

## DERLEME / REVIEW

**ANESTEZİDE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ****DRUG INTERACTIONS IN ANESTHESIA****Oya ÖZATAMER, Ayşegül TARHAN, İlknur ORAL****Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara**

Ankara University Medical Faculty, Department Of Anesthesiology And Reanimation, Ankara, Turkey

**ÖZET**

Modern anesteziye ilaçların ve tekniklerin birlikte kullanılması giderek artan bir yöntem olarak kabul edilmektedir. İnhalasyon ajanlarına intravenöz opioid ve hipnotiklerin ilavesi hastaya daha konforlu, güvenli, düşük maliyetli anestezi ve erken derlenme sağlamaktadır. Bu uygulamanın kullanılması sırasında ajanların birbiri ile, hasta ile ve hastanın daha önce kullandığı ilaç ve bitkisel ürünler ile olan etkileşiminin bilinmesi önemlidir. Bu nedenle ilaç etkileşim mekanizmalarının ve bunların olası faydalı ve zararlı etkilerinin bilinmesi gerekir. En iyi ajan ve teknik kombinasyonunun hangisi olduğu sorusunun cevabı yoktur. Çünkü etkileşime katkısı olan pek çok etken vardır. Bilinen şudur ki; hastanın aldığı ajan sayısı arttıkça etkileşim kaçınılmaz olur. Bu nedenle ameliyata alınacak hastanın iyi sorgulanarak kullandığı ilaçların kesilmesi, değiştirilmesi ya da devam etmesine karar verilmesi, ameliyat esnasında kullanılan ajanların etkilerinin iyi bilinip olası reaksiyonların zamanında değerlendirilerek gerekli önlemlerin alınması güvenliği arttıracaktır.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Anestezikler, İnhalasyon; Anestezikler, İntravenöz, İlaç Etkileşimleri.

**SUMMARY**

In modern anesthesiology, combined usage of different drugs and techniques has been increasingly accepted. Addition of intravenous opioids and hypnotics to inhalation agents has become a method that gives the patient a more comfortable, secure, economic anesthesia, and faster recovery. During application of this method, it is important to know the interaction of the agents with each-other, with the patient, and with the drugs and the herbal supplements that the patient has been using. For this reason it is necessary to know the drug interaction mechanisms and their possible beneficial and detrimental effects. There is no direct answer to the question what the best agent and technique combination is, because there are many factors that contribute to the interaction. It is known that, as the number of agents increase, the interaction becomes unavoidable. Therefore, with a good history of the surgical patient, decision to stop, change or continue the drugs, with the knowledge of the effects of the agents that are used during the surgery, evaluation of their possible reactions and necessary precautions will increase safety.

**KEY WORDS:** Anesthetics, Inhalation; Anesthetics, Intravenous; Drug Interactions.

**GİRİŞ**

Son yıllarda enfeksiyon ve malign hastalıklar başta olmak üzere, tıbbın pek çok dalında hastalıkların tedavisinde ilaçların birlikte kullanılması yaygın bir yöntem olmuştur. Bu şekilde daha düşük doz ile daha az yan etki ve güvenlik sağlanmış, hastane masrafları da önemli ölçüde azalmıştır. Hekimler arasında bu yöntemi en geç kullanan 1980'li yılların sonunda olmak üzere anesteziistlerdir. Bunun en önemli nedeni ilaç etkileşiminin anesteziistlere tehlikeli ve kaçınılması gereken bir reaksiyon olduğunun öğretilmesidir. Anestezinin gelişimini incelediğimiz zaman, uzun yıllar tek ajan olarak eterin kullanıldığını görürüz. Eter ile ideal anestezinin aranan özellikleri olan ve anestezinin triyadı denilen hipnoz, yeterli analjezi ve adale gevşemesi sağlanır, sadece solunum ve pupil değişiklikleri, adale gevşekliği gözlenerek emniyetli eter anestezisi oluşturmak mümkündür. Eter

sempatomimetik özelliklere sahiptir, eter anestezisinde kan basıncı iyi idare edilir, eter solunum stimulanıdır, böylece büyük bir karın ameliyatı bile tek eterle ve basit bir maske ile sorunsuz olarak gerçekleştirilebilir. Eterle birlikte morfin kullanılırsa, eterin pupil ve solunum belirtileri maskelenir, anestezinin güvenliği kalmaz, bu nedenle de uzun süre anestezi uygulamalarında ilaçların birlikte kullanılmasından anesteziistler kaçınılmışlardır (1-4).

Modern anesteziye tek bir ajan ile anestezinin bütün komponentlerini ciddi yan etki olmadan sağlamak mümkün değildir. Anestezi gelişimiyle birlikte mükemmel anestezi için yeni ajan arayışı artmıştır. Etkin olduğunu kabul ettiğimiz birçok inhalasyon ajanı bile tek başına mükemmel anestezi sağlayamaz. Değişik inhalasyon ajanları, opioidler, intravenöz hipnotikler, değişik adale gevşeticilerinin kullanımı, endotrakeal entübasyon,

kontrollü ventilasyon uygulamaları ile günümüzde ilaç etkileşimleri önceden tahmin edilebilen ve çoğu kez anestezi ve ameliyat sonrası ağrı tedavisinde de faydalı kabul edilen bir yöntem olarak uygulanmaktadır.

Bir ilaç tarafından diğer bir ilacın etkisi değiştiriliyorsa bu iki ilaç arasında etkileşim söz konusudur. Etkileşim oluşabilmesi için iki ilacın etkileşme yerinde aynı zamanda bulunmaları gerekmez, bazen ilaç vücutta kalıcı bir etkiye neden oluyor ise etkileşme ilaç vücuttan atıldıktan sonra bile meydana gelebilir. Etkileşme bazen kullandığımız ilacın etkisini diğer bir ilaç ile artırmak veya onun yan etkilerini azaltmak için kasten oluşturulur; bunlar yararlı etkileşimlerdir. Diğer bazı durumlarda ise hastanın her yerde kolayca bulabileceği bitkisel ürünleri, halk ilaçlarını veya kendisine daha önce tavsiye edilen ilaçları bilgisizce kullanması nedeniyle ortaya çıkar, bunlar da zararlı etkileşimlerdir. Ameliyat olacak hastaların kullanmakta olduğu ilaçların yeterince sorgulanmaması sonucu oluşabilecek zararlı etkileşimlerle anestezi uygulamalarında sık karşılaşıyoruz. Bu gibi reaksiyonlardan korunmak dikkatli alınan hasta bilgisi ile önlenmelidir. Ancak bazen de göze çarpmayan durumlardan zararlı etkileşimler ortaya çıkabilir (3-5).

Anestezi uygulanacak hastaların çoğu uygulanacak cerrahi işleme ilişkili olarak birden fazla ilaç kullanan hastalardır. Anestezi uygulamasında basit bir işlem için bile birden fazla ajan kullanılır ve hastada oluşabilecek etkileşim kaçınılmazdır, bu etkileşimi önceden tam olarak tespit etmek kolay değildir, olayda pek çok faktör rol oynar. Son yıllarda isobolografik analizlerle etkileşim ölçümü yapılmaktadır. Etkileşimde hastanın yaşı, ağırlığı, genetik yapısı, hastalık nedeni, uygulanan anestezi yöntemi, anestezi süresi ve ilaç dozları önemlidir. Kullanılan ajan sayısının artmasıyla yan etki insidansı da artar (6-7). İlaç etkileşiminin hangi mekanizmayla ortaya çıktığı önemlidir, bu şekilde oluşabilecek etkileşimler önceden tahmin edilebilir ve gerekli önlemler alınabilir. İlaç etkileşim mekanizmalarını 4 grup altında toplayabiliriz.

## İLAÇ ETKİLEŞİM MEKANİZMALARI

### I- Farmasötik ilaç etkileşimleri

İlaç vücuda girmeden, vücut dışında iken meydana gelen etkileşimler farmasötik etkileşim olarak adlandırılır. Bu etkileşimler ilaçlar arasında geçimsizlik sonucu oluşur ve çoğu intravenöz (i.v.) sıvı tedavisi veya parenteral ilaç uygulamaları sırasında meydana gelir. Bu etkileşmeye en iyi örnek tiyopental ve narkotikler (dolan-tin), tiyopental ve adrenalin, tiyopental, süksinilkolin ve panküronyum arasındaki pH farkı nedeni ile ortaya çı-

kan ve plazmada erimeyen, damar sisteminde tıkalıcı rol oynayan bir çökelti oluşumudur. Bunun dışında beta laktam antibiyotiklerin ve sefalosporinlerin protein içeren sıvılara karıştırılmaları immünolojik ve allerjik bileşiklerin oluşumuna neden olabilir. Bazen ilaç şişe veya plastik boru çeperi ile etkileşebilir, bu tür etkileşimlerle özellikle diyabeti olan hastalarda karşılaşıyoruz, i.v. sıvı verilmesi sırasında infüzyon sıvısı içine veya rezervuara ilave edilmek suretiyle uygulanan insülinin %20'sinin dolaşıma girmeden önce boru çeperinde ya da cam yüzeyde tutulduğu bildirilmiştir. Böylece hastaya hesaplanan dozdan daha az ilaç verilmiş olur, bu olaya sorpsiyon denir (3,5).

### II- Farmakokinetik ilaç etkileşimleri

Farmakokinetik ilaç etkileşimleri anestezi uygulamasında en çok karşılaşılan etkileşim şeklidir. Bir ilaç diğer ilacın emilim, dağılım, metabolizma ya da vücuttan atılımını değiştirir. Etki yerindeki ilaç konsantrasyonunun değişmesi etkinin azalması veya artmasına yol açar.

Emilim yerinde etkileşim; oral alınan ilaçların emilimi gastrik asit, intestinal pH, mide boşalma hızı, ilaçların pKa değeri ve ilacın lipitte çözünürlüğüne göre değişir. Örneğin asetilsalisilik asit yüksek pH değerine göre düşük pH değerinde daha fazla emilir. Premedikasyonda metoklopramid kullanılan hastalarda mide boşalma hızının artması ve emilim hızının azalması nedeni ile opioid ve antikolinergik ilaçların emilimleri azalmakta ve etkileri hem azalmakta hem de gecikmektedir. Aktif kömür gibi maddeler mide barsak kanalında fiziksel ve kimyasal bileşikler meydana getirerek zehirlenmelerde zehrin vücuttan uzaklaştırılmasında etkin olurlar. Bir ilacın varlığı diğerinin alınma ve emilmesini etkileyebilir. Lokal anestetik içine adrenalin ya da başka bir sempatomimetik katılarak vazokonstriksiyon oluşturmak suretiyle ilacın o bölgede etkinliğini artırmak ve kana toksik miktarda geçmesini önlemek mümkündür.

Dağılım açısından etkileşme; ilaçların vücutta dağılım miktarı doku kan akımı, yağda eriyebilirlik, proteine bağlanma gibi pek çok faktöre bağlıdır. Proteine bağlanan ilaçların serbest kalan kısmı aktif olduğundan aynı plazma proteinine bağlanan ilaçların etkilerinde değişiklik olabilir. Proteine afinitesi fazla olan ilaç az olan ilacı bağlanma yerinden kovarak proteine kendisi bağlanır, böylece diğer ilacın serbest fraksiyonunun artmasına ve ilacın etkinliğinin artmasına sebep olur. Örneğin; radyolojik kontrast maddeler barbitüratları proteinden ayırarak kendileri bağlanıp anestezi düzeyinde derinleşmeye neden olabilirler. Hipoalbüminemide morfin ve tiyopental etkisi artar, bunun yanı sıra sulfafrozol adlı ilaç ile tiyopental arasında proteine bağlanma düzeyinde etkileşim vardır (3,5-10).

Metabolizma düzeyinde etkileşim; daha sık görülen bir etkileşimdir, bu etkileşimde genelde bir ilacın biyotransformasyonundan sorumlu bir enzimin diğer bir ilaç tarafından inhibisyon ya da indüksiyonu sonucunda, bu ilacın biyotransformasyon hızında değişiklik olmaktadır. Özellikle anestezide intravenöz ajanlar için karaciğerdeki biyotransformasyon çok önemlidir. Etkilenen enzimler başlıca sitokrom P450 grubu enzimlerdir. Bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçların enzim aktivitelerinin artması yani enzim indüksiyonu ile etkinlik süreleri kısaltmakta iken enzim inhibisyonu ile etki süreleri uzamakta ve yan etki potansiyelleri artmaktadır. Alkol, çay, kahve, barbitüratlar, inhalasyon anestezikleri, narkotikler, fenilhidantoin ve birçok sedatif ilaç enzim indüksiyonu yaparlar. Örneğin, fenobarbital ve antikoagülan almakta olan kişide fenobarbital alımı kesildiğinde antikoagülan ilacın yıkımı azalır ve beklenmedik şekilde kanama olabilir. Oral antikoagülan kullanan hasta alkol alıyorsa ilacın dozu düşürülmelidir. Simetidin ve daha az oranda da ranitidin hem karaciğer kan akımını azaltarak hem de sitokrom P450 enzimini inhibe ederek propranolol ve lidokain gibi ilaçların metabolizmasını inhibe eder ve toksik etkilerini artırır. Barbitüratlar ve kronik alkol alımı karaciğer enzimlerini indükleyip etkinliklerini azaltır. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve antikolinesterazlar da enzim inhibisyonuna neden olan bizim açımızdan önemli ilaçlardır, MAOI trisiklik anti-depresan veya opioidlerin yıkımını azaltır, toksisiteyi artırır. MAOI ile en sık yan etki oluşturan opioid meperidindir. MAOI birlikte meperidin kullananlarda meydana gelen reaksiyonlar sonucu hastada ateş, titreme, deliryum, ajitasyon, baş ağrısı, hipo ya da hipertansiyon, refleks cevabın artması, miyoklonus, konvülsiyon ve koma görülebilir. Bu tablonun nedeni serebral serotonin miktarının artmasıdır (3,5-8). Sitokrom 2E1 adlı enzim fluorinidli volatil anesteziklerin metabolizmasından sorumlu major enzimdir. Bu ilaçların biyotransformasyonu sonucunda oluşan metabolitler böbrek ve karaciğer toksitesine neden olur. Kronik izoniyazid kullanımı enfluran ve izofluranın metabolizmasını arttırarak florid konsantrasyonunu artırır. Karbamazepin ve diğer anti-epileptik ilaçlar varfarin ve dikumarolün metabolizmasını artırarak antikoagülan etkilerini azaltır. Diltiazem ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokleri ilaçlar propranolol, karbamazepin, siklosporin ve benzodiazepin gibi ilaçlarla sitokrom P450 enzim sistemi düzeyinde etkileşmektedir. Kalsiyum kanal blokleri olan bu ilaçlar midazolam ve triazolam gibi ilaçların yarı ömrünü arttırlar ve sedatif etkilerinin uzamasına neden olurlar. Propofol, sitokrom P450 enzim sistemi tarafından yıkılan bir ilaçtır ve aynı enzim sistemi tarafından yıkılan propranololun atılımını azaltmaktadır.

