTEZİ.....	5
3.1.a Genel Anestezi Tanımı:.....	5
3.2 NÖROMUSKÜLER BLOK TÜRLERİ.....	7
3.2.a Nondepolarizan nöromusküler blok:.....	7
3.2.b Depolarizan nöromusküler blok (faz I ve II bloklar):.....	8
3.3 İNTRAOPERATİF İZLEM VE MONİTORİZASYON.....	10
3.3.a Monitorizasyonun Tanımı:.....	10
3.3.b Nöromusküler Monitörizasyon:.....	10
3.3.c Periferik Sinir Stimülasyonunun Prensipleri:.....	10
3.3.d Sinir stimülasyonunun tipleri	11
3.3.e Sinir Stimülatörü:.....	13
3.3.f Periferik sinir stimülatörünün kullanımı:.....	18
3.4 KAS GEVŞETİCİLER	20
3.4.a Kas Gevşeticilerin Tanımı:.....	20
3.4.b Depolarizan kas gevşeticiler	20
3.4.c Nondepolarizan kas gevşeticiler:.....	24
3.5 BUTİRİLKOLİNESTERAZ	25
3.6 SOLANÖZ GLİKOALKALOİDLERİ	27

3.6.a Tanım ve Özellikleri:	27
3.6.b Bulunduğu Gıdalar:	27
3.6.c Glikoalkaloidlerin Enzim İnhibisyonu:	32
3.6.d Ölçüm Yöntemleri:	32
3.7 ÇALIŞMANIN AMACI	33
4. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4.1. Derlenme Kriterleri:	38
4.2. Butirilkolinesteraz Ölçümü:	38
4.3. İstatistiksel Analiz:	39
5. BULGULAR	41
6. TARTIŞMA	47
7. KAYNAKLAR	59
8. ÖZGEÇMİŞ	68

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo-1 TOF stimülasyonunda alınan yanıt sayısı ile kas gevşekliği düzeyinin ilişkisi	13
Tablo-2 Modifiye Aldrete Skor Sistemi	40
Tablo-3 Grupların yaş, boy, ağırlık, operasyon ve anestezi süreleri	42
Tablo-4 Grupların hemodinamik değişiklikleri.....	43

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

- Şekil 1:** Tekli uyarı modunda elektriksel uyarım ile depolarizan ve nondepolarizan nöromusküler blokta alınan kas yanıtlarının paterni 8
- Şekil 2:** TOF uyarımı ile nondepolarizan ve depolarizan nöromusküler bloker verilmesinden önce ve sonraki yanıtların karşılaştırılması 12
- Şekil 3:** Uyarıcı elektrotların bilekte yerleşimi 13
- Şekil 4:** TOF Watch SX cihazı 15
- Şekil 5:** TOF Watch SX cihazı ve ara kablo yoluyla bağlanmış bilgisayar 17
- Şekil 6:** Nondepolarizan kas gevşetici yapılmasından sonra TOF kayıtları üç nöromusküler blok dönemini gösterir: Yoğun blok (yanıtsızlık dönemi), orta derecede blok (cerrahi blok) ve derlenme 17
- Şekil 7:** Süksinilkolinin yapısı 21
- Şekil 8:** Operasyon odasında hastaya bağlanmış olan TOF cihazıyla bilgisayarda sürekli takip ve verilerin kaydı 37
- Şekil 9:** Grupların BKE (Bütirilkolinesteraz) değerlerindeki değişimler 45
- Şekil 10:** Süksinilkolin nöromusküler blok etkisinin sonlanması (SKNBES süresi), anestezi uygulamasının sonlandırılmasından sonra uyanma ve derlenme süreleri 46

KISALTMALAR

AKE	: Asetilkolinesteraz
BKE	: Butirilkolinesteraz
BMI	: Body Mass Indeks
DBS	: Double Burst Stimülasyon
ELISA	: Enzim Linked Immun Sorbent Assay
EMG	: Elektromiyografi
ET	: End Tidal
ETCO₂	: End-Tidal Karbondioksit
GA	: Glikoalkaloid
GC	: Gas Chromotography
HPLC	: High Performence Liquid Chromotography
Hz	: Hertz
İm	: İntramusküler
İv	: İntravenöz
KAH	: Kalp Atım Hızı
mA	: Miliamper
Msn	: Milisaniye
Nm	: Nanomolar
OAB	: Ortalama Arteryel Kan Basıncı
PBR	: Periferik Benzodiyazepin Reseptörü
PTC	: Post Tetanik Count
SD	: Standart Deviasyon
SGA	: Solanöz Glikoalkakoidleri
Sk	: Subkutan

SKNBES	: Süksinilkolin nöromusküler blok etkisinin sonlanması
SpO₂	: Periferik Oksijen Saturasyonu
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TGA	: Total Glikoalkaloid
TLC	: Thin Layer Chromotography
TOF	: Train Of Four

1. ÖZET

Preoperatif Glikoalkaloid İçeren Gıda Tüketiminin Süksinilkolin'in Oluşturduğu Nöromusküler Blok ve Anestezi Derlenmesine Etkisi

Genel anestezi uygulamasında kas gevşeticiler entübasyon ve cerrahi işlemi kolaylaştırır. Günümüzde kullanılan tek depolarizan kas gevşeticisi süksinilkolin olup, metabolizmasında butirilkolinesteraz önemlidir. Glikoalkaloidler asetilkolinesteraz ve butirilkolinesterazın ikisini de inhibe ederler. Çalışmamızda preoperatif patates ve diğer glikoalkaloid içeren gıda tüketiminin süksinilkolinin oluşturduğu nöromusküler blok ve anestezi derlenmesine etkisini araştırmayı amaçladık.

Fakülte etik kurul onayı alınarak, ortalama iki saat sürmesi beklenen, ASA I-II risk grubundan, yaşları 20 -50 arasında 44 olgu çalışmaya alındı. Olgular rastgele glikoalkaloid grubu (Grup GA, n=21) ve kontrol grubu (Grup K, n=23) olarak iki gruba ayrıldılar. Her iki grup için preoperatif gıda alımının diyetisyen tarafından hazırlanan protokole uygun olması sağlandı. GA grubundaki olguların operasyondan önceki gün ve açlık süresininden önceki öğünde glikoalkaloid içeren gıdalar ve bir porsiyon patates (200-400 mg); kontrol grubundaki olguların ise glikoalkaloid içermeyen gıda almaları sağlandı. Olgular 6-8 saat aç bırakılıp, 0.07 mg kg⁻¹ midazolamla premedikasyonu sağlanarak, anestezi induksiyonu tiyopental (5-7 mg kg⁻¹), fentanil (1 µgr kg⁻¹) ve süksinilkolin (1mg kg⁻¹) ile sağlanıp, % 50 oksijen/hava içinde % 2.5 sevofluranla sürdürüldü. Nöromusküler blokaj TOF Watch SX monitorü ile izlendi. Preanestezik değerlendirme sırasında (bazal değer), son diyetten 6 saat sonra, induksiyonundan önce, süksinilkolinin oluşturduğu nöromusküler bloğun kalkmasından sonra, son diyetten 24 saat sonra olmak üzere beş kez kan örnekleri alınarak serum butirilkolinesteraz düzeyleri ölçüldü.

Süksinilkolinin oluşturduğu nöromusküler bloğun kalkma süresi Grup GA'da Grup K'dan anlamlı olarak uzundu (5.46 ± 1.80 , 4.17 ± 1.72 , $p < 0.05$). Uyanma ve derlenme süreleri GA grubunda (5.40 ± 0.70 , 4.43 ± 0.72 , $p < 0.05$) kontrol grubundan (25.14 ± 226 , 22.43 ± 1.97 , $p < 0.05$) anlamlı olarak uzundu. Enzim düzeylerinde, ölçülen ilk döneme göre, ikinci ve üçüncü dönemlerde önemli değişiklikler olmazken, dördüncü dönemde düşme gözlemlendi. Beşinci dönemde bir miktar yükselme saptandı. solanöz glikoalkaloidleri içeren gıdalar ve patatesle beslenen Grup GA'da, bazal değerlere göre, istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüşler gözlemlendi. butirilkolinesteraz düzeyindeki bu düşüş süksinilkolinin kas gevşetici etkisinin kalktığı dönemde daha belirgindi. Beşinci dönemde bir artış olduğu saptandı. Yapılan bu ölçümlerin hiç birinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p < 0.05$).

Operasyondan önceki dönemde yenen gıdalar uyanmada anlamlı gecikme yapabilir ve diyetle anestetik ajanların duyarlılıklarında değişme görülebilir. Operasyondan önceki günlerde solanöz glikoalkaloidleri içeren gıdaların, alınması süksinilkolinin oluşturduğu nöromusküler bloğun yanı sıra hastaların uyanma ve derlenmesinde uzama meydana getirebilmektedir. Bu nedenle cerrahi girişim planlanan hastaların preoperatif diyetinin solanöz glikoalkaloidleri içeren gıdaları, özellikle patates içermemesi göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, bu konunun geniş boyutlarının anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Solanöz glikoalkaloidleri, nöromusküler blok, butirilkolinesteraz.

2. ABSTRACT

Effect of Preoperative Consumption of Glykoalcaloid Containing Nutrients on Neuromuscular Block Mediated by Succinylcholine and Recovering from Anesthesia

In general anesthesia, muscle relaxing agents eases intubation and surgical process. Succinylcholine is the only depolarizing muscle relaxing agent used currently and butyrylcholinesterase is important in its metabolism. Glykoalcaloids inhibits asetilcholinesterase and butyrylcholinesterase. The aim of our study was to investigate the effect of preoperative consumption of potatoes and other glykoalcaloid-containing nutrients on neuromuscular block mediated by succinylcholine and recovering from anesthesia.

Study was conducted with the approval of ethic commitee of Faculty. Forty four subjects in ASA I-II risk group aged between 20-50 years old, planned for a two hour lasting elective surgery, were included in to the study. Subjects were randomly divided into two groups; those consuming diet containing glykoalcaloids as GA group (n=21) and those consuming diet with no glykoalcaloids as K group (n=23). Patients in GA group were fed with glykoalcaloid containing food and one portion of potatoes (200-400 mg) on the day prior to operation and in the last meal prior to fasting while patients in K group were fed with food not containing glykoalcaloids. Premedication was obtained by administration of 0.07 mg kg^{-1} midazolam after a fasting period of 6-8 hours. Induction of anesthesia was achieved by thiopenthal ($5-7 \text{ mg kg}^{-1}$), fentanil ($1 \mu\text{gr kg}^{-1}$) and succinylcholine (1 mg kg^{-1}) and maintained by 2.5 % sevofluran in 50 % Oxygen/air. Neuromuscular blockage was monitored by TOF Watch SX monitor. For measurement of serum butyrylcholinesterase levels, five

blood samples were obtained at different times: during preanesthetic evaluation (basal level), 4-6 hours following to last meal, prior to induction, after termination of effect of succinylcholine and 24 hours following to last meal.

Succinylcholine destruction time was significantly longer in GA group than in K group (5.46 ± 1.80 vs. 4.17 ± 1.72 , $p < 0.05$). Awakening and recovering time was longer in GA group than in K group (5.40 ± 0.70 vs. 4.43 ± 0.72 , $p < 0.05$ and 25.14 ± 226 vs. 22.43 ± 1.97 , respectively $p < 0.05$). Compared to the first period, enzyme levels were not significantly different in the second and the third periods, lower in the fourth period and slightly higher in the fifth period. Compared with basal levels, non-significant decreases were observed in GA group fed potatoe and SGA-containing food. Decrease in butirylcholinesterase levels was more evident during the period in which the muscle relaxing effect of succinylcholine was disappeared. None of these differences observed in the level of enzyme was statistically significant ($p < 0.05$).

Nutrients consumed on days prior to surgery may significantly prolongate awakening and diet may cause variation in susceptibility of anesthetic agents. Consumption of food containing SGA's on days preceding surgery can cause prolongation in neuromuscular blockage constituted by succinylcholine, awakening and recovering time. Therefore it should be taken in consideration that diet of patients who planned to have surgery should not contain food SGA's and especially potato. Nevertheless, more work is needed to make a clear conclusion.

Keywords: Solanaceous glykoalcaloids, neuromuscular block, butirylcholinesterase.

3. GİRİŞ

3.1. GENEL ANESTEZİ

3.1.a Genel Anestezi Tanımı:

Anestezi sözcüğü bugünkü anlamda ilk kez Yunanlı filozof, Dioscorides tarafından kullanılmıştır. Anestezi, AN (olumsuzluk) eki ve ESTEZİ (duyu, his) sözcüğünden oluşur ve duyarsızlık, hissizlik anlamına gelir (1). Genel anestezi ise vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan geçici olarak; bilinç kaybı (mental blok), analjezi (sensoryel blok), arefleksi (refleks blok) ve motor blok oluşturulmasıdır. Bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanmasının yanında, kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponenti olup üçü birlikte genel anestezi triadını oluşturmaktadırlar (2).

3.1.b Genel Anestezi Dönemleri:

Uygulama yönünden genel anestezi indüksiyon, idame, anestezinin sonlandırılması ve derlenme olarak bölümlere ayrılmaktadır (1,2).

İndüksiyon: Anestezinin başlangıç dönemi olup hasta için olabildiğince rahat geçirilmesi sağlanmalıdır. İndüksiyonu sağlamak için iv ilaç uygulaması veya inhalasyon yolu kullanılabilir. İntravenöz yolla kısa etkili sedatif, hipnotik ajanlar uygulanır ve hastanın sözel ilişkiyi sürdürememesi, kirpik refleksinin kaybı gibi bulguların gözlenmesi ile hastanın solunum desteğine başlanır. Küçük çocuklarda, şoktaki hastada, çok yaşlı veya damar yolu bulmanın güç olduğu hastalarda doğrudan inhalasyon ile indüksiyon sağlanır. Bu aşamada endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak için kas gevşetici ajan eklenip hasta %100 oksijenle ventile edilir ve entübasyon işlemi yapılır (1,2).

Anesteziinin Sürdürülmesi: İndüksiyon sonrası hastalarda cerrahi işlemin devam edebileceği derinlikte anestezi uygulamasının sürdürülmesidir. Günümüzde yaygın kullanılan şekliyle oksijen/hava karışımı içinde hastaya bir inhalasyon anesteziğinin verilmesi, buna ilave olarak veya tek başına iv yolla verilen anesteziik ajanların kullanılması söz konusudur. Cerrahi işlemin sonlanmasını takiben anesteziik ajanlar kesilerek uyandırma işlemine geçilir (1,2).

Anesteziinin Sonlandırılması ve Uyanma: Anesteziik ajanlar kesildikten sonra hastaların solunumu desteklenerek uyandırılma işlemine devam edilir. Kirpik refleksi, göz açma, sözel emirlere alınan yanıtlara kadar geçen süre uyanma süresi olarak belirlenir. Orofarengiyal ve trakeobronşiyal aspirasyon uygulanan hastalar ekstübe edilip, maske yardımı ile % 100 oksijenle solunum desteği verilir, eterli spontan solunum varlığı, başını kaldırıp 30-45 sn tutabilmesi, yeterli öksürebilme, söylenenleri anlama ve anlamlı cevap vermesi sonucunda derlenme odasına alınırlar (1,2).

Derlenme: Hastaların, vital bulgularının stabilleşmesi, solunumunun yeterli duruma gelmesi, bilincin dönmesi için gereken süreçtir. Bu dönem boyunca hastanın monitorize edilerek, gerekli destek tedavinin verilmesi sağlanır.

Hastaların anesteziiden uyanma ve derlenme sürelerini etkileyen pek çok faktör vardır. Anestezi uygulamasında klonidin, lidokain, antihistaminik ajanların uygulanması, hiperkapni, hipoksi, elektrolit ve asit-baz dengesi bozuklukları, hipotermi, cerrahi uygulamadan kaynaklanan şok, emboli gibi ciddi bazı problemler, yandaş hastalık veya bozukluklar hastalarda uyanma ve derlenme süresini olumsuz etkileyerek uzamasına neden olabilir (3).

3.2 NÖROMUSKÜLER BLOK TÜRLERİ

Genel anestezi uygulaması sırasında yaygın kullanılan kas gevşeticilerin oluşturduğu nöromusküler blok operasyonların daha kolay uygulanmasını sağlar,daha az anestezi ilaç kullanılmakta, kanama azalmakta, cerrahi travma süresi kısalmakta ve bunun yanı sıra yapay solunum gerektiren yoğun bakım hastalarında da kullanılırlar.

