

T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANA BİLİM DALI



**ÇOCUKLARDA SEVOFLURAN VE DEZFLURAN ANESTEZİSİNDE
ROKURONYUMUN NÖROMÜSKÜLER BLOK ETKİSİ VE
SUGAMMADEKS İLE GERİ DÖNÜŞÜMÜ**

DR. GAMZE PİRİNÇ ŞAŞIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. GÜNER KAYA

İSTANBUL 2018



Bu tez Prof. Dr. Güner Kaya denetiminde hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	V
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.2 DEZFLURAN	2
2.2.1.Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	2
2.2.2.Dezfluranın Fizikokimyasal Özellikleri	3
2.2.3. Farmakokinetik	3
2.2.4. Klinik Kullanım	3
2.2.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi	3
2.2.6. Hepatik Etkileri.....	4
2.2.7. <i>Otonom Sinir Sistemine Etkileri</i>	4
2.2.8. Renal Etkileri	4
2.2.9. Nöromüsküler Sisteme Etkileri	4
2.2.10. Kontrendikasyonları.....	5
2.3.SEVOFLURAN.....	5
2.3.1.Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	5
2.3.2.Sevofluran'ın Fizikokimyasal Özellikleri.....	6
2.3.3. Farmakokinetik	6
2.3.4. Metabolizma ve Biyotransformasyon.....	6
2.3.5. Klinik Kullanım	7
2.3.6. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri.....	7
2.3.7. Hepatik Etkileri.....	7
2.3.8. Renal Etkileri	7
2.3.9. Santral Sinir Sistemine Etkileri	7
2.3.10. Nöromüsküler Sisteme Etkileri	8
2.3.11. Kontrendikasyonları.....	8
2.4. NÖROMÜSKÜLER BLOK TIPLERİ VE NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER.....	8
2.4.1.Nondepolarizan Nöromüsküler Blok	9
2.4.2.Nondepolarizan Nöromüsküler Blokörler.....	9
2.4.3. Nöromüsküler Monitörizasyon.....	10
2.4.4. Uyarılmış Kas Yanıtının Ölçülmesi.....	11
2.5. SUGAMMADEKS	15
2.5.1. Farmakodinamik Özellikler	16
2.5.2. İlaç Etkileşimleri	17
2.5.3. Farmakokinetik Özellikler	17
2.5.4. Doz, Uygulama ve Terapötik Etkisi	18
2.5.5. Tolerasyon	18
2.5.6. Beklenmeyen Etkiler	18
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	19
4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	22
5. BULGULAR.....	23
6. TARTIŞMA	33
8. KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

NMB: Nöromusküler blokör

MAK: minimum alveolar konsantrasyon

TOF: Train of four

PIP: Pozitive inspiratory pressure, tepe inspiratuar basınç

SAB: Sistolik arter basıncı

DAB: Diyastolik arter basıncı

KAH: Kalp atım hızı



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerinden faydalandığım, hiçbir desteğini zaman esirgemeyen, tanışmaktan ve beraber çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, sonsuz sabrı için değerli tez danışmanım Prof. Dr. Güner Kaya'ya;

Emeği geçen başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatış Altındaş olmak üzere, öğretim üyelerinden; Prof. Dr. Yalım Dikmen, Prof. Dr. Ercan Türeci, Prof. Dr. Yusuf Tunalı, Prof. Dr. Güniz Meyancı Köksal, Prof. Dr. Lale Yüceyar, Prof. Dr. Özlem Korkmaz Dilmen, , Doç. Dr. Ali Ferit Pekel, Doç. Dr. Şafak Emre Erbabacan, Doç. Dr. Gürcan Güngör'e;

İlgi ve önerilerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan Prof. Dr. Ayşe Çiğdem Tütüncü ve Doç. Dr. Pınar Kendigelen'e;

Birlikte keyifle çalıştığım, bana abla, ağabey olan kıymetli uzmanlarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma;

Eğitim sürecimde yanımda olan, can yoldaşlarım, Cerrahpaşa'nın bana kazandırdığı kardeşlerim GENÇKAN'a;

Canım ailem ve Defne'me;

En büyük şansım, sevgili eşim Yaşar Şaşıoğlu'na teşekkürü bir borç bilirim.

DR. GAMZE PİRİNÇ ŞAŞIOĞLU

ÖZET

Çocuklarda nöromüsküler blokörlerin, çeşitli inhalasyon ajanlarıyla farklı etkileri olabileceği bilinmektedir. Sugammadeksle ilgili literatür bilgileri halen kısıtlıdır.

İki yaş üzerinde sevofluran (Grup S) ve dezfluran (Grup D) anestezileri altında kısa girişim geçirecek çocuklarda (n=148) tek doz roküronyumun sugammadeksle geri dönüşümü ve sugammadeksin tepe inspiratuar basınç (PIP), sistolik, diyastolik arter basıncı (SAB, DAB) ve kalp atım hızı (KAH) üzerine etkilerini gözlemeyi amaçladık.

Pentotal, Fentanil ile indüksiyon ve 0,6 mg/kg roküronyum ile kas gevşemesi sağlanarak akseleromyelografiyle TOF %100'den, 0'a ulaştığı süre (T1) sonunda hastalar entübe edildiler. TOF %25 olana kadar geçen süre (T2) kaydedildi. Sugammadeks 2 mg/kg dozda verildi. TOF en az \geq %90 olana dek geçen süre (T3), sugammadeks sonrası ilk 10 dakikadaki PIP, SAB, DAB, KAH ve derlenme odasında yan etkiler gözlemlendi. Hastalar 2-4 ve 5-10 yaş olarak değerlendirildi. Roküronyum etki süresi (T2) sevofluran grubunda 2-10 yaş grubunda daha uzundu. T2 zamanı 2-4 yaş grubunda, 5-10 yaşa göre daha uzundu. Sugammadeks verilmesini izleyerek bloğun TOF %25'ten \geq %90'a ulaşma süresi (T3) sevofluran anestezisi alan küçük yaş grubunda belirgin olarak daha kısaydı.

Dezfluran grubunda sugammadeks sonrası 2., 5., 10.dk PIP değerlerinde küçük fakat anlamlı artış gözlemlendi. SAB, DAB, KAH, bronkospazm, döküntü gibi bir komplikasyon görülmedi.

Çalışma grubumuzu oluşturan çocuklarda sevofluran anestezisi alan 2-10 ve 2-4 yaş grubunda roküronyumun etki süresi daha uzundu. Tersine, sugammadeksle TOF \geq %90'a ulaşma süresi sevofluran anestezisi alanlarda daha kısaydı. Dezfluran grubunda, PIP istatistiki anlamlı fakat klinik anlamlılık taşımayacak kadar arttı. Sugammadekse ait herhangi bir yan etki görülmedi, tek doz 0,6 mg/kg roküronyumdan hızlı ve etkili bir derlenme sağlandı.

SUMMARY

It is known that in children neuromuscular blockers may have different effects with various inhalation agents. The literature on sugammadex in children is still limited.

We aimed to observe the effects of sugammadex on reversal a single dose of rocuronium and peak inspiratory pressure (PIP), systolic, diastolic arterial pressure (SAP, DAP) and heart rate (HR) in children (n:148) 2-10 years of age who will undergo short, elective surgery under sevoflurane (Group S) and desflurane (Group D) anesthesia.

Patients were intubated at the end of time (T1) which TOF ratio from 100% to 0 by after induction with pentothal, fentanyl and 0.6 mg/kg rocuronium. The time until TOF reached 25% (T2) was recorded and 2mg/kg sugammadex were given to patients. The period until the TOF was at least 90% (T3) and in the first 10 minutes after sugammadex injection, PIP, SAP, DAP, HR and side effects were observed in the recovery room.

The patients were evaluated as two subgroups: 2-4 and 5-10 years.

The duration of rocuronium effect (T2) was longer in the sevoflurane group in 2-10 age period.

In 2-4 years group, the duration of rocuronium effect was longer than the older 5-10 years. Following sugammadex injection, the time to reach from TOF 25% to 90% (T3) was significantly shorter in the younger age group in Group S.

After sugammadex, a small but significant increase in PIP values was observed in Group D at the 2nd, 5th and 10th minutes. No SAP, DAP, HR, bronchospasm, rash or any complications were observed.

In our sample, T2 for the 2-10 and 2-4 age groups was significantly longer in children receiving sevoflurane. On the other hand, the time that TOF value reach 90% with a reversal effect of sugammadex on rocuronium was shorter in sevoflurane anesthesia. PIP was statistically higher in the desflurane group after sugammadex however short of clinical significance.

No side effects were observed related to sugammadex. Rapid and effective recovery was achieved from a single dose of 0.6 mg/kg rocuronium.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada ve ülkemizde son senelerde kullanıma sokulan nöromüsküler blokör antagonisti sugammadexin çocuklarda kullanım yaşı 2 ve üzeri olarak sınırlandırılmıştır. Klasik nöromüsküler blok antagonistlerine göre pek çok avantajı olan bu ilaç tüm dünyada erişkin ve çocuklarda yaygın olarak kullanılıyor olmasına karşın çocuklardaki literatür verileri sınırlıdır. Bu konuda deneyimlerin oluşturulması önemlidir. Çocuklardaki uygulamaların sonuçlarının bilimsel verilerle dünya literatüründe paylaşılması faydalı olacaktır.

Bu çalışmadaki amacımız sevofluran ile dezfluran anestezileri alan çocuklarda steroid yapılı bir nöromüsküler blokör (NMB) ajan olan roküronyumun 0,6 mg/kg dozunun yaptığı bloğun geri çevrilmesinde sugammadexin 2mg/kg dozunun (blok derecesi Train-of four, TOF %25 iken) etkinliğinin ve tepe inspiratuar basıncında yarattığı değişikliklerin araştırılması ve olası yan etkilerin gözlemlenmesidir. Aynı zamanda bu hasta grubunda roküronyumun etki başlama süresinin araştırılması, sugammadexin uygulaması sonrası, hemodinamik parametreler üzerindeki etkilerinin gözlenmesi ve sevofluran ve dezfluran gruplarında farklılığın ortaya koyulmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

Volatil anestezipler; anestezi idamesinde kullanılan en popüler ajanlardır. İnhalasyon yoluyla kolayca uygulanabilir, hızla titre edilebilir, hatırlamayı önlemede yüksek güvenlik sınırına sahiptirler ve anestezi derinliği, doku düzeyleri end-tidal konsantrasyon monitörizasyonu ile izlenebilir. Konsantrasyonları hızla ayarlanabilir (1).

Etkileri yaş ya da vücut yapısından bağımsızdır. Bu ajanların; ameliyathanede iskelet kas gevşemesi, çoğu vakada kalp debisi ve serebral kan akımının korunması ve nispeten öngörülebilir bir iyileşme profili sağlamak gibi bazı olumlu özellikleri vardır. Volatil ajanlar nondepolarizan kas gevşeticilerin doz gereksinimlerini en az %15 azaltır. Bu postsinaptik etki artışının gerçek derecesi hem inhalasyon anesteziplerine (dezfluran> sevofluran> izofluran> enfluran> halotan> N₂O / narkotikler) hem de kullanılan NMB'lere (panküronyum, veküronyum, atraküryum) bağlıdır (2).

Analjezik etkilerinin olmaması, postoperatif bulantı ve kusmaya neden olmaları günümüz volatil anesteziplerin dezavantajlarından bazılarıdır (3).

2.2 DEZFLURAN

Dezfluran 1960 yılı başında *Terrell* ve arkadaşları tarafından *Ohio Medical Products* laboratuvarlarında sentezlenmiştir. 1992'de ABD'de daha sonra da tüm Avrupa ülkelerinde tıbbın kullanımına sunulmuştur.

2.2.1.Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Dezfluran, birden fazla florlanmış bir metil eter anesteziğidir (CF₂HOCFH-CF₃). Bu özelliği ile diğer potent inhalasyon ajanlarından ayrılmaktadır. Dezfluran moleküler özelliğine bağlı olarak 3 kat daha az çözünür ve 5 kat daha az potenttir. Renksiz ve patlamayan bir gazdır. 22.8°C altında sıvı haldedir. Kimyasal olarak stabil bir bileşiktir.

2.2.2. Dezfluranın Fizikokimyasal Özellikleri

Tablo 1. Fizikokimyasal Özellikler

Fizikokimyasal özellikler	Kaynama Noktası (°C) 22,8
	Buhar Basıncı (mmHg) (20°C) 669
	Molekül Ağırlığı (g) 168
	Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı 19
	Kan/ Gaz Partisyon Katsayısı 0,45
	Kan/Beyin Partisyon Katsayısı 1,3
	MAK (%100 O ₂ ile) %6,6

2.2.3. Farmakokinetik

Dezfluran, insan karaciğerinde minimal biyotransformasyona uğrar, metabolitleri %0,02'den daha az oranda üriner sistemle atılır. Diğer potent inhalasyon anesteziğine göre en düşük çözünürlüğe sahiptir. Düşük kan gaz çözünürlüğü sayesinde alveoler konsantrasyonu hızla değiştirilebilir. Düşük doku çözünürlüğü sayesinde ise vücuttan daha hızlı atılır (3). Sonuç olarak diğer inhalasyon ajanlarına göre derlenme daha hızlıdır.

2.2.4. Klinik Kullanım

Dezfluran, keskin kokusu nedeniyle anestezinin indüksiyon döneminde salgı artışı, öksürük, nefes tutma ve laringospazm gibi solunum belirtilerine yol açabilir. Erişkinlerde olmamakla birlikte çocuklarda solunumla ilgili bu etkiler daha sık görülür.

2.2.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Dezfluranla kardiyak output korunmaktadır (4). İnspire edilen konsantrasyonlardaki hızlı artışlarda dezfluranda kalp hızında geçici belirgin artışlar görülmektedir (5). Bu etkinin bir bölümü geçicidir; anestezinin derinleştirilmesiyle birlikte aniden ortaya çıkar ve birkaç dakika

içinde azalır. Mekanizması tam olarak bilinmemekte, ama, kokusunun iritan etkisiyle hava yolu reseptör aktivasyonunun refleks taşikardi ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda dezfluranın, sevofluran ve izofluranda olduğu gibi miyokardiyal fonksiyon üzerine ekokardiyografik değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (6, 7).

Hemodinami üzerine tüm inhalasyon ajanlarında olduğu gibi dezfluran, arteriyel kan basıncını doza bağımlı düşürür ve organ ve kas kan akımı, O₂ sunumunu % 10-15 azaltır.

2.2.6. Hepatik Etkileri

Postoperatif karaciğer disfonksiyonu, inhalasyon anesteziikleri ile ilişkili olabilir. Bu hasara hepatosit hipoksisi neden olur. Dezfluran ve sevofluran hepatic arter kan akımını korumakta ve/veya artırırken, portal ven kan akımını etkilemez ve/veya azaltırlar (7).