Aynı zamanda alfentanil ile sulfentanilin enzimatik düzeyde yıkımını azaltmaktadır (5-10).

Atılım düzeyinde etkileşim; ilaçların böbreklerden atılımında plazma proteinlerine bağlanmaları, böbrek kan akımı, renal klirens düzeyinde etkileşme ve idrar pH'sı gibi faktörler etkilidir. Bikarbonatla alkali hale gelen idrarın fenobarbitali daha fazla atmasının sebebi ilacın zayıf asidik bir ilaç olmasıdır (3).

### III- Farmakodinamik ilaç etkileşimleri

Bu gruba giren etkileşimler bir ilacın diğerinin etkisini azaltması veya çoğaltmasına göre antagonizma ve sinerjizma olarak ana iki gruba ayrılır.

**Antagonizma;** Bir ilacın etkisini diğer ilaçtan önce verilmişse önlemesi ya da azaltması veya onun etkisi meydana geldikten sonra verilmişse azaltması ya da ortadan kaldırması olayı antagonizmadır. Etkisi azalan ilaç agonist, etkiyi azaltan ilaç antagonisttir. Agonist madde sadece ilaç değil, vücutta mevcut olan endojen aktif madde adrenalin, noradrenalin, serotonin, dopamin gibi mediatörler de olabilir. Antagonizma iki yönlü bir olaydır. Antagonist vererek agonistin etkisini ortadan kaldırmak mümkün olduğu gibi, agonist vererek zehirlenme hallerinde olduğu gibi zehirlenme etkeni olan antagonistin etkisini ortadan kaldırmak da mümkündür. Üç tür antagonizma vardır.

1. Kimyasal antagonizma; agonistin antagonist ilaçla kimyasal olarak birleşmesi sonucu etkisiz hale getirilmesi olayıdır. Kanda ilaçların plazma albümini ile birleşmek suretiyle bir kısmının inaktif olarak tutulmaları bir tür kimyasal antagonizmadır. Heparin (negatif elektrik yüklü) verilen hastaya protamin sülfat (pozitif elektrik yüklü) verilerek heparinin etkisi ortadan kaldırılır. Kimyasal antagonistlerin çoğu çeşitli ilaç ya da zehirlenme meydana gelen zehirlenme olaylarının tedavisinde kullanılmaktadır, bunlara antidot denilmektedir, zehirlenme belirtileri antidotu verilerek ortadan kaldırılabilir, ancak çok az ajanın antidotu vardır (3,6).

2. Fizyolojik antagonizma; bir ilacın etkisinin ayrı bir reseptör veya mekanizma aracılığıyla aksi yönde etki yapan diğer bir ilaç tarafından azaltılması ya da ortadan kaldırılmasıdır. Bu tür antagonizmada antagonistlerin her biri ayrı ayrı verildiklerinde agonisttir, ancak birinin agonist etkinliği diğerine göre ters yöndedir. Barbitüratlar ve narkotik analjeziklerin solunum merkezine yaptığı depresyon hafif derecede ise bu merkezi stimüle eden doksapram ve kafein gibi analeptik ilaçlar tarafından antagonize edilir. Solunum merkezini zıt yönde etkileyen bu iki ilaç grubu birbirinin fizyolojik antagonistidir. Aynı şekilde vazokonstriktör adrenalin ile vazodilatatör nitratlar arasındaki etkileşimde olduğu gibi fizyolojik et-

kileşimler ortaya çıkar. Fizyolojik antagonistler aynı ilacın farmakolojik antagonistlerine göre daha az spesifik ve seçici etki gösterirler. Bu nedenle kural olarak bir ilacın etkisini antagonize etmek için varsa farmakolojik antagonist tercih edilir (3,5).

3. Farmakolojik antagonizma; aynı reseptör türüne yüksek afiniteli ve seçici bir şekilde bağlanabilen iki ilaç arasındaki antagonizmadır. İki ilaç kitle etkisiyle aynı reseptöre bağlanmak için yarışır. Agonist maddenin reseptörle birleşmesi bir etki oluşturur, buna karşılık antagonist maddenin reseptörle birleşmesi hücrede bir etki meydana getirmeyebilir. Farmakolojik antagonizma antagonist ilacın reseptörle reversibl ve irreversibl bir şekilde bağlanmasına göre kompetitif ve non-kompetitif antagonizma olarak ikiye ayrılır. Kompetitif antagonizmada reseptöre tutunma reversibl iken non-kompetitif antagonizmada irreversibldir. Reseptörlerle irreversibl bağlanan az sayıda antagonist ilaçla kompetitif olmayan antagonizma ortaya çıkar, bu durumda agonist etkisine açık reseptör kalmaz, fenoksibenzamin ile noradrenalin arasındaki etkileşim bu tür bir etkileşimdir (5,6).

**Sinerjizma;** Bir ilaç diğerinin etkisini artırma derecesine göre additif (sumasyon) veya potansiyalizasyon şeklinde etki artışı olur.

Sumasyon (Additif etkileşme); aynı etki türünü meydana getiren iki ilaç belirli dozlarda bir arada verildiklerinde oluşturdukları etki bunların aynı dozlarla tek başlarına verildikleri zaman yaptıkları bireysel etkilerin cebirsel toplamına eşittir. Sumasyon şeklinde etkileşme tedavi şeklinde önemli olduğu gibi toksikoloji yönünden de önemlidir.

Potansiyalizasyon; iki ilaç bir arada verildiğinde oluşturdukları toplam etki beklenenden fazla ise buna potansiyalizasyon (supraadditif etki) denir. Bu tür sinerjizmada sumasyondan farklı olarak ilaçlardan ikisinin de etki yönünde etkin olması gerekmez. Bazen tek başına etkisiz gibi görünen bir ilaç diğer bir ilaçla verildiğinde onun etkisini potansiyelize edebilir. Bir ilaç diğerinin etkisini genellikle onun metabolizma, dağılım, itrah ve reseptör dışındaki yerlere bağlanma gibi dispozyonuna ve eliminasyonuna yol açan durumları engellemek suretiyle potansiyelize eder. Örneğin; kolinesteraz enzimlerini inhibe eden antikolinesterazlar asetil kolin ve kolinesterazlar tarafından hidroliz edilen diğer kolin esterlerini potansiyelize eder. Monoamin oksidaz enzimi tarafından vücutta büyük ölçüde hidroliz edilen tiramin, efedrin ve benzeri feniletilamin türevleri MAO inhibitörü ilaçlar tarafından potansiyelize edilirler. Bunların yanısıra neomisin pankrünyumun nöromuskuler etkisini potansiyelize eder (3,6).

#### IV-Bilinmeyen mekanizmalarla olan ilaç etkileşimleri

Belirli bir mekanizma ile izah edilemeyen etkileşimleridir. Örneğin anestezi esnasında çok düşük dozdaki klorpromazin ile bazen bariz hipotansiyon olur, bu olaydaki mekanizmanın izahı yoktur.

Anestezi altındaki hastada ortaya çıkan etkileşimlerin çoğundan birden fazla mekanizma sorumludur. Anesteziye istenmeyen ilaç etkileşim reaksiyonlarının çoğu adale gevşeticisinin etkisinin uzaması, ameliyatta uyanıklık, plan dışı ameliyat sonrası ventilatör tedavisi, uyanmanın gecikmesi ve psikolojik sorunların ortaya çıkmasıyla ilgilidir. Günümüzde ameliyat esnasında monitörizasyonun özellikle gelişmiş ülkelerde gayet iyi yapılıyor olması ameliyat esnasında ortaya çıkacak istenmeyen reaksiyonları oldukça azaltmıştır. Buna rağmen anestezi ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası, ağrı ünitelerinde istenmeyen olaylarla karşılaşılabilir. Amerika'da ölüm nedenleri arasında ilaç reaksiyonları 4-6. sırada yer alıyor. Sebep olarak doktorların yanlış ilaç ya da doz kullanması, eczacıların yanlış ilaç vermesi, hastaların verilen ilacı değil de başka ilacı almaları, fazla dozda almaları, olan önceki reaksiyonları ilememeleri gibi nedenler açıklanıyor. Bunun dışında ortaya çıkan çoğu reaksiyon uygun ilaç, doz ve uygun alımla meydana gelmektedir (9-13). Son zamanlarda anestezi uygulamalarında istenilen etkileşimlerden faydalanılmaktadır, böylece hasta daha düşük dozda ilaç ile uyumakta, anestezi daha düzenli olmakta ve uygulanan ağrı tedavisi ile hasta erken derlenip, erken taburcu olmaktadır. Bunların tümü de önemli ölçüde maliyeti azaltmaktadır.

#### PERİOPERATİF İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

1- Hastanın daha önceden herhangi bir nedenle almış olduğu ilaçlar ve bitkisel ürünlerle anestezi etkileşimi

2- Hasta ve ilaç etkileşimi

3- Anesteziye kullanılan değişik ilaçların birbirleri ile olan etkileşimleri

Hastanın gerek cerrahi girişim gerektiren hastalığı gerekse ek hastalıkları nedeniyle aldığı ilaçlar hastanın cerrahiye ve anesteziye yanıtını etkileyebileceği gibi ameliyat sırasında ve sonrasında da verilecek olan ilaçlara yanıtını da etkileyebilir. Anesteziye ilaç etkileşimi bakımından en önemli konu hastanın anestezi öncesi aldığı ilaçlarının bilinmesidir. Terapötik nedenle alınan ilaçlara birden bire ara verilmesi özellikle kardiyovasküler rahatsızlıklar açısından ciddi tehlike arz edebilir. Terapötik olarak hastanın almakta olduğu ilacın özelliğine göre anestezi ilacın kesilmesi, devamı veya değiştiril-

mesi olarak farklı yaklaşımlar sergileyebilir. Anestezi uygulamasını olumsuz etkileyebilecek ve geçici olarak kesilmesi hasta için risk oluşturmayacak ilaçlar için ilacın kesilmesi yaklaşımı uygulanabilir. Son zamanlarda düşük doz aspirin ve antikoagülan ajanların özellikle kısa cerrahi girişimlerde kesilmemesi yönünde görüş hakimdir. Bu tür ilaçları kullanan hastalarda cerrahinin riskine ve kullanılan ajanın kesilmesinden dolayı ortaya çıkabilecek komplikasyonlara göre davranmanın önemli olduğu vurgulanmaktadır. Preoperatif ve postoperatif dönemde oral olarak alınamayacak ilaçların parenteral ve kontrolü daha kolay olan preparatlara değiştirilmesi gerekebilir, antikoagülanların alınma şekli ve dozajları ayarlanmalıdır, bu tür tedavi gören hastalarda uygulanacak anestezi yöntemi iyi sorgulanmalıdır. Genel ya da rejyonel anestezi kararı hasta değerlendirildikten sonra verilmelidir. Günümüzde anestezi öncesi kesilmesi gerektiği düşünülen ilaç sayısı çok az olup ilaçların çoğu devam ettirilir. Önemli olan dikkatli ve bilgili bir uygulama yaparak hem reaksiyonları önlemek, hem de rutin kullandığı ilaç etkisinden hastayı mahrum bırakmamaktır (9).

### **1. Hastanın daha önceden herhangi bir nedenle almış olduğu ilaçlar ve bitkisel ürünlerle anesteziklerin etkileşimi**

Modern anestezide basit bir işlem için bile en az 10 ilaç ve daha fazlasının bir arada kullanılması gerekir, buna ilaveten hasta zaten cerrahi durumu nedeniyle ilaç kullanıyordur. Bu nedenle de anestezi uygulamalarında ilaç etkileşimlerine tıbbın diğer bölümlerinden daha fazla rastlarız. Son yıllarda gerek anestezi uygulamalarında, gerekse ameliyat sonu ağrı tedavisinde birkaç ilacın ve yöntemin birlikte kullanılması istenilerek gerçekleştirilen faydalı etkileşimdir. Zıt ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için hastanın önceden kullandığı ilaçların ve bitkisel ürünlerle ev yapımı ilaçların bilinmesi ve gerekiyorsa kesilmesi gerekir. Oluşabilecek reaksiyonlara rağmen çok az sayıda ilacın ameliyat öncesi mutlak kesilmesi gerekir (6).