3.2.a Nondepolarizan nöromusküler blok:

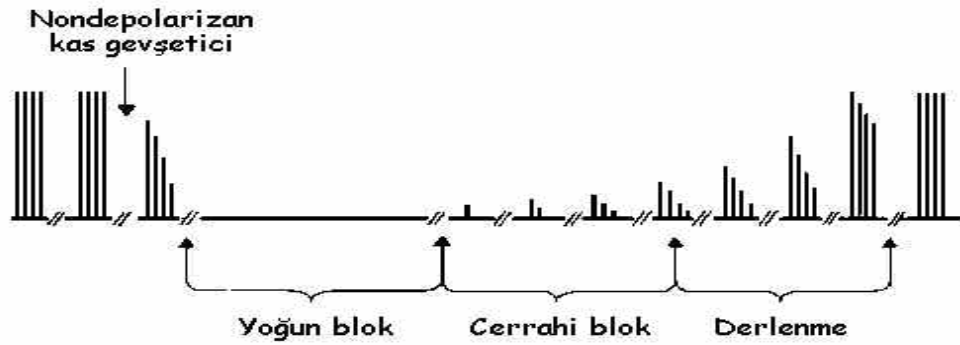
Sakin bir trakeal entübasyon yapmaya yetecek dozda nondepolarizan nöromusküler bloker verilmesinden sonra takibeden süreçte dörtlü uyarılara (train of four-TOF) bakıldığında kayıtlar üç nöromusküler blok düzeyi ya da dönemi gösterir: Yoğun blok, orta derece blok (cerrahi blok) ve derlenme (1,2,4,5,6).

Yoğun blok: Yoğun nöromusküler blok, uygulanan doza ve ilaca bağlı olarak entübasyon dozunun enjeksiyonunda 3-6 dk sonra oluşur. Bu evre aynı zamanda “yanıtsızlık dönemi” olarak da adlandırılır (1,2,4,5,6).

Cerrahi blok: Bu dönem, TOF uyarımına ilk yanıtın alınması ile başlar. TOF stimülasyonuna giderek artan sayıda yanıt alınması ile karakterizedir. TOF stimülasyonuna alınan yanıtların sayısı ile nöromusküler bloğun derecesi arasında iyi bir korelasyon bulunur. Tek yanıt alındığında nöromusküler bloğun derecesi (seğirme yüksekliğindeki depresyonun oranı) % 90-95'tir. Dördüncü yanıt alındığında bloğun düzeyi % 60-85'tir (1,2,4,5,6).

Derlenme: TOF uyarımına 4. yanıtın alınması ile derlenme dönemi başlar. Nöromusküler derlenme sırasında TOF oranı ile klinik gözlemler arasında iyi bir

korelasyon vardır. TOF oranı 0.4 veya daha az ise hastanın başını ya da kolunu kaldırması genellikle mümkün olamaz. Tidal volüm normal olabilir, ancak vital kapasite ve inspiyum kuvveti azdır. Oran 0.6 olduğunda hasta başını 3 sn süreyle kaldırabilir, fakat vital kapasite ve inspiyum kuvveti hala düşüktür. TOF oranı 0.7-0.75 olduğunda hasta gözlerini iyice açabilir, dilini çıkarabilir, öksürebilir ve başını en az 5 sn süreyle kaldırabilir. Bu oran 0.8 ve üzerine çıktığında vital kapasite ve inspiyum gücü de artık normaldir. Klinik anesteziye 0.70-0.75 bazen 0.50'lik bir TOF oranının yeterli derlenmeyi yansıttığı kabul edilmektedir. Ancak klinik önem taşıyan bir kalıntı nöromusküler bloğu dışlamak için TOF, 0.80'den fazla olmalıdır (1,2,4,5,6).



Şekil 1: Nondepolarizan kas gevşetici yapılmasından sonra TOF kayıtları üç nöromusküler blok dönemini gösterir: Yoğun blok (yanıtsızlık dönemi), orta derecede blok (cerrahi blok) ve derlenme (4).

3.2.b Depolarizan nöromusküler blok (faz I ve II bloklar):

Plazma kolinesteraz aktivitesi normal olan kişilerde normal bir süksinilkolin dozu (0.5-1.5 mg/kg) ile tipik bir depolarizan blok (faz I blok) gelişir. Bazı hastalar genetik olarak anormal plazma kolinesteraz enzim aktivitesi gösterdiklerinden aynı

doz süksinilkolin ile bir nondepolarizan blok gelişebilir, TOF ve tetanik stimülasyona yanıtta sönme ve posttetanik ileti artışı gözlenir. Bu blok tipi faz II (dual, miks veya duyarsızlaşma) bloğu olarak adlandırılmaktadır (1,2).

Normal hastalarda gelişen faz II blok, kolinesteraz aktivitesi normal olmayan hastalarda gelişen faz II bloktan ayırt edilmelidir. Normal hastalarda bir faz II blok süksinilkolin uygulamasının sonlandırılmasından birkaç dakika sonra kolinesteraz inhibitörü uygulaması ile antagonize edilebilir. Anormal genotipli olgularda ise asetilkolinesteraz inhibitörü enjeksiyonunun sonucunun ne olacağı tahmin edilemez (6-10). Örneğin neostigmin uygulaması, nöromusküler bloğu dramatik olarak potansiyalize edebilir, nöromusküler iletiyi geçici olarak düzeltebilir. Bu nedenle hastanın genotipinin normal olduğu biliniyor olmadıkça bir faz II bloğunun kolinesteraz inhibitörü ile antagonize edilmesine çalışılmamalıdır. Nöromusküler fonksiyon düzelse bile hastanın en az 1 saat daha izlenmesi gereklidir (8,10).

Nöromusküler fonksiyonun derlenmesi sırasında TOF stimülasyonuna 4 yanıtın da alındığı gözlemlendiğinde TOF oranı da değerlendirilmeye çalışılabilir. Ancak TOF stimülasyonuna alınan yanıtların manuel değerlendirilmesi her zaman kalıntı nöromusküler bloğun dışlanmasını garantilememektedir. Aslında yanıtların manuel değerlendirilmesi her zaman klinik bulgular ve rezidüel nöromusküler bloktan arınmayı gösteren bulguların değerlendirilmesi (hastanın başını 5 sn süreyle kaldırması, gözlerini açması, dilini çıkarması ve öksürmesi) ile birlikte olmalıdır (6-13).

3.3 İNTRAOPERATİF İZLEM VE MONİTORİZASYON

3.3.a Monitorizasyonun Tanımı:

Standart yöntemler olarak uygulanan kardiyak ve solunum sistemlerinin monitorizasyonu ile operasyon süresince; noninvazif kan basıncı, end-tidal karbondioksit analizi, oksijen saturasyonu, elektrokardiyografi, anestezi gazlarının analizinin değerlendirilmesiyle hastalar takip edilirler. Bunun yanı sıra hastalara operasyonun özelliği ve hastanın genel durumuyla da bağlantılı olarak invazif monitorizasyonu, nörolojik sistem monitorizasyonu da eklenebilir. Anestezi altındaki hastanın serebral monitorizasyonu yeterli anestezi derinliğinin sağlanması açısından önemlidir, elektroensefalografi ve uyarılmış potansiyeller ölçülerek izlenir. Hipnoz derinliğini ölçen bispektral analiz uygulaması kolay bir nörolojik sistem monitorüdür; elektroensefalografi tarafından oluşturulan verileri toplar, bir dizi basamaktan geçirir ve anestezi derinliği/hipnoz ile uyumlu tek bir sayı hesaplar (1,2).

3.3.b Nöromusküler Monitörizasyon:

Yaklaşık 140 yıl önce, Fransız fizyolog Claude Bernard, doğrudan ve dolaylı kas uyarısı yardımıyla, kürarın etki mekanizmasının ilkelerini aydınlattı ve hastalar üzerinde yapılan nöromusküler bloğun kantitatif olarak ölçülmesinin temellerini attı. Nörolojik tanı ve klinik araştırmalar için gereken sinir uyarıcıları (stimülatör) ancak çok sonraları geliştirilmiştir (4,9).

3.3.c Periferik Sinir Stimülasyonunun Prensipleri:

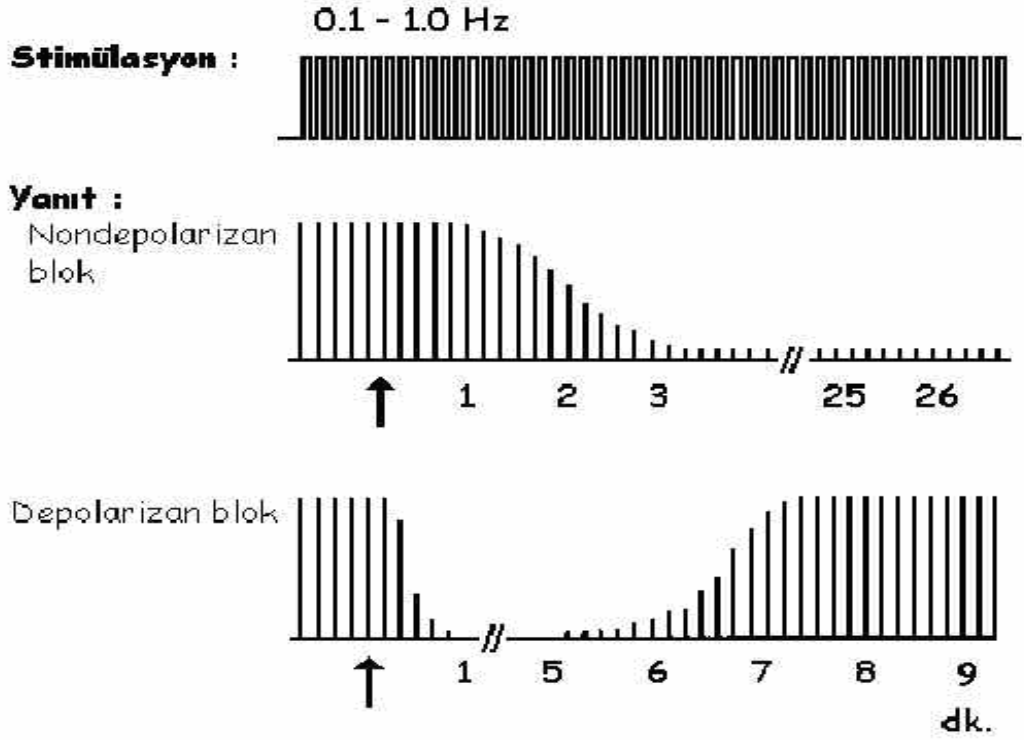
Nöromusküler fonksiyon, bir periferik motor sinirin supramaksimal elektriksel uyarı ile uyarılmasına kas yanıtının değerlendirilmesi ile monitörize edilir. Tek bir kas lifinin elektrik uyarısına yanıtı “hep ya da hiç” şeklindedir. Buna karşılık tüm kasın yanıtı uyarılan fibril sayısına bağlı olur. Bir sinir yeterli yoğunlukta uyarıldığında bu sinir tarafından uyarılan tüm kas lifleri yanıt verir ve maksimum yanıt tetiklenir. Bir

nöromusküler bloker ilaç uygulandıktan sonra bloke olan fibril sayısına paralel olarak kasın yanıtı da azalır. Monitorizasyon için uyarının supramaksimal olması gereklidir. Bu nedenle maksimal bir yanıt için gerekenden %20-25 daha fazla elektriksel uyarı uygulanır ve bu uyarıya supramaksimal uyarı adı verilir. Bifazik uyarı, sinirde aksiyon potansiyeli patlamasına (yineleyen tetikleme) ve böylece abartılı yanıt alınmasına neden olabileceğinden impuls, monofazik ve kare şeklinde olmalıdır. Optimal uyarı süresi 0.2-0.3 msn.dir (4,9,14,15).

3.3.d Sinir stimülasyonunun tipleri

Klasik olarak nöromusküler fonksiyonun değerlendirilmesinde üç uyarı tipi kullanılmaktadır: Tekli uyarı, dördü uyarı dizisi (train-of-four, TOF) ve tetanik sinir stimülasyonu. Bunlara iki yeni uyarı tipi daha eklenmiştir: Post-tetanik count (PTC) stimülasyon ve double-burst stimülasyon (DBS) (4,9,14,15).

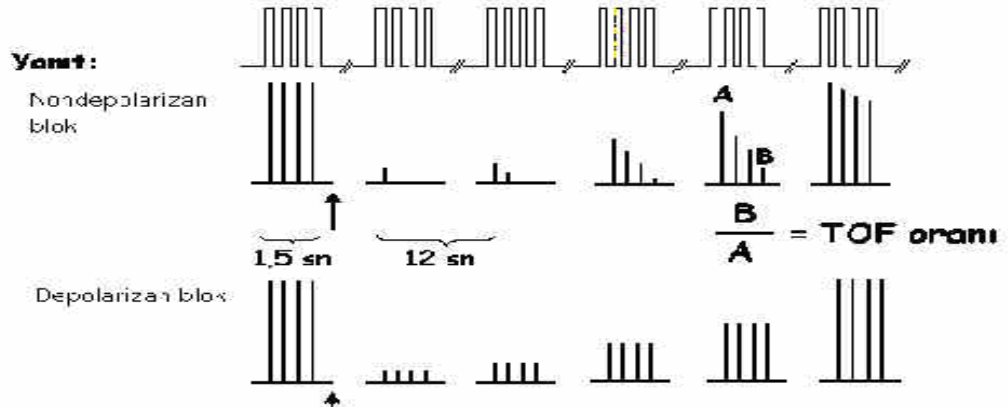
Tekli uyarı: Tekli uyarı modunda tek bir elektriksel uyarı periferik bir motor sinire 1.0 Hz (saniyede bir) ya da 0.1 Hz (10 sn.de bir) frekansta uygulanır (Şekil 1). Tekli uyarıya alınan yanıt uygulanan uyarının sıklığına bağlıdır. Uygulama hızı 0.15 Hz'nin üzerine çıkarıldığında alınan yanıt nispeten azalır ve daha düşük bir düzeyde kalır. Bu nedenle genellikle 0.1 Hz frekans tercih edilmektedir (9,14).



Şekil 2: Tekli uyarı modunda elektriksel uyarım ile depolarizan ve nondepolarizan nöromusküler blokta alınan kas yanıtlarının paterni (14).

Train-of-Four Stimulasyon (TOF): 1970'lerin başlarında tanımlanan TOF sinir stimülasyonunda 0.5 sn aralıklar ile (2 Hz) dört supramaksimal uyarı uygulanır (Şekil 2). Sürekli kullanıldığında dörtlü uyarı dizileri her 10 ya da 12 saniyede bir yinelenir. Dizideki her bir uyarı kas kontraksiyonu oluşturur ve birbirini izleyen kas yanıtlarındaki sönme değerlendirilmenin temelini oluşturur. Son uyarıya alınan kas yanıtının ilk uyarıya alınan kas yanıtına oranı TOF oranı olarak adlandırılır ve sönmenin miktarını gösterir. Normalde kas gevşetici yapılmadan önce uygulanan TOF stimülasyonuna alınan dört yanıt da birbirinin aynıdır. (4,9,14,15).

Stimülasyon



Şekil 3: TOF uyarımı ile nondepolarizan ve depolarizan nöromusküler bloker verilmesinden önce ve sonraki yanıtların karşılaştırılması (14).

Tablo-1: TOF stimülasyonunda alınan yanıt sayısı ile nöromusküler blok düzeyinin ilişkisi (9).

Yanıt sayısı	Blok düzeyi (%)
4	75
3	80
2	85
1	90
0	100

3.3.e Sinir Stimülatörü:

Klinik olarak pek çok sinir stimülatörü bulunmasına karşın hiç biri klinik kullanım için temel gereksinimlerin tümünü birden karşılamamaktadır. Sinir stimülatörünün uygulayacağı stimulus, monofazik ve kare dalga formunda olmalı ve uyarının süresi 0.2-0.3 msn.i aşmamalıdır. Sinir stimülasyonunun belirleyicisi akım

olduğundan, sabit akımlı stimülasyon sabit voltajlı stimülasyona tercih edilir. Güvenlik nedeniyle stimülatör pil ile çalışmalıdır ve pil durumunu gösterebilmeli, 60-70 mA akım üretebilmeli ve 80 mA'yi ise aşmamalıdır (9,10,13-15).

Stimüle Eden Elektrotlar: Elektriksel uyarılar, stimülatörden sinire yüzey ya da iğne tipi elektrotlar ile iletilir. İki temel yüzey elektrodu tipi mevcuttur: Kauçuk ve tek kullanımlık önceden jellenmiş gümüş/gümüş klorür elektrotlar (9,10,13-15).

Sinir stimülasyonu yerleri ve kas yanıtları: Teorik olarak yüzeyel seyreden herhangi bir motor sinir stimüle edilebilir. Seçim sırasında deneysel sinir-kas birimlerine benzerlikler ön planda tutulmalıdır. Pratikte sinir stimülasyonu için ulnar, median, posterior tibial, common peroneal ve fasiyal sinirlerin kullanılması mümkündür (9,10,13-15).

