

OLGU SUNUMU – CASE REPORT

FLUMAZENİL BENZODİAZEPİNLER DIŞINDAKİ ANESTEZİK AJANLARI DA ETKİLER Mİ?: OLGU SUNUMU**DOES FLUMAZENIL EFFECT THE ANESTHETIC AGENTS OTHER THAN BENZODIAZEPINES?: CASE REPORT****Özgür ŞENTÜRK, Onur SELVİ, Zeliha ÖZER****Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye**

Maltepe University School of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

ÖZET

Flumazenil benzodiazepinlerin sedatif ve hipnotik etkilerini geri çevirmek için kullanılan bir imidazobenzodiazepindir. Yakın tarihlerde yayınlanan çalışmalarda, mekanizması tam açıklanamasa da, Flumazenilin diğer genel anestezi ajanları üzerine de etkili olabileceğine dikkat çekilmektedir. Bu nedenle, bu olgu sunumunda uyanmaları beklemediğimiz şekilde geciken iki hastada Flumazenil ile olan deneyimimizin paylaşılması amaçlanmıştır. Preoperatif muayenelerinde ASA I olarak değerlendirilen, 18 ve 19 yaşlarında iki erkek hasta sırasıyla, tonsillektomi, adenoidektomi ve septorinoplasti yapılmak üzere operasyona alındı. Hastalardan birine ameliyathaneye gelmeden 30 dk. önce yapılan Midazolam (1mg iv) dışında, anestezi indüksiyon (Propofol, Fentanil) ve idamesinde (Sevofluran, Remifentanil) aynı ajanlar kullanıldı. Operasyonların sonunda anestezi ajanları kesilip, kas gevşetici etkisini geri çevirmek için Atropin ve Neostigmin yapıldı; ancak 30-45 dk beklenmesine karşın uyanıklık belirtisi ve solunum eforu saptanmadı. Bu klinik tabloyu açıklayacak bir neden bulunamaması üzerine Flumazenil (0,5mg iv) uygulandı. Her iki hasta da birkaç dakika içinde gözlerini açtı ve solunuma başladı. Bu iki olgudaki deneyimimiz, gecikmiş derlenmelerde Flumazenil kullanımının göz ardı edilmemesi gerektiğini ve etki mekanizmasının anlaşılması adına, detaylı araştırma yapılmasının yararlı olacağını göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Flumazenil, Genel anestezi, Derlenme**SUMMARY**

Flumazenil is an imidazobenzodiazepine which is used to reverse sedative and hypnotic effects of benzodiazepines. Although reversing effect of Flumazenil on other anesthetic drugs has been published in the recent studies the mechanism is still unknown. In this case report we present our experience in two patients who unexpectedly recovered from anesthesia following Flumazenil administration. Two male patients respectively at the age of 18 and 19 evaluated as ASA I in preoperative examination, were operated for tonsillectomy, adenoidectomy and septorhinoplasty. One of them was given Midazolam (1 mg iv) as premedication 30 minutes before the operation. Both patients received the same anesthesia induction method (Propofol, Fentanyl) and agents used for maintenance of anesthesia (Sevoflurane, Remifentanyl) were identically same. At the end of the operation Atropine and Neostigmine were applied to the patients to reverse neuromuscular blockers. Signs of recovery from anesthesia were not observed even after more than half an hour period. Flumazenil (0,5 mg iv) were used since there were no any possible reasons to explain this clinical manifestation. In both patients spontaneous eye opening and recovery of respiration were recorded after about a few minutes following Flumazenil administration. Our experience related to these two patients puts forward Flumazenil administration as an unignorable option in delayed recovery from anesthesia and the mechanism behind this phenomenon is worth to proceed further studies.

KEY WORDS: Flumazenil, General anesthesia, Recovery**GİRİŞ**

Flumazenil bir imidazobenzodiazepin olup, benzodiazepinlere bağlı oluşan sedasyon, amnezi ve solunum depresyonu gibi etkileri gama-aminobütirik asid-A (GABA-A) aracılığıyla antagonize eder (1). Bu nedenle yüksek doz benzodiazepin kullanılıp, derlenmeleri geciken ve/veya amnezi süresi uzayan hastalarda antagonist etkisinden yararlanılır (2). Fakat son yıllarda benzodiazepin kullanılmayan genel anestezi uygulamalarında,

flumazenilin derlenmeyi hızlandırıcı etkisi ile ilgili çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalar hem inhalasyon hem de intravenöz anestezi ajanları kapsamaktadır (1,3,4).