#### **Anestezi öncesi hastaların kullandığı ilaçlar**

Kortikosteroid tedavisi almakta olan hastalarda bu tedavi sürdürülmelidir, hatta cerrahinin ve anestezinin beraberinde getireceği stresi karşılamak için ilaç miktarı artırılmalıdır. Aksi takdirde cerrahi stresin derecesine ve adrenal yetmezliğin derecesine göre adrenal yetmezlik belirtileri gelişebilir. Artrit, astım ve allerjik durumlarda uzun süre kullanılan steroid adrenal bezde süpresyona neden olur, buna ilaveten hipofizden ACTH salınımı da inhibe olur böylece hastanın anestezi ve strese yanıtları dolaşım kollapsı ile ortaya çıkar. Adrenal yetmezlik sonucu kapiller permeabilite artışı, küçük damarlarda yetersiz vazomotor yanıt, hafif bir travma ve kanamadan

sonra ciddi bir hipotansiyon, solunum depresyonu ve bilincin dönmesinde gecikme görülebilir. Genellikle son üç ay içinde kortikosteroid almış kişilerde büyük girişim yapılacak olanlarda premedikasyonla birlikte altı saatte bir 100 mg hidrokortizon başlanmalı ve bu uygulama postoperatif dönemde operasyonun büyüklüğüne göre 24-72 saat devam ettirilmelidir. Küçük olgularda ise tek doz steroid yeterlidir. Uzun süre steroid almış hastalarda panküronyum etkisi uzayabilir, bu durum hidrokortizon verilmesi ile düzelir. Barbitüratlarla birlikte kullanımda kortizol etkinliği azalır. Kortizonun hiperglisemik etkisi epinefrin ve diğer sempatomimetik aminlerle potansiyalize olur (5,9).

Antikoagülan alan hastalarda bölgesel anestezi sınırlı olabilir. Dekstran infüzyonu heparini potansiyelizer eder. Oral antikoagülanlar barbitüratlarla etkileşerek etkinlikleri azalır. Uzun süre antikoagülan alan hastalarda ilaç ameliyattan 4-5 gün önce kesilmelidir. İlaç kesildikten sonra normal protrombin (PT) zamanı ve internasyonel normalize oran (INR) değerine bakılır, normal INR değeri varsa nöroaksiyel anestezi uygulanabilir. Epidural kateter yerleştirildiyse INR < 1,5 olmadan kateter çıkarılmamalıdır. Spinal ya da epidural anestezi uygulamasından 1 saat sonra heparinizasyona başlanabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) uygulamasından 10-12 saat sonra rejyonel anestezi uygulanabilir, bir sonraki doz ise girişimden en az 4 saat sonra olmalıdır (5).

Üzerinde en çok durulan hastalık grubu hipertansiyondur ve çok değişik ilaçlarla tedavi edilirler. Tedavi edilmemiş hipertansiyon anestezi ve cerrahi gerektiren hasta için büyük bir risk oluşturur. Bu hastalar asemptomatik de olsa anestezi öncesi antihipertansif tedavilerini mutlak almaları gerekmektedir. Anestezide kan basıncı değişiklikleri ilaç kullanmayan hipertansif hastalarda kullananlara oranla daha sık ortaya çıkar, antihipertansif tedavisinin ameliyat öncesi kesilmesi ameliyat esnasında rebound hipertansiyona yol açar ki bu da serebral yan etkilerle daha fazla tehlike yaratır. Norepinefrin depolarını etkileyen ilaçlarla hipertansiyon tedavisi günümüzde artık kalmamıştır, bu tür ilaçların en önemli sakıncası gerektiğinde vazopressör ilaçlara yanıt alınamamasıydı.

Kalsiyum kanal blokerleri; negatif inotrop ve vazodilatör etkilerinin benzer etkilere sahip inhalasyon anestezikleri ile belirgin hale geleceği kabul edilse de kronik olarak bu ilacı kullanan kişilerde anestezi ve cerrahi riskinde artış görülmemiştir. Kalsiyum kanal blokerleriyle birlikte  $\beta$ -bloker olan hastalarda kalp bloğu gelişebilir. Göğsün açık olduğu ve potent anesteziklerin verildiği olgularda bu ilaçların i.v. olarak verilmesi ventrikül fonksiyonunu ileri derecede deprese edebilir. Uzun süre

bu ilaçları kullanan hastalarda kardiyopulmoner bypassı sonlandırmak zor olabilir. Kalsiyum kanal blokerleri anesteziğin MAC değerini %20 oranında düşürürler, kas gevşeticilere duyarlılık olabilir (5,9).

$\beta$ -blokerler; bu ilaçlar özellikle kardiyovasküler depresyon yapan anesteziğle kullanıldığında kardiyovasküler kollapsa neden olabilir. Bu nedenle anestezi ilaç dozunun azaltılması gerekebilir. Bu hastalarda bronkospazm da gelişebilir. Ancak genellikle  $\beta$ -blokağın anestezi de sorun yaratmayacağı ve hatta iskemik kalp hastalarında miyokardiyal iskemiye azalttığı ve trakeal entübasyonun neden olabileceği aritmileri azaltacağı kabul edilmektedir. Tek doz ameliyat öncesi  $\beta$ -bloker alan riskli hastalarda ameliyat, bu ilacı almayanlara göre daha düzenli ve rahat geçmektedir. Barbitüratlar  $\beta$ -blokerlerin etkinliğini azaltırlar (5,14-17).

Tiyazid grubu diüretikler hipokalemi ile aritmi ve dijital toksisitesi eğilimini artırır ve kas gevşeticilerin etkisini değiştirebilirler. Kronik diüretik kullanımı hipovolemi ve hipokalemiye neden olduğu için anestezi esnasında aritmi ortaya çıkabilir. Anjiotensin konvertan enzim inhibitörleri (ACE) anestezi ve cerrahi sırasında venöz dönüşü ve kardiyak output regülasyonunu değiştirebilir, intravasküler volümün azaldığı durumlarda bu tür ilaçların kullanılıyor olması önemli olabilir. Bu nedenle bu ilaçların ameliyat öncesinde kesilmelerinden çok intravasküler volümün gerektiği gibi korunması uygun olur (5).

Dijitalize hastadaki en önemli konu olası dijital toksisitesinin belirlenmesidir. Dijitalize hastalarda anestezi sırasında ventriküler ekstrasistol, bradikardi, kalp bloğu gibi tehlikeli aritmiler gelişebilir. Özellikle süksinilkolin ciddi ventriküler aritmilere neden olabilir. Bu hastalarda indüksiyonda daha dikkatli olunmalıdır. Halotan ve neostigmin gibi ilaçlar ciddi bradikardi yapabilir. Anestezi sırasında kalsiyum düzeyinde ciddi azalma dijital toksisitesini artırır, bu durumun en önemli belirtisi taşiaritmiler ve iletim bloklarıdır. Anestezi sırasında barbitüratlarla kullanıldığında dijitalizasyonun etkisi azalır. Dijitaler sempatomimetiklerle etkileştiğinde aritmi gelişme sıklığı artar (3,5).

Aritmi tedavisinde kullanılan lokal anesteziğler, kas gevşeticiler ile karşılıklı olarak birbirlerinin etkilerini arttırırlar, anestezi sırasında gelişen kardiyak aritmilerin kontrolünde kullanılan lidokain, inhalasyon anesteziği gereksinimini azaltır (5).

Antidepresan ilaçlar; bu ilaçlar genel anesteziğler, antihistaminikler, sedatifler, alkol ve potent analjezikler gibi ilaçların etkisini arttırabilir. En önemli etkileri simpatik sistemin aşırı uyarılmasına bağlı hipertansiyon, aritmi, konvülsiyon ve tonus artışıdır. Bu ilaçların pre-

operatif olarak kesilmeleri tartışmalıdır. İlaç kullanımıyla  $\beta$ -adrenerjik reseptör sayısında meydana gelen azalma hipotansiyon, miyokard kontraktilesinde azalma ve ölüme neden olabilir. Barbitüratlar antidepresanların etkinliğini azaltırlar.

Trisiklik antidepresan ilaçlar Türkiye’de en sık kullanılan ilaç grubudur. Bu grup ilaçlar noradrenalinin sinir son ucunda geri alınımını engelleyerek adrenalin ve noradrenalin etkisini arttırırlar. Antikolinergik etkileri atropin benzeri ilaçların etkisine eklenebilir. Bu ilaçların ameliyattan 72 saat önce kesilmeleri gerekmektedir. Bipolar bozuklukların tedavisinde kullanılan lityum alan hastalar ameliyata alınacaksa nöromusküler blokerlerin dozları titre edilerek verilmelidir. Lityum iyonları Na, K, Mg ve Ca iyonlarına benzer ve bunların değişimlerinden etkilenir. Lityum, potasyum kanallarını aktive etmesiyle, nöromusküler iletimi presinaptik olarak ve musküler kontraksiyonu postsinaptik olarak inhibe eder. Lityum ve süksinilkolin aditif inhibisyona neden olur (3).

MAO inhibitörleri; bu ilaçların yaptığı etki irreversible olup, normal fonksiyon ancak ilacın kesilmesinden sonra yeni enzim sentezi ile gelişebilir. Bu nedenle ilacın elektif girişimlerden en az iki hafta önce kesilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda özellikle dolantinden kaçınılmalıdır. Dolantin eksitasyon, deliryum, hiperpireksi ve şiddetli solunum depresyonuna neden olabilir. MAO inhibitörleri ile sempatomimetiklerin etkileşimi sonucu hipertansif kriz gelişebilir. Bir MAOI kombinasyonunun, 5-HT1A reseptöründe serotoninin aşırı miktarda bulunmasının neden olduğu ve konfüzyon, ateş, titreme, diaforez, ataksi, hiperrefleksi, miyoklonus ve ishal ile karakterize edilen serotonin sendromunu indükleyebileceği belirtilmiştir. Meperidin, tramadol ve metadon dahil fenilpiperidin serisi opioidlerin zayıf serotonin geri alım (reuptake) inhibitörleri olduğu ve tümünün MAOI’ler ile serotonin toksisitesi reaksiyonlarına neden oldukları görülürken; morfin, kodein, oksikodon ve buprenorfinin serotonin geri alım inhibitörleri oldukları ve MAOI’ler ile serotonin toksisitesini hızlandırmadıkları bilinmektedir. Alfentanil ve remifentanil komplikasyonlar görülmeksizin MAOI’ler ile birlikte kullanılabilmiştir (5,9).

Levodopa gibi antiparkinson ilaçların kardiyovasküler etkileri anesteziğlerle birleşerek ani kan basıncı değişiklikleri ve aritmilere neden olabilir. İlacın yarı ömrü 4 saat olması nedeni ile anesteziğden hemen önce verilmekçe sorun yaratmaz. Ancak solunum kaslarında yaptığı rijidite nedeniyle solunum problemlerine yol açabilir. Levodopa fenotiyazin ile etkileşerek etkinliği azalır. Parkinson tedavisinde kullanılan ve yeni bir ilaç olan Selegilin (Eldepryl) MAO Tip B inhibitörüdür, bu ilacı kullanan hastalarda meperidin verilirse kardiyovasküler

düzensizlik, hipertermi, nöbetler ile karakterize yaşamı tehdit eden bir reaksiyon ortaya çıkar, olası reaksiyonların bilinerek ilaç kullanılması önerilir (5).

Astım tedavisinde kullanılan ksantinler, aminofilin halotanla birlikte aritmi olasılığını artırır. Bu ilacı alanlarda ya anestezi 12 saat önce ilaç kesilerek başka bir bronkodilatör verilmeli ya da anestezi uygulamasında aritmi olasılığı daha az olan izofluran gibi ajanlar kullanılmalıdır (5).

Aminoglikozid grubu birçok antibiyotikğin hem presinaptik asetilkolin salınımını hem de postsinaptik membranın asetilkoline duyarlılığını azaltarak sinir kas bloğu yaptığı ve bunun sonunda akut kas felci ve apneye yol açabileceği bilinmektedir. Cerrahi sırasında antibiyotik verilmesi gerekiyorsa başka bir antibiyotik seçilmelidir (9).

Kolinesteraz inhibitörleri; glokom tedavisi için ekotiofat kullanan veya organik insektisitlere maruz kalan kişilerde süksinilkolin etkisi uzamaktadır. Süksinilkolin kullanılması zorunlu ise ekotiofat 3-6 hafta önce kesilmelidir. Antikolinesteraz almakta olan kişilere anesteziye başlamadan önce bradikardiyi önlemek amacıyla yeterli dozda atropin vermek gerekir (5).

Timol göz damlası kullanan hastalarda bronkospazm ve bradikardi görülebilir.

Preeklampsi tedavisi için magnezyum verilmiş hastalarda özellikle nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisinde uzama olmaktadır.

Antiepileptik ajan kullanan hastalarda asetilkolin salınımı deprese edilir, nöromusküler blok sonrası derlenme hızlanır, aynı zamanda yeterli blok için daha fazla doza ihtiyaç vardır. Kronik ilaç kullanan hastalarda nondepolarizan kas gevşeticilere karşı direnç gelişmiştir.