Ulnar sinir: Klinikte periferik sinir stimülasyonu için en sık kullanılan sinirdir. Bu sinirin inervasyon alanında tüm hipotenar kasları, dorsal interosöz palmar kasları, lumbrikal III ve IV kasları, addüktör pollikis kası ve ayrıca fleksör pollikis brevis kasının caput profundum bölümü yer alır. Ulnar sinirin uyarılması, parmakların metakarpofalangiyal eklemlerden fleksiyonuna, orta ve distal interfalangiyal eklemlerden ise ekstansiyon yapmasına neden olur. Başparmak addüksiyon ve metakarpal eklemden fleksiyon yapar. Ulnar sinirin stimülasyonu için elektrotlar bileğin volar yüzüne el bileği eklemının biraz proksimaline yerleştirilmelidir (Şekil-3). Burada sinir ve arter yan yana uzandıklarından ulnar arter nabızı palpe edilerek sinirin yeri belirlenebilir. Distal elektrod bileğin fleksör karpi ulnaris kasının tendonunun dış kenarına, el bileği bükümünden 1 cm proksimale konulmalıdır. Proksimal elektrod ise distal elektrodun 2-3 cm proksimaline yerleştirilmelidir. El bileği ekleminde yalnızca kas tendonları geçtiği için bu uyarı bölgesinde kasın

doğrudan uyarılması söz konusu olmaz. Ayrıca ulnar sinirin üzerinde seyrettiği retinakulum fleksorum komşu dokulardan izolasyon sağlamaktadır (9,10,13-15).



Şekil 4: Uyarıcı elektrotların bilekte yerleşimi (11)

Yanıtların değerlendirilmesi: Yanıtların değerlendirilmesi için üç yöntem bulunmaktadır: mekanik yanıtların ölçümü (mekanomyografi), elektriksel yanıtların ölçümü; elektromiyografi ve kas yanıtının akselerasyonunun ölçümüdür (9,10,13-15).

Mekanomyografi: Doğru ve yinelenabilir bir uyarılmış gerilim ölçümü için gerekli olan faktör, kas kontraksiyonunun izometrik olmasıdır. Klinik anestezide bu koşul, baş parmağa 200-300 g'lık bir istirahat gerilimi (preload) uyguladıktan sonra baş parmak hareketinin ölçümü ile elde edilebilmektedir. Ulnar sinir uyarıldığında başparmak (adduktor pollikis kası) kuvvetle yer değiştiren bir transduser görevi görür. Kontraksiyonun kuvveti daha sonra bir elektrik sinyaline dönüştürülür, arttırılır (amplifikasyon), ekrana getirilir ve kaydedilir (9,10,13-15).

Elektromiyografi: EMG, bir periferik sinirin uyarılması ile oluşan aksiyon potansiyelleri kompleksini kayıt eder. Bu kompleks, uzun yıllardır bir preamplifiyer ve osiloskop ile izlenebilen yüksek hızlı bir yanıttır. Günümüzde başlıca iki nöromusküler transmisyon analizörü EMG prensibi ile çalışmaktadır. İki cihaz da

genelde aynı prensiple çalışır. Sinyal analizör tarafından alınır, bir amplifiyer, rektifiyer ve elektronik integratör tarafından işlenir. Sonuçlar monitörün ekranında ya kontrol değerine oranlanarak ya da TOF oranı şeklinde gösterilir. Yazıcı çıktısı alındığında sonuçlar seğirme yüksekliği şeklindedir ve kontrol değeri %100 olarak kabul edilir (9,10,13-15).

Akseleromiyografi: Periferik bir motor sinirin uyarılmasından sonra başparmaktaki akselerasyonun ölçülmesi prensibine dayanan yeni bir nöromusküler monitörizasyon yöntemidir. Newton'un ikinci kanununu ($\text{kuvvet}=\text{kitle} \times \text{hız}$) temel alır. Böylece kitle sabit olduğundan hız, kuvvete bağlı olarak değişecektir. Buna göre sinir stimülasyonundan sonra uyarılan kuvvetle birlikte başparmak hareketinin hızı da ölçülebilir. İki tarafında da elektrodlar bulunan bir piezoelektrik seramik transduser kullanılan akseleromiyografide elektroda bir güç uygulanması ile başparmağın hareketinin hızı ile orantılı olarak bir elektrik voltajı oluşur. Akselerometre başparmağa fikse edildiğinde ve ulnar sinir stimüle edildiğinde başparmağın hareketi ile bir elektrik sinyali oluşur. Bu sinyal daha sonra özel bir analizörde analiz edilir ya da bir kayıt sisteminde ekrana getirilir. Akseleromiyografi, nöromusküler fonksiyonun analizini mümkün kılan basit bir yöntemdir. Tek gerekli olan serbestçe hareket edebilen bir kasın varlığıdır. Bir nondepolarizan nöromusküler blok sırasında bu yöntemle ölçülen TOF oranı ile mekanik ölçümlerde elde edilen TOF oranları arasında iyi bir korelasyon vardır (9,10,13-15).



Şekil 5: TOF Watch SX cihazı



Şekil 6: TOF Watch SX cihazı ve ara kablo yoluyla bağlanmış bilgisayar

3.3.f Periferik sinir stimülatörünün kullanımı:

1. Anestezi indüksiyonu: Sinir stimülatörü anestezi indüksiyonundan önce hastaya takılmalı, fakat işlem uyanık hasta için ağrılı ve rahatsız edici olduğundan bilinç kaybı oluşturulduktan sonra çalıştırılmalıdır. Supramaksimal eşik değerini ararken 1 Hz tekli uyarı tercih edilebilir. TOF'a yanıtların kaybolduğu anda trakeal entübasyon mümkün olabilirse de 30-60 sn daha beklenmesi ile daha iyi bir entübasyon olanağı sağlanmış olur (9,10,13-15).

2. Anestezinin (Cerrahi) devamı: Süksinilkolin uygulamasından sonra sinir stimülasyonuna yeniden yanıt alınmaya başlamadıkça ya da hastada nöromusküler fonksiyonun derlenmeye başladığı görülmedikçe ek süksinilkolin dozu verilmemelidir. Plazma kolinesteraz aktivitesinin normal olduğu olgularda TOF stimülasyonuna 4-8 dk sonra yanıt alınmaya başlanır. Trakeal intübasyon için bir nondepolarizan bloker kullanıldığında yoğun blok süresi daha uzun olur. Bu süreçte TOF ve tekli uyarıya yanıt alınmaz. Pek çok cerrahi girişim için seçirme yüksekliğinde %90 oranında depresyon sağlanması hastanın anestezi düzeyi uygun olmak koşuluyla yeterli olur. Bir nondepolarizan kas gevşetici kullanıldığında TOF uyarısına bir ya da iki yanıt alınıyor olmalıdır. Ancak solunum kasları (diyafragma da dahil olmak üzere) periferik kaslara oranla nöromusküler blokerlere daha az duyarlı olduklarından bu blok düzeyinde hastanın soluması, hıçkırması ve bazan öksürmesi mümkün olabilir (9,10,13-15).

3. Nöromusküler bloğun derlenmesi: Blok yoğun olduğunda nöromusküler bloğun geri döndürülmesine çalışılması durumunda yeterli bir derlenme elde edilemez. Yüksek doz kas gevşetici kullanıldığında TOF'a bir yanıt alınırken antagonist uygulaması da yeterli bir kas derlenmesi oluşturmayabilir. Bu nedenle TOF

stimülasyonuna en azından iki, tercihen 3 ya da 4 yanıt alınıyor olmadıkça ya da nöromusküler fonksiyonun döndüğüne ilişkin klinik bulgu olmadıkça bir nondepolarizan bloğun antagonizmasına kalkışılmamalıdır. Kolinesteraz inhibitörü enjekte edilmeden önce TOF uyarımına dört yanıt alınıyorsa 10 dakika içinde yeterli bir antagonizma sağlanabilecektir (uzun etkili kas gevşetici kullanılmış olsa bile). Nöromusküler fonksiyonun derlenmesi sırasında TOF uyarımına alınan dört yanıt da hissedilmelidir (9,10,13-15).

Periferik sinir stimülatörü kullanılmasını gerektiren durumlar: Bazı kliniklerde nöromusküler bloker uygulanan tüm olgularda sinir stimülatörü kullanılmaktadır. Bu olguların çoğunda yanıtlar manuel değerlendirilirken bazı olgularda yanıtların kaydedilmesi tercih edilmektedir. Aşağıdaki olgu gruplarındaki olgularda sinir stimülatörlerinin rutin olarak kullanımı uygun olup, bütün olgular için bu zorunlu değildir (4,9,10):

1-Ciddi karaciğer/böbrek hastalığı, ağır hastalıklar ve uç yaşlar gibi kas gevşetici ilacın farmakokinetiğini etkileyen durumların varlığında.

2-Miyastenia gravis ve miyastenik sendrom gibi farmakodinamik değişikliklere yol açan hastalıklar.

3-Ciddi kalp hastalığı veya bronşiyal astım gibi, neostigminin yan etkilerinin arzu edilmediği hastalıklar.

4-Postoperatif dönemde kas gücünün maksimal olmasının arzu edildiği ciddi pulmoner hastalığı bulunanlar ile aşırı obez olgular.

5-Cerrahinin uzayacağı olgular.

6-Nöromusküler bloğun sürekli infüzyon ile sağlanacağı olgular, olarak sayılabilir.

Pek çok olguda sinir stimülasyonuna alınan yanıtların manuel değerlendirilmesi yeterli olur. Ancak gözle ya da manuel değerlendirmenin yeterli olmayabileceği hastalarda kullanılmak üzere her anestezi kliniğinde yanıtları kaydedebilen en azından bir cihazın bulunması uygun olur (4,9,10).

3.4 KAS GEVŞETİCİLER

3.4.a Kas Gevşeticilerin Tanımı:

Modern cerrahi devriminin gerçekleşmesini sağlayan **3A** (Anestezi, Asepsi ve Antibiyotik)'dan anestezinin en önemli sütunlarından birinin, kas gevşemesinin anesteziyoloji pratiğindeki yerini almasını sağlayan kas gevşetici ilaçlar, bu uygulamanın vazgeçilmez unsurlarından biri olmuştur (4).

Kas gevşeticiler anestezi uygulamasında, analjezi ve anestezi gibi çok özel ayrı bir konuma sahiptir. Çünkü hastalar daha az anestezi madde almakta, kanama azalmakta ve cerrahi travma süresi kısalmaktadır. Kas gevşeticiler yalnız anestezi uygulamalarında değil, bazı nörolojik olgular ile yapay solunum gerektiren yoğun bakım hastalarında da gerektiğinde kullanılmaktadır (4,5).

Kas gevşeticiler etki mekanizmalarına göre iki ana grupta toplanırlar (1,2,4,5):

3.4.b Depolarizan kas gevşeticiler

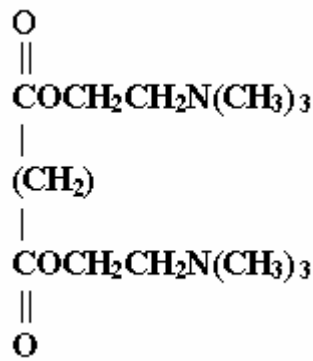
Depolarizan etkili kas gevşetici ilaçlar dekometonyum iyodür, heksametilen karbaminolkolin bromid ve süksinilkolin klorürdür. Ancak günümüzde anestezide kullanılan tek depolarizan ajan süksinilkolin klorürdür (1). Bu yapısal olarak asetilkoline benzerler ve asetilkolin reseptörüne bağlanarak kas aksiyon potansiyeli oluşturur. Kavşak sonu sodyum kanallarının açılması zaman sınırlı olup, uyarı ve

açılmayı takiben kanallar kapanır. Son plak repolarize olana kadar sodyum kanalları tekrar açılmaz, ki bu depolarize edici ajan reseptörlere bağlı kaldığı sürece mümkün değildir. Kavşaktaki kanallar kapanınca aksiyon potansiyeli kaybolur ve membran dinlenme durumuna dönerek kas gevşemesi oluşur. Bu Faz I blok olarak adlandırılır (2).

Süksinilkolin klorür (Süksametonyum, Scoline, Anectine, Lystenon):

İlk kez Reid Hunt ve Tavean tarafından incelenmiş, 1941’de Glick tarafından araştırılmış olup 1949’da İtalyan Bovet ve Amerikalı Philips tarafından birbirinden ayrı olarak, sinir-kas iletisini bloke edici etkileri tanımlanmıştır. 1951-52 yıllarında klinik anesteziye giren süksinilkolin, günümüzde anestezi pratiğinde kullanılan tek depolarizan ajandır (1, 2).

İki asetilkolin molekülünün biraraya gelmiş şekline benzer, süksinik asitin dikolin esteri (sentetik kuarterner amonyum bileşiği)’dir. Oda ısısında ve ve alkali ortamlarda kendiliğinden hidrolize uğrar, bu nedenle ortalama 4°C (2-8) sıcaklıkta saklanması gerekir (1, 2).



Şekil 7: Süksinilkolinin yapısı (2).

Süksinilkolin intramusküler (i.m.), intravenöz (i.v.), subkutan (s.k.) yollarla kullanılabilir. Uygulama yollarına göre dozu ve etki süresi de değişmekte olup, i.v. kullanımda dozu 1 mg kg⁻¹, etki başlama süresi 10-30 saniye, etki süresi 2-5 dakikadır. İlacın i.m. kullanım dozu 1.5-2 mg kg⁻¹ olup, 1-1.5 dakikada etkisi başlayıp, ortalama 10-15 dakika etkili olur. Çok kısa sürede entübasyon olanağı sağlar, endoskopi ve elektrokonvülsif tedavi gibi kısa süreli işlemlerde yeterli kas gevşemesi sağlar (1,2,14).

Süksinilkolinin detoksifikasyonu iki yolla olmaktadır:

1.Enzimatik hidroliz: İlaç kullanıldığında plazma psödokolinesterazi tarafından hidrolize edilir. İlk evrede suksinilmonokolin ve koline hızla hidrolize edilirken, ikinci evre daha yavaş seyrederek ve suksinik asit+kolin'e dönüşür. BKE tarafından hidrolize edilmesinden dolayı normal BKE düzeyine sahip insanlarda motor son plağa varan süksinilkolin miktarı verilenin 1/10 dur (1,2,5,6,14).

2.Alkali hidroliz: Süksinilkolinin %5'inin bir saat gibi uzun bir zamanda yıkılabilen non-enzimatik bir sürecini oluşturur.

Vücuttan atılımı: %2'den azı idrarla atılırken, enzimatik hidroliz yokluğunda (ağır karaciğer harabiyeti gibi durumlarda) bu miktar daha da artar (1,2,4,5,6).

Farmakolojik etkileri:

Asetilkolin gibi etki ederek depolarizasyon bloğu yapar. Tekrarlanan dozlarında etkisi non-depolarizasyon bloğuna değişebilir (2).

1. Solunum sistemine etkileri: Uzamış apne; normal olarak 2-4 dakika sürmesi gereken kas gevşekliğinin süresi 10 dakikayı geçecek olursa süksinilkoline uzamış yanıtın söz edilir (2). Bunun nedenleri arasında yüksek doz (200 mg'ı aşan tek doz uygulama), uzun süre kullanım (uzun süre infüzyon tarzında uygulama),

enzim yetersizliği (ileri karaciğer hastalıkları, özofagus kanseri nedenli açlık, gebeliğin son ayları, heterozigot enzim aktivitesi olanlar), atipik enzim varlığı, dehidratasyon, metabolik asidoz, elektrolit dengesizliği, sedasyon, hiperventilasyon, uzun süreli antikolinesteraz uygulamada; glokomda intraoküler basınç düşürme, kanser tedavisinde sitostatik ajanlardan bazıları sayılabilir (1,2,4,5,6,14-22).

2. Kardiyovasküler sisteme etkileri: Tekrarlanan dozlardan sonra bradikardi, aritmi ve asistoliye neden olabilir. Bunun nedeni olarak suksinilkolinin sempatik, parasempatik ve karotid sinüslerin baroreseptörleri aracılığı ile etki etmesi görölmektedir (2,5). Önceden verilen atropin ile tedavisi olanaklıdır. Aritmilere neden olan bir diğer durum da süksinilkolin verilmesini takiben, yanıklı, paraplejik, yaygın travmalı, digitalize, irritable miyokard, tetanoz gibi hastalıklarda şiddetli potasyum deşarjının olmasıdır. Potasyum fazlalığı kardiyak arreste varabilecek aritmilere neden olabilmektedir (1,2,4,5,6,14-22).