2.2.7. Otonom Sinir Sistemine Etkileri

Yapılan çalışmalar, inhalasyon anesteziiklerinin; parasempatik ve sempatik sinir sisteminin efferent aktivitesi üzerine doza bağımlı depresyon yaptıklarını göstermiştir. Arteriyel barorefleks, kan basıncı değişikliklerinden en hızlı etkilenen sistem olup, tüm inhalasyon anesteziikleri doza bağımlı olarak kalp hızının barorefleks kontrolünü deprese eder (8). Dezfluranda bu etki daha azdır (9, 10). Özellikle %5-6'nın üzerindeki konsantrasyonlarda nöroefektör sistemi uyararak geçici sempatik deşarj, hipertansiyon ve taşikardiye neden olur. Ek olarak endokrin aksı da aktive ederek, ADH ve epinefrinin plazma düzeyini 15-20 kat artırır (5).

2.2.8. Renal Etkileri

Doza bağımlı olarak kan akımını, glomerüler filtrasyon hızını düşürür.

2.2.9. Nöromusküler Sisteme Etkileri

Diğer inhalasyon anesteziikleri gibi dezfluran da, iskelet kasındaki gevşemeye yol açan direkt etkilerine ek olarak nöromusküler blokör ajanların etkilerini de güçlendirir. Bu etkinin mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da, büyük ölçüde nöromusküler bileşkede bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerindeki postsinaptik etkiye bağımlı olduğu görülmektedir. Volatil

anestezikler özellikle reseptör düzeyinde nöromüsküler blokör ajanlarla etkileşir ve bu ajanların etkisini güçlendirir (11).

2.2.10. Kontrendikasyonları

Dezfluran; diğer halojenli ajanlara duyarlı, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda, hipovolemide, intrakraniyal hipertansiyonda kullanılmamalıdır.

2.3. SEVOFLURAN

Etil izopropil eterin yüksek florürlü bir türevidir olan sevofluran ilk kez halotan ve izofluran karşısında güvenilirlik açısından 1960'da *Regan Wallin* tarafından sentez edilmiştir. 1992'de ilacın lisansı alınmış ve diğer inhalasyon anesteziklerine alternatif olabileceği gösterilmiştir.

2.3.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Kimyasal formülü; florometil-2,2,2-trifloro-1-(triflorometil) etil eterdir. Sevofluran renksiz, hafif eter kokusunda, yanıcı ve patlayıcı olmayan volatil anestezik ajandır (12).

Dezfluran dışında diğer tüm anesteziklerden daha hızlı indüksiyon ve uyanma sağlayabilmektedir. Maske ile indüksiyon sırasında minimal solunum irritasyonu oluşturur. Bu durum anestezi derinliğini arttırmak için avantaj sağlar.

2.3.2. Sevofluran'ın Fizikokimyasal Özellikleri

Tablo 2. Fizikokimyasal Özellikler

Fizikokimyasal özellikler	Kaynama Noktası (°C) 58,6
	Buhar Basıncı (mmHg) (20°C) 157
	Molekül Ağırlığı (g) 200,05
	Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı 47
	Kan/Gaz Partisyon Katsayısı 0,63
	Kan/Beyin Partisyon Katsayısı 1,7
	MAK (% 100 O ₂ ile) (%) 1,8

2.3.3. Farmakokinetik

Kan/gaz partisyon katsayısının düşük olması nedeniyle hızlı uptake ve eliminasyona uğrar. Kan/doku partisyon katsayısının yüksek olmasına rağmen izoflurandan daha hızlı elimine olur (13). Kandaki düşük çözünürlüğü nedeniyle, induksiyon aşamasında alveol havası konsantrasyonunun, inspirasyon havası konsantrasyonuna oranının hızla yükseldiği, anestezi uygulaması sonlandırıldığında bu oranın hızla azaldığı gözlenir (14).

2.3.4. Metabolizma ve Biyotransformasyon

Bütün inhalasyon ajanları bir derecede metabolik dönüşüme uğrarlar. Sevofluranın sınırlı biyotransformasyonu, inorganik flor (F⁻) ve karbondioksitin salınmasıyla heksafloro izopropanol (HFIP) üretir. HFIP hızla glukuronik asitle konjuge edildikten sonra idrar metaboliti olarak elimine edilir. Sevofluran, metabolik ürünlerinin daha ileri metabolizma ve ekskresyonu için Faz II biyotransformasyon (glukuronidasyon) gerektiren yegane halojenli inhalasyon anestezisi ajanıdır (15).

İnsan karaciğer mikrozomlarında sitokrom P450'nin 2E1 izoformu sevofluran, izofluran ve enfluran defluronzasyonundan sorumlu olmakla birlikte 2A6 ve muhtemelen 3A izoformu da sevofluran defluronzasyona katkıda bulunmaktadır.

İnsanlarda düşük akımlı uzun sevofluran anestezisi sırasında CO2 absorbanı olarak soda lime kullanıldığında oluşan Compound A miktarı 7.6 ppm'in altında olup renal bozukluk bildirilmemiştir (14).

2.3.5. Klinik Kullanım

Sevofluran keskin bir kokuya sahip değildir ve bilinci açık hastalar için inhale edilmesi kolaydır. Sevofluran ile alveoler/inspire edilen konsantrasyondaki hızlı artış, hızlı bir anestezî indüksiyonu sağlar. Salivasyon, nefes tutma, öksürük veya laringospazm sıklığı azdır(8).

2.3.6. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Sevofluran, doza bağımlı olarak periferik ve negatif inotropik etki yoluyla kardiyovasküler sistemi deprese eder, sistemik vasküler rezistansı azaltır. Kalp hızında, bir miktar artışa neden olabilir. Sevofluranın vazodilatatör etkisinin, koroner çalma sendromuna neden olmadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Eşdeğer konsantrasyonda, dezfluran gibi miyokard kontraktilesini azaltır. Epinefrinin neden olduğu kardiyak aritmileri potansiyalize etmez.

Sevofluranın neden olduğu kan basıncındaki düşme, diğer volatil anesteziklere kıyasla belirgin derecede azdır.

2.3.7. Hepatik Etkileri

Sevofluran, trifluoroasetik asitle ilgili bileşiklerle metabolize olmayan ilk bileşiktir. Kendisinin ve yıkım ürünlerinin karaciğerde hasara neden olmadığı gösterilmiştir (15).

2.3.8. Renal Etkileri

Sevofluran anestezisi sırasında, inorganik florid düzeyi yükselse de böbrekte deflorinizasyonun az olması nedeniyle nefrotoksisite görülmediği bildirilmiştir (16).

2.3.9. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Diğer inhalasyon ajanları ile benzer etkiye sahiptir. Sevofluran serebral vasküler rezistansı ve serebral metabolik hızı azaltır (12). Artan anestezik dozlarda verildiğinde, kafa içi basıncını artırdığı görülmüştür. Kısaca, sevofluran serebral otonöregülasyonu sağlar.

2.3.10. Nöromüsküler Sisteme Etkileri

Diğer inhalasyon ajanları gibi sevofluranın vazodilatasyon etkisiyle nöromüsküler bileşkeye daha fazla NMB ulaşmanı sağlayarak kaslarda gevşeme meydana getirir. Ek olarak, subanesteziik konsantrasyonlarda beyindeki aktive edici sinapslarda kolinerjik (17) reseptör aktivitesini azaltır. Benzer etkinin post-sinaptik alanda da oluşabileceği, nondepolarizan nöromüsküler blokörlerin etkisini bu mekanizma ile potansiyalize ettiği düşünülmektedir (17).

2.3.11. Kontrendikasyonları

Sevofluran ve diğer halojenli ajanlara duyarlı olduğu bilinen hastalarda, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

2.4. NÖROMÜSKÜLER BLOK TİPLERİ VE NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER

Anesteziye NMB ilaçların kullanılması, Güney Amerika yerlilerinin ok zehirlerinden yani “kürardan” köken alır. Bu ajanların klinik uygulamaya girmesi ise ilk kez 1942 de *Harold Griffith*'in anestezi sırasında rafine edilmiş kürar kullandığı araştırmasının sonuçlarını yayınlamasıyla gerçekleşmiştir (18).

Nöromüsküler iletimi bloke edici ilaçlar, nöromüsküler bileşkede sinir uyarılarının iletilmesini engelleyerek iskelet kasında paralizi veya pareziye yol açarlar (19).

NMB'ler, trakeal entübasyonu kolaylaştırmak ve cerrahi relaksasyon sağlamak amacıyla kullanılırlar. İstenen nöromüsküler blokaj yoğunluğu cerrahi işleme göre değişir (19).

Nöromüsküler blok; motor son plakta depolarizasyon yapan ajanlarla oluşan depolarizan blok ve kompetitif antagonizma yoluyla oluşan nondepolarizan blok olarak ikiye ayrılır. İdeal bir NMB ajan; yüksek etkinlikte, hızlı ve kısa etkili, birikici olmayan, histamin serbestleştirmeyen, antikolinesterazlarca antagonize edilebilen, farmakolojik olarak inaktif metabolitlere yıkılan, kardiyovasküler yan etkileri olmayan, nondepolarizan etki mekanizmasına sahip özelliklerde olmalıdır.

2.4.1. Nondepolarizan Nöromüsküler Blok

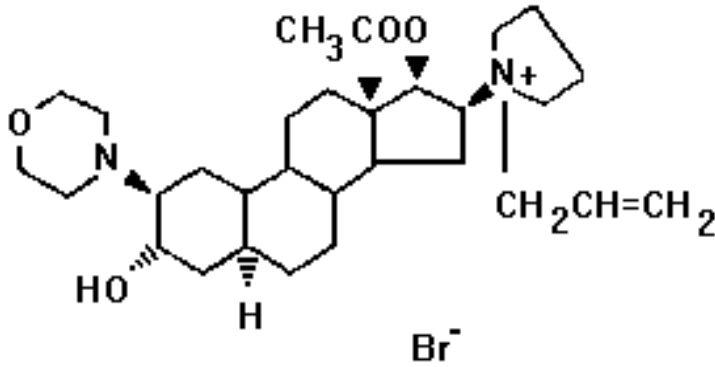
Asetilkolin (Ach) reseptörünün iyon kanalı istirahat durumunda fonksiyonel olarak kapalıdır. Alfa alt ünitesine iki Ach molekülünün eş zamanlı bağlanması, kanalı açan değişiklikleri başlatır. Nondepolarizan NMB'lerin (kompetitif antagonist) bir molekülünün bir alt üniteye bağlanması blok için yeterli olmaktadır (20).

Nondepolarizan ajanlar alfa alt birimine bağlanmak için Ach ile yarışır ve reseptörüne bağlanarak iyon kanalının açılmasını ve depolarizasyonu önlerler. Böylelikle kas kasılmasını bloke ederler. Nondepolarizan NMB ajan ile Ach arasındaki yarışma her ikisinin konsantrasyonlarına ve reseptör afinitelerine bağlıdır. Blokajın ortadan kalkması ise kavşaktaki ilacın miktarının azalmasıyla Ach miktarının artmasıyla olur (20).

2.4.2. Nondepolarizan Nöromüsküler Blokörler

Nondepolarizan NMB'ler, kimyasal yapılarına göre (steroid, benzilzokinolinyum veya diğer bileşikler) ve etki başlangıcı veya etki sürelerine göre (uzun, orta ve kısa etkili) sınıflandırılırlar. Roküronyum bromür; steroid yapıda, hızlı etki başlangıcı ve orta etki süresine sahip bir nondepolarizan nöromüsküler blokördür (19).

2.4.2.a Roküronyum Bromür



Şekil 1. Roküronyum Bromürün kimyasal yapısı

Klinik anestezide 1990 yılında kullanılmaya başlamıştır. Orta etki süresine sahip bir nondepolarizan NMB ajandır. Veküronyumun monokuarterner analogudur. 2 ve 16 pozisyonlarında piperidinin yerine geçen diğer siklik yapılar hızlı başlangıçlı bir bileşiğin oluşmasına neden olur. İlaç potensi genellikle doz-yanıt ilişkisi ile gösterilir. Bir NMB ilacın etki yaratabilecek dozu ile *twitch* (seğirme) yüksekliğinde meydana getirdiği %50, %90 veya

%95 depresyon, sırasıyla ED50, ED90 veya ED95 şeklinde gösterilir (21). Roküronyumun potensi diğer steroid yapıdaki NMB'lere göre daha azdır. ED95 değeri 0,3 mg/kg'dır. Bu durum hızlı etki başlangıcı ile ilişkili bulunmuştur. Roküronyum %30 oranında plazma proteinlerine bağlanır. İntravenöz uygulamadan sonra yarılanma ömrü yaklaşık 97 (\pm 49) dakikadır. Çocuklarda 0,6 mg/kg IV, erişkinlerde 0,6-1 mg/kg IV uygulanması 60-90 saniye içinde klinik olarak uygun entübasyon koşulları sağlar (22).

Klinik olarak etki süresi (TOF %25 görülüne kadar geçen süre) 0,6 mg/kg dozu için 30 ile 40 dakika arasındadır. TOF %90 görülüne kadar geçen süre ise 50 dakikadır.

Roküronyum ilk olarak karaciğerde metabolize olduktan sonra safraya salgılanır, %26 kadarı idrar ile, %7 si safra ile ve %31 i dışkı ile vücuttan atılır. Roküronyumun iki metaboliti vardır. 17-desasetilroküronyum; plazmada, idrarda, safrada ve dışkıda; diğer metaboliti olan N-desallylroküronyum çok az miktarda safrada bulunmuştur. Hepatik yetersizliği olanlarda roküronyumun dağılım hacmi artmış ve klirensi azalmış olabilir (23).

Nöromüsküler blokör ajanların farmakodinamiklerinin tersine farmakokinetiklerinde yaşa bağlı değişiklikler meydana gelir. İnfant ve çocuklarda etki ve eliminasyon süresi uzundur. İnhalasyon anesteziikleri roküronyumun etkisini potansiyalize eder (24). Mekanizma tam olarak bilinmemekte olup, nöromüsküler bileşkede bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerindeki postsinaptik etkiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Volatil anesteziğerler nöromüsküler blokörlerle, reseptör düzeyinde etkileşir ve bu ajanların etkisini güçlendirir (11).

Hipotermi, roküronyumun plazma klirensini azaltır ve etki süresini uzatır (25).

2.4.3. Nöromüsküler Monitörizasyon

Vücuttaki tüm kasların NMB ajanlara hassasiyeti aynı değildir (26). Nöromüsküler blok etki başlama süresi, maksimum blok ve etki sürelerindeki farklılık, kas kan akımı ve/veya kasların ilaçlara farklı hassasiyetlerine bağlıdır (27).