Oral kontraseptifler; tromboemboli olasılığını artıran ilaçlar oldukları için kontrollü hipotansiyon uygulanmış hastalarda serebrovasküler olaya neden olabilir. Östrojen içeren ilaçlar hastanın uzun süre yatmasını gerektirecek operasyondan 4 hafta önce kesilmelidir. Tromboemboli riski açısından gerekli önlemlerin alınması gerekir (5).

Akut alkol kullanımında santral sinir sistemi depresyonu nedeniyle anestetik ihtiyaç azalırken, kronik alkoliklerde artar, bu hastalara inhalasyon anestezi uygulamasında çapraz reaksiyon olacağı unutulmamalıdır. Kronik alkoliklerde anestezi induksiyonu uzar. Benzodiazepinler kronik alkoliklerde kullanıldığında sedasyon derinliği daha fazla artar, barbitüratlarla ise hem sedasyon derinliği artar hem de solunum depresyonu gelişebilir. Sigara alışkanlığı pulmoner hasara yol açabilir. Bu hastalarda oksijen taşıma kapasitesi karbonmonoksit üretimiyle azalmaktadır ve anesteziye bağlı akciğer komplikasyonu çıkma ihtimali fazladır. Kronik fenitoin

kullanan hastalarda vekuronyum metabolizması artarak ilacın etki süresi kısalmıştır (5,18-19).

İmmunospresif ilaçlar; siklosporin nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini potansiyalize eder ve barbitüratların etkisini uzatır. Azotiyopin depolarizan bloğu arttırıp nondepolarizan bloğu antagonize eder ancak bu etkinin mekanizması bilinmiyor.

Hastanın kullanmakta olduğu ilaçlarla anestezi ajanlarının etkileşiminden korunmak için; dikkatli bir şekilde ilaç ve devamlı kullanılan tabii ürün sorgulamasının yapılması gerekir. Şüpheli durumlarda kan ve idrar örneği laboratuara gönderilerek gerekli araştırmalar yapılmalıdır. Kullanılan ilaçların içeriği ve yarılanma süreleri iyi bilinmeli, gerekiyorsa eliminasyon için acil olmayan vakalarda gerekli süre beklenmelidir. Anestezi uygulamalarında beklenmeyen etkilerden kaçınmak için verilen ilaç titre edilerek verilmelidir, etkinin başlaması için yeterli zaman kullanılmadan ek ilaç verilmemelidir. Uygulamalarda doğru endikasyonla doğru ilaç kullanılmalıdır. Olası reaksiyonlar için her zaman hazır olunmalıdır.

## 2. Hasta ilaç etkileşimi

### Cinsiyet ve yaş

İlaç emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımında cinsiyet ve yaşa göre bazı farklılıklar vardır. Vücut yapısındaki farklılıklar ile ilaçların dağılım volümü etkilenir. Kadınlarda yağ oranlarının erkeklere göre daha fazla olması, yağda çözünen ilaç miktarını değiştirir. Propofol karşı erkekler daha duyarlıdır ve dozların %30-40 oranında azaltılması gerekir. Kadınlarda digoksin ve alkol dağılım hacmi azalırken diazepam ve lidokain dağılım hacmi artar. Kadınların opioid ihtiyaçları daha azdır, vekuronyum, rokuronyum ve panküronyum gibi kas gevşeticilere karşı erkeklere göre %20-30 daha duyarlıdır. Yaşla ilgili olarak dokularda kan akım hızı azalır, ilaç dağılımı yavaşlar ve denge gecikir. Kadınların karaciğer kan akımı ve sitokrom P450 enzim aktivitesinin daha az olması, doğum kontrol ilacı kullanımı, menapoz, menstruasyon ve gebelik dönemlerinde hormonal değişikliklerin daha fazla olması sonucu kadın ve erkekler arasında bazı ilaçlara duyarlılık ve yan etki görülme sıklığı değişir (3,16).

Yaşlılarda sedatiflere duyarlılık artmıştır, solunum ve dolaşım depresyonu daha sık gözlenir. Yaşlılarda ilaçların klirensi daha düşüktür. Ancak yaşlılarda kronolojik değil, biyolojik yaş dikkate alınmalı, her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir. Yaşla paralel olarak alınan ilaç sayısı artmıştır. Mide asiditesi azalır, midenin boşalma süresi uzar, kan akımı azalır, ilaçların emilimi azalır. Albumin düzeyi düşer, ilaçların serbest oranı artar. Mevcut reseptörlerin sayısı ve duyarlılığı değişir. Sigara dumanı sitokrom P450 enzimini inhibe eder (20-21).

Yenidoğan, bebek ve çocukların ilaçlara cevapları çok farklıdır. İnfant dönemde kas lifleri önemli değişime uğramaktadır. İnfant dönemde diyaframdaki Tip 1 kas liflerinin az olması nedeni ile kas gevşeticilere duyarlılık daha fazladır. Maturasyonun tamamlanması ile çocuktaki cevap erişkinlerdeki gibi olur. Neostigmin ve edrofonyum, pediatrik yaş grubunda sık kullanılan antikolinesteraz ajanlardır. Ancak çocuklarda bu ilaçların gereksinimi erişkinlere göre daha az miktardadır. Neonatal dönemde immatür karaciğer fonksiyonu ve sınırlı plazma klirensi nedeni ile tiyopental kullanımı sonrası derlenme erişkinlere göre daha uzundur. Çocuklar daha büyük santral kompartman hacmine sahiptirler ve ilaç klirensleri daha hızlıdır. İnhalasyon anesteziklerinin kandaki çözünürlüğü neonatalarda erişkinlere göre %18 daha azdır (16). Son yıllarda yapılan çalışmalarda sedasyon ve anestezide yaygın kullanılan ajanların deneysel hayvan modellerinde santral sinir sisteminde (SSS) dejeneratif histopatolojik değişiklikler meydana getirdiği gösterilmiştir. Bu durum anestezik ilaçların pediatrik anestezide kullanımını sorgulamaktadır. Hayvan modellerinde uzun süre anestezik ilaçlara maruziyetin nörodejenerasyon oluşturduğu gösterilmiştir. Anestezik nörotoksitesi davranış değişiklikleri ve kognitif sekellerle kendini gösterir. Yine yapılan deneylerde genç gelişmekte olan beyine N-Metil-D-Aspartat (NMDA), ketamin, midazolam, lorazepam, pentotal, metadon, morfin, meperidin, izofluran, azot protoksit, sevofluran, halotan, enfluran, desfluran, propofol, etomidat, barbitürat, metoksifluran ve kloralhidrat gibi ajanların nörotoksik ve nöroapoptotik olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda henüz böyle bir etki tesbit edilmemekle beraber en zararsız ajan ve yöntem sorgulaması yapılmaktadır. Bir başka çalışmada gelişmekte olan beyine NMDA reseptör antagonisti, ketaminin doz bağımlı olarak nörodejenerasyon yaptığı gösterilmiş, bu durum kendini davranış bozukluğu ve kognitif sekellerle göstermiştir. Kombine ilaçların daha az mı yoksa daha fazla mı nörotoksik oldukları bilinmiyor, ancak ajanların tek başına daha toksik olabilir görüşü hakimdir (22). Food and Drug Administration (FDA) öncelikle 3 yaş üstü, daha sonrada infant ve pediatrik hastalarda kullanımına izin verdiği remifentanilin uzun süre verilmesi sonucu hepatik kan akımı ve fonksiyonlarında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Remifentanil, ortalama kan basıncında da azalmaya neden olmaktadır. Ancak etki çabuk başlar ve çabuk sonlanır, şimdiye kadar da remifentanilin olumsuz bir etkisiyle karşılaşmamıştır (23). Bir başka çalışmada ise bütün yaş gruplarında kas gevşetici ajan verilmeden yapılan trakeal entübasyon için gerekli remifentanil dozunun 3,1-3,7 µg kg<sup>-1</sup> gibi yüksek bir doz olduğu gösterilmiştir, buna rağmen herhangi bir yan etki ortaya çıkmamıştır (24).

### Hepatik Yetmezlik

Karaciğer fonksiyonları etkilenmiş kişilerde yıkımı karaciğerde olan ilaçların yarı ömrü uzar, yan etki sıklığı artar. Karaciğer kan akımı azalmışsa infüzyon tekniği ile verilen ilaçlardan derlenme süresi uzar. Siroz varlığında daha yüksek ilaç dozlarına gereksinim doğar ve ilaçların yarılanma ömürleri uzar. Kolestazda safra ile atılan vekuronyumun ve atrakuryumun yarı ömrü uzar. Morfinin hepatik eksresyonu siroz varlığında uzar, postoperatif ağrı kontrolü amacıyla kullanımı sırasında konstipasyon gelişirse kan amonyak düzeyinde artışa neden olması ek bir risk teşkil eder (9).

### Renal Yetmezlik

İlaçların dikkatle kullanılması gerekir. Bu hastalarda ilaç dozlarının %20-50 oranında azaltılması uygundur. Morfinin proteine bağlanma oranı azalır dolayısıyla bu hastalarda morfin kullanımına bağlı kardiyak ve solunumsal depresyon sıklığı artar. Remifentanilin kan ve doku esterazlarına duyarlı olması nedeni ile böbrek yetmezlikli hastalarda farmakokinetiği ve farmakodinamiği değişmez (9).

### 3. Anestezide kullanılan ajanların birbirleriyle olan etkileşimleri

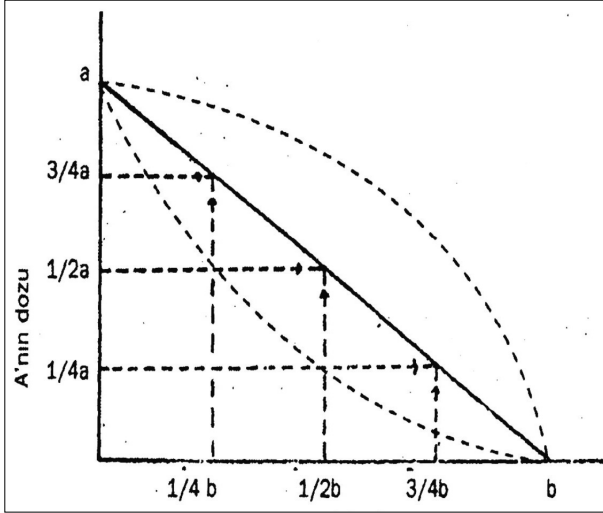
Modern anestezi uygulamasında amnezi, analjezi, hipnoz ve kas gevşemesinin temini anestezinin aranılan özelliklerdendir. Ancak bu özelliklerin tek bir ajan tarafından sağlanması olası değildir ve birkaç ilacın birlikte kullanılmasını gerektirir. Böylece ideal anestezi daha düşük dozla, daha düzenli, emniyetli ve düşük maliyetle sağlanıp hasta komplikasyonsuz erken taburcu olabilir. Bugün anestezi uygulamalarında bu etkileşimi sağlamak amacımızdır. *Lucus coreleus* (LC) beyinde bulunan en büyük adrenerjik reseptördür. Uykunun kontrolü, uyanıklık, hafıza, dikkat, analjezi ve otonomik fonksiyonlar buradan salınan değişik nörotransmitterlerle idare edilir. Deneysel çalışmalar bu bölgenin bazı önemli ilaçların etkisinde ve etkileşiminde rol oynadığını göstermiştir. Burada GABA, glutamat, asetilkolin, benzodiazepin reseptörleri bulunur. Sık kullanılan anestezik ilaçların etki mekanizmaları incelendiğinde değişik reseptörler karşımıza çıkar (1). Propofol, etomidat, metoheksital, tiyopental, midazolam ve diazepam; gama aminobutirik asit Tip A (GABA A) reseptörü, ketamin; N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonisti, deksmedetomidin, klonidin; alfa-2-adrenoreseptör agonisti, morfin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil; mü-opioid reseptörü, droperidol, metoklopramid; dopamin reseptör antagonisti, lidokain; Na kanal blokerleri aracılığı ile etkirler (4,25).

İlaç etkileşimleri değerlendirilirken isobolografik analizlerden faydalanılmaktadır. Eğer isobol diagramın-



da diagonal çizgiden sola doğru kayma var ise sinerjistik, sağa doğru ise antagonistik etkileşimden söz edilirken diagonal çizgi boyunca olan etkileşimler additiftir (7,10).

İlaçlar arasındaki etkileşimin türü, onların eşit-etkin dozlarını ve doz karışımlarını vermek suretiyle elde edilen izobollerle belirlenebilir. Şekil 1'de iki ilacın etkin dozlarının tesbiti görülüyor. A ilacının belirli etki yapan dozu ile B ilacının etki yapan dozu dikey çizgilerin kesişme noktasında gözükmektedir (3).



Şekil 1. A ve B ilaçlarının eşit-etkin dozları ve eşit-etkin karışımları ile elde edilen lineer izobol (sumasyon olayı). Aditif etkileşimde elde edilen eğri, bu şekilde olduğu gibi, düz bir çizgi şeklinde olur. Etkileşme antagonizma şeklinde ise, eğri bu çizginin üzerinde konveks bir eğri; etkileşme potansiyalizasyon şeklinde ise konkav bir eğri şeklinde olur (Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş kitabevi 10. baskı 2002 kitabından alınmıştır.).

Volatil anestetik ajanların kombinasyonu ile genelde additif hipnotik etki gözlenmekte iken intravenöz ajanların kombinasyonu supra-additif, additif ve bazen antagonistik etki oluşturabilmektedir.

