

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İNTRAOPERATİF ROKURONYUM İLE OLUŞTURULMUŞ  
NÖROMUSKÜLER BLOĞUN SUGAMMADEKS İLE GERİ  
DÖNDÜRÜLMESİNİN MODİFİYE ALDRETE VE OAA/S  
SKORLAMASI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Buket OĞUZ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Dilek YÖRÜKOĞLU**

**ANKARA**

**2015**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İNTRAOPERATİF ROKURONYUM İLE OLUŞTURULMUŞ  
NÖROMUSKÜLER BLOĞUN SUGAMMADEKS İLE GERİ  
DÖNDÜRÜLMESİNİN MODİFİYE ALDRETE VE OAA/S  
SKORLAMASI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Buket OĞUZ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Dilek YÖRÜKOĞLU**

**ANKARA**

**2015**

**Etik Kurul Uygunluk Onayı**

**Tarih: 24.03.2014 Karar No: 05-212-14**

## KABUL VE ONAY

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN                     |   |
|--|---|
| Adı, Soyadı                                  | : Dr.Buket OĞUZ                               |
| Anabilim/Bilim Dalı                          | : Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı |
| Tez Danışmanı                                | :Prof.Dr.Dilek YÖRÜKOĞLU                      |
| Sınav tarihi:<br>..10... / ..11... / 2015... |   |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER   |  |
|---|--|
| Tezin Başlığı: "İntraoperatif Rokuronyum ile Oluşturulmuş Nöromusküler Bloğun Sugammadeks ile Geri Döndürülmesinin Modifiye Aldrete ve OAA/S Skorlaması Üzerine Etkileri" |  |
| Tezin Niteliği:   | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu:  | <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3              |

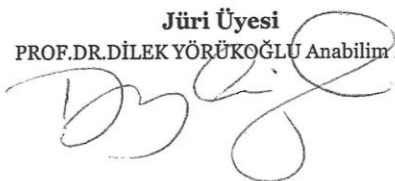
| III. KARAR  |  |
|---|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne  |  |
| <input type="checkbox"/> Reddine  |  |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. |  |

| IV. AÇIKLAMALAR   |  |
|---|--|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız |  |

**Jüri Başkanı**  
PROF.DR.SACİDE DEMİRALP Anabilim Dalı



**Jüri Üyesi**  
PROF.DR.DİLEK YÖRÜKOĞLU Anabilim Dalı



**Jüri Üyesi**  
PROF.DR.ÖMER KURTİPEK(Gazi Üniv.Tıp  
Fak.Anest.ve Rea.Anabilim Dalı)



## ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü'nde aldığımız pratik, teorik ve etik eğitimler yanında tıpta alınması gerek en büyük dersin “vicdanlı doktor olabilmek” olduğunu öğreten Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof Dr Sacide Demiralp olmak üzere tüm hocalarıma;

Tez yapım süresince bilgi ve desteğini benden esirgemeyen Sayın Prof Dr Dilek Yörükoğlu'na teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürem boyunca hem akademik anlamda hem de sosyal olarak motivasyonunu eksik etmeyen Uzm Dr Çiğdem Yıldırım Güçlü başta olmak üzere tüm uzmanlarıma;

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın çatısı altında tanıştığım; ekip ruhu, dostluk, yoldaşlık gibi kavramları öğreten başta Dr Emel Uyar olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatı keşfetmem için beni yüreklendiren, her zaman arkamda olduklarını bildiğim annem ve babama; hayattaki en büyük şansım, yol arkadaşım Ahmet Burak Oğuz'a ve her yeni güne gülen gözlerle başlamamı sağlayan oğlum Ahmet Onat Oğuz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr Buket Oğuz

# İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| KABUL VE ONAY .....  | i    |
| ÖNSÖZ .....  | ii   |
| İÇİNDEKİLER .....  | iii  |
| KISALTMALAR DİZİNİ.....  | vi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....   | vii  |
| TABLolar DİZİNİ .....  | viii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....   | 3    |
| 2.1. Nöromusküler Kavşak .....   | 3    |
| 2.1.1. Nöromusküler İletinin Fizyolojisi .....                         | 3    |
| 2.2. Nöromusküler Blok .....   | 6    |
| 2.2.1. Depolarizan Nöromusküler Blok.....                              | 6    |
| 2.2.2. Non-depolarizan Nöromusküler Blok .....                         | 7    |
| 2.2.3. Faz II Blok.....  | 8    |
| 2.2.4. Desensitizasyon Bloğu .....                                     | 8    |
| 2.2.5. Kanal Blokajı.....  | 9    |
| 2.2.6. Karışık Blok .....  | 9    |
| 2.2.7. Antikolinesteraz Blok.....                                      | 9    |
| 2.2.8. Non-asetilkolin Blok .....                                      | 10   |
| 2.3. Nöromusküler Bloğun Antagonize Edilmesi .....                     | 10   |
| 2.4. Nöromusküler Bloğun Geri Döndürülmesini Etkileyen Faktörler ..... | 10   |
| 2.4.1. Blok Derinliği.....   | 10   |
| 2.4.2. Kas Gevşetici İlacın Özellikleri .....                          | 11   |
| 2.4.3. Hastanın Özellikleri.....                                       | 11   |
| 2.2.4. Uygulanan Anestezik Ajanlar .....                               | 13   |
| 2.4.5. Diğer Sistemik Hastalıklar .....                                | 13   |
| 2.5. Nöromusküler Monitorizasyon.....                                  | 13   |
| 2.5.1. Uyarılmış Kas Yanıtlarının Değerlendirilmesi.....               | 15   |
| 2.5.1.1. Gözlem ve Dokunma .....                                       | 15   |
| 2.5.1.2. Mekanomiyografi (MMG).....                                    | 15   |

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 2.5.1.3. | Elektromiyografi (EMG) .....                                     | 16 |
| 2.5.1.4. | Akseleromiyografi (AMG) .....                                    | 16 |
| 2.5.2.   | Periferik Sinir Stimülasyonunun İlkeleri.....                    | 17 |
| 2.5.3.   | Uyarı şekilleri .....  | 19 |
| 2.5.3.1. | Single-twitch (tekli seğirme) .....                              | 19 |
| 2.5.3.2. | Train-of-four (TOF, Dörtlü uyarı dizisi) .....                   | 21 |
| 2.5.3.3. | Tetanik Uyarı .....  | 22 |
| 2.5.3.4. | Post-tetanik Sayım (Post-tetanic count, PTC) .....               | 24 |
| 2.5.3.5. | Çift Patlamalı Uyarı (Double burst stimulation- DBS) ..          | 25 |
| 2.5.4.   | Nöromusküler Blok Periyodları .....                              | 26 |
| 2.5.4.1. | Nöromusküler Bloğun Başlangıç Zamanının<br>Monitorizasyonu ..... | 26 |
| 2.5.4.2. | Derin Nöromusküler Blok Monitorizasyonu .....                    | 27 |
| 2.5.4.3. | Orta Dereceli Cerrahi Blok Monitorizasyonu.....                  | 27 |
| 2.5.4.4. | Derlenme Periyodu Monitorizasyonu.....                           | 27 |
| 2.6.     | Rokuronyum Bromür .....  | 27 |
| 2.6.1.   | Kimyasal Yapısı .....  | 28 |
| 2.6.2.   | Farmakokinetik Özellikler.....                                   | 29 |
| 2.6.2.1. | Eliminasyon ve Birikim.....                                      | 29 |
| 2.6.2.2. | Anestezi Yönteminin Etkileri .....                               | 30 |
| 2.6.2.3. | Yaşın Etkileri .....   | 30 |
| 2.6.3.   | Farmakodinamik Özellikler.....                                   | 30 |
| 2.6.3.1. | Etki Mekanizması .....   | 30 |
| 2.6.3.2. | Güç ve Etkileşim.....  | 31 |
| 2.6.3.3. | Kardiyovasküler Etkiler.....                                     | 32 |
| 2.7.     | Sugammadex.....  | 32 |
| 2.7.1.   | Farmakodinamik Özellikler.....                                   | 33 |
| 2.7.1.1. | Etki Mekanizması .....   | 33 |
| 2.7.1.2. | Nöromusküler Etkiyi Geri Çevirme.....                            | 35 |
| 2.7.1.3. | Farmakodinamik İlaç Reaksiyonları.....                           | 35 |
| 2.7.2.   | Farmakokinetik Özellikler.....                                   | 36 |
| 2.7.2.1. | Özel Hasta Popülasyonunda Kullanımı .....                        | 37 |
| 2.7.3.   | Terapötik Etkisi .....   | 38 |
| 2.7.3.1. | Erişkin Hastalarda.....  | 38 |