Klinik açıdan değerlendirilebilmesi için kaslar fizyolojilerine göre üç gruba ayrılabilir (Tablo3).

Tablo 3. Fizyolojilerine Göre Kaslar

Kaslar	Etki başlama süresi	Maksimum blok	İyileşme
<ul style="list-style-type: none">• Diafragma• Cricoarytenoid lateralis• İnterarytenoid• Thyroarytenoid• Corrugator supercili	hızlı	yüzeysel	erken
<ul style="list-style-type: none">• Üst solunum yolu• Orbicularis oculi	hızlı	derin	geç
<ul style="list-style-type: none">• Adductor pollicis	yavaş	derin	geç

2.4.3.a. Nöromusküler Fonksiyonu Değerlendirmede Kullanılan Klinik Testler

Tablo 4. Klinik Testler

Subjektif testler	Objektif testler	Uyarılmış kas yanıtının ölçülmesi
<ul style="list-style-type: none">•5 saniye süreyle başı yukarıda tutabilmek•Elle kavramayı devam ettirebilmek•Gözleri açık tutabilmek•Dili ağız dışına çıkarabilmek•Etkili şekilde öksürebilmek•Konuşabilmek	<ul style="list-style-type: none">•Yeterli tidal volüm•Yeterli vital kapasite (en az 15-20 ml/kg)•İnspirasyon gücü (20-25 cm/H₂O değerinde negatif basınç sağlayan)	<ul style="list-style-type: none">•Tekli uyarının değerlendirilmesi•"Train of Four" Dörtlü Uyarı Dizisi (TOF)•"Post Tetanic Count" Tetanik sönmenin değerlendirilmesi (PTC)

2.4.4. Uyarılmış Kas Yanıtının Ölçülmesi

Nöromusküler fonksiyon, objektif olarak sinir stimülasyonuna kasın verdiği yanıtın değerlendirilmesiyle yapılır, bir başka deyişle bir periferik motor sinirin supramaksimal elektriksel uyarıya karşı kas yanıtının değerlendirilmesi ile monitörize edilir. Bir elektriksel uyarıya tek bir kas fibrili "hep ya da hiç" biçiminde yanıt verir. Bununla birlikte, uyarılan bir

kasın yanıtı aktive edilen kas fibrillerinin sayısına bağlıdır. Bir NMB ajan uygulandıktan sonra kasın stimülasyona yanıtı, deprese olan fibril sayısı ile paralel olarak azalır. Sabit stimülasyon koşullarında yanıtta azalma nöromüsküler blokajın derecesini gösterir. Değerlendirmenin (monitörizasyonun) doğru olması için stimulusun supramaksimal olması gerekmektedir. Supramaksimal uyarı, maksimal bir yanıt için gereken uyarının en az %20-25 üzerinde olan uyarıdır ve uyanık hastada ağrı verir (28).

Elektriksel impulsun süresi ve dalga boyunun karakteri önemlidir. Optimal uyarı, kare akımı şeklinde ve 0.2- 0.3 msn süreli olmalıdır. Uyarı süresi 0.5 msn'yi aşarsa uyarı kası doğrudan stimule edebilir veya yineleyen uyarılara sebep olabilir. Elektriksel uyarılar, stimülatörden sinire yüzey ya da iğne tipi elektrotlar ile iletilir. Pratikte, bu amaçla ulnar, fasial, posterior tibial ve peroneal sinirler kullanılmaktadır (28).

Sinir stimülasyonu aracılığı ile en sık kullanılan uyarı tipleri, “*single twitch*” stimülasyon, *tetanik stimülasyon*, “*train of four*” (TOF), *post tetanik sayım* (PTS) ve “*double burst*” stimülasyon (DBS) dur (29).

Kas Seçimi: M. Adductor Pollicis

Ulnar sinirin uyardığı adductor pollicis kası baş parmak addüksiyonunu sağlayan tek kastır. Dolayısıyla bu sinir uyarıldığında başka kaslar işe karışmadan sinir- kas iletimi en iyi ve doğru şekilde değerlendirilebilir. Uyarı el bileği yüzeyine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla yapılır (Resim 1).

Bu kas göreceli olarak nondepolarizan nöromüsküler ajanlara daha duyarlıdır, nöromüsküler bloktan kurtulma (derlenme) sırası diyafram gibi bazı solunum kaslarından laringeal adduktörlerden, abdominal kaslardan daha sonradır, diğer bir deyişle derlenme süresi daha uzundur (Tablo 1).

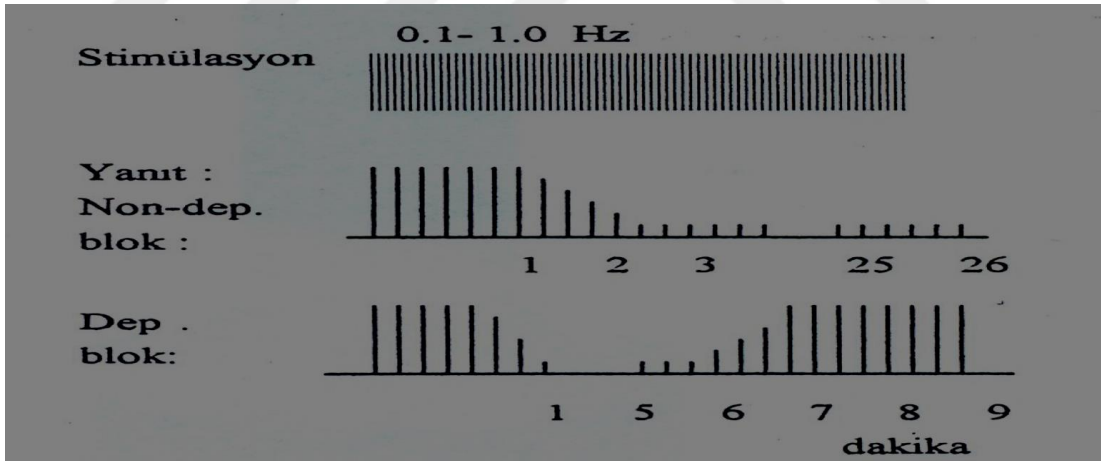
Adductor pollicis ve üst hava yolu kaslarının derlenmesinin bir birine benzer olması nedeniyle uygun entübasyon koşullarının belirlenmesinde bu kasın monitörizasyonu faydalı ve yol göstericidir (29). Ayrıca *Adductor pollicis* cerrahi sırasında en kolay ulaşılabilen kastır.



Resim 1. Ulnar sinir stimülasyonu

2.4.4.a. Single twitch

Sinir stimülasyonunun en basit yolu motor sinire 10 s aralıklarla 0.1 Hz frekansta tek stimulus uygulamaktır. Yanıtların amplitüdü, blok öncesi seğirme (twitch) yüksekliğinin kontrol değeri ile karşılaştırılmalıdır. *Single twitch*, etki başlangıcının değerlendirilmesi ve doz yanıt eğrilerinin oluşturulması açısından faydalıdır (Şekil 2) (29).



Şekil 2. Tekli seğirmeler

2.4.4.b. Tetanik stimülasyon

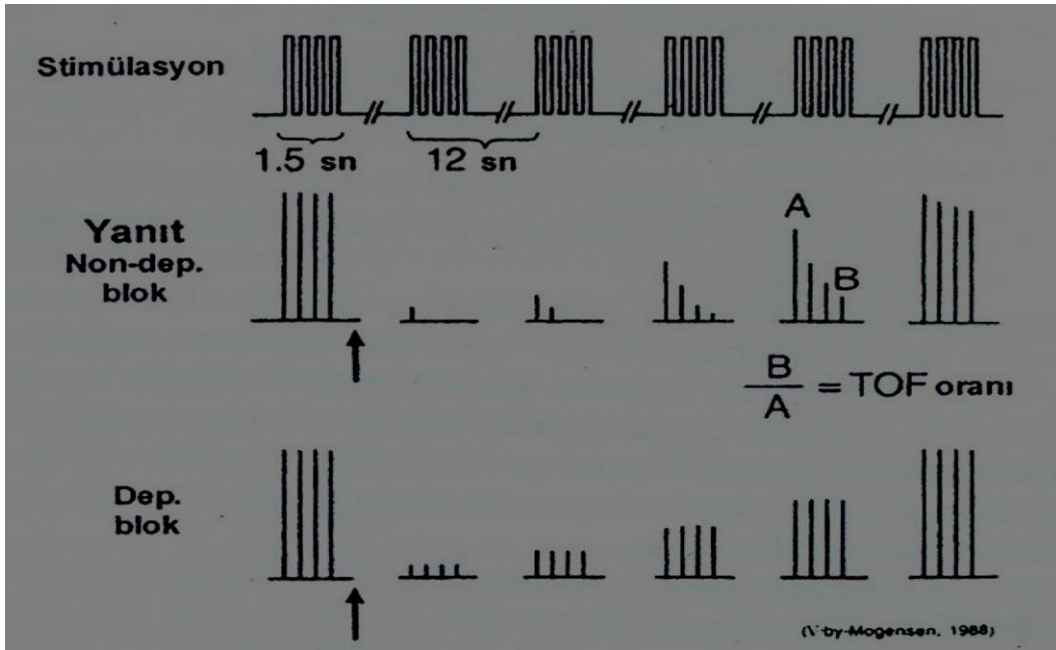
Kasa uygulanan frekans $>30\text{Hz}$ olduğunda kasın mekanik yanıtları kişisel seğirme yanıtları ile birleşir. NMB ajan yokluğunda, sönme yoktur ve yanıtlar devamlıdır. Nondepolarizan blokta mekanik yanıtlarda tepe seviyesini takiben kas yanıtında sönme görülür. Tetanik sinir stimülasyonu sonrası kas yanıtında artma olur. Depolarizan blokta ise tetanik yanıt

korunmakta ve post- tetanik iletimde güçlenme görülmemektedir. Nöromüsküler blokta rezidüel etkinin belirlenmesinde tetanik stimülasyonun duyarlılığı *single twitch*ten büyüktür ve twitch yüksekliği normal iken sönme olabilir. Dezavantajı stimülasyonun süresi ve frekansın büyüklüğüne bağlı olan posttetanik fasilitasyon boyutudur (28).

2.4.4.c. Train of four

Train of four (TOF); her biri 2 Hz (0,5ms) stimülasyondan oluşan art arda dört supramaksimal stimülasyonun uygulandığı monitörizasyon yöntemidir (Şekil 3). TOF uyarını 'single twitch' ten daha değerli sonuç verir. TOF uygulandığında kas gevşemesi arttıkça her bir tekli uyarının yüksekliği azalacaktır. Sürekli kullanıldığı takdirde her dörtlü uyarı 10 veya 12 s'de tekrar edilmektedir.

Dörtlü uyarın dizisinin ilk oluşturduğu kas kasılması ve sonraki uyarıların yaptığı kasılma yanıtındaki sönme ile değerlendirme yapılır. Pratik olarak 4. uyarana alınan kas yanıtının 1. uyarana alınan yanıtına oranı TOF olarak adlandırılır ve nondepolarizan kas rölaksasyonunun hassas bir göstergesidir. TOF yanıtından bloğun derecesi rakamsal olarak ifade edilebilir. NMB yok iken TOF oranı %100 (veya 1.0) dür. Eğer sadece 1. twitch görülüyorsa blok; %80-90, 2. twitch görülüyorsa; %70-80, 3. twitch görülüyorsa; %65-75, 4. twitch görülüyorsa; <%70' dir. Klinik olarak arzu edilir kas gevşemesi derecesi %75-95'dir (29).



Şekil 3. Dörtlü uyarılar (TOF)

2.4.4.c. Posttetanik sayım

Derin nöromüsküler blok sırasında *single twitch*, tetanik veya TOF stimülasyonuna yanıt yoktur. Yanıtın geri dönüşü için tahmini zaman gereksinimi posttetanik fasilasyon prensibine bağlı teknik kullanımı ile olabilir. 5 s 50Hz tetanus uygulamayı takiben 3 s duraklama ve 1Hz stimülasyon uygulanır. TOF ve tetanik yanıtlar tespit edilemez fakat görülebilir posttetanik twitchler belirsiz sayıda fasilasyon üretir. Görülebilir twitchlerin sayısı TOF yanıtı ve *single twitch* geri dönüşü için gereken zamanla ters orantılıdır. Orta etkili ilaçlar için 1 seğirmenin geri görülebilmesinden posttetanik sayıma kadar geçen süre 10-20 dakikadır (29).

2.4.4.d. Double burst stimülasyon (DBS)

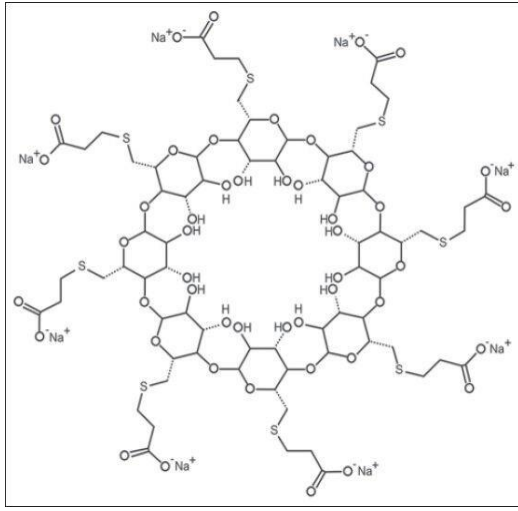
Nöromüsküler blok derlenmesi sırasında TOF sönmesinin vizüel veya taktik değerlendirilmesi oldukça güçtür. Sonuç olarak rezidüel paralizi belirlenemeyebilir. Bazı durumlarda 2 kısa tetanik stimülasyon uygulanır (3 adet 50Hz ile 750 msn ile ayrılmış olan stimülasyon) ve 1. yanıtın 2.ye oranı değerlendirilir. DBS oranları TOF ile yakından uyumludur. Fakat manuel olarak tespit etmek daha kolaydır. 2 ardışık DBS arasında en azından 12-15 s geçmek zorundadır (29).

2.5. SUGAMMADEKS

İdeal bir NMB antagonisti, nöromüsküler blokör uygulandıktan sonraki herhangi bir zamanda, yüzeysel ya da derin seviyedeki bloğu tamamen ortadan kaldıracak şekilde hızlı derlenme sağlamalıdır. Muskarinik etkileri olmamalıdır. Son çalışmalar nöromüsküler kavşaktan steroid NMB'leri (roküronyum, veküronyum ve panküronyum) çıkarmak, Ach miktarını artırarak etkisini hafifletmek için siklodekstrin yapılarına odaklanmıştır. Gamma-siklodekstrin lipofilik iç yüz ve hidrofilik dış yüze sahiptir, dolayısıyla suda çözünebilir ve hidrofobik ilaçlar için hidrofilik taşıma ayrıca hidrofilik ilaçların geçirgenliğini artırarak etki gösterebilmektedir. Sugammadex, modifiye gamma-siklodekstrin yapıda nöromüsküler geri döndürücü ajanların ilk üyesidir. 2009 yılında ülkemizde kullanıma girmiştir (30).