#### Volatil anestetik ajanlar ile anestezide kullandığımız diğer ajanların etkileşimi

İnhalasyon anestetikleri SSS'nin birçok bölgesinde sinirsel iletimi keser. Bu ajanlar hem inhibitör etkileri artırır hem de eksitör iletimi sinaptik bölgeler üzerinden veya sinir ucunda küçük çaplı aksonlarda deprese eder. Hem pre hem de postsinaptik etki gösterirler. Anestetikler etkilerini hemen daima sinir membranları ile etkileşerek oluştururlar. Lipid eriyebilirliği ile anestetik güç arasında ilişki vardır. Anestetikler membrandaki lipid ve proteinlerin ikisinde de yapısal karışıklığa neden olur. Ancak bu karışıklıkların anesteziyi nasıl başlattığı bugün belli değildir (3).

**Minimum alveolar konsantrasyon (MAC):** 1 atmosfer basıncı altında ağırlı bir stimulusa karşı oluşan cevabı, hayvanların veya insanların %50'sinde ortadan

kaldırmak için gerekli olan minimum alveolar anestetik gaz konsantrasyonunun oluşturduğu alveolar (end-tidal) anestetik parsiyel basıncıdır. İnspire edilen anestetik konsantrasyonu ile alveolar konsantrasyon eşit olduğunda anestetiğin alveolar parsiyel basıncının ölçümü MAC'ı gösterir. Bu durumda alveolar ve beyin parsiyel basınçları da aynı düzeyde olmalıdır. Volatil ajanların konsantrasyonları anestezide cihazlarındaki monitörlerden kontrol edilerek belli bir düzeyde tutulup anestezinin derinliği sağlanabiliyor. Birkaç volatil ajan birlikte uygulandığında, volatil ajanların MAC değerleri additif etki göstermektedir. Ancak iki volatil ajanın birlikte kullanımının klinik bir önemi yoktur, sadece anestezinin indüksiyonuna çabuk etkili ve hoş kokulu sevofluran ile başlayıp bir başka volatil ajana geçmek uygulanan bir yöntemdir.

#### Opioid ve volatil anestetik etkileşimi

**Opioidler** doz-bağımlı ve konsantrasyon-bağımlı olarak **volatil ajanların** MAC değerini azaltırlar. Yapılan bir çalışmada fentanil konsantrasyonu 1,67 ng ml<sup>-1</sup> olduğunda izofluranın MAC değerini %50 azalttığı belirtilmiştir. Alfentanil, sufentanil ve remifentanil için de benzer çalışmalar yapılmıştır ve Tablo I'de izofluranın MAC değerini %50 azaltan plazma opioid konsantrasyonları gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında tam opioid agonisti olan fentanil ile MAC değerinde %70 kadar azalma gözlenebilmektedir (3,26-27).

Tablo I. İzofluranın MAC'ı %50 azaltan plazma opioid konsantrasyonları

Opioid	İzofluranın MAC değerini %50 azaltan plazma konsantrasyonu (ng ml <sup>-1</sup> )
Fentanil	1,67
Sufentanil	0,14
Alfentanil	28,8
Remifentanil	1,37

Opioid ile volatil ajanların kombinasyonu tek başına volatil ajanların uygulanmasından daha iyi hemodinamik stabilite sağlamaktadır. İdeal opioid ve volatil ajan kombinasyonu, yeterli intraoperatif anestezinin sağlanması için, erken derlenme sağlanmasını amaçlar. Amneziyi sağlamak ve immobilitate ve hemodinamik stabiliteyi desteklemek için, volatil anestetikler opioidler ile sıkça kombine edilirler ancak potent volatil anestetiklerden bazıları, sempatik sinir sistemi aktivitesini artırabilir ve kardiyak hastalarda miyokardiyal iskemi riskini artırır. İndüksiyonda 1,5 µg kg<sup>-1</sup> gibi düşük dozlarda fentanil uygulaması bu tür yanıtları belirgin ölçüde zayıflatabilir. Bu etkilerin zayıflatılmasında alfentanil de (10 µg kg<sup>-1</sup>) etkilidir (27).

#### Nitroz oksit-volatil anestetik etkileşimi

Nitroz oksit (N<sub>2</sub>O) klinik kullanımdaki tek organik gazdır. Basıncı altında sıvı olarak bulunur. Hava içeren

kaviteleri doldurma eğilimindedir. Nispeten yüksek MAC değerine sahip olmasına ve iyi bir analjezik olmasına rağmen tam bir genel anestetik olarak kullanılmaz, daha potent volatil ajanlara nitroz oksit eklenmesiyle diğer ajanlara olan gereksinim azalır. 2008 yılında yapılan bir çalışmada remifentanilin 2 farklı konsantrasyonunda nitroz oksit desflurana etkisi araştırılmış, elektif abdominal cerrahi uygulanan hastalarda nitroz oksit remifentanil  $1 \text{ ng ml}^{-1}$  iken desfluran MACBAR'ını %52, remifentanil  $3 \text{ ng ml}^{-1}$  iken %10 azalttığını belirtmişlerdir, ek ilacın doz artımının gerekli olmadığı sonucu çıkmıştır (28). %65 nitroz oksit volatil ajanların MAC değerini yaklaşık %50 azaltır. Birlikte verildiği volatil ajanın alveolar yoğunluğu tek başına verilmesine göre daha hızlı yükselir ve indüksiyon hızlanır.  $\text{N}_2\text{O}$ , kısmen proenkefalin türevi endojen opioid ailesinin salınımının aracılık ettiği analjezi etkisi oluşturur. Bu durum, opioidler ile  $\text{N}_2\text{O}$  arasındaki etkileşimin ne sinerjistik ne de additif olmadığına işaret ediyor. Amnezi ve intraoperatif koşullar bir ölçüde iyileştirilebilmesine karşın,  $\text{N}_2\text{O}$  bir opioid ya da bir sedatif hipnotik ajanın zaten oluşturmadığı hiçbir etkiyi yaratmaz.

$\text{N}_2\text{O}$ 'nun analjezik etkisi naloksan ile antagonize edilir, bu nedenle analjezik etkisi kısmen opioid reseptörler ve endorfin sistemle ilişkilidir (5).  $\text{N}_2\text{O}$  ile izofluran MAC'ının araştırıldığı bir başka çalışmada sisteme morfinin eklenmesi düşük  $\text{N}_2\text{O}$  konsantrasyonunda etkili iken, yüksek konsantrasyonda (%70) etkisiz olduğu ve izofluran MAC'ının azalmadığı tesbit edilmiştir (29).  $\text{N}_2\text{O}$  nöromusküler blokerlerin etkisini artırır, fakat bu etki diğer volatil ajanlardan daha azdır. Kopman ve ark. (30) yapmış olduğu bir çalışmada  $\text{N}_2\text{O}$ 'lu ve  $\text{N}_2\text{O}$ 'suz total intravenöz anestezide (TİVA) tek doz rokuronyum verilmesinden sonra nöromusküler fonksiyon elektromiyografi ile ölçülmüş ve  $\text{N}_2\text{O}$  ilave edilen anestezide doza bağımlı olarak kas gevşeticisinin etkisinin arttığı tesbit edilmiştir.

#### **Kas gevşeticiler-volatil anestezi etkileşimi**

Farmakodinamik bir etkileşimdir. Mekanizmasında alfa motor nöron ve internöronal sinapslardaki santral etki, postsinaptik asetilkolin reseptörünün inhibisyonu ve reseptör düzeyinde antagonistik etki artışı söz konusudur. Volatil ajanlar, nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini artırmaktadır. Böylece nöromusküler blokerlerin doz ihtiyaçları da azalmaktadır. Anestezinin süresine, spesifik volatil ajana ve verilen konsantrasyona bağlı olarak blok zamanı ve bloktan derlenme uzamış olur. Desfluran ve sevofluranın kan gaz ve doku gaz çözünürlüğü düşük olup, end-tidal konsantrasyonları ve nöromusküler bileşken ayrılmaları daha hızlı olmaktadır (27).

#### **Opioid-hipnotik etkileşimi**

Anestezi uygulamalarında en sık kullanılan etkileşim opioid-hipnotik etkileşimidir. İntravenöz hipnotiklerden propofol, tiyopental ve etomidat anestezi indüksiyonu için kullanılırlar, enzim indüksiyonu veya inhibisyonu farmakokinetiklerinde etkin rol oynamaz. Tiyopental karaciğerde metabolize olur, uzun süreli infüzyon farmakokinetiklerini değiştirir. Propofol hepatic kan akımıyla vücuttan temizlenir. Alfentanil propofolün plazma konsantrasyonuna çok az etki eder (10). Özellikle kısa cerrahi işlemlerde fentanil, alfentanil gibi opioidlerin barbitüratlarla birlikte kullanılması gerekli olan barbitürat dozunun azaltırken hastanın derlenme süresini kısaltır, hasta daha çabuk uyanır ve oryante olur. Opioidlerin hipnotik ajanlarla şuur kaybı ve noksius uyarıya cevabı sinerjistik olarak etkilediği gösterilmiştir. Remifentanil sufentanilden daha az etkindir. Opioidler aynı zamanda propofolün etkisini de potansiyalize ederler ancak hasta derlenmesinin tek başına propofol kullanılan hastalardan daha iyi olduğu söylenemez. Premedikasyonda kullanılan  $100 \mu\text{g}$  fentanil propofolün indüksiyon zamanını ve gerekli propofol dozunu azaltırken, kısa süreli ayaktan hastalarda anestezi kalitesine etkisi tartışmalıdır. Sağlıklı gönüllülerde propofolün indüklediği BİS değişimlerini alfentanilin hedef kontrollü infüzyon yöntemi ile istenilen hedef organ konsantrasyonu  $50-100 \text{ ng ml}^{-1}$  iken etkilemediği ancak ağırlı uyarıların indüklediği BİS artışını engellediği gösterilmiştir (31). Jinekolojik laparoskopik geçirecek hastalarda anestezi indüksiyonunda fentanil uygulaması ( $25-50 \mu\text{g}$ ), idame propofol ihtiyacını azaltmış ancak etkili bir postoperatif analjezi sağlayamamış, operasyon sonrasında antiemetik kullanım ihtiyacı artmıştır (32). Aynı şekilde TİVA'da remifentanil infüzyonu propofol infüzyon dozunu azaltır. Yapılan çalışmalar propofol ve opioid kombinasyonu ile şuur kaybı, cilt insizyonunda hareketsizlik, solunum depresyonu, volatil anestetik ihtiyacın azalması, EEG'de frekans azalması gibi farmakodinamik özelliklerin potansiyalize olduğu ve derlenme süresinin kıaldığını göstermiştir (4,8,33).

#### **Benzodiazepin-hipnotik etkileşimi**

Barbitüratlar benzodiazepin reseptörlerine benzodiazepinin bağlanmasını artırır. İki ilaçta GABA reseptörünü etkiler. Benzodiazepinlerle barbitüratlar additif etki yaparken, midazolam ile etki sinerjistik olarak ortaya çıkar. Eklenen ilacın veriliş yerine göre etki değişebilir, premedikasyonda benzodiazepin yapılan hastanın indüksiyonda hipnotik dozu azalır, ancak anestezinin daha düzenli olduğu ve uyanmanın daha çabuk olduğu gösterilmemiştir. Midazolam subhipnotik düşük dozda ( $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$ ) bile sinerjistik etki gösterir (13,34-35).

### Benzodiazepin–opioid etkileşimi

Opioidler santral sinir sisteminin seçici depresandır- lar ve sedasyona yol açarlar, buna karşılık zayıf hipnotik- tirler, çok düşük dozda benzodiazepinlerle hipnotik özel- lik kazanırlar. Normalde fentanilin çok yüksek dozu tek başına uyku sağlamaz, hasta ağrısızdır, hareket etmez ve uyanıktır, hastaya çok düşük dozda diazepam ilave edilir- se anestezi sağlanır. Ancak doz çok dikkatli ayarlanmalı- dır. Opioid ve diazepamın birlikte kullanılması solu- num depresyonu ve vazodilatasyonla kan basıncı düşme- sine yol açabilir. Fentanil–midazolam bilinçli sedasyon amacı ile sık kullanılan ajanlardır (4,7,8,13). Midazolam ve tiyopentalin birlikte kullanıldığı pek çok çalışmada si- nerjistik bir etkileşim tesbit edilmiştir (36-37).