3. Depolarizasyona bağlı etkiler:

-Hiperkalemi: Ekstraspinal reseptörlerin uyarılması ile kas hücresinden salınan potasyum, kan potasyum düzeyini 0.2-1.0 mEq/L kadar yükseltir. Yükselme geniş yanıkları izleyen 3 ile 12 hafta içinde, spinal kord yaralanmaları, motor nöron hastalıkları, kapalı kafa travmaları, tetanoz, geniş doku travmaları, kas distrofileri, arteriyel yetmezliğe bağlı kas erimeleri ve ağır intraabdominal enfeksiyonlarda ciddi boyutlara varır ve kalp durmasına neden olabilir (1,2,4,5,6,14-18).

-Kas ağrısı: Nedeni kesin olarak saptanmamış bir sorundur. Ancak depolarizasyon ile yayılan fasikülasyonların kas iğciklerinde harabiyete neden oldukları, bunun sonunda da ağrının ortaya çıktığı kabul edilmektedir (4,15-18).

-Miyoglobinin: Süksinilkolin, halotan ile birlikte kas distrofisi veya masif doku travmalı hastalarda şiddetli rabdomyoliz ve miyoglobininüriye neden olabilir (5,6,11).

-Göziçi basıncında artma: Ekstraoküler kaslardaki tonik kasılma sonucu göz içi basıncı 7 mmHg kadar artmaktadır. İntraoküler basınç 10 dakika içinde normale dönerse de penetran göz yaralanmalarında süksinilkolin kullanılması önerilmez (4,15-19).

-Malign hipertermi: Oluşmasında süksinilkolinin tetikleyici rol aldığı kabul edilmektedir (1).

4. Sindirim sistemindeki etkisi: Muskarinik etki ile salivasyon ve gastrik sekresyon artışına neden olmaktadır. Krikofaringeal sfinkter tonusunun kaybolması, intragastrik basıncın fasikülasyonlar nedeni ile artmasıyla bağlantılı sorunlara neden olabilir (14-22).

5. Histamin salınımı: Baş, boyun ve vücudun üst kısımlarında kızarıklık ve döküntü olabilirken, anafilaksi görülmesi ise enderdir (14,15).

3.4.c Nondepolarizan kas gevşeticiler:

Anestezi uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Nondepolarizan kas gevşetici ajanlar nöromusküler bileşkede asetilkolin reseptörlerine bağlanarak, reseptöre asetilkolinin bağlanmasını engeller ve böylece son plak potansiyeli oluşamaz. Nondepolarizan kas gevşeticilerin reseptöre karşı olan affinitesinden dolayı asetilkolin ile yarışarak reseptörü bağladığı için bu tür bloğa “yarışma türü blok (kompetitif blok)” adı da verilmektedir. Non-depolarizanlar motor sinir ucunda bulunan presinaptik reseptörleri de bloke ederek, asetilkolinin salıverilmesini azaltarak impulsun iletilmesine engel olmaktadır. Metabolizma, atılım yolu, etkinin

başlaması, etki süresi, histamin salınımı yapma, vagal blok oluşturma gibi özelliklerine göre birbirinden ayrılan özellikleri sunmaktadırlar.

Atrakuryum, sisatrankuryum, mivakuryum, doksakuryum, vekuronyum ve rokuronyum günümüzde en sık kullanılan nondepolarizan kas gevşeticilerdir. Mivakuryum butirilkoliesteraz tarafından metabolize edilir. Diğer nondepolarizan ilaçların oluşturduğu bloğun geri dönmesi redistribüsyona, vücudun kas gevşeticisini kademeli olarak metabolize etmesi ve atmasına ya da asetilkolinesterazın aktivitesini inhibe ederek bloğu antagonize eden ajanların (kolinesteraz inhibitörleri) uygulanmasına bağlıdır (1,2,4,5,6,14).

3.5 BUTİRİLKOLİNESTERAZ

Plazma kolinesterazı, psödokolinesteraz olarak da adlandırılan BKE karaciğerde sentezlenir ve plazma, karaciğer, beyin, pankreas ve böbreklerde bulunur. Birçok farmakolojik ajanın etkisinin devamı, endojen hidrolitik enzimlerle yıkılmalarına bağlıdır. Genel anestezi uygulamasında kullanılan çeşitli ajanlar farklı yollarla metabolize edilmektedir (2). AKE ve BKE gibi kolinesterazlar, kokain, eroin, esmolol, lokal ester anestezikleri de içeren birçok anestezik ilaçları ve nöromusküler ilaçları hidrolize ve inaktive ederler (22,23,24). BKE, kardeş enzimi AKE'ye benzer şekilde yapısında üç farklı enzimatik aktivite barındırır; esteraz, aril açilamidaz ve peptidaz (proteaz) aktiviteleri olmak üzere. BKE'nin esteraz aktivitesi, organofosfat ve karbamat yapılı inhibitörlerin AKE'ye ulaşmadan dolaşımdan temizlenmesinde, AKE yoksunluğunda kolinerjik sinir iletiminin kontrolünde ve kokain, aspirin, amitriptilin gibi bazı ilaçların inaktivasyonu veya bambuterol gibi bazı ilaçların ise aktivasyonunda önem kazanmaktadır. Enzimin aril açilamidaz aktivitesinin ise seratonerjik ve kolinerjik sinir ilemi sistemleri arasında iletişim sağlama işlevi olduğu ileri sürülmektedir. Ek olarak, enzimin peptidaz veya proteaz

aktivitesinin Alzheimer hastalığının gelişmesi ve ilerlemesinde işlevi vardır. BKE bu hastalıkta β -amiloid proteinin üretimine ve proteinin β -amiloid plaklara difüzyonuna neden olmaktadır (25,26,27).

BKE bütün insanlarda aynı düzeyde bulunmamaktadır (28). Düzey farklılıklarının nedenlerini kısaca şu başlıklar altında toplanabilir (1,2,5,28):

1. Atipik enzim varlığı: Enzim yapımında etkin genlerdeki bozukluğa bağlı olarak depolarizan kas gevşeticilere affinitesi düşük enzim sentezi söz konusudur. Eğer heterozigot iseler depolarizan kas gevşeticilerin etkisinin daha uzun sürmesine neden olurlar. Atipik genler birkaç grupta toplanabilmektedir:

a) E1A atipik homozigot gen; Faz II bloğa, dolayısı ile de kas gevşeticisi ilacın yıkılmasında 1-2 saatlik gecikmeye neden olabilir.

b) E1F Florür rezistan gen: Homozigotlarda depolarizan kas gevşeticisi etkisini uzatır.

c) E1S: Homozigot tipte normal enzim hiç yoktur ve depolarizan kas gevşeticisi etkisi 1-2 saat sürer, faz II blok gelişir. Heterozigot tipte enzim düzeyi normalin yarısı kadar uzun olabilir.

2. Enzim yetersizliği: Radyoterapi, kemoterapi, organik fosfor zehirlenmesi, hiperpireksi, kalp yetersizliği, karaciğer yetersizliği, açlık, üremi, hipoproteinemi, gebelik, lohusalık, şişmanlık, miksödem gibi durumlarda görülebilen enzim yetersizliği; siklofosfamid, ekotiyofat göz damlası, prokainamid, kinidin, fenotiazin, ketamin, pankuronyum ve propanidid gibi ilaç kullananlarda görülebilir (1,2,5).

3. Enzim fazlalığı: Toksik guatr, nefroz, depresyon, psoriasis, alkolizm ve C5 varyant varlığında enzim düzeyi yükselir ve depolarizan kas gevşeticilerin etkileri kısalmır (1,2,5).

3.6 SOLANÖZ GLİKOALKALOİDLERİ

3.6.a Tanım ve Özellikleri:

Alkaloidlerin bir grubu olan glikoalkaloidler (GA) Solanaceae veya Nightshade familyasının üyelerinde doğal olarak oluşan toksik bileşiklerdir, akut ve kronik toksik etkiye ve karakteristik acı aromaya sahiptirler (29). GA yüksek miktarda alındığında zehirlenmeye, teratojenik etkiye ve ölümlere neden olurlar (30). GA bakteri, küf, böcek, hayvan ve insanlar için toksiktir. GA, insan ve tarla hayvanlarında hastalığa ve bazen ölümlere neden olan kuvvetli kolinesteraz inhibitörleridirler. GA'nın embriyo büyümesi esnasında spina bifida ve anensefali gibi anormalliklere sebep olması yanında, embriyon zehirlenmesini teşvik ettiği de belirtilmiştir (29).

GA'nın 1 mg kg^{-1} olarak alınmasının sindirim sisteminde tahrişlere neden olduğu ve 1.75 mg kg^{-1} miktarının ise akut toksik doz olduğu belirtilmektedir. Yine 2.5 mg kg^{-1} 'dan daha fazla tüketilmesi baş ağrısı, kusma ve ishale ve ciddi hastalıklara neden olmaktadır. GA, 3 mg kg^{-1} 'dan daha fazla alındığında ise insanlarda ölümlere neden olabilir (31). Solanin zehirlenmesi sonucu mide bulantısı, kusma, ishal, mide ağrısı, kas krampları, baş ağrısı, ateş, hızlı ve zayıf nabız, halüsinasyon, sayıklama, koma durumları ortaya çıkmaktadır (31). Friedman ve McDonald (32) patatesde total alkaloidin 25 mg , 100 g gibi çok az miktarının bile insanlarda hafif zehirlenme belirtileri oluşturduğunu kaydetmişlerdir.

3.6.b Bulunduğu Gıdalar:

Glikoalkaloidler, patates (*Solanum tuberosum*), domates (*Lycopersicon esculentum*), patlıcan (*Solanum melongena*), kırmızı biber (*Capsicum frutescens*), it üzümü (*Solanum nigrum*), alıç (*Crataegus azarolus*) ve tütün (*Nicotiana tabacum*) gibi

bitkilerde yetişme sırasında ve hasat sonrasında oluşmaktadır. Bu bitkilerde 10'dan fazla GA eşidi bulunmuştur. Alfa-solanin, α -şakonin, α -solamargin, β -solamargin, α -solamarin, α -solasonin, α -tomatin, demisin ve kommersonin yaygın olarak bulunan Solanum glikoalkaloidleridir (32).

Patates ve Glikoalkaloid:

Patates (*Solanum tuberosum*), ülkemizde özellikle dar gelirli ailelerin yoğun olarak tükettiği bir sebze çeşidi olması yanında aynı zamanda önemli bir sanayi hammaddesidir. Son yıllarda çalışma şartlarından dolayı çabuk hazırlanan ve tüketilen (fast-food) gıdalara olan talebin artması nedeniyle patates cipsi, parmak patates ve fırında patates günümüzde önem kazanan gıda maddeleri arasına girmiştir. Patates ayrıca, sanayide nişasta, alkol, ocuk maması, glikoz, dekstrin, pre, dondurulmuş parmak patates ve konserve gibi bir çok ürünün hammaddesidir (33).

İçerdiği nişasta, vitamin, mineral maddeler, kaliteli protein ve gıda posası bakımından beslenmede önemli yer tutan bir bitkisel gıda maddesi olan patates kutuplar dışında dünyanın hemen her yerinde yetişebilen bir kültür bitkisidir. Günümüzde dünya ülkelerinin % 80'inde patates üretimi yapılmaktadır. Dünyada gıda kaynağı olarak (zellikle karbonhidrat kaynakları arasında) patates, buğday, eltik ve mısırdan sonra dördüncü sırada yer almaktadır. İçerdiği C vitamini, glikoalkaloidlerin toksik etkilerine karşı koruyucu etkiye sahiptir (34). Ayrıca patateste benzodiyazepin içeriği tespit edilmiştir. (35).

Saklandığı deponun nispi rutubeti glikoalkaloid seviyesinin artışı üzerine de etkili olup düşük sıcaklık (4-8°C), yüksek nispi rutubetli ortamda muhafaza edilen patateslerde glikoalkaloid miktarı başlangıç seviyesinin iki katına kadar yükselirken,

düşük nispi rutubetli sıcaklık şartların (12-15°C) saklananlarda fazla bir artış olmamıştır (36).

Patateste hasat öncesi ve hasat sonrası çeşitli faktörlere bağlı olarak GA olarak adlandırılan toksik bileşikler oluşabilmektedir. Alkaloidler çeşitli bitki türlerinde sekonder metabolit olarak oluşan ve azot içeren bileşiklerdir. Üç yüzün üzerindeki Solanum türlerinde en az 90 tane farklı yapıda steroidal alkaloid izole ve karakterize edilmiştir (37).

Alfa-solanin ve α -şakonin ticari patateslerde doğal olarak bulunan iki önemli GA'dır ve patatesde bulunan toplam glikoalkaloidin % 95'ten fazlasını bu ikisi oluşturur. Alfa-solanin ve α -şakonin aglikon solanidinin glikozillenmiş türevleridir. Genelde patateste α -şakonin, α -solaninden üç kat daha fazla bulunmaktadır (37).

GA'ların bitkinin doğal savunma sisteminin bir parçası olarak, küf, böcek, virüs gibi zararlılara, otçul hayvanlara karşı koruyucu veya uzaklaştırıcı olarak sentezlendiği düşünülmektedir (38).

Alfa-solanin ve α -şakoninin yapılarında birer molekül solanidin ve buna bağlı olarak solaninde β -solatrioz, şakoninde β -şakotrioz bulunmaktadır. β -solatrioz; D-glikoz, D-galaktoz ve L-ramnozdan, β -şakotrioz ise bir molekül D-glikoz ve iki molekül L-ramnozdan oluşmaktadır.(39).

Toplam glikoalkaloid (TGA) genelde ticari patateslerde düşük seviyelerde (<15 mg TGA ,100 g içinde) bulunmakta, ancak bazı yabancı Solanum türleri yüksek miktarda GA içermektedir ve bu türlerin melezlemesi ile üretilen patateslerin de TGA içeriği yüksek olmaktadır. Bazı hibrit klonlarda 175 mg TGA, 100 g taze ağırlıkta tespit edilmiştir (40).

Toplam glikoalkaloidin yumruda birikimi, hasat öncesi ve hasat sonrası faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Yetiştirme şartları, olgunluk, çeşit, gübreleme, erken hasat, fitopatojenlere maruz kalma, hasat öncesi ve hasat sonrası sıcaklık ekstremeleri, ışığa maruz kalma, hasadı takiben kesme, dilimleme, mekanik zarar ve filizlenme TGA konsantrasyonu etkileyen faktörlerdir (37). GA miktarı hasat öncesinde patatesin gelişmesi ve olgunlaşması ile azalmaktadır. Çeşit, GA içeriğine etki eden en önemli faktördür. GA miktarı ışık, mekanik zarar, sıcaklık ekstremeleri, filizlenme ile şartlara göre orijinal seviyenin beş katına çıkabilir. Hasat sonrası yumrunun ışığa maruz kalması yüzeyde yeşillenmeye ve klorofil biyosentezinin teşviki dolayısıyla GA'da artışa neden olur. Patateslerin ışınlanması, filizlenmeyi engelleyici kimyasallarla muamele edilmesi ile GA sentezi en aza indirilebilir (37).

GA, yüksek metabolik aktiviteye sahip olan çiçek, filiz, olgunlaşmamış meyve, genç yapraklarda, yumru ve kabukta bulunmakta, yumrunun periferel tabakasında, peridermin paraşima hücrelerinde ve göz bölgesi gibi yüksek metabolik aktivite bölgelerinde konsantre olmaktadır. Patates ağırlığının % 14 kadarını oluşturan 3 mm'lik dış bölgesinin toplam TGA içeriğinin hemen hemen yarısını içerdiği belirtilmiştir (38).

Patates işleme GA konsantrasyonunu etkileyebilir; dilimleme, soyma veya diğer hazırlama işlemleri GA miktarını değiştirebilir. GA'lar ısıya dayanıklı bileşiklerdir, buharda ve mikrodalgada pişirme, fırında pişirme, ve yağda kızartma ile önemli derecede etkilenmez, ancak çiğ patatese göre miktar biraz düşer (37).

20 mg TGA, 100g taze patates yumrusu için güvenlik sınırı olarak kabul edilir. 20-25 mgTGA, 100g taze ağırlık miktarının ise insanlar için toksik doz oluşturduğu, 15 mg TGA, 100g ağırlık düzeyinde acı tat belirtilmektedir. Ancak GA, çok düşük

seviyelerde bulunduğunda patatesin lezzetine olumlu yönde etkide bulunmaktadır (41).

GA'nın patatesin hastalık ve zararlılara karşı direncini artırdığı, patojenik küf ve patates zararlısının gelişimini engellemesine karşın, bakteriyel hastalıklara etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. GA'nın bitkide patates yaprak ve yumru zararlılarına karşı direnç sağlamakta, ancak insanlarda ve evcil hayvanlarda hastalığa hatta ölüme neden olabilmektedir. GA'nın arzu edilmeyen tat ve aromaya, toksik seviyede bulunduğunda akut zehirlenmelere hatta aşırı yüksek miktarının ölümlere neden olduğu kaydedilmiştir (41).