2.5.1. Farmakodinamik Özellikler

Sugammadeks (*Organon 25969*) gamasiklodekstrin ve sekiz glukoz molekülünden oluşan dairesel bir yapıdadır (şekil 1). Genel anestezide yaygın olarak kullanılan amino steroid yapıda NMB olan roküronyum ve veküronyumu çevreleyecek şekilde dizayn edilmiştir. Sugammadeksin yan zinciri roküronyumunu içine hapsetmek için santral kaviteye almakta bu sırada zincir sonu negatif karboksil grupları roküronyumun pozitif nitrojen atomları ile elektrostatik bağlanma yapmaktadır (31).



Şekil 4. Sugammadeksin moleküler yapısı

Bunun sonucunda nöromusküler bileşkedeki nikotinic reseptörlere bağlanmış olan roküronyum ve veküronyum miktarı azalmakta böylece blok geri döndürülmektedir. Oluşan sugammadeks ve roküronyum kompleksi inaktif olup sugammadeksin farmokokinetik özellikleri ile vücuttan elimine edilmektedir. Faz 2 ve 3 çalışmalarda sugammadeksin karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine klinik yan etkisi belirtilmemiştir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda sugammadeks kullanımının düzeltilmiş QT aralığını (QTc) uzatmadığı gösterilmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda ise propofol ve sevofluran verilmiş cerrahi hastalarda (bu iki ajanın da QTc uzatma potansiyeli mevcuttur) QTc intervalinin çok az hastada uzadığı görülmüştür, fakat klinik olarak anlamlı bulunmamıştır (32).

2.5.2. İlaç Etkileşimleri

Tromifen, fusidik asit veya flukloksasilin kullanımı sugammadeksin etkisini değiştirebilir. Tromifen, plazma konsantrasyonunun ve afinitesinin yüksek olmasından dolayı sugammadeks molekülüne daha çok bağlanma gösterir. Tromifen kullanan hastalarda aynı gün sugammadeks kullanılması gerektiğinde nöromüsküler blokajı geri çevirme süresi uzamaktadır. Postoperatif fusidik asit veya yüksek doz flukloksasilin (>500 mg) sugammadeksin bağladığı roküronyum ve veküronyum yerini almaktadır. Bu ilaçlar sugammadeks kullanılan vakalardan en az 6 saat sonra kullanılmalıdır. Progesteronlu oral kontraseptif (kombine veya tek progesteron) kullananlarda sugammadeks uygulaması sonrası o günkü dozu atlanmış gibi davranılmalıdır. Sugammadeks 4 mg/kg dozunda kullanımı progesteron düzeyini %34 azaltmaktadır ve progesteron etkinliğinin azalmasına yol açmaktadır(33).

2.5.3. Farmakokinetik Özellikler

Sugammadeksin 1mg/kg'dan 16mg/kg'a kadar artan uygulama dozlarında cevapta doğrusal bir artış göstermektedir. Sugammadeksin metabolizmaya uğramadığı veya çok az metaboliti olduğu farz edilmektedir ve değişime uğramadan renal olarak atılmaktadır. Yarılanma zamanı sağlıklı erişkinlerde 1.8 saattir ve uygulanan dozunun çoğunluğu (%90) 24 saat içinde vücuttan atılmaktadır. Atılan kısmın %96'lık kısmı üriner yolla, metabolize olmadan, çok az bir kısmı ise dışkı ve hava yolu ile atılmaktadır (34).

Renal fonksiyonları normal olan bireylerde sugammadeks klirensi 84-138 ml/dakikadır. Sugammadeks veya sugammadeks-roküronyum kompleksinin atılımı renal yetersizliği olan hastalarda (kreatinin klirensi (CLcr <30 ml/dakika) sağlıklı popülasyona (CLcr > 80 ml/dakika) kıyasla önemli oranda azalmıştır. Bu durum hastalarda sugammadeksin etkinliğini değiştirmemekte ve rekürarizasyon oluşturmamaktadır. Sugammadeksin metabolizma ve atılımı hepatik bir yol izlememektedir (35).

Pediyatrik hastalarda plazma konsantrasyonu erişkinlerdeki gibi değişik göstermektedir. Sugammadeks ile ilgili iki yaş altında yeterli veri bulunmadığından şu anki kullanımı kısıtlıdır. Gebelerde kullanımına dair yeterli veri bulunmamakta ve anne sütüne geçişi tam olarak bilinmemektedir. Ancak siklodekstrinlerin absorpsiyonu düşüktür bu yüzden sugammadeksin tek dozluk uygulaması emziren anneler için çocuklarda herhangi bir yan etki oluşturmamaktadır (36).

2.5.4. Doz, Uygulama ve Terapötik Etkisi

Sugammadeks tek doz olarak intravenöz yoldan on saniye içinde uygulanmalıdır. Eğer kullanımı sonrası yeniden nondepolarizan NMB uygulaması gerekli ise 24 saat beklenmelidir, aksi takdirde steroid yapıda olmayan (atraküryum, cis-atraküryum) ajanlar kullanılmalıdır. Faz 2 ve Faz 3 çalışmalar sugammadeksin etkin dozunu belirlemek adına yapılmaktadır. Bu çalışmalara göre, TOF en az iki kasılma veriyorsa 2 mg/kg, posttetanik sayım (PTC) 1-2 ye ulaşıyorsa 4 mg/kg, PTC 0 ise 16 mg/kg dozda kullanılması önerilmektedir (37).

2.5.5. Tolerasyon

Faz 2 ve faz 3 çalışmalarda sugammadeksin genellikle iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Plasebo–kontrollü ve aktif karşılaştırmalı kontrollü çalışmalar incelendiğinde en yaygın görülen yan etkiler; ağrı, bulantı ve kusmadır, fakat bunların cerrahi uygulamaya bağlı olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (41). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda sugammadeksin 16, 20, 32, 64 ve 96 mg/kg uygulamaları sonrası doz bağımlı, ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Sugammadeksin farklı dozlarda uygulama sonrası aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyon oluşumu %1'in altındadır (37).

2.5.6. Beklenmeyen Etkiler

Sugammadeks Japonya'da olduğu gibi Avrupa'da da yaygın kullanılmaya başlanmış ve kullanımın yaygınlaşmasıyla ilaçla ilişkili anafilaksi ve alerji gibi yan etkileri bildiren sporadik olgular yayınlanmıştır.

Tsur ve ark.nın; yayınlanmış ve yayınlanmamış vakaları toplayarak sugammadeks ile ilişkili hipersensitivite reaksiyonlarını inceledikleri meta-analizde, en sık görülen yan etkiler sırasıyla; kızarıklık, anafilaksi, hipotansiyon, taşikardi, desatürasyon, ödem, patolojik solunum sesleri şeklinde özetlenmiştir (38).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulundan 3425 sayılı belge ile onay aldıktan sonra; Çocuk Cerrahisi ameliyathanesinde genel anestezi altında kısa süreli, elektif alt üriner sistem ve alt batin cerrahisi veya girişimi (sistoskopi, endoskopi, genel anestezi altında muayene, sünnet...vb) geçirecek, 2-10 yaş grubu, ASA I-II, çocuklar (üst-alt solunum yolu enfeksiyonu, astım, ailede sigara öyküsü sorgulanarak) çalışmaya katıldı.

Hasta yakınlarına çalışma anlatılarak, aydınlatılmış onamları alındı.

Karaciğer ve böbrek yetersizliği, obezite (BMI>%30), roküronyum ve diğer ilaçlara karşı alerji, kas hastalığı (*myastenia gravis*, *muskuler distrofiler* gibi), malign hipertermi şüphesi veya aile anamnezi, sıvı elektrolit dengesizliği, nöromusküler blokör ajanlarla sinerjistik olabilecek ilaç kullanımı olan, vücut ısıları normalin altında, aileleri aydınlatılmış onam vermeyen ve son 3 gün içinde sugammadeks kullanma ihtimali olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Power analiz yapıldıktan sonra çalışmaya toplam 160 hasta dahil edilmesi ve sevofluran ve dezfluran uygulananlar olmak üzere 2 alt grup (n: 80) oluşturulması planlandı. Ameliyat öncesinde çalışmayla ilgisi olmayan derlenme hemşiresine 'sevofluran' veya 'dezfluran' isimlerinin bulunduğu bir torbadan kart çektilerilerek hastaların hangi gruba dahil olduğu belirlendi. Çalışma tek anesteziist tarafından yapıldı.

Çalışmaya toplam 2 grup olmak üzere 160 hasta dahil edildi.

Grup S: İnhalasyon ajanı olarak sevofluran kullanılan ve sugammadeks uygulanan hastalar (n: 80)

Grup D: İnhalasyon ajanı olarak dezfluran kullanılan ve sugammadeks uygulanan hastalar (n: 80)

Sevofluran ve dezfluran grupları da kendi içinde 2-4 ve 5-10 yaş olarak iki alt gruba ayrılarak incelendi.

Olguların vital fonksiyonların bozulması, hemodinamik instabilite, peroperatif kanama, operasyon süresinin uzaması ve ek doz roküronyum bromür gerekliliğinin oluşması durumunda çalışmaya son verildi.

Ameliyat masasına alınmadan önce preoperatif hazırlık odasında çocuklara premedikasyon amaçlı intravenöz (i.v.) yoldan midazolam (*Zolamid, Defarma-Türkiye*) 0,05 mg/kg ve ketamin (*Ketalar, Pfizer-ABD*) 0,5 mg/kg uygulandı.

Ameliyathanemizde 'Datex Ohmeda Dash 5000' cihazı ile standart monitörizasyon tekniği; noninvaziv kan basıncı (sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), 3 elektrotlu EKG monitörizasyonu uygulandı ve hastalar ameliyat masasına alındığı andan itibaren üfleyci ısıtıcılarla aktif olarak ısıtılmaya başlandı. Supin pozisyonda, damar yolu ve tansiyon manşonu bulunmayan bilek stabilize edilerek akseleromyografi monitörizasyonu (*TOF-Watch® SX Organon-Ireland*) için kullanıldı. Monitörizasyon için *nervus ulnaris* ve *musculus adductor longus* seçildi.

Pentotal 3-5 mg/kg, fentanil 2µgr/kg i.v. uygulandı. Ardından kontrol kasılma yüksekliği (kas gevşemesinden önceki kasılma yüksekliğidir) hesaplandı ve %100 olarak ayarlandığı kabul edildi. Roküronyum 0,6mg/kg i.v. verilmesini (enjeksiyonun bitimi 0. Dakika) izleyerek 15 s aralıklarla TOF ölçümü yapıldı. %100'den TOF 0'a ulaşana kadar geçen süre T1 (roküronyum etki başlama süresi) olarak kaydedildi. TOF değeri 0 olduğunda hastalar orotrakeal olarak entübe edildi. Sonrasında hava ve oksijen karışımına ek olarak Sevofluran (%2) veya dezfluran (%6) vaporizatörü 1 MAK olacak şekilde ayarlandı. Tüm hastalar intraoperatif dönemde 'Datex Ohmeda S/5 Avance' anestezi cihazında volüm kontrollü modda FiO₂: %40, I/E: 1/1,5 ya da 1/2, PEEP: 5cmH₂O, 8ml/kg tidal volüm sağlayacak volüm ayarı ve end-tidal karbondioksit değeri 35-40mmHg sağlayacak solunum frekansı ayarı ile ventile edildi.

Çalışmaya dahil edilen cerrahi işlemler majör sıvı değişimi gerektirmeyen olgular olduğu için hastaların sıvı gereksinimleri 4-2-1 kuralına göre hesaplanarak standardize edildi.

Entübasyon işleminden sonra ameliyat boyunca her 5 dakika noninvaziv arter basıncı (NAB); sistolik kan basıncı (SAB), diyastolik kan basıncı (DAB), kalp atım hızı (KAH) ve tepe inspiratuar basınç (peak inspratory pressure: PIP) değerleri kaydedildi. Pilot çalışma göz önünde bulundurarak ilk 15 dakika her 5 dakikada, 15 dakika sonra sürekli (15 s aralıklarla) TOF ölçümleri yapılarak değerlerin %25 görülmesine kadar geçen süre T2 (roküronyum etki süresi) olarak kaydedildi.

TOF değeri %25 olduğunda her iki grup da ameliyat boyunca uygulanan düzeyde anestezi inhalasyon ajanı almaya devam ederken sugammadex 2 mg/kg uygulanarak TOF ölçümüne devam edildi ve değer %25'ten \geq 90'a ulaşana kadar geçen süre T3

(nöromüsküler blokörden derlenme süresi) olarak kaydedildi. Sugammadeks uygulaması öncesi 0.dakika kabul edildi ve 0. dakika; SAB 0, DAB 0, KAH 0, PIP 0, 60. saniye; SAB 1, DAB 1, KAH 1, PIP 1, 2.dakika; SAB 2, DAB 2, KAH 2, PIP 2, 5. dakika; SAB 3, DAB 3, KAH 3, PIP 3 ve 10. dakika SAB 4, DAB 4, KAH 4, PIP 4 olarak kaydedildi. TOF \geq 90 değerini elde edince nöromüsküler monitörizasyon sonlandırıldı. Sugammadeks enjeksiyonunu izleyen 10 dk boyunca yan etkiler açısından gözlem devam etti.

Hastaların vücut sıcaklıkları timpanik yoldan santral ısı izlenerek $>35^{\circ}\text{C}$ 'de sabit tutuldu ve hipotermiye müsaade edilmedi.