### Kas gevşeticilerle etkileşim

Kas gevşetici ajanlar nöromusküler kavşakta nikoti- nik reseptörlere bağlanmak üzere yapılmıştır ancak di- ğer asetilkolin reseptörlerini de etkileyip, bağlandığı ko- linerjik reseptörün özelliğine göre istenmeyen etkiler or- taya çıkar. Bu aşırı duyarlılık reaksiyonları sistemik his- tamin salgılanmasına bağlı dolaşım ve solunum belirti- leriyle görülür. Aşırı duyarlılık reaksiyonları allerjik re- aksiyonlar olup çoğu kez immünglobin E (Ig E) salgı- lanmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Anafilaktik reaksi- yon ise hayatı tehdit eden bir reaksiyondur ve hemen tan- nınıp tedavi edilmesi gerekir (38). Aşırı duyarlı kişilerde kas gevşetici ajanlara karşı gelişen allerjik reaksiyon sa- dece cilde temas ile de olabilir, yayımlanan bir makalede anestezi bölümünde son sene asistanında gelişen allerjik reaksiyon önce süksinilkolin ile ortaya çıkmış yapılan araştırmada pentotal, rokuronyum, vekuronyum, panku- ronyum, atrakuryum ile de reaksiyon görülmüştür (39). Kas gevşeticilerle etkileşimde bu ajanların dozu, veriliş zamanı, uygulamanın hızı, yapılmış olan premedikas- yon, intravasküler volüm, sol ventrikül fonksiyonu ve otonom sinir sistemi üzerine etkili diğer ilaçların varlığı gibi pek çok faktör rol oynar. İki nondepolarizan ajanın etkileşimi additif ya da sinerjistik etkidir. Bu grupta an- tagonistik etkileşim gösterilmemiştir. Additif etki atra- kuryum ve mivakuryum arasındaki kimyasal ilişkide ol- duğu gibi ortaya çıkarken, pankuronyum–metakurin, ro- kuronyum–mivakuryum, vekuronyum–sisatratkuryum gi- bi yapısal olarak benzer olmayan kas gevşeticilerin bir- likte kullanımı da sinerjistik etki yapmaktadır. Bu siner- jistik etkileşimin mekanizması tam olarak bilinmese de, presinaptik ve postsinaptik nöromusküler bileşkedeki çoklu reseptör bağlanma noktalarından kaynaklanıyor olabilir (3). Rokuronyum ile entübasyondan sonra dörtlü uyarı (train of four=TOF) %25 azaldığında, sisatratkuryum verilirse sinerjistik etki ile rokuronyumun klinik et- kisini bariz şekilde uzattığı görülmüştür (40).

Nondepolarizan ajanların kanal blokerleri gibi (örn.  $Ca^{++}$  kanal blokeri) etki gösterip, asetilkolinin bazı re- septörlerle birleşmesi sonucu açılan Na iyon kanallarını da tıkayarak iyon geçişini bloke ettiği gösterilmiştir. Bazı ilaçlar barbitüratlar, bazı lokal anestetikler,  $Ca^{++}$  kanal blokerleri ve aminoglikozid grubu antibiyotikler bu yol- la kanalları inaktive ederek nondepolarizan kas gevşeti- cilerinin etkisini artırurlar. İnhalasyon anestetikleri de kanal fonksiyonunu değiştirebilirler. İki nondepolarizan kas gevşeticisi birlikte kullanıldıklarında etki uygulanım sırasına göre değişir. Atrakuryum uygulanımı sonrası vekuronyumun ilk idame dozunun etkisi uzamıştır, aynı şekilde pankuronyum sonrası da vekuronyumda uzama rapor edilmiştir, bunlar sinerjistik etkileşim ile ilgili de- ğil additif etkileşimdir. Bununla birlikte bu ilaçların re- septör düzeyindeki konsantrasyonları etkilerinin uzama- sıyla bağlantılıdır. Çünkü çoğu reseptör ilk doz ile işgal edilir, klinik ikinci uygulanan ilaçtan çok ilk uygulanan ilacın kinetik veya dinamik etkilerine bağlıdır. Ancak ar- tan dozlarla uygulanan ikinci ilaç sonrası reseptörler dol- lar ve daha sonra onun klinik etkileri görülmeye başla- nır. Vekuronyum ve yüksek dozlarda opioid kombinasyonları, kalp atış hızı, kardiyak debi ve kan basıncında azalmalara ve vazopressör destekte artışlara yol açan negatif kronotropik ve inotropik etkiler oluşturmaktadır. Fentanil  $50 \mu g kg^{-1}$  ve rokuronyum  $0,6 mg kg^{-1}$  ile anes- tezi uygulanmış elektif koroner arter bypass greft uy- gulanması planlanmış hastalarda hemodinamik de ğiş- kenler üzerinde yalnızca küçük boyutta de ğişimler gözlemlenmiştir. Fentanil anestezisi altında koroner ar- ter bypass cerrahisine giren hastalarda, mivakuryum ( $0,15$  veya  $0,2 mg kg^{-1}$ ) ortalama arteriyel basınçta ve sistemik vasküler dirençte, muhtemelen histamin salı- mının aracılık ettiği azalmalara neden olurken, atrakuryum ( $0,5 mg kg^{-1}$ ) hiçbir önemli hemodinamik de ğişiklik yaratmamıştır (3,5).

### Süksinilkolin ve nondepolarizan kas gevşeticiler arası etkileşim

Aralarındaki etkileşim uygulanım sıraları ve dozları- na bağlıdır. Süksinilkolin uygulanımından önce nonde- polarizan kas gevşetici ajanın küçük dozları uygulanıp defasikülasyon sağlanır. Öncesinde uygulanan nonde- polarizan kas gevşetici ile süksinilkolin uygulanımına ba ğ- lı kas ağrısının da azaldığı belirtilmiştir.

Nondepolarizan kas gevşeticilerden önce süksinilko- lin uygulanımı ile ilgili de çelişkili sonuçlar vardır. Bazı araştırmacılar süksinilkolin uygulananlarda pankuro- nyum, vekuronyum ve atrakuryumun potasyalize oldu ğunu belirtmişlerdir. Aksine bazıları da pankuronyum, rokuronyum ve mivakuryumun doz de ğişikliği olmadı ğını belirtmişlerdir (5).

Kas gevşetici ajanların ameliyat sonrası etkilerinin devam etmesi istenmeyen etkidir. Çoğu kez ilaç metabolize edilir ve atılır. Yapılan çalışmalar klinik olarak herhangi bir belirti vermese de hastaların çoğunda ameliyat sonu aktif ajan bulunabilir, bu duruma kesin tanı koymak zordur. Hastanın kliniğini iyi değerlendirmek gerekir. Neostigmin ( $50-70 \mu\text{g kg}^{-1}$ ) gibi kolinesteraz inhibitörleri TOF uyarısına cevap alındıktan sonra uygulanır ancak bu bloğun tam olarak geri dönüşünü garanti etmez (41).

#### **Sugammadeks ile etkileşim**

Sugammadeks aminosteroid yapılı rokuronyum ve vekuronyuma selektif olarak geliştirilmiş bloğu geri döndürmek için kullanılan bir siklodekstrindir. Standart entübasyon dozu olan  $0,6 \text{ mg kg}^{-1}$  rokuronyum veya  $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$  vekuronyum verilmesinden 30 dakika sonra sugammadeks bloğu tam olarak geri döndürebilir. Bloğun derecesine göre  $2 \text{ mg kg}^{-1}$ , derin blokta  $4 \text{ mg kg}^{-1}$ , ya da  $1-1,2 \text{ mg kg}^{-1}$  rokuronyum dozundan sonra hızlı olarak bloğu geri döndürmek için  $16 \text{ mg kg}^{-1}$  dozunda uygulanır (40). Sugammadeks rokuronyum molekülünü mekanik olarak bağlar, ajanın plazma konsantrasyonu düşer. Oluşan gradient ile tüm ekstravasküler bölgelerden kana doğru rokuronyum/vekuronyum geçişi olur. Bu yolla hızlı bir atılım ve deküarizasyon sağlanır. Sugammadeksin klinik kullanıma girmesi rokuronyum ya da vekuronyum ile oluşan derin bir bloğun bile 2-3 dakikada geri dönmesini sağlamıştır. Sugammadeksin anestezi ilaçlarla etkileşimi araştırılmış, en yüksek afinite remifentanilde görülmüş olup bu da rokuronyum afinitesinin ancak % 0,2'si kadardır.

Trakeal entübasyonda kullanılan kas gevşetici ajanlardan sonra rezidüel blok riski her zaman vardır. Ciddi olgularda havayolu tıkanıklığı, hipoksi, solunum komplikasyonları ve mortalitede artış görülür. Çoğu kez bloğun hızlı geri dönüşü için asetilkolinesteraz inhibitörleri, neostigmin, edrofonyum gibi ajanlar kullanılır. Bu ajanlara bağlı bradikardi, hipotansiyon, bronkokonstriksiyon, hipersalivasyon, bulantı, kusma gibi yan etkiler ortaya çıkar, bu etkileri biraz olsun azaltmak için kullanılan atropin ya da glikopirolat da yan etki ile taşikardi, bulanık görme, sedasyon, orta derecede konfüzyon nedeni olur. Kullanıma yeni giren sugammadeks ile bu tür yan etkiler görülmeden rokuronyum ve vekuronyum bloğundan hızlı dönüş sağlanır (42).

#### **Antibiyotiklerle etkileşim**

Aminoglikozid grubu antibiyotikler, polimiksin, linkomisin ve klindamisin presinaptik asetilkolini inhibe eder, dolayısıyla asetilkolinin postsinaptik asetilkolin reseptör duyarlılığını deprese eder. Tetrasiklinler ise sadece postsinaptik aktiviteyi etkiler. Bu antibiyotiklerle bir-

likte kullanıldığında kas gevşeticilerin etkileri potansiyalize olur. Sefalosporinler ve penisilinlerle nöromusküler blokerlerin potansiyalizasyonu yayımlanmamıştır. Aminoglikozid uygulanımı sonrası bloğun antagonize edilmesi daha güç olmaktadır (43).

Isı değişimiyle oluşan hipotermi nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisinin uzamasına sebep olur (44). Vekuronyum ( $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ ) uygulanımından sonra %10 twitch oluşması için geçen zaman vücut ısısı  $36,4$  derecede 28 dakika alırken,  $34,4$  derecede 64 dakika almaktadır. Bu etkileşim farmakodinamik, farmakokinetik veya her ikisi ile oluşmaktadır. Hipotermi, vekuronyum ve rokuronyumun etkisini uzatır ve plazma klirensini azaltır. Atrakuryumun hoffman eliminasyonu da azalmış pH ve ısı nedenli yavaşlar. Atrakuryum ( $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ ) etkisi 37 derecede 44 dakika iken, 34 derecede 68 dakika olmaktadır. Gönüllülerde yapılan çalışmada ise neostigmin etki süresini, klirensini ve maksimum etkisini hipotermi değiştirmedeği belirtilmiştir (45).

#### **Magnezyum ve kalsiyum ile etkileşim**

Magnezyum preeklampsi ve eklampsi toksisitesinde tedavi amaçlı uygulanmaktadır.  $40 \text{ mg kg}^{-1}$  magnezyum sülfat uygulanımı sonrasında, vekuronyumun ED50'sinin %25 azaldığı, etki başlangıcı zamanının yaklaşık yarısına düştüğü ve derlenme de 2 katına çıktığı belirtilmiştir (46). Perioperatif uygulamasıyla anestezi ve analjezik ilaçların miktarında önemli derecede azalmaya neden olmaktadır. Bu etki kalsiyum kanallarının blokajı ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin inhibisyonu ile olmaktadır. Yüksek magnezyum konsantrasyonları, asetilkolin salınımını tetikleyen presinaptik sinir uçlarında kalsiyum kanallarını inhibe eder. Ayrıca magnezyum iyonları postsinaptik reseptörlerde inhibitör etkileriyle kas liflerinin uyarılabilirliğini azaltır. Magnezyum verilen hastalarda kas gevşeticilerin dozu azaltılmalı ve sinir stimülatörü ile nöromusküler etki operasyon sonuna dek izlenerek doz titre edilmelidir. Yapılan bir çalışmada total intravenöz anestezide, bispektral indeks (BİS) ile anestezi derinliğini ölçerek, perioperatif  $\text{MgSO}_4$  uygulaması ile propofol, remifentanil ve vekuronyumun miktarında önemli derecede azalma saptanmıştır (47).

#### **Lokal anestetik ve antiaritmik ilaçlarla etkileşim**

Lokal anestetikler presinaptik, postsinaptik ve kas membranları üzerinde etkilidir. Büyük intravenöz dozlarda, çoğu lokal anestetik nöromusküler iletimi engeller; daha küçük dozlarda hem nondepolarizan hem de depolarizan kas gevşeticilerin oluşturduğu nöromusküler blokajı artırır. Prokain, butirilkolinesterazı da inhibe eder ve enzim tarafından hidrolizlerini azaltmak suretiyle süksinilkolin ve mivakuryumun etkilerini artırabilir.

Büyük dozlarda lokal anestetiklerin asetilkolinin yol açtığı kontraksiyonları engellemeleri, lokal anestetiklerin postsinaptik membran üzerinde stabilize edici bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Lidokain, lokal anestetik (LA) ajandır ve anestezi, analjezi yanı sıra antiaritmik ve antiinflamatuvar etkisi de vardır. Lidokainin bu etkileri NSAID ajanlarla potansiyalize olur (1).

#### **Etomidat-ketamin**

Etomidat ve ketamin gibi diğer anestetik indüksiyon ajanları düşük opioid dozlarıyla kombine edilebilirler ve kardiyovasküler stabilitede çok az bir kayıp olur. Koroner arter bypass greft uygulanması planlanmış hastalarda yapılan bir çalışmada etomidat (0,25 mg kg<sup>-1</sup>) ve fentanil (6 µg kg<sup>-1</sup>) ile propofol (1 mg kg<sup>-1</sup>) ve fentanil (6 µg kg<sup>-1</sup>) kombinasyonu karşılaştırılmış, etomidatla fentanil kombinasyonunun daha az hipotansiyona neden olduğu gösterilmiştir (48).