Patates yumruları ışığa maruz kaldığında yeşil yüzey pigmentasyonu oluşur. Patatesin yeşillenmesi klorofilden kaynaklanmakta, buna acılık, kötü çeşni ve solanin oluşumu eşlik etmektedir. Hem klorofil hem de solanin periderm ve kabuk dokudaki paranzima hücrelerinde gelişmektedir. Çeşitli fiziksel ve kimyasal uygulamalarla patatesteki klorofil, alkaloid ve filizlenme gelişimi engellenebilmektedir. Patatesin renkli film filtrelerle ambalajlanması, ışıktan korunması, γ -ışınlama uygulanması, değişik kimyasallarla muamele edilmesi, kontrollü atmosferde düşük sıcaklıklarda depolanması, klorofil, alkaloid ve filiz gelişimini önleyebilmektedir (42). Hasattan sonra yumruların ışığa maruz kalması, yüzeyin yeşillenmesine ve klorofil biyosentezinin teşviki sebebiyle TGA'nın artmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte klorofil ve GA biyosentezi arasında doğrudan metabolik ilişki yoktur (37).

α -şakonin ve α -solanin miktarını, çiğ patatesin her 100 gramında 10.3-16.1 mg, fırında pişirilende 9.89-11.3, suda pişirilende 10.0-11.5, miktarda fırında pişirilende 12.4-13.3, çiğ kabukta 67.8-76.3; yağda kızartılan kabukta 56.7-59.4 olarak tespit edilmiştir (43). Floresan ışık hem α -solanin hem de α -şakonin miktarının

artışına neden olmaktadır. Işığa maruz kalındıktan üç gün sonra % 62 oranında, onaltı gün sonra da % 300 oranında artış meydana gelmekte, ayrıca aydınlıkta depolanmada karanlıkta depolanmaya göre GA miktarında daha fazla artış meydana gelmektedir (44).

Solanin miktarı iç kısım, kabuk altı, kabuk sıralamasıyla giderek artış gösterir. Depolamanın sonunda kabuktan içeriye doğru derinlik arttıkça ve karanlıktan ışığa doğru gidildikçe solanin miktarı artmaktadır (44).

3.6.c Glikoalkaloidlerin Enzim İnhibisyonu:

Solanöz glikoalkaloidleri içeren gıdalarla beslenen hastalarda vücuttaki bazı enzimler inhibe edilmekte ve bunun sonucunda bazı ilaçların etki süresinde uzama olmaktadır. Yapılan çalışmalarda SGA'nın alınmasını takiben vücutta AKE ve BKE'zı inhibe ettiği gösterilmiştir (45).

Asetilkolinesteraz ve BKE insan ve diğer vertebralılarca salınan iki enzim olup, AKE nöromusküler bileşkede ve santral sinir sisteminde kolinerjik transmisyonu sonlandırmadan sorumludur. Bu enzim aynı zamanda medikal tedavi ve toksikolojide önemli olan birçok inhibitör için de hedeftir (neostigmin, pridostigmin, edrofonyum gibi reversal ajanlar) (45). Psödokolinesteraz olarak da adlandırılan BKE vücutta bazı ilaçların metabolizmasında rol oynar ki bunlardan en iyi bilinenlerinden birisi süksinilkolindir. Anestezi pratiğinde yaygın kullanılan bu kas gevşetici, plazmada bulunan psödokolinesteraz adlı enzim tarafından parçalanır (46,47,48).

3.6.d Ölçüm Yöntemleri:

Glikoalkaloid miktarının tayininde spektrofotometri, titrimetri, kolorimetri (49), High Performance Liquid Chromotraphy (50), Gas Chromotraphy (51), Thin

Layer Chromotography (52), Enzym Linked Immun Sorbent Assay (53), MALDI-TOF MS (54) gibi yöntemlerden faydalanılmaktadır. Hem GA'ların tek tek belirlenebilmeleri, analizlerin oda sıcaklığında yapılabilmesi HPLC'nin önemli avantajlarıdır. Enstrümental analiz alanındaki birikimlerin ve gelişmelerin ortaya çıkardığı çağdaş bir yöntem olan HPLC'nin diğer yöntemlere göre önemli üstünlükleri vardır. Buna rağmen HPLC sistemleri pahalıdır, bakımları zordur. Örneklerin çok temiz olması gerekmekte ve safiyeti çok yüksek organik çözücülere ihtiyaç duyulmaktadır (49).

3.7 ÇALIŞMANIN AMACI

Genel anestezi uygulaması planlanan hastalar operasyondan önce anesteziyolog tarafından değerlendirilirler. Hastanın sorunlarını, altta yatan hastalıkların varlığı ve ciddiyetini, hastanın ilaç kullanım öyküsünü, daha önce geçirdiği operasyonlar ve varsa komplikasyonlarını, planlanan cerrahiye içeren anamnez alınıp, hastanın sistemik fizik muayenesi yapılır. Laboratuvar verilerinin incelenmesinden sonra, ASA fiziksel durum klasifikasyonu belirlenen hastanın genel durumu ve operasyonun özelliğine göre uygulanacak anestezi yöntemine karar verilir (2). Rutin anestezi uygulamasında operasyondan önce kullanılacak anestezik ilaçlarla etkileşebilecek ilaçlar kesilmekte veya uygun bir uygulama yoluyla devam ettirilmektedir (2).

Anestezi ve cerrahiye bireylerin verdiği yanıtlar arasında farklılıklar vardır ki bu hem terapötik etki hem de toksisite yönünden olabilmektedir. Kişilerde farklı yanıtlara neden olan bu faktörler; yaş, cinsiyet ve ırk, cerrahinin tipi, ilaç etkileşimleri, hepatik ve renal fonksiyon, beslenme durumu, genetik özellikler olarak sıralanabilir (1,2). Nütrisyonel durum veya spesifik gıdaların alınması ilaç etkisini azaltabilir veya artırabilir (55). Anestezide kullanılan ilaçların metabolizmasında görevli otuzun

üzerinde enzim ailesi vardır. İnsanlarda kullanılan çeşitli ilaçların metabolizma sürecinde farklılıklar meydana gelebilir (55). Örneğin; Faz I enzimi olan sitokrom P450'de meydana gelen bir değişiklik sonucunda, bu enzimin metabolizmasında etkin olduğu ilacın etkinliğinde değişiklik olur (56).

Solanöz glikoalkaloidleri içeren gıdalarla beslenen hastalarda vücuttaki bazı enzimler inhibe edilmekte ve bunun sonucunda bazı ilaçların etki süresinde uzama olmaktadır. Yapılan çalışmalarda SGA'nin alınmasını takibeden bir süreçte vücutta asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (45). SGA'nin bulunduğu gıdalar arasında patates önemli bir yer tutmaktadır (36). Gıdalardan özellikle patates ve domatesdeki hücre kültürlerinde düşük veya yüksek miktarlarda bezodiazepin içeriği tespit edilmiştir (35).

Kas gevşetici ilaçlar anestezi uygulamasında çabuk ve atravmatik endotrakeal entübasyon sağlayıp, cerrahi girişimin daha güvenli, rahat ve kısa sürede yapılmasını sağlarlar. Bu durumda hastalar daha az anestezik madde almakta, kanama azalmakta ve cerrahi travma süresi kısalmaktadır. Günümüzde genel kullanımda olan tek depolarizan kas gevşetici ajan süksinilkolindir (1,2).

Glikoalkaloidler tarafından inhibe edilen BKE süksinilkolinin metabolizmasında önemli rol oynadığından, anestezi indüksiyonunda süksinilkolin kullanımından sonra nöromusküler blok süresinde uzama beklenmektedir. Operasyon öncesinde glikoalkaloid içeren diyetle, özellikle patates ağırlıklı, beslenenmenin süksinilkolin'in oluşturduğu nöromusküler blok ve anesteziden derlenme parametreleri üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Fakülte etik kurul onayı alınarak, elektif cerrahi girişim planlanan, ortalama iki saat sürmesi beklenen ve ASA I-II risk grubundan, yaşları 20 -50 arasında değişen olgular çalışmaya alındı. Kalp yetersizliği, kardiyak ritm problemi, hepatik, renal, hematolojik bozukluğu; herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı, santral sinir sistemi hastalığı olanlar; nöromusküler bloğu etkileme ihtimali olan antibiyotikler, siklofosfamid, prokainamid, kinidin gibi ilaçları kullananlar; diyabetes mellitus hastalığı olanlar, obez hastalar (BMI >30) ve malnütrisyonlular; allerji öyküsü olanlar ve preoperatif psödokolinesteraz enzim eksikliği bulunanlar çalışma dışında bırakıldılar.

Bütün hastalar operasyondan 3 gün önce görülüp değerlendirildiler. Çalışmayla ilgili bilgiler ve diyetisyen kontrolünde hazırlanmış olan preoperatif gıda alımı ile ilgili detaylı olarak verilerek, hasta onam formu okutularak imzalatıldı. Hastalar rastgele SGA içeren diyetle beslenenler, (Grup GA, n=21) ve SGA içermeyen gıdalarla beslenenler, kontrol grubu, (Grup K, n=23) olmak üzere iki gruba ayrıldılar. GA grubundaki olguların operasyondan önceki gün ve açlık süresinin başlangıcından hemen önceki öğünde SGA içeren gıdaların yanı sıra bir porsiyon (200-400 g) patates almaları sağlandı. Kontrol grubundaki olguların ise son üç gün SGA içeren gıdaları (patates, domates, patlıcan ve biber) diyetlerinden çıkarmaları sağlandı. Operasyon öncesi bütün olgular standart olarak 6-8 saat aç bırakıldı.

Olguların premedikasyonu, operasyondan 30 dakika önce 0.05 mg kg⁻¹ midazolam (Demidazolam, DeltaSelect GmbH, Almanya) i.m. yapılarak sağlandı. Bütün olgulara operasyon masasına alındıktan sonra standart olarak noninvazif ortalama arteriyel kan basıncı (OKB), sürekli elektrokardiyografi, kalp atım hızı

(KAH), periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂), inspire ve ekspire edilen anestetiklerin konsantrasyonları, end-tidal karbondioksit (ETCO₂) değeri ve ısı monitorizasyonu sağlandı. Operasyon süresince hastalara % 0.9 sodyum klorür solüsyonu, 5-10 ml kg⁻¹ st⁻¹ hızında verildi. Nöromusküler bloğun düzeyi TOF Watch SX Monitor (Organon, Oss. Hollanda) ile değerlendirildi. Periferik sinir stimülasyonu için ulnar sinir kullanıldı ve sinirin stimülasyonu için elektrotlar bileğin volar yüzüne el bileği ekleminin biraz proksimaline yerleştirildi. Distal elektrot bileğin fleksor karpi ulnaris kasının tendonunun dış kenarına, el bileği bükümünden 1 cm kadar proksimale, proksimal elektrot ise 2-3 cm daha proksimale yerleştirildi. Hastaya elektrotlar aracılığıyla bağlanan TOF Watch SX bir ara kablo yardımıyla bir bilgisayara bağlandı. Bu şekilde hastaya belirli aralıklarla verilen dörtlü ve tekli uyarılarla ilgili veriler bilgisayar programında sürekli izlenip kaydedildi. Hastalarda süksinilkolinin oluşturduğu nöromusküler bloğun kalkmasına kadar olan zaman süresince ardışık olarak tekli ve dörtlü uyarılar uygulandı. Kas gevşetici olarak vekuronyum verilmesinden sonra on dakika aralıklarla ilacın idamesi için tekli ve dörtlü uyarılar uygulandı ve bütün uyarılar sürekli olarak bilgisayar programına kaydedildi.

Anestezi indüksiyonu 5-7 mg kg⁻¹ sodyum tiyopental (Pental Sodyum, İ. E. Ulugay, İstanbul, Türkiye), 1 µg kg⁻¹ fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott Lab. North Chicago, ABD) ve 1 mg kg⁻¹ süksinilkolin (Lysthenon forte, Fako, İstanbul, Türkiye) i.v. verilerek sağlandı. Anestezi % 50 oksijen ve % 50 hava içinde ET % 2.5 konsantrasyonunda sevofluran (Sevorane, Abbott Lab, North Chicago, ABD) ile sürdürüldü. İntraoperatif analjezi gereksinim halinde tekrarlanan fentanil ile sağlandı. Süksinilkolin'in oluşturduğu nöromusküler blokaj nöromusküler monitorizasyon ile izlendi. TOF ve tekli uyarılara alınan ilk yanıt zamanı süksinilkolinin yıkım süresi

olarak kaydedildi. Bu andan itibaren kas gevşemesi (0.1 mg kg^{-1} bolus ve gerektiğinde bolusun $1/3$ 'ü oranında tekrarlanarak) vekuronyum (Norcuron, Organon, Oss. Hollanda) ile sürdürüldü. Süksinilkolinin 10 dakika sonunda yıkılmaması uzamış etki olarak kabul edildi ve operasyon bitiminde süksinilkolin yıkımı gerçekleşmeyen olgulara 50 ml'lik uygun kan transfüzyonu yapıldı.



Şekil 8: Operasyon odasında hastaya bağlanmış olan TOF cihazıyla bilgisayarda sürekli takip ve verilerin kaydı.

Cerrahi işlem bitiminde anestezi ajanları kesilip, % 100 oksijenle elle ventilasyona geçildi. Kas gevşetici ajanın kalıntı etkisi 0.03 mg kg^{-1} neostigmin

(Neostigmin, Adeka, Samsun, Türkiye) ve 0.01 mg kg⁻¹ atropin (Atropin Sülfat, Drogan, Ankara, Türkiye) iv. yolla verilerek antagonize edildi. Anestezik ajanların kesilmesinden itibaren kirpik refleksi, göz açma ve sözel emirlere alınan yanıtlara kadar geçen süre uyanma süresi olarak kaydedildi (57). Orofarengeyal ve trakeobronşiyal aspirasyon uygulanan hastalar ekstübe edilip, maske yardımı ile % 100 oksijenle solunum desteği verildi. Bu hastalar yeterli spontan solunum varlığı, başını kaldırıp 30-45 sn tutabilmesi, yeterli öksürebilme, söylenenleri anlama ve anlamlı cevap vermesi sonucunda derlenme odasına alındılar.

4.1. Derlenme Kriterleri:

Derlenme odasında hastalar “Modifiye Aldrete Skor Sistemi” (58) ile değerlendirildiler (Tablo 2). Vital bulguları (OKB, KAH, SpO₂, elektrokardiyografi) sürekli izlendi ve 5 dakika aralıkla kaydedildi. Modifiye Aldrete Skor’u değerlendirilerek 9 ve 10 olanlar derlenme odasından servise alındılar. Hastaların derlenme odasına gelmesinden itibaren servise alınmalarına kadar geçen süre belirlendi ve kaydedildi.

4.2. Butirilkolinesteraz Ölçümü:

Plazma butirilkolinesteraz düzeyinin saptanması için, preoperatif değerlendirme sırasında 1D, son diyetin alımından 4-6 saat sonra 2D, anestezi indüksiyonundan hemen önce 3D, süksinilkolinin kas gevşetici etkisinin ortadan kalkmasından hemen sonra 4D ve son diyetin alımından 24 saat sonra 5D olmak üzere beş kez 3 ml venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri 3500 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek, ayrılan serumlar 2 ile 8 derece arasında saklanarak 12 saat içinde Cobas Integra-800 cihazında (Roche, Basel, Switzerland) kolorimetrik yöntemle BKE düzeyleri ölçüldü.

4. 3. İstatistiksel Analiz:

Elde edilen veriler ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak alındı, istatistiksel değerlendirme için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 12.0 programı kullanıldı. İki grup arasındaki BKE düzeyi, süksinilkolin'in oluşturduğu nöromusküler blok süresi ve derlenme parametrelerindeki olası farklılıklar açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki verilerin karşılaştırılmasında nonparametrik Mann Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarda ikili verilerde Chi Square, çoklu verilerde Kruskal Wallis testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Tablo-2: Modifiye Aldrete Skor Sistemi (58).

Aktivite (emirle veya serbest hareketle)	4 ekstremitte	2 puan
	2 ekstremitte	1 puan
	0 ekstremitte	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı +/- 20 mmHg preanesteziik dönem	2 puan
	Kan basıncı +/- 20-50 mmHg preanesteziik dönem	1 puan
	Kan basıncı +/- 50 mmHg preanesteziik dönem	0 puan
Şuur	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
Oksijen saturasyonu	Oda havasında > % 92	2 puan
	% 90 SpO ₂ için O ₂ inhalasyonu gerekli	1 puan
	O ₂ desteği ile < % 90	0 puan

5. BULGULAR

Çalışmaya 81 hasta onam formu imzalatılarak alındı. Bu hastalardan birinin BKE enzim düzeyi çalışma için tespit edilen üst sınırdan daha yüksek olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Yine hastaların 16'sı çalışmadan kendi isteğiyle ayrıldı. 18 hasta, bir başka hasta teknik olanaksızlık nedeniyle çalışmaya alınmış olduğu için (bir adet TOF Watch SX monitörü bulunduğu için) çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca, 2 hasta cerrahi işlem bir saatten daha kısa sürede tamamlandığından çalışmadan çıkarıldılar. Çalışma dışında kalan hastalardan 16 tanesi kontrol grubundan, 21 tanesi ise çalışma grubundandı. Böylece 23 hasta kontrol grubunda, 21 hasta ise çalışma grubunda olmak üzere toplam 44 hasta ile çalışma tamamlandı.