Biz bu olgu sunumunda, genel anestezi uyguladığımız ve derlenmeleri beklediğimiz sürenin üzerinde olan iki hastada flumazenil ile olan deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 27/10/2014

Kabul tarihi/Accepted: 02/02/2015

Yazışma Adresi (Correspondence):**Dr. Özgür ŞENTÜRK**, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye**E-posta (E-mail):** drozgur2003@yahoo.com

OLGU 1

Ondokuz yaşında erkek hasta septorinoplasti yapılmak üzere operasyona alındı. Preoperatif değerlendirilmede herhangi bir özellik saptanmadı ve ASA I olarak kabul edildi. Premedikasyon gereksinimi duyulmadı ve ameliyathaneye alındı. Rutin monitorizasyonun ardından anestezi induksiyonu propofol (2 mg kg⁻¹ iv) fentanil (100 µg iv) ile yapıldı. Rokuronyum (0.6 mg kg⁻¹ iv) verilmesinin ardından endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesinde remifentanil infüzyonu (0.1-0.2 µg kg⁻¹ dk⁻¹), sevofluran (%1-1.5) ile %50 N₂O+%50 O₂ kullanıldı, ek doz rokuronyum yapılmadı. Toplam 1.5 st süren operasyonun sonunda sevofluran kapatıldı, remifentanil infüzyonu durduruldu ve "end-tidal" sevofluran konsantrasyonu % 0-0.5 aralığında iken atropin ve neostigmin uygulandı. Hasta 30 dk süresince end-tidal CO₂ düzeyi 40-45 mm Hg olacak şekilde, %100 O₂ ile manuel olarak ventile edildi ancak herhangi bir solunum eforu ve uyanıklık saptanmadı. Bu bulguları açıklayacak bir neden bulunamaması üzerine, 0.5mg flumazenil iv uygulandı. Hasta 1-2 dk içinde gözlerini açtı ve spontan solumaya başladı. Ekstübasyon sorunsuz gerçekleştirilerek servise çıkarıldı.

OLGU 2

Onsekiz yaşında erkek hasta tonsillektomi, adenoidektomi ve kulağa ventilasyon tüpü takılması için operasyona alındı. Preoperatif poliklinik muayenesinde ASA I olarak değerlendirildi. Ameliyathaneye gelmeden 30 dk önce 1 mg midazolam ile premedikasyon uygulandı. Anestezi induksiyonu 2 mg kg⁻¹ iv propofol ve 100 µg iv fentanil ile yapıldı. Endotrakeal entübasyon öncesi 0.6 mg kg⁻¹ iv rokuronyum verildi. Anestezi idamesinde remifentanil infüzyonu (0.1-0.2 µg kg⁻¹ st⁻¹), sevofluran (%1-1.5) + %50 N₂O+%50 O₂ kullanıldı, ek doz rokuronyum yapılmadı. Operasyonun toplam süresi 1 st 15 dk idi. Operasyon sonunda sevofluran kesildi, remifentanil infüzyonu durduruldu. End-tidal sevofluran konsantrasyonu % 0-0.5 aralığında iken, rokuronyum etkisini geri çevirmek için atropin ve neostigmin uygulandı. Hasta 40-45 dk süresince "end-tidal" CO₂ düzeyi 40-45 mmHg olacak şekilde, %100 O₂ ile manuel olarak ventile edildi. Bu sürenin sonunda uyanıklık ve spontan solunum belirtisi olmaması üzerine flumazenil (0.5 mg iv) yapıldı. Hasta 1-2 dk içinde sözlü uyaran ile gözlerini açtı ve spontan solumaya başladı. Sorunsuz ekstübe edilerek servise gönderildi.

TARTIŞMA

Flumazenil santral sinir sisteminde GABA reseptörlerini inhibe edebilen spesifik bir benzodiazepin antago-

nistidir. Bazı çalışmalarda flumazenilin benzodiazepinler dışındaki anestetiklerin etkisini de antagonize ettiği yönünde bulgular mevcuttur. Weinbroum ve Geller (5) halotan, enfluran ve izofluran anestezisini takiben flumazenil verdikleri hastalarda kognitif ve motor fonksiyonlar ile birlikte, subjektif duyularda da düzelme saptamışlardır. Roald ve ark. (6) izofluran ile anestezi verilen köpeklerde flumazenil'i takiben serebral oksijen metabolik hızının (CMRO₂) arttığını; çok yakın bir tarihte de, Karakosta ve ark. (3) sevofluran/remifentanil anestezisinin ardından flumazenil ile derlenmenin daha hızlı ve kaliteli olduğunu bulmuşlardır.