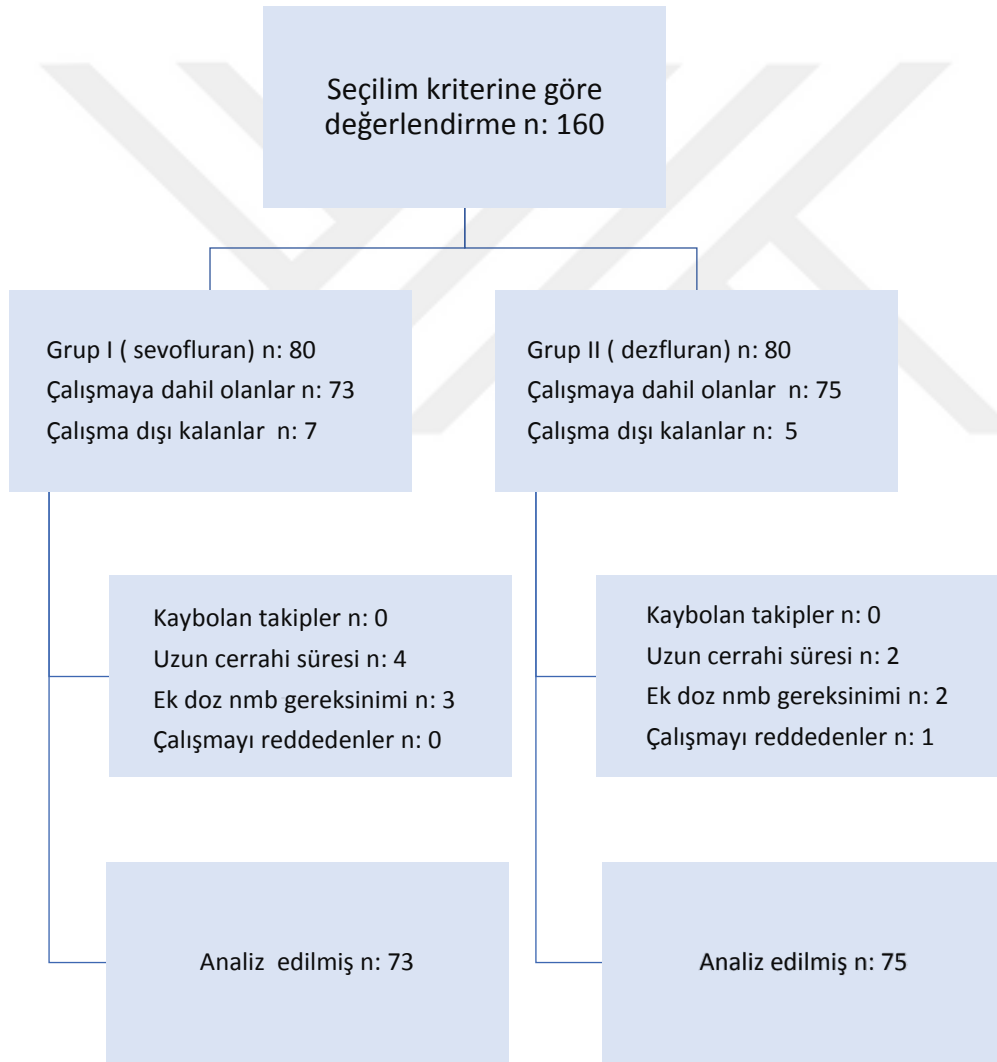
Hastaların ameliyat veya işlemlerine yönelik postoperatif analjezi uygulandı.

Hastalar derlenme ünitesinde 30 dk izlendi. Rekürarizasyon bulgusu görülmedi.



4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımlı gruplarda sayısal değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağlamadığından Wilcoxon testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Gruplarda oranlar Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



Şekil 5. Flow Diagram

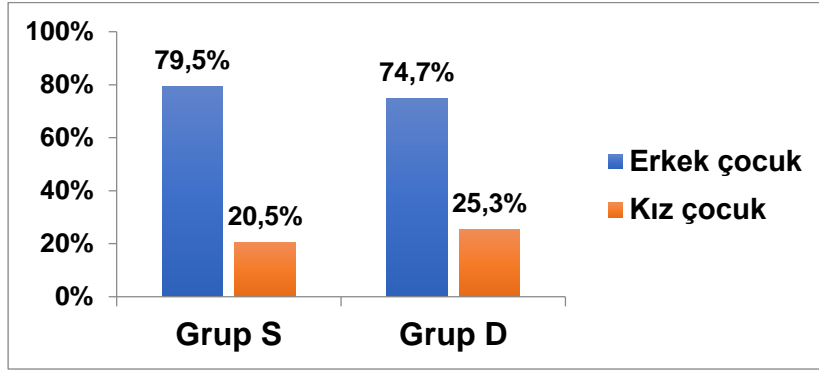
5. BULGULAR

Çalışma 02.01.2018-15.06.2018 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ameliyathanesinde kısa süreli cerrahi ya da girişimi geçirmiş olan, 2-10 yaş grubu, ASA I-II, 160 (Grup S 80, Grup D 80) hastada yapıldı. Uzayan cerrahi süresi nedeniyle; 6, ek doz NMB gereksinimi nedeniyle; 5, ailesi onam vermediği için; 1 olgu çalışma dışı bırakıldı. Analiz; 114 erkek (%77), 34 kız (%23) çocuk hasta olmak üzere toplam 148 hasta ile yapıldı (Şekil 5).

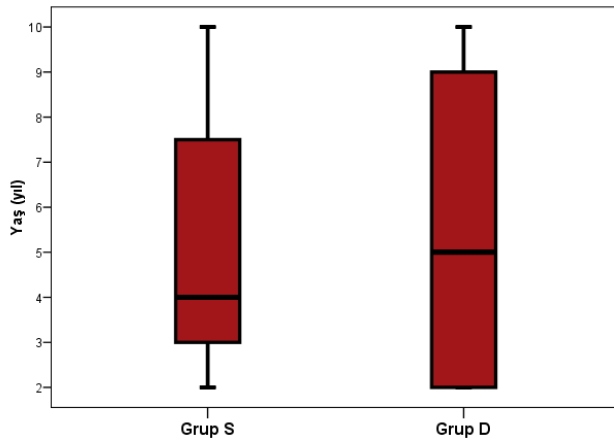
Grupların cinsiyet oranlarında, yaş ortalamalarında, yaş gruplarında, kilo, boy, vücut kitle indeksi (Body Mass Index, BMI) ortalamalarında, uygulanan cerrahi cinslerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 5, Şekil 6, 7, 8).

Tablo 5. Hastaların demografik verileri

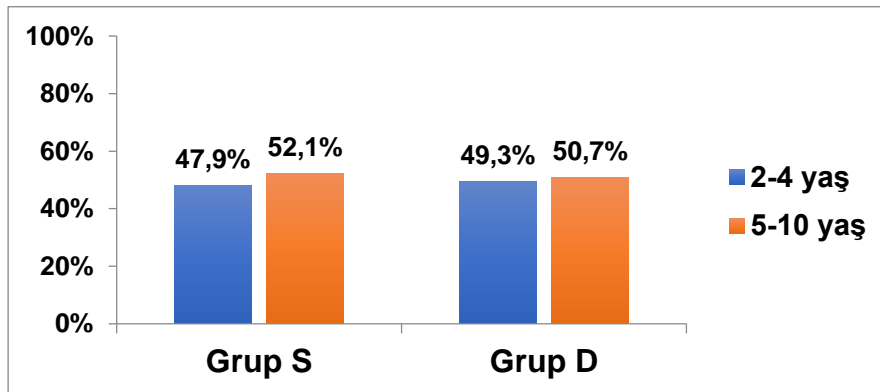
		Grup S		Grup D		
		n	%	n	%	p
Cinsiyet	Erkek çocuk	58	79,5	56	74,7	0,489
	Kız çocuk	15	20,5	19	25,3	
Yaş	Ort.±SD (Min-Maks)	5,3±2,8 (2-10)		5,4±3,0 (2-10)		0,891
Yaş	2	16	21,9	21	28,0	0,858
	3	11	15,1	8	10,7	
	4	10	13,7	8	10,7	
	5	8	11,0	5	6,7	
	6	4	5,5	3	4,0	
	7	5	6,8	8	10,7	
	8	3	4,1	3	4,0	
	9	5	6,8	9	12,0	
	10	11	15,1	10	13,3	
	Yaş	2-4 yaş	35	47,9	37	
5-10 yaş		38	52,1	38	50,7	
Kilo (kg)	Ort.±SD (Min-Maks)	23,2±12,7 (8-62)		23,6±13,5 (8-63)		0,998
Boy (cm)	Ort.±SD (Min-Maks)	134,6±32,1 (88-187)		124,9±27,0 (85-180)		0,382
BMI	Ort.±SD (Min-Maks)	17,5±3,1 (12,4-22,2)		18,0±4,3 (9,2-25,2)		0,796
Cerrahi işlem	Sistoskopi	35	47,9	43	57,3	0,505
	Alt Batın cerrahisi	30	41,1	26	34,7	
	GAAM	8	11,0	6	8,0	



Şekil 6. Grup S ve Grup D cinsiyet oranları



Şekil 7. Grup S ve Grup D minimum-maksimum-%25-75 persentil yaşları



Şekil 8. Grup S ve Grup D 2-4 yaş, 5-10 yaş hasta oranları

Grup S'in entübasyon sonrasında TOF 0 değerinin %25 görülmesine kadar geçen süre ortalaması Grup D'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,017). Grupların roküronyum 0.6mg/kg yapıldıktan sonra TOF değerinin 0 görülmesine kadar geçen süre ve sugammadeks yapıldıktan sonra TOF değerinin %25 den en az %90 kadar ulaşılan süre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6, Şekil 9).

Tablo 6.

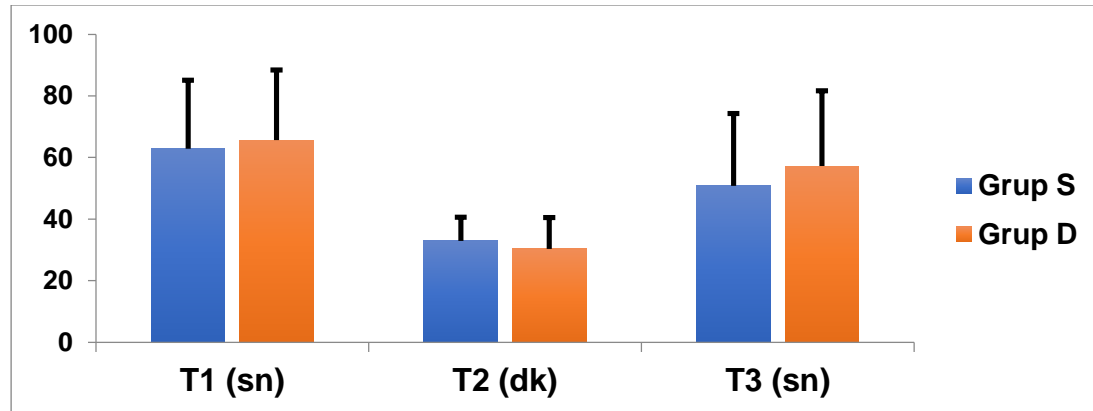
	Grup S			Grup D			p
	Ort.±SD	Min-Maks	Median	Ort.±SD	Min-Maks	Median	
T1 (sn)	62,9±22,2	30-135	60	65,7±22,8	30-135	60	0,449
T2 (dk)	32,9±7,6	18-50	33	30,3±10,2	10-65	27	0,017*
T3 (sn)	50,8±23,4	15-120	45	57,2±24,4	15-150	54	0,111

*Sevofluran grubunda dezfluran grubuna kıyasla roküronyum etki süresi daha uzun

T1= Roküronyum 0.6mg/kg yapıldıktan sonra TOF değerinin 0 görülmesine kadar geçen süre.

T2= İndüksiyon sonrasında TOF değerinin %25 görülmesine kadar geçen süre

T3= Sugammadeks yapıldıktan sonra TOF değerinin %25 den en az %90 kadar ulaşılan süre



Şekil 9.

Grup S ve Grup D

T1= Roküronyum 0.6mg/kg yapıldıktan sonra TOF değerinin 0 görülmesine kadar geçen süre (sn)

T2= İndüksiyon sonrasında TOF değerinin %25 görülmesine kadar geçen süre (dk)

T3= Sugammadeks yapıldıktan sonra TOF değerinin %25 den en az %90 kadar ulaşılan süre (sn) ortalama-standart sapmaları

2-4 ve 5-10 yaş grupları sevofluran ve dezfluran alt grubu olmak üzere kendi aralarında karşılaştırıldı. Grupların cinsiyet oranlarında, yaş ortalamalarında, yaş gruplarında, kilo, boy, BMI ortalamalarında, uygulanan cerrahi oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 5).

2-4 yaş arasındaki hasta grubunda roküronyum 0.6mg/kg yapıldıktan sonra TOF değerinin 0 görülmesine kadar geçen süre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ancak 2-4 yaş arasındaki hasta grubunda Grup S'nin indüksiyon sonrasında TOF değerinin %25 görülmesine kadar geçen süre ortalaması Grup D'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, sugammadeks yapıldıktan sonra TOF değerinin %25 den en az %90 kadar ulaşılan süre ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,029, p=0,048). 5-10 yaş arasındaki hastalarda T1, T2, T3 süre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7.

	Grup S			Grup D			p
	Ort.±SD	Min-Maks	Median	Ort.±SD	Min-Maks	Median	
2-4 yaş							
T1 (sn)	58,7±21,7	30-135	60	63,4±19,4	30-120	60	0,158
T2 (dk)	33,0±8,3	18-49	35	29,5±11,4	10-65	25	0,029*
T3 (sn)	45,6±18,5	15-90	45	55,0±21,3	15-90	54	0,048**
5-10 yaş							
T1 (sn)	66,7±22,3	30-105	60	67,8±25,7	30-135	67,5	0,992
T2 (dk)	32,9±7,1	18-50	31	31,1±9,0	17-45	30	0,308
T3 (sn)	55,6±26,5	15-120	45	59,4±27,2	30-150	57,5	0,670

*2-4 yaş grubunda sevofluran anestezisi altında dezflurana kıyasla roküronyumun etki süresi uzun

**2-4 yaş grubunda sevofluran anestezisi altında dezflurana kıyasla sugammadeksin etkisi daha hızlı

T1= Roküronyum 0.6mg/kg yapıldıktan sonra TOF değerinin 0 görülmesine kadar geçen süre.

T2= İndüksiyon sonrasında TOF değerinin %25 görülmesine kadar geçen süre

T3= Sugammadeks yapıldıktan sonra TOF değerinin %25 den en az %90 kadar ulaşılan süre

Grup S de 5-10 yaş grubu hastalarda roküronyum 0.6mg/kg yapıldıktan sonra TOF değerinin 0 görülmesine kadar geçen süre ortalaması (roküronyumun etki başlama süresi), 2-4 yaş hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzun saptandı (p=0,043) (Tablo 8).

Tablo 8.

		2-4 yaş		5-10 yaş				
		Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Ort.±SD	Min-Maks	Median	p
Grup S	T1 (sn)	58,7±21,7	30-135	60	67,8±21,4	30-105	60	0,043*
	T2 (dk)	33,0±8,3	18-49	35	32,7±7,3	18-50	30	0,871
	T3 (sn)	45,6±18,5	15-90	45	55,3±26,8	15-120	45	0,175
Grup D	T1 (sn)	63,2±19,2	30-120	60	67,8±25,7	30-135	67,5	0,466
	T2 (dk)	28,3±10,2	10-65	25	31,1±9,0	17-45	30	0,155
	T3 (sn)	55,2±19,3	15-90	54	59,4±27,2	30-150	57,5	0,914

*Sevofluran grubunda 2-4 yaş grubunda 5-10 yaşa göre roküronyumun etki başlama süresi daha kısa

T1= Roküronyum 0.6 mg/kg yapıldıktan sonra TOF değerinin 0 görülmesine kadar geçen süre.