|  |    |
|--|----|
| 2.7.3.2. Özel Hasta Popülasyonu .....                                    | 38 |
| 2.7.4. Doz ve Uygulama .....   | 39 |
| 2.8. Modifiye Aldrete Skorlaması .....                                   | 39 |
| 2.9. Uyanıklık ve Sedasyon Gözlemci Değerlendirmesi Ölçeği (OAA/S) ..... | 41 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....   | 42 |
| 3.1. İstatistiksel Analiz .....  | 45 |
| 4. BULGULAR .....  | 46 |
| 4.1. Demografik Veriler .....  | 46 |
| 4.2. Ölçüm Sonuçları .....   | 47 |
| 5. TARTIŞMA .....  | 52 |
| 6. SONUÇ .....   | 57 |
| ÖZET .....   | 59 |
| SUMMARY .....  | 61 |



## KISALTMALAR DİZİNİ

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Ach</b>             | : Asetilkolin   |
| <b>AchR</b>            | : Asetilkolin reseptörü                                 |
| <b>AMG</b>             | : Akseleromiyografi                                     |
| <b>ASA</b>             | : Amerikan Anestezistler Derneği                        |
| <b>Ca</b>              | : Kalsiyum  |
| <b>CLcr</b>            | : Kreatin klirensi                                      |
| <b>DBS</b>             | : Double Burst Stimulatin (Çift Patlamalı Uyarı)        |
| <b>EMG</b>             | : Elektromiyografi                                      |
| <b>Hz</b>              | : Hertz   |
| <b>i.v</b>             | : İntravenöz  |
| <b>K</b>               | : Potasyum  |
| <b>MAS</b>             | : Modifiye Aldrete Skoru                                |
| <b>MMG</b>             | : Mekanomiyografi                                       |
| <b>mmHg</b>            | : Milimetre civa  |
| <b>Na</b>              | : Sodyum  |
| <b>OAA/S</b>           | : Uyanıklık ve Sedasyon Gözlemci Değerlendirmesi Ölçeği |
| <b>O<sub>2</sub></b>   | : Oksijen   |
| <b>PTC</b>             | : Posttetanik sayım                                     |
| <b>SpO<sub>2</sub></b> | : Periferik oksijen saturasyonu                         |
| <b>TOF</b>             | : Train of four (Dörtlü Uyarıya Yanıt Oranı)            |
| <b>T<sub>1</sub></b>   | : Tekli Uyarın Yüksekliği                               |
| <b>Tc</b>              | : Relaksasyon öncesi alınan kontrol yanıt yüksekliği    |
| <b>VKİ</b>             | : Vücut kitle indeksi                                   |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Şekil 2.1:  | Nöromüsküler kavşak şematik çizimi.....   | 3  |
| Şekil 2.2:  | Nikotinic kolinerjik reseptör şematik çizimi .....                              | 5  |
| Şekil 2.3:  | Ulnar sinir monitorizasyonu .....   | 19 |
| Şekil 2.4:  | Tekli seğirme uyarısı ve kas yanıtları .....                                    | 20 |
| Şekil 2.5:  | TOF stimülasyonu ve uyarılmış kas yanıtları .....                               | 22 |
| Şekil 2.6:  | Tetanik sinir stimülasyonu ve uyarılmış kas yanıtları .....                     | 23 |
| Şekil 2.7:  | Post-tetanik sinir stimülasyonuna kas yanıtı.....                               | 25 |
| Şekil 2.8:  | Çift patlamalı uyarıya kas yanıtı .....   | 26 |
| Şekil 2.9:  | Rokuronyum bromürün kimyasal yapısı.....  | 28 |
| Şekil 2.10: | Sugammadeksin kimyasal yapısı .....   | 33 |
| Şekil 2.11: | Rokuronyum ve Sugammadeksin radyograf kristal yapısı .....                      | 34 |
| Şekil 2.12: | Rokuronyum molekülünün, sugammadeks molekülü tarafından<br>enkapsülasyonu ..... | 34 |
| Şekil 3.1:  | TOF akselomyograf aparatı .....   | 43 |
| Şekil 3.2:  | TOF monitörizasyonu .....   | 44 |