#### **Opioid-ketamin**

Ketamin ve opioid kombinasyonunun postoperatif analjezi açısından yararlılığı araştırılmıştır. Ketamin (2,5 veya 10 mg i.v.) ve alfentanil (0,25 veya 1 µg i.v.) kombinasyonunun, sağlıklı gönüllülerde intradermal kapsain enjeksiyonunun neden olduğu ağrının hafifletilmesinde, bu iki ilaçtan birinin tek başına daha büyük bir dozuna göre hiçbir avantaj sağlamadığı rapor edilmiştir (49). Ayrıca PCA için ketamin 1 mg ml<sup>-1</sup> ve morfin 1 mg ml<sup>-1</sup> kombinasyonu, major abdominal cerrahiye giren hastalarda fayda sağlamamıştır (50). Tam aksine, Lauretti ve arkadaşları (51) oral ketamin ve transdermal nitrogliserinin kanser ağrısı olan hastalarda günlük oral morfin tüketimini etkili bir şekilde azalttığını rapor etmiştir.

#### **Diğer ilaçlarla etkileşim**

Malign hipertermi tedavisinde kullanılan bir ilaç olan dantrolen sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını ve eksitasyon-kontraksiyonu engeller. Nöromusküler iletimi engellemese de, uyarıma verilen mekanik tepki baskılanacak ve sonrasında nondepolarizan nöromusküler blokajda potansiyel artış görülecektir (5).

#### **Alfa-2 adrenerjik agonist-volatil anestetik etkileşimi**

Anesteziye yeni ilaç ve tekniklerin gelişmesi ve ağrının daha iyi tedavi edilmesine rağmen pek çok hasta ameliyat sonu ağrıdan şikayet etmektedir.

Alfa-2 adrenerjik agonist olan deksmedetomidin de izofluran MAC değerini %35-50 ve sevofluran MAC değerini %0-17 oranında azalttığı gösterilmiştir. Klondin de alfa-2 adrenerjik agonist olup izofluranın MAC değerini %30 ve sevofluranın MAC değerini %17-34 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (52-54). Deksmetomidin stres, anksiyete ve ağrıyı kontrol eden analjezik

etkili sedatif bir alfa 2 agonisttir. Deksmetomidin yüksek dozlarda vasküler düz kaslar üzerine olan etkisiyle hipertansiyon, daha düşük dozlarda hipotansiyon ve bradikardiye yol açarak doza bağımlı kan basıncı değişikliklerine neden olur. Entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtı önlediği, anestetik gereksinimi azalttığı ve daha iyi bir hemodinamik stabilite sağladığı da gösterilmiştir. Presinaptik ve postsinaptik alfa-2 adrenerjik reseptörlerin santral sempatik etkisini azaltır. Bunun hipnotik etkisi beyin ana adrenerjik nükleusu olan "Locus Coreleus" fonksiyonunu deprese etmesidir (55).

Gabapentin, nöropatik ağrısı olan hastalarda analjezik etkileri bulunan bir antikonvülzan ilaçtır. Morfin ile gabapentin arasındaki farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimin analjezik etkilerin artmasına yol açtığı belirtilmiştir. GABA<sub>A</sub> reseptörleri omurilik düzeyinde inhibe edici kontrole katkı sağlamaktadır. Sırasıyla, intratekal muskimol veya baklofen, GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptör agonistleri uygulaması, şiddet ve süre bakımından morfinin analjezik etkisini artırmıştır (56).

Opioidler, G proteinlerin aktivasyonu aracılığıyla voltaj bağımlı Ca<sup>2+</sup> kanal aktivitesini inhibe edebildiklerinden, Ca<sup>2+</sup> kanal blokerlerinin opioid etkisini kuvvetlendirmektedirler. Opioid indüklü analjezinin L-tipi Ca<sup>2+</sup> kanal blokerleri tarafından kuvvetlendirildiği, çok sayıda hayvan çalışmasında ve birkaç klinik çalışmada belirlenmiştir. Sistemik olarak uygulanan nifedipinin hem sıçanlarda hem de insanlarda morfin analjezisini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. N-tipi Ca<sup>2+</sup> kanalları, omurilikteki sensör nöronlardan nörotransmitterlerin serbest bırakılmasında rol oynarlar. Bu kanalı bloke eden ajanın intratekal uygulanmasının (ω-konotoksin GVIA) antinörisepsiyon oluşturduğu ve opioidlerle omurilik düzeyinde sinerjistik olarak etkileşimde bulunduğu rapor edilmiştir (57).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAID) analjezik etkileri hem periferik hem de spinal siklooksijenaz (COXs) inhibisyonu ile olmaktadır. Özellikle ortopedik, abdominal veya torasik cerrahide NSAID kullanımının, sinerjistik etki ile morfin dozunu azalttığı gösterilmiştir. Parasetamol ve onun prekürsörü olan proparasetamolün analjezik etkisi COXs inhibisyonuyla gerçekleşir. Kuvvetli analjezik olmadıkları için daha çok abdominal ağrılarda etkilidir. Morfin ihtiyacının 20 mg'den az olan hastalarda morfin – sparing etki görülür. Diz artroplastisi gibi daha fazla ağırlı vakalarda etkisi şüphelidir. Yine de morfin ihtiyacı %25 azalır ancak bu hastalarda ameliyat sonrası cerrahi ile ilişkili olmayan çoğu kez pozisyonla ilişkili olarak baş ağrısı, sırt ağrısı görülür. Parasetamol uygulamasından sonra 15-20 dakikada etkisi baş-

lar, NSAID'lerin ise etkisi daha geçtir. İki analjezik ajanı birlikte kullanırsak additif etki ortaya çıkar. İbuprofen, diklofenak ve ketorolak gibi non-steroidal antiinflatuar ilaçlar, opioid ihtiyacını azaltmak amacıyla periferik olarak uygulanmıştır (1,58-60).

Muhtemelen NMDA reseptörü üzerindeki antagonistik etkisi nedeniyle, magnezyumun antinospasitik etkileri olduğu gösterilmiştir. Preoperatif olarak 50 mg kg<sup>-1</sup> ve intraoperatif olarak 8 mg kg<sup>-1</sup> st<sup>-1</sup> dozunda intravenöz magnezyum sülfat uygulaması, intraoperatif ve postoperatif fentanil ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır (33). Fentanil 25 µg + Mg sülfat 50 mg'nin intratekal olarak uygulanması, ağrı için analjeziye ihtiyaç duyan hastalarda tek başına fentanil ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde uzun süreli analjezi sağlamıştır. Magnezyumun hem santral hem de periferik mekanizmalarla opioid analjezisini kuvvetlendirmesi muhtemeldir (33-34).

Tramadol, opioid reseptörlere düşük duyarlılık, kodeinin sentetik 4-fenil-piperidin derivativesi olan sentetik opioiddir, bu nedenle solunum depresyonu, miyozis, konstipasyon, üriner retansiyon gibi yan etkileri çok azdır. Santral analjezik ve periferik lokal anestezi etkilidir, orta ve ciddi postoperatif ağrı tedavisinde kullanılır. Ağrı tedavisine başlarken 100-200 mg yükleme dozu yapılmalıdır. Bu yükleme dozu hastanın tahmin edilen ağrısının şiddeti, yaşı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile hesaplanır. Hasta ileri yaşta ve organ fonksiyonları bozursa doz azaltılmalıdır. İlaç etkisi 30 dakikada başlar, daha çok visseral ağrılarda (jinekolojik, ürolojik, yemek borusu ile ilgili) etkilidir. En önemli sakıncası monoaminergik mekanizma ile baş ağrısına neden olmasıdır (1).

#### **Epidural alanda ilaç etkileşimi**

Opioid reseptörlerin keşfinden önce epidural aralığa sadece lokal anestetik ilaçlar veriliyordu. İlaçların birlikte kullanılması analjezik etkilerini farklı reseptörlere bağlanarak artırırken, gerekli ilaç dozunu da azaltmıştır, bu da yan etkiyi azaltmıştır. Opioidler lokal anestetik etkisini artırır. Morfinin epidural lokal anestezi ilavesi intravenöz verilmesine göre daha fazla etkilidir. Avantajı etkinin erken başlamasıdır, yapılan çalışmalar fentanil ile de benzer sonuçlar göstermiştir, üstelik yan etki de daha azdır. Farklı çalışmalarda değişik sonuçlar alınmıştır. Klonidin kullanımı ile analjezi artmış, doz azalmıştır, aynı zamanda klonidin sedasyon ve hipotansiyona neden olur. Lokal anestezi ajana opioidle birlikte epinefrin ilavesi oluşan vazokonstriksiyonla opioidlerin yan etkisini azaltır. Ketamin preemtif etkiyle analjezik ihtiyacını azaltır. Doz aralığı geniştir ve kesin sonuç için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle morfine stereoid ilavesi kanser ağrısının tedavisinde etkili bir yöntemdir. Neostigmin intratekal kullanılabilir

ancak bulantı-kusma (PONV) nedenidir. Epidural morfine dehidrobenzperidol ilave edilirse PONV oranı azalır. Epidural yol ile kombine ilaç uygulamaları için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (56).

Günümüzde periferik sinir bloklarında lokal anestezi ilavesine ek edilen opioid ve diğer ajanların hemodinamik yan etkilerine ilaveten ortaya çıkan sedatif etkileri bu ajanlara uygun doz arayışını artırmıştır. Ropivakaine tramadol ilavesinin analjezi kalitesini artırdığı bulunsada doz aralığı tartışmalıdır. 1 mg ml<sup>-1</sup> tramadol eklenen hastalarda ek analjezik ihtiyacı artarken 2 mg ml<sup>-1</sup> tramadol eklenenlerde postoperatif bulantı, kusma ve sedasyon gibi yan etkiler artmış ve yapılan araştırma sonucu ropivakaine alt ekstremitte bloklarında tramadol ilavesinin olumlu olmadığı sonucu çıkarılmıştır (57). Değişik mekanizmalarla etki yapan ajanların birlikte kullanılmasındaki amaç daha etkili ağrı tedavisi ile hastanın daha erken ayağa kalkması ve bu arada ortaya çıkabilecek yan etkilerin de en aza indirilmesidir. Ancak en iyi kombinasyonun hangisi olduğu konusunda fikir belirtmek yanıltıcıdır, her hastanın reaksiyon ve cevabı kendine özgüdür (61).

#### **Alternatif tedavilerle etkileşim**

Günümüzde doğu ve batı tıbbi ayrımının ortadan kalkması, bu iki farklı kültürde kullanılan tedavi kaynaklarının beraber kullanımına olanak sağlamış ve bu tedavi yöntemleri birbirinin alternatifi olmaktan çıkarak birbirini tamamlayıcı özellik kazanmıştır. Bu konuda yapılan araştırmalar arttıkça artık tamamlayıcı tıp olarak isimlendirilen bu yöntemleri kullananların sayısı artmış ve diğer konvansiyonel tedavideki ilaçlarla etkileşim kaçınılmaz olmuştur. İşin kötüsü bu tür tedaviyi kullananlar günlük yaşantılarında her yerde kolayca bulunan ve zararsız kabul edilen ürünlerin zararlı olabileceğini kabul etmezler (62).

#### **Bitkisel ürünler**

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde bile alternatif tıbbi ve bitkisel ilaçlara ilgi hızla artmaktadır, böylece hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde doğaya dönüş yaşanmaktadır. Bunun en önemli nedeni yapay yolla elde edilen ilaçların her geçen gün yeni bir yan etkisinin bulunması, tedavide iyi sonuç alınmaması ve pahalı olmalarıdır. İnsanların seyahat imkanlarının artması ile diğer kültürdeki kişilerle daha sık karşılaşılıyor ve onların alışkanlıkları merakla deniyor. Hekimlerin daha az yağlı ve tuzlu yemekleri tavsiye etmeleriyle fesleğen, biber, sarımsak gibi bitkisel ürünlerle yiyecekler tatlandırılıyor. A ve C vitamini gibi antioksidanların bitkisel ürünlerde kolay, emin ve ucuz olarak bulunması ve faydalı etkilerinin görülmesiyle yaygın kullanımları başladı. Bugün değişik ülkelerde kullanılan en az 122 değişik

ürün vardır. Amerika, Avustralya ve Almanya'da bu tür ürünler tavsiye edilerek kullanılmaktadır ve kültürün bir parçası olmuştur. İnsanlar 60.000 yıl önce de bu otları kullanıyorlardı, zaten ilaçların farmakopesinde %25'inin bitkilerden izole edildiği, %25'inin de bu bitkilerin modifikasyonu ile elde edildikleri gösterilmiştir (63,64).

Bitkisel ürünler, bitkilerin yaprak, çiçek, tohum, yağ, kabuk, kök gibi her türlü parçasından elde edilir. Bazıları taze, kurutulmuş, ya da alkol içinde hazırlanmış şekilde bulunurlar. 1994 yılından beri bitkisel ürünler "Dietary Supplement Health and Education Akt (DSHEA)'ının" düzenlemesi ile emniyet ve etkinlik çalışmasına gerek duyulmadan satılmakta ve hastalıkların tedavisi yanında sağlıklı yaşam, doğal hayat standardının yükseltilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Araştırmalara göre, cerrahiye giren hastaların %22 ila %32'sinin bitkisel ilaçlar kullandığı tahmin edilmektedir. Önemli olan konu hastaların %70'den fazlasının ameliyat öncesi bu ürünleri kullandıklarını hekime söylememeleridir. Bitkisel ilaçlar, farmakolojik olarak etkin maddeler olarak, perioperatif dönemi çeşitli mekanizmalar ile etkileyebilmektedir. Bitkisel ilaç kullanan kişilerin yaklaşık %50'si birden fazla bitkisel ilacı birlikte aldıklarından ve yine bitkisel ilaç kullananların %25'i reçeteli ilaç da kullandıklarından oluşabilecek etkileşimleri ilişkilendirmek güçtür (65).