T2= İndüksiyon sonrasında TOF değerinin %25 görülmesine kadar geçen süre

T3= Sugammadeks yapıldıktan sonra TOF değerinin %25 den en az %90 kadar ulaşılan süre

Grupların 0.dk, 1.dk, 2.dk., 5.dk, 10.dk tepe inspiratuar basınç ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup S’de 1.dk, 2.dk., 5.dk, 10.dk tepe inspiratuar basınç ortalamalarında 0.dk tepe inspiratuar basınç ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup D’de 2.dk, 5.dk, 10.dk tepe inspiratuar basınç ortalamaları 0.dk tepe inspiratuar basınç ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,006$, $p=0,006$), (Tablo 9, Şekil 10).

Tablo 9.

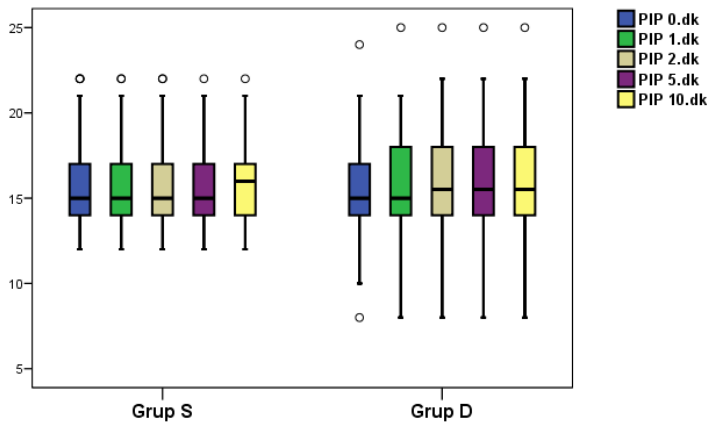
	Grup S			Grup D			p
	Ort.±SD	Min-Maks	Median	Ort.±SD	Min-Maks	Median	
PIP 0.dk	15,5±2,5	12-22	15	15,6±2,8	8-24	15	0,626
PIP 1.dk	15,7±2,4	12-22	15	15,9±2,8	8-25	15	0,621
PIP 2.dk	15,8±2,5	12-22	15,5	15,9±2,9	8-25	15	0,736
PIP 5.dk	15,8±2,4	12-22	15,5	16,0±2,9	8-25	15	0,681
PIP 10.dk	15,8±2,5	12-22	16	16,0±2,9	8-25	15	0,771

PIP: Tepe İnspiratuar Basınç PIP 0: 0.dk, PIP 1: 1.dk, PIP 2: 2.dk, PIP 3: 5.dk, PIP 4: 10.dk

Alt Grup Analizleri

	Grup S	Grup D
	p	p
PIP 1.dk - PIP 0.dk	0,287	0,022
PIP 2.dk - PIP 0.dk	0,093	0,003*
PIP 5.dk - PIP 0.dk	0,164	0,006*
PIP 10.dk - PIP 0.dk	0,077	0,006*

Bonferroni düzeltmesi $p<0,017$



Şekil 10. Grup S ve Grup D’de 0.dk, 1.dk, 2.dk, 5.dk, 10.dk minimum-maksimum-%25-75 percentil-median tepe inspiratuar basınç (PIP)

Gruplar arasında ve grup içinde; 2-4 yaş 5-10 yaş hastaların tepe inspiratuar basınç ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10.

		2-4 yaş		5-10 yaş			p	
		Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Ort.±SD	Min-Maks		Median
Grup S	PIP 0	15,3±2,5	12-22	15	15,6±2,5	12-22	15	0,429
	PIP 1	15,4±2,4	12-21	15	15,9±2,4	12-22	16	0,330
	PIP 2	15,6±2,5	12-21	15	15,9±2,5	12-22	16	0,517
	PIP 3	15,7±2,6	12-21	15	15,8±2,4	12-22	16	0,622
	PIP 4	15,7±2,6	12-21	15	15,9±2,4	12-22	16	0,541
Grup D	PIP 0	15,6±2,4	12-21	15	15,7±3,1	8-24	15	0,935
	PIP 1	15,9±2,6	12-21	15	15,8±3,1	8-25	15	0,785
	PIP 2	15,9±2,5	12-22	15	16,0±3,1	8-25	16	0,970
	PIP 3	16,1±2,6	12-22	15,5	15,9±3,2	8-25	15	0,757
	PIP 4	16,1±2,6	12-22	15,5	15,9±3,2	8-25	15	0,757

PIP: Tepe İspiratuar Basınç, PIP 0: 0.dk, PIP 1: 1.dk, PIP 2: 2.dk, PIP 3: 5.dk, PIP 4: 4.dk

Grupların 0.dk, 1.dk, 2.dk, 5.dk, 10.dk sistolik kan basıncı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplarda 1.dk, 2.dk, 5.dk, 10.dk sistolik kan basıncı ortalamalarında 0.dk sistolik kan basıncı ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11, Şekil 11).

Tablo 11.

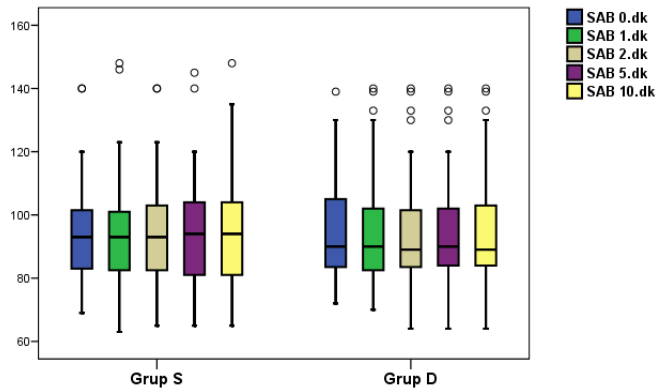
	Grup S			Grup D			p
	Ort.±SD	Min-Maks	Median	Ort.±SD	Min-Maks	Median	
SAB 0	94,4±14,9	69-140	93	93,9±15,2	72-139	90	0,732
SAB 1	94,2±15,6	63-148	93	93,2±15,4	70-140	90	0,412
SAB 2	94,4±15,3	65-140	93	93,3±15,6	64-140	89	0,440
SAB 3	94,5±15,7	65-145	93,5	93,4±15,6	64-140	90	0,478
SAB 4	94,1±15,4	65-148	93,5	93,5±15,7	64-140	89	0,687
p		0,932			0,949		

SAB: Sistolik arter basıncı, SAB 0: 0.dk, SAB 1: 1.dk, SAB 2: 2.dk, SAB 3: 5.dk, SAB 4: 10.dk

Alt Grup Analizleri

	Grup S	Grup D
	p	p
SAB 1.dk - SAB 0.dk	0,698	0,422
SAB 2.dk - SAB 0.dk	0,966	0,288
SAB 5.dk - SAB 0.dk	0,835	0,479
SAB 10.dk - SAB 0.dk	0,897	0,617

Bonferroni düzeltmesi p<0,017



Şekil 11. Grup S ve Grup D'de 0.dk, 1.dk, 2.dk, 5.dk, 10.dk minimum-maksimum- %25-75 persentil-median sistolik arter basıncı (SAB)

Grupların 0.dk, 1.dk, 2.dk, 5.dk, 10.dk diyastolik kan basıncı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplarda 1.dk, 2.dk, 5.dk, 10.dk diyastolik kan basıncı ortalamalarında 0.dk diyastolik kan basıncı ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12, Şekil 12).

Tablo 12.

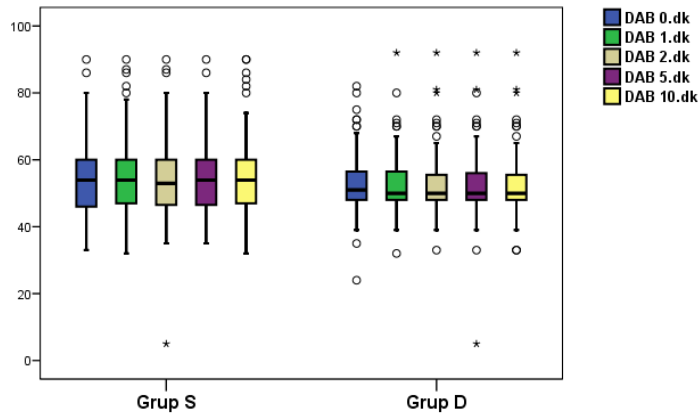
	Grup S		Grup D				p
	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Ort.±SD	Min-Maks	Median	
DAB 0	54,6±11,5	33-90	54	52,9±10,1	24-82	51	0,437
DAB 1	54,9±12,1	32-90	54	52,6±9,7	32-92	50	0,222
DAB 2	54,3±13,4	5-90	53	52,9±10,0	33-92	50	0,423
DAB 3	54,7±11,3	35-90	53,5	52,4±11,5	5-92	50	0,278
DAB 4	55,3±12,3	32-90	53,5	52,9±10,2	33-92	50	0,310
p		0,837			0,076		

DAB: Diastolik arter basıncı, DAB 0: 0.dk, DAB 1: 1.dk, DAB 2: 2.dk, DAB 3: 5.dk, DAB 4: 10. dk

Alt Grup Analizleri

	Grup S	Grup D
	p	p
DAB 1.dk - DAB 0.dk	0,753	0,312
DAB 2.dk - DAB 0.dk	0,970	0,341
DAB 5.dk - DAB 0.dk	0,960	0,365
DAB 10.dk - DAB 0.dk	0,825	0,477

Bonferroni düzeltmesi p<0,017



Şekil 12. Grup S ve Grup D'de 0.dk, 1.dk, 2.dk, 5.dk, 10.dk minimum-maksimum- %25-75 percentil-median diyastolik arter basıncı (DAB)

Grupların 0.dk, 1.dk, 2.dk, 5.dk, 10.dk kalp atım hızı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplarda 1.dk, 2.dk, 5.dk, 10.dk kalp atım hızı ortalamalarında 0.dk kalp atım hızı ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13, Şekil 13).

Tablo 13.

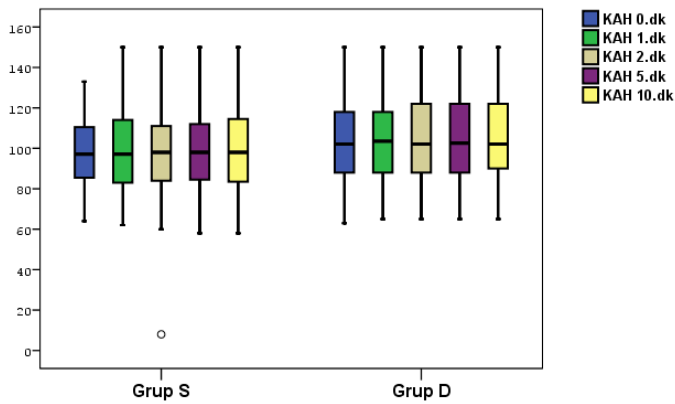
	Grup S			Grup D			p
	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Ort.±SD	Min-Maks	Median	
KAH 0	97,3±17,6	64-133	97	103,9±22,0	63-150	102	0,077
KAH 1	99,3±20,5	62-150	97,5	104,5±23,8	65-150	103,5	0,181
KAH 2	99,0±22,5	8-150	98	104,8±23,2	65-150	102	0,188
KAH 3	100,2±20,7	58-150	98	105,4±23,3	65-150	102,5	0,158
KAH 4	99,9±21,2	58-150	98,5	105,4±23,1	65-150	102	0,140
P		0,805			0,925		

KAH: Kalp atım hızı, KAH 0: 0.dk, KAH 1: 1.dk, KAH 2: 2.dk, KAH 3: 5.dk, KAH 4: 10.dk

Alt Grup Analizleri

	Grup S	Grup D
	p	p
KAH 1.dk - KAH 0.dk	0,731	0,702
KAH 2.dk - KAH 0.dk	0,264	0,844
KAH 5.dk - KAH 0.dk	0,086	0,427
KAH 10.dk - KAH 0.dk	0,268	0,584

Bonferroni düzeltmesi p<0,017



Şekil 13.. Grup S ve Grup D'de 0.dk, 1.dk, 2.dk, 5.dk, 10.dk minimum-maksimum-%25-75 persentil-median kalp atım hızı (KAH)

6. TARTIŞMA

Ameliyat sırasında gerekli kas gevşemesini sağlayan NMB ajanların etkileri, kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimlerini ve kas gevşemesinin tam olarak geriye dönüşü anesteziyolojinin önemli araştırma konularından biridir. Özellikle rezidüel küarizasyon son senelerde yeniden değerlendirilmiş, sebep olduğu komplikasyonlar ortaya konarak, önleyebilmek için nöromüsküler monitörizasyon yöntemi olan TOF kabul edilmiş ve emniyetli ekstübasyon için yeterli olduğu kabul edilen TOF değeri \geq %90 olarak tanımlanmıştır.

Bu yeni tanımlamalar ile birlikte nöromüsküler bloğu geri çevirici ajanlar olan kolinesteraz inhibitörlerinin yetersizliği, yan etkileri ve farmakoekonomik dezavantajları ortaya konmuştur. Son senelerde kullanıma sokulan, bir siklodekstrin olan sugammadeks klasik kolinesteraz inhibitörlerinin etki ve yan etki profilinden farklı özellikler sunmaktadır. Yapılan çalışmalarda sugammadeksin enzim sistemleriyle ilişkiye girmeden, steroid yapıdaki NMB'lerin etkisini klasik kolinesteraz inhibitörlerine göre kullanılan doz ile ilişkili olarak çok daha hızlı ve etkin şekilde kaldırdığı gözlenmiştir (39).

Ancak, erişkinlerde pek çok çalışma olmasına karşın çocuklarda prospektif çalışmalar sınırlıdır. Bunun bir sebebi ilacın FDA onayı almamış olması, pek çok ülkede kullanımının 2 yaş üstü ile sınırlandırılması ve çocuklarda araştırma yapmanın güçlüğüdür (38). Literatürde sıklıkla 2 yaş altındaki çocuklarda da uygulandığını gösteren olgu sunumları mevcuttur (40).

Araştırmamızda esas hedefimiz çocuklarda tek doz roküronyumun yaptığı bloğun sugammadeks ile geri dönüşümünü izlemektir.