Sunduğumuz olguların her ikisinde de uygulanan anestezi yöntemi aynı olup, tek ve önemli fark hastalardan birine midazolam ile yapılan premedikasyondur. Midazolam kan beyin bariyerini hızla geçerek 30-100 sn içinde etkisi başlayan ve 3 dk içinde maksimuma ulaşan bir benzodiazepindir. Erişkin hastalarda premedikasyon için önerilen dozu 1-2 mg iv olup, 60 yaş üzerinde, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda derlenmede uzama olabilir. Kullandığımız midazolam dozu, yapıma zamanı ve hastanın özellikleri düşünüldüğünde derlenmeyi bu kadar olumsuz etkilemesi pek olası gibi durmamaktadır. Ayrıca, midazolam ile olan klinik tecrübelerimiz göstermiştir ki, premedikasyon dozu ile hastalarda oluşan sedasyon hafiften ağıra kadar değişen bir düzeyde oluşabilmekte ve anestezi induksiyonu ile idamesi de bu durum göz önünde tutularak yapılmaktadır. Bu hastamızda premedikasyon ameliyathaneye gelmeden 30 dk önce yapılmış olup, sedasyon düzeyi ancak hafif olarak değerlendirilebilecek düzeyde idi. Olgularımızdan birine de midazolam yapılmadığı düşünüldüğünde, flumazenilin genel analeptik özelliğinin araştırıldığı çalışmalardaki etkenlerin düşünülmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır (3,4). Yakın zamanda yayınlanan bir olgu sunumunda da bu konuya değinilmiş, anestezi induksiyonu 5 mg midazolam, remifentanil ve rokuronyum ile yapılarak idamede propofol ve remifentanil infüzyonu kullanılan ve 10 saatlik bir operasyonun ardından derlenmesi beklenmedik şekilde geciken hastanın flumazenil ile 2 dakika içinde tamamen uyandığına dikkat çekilmiştir (7).

Her iki olgumuzda da, anestezi idamesinde sevofluran, nitroz oksit ve remifentanil infüzyonu kullanılmıştır. Remifentanil, kullanılan toplam dozun miktarı ile ilişkili olmaksızın, 3-4 dk içinde hızla derlenme sağlayan bir opioid ajandır. İntravenöz ve inhalasyon anestetiklerden farklı olarak, analjezik konsantrasyonda serebral kortekste çok az elektrofizyolojik değişiklik oluşturur veya hiç oluşturmaz (8,9). Shafer ve Vargel (8) açık olarak göstermiştir ki, belirgin ensefalografik depresyon

oluşması için opioidler analjezik etki için gerekenden beş kat daha yüksek dozda kullanılmalıdır. Bunun nedeni de, opioid etki mekanizmasında yer alan kortikal olmayan yapıların elektroensefalograf ile tespit edilemiyor olmasıdır. Remifentanilin bu özellikleri nedeniyle, postoperatif dönemde derlenmeyi olumsuz etkileyebileceği düşünülmemiştir.

Volatil anestezipler santral sinir sisteminde GABA aracılı sinaptik inhibisyonu artırır. Sevofluranın hangi mekanizma ile bilinç kaybı oluşturduğu ise tam olarak bilinmemektedir. GABA agonistleri (muscimol, baclofen) ve sevofluranın GABA reseptör kompleksi üzerinde farklı alanlar üzerine etkili olduğu belirlenmiştir (10,11). Flumazenil ise kompetitif inhibisyon yoluyla, GABA reseptörleri üzerindeki benzodiazepin bağlanma bölgelerine etki ederek hipnotik/sedatif etkileri geri çevirmektedir. Sevofluranın GABA reseptörü üzerinde benzodiazepin bölgesine bağlandığı düşünülmekle birlikte, flumazenilin açıklanamayan bir yol ile GABA reseptöründe sevofluran etkisini geri çevirebilmesi ve genel analeptik bir faktör gibi davranması mümkün gibi durmaktadır (3).

Aynı etki propofol için de geçerli olup, GABA üzerindeki alanını etkilediği düşünülmese de, flumazenil propofol infüzyonu sonrası derlenmeyi hızlandırabilmektedir. Dahoba ve ark., propofol/remifentanil kullandıkları hastalarda flumazenilin kısmen genel anestezinin sedatif etkisini antagonize ettiğini ve BIS değerlerini yükselttiğini göstermişlerdir (4).