Genel olarak, bitkisel ilaçların kullanımı müdahaleden en az 2 hafta önce bırakılmalıdır. Bitkisel bir ilaçta ki etkin bileşenlere ilişkin farmakokinetik veriler mevcut ve aktif metaboliti biliniyorsa ameliyat öncesinde ilacın bırakılmasına ilişkin zaman aralığı uygun olarak ayarlanabilmektedir. Klinik uygulamada çoğu hasta için elektif olmayan cerrahi gerektiğinden, cerrahi gününe kadar değerlendirme yapılmadığından veya hastalar ameliyat öncesinde bitkisel ilaçların bırakılması yönündeki talimatlara uymadığından, bitkisel ilaçlar cerrahi gününe kadar alınabilmektedir. Örneğin, trombosit fonksiyonunu inhibe eden sarımsak, ginseng, *Ginkgo Biloba* gibi bitkisel ilaçların yakın zamanda kullanılmış olması intraoperatif kan kaybının büyük miktarlarda olduğu işlemlerde trombosit transfüzyonunu gerektirecek kadar kanamalara yol açabilir. Bu hastalarda anestetik teknik seçimi de gerekli önlemler alınarak karar veremeyi gerektirir. Ameliyat öncesinde tüm bitkisel ilaçların kesilmesi, bu ilaçların kullanımıyla ilgili komplikasyonları ortadan kaldırmayabilir. Düzenli kullanılan ilaçların geri çekilmesi, cerrahiden sonra artan morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir (63-65).

Bitkisel ürünleri anestetik ajanlarla etkileşimine ait çok az sayıda yayınlanmış makale vardır. Genellemenin için daha fazla çalışma ve yayına ihtiyaç vardır. WHO'nun

yapmış olduğu bir araştırmada 1968-1990 yılları arasında bitkisel ürünlere bağlı 8985 etkileşim tespit edilmiştir. Bunun en az 100 tanesi 10 yaş altı çocuktur. Özellikle çocuklar üst solunum yollarına ait hastalıklardan korunmak amacıyla papatya çayı başta olmak üzere bitkisel çaylar içerler, yayınlanan bir çalışmada tonsil ameliyatı sonrası beklenmeyen oranda ortaya çıkan kanama ile bu tür ürün kullanımı ilişkilendirilmiştir, yine de kesin karar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (66).

Sonuç olarak; ilaç etkileşim mekanizmaları, çok karmaşık mekanizmalardır ve bireysel farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar hastanın kullandığı ilaçlar, hastanın alışkanlıkları, fizyopatolojik durumu, mevcut ve kazanılmış kişisel faktörler, anesteziye kullanılan ajanlar gibi pek çok parametre ile ilişkilidir. Bu etkileşimler bazen faydalı olabileceği gibi bazen de zararlı hatta tehlikeli olabilir. Önemli olan uyguladığımız kombinasyonlarda ilaç etkileşiminin ne olabileceğini tahmin etmek ona göre önlemleri alabilmektir. En iyi kombinasyonun hangisi olduğunun cevabı yoktur. Kullanılan ilaç sayısı arttıkça hastanın riski de artar. Böyle bir durumda ortaya çıkabilecek yan etkilerden sorumlu olan ajanın ayırımı zor olur. Buna rağmen anesteziye kullandığımız ajanların etkileşiminde güven, hasta konforu veya maliyet hesabıyla ilgili çok az çalışma mevcuttur.

#### Yazışma Adresi (Correspondence):

**Dr. Oya ÖZATAMER**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara  
e-posta(e-mail): oozatamer@yahoo.com

#### KAYNAKLAR

1. Joris J, Kaba A. Interactions between systemic analgesics. Acta Anaesthesiol Belg 2001;52(4):395-401.
2. Park GR, Godsiff L. Induction of anaesthesia: One drug or two? Eur J Anaesthesiol Suppl 1995;12:1.
3. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Ankara Taş Kitabevi 2002;34-128.
4. Rosow CE. Anesthetic drug interaction: an overview. J Clin Anesth 1997;9(6 Suppl):27-32.
5. Kayhan Z. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık 2004;22-72.
6. Bovill JG. Adverse drug interactions in anesthesia. J Clin Anesth 1997;9(6 Suppl):3-13.
7. Vinik HR. Intravenous anaesthetic drug interactions: practical applications. Eur J Anaesthesiol Suppl 1995;12:13-19.

8. Vuyk J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between opioids and propofol. *J Clin Anesth* 1997;9(6 Suppl):23-26.
9. Alkış N, Aşık İ, Yılmaz AA. Farmakoloji. Tüzüner F (ed). Anestezi, Yoğun bakım, Ağrı. Ankara, Güneş kitabevi 2010;3:197-317.
10. Olkkola KT. Clinically relevant drug interactions in anaesthesia. *Euroanaesthesia Refresher Course Lectures* 2007;91-97.
11. Cohen JS. Ways to minimize adverse drug reaction. Individualized doses and common sense are key. *Postgrad Med* 1999; 106(3): 163-8, 171-172.
12. Wheeler SJ, Wheeler DW. Medication errors in anaesthesia and critical care. *Anaesthesia* 2005;60(3):257-273.
13. Vinik HR. Intravenous anaesthetic drug interactions: practical applications. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995;12:13-19.
14. Karabayırlı S, Özatamer O, Batislam Y, Korkmaz T. İskemik kalp hastalığı olan ve nonkardiyak elektif cerrahi planlanan profilaktik  $\beta$  adrenerejik blokerlerin ve nitrogliserin uygulamasının iskemi üzerine etkisi. *Ank Tıp Fak Mec* 2006;59(4):168-74.
15. Batislam Y, Eren NT, Özatamer O ve ark. Kronik  $\beta$  bloker kullanımının ve periferik  $\beta$  bloker uygulamasının kardiyopulmoner bypass sırasında hemodinami ve oksijen tüketimine etkisi. *Optimal Tıp Derg* 1996;9:123-126.
16. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologist. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(3):241-259.
17. De Hert SG. Preoperative stop or continue? New cardiovascular drugs. *Acta Anaesthesiol Belg* 2001;52(4):365-376.
18. Raeder JC. Anaesthesiology into the new millenium. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44(1):3-8.
19. Cullen BF, Miller MG. Drug interactions and anesthesia: a review. *Anesth Analg* 1979;58(5):413-423.
20. Özatamer O. Geriatrik anestezi. *Türk Anest ve Ream Cem Mec* 1989;7:6-8.
21. Burton DA, Nicholson G, Hall GM. Anaesthesia in elderly patients with neurodegenerative disorders: special considerations. *Drugs Aging* 2004;21(4):229-242.
22. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg* 2007;104(3):509-520.
23. Standing JF, Hammer GB, Sam WJ, Drover DR. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the hypotensive effect of remifentanyl in infants undergoing cranioplasty. *Paediatr Anaesth* 2010; 20(1):7-18.
24. Hume-Smith H, McCormack J, Montgomery C, et al. The effect of age on the dose of remifentanyl for tracheal intubation in infants and children. *Paediatr Anaesth* 2010;20(1):19-27.
25. Hendrickx JF, Eger El 2nd, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg* 2008;107(2):494-506.
26. McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS. Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993;78(5):864-869.
27. Glass PS, Gan TJ, Howell S, Ginsberg B. Drug interactions: volatile anesthetics and opioids. *J Clin Anesth* 1997;9(6 Suppl):18-22.
28. Dedola E, Albertin A, Poli D, et al. Effect of nitrous oxide on desflurane MACBAR at two target-controlled concentrations of remifentanyl. *Minerva Anesthesiol* 2008;74(5):165-172.
29. Santos M, Kuncar V, Martinez-Taboada F, Tendillo FJ. Large concentrations of nitrous oxide decrease the isoflurane minimum alveolar concentration sparing effect of morphine in the rat. *Anesth Analg* 2005;100(2):404-408.
30. Kopman AF, Chin WA, Moe J, Malik R. The effect of nitrous oxide on the dose-response relationship of rocuronium. *Anesth Analg* 2005;100(5):1343-1347.
31. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the bispectral index. *Anesth Analg* 1998;(4)87:949-955.
32. Sukhani R, Vazquez J, Pappas AL, Frey K, Aasen M, Slogoff S. Recovery after propofol with and without intraoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1996;83(5):975-981.
33. Lentschener C, Ghimouz A, Bonnichon P, Pepion C, Gomola A, Ozier Y. Remifentanyl-propofol vs. sufentanil-propofol: optimal combinations in clinical anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(1):84-89.
34. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, Leong W, Perry P, Tuman KJ. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia. a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2002; 95(3):661-666.
35. Tucker AP, Mezzatesta J, Nadeson R, Goodchild CS. Intrathecal midazolam II: combination with intrathecal fentanyl for labor pain. *Anesth Analg* 2004;98(6):1521-1527.
36. Whitwam JG. Co-induction of anaesthesia: day-case surgery. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995;12:25-34.
37. Baykara N, Sahin T, Tokar K. The effect of midazolam-thiopental coinduction on recovery in minor surgery. *J Anesth* 2001;15(1):6-10.
38. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2009;64(Suppl 1):10-21.
39. Torda TA. Drug interactions with muscle relaxants. *Refresher Course Lectures*. 10. WCA 1992, A 307.
40. Breslin DS, Jiao K, Habib AS, Schultz J, Gan TJ. Pharmacodynamic interactions between cisatracurium and rocuronium. *Anesth Analg* 2004;98(1):107-110.
41. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia* 2009;64(Suppl 1):45-54.
42. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JJ, Rietbergen H, Alvarez-Gómez JA. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110(1):64-73.
43. Burkett L, Bikhazi GB, Thomas KC Jr, Rosenthal DA, Wirta MG, Foldes FF. Mutual potentiation of the neuromuscular effects of antibiotics and relaxants. *Anesth Analg* 1979;58(2):107-115.
44. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1991;74(5):815-819.
45. Heier T, Clough D, Wright PM, Sharma ML, Sessler DI, Caldwell JE. The influence of mild hypothermia on the pharmacokinetics and time course of action of neostigmine in anesthetized volunteers. *Anesthesiology* 2002;97(1):90-95.
46. Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995;74(4):405-409.
47. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth* 2002;89(4):594-598.
48. Haessler R, Madler C, Klasing S, Schwender D, Peter K. Propofol /fentanyl versus etomidate/fentanyl for the induction of anesthesia in patients with aortic insufficiency and coronary artery disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6(2):173-180.
49. Sethna NF, Liu M, Gracely R, Bennett GJ, Max MB. Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine-alfentanil combinations versus either drug alone after intradermal capsaicin in normal subjects. *Anesth Analg* 1998;86(6):1250-1256.
50. Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, Fletcher H, Hunt JO. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2001;93(1):116-120.
51. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999;90(6):1528-1533.



52. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997;86(5):1055-1060.
53. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, Thornton C, Mant TG, Amin D. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999;83(3):372-380.
54. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth* 1999;11(6):466-470.
55. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an alfa-2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992;76(6):948-952.
56. Hara K, Saito Y, Kirihara Y, Yamada Y, Sakura S, Kosaka Y. The interaction of antinociceptive effects of morphine and GABA receptor agonists within the rat spinal cord. *Anesth Analg* 1999; 89(2):422-427.
57. Omote K, Sonoda H, Kawamata M, Iwasaki H, Namiki A. Potentiation of antinociceptive effects of morphine by calcium-channel blockers at the level of the spinal cord. *Anesthesiology* 1993;79(4):746-752.
58. Joris J, Kaba A. Interactions between systemic analgesics. *Acta Anaesthesiol Belg* 2001;52(4):395-401.
59. Ekmekci P, Yılmaz AA, Özgencil E, Hasdoğan M, Akan Ö, Ökten F. Total diz artroplastisi yapılan hastalarda postoperatif ağrı tedavisi amacı ile femoral sinir bloğunda sürekli infüzyon yöntemi ile ropivakaine adjuvan tramadol etkisi. *Anestezi Dergisi* 2010; 18(4):194-200.
60. Ong CK, Seymour RA, Lirk F, Merry AF. Combining paracetamol (Acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: A quantitative acute postoperative pain. *Anest Analg* 2010;110(4): 1170-1179.
61. Vercateren MP, Meert THF, Hoffmann VHL, Adriaensen HA. Drug interactions in epidural space. *Acta Anaesthesiol Belg* 2001;52(4):437-443.
62. Özatamer O, Özkan S. Alternatif Tıptan Tamamlayıcı Tıbbı. *Anestezi Dergisi* 2009;17(4):175-80.
63. Hodges PJ, Kam PC. The peri-operative implications of herbal medicines. *Anaesthesia* 2002;57(9):889-899.
64. Sabar R, Kaye AD, Frast EA. Perioperative consideration for the patient taking herbal medicines. *Heart Disease* 2001;3(2):87-96.
65. Lee MA, Yuan CS, Moss J. Complementary and alternative therapies. In *Miller's Anesthesia* (Ed: Miller RD) USA, 7th. Ed. 2007;32:522-756.
66. Crowe S, Lyons B. Herbal medicine use by children presenting for ambulatory anesthesia and surgery. *Pediatric Anesthesia* 2004;14(11):916-919.