Yaş aralığı 2-10 olan, kısa girişim geçiren çocuklarda tek doz 0,6 mg/kg roküronyumun oluşturduğu bloğun geri dönüşü TOF %25'e ulaştığında verilen 2 mg/kg sugammadeksin efektif kas gücünün göstergesi olan TOF \geq %90'a ulaşma süresini ve bunun sevofluran ya da dezfluran anestezilerinden nasıl etkilendiğini araştırdık.

Nöromüsküler kavşak gelişimi 2 yaş civarında tamamlanıyor olsa da kişisel gelişim farklılığı olabileceği düşüncesi ve bazı çalışmalarda 2 ay ile 4 yaş arasındaki çocuklarda post-sinaptik alan ve post-sinaptik membran uzunluğunun erişkinlere kıyasla anlamlı derecede kısa olduğu gösterilmiş olması (41) küçük yaş aralıkları içinde dahi majör farklılıklar görebileceğimiz fikrini doğurdu. Bunun sonucunda; 2-10 yaş grubunu da 2-4 ve 5-10 yaş olarak iki alt gruba ayırarak değerlendirmeyi uygun bulduk.

Çalışmamızda TOF %25 iken verilen 2 mg/kg sugammadeksin TOF \geq %90'a ulaşma süresi (T3) incelendiğinde Grup S ve Grup D arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulamadık. Ancak yaş alt grupları incelendiğinde T3 süresinin 2-4 yaş grubunda dezflurana göre sevofluran anestezisi altında daha kısa olduğunu gördük (sırasıyla 55.0, 45.6 s, p=0,048). Daha büyük yaş grubunda (5-10 yaş) böyle bir fark gösteremedik. Sevofluran küçük yaş grubunda roküronyum bloğu sugammadeks ile daha hızlı derlendi.

Düger ve ark. tarafından erişkinlerde yapılan benzer bir çalışmada genel anestezi uygulamasında kullanılan inhalasyon ajanlardan izofluran, dezfluran ve sevofluranın, sugammadeksin nöromüsküler bloğun tersine çevrilmesi üzerinde farklı etkilere sahip olabileceği araştırılmıştır. Sevofluran, izofluran ve dezfluran MAC 1,25 olarak ayarlanmış ve roküronyum 0,6 mg/kg indüksiyon dozunu takiben TOF %25 görüldüğünde 0,15 mg/kg idame dozu uygulanmıştır. Operasyon sonunda yapılan 2 mg/kg sugammadeks sonrası TOF %25'ten TOF %90'a ulaşma süresi sevofluran kullanılan hastalarda diğer ajanlara kıyasla daha kısa olarak bulunmuştur (42). Teknik olarak bizden doz farklılığı olsa da benzer sonuç alınmıştır. Sevofluran anestezisi sırasında sugammadeks ile roküronyumdan derlenme daha hızlı gerçekleşmiştir.

Teknik olarak bizim çalışmamıza oldukça benzeyen ancak çocuk sayısı oldukça kısıtlı olan araştırmada sugammadeks ile roküronyum geri dönüşü çocuklarda erişkinlere göre daha hızlı bulunmuştur. *Plaud ve arkadaşları* tarafından yapılan bu çalışmada; tek doz 0,6 mg/kg roküronyumun farklı yaş gruplarında etkileri ve sugammadeks ile geri dönüşümü incelenmiştir. Hastalar yaşlarına göre; infant (28 gün-23 ay n:8), çocuk (2-11 yıl n:22), adolesan (12-17 yıl n:28), yetişkin (18-65 yıl n:26) olmak üzere 4 gruba ayrılmış, her yaş grubuna anestezi indüksiyonunda 0,6 mg/kg roküronyum uygulanmıştır. TOF %25 görüldüğü zaman; farklı sugammadeks dozları ya da plasebo uygulamış ve bunlardan sugammadeks 2 mg/kg dozu ardından TOF %90'a kadar geçen süre sırasıyla 0.9, 1.2, 1.1, 1.2 dakika olarak kaydedilmiştir. İnhalasyon ajanlarından bağımsız olarak infantlarda, sugammadeks ile roküronyumun derlenmesi daha kısa sürede olmuştur (40).

İnhalasyon anesteziikleri santral sinir sistemi depresyonu yapmaları nedeniyle kas gevşemesi sağlarlar, aynı zamanda motor son plak membranının Ach'ne duyarlılığını azaltırlar. Anesteziye paralel gelişen vazodilatasyon kas kan akımını artırarak sinir kas kavşağına daha fazla NMB ajan ulaşmasını sağlar (43). Post-sinaptik etki artışının derecesi hem inhalasyon anesteziiklerine (dezfluran>sevofluran>izofluran>enfluran>halotan>N₂O/narkotikler) hem de kullanılan NMB'lere (panküronyum, veküronyum, atraküryum) bağlıdır (2). NMB yapan ajanlar ile inhalasyon ve i.v. anesteziikler arasında etkileşim olduğu ve inhalasyon ajanlarının özellikle nondepolarizan sinir bloğunu doza bağımlı olarak güçlendirdiği bildirilmektedir (44). Bu nedenle araştırma süresi boyunca çalışmamızda sevofluran ve dezfluran eşdeğer MAK

düzeylerini kullandık ve roküronyumun inhalasyon anesteziikleri altında etki süresinin değişimini (T2) izledik.

Çalışmamızda roküronyumun yaptığı blok süresi (TOF 0'dan TOF %25'e ulaşma, T2) 2-10 yaş grubunda dezfluran grubuna göre sevofluran altında daha uzun bulundu (sırasıyla 32.9, 30.3 dk p=0,017). Aynı şekilde 2-4 yaş subgrubunda da roküronyumun etki süresinin Grup D'ye göre Grup S'de daha uzundu (sırasıyla 33.0, 29.3 dk, p=0,029). Rakamsal olarak benzer sonuç 5-10 yaş grubunda da görülmüş ama istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

Lowry ve ark. 1,5 MAK sevofluran, izofluran ve propofol anestezisinin tek doz roküronyum 0,6mg/kg üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada sevofluranın roküronyumun ED50 ve ED95 dozunda (potency) etkisini arttırdığı ve özellikle etki süresini uzattığını bildirmektedirler (45).

Gene inhalasyon anesteziiklerinin roküronyumla ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada Kumar ve ark. 1 MAK dezfluran ve izofluran anestezilerinde 0,6 mg/kg tek doz verilen roküronyumun TOF 0.7'ye ulaşma süresini araştırmışlar ve dezfluran ile süreyi daha uzun bulmuşlardır (46).

Araştırmamızda roküronyum 0,6 mg/kg verilmesinin ardından TOF değerinin 0 olduğu ana kadar geçer süre roküronyumun etki başlama süresi (T1) olarak değerlendirildi. Bu süre, emniyetli, travma yaratmayan entübasyon zamanını tayin etmede kullanıldı. Roküronyum 2-10 yaş arası tüm hastalarımızda ortalama 62.9-65.7 saniyede (median 60 sn) kas gevşemesi gerçekleştirdi ve uygun entübasyon koşulları yarattı. Hiçbir hastamızda kord vokal kapalılığı veya entübasyon sonrası kasılma hareketi görülmedi. Sevofluran ve dezfluran hastalarda entübasyon sonrası başladığı için roküronyum etki başlama süresi üzerine herhangi bir etkileri yoktu. Sadece; dört subgrup olarak değerlendirilen hastalarımızın bir alt grubunda 2-4 yaşlarda T1 süresi 5-10 yaş grubuna göre daha kısa (58.7sn, 67.8sn p=0,043) idi. Aynı fark diğer subgrupta görülmedi. Elbette bu fark sadece bir grupta küçük yaş grubunun kalp atım sayısının daha fazla olması, roküronyumun nöromüsküler plağa hızla taşınması ve nöromüsküler plak yapısı ile ilişkili olabilen küçük ve klinik olarak önemsiz bir farktı.

Kas gevşeticilerin etki başlama süresi literatüre göre de çocuklarda erişkinlere göre daha kısadır.

Goudsouzian ve ark. tarafından yapılan çalışmada; 0,6 mg/kg roküronyum dozunun farklı yaş gruplarındaki hastalarda etki başlama süresi araştırılmıştır. Hastalar; çocuk (1-12 yaş), adolesan (13-19 yaş), genç erişkin (20-59 yaş) ve erişkin (>60 yaş) olmak üzere 4 gruba ayrılmış, TOF monitörizasyonu yapılarak maksimum supresyon zamanları kaydedilmiştir. TOF

0 zamanları sırasıyla 1.7, 2.5, 2.3 ve 2.4 dk olarak kaydedilmiş ve sonuç olarak roküronyumun 0,6 mg/kg dozunda etki başlama süresi çocuklarda erişkinlere göre daha kısa bulunmuştur (47). Benzer olarak *Meretoja* bir makalesinde; kardiyovasküler dolaşımın hızlı nedeniyle infant ve çocuklarda, erişkinlere göre roküronyumun etki başlama süresinin daha hızlı olduğundan bahsetmiştir (39).

Sugammadexin bronkospazm, hipersensitivite yaptığına dair literatür verileri ilacın kullanımı arttıkça olgu sunumları halinde yayınlanmaktadır (48-51).

Tsur ve Kalansky sugammadex kullanımı ile ilişkili hipersensitivite bildirilen yayınları sistematik olarak gözden geçirmişler ve ilacın olası yan etkilerine karşı farkında olunması gerektiğine, en kritik dönemin kullanımı izleyen ilk 5 dk olduğuna dikkat çekmişlerdir (38).

Biz de bu literatür (48-51) verileri ışığında çalışmamız sırasında rutin olarak monitörize ettiğimiz hava yolu tepe inspiratuar basıncını sugammadex öncesi ve sonrası ilk 10 dk boyunca değerlendirdik. 2-10 yaş grubunda (Grup S ve D kontrol değerleri sugammadex öncesi 0.dk) ve sugammadex sonrası 1., 2., 5. ve 10.dk değerleri arasında fark yoktu. Grup D’de sugammadex sonrası 10 dk boyunca PIP ortalamaları ilaç öncesine göre yüksek bulundu (Tablo 6). Ancak kontrol değeri 15.6 ± 2.8 cmH₂O iken sugammadex sonrası en yüksek 16.0 ± 2.9 cmH₂O değerine ulaştı ki bu klinik anlamlılığı olmayan bir yükselişti. Bu fark sevofluran grubunda gözlenmedi.

PIP değerlerini, grupları yaşlarına göre (2-4 yaş; Grup S n=35, Grup D n=37, 5-10 yaş; Grup S n=38, Grup D n=38) ayırarak incelediğimizde hem Grup S hem Grup D içinde fark görülemedi.

PIP değerlendirmesinde Grup D’de görülen ve klinik olarak önemi olmadığını düşündüğümüz artış dezfluranın havayollarında irritasyon yapabileceği bilgileri (12) ve sugammadexin de benzer etkilerinin birlikte bir sonucu mu olduğu sorusunu akla getirdi. Bu konuda daha çok sayıda olguda çalışması gerektiği kanısına vardık.

Çolak ve arkadaşları tarafından yayınlanan sugammadex uygulaması sonrası hipersensitivite reaksiyonu gelişen bir olguda; 3 yaşında erkek çocuğa; adenotonsillektomi operasyonu sonrasında rezidü blok için 2mg/kg dozunda sugammadex uygulanmış, hemen ardından hastada havayolu basıncının arttığı, taşikardi geliştiği ve periferik oksijen saturasyonunun düştüğü kaydedilmiş ve alerjik reaksiyon olarak değerlendirilerek uygun tedavi yapılmıştır. Üç dakika sonra hastanın tamamen iyileştiği gözlenmiş ve güvenli bir şekilde ekstübe edilerek postoperatif 1. günde taburcu edilmiştir (48).

Yine benzer şekilde başka bir olgu *Asahi ve arkadaşları* (49) tarafından yayınlanmış ve 7 yaşında bir çocuğa 3.33 mg/kg sugammadex uygulamasının ardından 3.dakikada

bronkospazm ve alerjik bulgular görülmüştür. Öte yandan *Takazawa ve arkadaşları*; sugammadeks ilişkili anafilaksi gelişen 3 olgu bildirmişlerdir. Bu olgulardan biri 13 yaşında çocuk olup, anafilaktik reaksiyon 2 mg/kg dozunda sugammadeks sonrası gelişmiştir (50).

Won ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde pediatrik olgularda post-anesteziye etkilerinin genel insidansı, sugammadeks grubu ve atropin-neostigmin grubu arasında karşılaştırılmıştır. Özellikle hava yolu spazmı ve desatürasyon gibi yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda sugammadeks ile neostigmin veya plaseboya kıyasla aralarında herhangi bir fark bulunamamıştır (52).

Literatürde sugammadeksin pediatrik olgularda hemodinamiye etkilerini inceleyen çalışmaya rastlamadık.

Konuyla ilişkili olarak ameliyat boyunca monitörize ettiğimiz SAB, DAB ve KAH'nı sugammadeks öncesi ve sonrası komplikasyon olasılığının en yüksek olarak verildiği dönem olan ilk 10 dk içinde izledik ve istatistiksel araştırmasını yaptık (38).

Grup S ve Grup D arasında ve grup içinde sugammadeks verilmesini izleyen 1., 2., 5. ve 10. Dakikalarda SAB, DAB ve KAH ölçümlerinde herhangi bir fark gözlenmedi. Bütün olguların 3'ünde sugammadeks enjeksiyonu sonrası 1. dakikada bradikardi (kontrol değerinin %20 altında) sayılamayacak KAH azalması görüldü. Bu olguların 2'si sevofluran grubunda 4 ve 9 yaşında, diğeri dezfluran grubunda 9 yaşında idi. KAH'ları sırasıyla 100 atım/dk'dan 86 atım/dk'ya, 125 atım/dk'dan 100 atım/dk'ya, 74 atım/dk'dan 62 atım/dk'ya azaldı.

Literatürde değişik yaş gruplarında sugammadeks uygulaması sonrası kardiyak arrest, persistan bradikardi gibi yan etkilerin geliştiğini bildiren olgu sunumları olduğunu gördük.

Sorgenfrei ve arkadaşlarının, roküronyumu sugammadeks ile geri döndürmede doz ve güvenlikle ilgili çalışmasında; 27 erişkin hastada 2 ve 3 mg/kg sugammadeks kullanımı sonrası 2 olguda hipotansiyon bildirilmiştir (37).

Bilgi ve arkadaşları, üreterorenoskopi yapılan komorbiditeleri olmayan 56 yaşında, 77 kg'lık yetişkin bir erkek hastada; 2mg/kg sugammadeks uygulaması sonrasında atropine dirençli sinüzoidal bradikardi rapor etmişlerdir (53).