Konuyla ilgili bir diğer hipotez, flumazenilin benzodiazepin almayan hastalarda endojen benzodiazepin benzeri moleküllerin (endozepinler) GABA-benzodiazepin reseptör komplekslerini inhibe ettiği yönündedir (4). Farmasötik benzodiazepinlerle kontamine olmamış memeli dokularında doğal yollarla oluşan endozepinler veya endojen benzodiazepin reseptör yapıları izole edilmiş, benzodiazepin almayan hastaların serebrospinal sıvı, serum, plazma ve idrarlarında endojen benzodiazepinler tespit edilmiştir (4,12,13). Doğal kaynaklı benzodiazepinler bitkilerde de bulunduğundan, mikroorganizmaların benzodiazepin benzeri molekülleri sentezleyebildiği düşünülmektedir (14). Yakın bir tarihte yayınlanan iki metaanalizde, siroz tanısı olan hepatik ensefalopati hastalarda flumazenil verilmesini takiben elektroensefalografik düzleşme saptanmıştır (15,16). Ek olarak, daha önce benzodiazepin almamış hepatik ensefalopati hastaların beyin dokularında önemli miktarda endozepin tespit edilmiştir (17).

Sonuç olarak; sunduğumuz iki olgu ve bu konuda yapılan çalışmalar ışığında, beklenmeyen gecikmiş derlenmelerde, mekanizması belirlenememiş olmakla birlikte flumazenilin yararlı olduğunu söylemek mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Liang P, Zhou C, Li KY, et al .Effect of flumazenil on sevoflurane requirements for minimum alveolar anesthetic concentration-awake and recovery status.Int J Clin Exp Med. 2014; 7: 673-679.
2. Salmi F, Kaisti KK, Metsahonkala I et al. Sevoflurane and propofol increase 11C-flumazenil binding to GABA receptors in humans. Anaesth Analg 2004; 99:1420-1426.
3. Karakosta A, Andreotti B, Chapsa C, et al. Flumazenil expedites recovery from sevoflurane/remifentanil anaesthesia when administered to healthy unpremedicated patients. Eur Anaesthesiol 2010; 27: 955-959.
4. Dahaba AA, Borneman H, Rehak PH et al. Effect of flumazenil on bispectral index monitoring in unpremedicated patients. Anesthesiology 2009; 110: 1036-1040.
5. Weinbroum AA, Geller G. Flumazenil improves cognitive and neuromotor emergence and attenuates shivering after halothane-enflurane and isoflurane-based anesthesia. Can J Anaesth 2001; 48: 963-972.
6. Roald OK, Forsman M, Steen PA. Partial reversal of the cerebral effects of isoflurane in the dog by the benzodiazepine antagonist flumazenil.Acta Anaesthesiol Scand. 1988; 32: 209-212.
7. Koike Y, Kawamata T,Yamamoto K, Kawamata M. Improvement of consciousness by administration of flumazenil in a patient with unexpectedly delayed emergence from general anesthesia. Masui 2013; 62:449-452.
8. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. Anesthesiology 1991; 74: 53-63.
9. Pan Y, Li D, Chen S, Pan H. Activation of μ -opioid receptors excites a population of locus coeruleus-spinal neurons through presynaptic disinhibition. Brain Res 2004; 997: 67-78.
10. Hirota K, Roth SH. Sevoflurane modulates both GABA-A and GABA-B receptors in area CA1 of rat hippocampus. Br J Anaesth 1997; 78: 60-65.
11. Hapfelmeier G, Schneck H, Kochs E. Sevoflurane potentiates and blocks GABA-induced currents through recombinant $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ GABA-A receptors: implications for an enhanced GABAergic transmission. Eur J Anaesthesiol 2001; 18:377-383.
12. Medina JH, Pena C, Piva M. Presence of benzodiazepin-like molecules in mammalian brain and milk. Biochem Biophys Res Commun 1988; 165: 547-553.
13. Klotz U. Natural benzodiazepins in man (letter). Lancet 1990; 335:922.
14. Baraldi M, Avallone R, Corsi L. Natural endogenous ligands for benzodiazepinereceptors in hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2009; 24:81-93
15. Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF. Flumazenil versus placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta analysis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:361-372.
16. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD002798.
17. Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Increased brain concentrations of endogenous (nonbenzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2004; 19:241-251.