Yaş, ağırlık ve boy gibi demografik veriler açısından gruplar arasında fark yoktu. Aynı zamanda operasyon ve anestezi süreleri yönünden de gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 3). Her iki grubun SpO₂ değerleri % 95'in üzerinde seyretti. ASA risk değerlendirmesi yönünden benzer olan grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif derlenme dönemindeki kalp atım hızları, ortalama arter basınçları hemodinamik parametrelerinin de istatistiksel olarak farksız olduğu saptandı (Tablo 4).

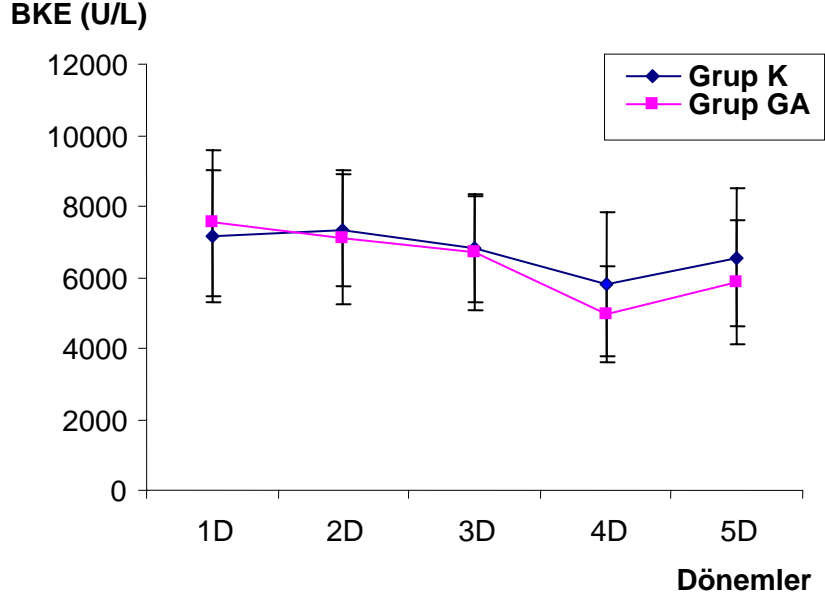
Tablo 3: Grupların yaş, boy, ağırlık, operasyon ve anestezi süreleri (\pm SD).

Grup	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Ağırlık (kg)	Cinsiyet E/K	Operasyon süresi (dk)	Anestezi süresi(dk)
Grup K	30.43 \pm 1.65	169.69 \pm 5.94	66.13 \pm 5.39	13/10	130.26 \pm 53.06	141.60 \pm 53.81
Grup GA	30.66 \pm 1.87	165.42 \pm 5.43	64.80 \pm 5.42	13/8	143.71 \pm 31.33	154.80 \pm 31.01

Tablo 4: Grupların hemodinamik değışiklikleri (\pm SD).

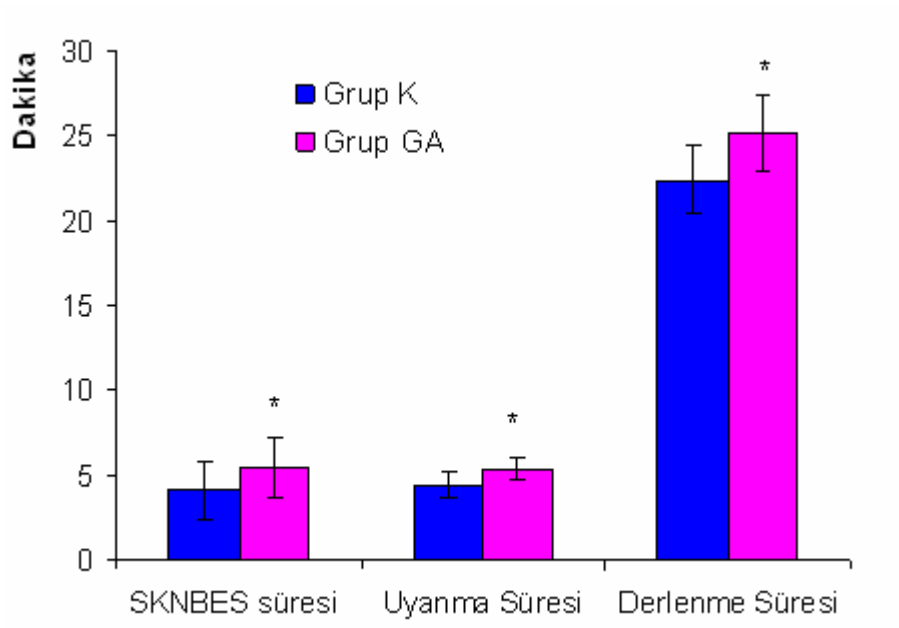
Dönemler	KAH (atım/dk)		OAB (mmHg)	
	Grup GA	Grup K	Grup GA	Grup K
Preoperatif	81.95 \pm 10.75	87.08 \pm 10.74	83.47 \pm 9.17	83.21 \pm 5.10
İntraoperatif				
5. dk	81.47 \pm 9.55	84.26 \pm 10.28	81.52 \pm 11.20	81.69 \pm 5.76
20. dk	79.14 \pm 10.68	84.26 \pm 10.07	80.19 \pm 7.43	79.43 \pm 6.13
35. dk	75.80 \pm 9.78	80.30 \pm 9.09	79.90 \pm 12.05	78.17 \pm 5.84
50. dk	76.57 \pm 10.65	81.73 \pm 9.67	78.04 \pm 12.49	78.21 \pm 5.27
65. dk	76.33 \pm 10.69	81.69 \pm 8.95	78.85 \pm 12.86	77.34 \pm 7.13
80. dk	76.75 \pm 10.54	81.78 \pm 9.66	78.90 \pm 12.12	76.82 \pm 6.93
95. dk	76.15 \pm 11.38	81.00 \pm 9.91	79.85 \pm 12.90	78.86 \pm 7.04
110. dk	77.90 \pm 10.84	80.61 \pm 11.02	80.20 \pm 14.27	78.76 \pm 7.36
125. dk	78.35 \pm 10.65	81.80 \pm 9.45	81.60 \pm 14.44	79.19 \pm 6.91
140. dk	78.64 \pm 10.43	81.75 \pm 9.46	80.85 \pm 13.13	80.75 \pm 7.17
Postoperatif				
5. dk	81.75 \pm 10.71	87.21 \pm 7.57	86.52 \pm 13.51	86.82 \pm 7.09
10. dk	84.05 \pm 9.99	85.30 \pm 7.31	82.90 \pm 19.31	86.95 \pm 6.62
15. dk	81.80 \pm 8.94	85.04 \pm 7.29	86.28 \pm 12.65	83.91 \pm 8.28

Enzim düzeylerinde, kontrol grubunda preoperatif değerlendirme sırasında ölçülen ilk döneme (bazal değerler) göre, son diyetin alımından 6 saat sonra ölçülen ikinci ve anestezi indüksiyonundan hemen önce ölçülen üçüncü dönemlerde önemli değişiklikler olmadı, süksinilkolinin kas gevşetici etkisinin ortadan kalkmasından hemen sonra ölçülen dördüncü dönemdeyse düşme gözlemlendi. Son diyetin alımından 24 saat sonra bakılan enzim düzeyinde bir miktar yükselme saptandı. Kontrol grubunun enzim düzeyinde gözlenen bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. SGA içeren gıdalar ve patatesle beslenen Grup GA'da, bazal değerlere göre, istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüşler gözlemlendi. BKE düzeyindeki bu düşüş süksinilkolinin kas gevşetici etkisinin kalktığı dönemde daha belirgindi. 24. saatte ise BKE düzeyinde artış olduğu saptandı. Yapılan bu ölçümlerin hiç birinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Şekil 9).



Şekil 9: Grupların BKE (Butirilkolinesteraz) enzim değerlerindeki değişimler. (dönemlerin açıklaması): 1D: Preoperatif değerlendirme sırasında, 2D: SGA içeren gıda alımından 6 saat sonra, 3D: İndüksiyondan önce, 4D: Süksinilkolinin nöromusküler blok etkisinin kalkmasından sonra, 5D: SGA içeren gıda alımından 24 saat sonra.

Süksinilkolinin nöromusküler blok etkisinin kalkma süresinin Grup GA'da Grup K'dan daha uzun olduğu gözlemlendi (5.46 ± 1.80 , 4.17 ± 1.72) ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hiçbir hastada uzamış apneye rastlanmadı. Anestezik ajanların kesilmesinden sonra uyanma (5.40 ± 0.70 , 4.43 ± 0.72) ve derlenme sürelerinin (25.14 ± 226 , 22.43 ± 1.97) GA grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak daha uzun olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). (Şekil 10). Hastaların hiç birinde bulantı, kusma vb. komplikasyon gözlenmedi.



Şekil 10: Süksinilkolin nöromusküler blok etkisinin sonlanması (SKNBES süresi), anestezi uygulamasının sonlandırılmasından sonra uyanma ve derlenme süreleri. * $P < 0.05$

6. TARTIŞMA

Solanöz glikoalkaloidleri içeren gıdalarla beslenen hastalarda vücutdaki bazı enzimler inhibe edilmekte ve bunun sonucunda bazı ilaçların etki süresinde uzama olmaktadır. Yapılan çalışmalarda SGA'nin alınmasını takibeden bir süreçte vücutta asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (45). SGA'nın bulunduğu gıdalar arasında patates önemli bir yer tutmaktadır (36). Glikoalkaloidler tarafından inhibe edilen BKE süksinilkolinin metabolizmasında önemli rol oynadığından, anestezi indiksiyonunda süksinilkolin kullanımından sonra nöromusküler blok süresinde uzama beklenmektedir. Operasyon öncesinde glikoalkaloid içeren diyetle, özellikle patates ağırlıklı, beslenenmenin süksinilkolin'in oluşturduğu nöromusküler blok ve anesteziden derlenme parametreleri üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Teknik imkansızlıklardan dolayı kanda SGA ve metabolizma ürünleri bakılamamış, belirli dönemlerde BKE ölçülmüştür. İlacın blok etkisinin sonlanma süresi, hastaların uyanma süresi ve derlenme süreleri çalışma grubunda anlamlı olarak uzun bulundu.

Bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanmasının yanında, kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponenti olup üçü birlikte genel anestezi triadını oluşturmaktadırlar (2). Kısa etki süreli kas gevşetici ilaçlar, kısa süreli operasyonlarda ve endotrakeal entübasyonda kolaylık sağlaması amacıyla kullanılırlar. Bu amaçla kullanılan kısa etkili nondepolarizan ajan mivakuryumdur. Günümüzde kullanılan tek depolarizan kas gevşetici ajan olan süksinilkolin, iki asetilkolin molekülünden oluşur ve yapısındaki iki esteri bağlayan bağlar labildir. Asetilkolini taklit eden bu yapı, süksinilkolinin etki mekanizması, yan etkileri ve metabolizmasından sorumludur. Süksinilkolin AKE tarafından metabolize edilmediğinden sinir kas kavşağından difüze olur, karaciğer ve plazmada BKE

tarafından hidrolize edilir. Süksinilkolin dolaşıma girdiği zaman bu enzimle hızla süksinilmonokoline metabolize olur ki oluşan bu ürünün nöromusküler blok oluşturma gücü süksinilkolinin 1/20-1/70'i kadardır. Süksinilmonokolin ikinci kez hidrolize edilerek süksinikasit ve koline parçalanır (2,3). Bu işlem öyle etkilidir ki; verilen ilacın sadece %5-10'undan daha küçük bir kısmı sinir kas kavşağına ulaşır. İlacın serum düzeyi düştükçe, süksinilkolin molekülleri sinir kas kavşağından etki süresini sınırlayacak şekilde diffüze olur. Etkisinin hızlı başlaması büyük ölçüde yağda çözünürlüğünün düşük olmasına bağlıdır (1,2).

Süksinilkolinin standart iv uygulama dozu 1-1.5 mg kg⁻¹'dir. Nöromusküler blok etkisi ilacın verilmesinden 20-40 sn sonra başlar ve etkinin sonlanması 2-5 dak. sürer. Süksinilkolinin etkisinin çabuk başlaması ve yine nöromusküler blok etkisinin çabuk sonlanmasından dolayı güç entübasyon düşünülen durumlarda kullanımı tercih edilir (1,2). Yüksek doz uygulama, infüzyon şeklinde uzun süre uygulama, nöromusküler bloğu etkileyen ilaçlar, bazı sistemik hastalıklar, hipotermi gibi etkenler süksinilkolinin oluşturduğu nöromusküler blok süresini değiştirebilmektedir (1,2,7). Süksinilkolinin etkisinin hızlı başlamasında ve etkinin sonlanmasında ilaç dozunun etkinliğini araştırmak için bazı çalışmalar yapılmıştır. Naguib ve ark. (59) yaptıkları çalışmada süksinilkolinin 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg ve 2 mg'lık indüksiyon dozları karşılaştırılmıştır. Süksinilkolinin etkisinin başlama süresinde bir farklılık gözlenmezken, doz artışına paralel olarak ilacın etkisinin sonlanma süresinde uzama olmuştur ve bu artış özellikle 1.5 mg üzerindeki dozda meydana gelmiştir. Harry ve ark. (60), süksinilkolinin indüksiyon dozu uygulamasında, obez hastalarda hangi dozda etkinliğin sağlanabileceğini belirlemek ve bir standart oluşturabilmek için çalışma yapmışlardır. İdeal kiloya göre uygulanan doz ile hem entübasyon koşulları kötü olarak gözlenmiş, hem de nöromusküler blok süresi kısa olmuştur. Yağsız vücut

ağırlığına ve gerçek vücut ağırlığına göre verilen dozlarda süksinilkolinin oluşturduğu nöromusküler blok süresinde fark görülmezken, en ideal entübasyon koşulları gerçek vücut ağırlığına uygun doz verilen grupta sağlanmıştır.

Çalışmamızda süksinilkolinin 1 mg kg^{-1} standart dozunu uygulayarak yüksek doz verilmesinin neden olabileceği metabolizmada uzama olasılığını ortadan kaldırmayı hedefledik. Hastalardaki nöromusküler blok düzeyi nöromusküler monitorizasyonla takip edildi ve ideal entübasyon süreci oluşturulmaya çalışıldı.

Naguib ve ark. (61), süksinilkolin uygulanan hastalarda erken gelişen apnede solunumun desteklenmemesi sonucunda SpO_2 değerleri ve BMI arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. BMI 25.5'ten büyük olanlarda SpO_2 değerleri % 90'ın altına düşerken, BMI daha düşük olanlarda bu değer % 90'ın üstünde seyretmiştir. Ahtsham ve ark. (62) tarafından yapılan bir olgu sunumunda, malnütrisyonun indüklediği uzamış bir nöromusküler bloktan söz edilmiş; malnütrisyona bağlı butirilkolinesteraz yetmezliği bulunan olguda kullanılan mivakuryumun metabolizmasını yavaşlatmıştır.

Mevcut çalışmaya alınan hastalardan BMI 25'in üstünde olan obez hastalar ve malnütrisyon gibi sistemik hastalıkları olanlar çalışmanın dışında tutulmuşlardır.

Kas gevşetici ilacın metabolizması sürecinde ortamın hipotermik olması etkiyi uzatmaktadır (2). Depolarizan kas gevşeticilerin etkisi hipotermide potansiyalize olur Suzuki ve arkadaşları (63) tarafından yapılan çalışmada nondepolarizan bloker ajan olarak vekuronyum kullanılmış ve hastaların deri ve özefagiyal ısıları karşılaştırılmıştır. Santral ısı daha stabil seyretmiş ve periferdeki ısının daha düşük sınırlarda seyretmesinin yanında, perifer kaslarda kas gevşetici ajanın etkisine daha fazla duyarlılık olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda ortam ısısını korumak için odadaki ısı kaybını önleyici yöntemlerin yanı sıra, hastadaki ısı kaybını önlemek için verilen sıvıların ısıtılması ve ısıtıcı battaniye uygulaması vb. yapılmıştır. Hastalarımızın hipotermide kalmasına olanak verilmeyerek ilacın metabolizmasında bu nedenden dolayı bir uzama düşünülmüdü.