ABD'de 2009-2017 yılları arasında sugammadeks ile ilişkili kardiyovasküler sistemi ilgilendiren yan etkiler görülen 138 olgu bildirilmiştir. Bu yan etkiler bradikardi (n=38), kardiyak arrest (n=39), ventriküler fibrilasyon (n=10), ventriküler taşikardi (n=8) şeklinde sıralanmıştır (54).

Cammu ve arkadaşları tarafından yapılan faz 1 çalışmasında; sağlıklı gönüllülere 1,2 mg/kg roküronyum ya da 0,1 mg/kg veküronyum uygulanmış ardından yüksek doz olarak

bilinen 16, 20, 30 mg/kg sugammadeks uygulanmıştır ve 16 olgudan 1'inde hipotansiyon gelişmiş, bir diğerinde bradikardi (64 atım/dk dan 49 atım/dk'ya) gelişmiştir (55).

Osaka ve ark. erişkin bir kadında 200 mg sugammadeks uygulama sonrası Wenkebach tipi atriyoventriküler blok bildirmişler, bunu sugammadeksin QTc aralığını uzatma potansiyeline bağlamışlardır (56).

Esasen ilacın üretici endüstri firması tarafından sugammadeksin bradikardi yapabileceği bildirilmiştir. 2015 yılındaki brifingde bradikardi insidansının %1 oranında olduğu, kardiyak areste yol açsa da bu etkilerinin geçici ve doz bağımlı olduğunu öne sürülmüştür (57).

Konuyla ilişkili olarak 2017 yılında Cochrane bir derleme yayınlamış, neostigminle kıyaslandığında sugammadeksin derin bloğu tersine çevirmede daha etkili olduğunu, kardiyovasküler kollaps ve solunum komplikasyonları gibi ciddi yan etkilerin görülme sıklığı her iki ilaç için de %1 oranında görüldüğünü bildirmiştir (58).

Literatür, sugammadeksin yan etkiler açısından diğer kolinesteraz inhibitörlerinden farklı olmadığını ve roküronyum 0,6 mg/kg tek dozu ile oluşan bloğun geri döndürülmesinde; farklı yaş gruplarında hızlı, güvenilir bir ajan olabileceği ortaya koymaktadır (40, 58).

Olası yan etkilerini de izlediğimiz çalışmamızda sugammadeks kullanımına ait bronkospazm, döküntü, hipersensitivite ve hemodinamik açıdan herhangi bir yan etki görmedik. Ayrıca hastalarımızın derlenme ünitesindeki takiplerinde rekürarizasyona ait herhangi bir klinik etki ya da komplikasyona rastlamadık.

Sonuç olarak 2-10 yaş grubundan 148 çocuk incelendiğinde sevofluran ve dezfluranın nöromusküler blok üzerine etkilerinin değişmediği ancak yaş küçüldükçe; sevofluranın roküronyumunu dezflurana göre daha fazla potansiyalize ettiğini söyleyebiliriz. Roküronyumun yaptığı bloğu geri çevirmede sugammadeksin 2mg/kg dozunun her iki grupta da hızlı ve etkili olduğunu ancak, yine daha küçük yaş gruplarında sevofluran anestezisi altında TOF %90 iyileşme görülme süresinin daha kısa olduğunu gördük. Pediatrik yaş grubunda da kendi içinde doz farklılıklarının oluşabileceği öngörüşüne vardık.

Sugammadeks verilmesini izleyerek dezfluran grubunda rakamsal olarak 1cmH₂O kadar klinik önemi olmayan PIP artışı olduğunu izledik.

Çalışmamızda ciddi kardiyovasküler değişiklik, komplikasyon, döküntü ya da hipersensitiviteye ait bulgu görmedik.

Sugammadeksin 2mg/kg dozu roküronyumun 0,6 mg/kg tek dozunun oluşturduğu nöromusküler bloğu iyileştirmede hızlı ve etkili bir ilaçtır, ancak olası yan etkilerinin araştırılması ve doz ayarlaması yapılması açısından pediatrik yaş grubunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Ebert TJ. *Clinical Anesthesiology*. 5 ed2012. 384- 416 p.
2. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Clinical Anesthesiology*. 5 ed2015. 153- 73 p.
3. Eger EI, 2nd. New inhalational agents--desflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth*. 1993 May;40(5 Pt 2):R3-8. PubMed PMID: 8500211. Epub 1993/05/01.
4. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg*. 1995 Dec;81(6 Suppl):S11-22. PubMed PMID: 7486143. Epub 1995/12/01.
5. Cahalan MK, Weiskopf RB, 2nd EE, Yasuda N. Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesthesia& Analgesia*. 1991;73(157):64.
6. Malan P, DiNardo J, Isner J, Frink E, Goldberg M. Cardiovascular Effects of Sevoflurane Compared with Those of Isoflurane in Volunteers. *Anesthesiology*. 1995 11/1995;83:918- 28.
7. Edmond I, Eger EI, 2nd. Desflurane, An Overview of Its Properties. *Clinical Drug Appraisal*. 1993;3:97-1.
8. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, 2nd, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*. 1991 Mar;72(3):316-24. PubMed PMID: 1994760. Epub 1991/03/01.
9. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology*. 1991 Mar;74(3):539-51. PubMed PMID: 2001033. Epub 1991/03/01.
10. Pacentine GG, Muzi M, Ebert TJ. Effects of fentanyl on sympathetic activation associated with the administration of desflurane. *Anesthesiology*. 1995 Apr;82(4):823-31. PubMed PMID: 7717552. Epub 1995/04/01.
11. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. *Clinical Anesthesia*. Barash PG, editor. USA: Lippincott Williams &Wilkins 2009.
12. Eger EI, 2nd. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 1994 Apr;80(4):906-22. PubMed PMID: 8024145. Epub 1994/04/01.

13. Yang T, Li Y, Liu Q, Tao J, Wu W, Huang H. Isoflurane aggravates the decrease of phosphatidylcholine synthesis in alveolar type II cells induced by hydrogen peroxide. *Drug Metabol Drug Interact.* 2001;18(3-4):243-9. PubMed PMID: 11791887. Epub 2002/01/17.
14. Frink EJ, Jr., Green WB, Jr., Brown EA, Malcomson M, Hammond LC, Valencia FG, et al. Compound A concentrations during sevoflurane anesthesia in children. *Anesthesiology.* 1996 Mar;84(3):566-71. PubMed PMID: 8659785. Epub 1996/03/01.
15. Frink EJ, Jr. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg.* 1995 Dec;81(6 Suppl):S46-50. PubMed PMID: 7486148. Epub 1995/12/01.
16. Ong Sio LCL, Dela Cruz RGC, Bautista AF. Sevoflurane and renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Med Gas Res.* 2017 Jul-Sep;7(3):186-93. PubMed PMID: 29152212. Pubmed Central PMCID: PMC5674657. Epub 2017/11/21.
17. Woloszczuk-Gebicka B, Wyska E, Grabowski T. Sevoflurane increases fade of neuromuscular response to TOF stimulation following rocuronium administration in children. A PK/PD analysis. *Paediatr Anaesth.* 2007 Jul;17(7):637-46. PubMed PMID: 17564645. Epub 2007/06/15.
18. Lindsay J. Dr. Harold Griffith and the introduction of curare. *CMAJ.* 1991;144:588-9. Epub 01.03.1991.
19. Bowman WC. *Pharmacology of Neuromuscular Function.* 2th ed: Butterworth-Heinemann; 1990 21.03.1990.
20. Devillers-Thierry A, Galzi JL, Eisele JL, Bertrand S, Bertrand D, Changeux JP. Functional architecture of the nicotinic acetylcholine receptor: a prototype of ligand-gated ion channels. *J Membr Biol.* 1993 Nov;136(2):97-112. PubMed PMID: 7508983. Epub 1993/11/01.
21. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, el-Bakry AK. Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *British Journal of Anaesthesia.* 1995;75:37-42. Pubmed Central PMCID: 7669466.
22. DBLTM Rocuronium Bromide Injection New Zealand Data Sheet: Pfizer; 2017 [cited 2017 21.03.2017].
23. van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Aug;44(2):139-44. PubMed PMID: 9278198. Pubmed Central PMCID: PMC2042830. Epub 1997/08/01.

24. Schaller SJ, Lewald H. Clinical pharmacology and efficacy of sugammadex in the reversal of neuromuscular blockade. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 Sep;12(9):1097-108. PubMed PMID: 27463265. Epub 2016/07/28.
25. Beaufort AM, Wierda JM, Belopavlovic M, Nederveen PJ, Kleef UW, Agoston S. The influence of hypothermia (surface cooling) on the time-course of action and on the pharmacokinetics of rocuronium in humans. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1995 Sep;11:95-106. PubMed PMID: 8557016. Epub 1995/09/01.
26. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 2 ed. Ankara: Logos Yayıncılık; 1997. 135-60 p.
27. Eriksson LI. Residual neuromuscular blockade. Incidence and relevance. *Anaesthesist*. 2000 Apr;49 Suppl 1:S18-9. PubMed PMID: 10840558. Epub 2000/06/07.
28. Alkaya F, S. D. Sinir kas kavşağı monitorizasyonu ve uyarılmış yanıtlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology and Reanimation*. 2005 2005;3:136-47.
29. Barash PG, Cuello-Garcia C, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. *Clinical Anesthesia*. 6 ed. Barash PG, editor: Lippincott Williams, Wilkins. 924-7 p.
30. Adam JM, Bennett DJ, Bom A. Cyclodextrin-Derived Host Molecules as Reversal Agents for the Neuromuscular Blocker Rocuronium Bromide: Synthesis and Structure–Activity Relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002 2002;45:1806- 16.
31. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2002 Jan 18;41(2):266-70. PubMed PMID: 12491405. Epub 2002/12/20.
32. Stair C, Fernandez-Bustamante A. Sugammadex, the first selective relaxant binding agent for neuromuscular block reversal. *Drugs Today (Barc)*. 2012 Jun;48(6):405-13. PubMed PMID: 22745926. Epub 2012/06/30.
33. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth*. 2008 Oct;101(4):492-7. PubMed PMID: 18653492. Epub 2008/07/26.
34. Gijenbergh F, Ramael S, Houwing N, Lersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*. 2005;103:695- 703.
35. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*. 2008 Nov;109(5):816-24. PubMed PMID: 18946293. Epub 2008/10/24.

36. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Oct;27(10):874-81. PubMed PMID: 20683334. Epub 2010/08/05.
37. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. 2006 Apr;104(4):667-74. PubMed PMID: 16571960. Epub 2006/03/31.
38. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014 Nov;69(11):1251-7. PubMed PMID: 24848211. Epub 2014/05/23.
39. Meretoja OA. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Paediatr Anaesth*. 2010 Jul;20(7):591-604. PubMed PMID: 20642658. Epub 2010/07/21.
40. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JH, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology*. 2009 Feb;110(2):284-94. PubMed PMID: 19194156. Epub 2009/02/06.
41. Nishan G, Standaert, Frank G. The Infant and the Myoneural Junction. *Anesthesia& Analgesia*. 1986;65(11):1208-17.
42. Düger C, Şahin M, İsbir AC, Gürsoy S, Kaygusuz K. Reversal effect of sugammadex in isoflurane, sevoflurane and deflurane induced anesthesia: a randomized-controlled clinical study. *Basic and Clinical Science*. 2013;2:57-64.
43. Türeci E. Nöromuskuler Blokörler. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları; 2007. 169- 79 p.
44. Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2000 Jan;84(1):43-7. PubMed PMID: 10740546. Epub 2000/03/31.
45. Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC. Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. *Anesth Analg*. 1998 Oct;87(4):936-40. PubMed PMID: 9768798. Epub 1998/10/13.
46. Kumar N, Mirakhur RK, Symington MJ, McCarthy GJ. Potency and time course of action of rocuronium during desflurane and isoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1996 Oct;77(4):488-91. PubMed PMID: 8942333. Epub 1996/10/01.

47. Goudsouzian N, Martyn JA. Potentiation of Mivacurium by Rocuronium Is Age- and Time-Dependent: A Study in Children, Adolescents, and Young and Elderly Adults. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;37(7):649-55. Epub 08 March 2013.
48. Colak A, Yilmaz E, Kiray BK. Sugammadex-Induced Hypersensitivity Reaction in a Pediatric Patient. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2018 Feb;46(1):66-8. PubMed PMID: 30140504. Pubmed Central PMCID: PMC5858893. Epub 2018/08/25.
49. Asahi Y, Omichi S, Adachi S, Kagamiuchi H, Kotani J. Hypersensitivity reaction probably induced by sugammadex. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2012 Dec;50(4):183-4. PubMed PMID: 23385042. Epub 2013/02/07.
50. Takazawa T, Tomita Y, Yoshida N, Tomioka A, Horiuchi T, Nagata C, et al. Three suspected cases of sugammadex-induced anaphylactic shock. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:92. PubMed PMID: 25349529. Pubmed Central PMCID: PMC4209027. Epub 2014/10/29.
51. Komasa N, Nishihara I, Minami T. Relationship between timing of sugammadex administration and development of laryngospasm during recovery from anaesthesia when using supraglottic devices: A randomised clinical study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Sep;33(9):691-2. PubMed PMID: 27007330. Epub 2016/03/24.
52. Won YJ, Lim BG, Lee DK, Kim H, Kong MH, Lee IO. Sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(34):e4678. PubMed PMID: 27559972. Pubmed Central PMCID: PMC5400339. Epub 2016/08/26.
53. Bilgi M, Demirhan A, Akkaya A, Tekelioğlu UY, Kocoğlu H. Sugammadex Associated Persistent Bradycardia. *Int J Med Sci Public Health*. 2014;3(3):372-4. Pubmed Central PMCID: PMC4862615.
54. (FAERS) Faers. 2017 [cited 2018]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm135151.htm>.
55. Cammu G, De Kam PJ, Demeyer I, Decoopman M, Peeters PA, Smeets JM, et al. Safety and tolerability of single intravenous doses of sugammadex administered simultaneously with rocuronium or vecuronium in healthy volunteers. *Br J Anaesth*. 2008 Mar;100(3):373-9. PubMed PMID: 18238834. Epub 2008/02/02.
56. Osaka Y, Shimada N, Satou M, Masuda T, Ando T, Kozono Y, et al. A case of atrioventricular block (Wenckebach type) induced by sugammadex. *J Anesth*. 2012 Aug;26(4):627-8. PubMed PMID: 22526433. Epub 2012/04/25.
57. Sharp&Dohne M. Sugammadex injection. Anesthetic and analgesic drug products advisory committee (AC) meeting November 6, 2015 sugammadex AC briefing document.

2015 [cited 2018]. Available from:

https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/bridion/bridion_pi.pdf.

58. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 14;8:CD012763. PubMed PMID: 28806470. Epub 2017/08/15.