Süksinilkolinin metabolizmasındaki değışikliklerden sorumlu tutulan bir başka etken de hamilelik, karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği ve bazı ilaç tedavileridir. Bazı ilaçlar BKE'de kantitatif düşmeye neden olur: ekotiyofat, neostigmin, piridostigmin, fenelzin, siklofosfamid, mekloretamin ve trimethafan bunlardandır. Yine depolarizan bloğu etkileyen yaygın kullanılan ilaçlardan bazıları: Antibiyotikler, antikonvülzanlar, antiaritmikler, antihipertansifler, kolinesteraz inhibitörleri, dandrolen, furosemid, lokal anestezipler, lityum karbonat, magnezyum sülfat olarak sayılabilir. Bu ilaçları kullanan hastalarda ilaç metabolizmasında değışiklikler meydana gelmektedir (1,14,30).

Yaptığımız çalışmada kalp yetersizliği, kardiyak ritm problemi, hepatik, renal, hematolojik bozukluğu, herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı, diabetes mellitus hastalığı ve santral sinir sistemi hastalığı olanlar; gebeler, allerji öyküsü olanlar siklofosfamid, prokainamid, kinidin gibi ilaçları kullananlar, cerrahi girişimden önceki iki hafta içinde herhangi bir antibiyotiğı kullanmış olanlar çalışma dışı tutuldular. Proflaktik amaçlı antibiyotik olarak nöromusküler bloğu ve süksinilkolin metabolizmasını etkileme ihtimali olmayan ilaçlar kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların bu özellikler açısından standardizasyonu sağlanarak, ilaç metabolizmasını etkileyebilecek etmenlerin ortadan kaldırılması amaçlandı. Bunun yanında hastaların operasyon öncesinde enzim düzeyleri değerlendirildi ve normal kabul edilen sınırlarda enzim düzeyi olan hastalar

çalışmaya dahil edildiler. Bu uygulamayla enzim yetersizliği sonunda ilaç metabolizmasının uzamasının önüne geçilmesi amaçlandı. Çalışmamızdaki yaş grubunu standardize etmek amacıyla pediatrik yaş grubu gibi geriyatrik da çalışma dışında tutulup, enzim metabolizmasındaki olası etkisinin önlenmesi hedeflendi.

Vücuttaki enzimleri etkileyen faktörler, diyet faktörleri de dahil olmak üzere, ilaç etki süresini değiştirebilmektedir (54). Örneğin, greyfurt suyu bazı ilaçların ilk geçiş metabolizmalarını etkileyerek sedatif ilaçların etkilerinde uzama meydana getirebilmektedir (55). Bunun yanında felodipinin metabolizmasını da etkiler ve plazma konsantrasyonunu yükseltir, bu nedenle operasyon öncesi diyetle ilgili özelliklerin de bilinmesi gerektiği düşünülmektedir (64).

Bilinen 5.000-10.000 kadar bitki toksini arasından, sadece SGA'lar AKE ve BKE'nin her ikisini de inhibe ederler. Solanöz ailesinden bitkilerdeki glikoalkaloid toksinlerin oluşturduğu inhibitör etkisi BKE üzerinde AKE'dan daha yoğun olarak gözlenir (44). Dünyada yüksek doz solanöz glikoalkaloidlerini içeren gıdaların dağılımı atipik BKE alellerinin dağılımıyla bir paralellik gösterir ki bunlar solanöz glikoalkaloidlerinin inhibisyonuna daha az duyarlıdır (65). Glikoalkaloidlerin bulunduğu gıdaların başında *Solanum tuberosum* (patates), *Solanum melongea* (patlıcan), *Lycopersicum esculentum* (domates), *Capsicum annuum* (biber) gelmektedir.

Patates içindeki glikoalkaloidlerin %95'ini iki major glikoalkaloid olan α -solanin ve α -şakonini kapsamakta olup, bitkinin bütün biyoaktif bölümlerinde (filiz ve yumru gibi) üretilmektedirler (32). Her ikisi de kolesterolden derive olan steroidal alkaloid olup solanidin trigliseridleridir. Glikoalkaloid miktarı patates çeşitlerinde farklı olduğu gibi, yeni ürün ile depolananlar arasında da farklılıklar meydana gelmektedir. Patatesin pişirilmesi sonunda içindeki glikoalkaloid miktarı değişmez.

Soyulmuş taze patatesdeki total SGA miktarı 44 mg kg^{-1} , soyulup dondurulmuş patateste $76-120 \text{ mg kg}^{-1}$, soyulup dilimlenerek dondurulmuş patateste $66-71 \text{ mg kg}^{-1}$, soyulmuş fırında pişirilmiş patateste $52-63 \text{ mg kg}^{-1}$ olarak gösterilmiştir (55,66).

Çalışmamızdaki bütün hastalara, patates soyulup fırında pişirilerek hazırlanmış porsiyonlar olarak sunuldu. Bu şekilde pişirmeyle içeriğindeki glikoalkaloid miktarının değişmemesinin yanında, gıdanın hazırlanmasının aynı yöntemle olmasıyla hastaların aldığı total SGA miktarının benzer olması hedeflendi. Yine çalışmamızda bir porsiyon olarak kabul edilen 200-400 g kadar patates kullanılmıştır ki standart bir porsiyon sonrası serumda 1-100 nanomolar ölçülebilir bir değer elde edilebilmektedir. Ortalama 6-8 saatte kanda α -solanin ve α -şakonin kanda pik düzeye eriştiğinden çalışma öncesindeki açlık sürecinin başlangıcı gıdanın verilme zamanı olarak seçildi. α -solaninin yarı ömrü 11 (5-24 arasında) saat iken, α -şakonininki (84 saate kadar uzar) 19 saattir (67). Atılım süresinin uzun olmasından dolayı çalışmada kontrol grubuna alınan hastaların son üç gün SGA içeren gıdaları almamaları sağlanmıştır.

Solanöz glikoalkaloidlerinin toksik etkileri nedeniyle, akut gastrointestinal bozukluklar (abdominal ağrı, kusma, ishal), ilerleyen ciddi vakalarda nörolojik semptomlar (apati, baş dönmesi, uyuklama, halüsinasyonlar, titreme) gözlenebilir. SGA'nın bu toksik etkisi hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Koyunlarda toksik etkileri yaklaşık 225 mg kg^{-1} ve letal dozu 500 mg kg^{-1} olarak tespit edilmiştir (67). 30 gün boyunca yeşil patatesle beslenen tavşanlar (bu yolla ortalama 64 mg solanöz glikoalkaloidi olarak) büyük çoğunluğunda ölüm gözlenmiştir (68). Ratlarda ve tavşanlarda parenteral yolla çok düşük doz verilen SGA'nın öldürücü olduğu gözlenmiş ve yine hamsterlerdeki duyarlılık insanlardakine benzer olarak değerlendirildiğinden çalışmalar bu deney hayvanlarına yönelmiştir (69). Tjeert ve

ark. (70) tarafından sağlıklı gönüllüler üzerinde patatesteki glikoalkaloidlerin toksik etkisinin görüldüğü dozları belirlemeye yönelik bir çalışma yapılmıştır. Total GA miktarı 0.3, 0.5, 0.7 mg kg⁻¹ gibi değişik formlarda hazırlanan patatesler uygulandıktan sonra standart mide boşalma süresi olan 1-4 saat kadar bekletilmiş ve ölçümler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre α -solanin için yarı ömür ortalama 21 saat olarak belirlenirken, α -şakonin için bu süre 44 saat olarak gösterilmiş; kan glikoalkaloid düzeyleri benzer olanlardan bazıları sistemik olarak daha fazla etkilenmiştir. Kronik inflamatuvar barsak hastalığı gibi bir rahatsızlığı olanlarda bu durum daha olası bulunmuştur. SGA'nin kandan tamamen temizlenmesi alımdan sonra 24 saatten uzun sürede olmaktadır ve bu da birikici özellik yönünden dikkate değer görülmüştür. Çalışmamızda kan SGA düzeylerine teknik olanaksızlık nedeniyle bakılmadı. Ancak, kullanılan standart bir porsiyon patates ortalama olarak 20-60 mg arasında solanöz glikoalkaloidi içerebilmektedir. Bu miktar kanda ölçülecek kadar belirgin bir değer olmasına rağmen, plazmada toksik doz olarak kabul edilen 2.5 mg kg⁻¹ değerden oldukça düşüktür. Tjeert ve ark. (70) tarafından insanlar üzerinde yapılan çalışmada bazı katılımcılarda gözlenen gastrointestinal rahatsızlıklar çalışmamızda gözlenmedi. Bu rahatsızlıkların dozun daha yüksek uygulandığı grupta daha fazla bildirilmesi kandaki dozun yükselmesiyle bağlantısını akla getirirken çalışmamızda doz güvenli sınırların üst düzeylerinde olmadığından semptomların gözlenmemesi bununla ilgili olabilir.

McGehee ve arkadaşları (32) patates glikoalkaloidleriyle kolinesteraz aktivitesinin inhibisyonunun mivakuryumun metabolizmasını yavaşlatacağı düşüncesinden yola çıkarak tavşanlar üzerinde bir çalışma yapmışlar. Anestetize edilmiş tavşanlara SGA'nın uygulandığı, serum kolinesteraz aktivitesi ve mivakuryum hidrolizini inhibe ettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda atrakuryum besilat,

cisatrakuryum besilat, pankuronyum bromid, vekuronyum bromid ve rokuronyum bromid ile oluşan etki de araştırılmış ve glikoalkaloidlerce üretilen inhibisyon, nöromusküler bloker ajanlarca üretilen inhibisyonla additif etkili olduğu tespit edilmiştir. SGA verilmesiyle BKE aktivitesinde inhibisyon gözlenmiştir. Reversal ajanlarla beraber nöromusküler blokrlerlerle birlikte uygulanışıyla yapılan ileri testler enzim inhibisyonuna additif bir etki göstermiştir.

Çalışmamızda, endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak için, hastalara nöromusküler bloker ajan olarak süksinilkolin uygulandı. Çalışma ve kontrol grubunun diyet uygulamaları dışında benzer özellikte olmalarının yanında, operasyon sürecindeki takiplerde de anlamlı değişiklik gözlenmedi. SGA içeren gıdalar ve patates verilen grupta süksinilkolinin nöromusküler blok süresinde kontrol grubuna göre anlamlı uzama gözlendi. Çalışma grubundaki hastaların anesteziden uyanma ve derlenme süreleri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun bulundu. Kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında süksinilkolinin oluşturduğu nöromusküler blok süresinde gözlenen ortalama bir dakikalık fark çok önemli bir süre olmamasına karşı klinik uygulamada böyle bir etkinin görülebileceğini göstermesi açısından önemlidir. Nöromusküler blok sresindeki bu uzama SGA nöromusküler bloker ajanın metabolizmasında önemli rol oynayan BKE aktivitesini inhibe ederek ilacın yıkım süresinde uzama meydana getirebileceği yönünde değerlendirildi. Operasyon süreci içinde blok süresinde meydana gelen bu uzama önemli görülmeyebilir. Süksinilkolinin önemli bir kullanım alanını oluşturan g entübasyon şüphesi varlığıdır. Hastanın entübasyonunda güçlükle karşılaşıldığında, aynı zamanda hastanın balon valf maske ile ventilasyonunda başarısız olunursa hastanın hipokside kalma riski bakımından saniyeler önem kazanır. Böylesi bir anda süksinilkolinin blok sresindeki uzamalar önemlilik taşıyabilir. Bu nedenle ülkemizde olduğu gibi halkın

beslenmesinde önemli yer tutan gıdalardan olan patates ve diğer SGA içeren gıdaların operasyondan önceki günlerde diyetten çıkarılması göz önüne alınmalıdır.

Hastaların enzim değerleri preoperatif muayene sırasında bakılan bazal düzeyi ile karşılaştırılarak incelendi. Preoperatif dönemde son gıda alımından 4-6 saat sonra bakılan ikinci değerlerde gözlenen düşme çalışma grubunda daha belirgin oldu ve bunun hastaların aldığı SGA ağırlıklı son öğün ile bağlantılı olduğu düşünüldü. İndüksiyondan önce alınan üçüncü değerlerde yine çalışma grubunda belirgin olacak şekilde düşüş tespit edildi. Operasyon sırasında kullanılan süksinilkolinin nöromusküler blok etkisinin kalkmasından hemen sonra tekrar bakılan dördüncü enzim değerlerinde bazal değere göre en belirgin düşme gözlendi ve bu çalışma grubundaki hastalarda daha belirgindi. Enzim değerlerindeki bu azalma süksinilkolinin metabolizma sürecinde enzimin kullanılmasına bağlı olan bir durum olarak değerlendirildi. SGA içeren gıda alımından 24 saat sonra alınan beşinci değerlerde ise bazal değerlere göre daha düşük olmasına rağmen, bir önceki değere göre artış gözlendi ve bu değerler yine çalışma grubunda daha belirgindi. Enzim düzeyleri ile beraber SGA ve metabolitlerinin de eş zamanlı olarak kandan alınan örneklerde tespiti sağlanamadığından bu iki değer arasındaki ilişki tam olarak gösterilememiştir.

Anestezi uygulaması sonrasında anestezi ajanlarının kesilmesinden 30-60 dakika sonra hastanın bilincini kazanması beklenir (2). Devam eden ilaç etkisi ilk akla gelebilecek etkidir. Sedatif hipnotik ajanların yanı sıra inhalasyon ajanının etkisi ve kas gevşetici ajanın blok etkisinin de devam ediyor olması olasıdır (2). Larsen ve ark (71) operasyon sırasında kullanılan intravenöz ajan ve volatil ajanları karşılaştırmışlar. İntravenöz ilaçların kesilmesi sonrası uyanmanın ve derlenmenin daha erken olduğunu göstermişlerdir. Ballntyne ve ark (72) değişik özellikteki

cerrahi girişimlere ve hastanın özelliklerine uygun kas gevşetici ajan seçmişler, nöromusküler monitorizasyonla blok sürecini izlemişler. Bu monitorizasyonun uyanma ve derlenmedenin takibinde kas gevşeticinin blok etkisinin kalktığını göstermesinin izlemin maliyeti arttırdığı düşüncesine karşın, uyanması uzayan hasta yönünden bunun çok daha pahalı bir durum olduğu ifade edilmiş.

Hücre proliferasyonunun regülasyonu, oksidatif fosforilasyon ve steroidogenez gibi metabolik fonksiyonlar için gerekli olan periferik benzodiyazepin reseptörleri memelilerde mitokondriyal membranda yer alan internal proteindir (73,74,75,76,77). Patateste parenkimal ve meristematik dokularda vardır. periferik benzodiyazepin reseptörleri patateste heterojenik olarak dağılmıştır ve meristematik hücrelerden yüksek oranda salınırlar. Gıdalardan özellikle patates ve domatesteki hücre kültürlerinde düşük veya yüksek miktarlarda benzodiyazepin içeriği tespit edilmiştir. Temazepam, diazepam, lormetazepam patatesde tespit edilen benzodiyazepinlerdir (35,73,74). Gıdalardaki bu doğal benzodiyazepinlerin belki sentetik ilaçlara ihtiyacı azaltabileceği görüşü yaygınlaşmaktadır (75,76,77).

Çalışmamızda anestezi sonrası hastalarda gözlenen uyanma süresi ve derlenme süresindeki uzamalar belirgindir. Patatesin içeriğinde yer alan benzodiyazepinlerin varlığı gösterilmiş olmasına rağmen, alınma zamanı ve miktarına göre etkileri net olarak gösterilmemiştir. Gıdanın içeriğinde diazepam gibi etki süresi daha uzun olan benzodiyazepinler de mevcut bulunduğundan hastaların geç uyanma ve geç derlenme süresindeki etkenin de bu olabileceği düşünüldü.

Kullanılan inhalasyon anesteziğinin standart olması anestezi cihazından izlenerek inspirasyon havasındaki yoğunluğu izlenerek sağlandı ve cerrahi işlem bitiminde ajanın hemen kesilmesi sağlandı. Kas gevşetici ajanın uzamış blok

etkisinin nöromusküler monitorizasyonun sağlanmış olan hastalarda nöromusküler bloğun uzaması söz konusu olmamıştır.

Uyanmadaki gecikme ve derlenme uzaması ilaç etkisinden başka faktörlere de bağlanabilir. Hipotermi uyanmanın gecikmesine neden olabildiği gibi derlenme sürecini de uzatabilir (1,2).

Çalışmamızda operasyon süresince oda ısını korumaya yönelik uygulamalar yapılmış olup, her iki gruptaki olguların sürekli ısı monitorizasyonu da sağlanmıştır. Hipotermide bırakılmayan olguların postoperatif uyanma sürecindeki farkın bu nedenle olmadığı düşünüldü.

Hastaların başka yandaş hastalıklar nedeniyle uyanma ve derlenme süreci değişebilir ve acil cerrahi uygulamasında, büyük girişimlerde metabolik dengeler kolayca bozulabilir (2). Bothner ve ark (78) büyük bir sağlık merkezinde üç yıl süreyle yapılan operasyonlara ait kayıtları incelemişler. Operasyon ile ilgili preoperatif süreçten itibaren gelişen istemeyen olayların derlenme odası da dahil daha çok acil cerrahiye alınan hastalarda ve risk grubu yüksek, yaşlı, yandaş hastalıklı olanlarda arttığını gözlemişlerdir. Heavner ve ark (79) iki volatil ajanın uyanma, derlenme üzerindeki etkilerini 65 yaş üzerindeki hastalarda incelemişlerdir. Bu yaş grubunda postoperatif kognitif fonksiyonlarda da bozulma sık gözlemlendiğinden uyanma ve derlenmenin kalitesini etkilemektedir. Shinozaki ve ark (80) propofol infüzyonu sonrası uyanmanın gençlerde hızlı ve konforlu iken yaşlılarda uzadığını göstermişlerdir. Asit-baz dengesinde ve elektrolit değerlerindeki düzensizlik, aşırı sıvı ve kan kaybı da uyanma sürecini etkilemektedir (1,2).

Operasyon öncesindeki değerlendirmede hastaların hem operasyon süresi, özelliği yönünden hem de yandaş rahatsızlıklar açısından seçilip, standardize

edilmesi sağlanmıştır. Operasyon sırasında da beklenmeyen olaylar gözlenmemiştir. Gruplar arasındaki bu farklı sonuçların açıklanmasında bu özellikler de aynıdır.

Sonuç olarak, operasyondan önceki günlerde alınan gıdalar uyanmada anlamlı gecikme yapabilir, diyet özelliği anestetik duyarlılıklarını değiştirebilir. SGA içeren gıdaların, alınmasının süksinilkolinin oluşturduğu nöromusküler bloğun yanı sıra hastaların uyanma ve derlenmesinde uzama meydana getirebilmektedir. Bu nedenle cerrahi girişim planlanan hastaların preoperatif diyetinin solanöz glikoalkaloidleri içeren gıdaları, özellikle patates içermemesi göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, bu konunun geniş boyutlarının anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Esener Z. Sinir-kas iletimi ve kas gevşeticiler. Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık Tic.AŞ, İstanbul, 2004,151-180.
2. Morgan G E, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. Third edition, Lange Medical Books.. U.S.A. 2002; 1-15, 114-126, 178-198.
3. Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS Jr: Pharmacogenetics affects dosing, efficacy and toxicity of cytochrome p450-metabolized drugs. Am. J Med 2002; 113:746-750.
4. Anonim (1989). Güzeldemir ME. Kas Gevşeticiler. Erişim: (<http://www.GATA Edu.tr>)
5. Anonim (2006). Işık G. Nöromusküler kavşak ve kas gevşeticiler. Erişim: (<http://www.Lokman. Cu.Edu.tr>).
6. Korfalı G. Anesteziye Temel Konular. 1. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2003: 36-45.
7. Diefenbach C. Anestezi ve Cerrahi girişim sırasında nöromusküler monitörizasyon. 2. Baskı, Urban&Schwarzenberg,1998.
8. Roy JJ, Farin V. Physicochemical properties of neuromuscular blocking agents and their impact on the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. Br J Anesth 2004; 93: 241-248.
9. Padmaja D, Srinivas M. Monitoring of neuromuscular Junction. Indian J Anaesth 2002; 46: 279-288.
10. Hemmerling TM, Guillaume M, Guillaume T, Deschamps S, Babin D, Donati F. Phonomyography and mechanomyography can be used interchangeably to

- measure neuromuscular block at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg* 2004; 98:377–81.
11. Crul JF. Nöromusküler monitörizasyon. Alemdar Ofset, İstanbul; 1996: 10-63.
 12. Christie TH, Churchill-Davidson HC. The St.Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea. *Lancet* 1:776 -1958
 13. Aaron F. Kopman. Measurement and monitoring of neuromuscular blockade. *Curr Opinion Anaesth* 2002; 15: 415-420.
 14. Naguib M, Cynthia AL. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. *Miller's Anesthesia*. Ed.by: Miller RD. Sixth Edition. 2004;Vol I. P: 481-518.
 15. Vincent J. Collins. Relaxants-Clinical Considerations. *Principles of Anesthesiology*. Third Edition, Lea&Febiger. Philadelphia: 1993, 847-937.
 16. Ali HA. Kas gevşeticilerde yenilikler. Konferans, Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, Bursa, 24-28 Ekim 1997.
 17. Meistelman C. Update on neuromuscular pharmacology. *Curr Opinion Anaesth* 2001; 14:399-404.
 18. Betelli G. Which muscle relaxants should be used in day surgery and when. *Curr Opinion Anaesth* 2006; 19: 600-605.
 19. Martyn J, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states. *Anesthesiology* 2006; 104:158-169.
 20. Willer R. Will succinylcholine ever disappear? *Anesth Analg* 2004; 98:1674-5.
 21. Crul JF. Kas gevşeticiler pratik sorulara yanıtlar, Logos Yayıncılık AŞ, İstanbul; 1996.

22. Levano S, Ginz H, Siegemund M, Filipovic M, Voronkov E, Urwyler A, Girard T. Genotyping the butyrylcholinesterase in patients with prolonged neuromuscular block after succinylcholine. *Anesthesiology* 2005; 102:531–535.
23. Chatonnet A, Lockridge O. Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase. *Biochem J* 1989; 260:625-634.
24. Costagli C, Galli A. Inhibition of cholinesterase-associated aryl acylamidase activity by anticholinesterase agents: Focus on drugs potentially effective in Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 1998; 55:1733-1737.
25. Small DH, Moir RD, Fuller SJ, Michaelson S, Bush AI, Li QX, Milward E, Hilbich C, Weidmann A, Beyreuther K, Masters CL. A protease activity associated with acetylcholinesterase releases the membranbound form of the amyloid ptotein procurser of Alzheimer's disease. *Biochemistry* 1991; 30: 10795-10799.
26. Naguib M, Samarkandi A, Emad El-Din M, Abdullah K, Khaled M, Alharby SW. The dose of succinylcholine for excellent intubating conditions. *Anesth Analg* 2006; 102:151-155.
27. Çokuğraş AN. Butyrylcholinesterase: Structure and Physiological importance. *Turk J Biochem* 2003; 28:54-61.
28. Gosselin B, Mondy NI. Effect of method of irrigation on the total glycoalkaloids and nitrate-nitrogen content of rosa potatoes. *Am Potato J* 1988; 65:99-103.
29. Friedman M, Rayburn JR, Bantle JA. Structural relationships and developmental toxicity of solanum alkaloids in the frog embryo teratogenesis assay-xenopus. *J Agric Food Chem* 1992; 40:1617-1624.

30. McGehee SD, Krasowski MD, Fung DL, Wilson B, Gronert GA, Moss J. Cholinesterase inhibition by potato glycoalkaloids slows mivacurium metabolism. *Anesthesiology*. 2000; 93:510-519.
31. Bushway RJ, Wilson AM, Bushway AA. Determination of total glycoalkaloids in potato tubers using a modified titration method. *Am Potato J* 1980; 57:561-566.
32. Friedman M, McDonald G. Potato glycoalkaloids: chemistry, analysis, safety and plant physiology. 1997; 16:55-132.
33. Herb SF, Fitzpatrick TJ, Osman SF. Separation of potato glycoalkaloids by gas chromatography. *J Agric Food Chem* 1975; 23: 520-523.
34. Friedman M, Dao L. Distribution of glycoalkaloids in potato plants and commercial potato products. *J Agric Food Chem* 1992; 40:419-423.
35. Kavvadias D, Abou-Mandour AA, Czygan FC, Beckmann H, Sand P, Riederer P, Schreier P. Identification of benzodiazepines in *Artemisia drancunculus* and *Solanum tuberosum* rationalizing their endogenous formation in plant tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2000; 269:290-295.
36. Esendal E, Atakişi İ, Kaba S, Şatana A. Patatesin depolanmasında hasat sonrası fizyolojisi ve önemi. 2. Ulusal Patates Kongresi. 1999; 216-219.
37. Hasipek S, Karakuş G. Posalı besinlerin beslenmemizdeki yeri ve önemi. 1989. Ankara Üniv. Ziraat Fak. Yay. No:1109, Derlemeler:42.
38. Rodriguez-Saona LE, Wrolstad RE, Pereira C. Glycoalkaloid content and anthocyanin stability to alkaline treatment of red-fleshed potato extracts. *J Food Sci* 1999; 64:445-450.

39. Percival G. Light- induced glycoalkaloid accumulation of potato tubers (*Solanum tuberosum* L.). *J Sci Food Agric* 1999; 79:1305-1310.
40. Coxon DT, Jones PG. A rapid screening method for the estimation of total glycoalkaloids in potato tubers. *J Sci Food Agric* 1981; 32:366-370.
41. Friedman M, Bautista FF, Stanker LH, Larkin KA. Analysis of potato glycoalkaloids by a new ELISA kit. *J Agric Food Chem* 1998; 46:5097-5102.
42. Thomson CA, Sporns P. Fluorescence polarization immunoassays for potato glycoalkaloids. *J Agric Food Chem* 1995; 43:254-260.
43. Wu MT, Salunkhe DK. Inhibition of chlorophyll and solanine formation and sprouting of potato tubers by oil dipping. *J Am Soc Hort Sci* 1972; 97:614-616.
44. Bushway RJ, Ponnampalam R. α - chaconine and α - solanine content of potato products and their stability during several modes of cooking. *J Agric Food Chem* 1981; 29:814-817.
45. Ames B, Profet M, Gold L. Dietary pesticides (99.99% all natural). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7777-81.
46. Cooper JR. Unsolved problems in the cholinergic nervous system. *J Neurochem* 1994; 63:395-399.
47. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RP, Sunder N, Weakly JN, Wastila WB, el-Sayad HA. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U): A short-acting non-depolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology* 1988; 68:723-732.
48. Cook DR, Freeman JA, Lai AA, Kang Y, Stiller RL, Aggarwal S, Harrelson JC, Welch RM, Samara B. Pharmacokinetics of mivacurium in normal

patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anesth* 1992; 69:580-585.

49. Clement E, Verbist JF. Determination of solanine in *Solanum tuberosum* L. Tubers: comparative study of 9 colorimetric methods. *Lebensm-Wissen U. Technol.* 1980; 13:202-206.
50. Houben RJ, Brunt K. Determination of glycoalkaloids in potato tubers by reversed-phase high- performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1994; 661:169-174.
51. Herb SF, Fitzpatrick TJ, Osman SF. Separation of potato glycoalkaloids by gas chromatography. *J Agric Food Chem* 1975; 23:520-523.
52. Ferreira F, Moyna P, Soule S, Vazquez A. Rapid determination of *Solanum* glycoalkaloids by thin-layer chromatographic scanning. *J Chromatogr* 1993; 653:380-384.
53. Morgan MRA, McNerney R, Coxon DT, Chan HWS. An enzyme-linked immunosorbent assay for total glycoalkaloids in potato tubers. *J Sci Food Agric* 1983; 34:593-598.
54. Matsuda F, Morino K, Miyazawa H, Miyashita M, Miyagawa H. Determination of potato glycoalkaloids using High-pressure Liquid Chromatography-Electrospray Ionisation/Mass Spectrometry. *Phytochemical Analysis.* 2004;15:121-124.
55. Galley HF, Mahdy A, Lowes DA. Pharmacogenetics and anesthesiologists. *Pharmacogenomics* 2005; 6:849-856.
56. Janice Hopkins Tanne. Food and drugs alter response to anaesthesia. *BMJ* 1998; 317:1102.

57. Ceylan A, Kırdemir P, Kabalak A, Aksu C, Baydar M, Göğüş N. Düşük akım desfluran ve sevofluran anestezisinde karboksihemoglobin, hemodinami ve uyanma kriterlerinin karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2004; 46: 291-297.
58. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi uygulama kılavuzları. *Postanesteziik Bakım*. Kasım 2005:5.
59. Naguib M, Samarkandi A, Emad El-Din M, Abdullah K, Khaled M, Alharby SW. The dose of succinylcholine for excellent intubating conditions. *Anesth Analg* 2006; 102:151-155.
60. Harry JML, Brodsky JB. The dose of succinylcholine in morbid obesity. *Anesth Analg* 2006; 102:438-442.
61. Naguib M, Samarkandi A, Emad El-Din M, Abdullah K, Riad W, Alharby SW. Succinylcholine dosage and apnea-induced hemoglobin desaturation in patients. *Anesthesiology* 2005; 102:35-40.
62. Ahtsham N, Irene EL, O'Kelly B. Prolonged neuromuscular blockade as a result of malnutrition-induced pseudocholinesterase deficiency. *Journal of Clinical Anesthesia* 2004; 16:40-42.
63. Suzuki T, Kitajima O, Watanabe A, Nonaka H, Saeki S, Ogawa S. Duration of vecuronium-induced neuromuscular block can be predicted by change of skin temperature over the thenar muscles. *J Anesth* 2004; 18:172-176.
64. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:101-110.
65. Krasowski Matthew D, McGehee Daniel S, Moss Jonathan. Natural inhibitors of cholinesterases: implications for adverse drug reactions. *Can J Anaesth* 1997; 44:525-534.

66. John Easton. Potatoes prolong anesthetic action. University of Chicago Hospitals.1998; 20:1-4.
67. Jadhav SJ, Sharma RP, Salunkhe DK. Naturally occurring toxic alkaloids in foods. Crit Rev Toxicol 1981; 9:21-104.
68. Azim A, Shaikh HA, Ahmad R, Effect of feeding greened potatoes on different visceral organs and blood plasma of rabbits. J Scien Food Agric 1982; 33:1275-1279.
69. Nishie K, Gumbmann MR, Keyl AC. Pharmacology of solanine. Toxicol Appl Pharmacol 1971; 19:81-92.
70. Tjeert TM, Adrienne JAM, Cathy JM, Rompelberg, Twillert KV, Meulenbelt J, Hester J, Hans P. Egmont. Potato Chatonnet A, Lockridge O. Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase. Biochem J 1989; 260:625-634.
71. Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: A comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 2000;90:168-174.
72. Ballantyne J, Chang Y. The impact of choice of muscle relaxant on postoperative recovery time: A retrospective study. Anesth Analg 1997; 85: 476-482.
73. Corsi L, Avallone R, Geminiani E, Cosenza F, Venturini I, Baraldi M. Peripheral benzodiazepine receptors in potatoes (*Solanum tuberosum*) Biochemical and Biophysical Research Communications 2004; 313:62-66.
74. V. Papadopoulos. Peripheral-type benzodiazepine/diazepam binding inhibitor receptor:biological role in steroidogenic cell function. Endocrinol Rev 1993; 14:222-240.

75. Gavish M, Bachman I, Shoukrun R, Katz Y, Veenman L, Weisinger G, Weizman A. Enigma of peripheral benzodiazepine receptor. *Pharmacol Rev* 1999; 51:629-650.
76. Research pursuits in horticulture of Italian Ministry for Agricultural Policy (MIPA) World Conference on Horticultural Research 17-20 June,1998.
77. Wildmann J, Vetter W, Ranalder UB, Schmidt K, Maurer R, Mohler H. Occurrence of pharmacologically active benzodiazepines in trace amounts in wheat and potato. *Biochem Pharmacol* 1988; 37:3549-3559.
78. Bothner U, Georgieff M, Schwilk B. Building a large-scale perioperative anaesthesia outcome-tracking database:methodology, implementation and experiences from one provider within the German quality project. *BJA* 2000; 85:271-280.
79. Heavner J.E, Kaye A.D, Lin B.-K, King T. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia. *BJA* 2003; 91:502-506.
80. Shinozaki M, Usui Y, Yamaguchi S, Okuda Y, Kitajima T. Recovery of psychomotor function after propofol sedation is prolonged in the elderly. *Can j Anesth* 2002;49: 927-931.

8. ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Gaziantep’de doğdum. İlk öğrenimimi Karşıyaka Şahinbey ilkokulu, orta ve lise öğrenimimi Gaziantep Kız Lisesi’nde tamamladıktan sonra 1990 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nden 1996’da mezun oldum. 1997 yılında pratisyen hekim olarak göreve başladığım Adıyaman Altınşehir Sağlık Ocağı’nda 2002 yılı mayıs ayına kadar görevime devam ettim. 2002 yılı haziran ayından bugüne Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında görevime devam etmekteyim. Evli ve bir erkek çocuk annesiyim.