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 2.1:</b> Tavsiye edilen sugammadeks dozları .....  | 35 |
| <b>Tablo 2.2:</b> Modifiye Aldrete Skorlaması.....  | 40 |
| <b>Tablo 2.3:</b> OAA/S Skorlaması .....  | 41 |
| <b>Tablo 3.1:</b> Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri .....   | 42 |
| <b>Tablo 3.2:</b> Çalışmadan Dışlama Kriterleri .....   | 42 |
| <b>Tablo 4.1:</b> Hastaların demografik verileri .....  | 46 |
| <b>Tablo 4.2:</b> Operasyon süresi, rokuronyum ve remifentanil ek doz ihtiyacı,<br>TOFc0 ve TOFc2 olma sürelerinin incelenmesi..... | 48 |
| <b>Tablo 4.3:</b> Ekstübasyondan sonraki 30. dakikada Modifiye Aldrete<br>Skorlaması değerlerinin incelenmesi .....                 | 49 |
| <b>Tablo 4.4:</b> Modifiye Aldrete Skoru Üzerine Olumlu Etkisi Olan<br>Parametreler .....   | 49 |
| <b>Tablo 4.5:</b> OAA/S Üzerine Olumlu Etkisi Olan Parametreler .....   | 51 |

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi uygulanacak hastaların büyük bir kısmı genel anestezi gerektirmektedir ve sıklıkla bu hastalarda nöromüsküler blokerler kullanılmaktadır ek olarak anestezi madde ve analjezik madde ile dengeli bir anestezi sağlanmaktadır (1). Genel anestezi uygulamalarında; havayolu entübasyonunu kolaylaştırmak, mekanik ventilasyonu sürdürmek ve cerrahi operasyon koşullarını uygun hale getirmek için nöromüsküler bloker ajanlar günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (2,3). Rokuronyum, non depolarizan bir kas gevşetici olarak, asetilkolin benzeri kuarterner amonyum bileşiğidir. Rokuronyumun oluşturduğu bloğun tersine dönmesi redistribüsyona, kademeli metabolizmaya ve vücuttan kas gevşeticinin atılmasına (spontan geri dönüş) ya da asetilkolinesteraz enziminin aktivesini inhibe eden özel tersine çevirici ajanların (kolinesteraz inhibitörleri) uygulanmasına bağlıdır (4).

Yeni bir bileşik olan sugammadeks, rokuronyum gibi steroid yapılı non depolarizan nöromüsküler ajanları selektif olarak bağlayan,  $\gamma$ -siklodekstrin yapısında bir ajandır (5). Plazmada bir sugammadeks molekülü hedef ajanı rokuronyum veya vekuronyum molekülünü mekanik olarak bağlar ve bu ajanların plazma konsantrasyonlarında düşüşe sebep olur. Sugammadeks-rokuronyum kompleksi sinir kas kavşağı üzerinde etkisizdir ve böbreklerden 24 saat içinde atılır (6). Sonuçta sugammadeks, rokuronyum ile indüklenmiş derin nöromusküler blokajı güvenli ve hızlı bir şekilde geri döndürmektedir (7).

Hastaların postanestezi bakım ünitelerinde derlenme durumlarını değerlendirmek için birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Modifiye Aldrete Skorlaması postanestezik derlenmenin değerlendirilmesinde hastaların postanestezi bakım ünitesinden güvenle çıkarılabilmesi için kullanılan bir skorlama sistemidir (8,9). Bu skorlama sisteminde maksimum 10 skorunu verecek şekilde her biri için 0, 1 veya 2 puan verilen, kas aktivitesi, solunum, kan basıncı, bilinç ve oksijen saturasyonu incelenmektedir. Modifiye Aldrete Skoru 9 ve üzeri değerler, hastaların postanestezi bakım ünitesinden servise geçiş için derlenmelerinin yeterli olduğunu göstermektedir (10-11).

OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation) skoru ise, hastanın uyanıklık seviyesini ölçmek için oluşturulmuştur. Hastanın tepkisini 0-5 arasında puanlamaya dayanan bir değerlendirmedir. 5-4-3 puan alan hastalar tepki verir olarak kabul edilirken 0-1 puan alan hastalar yanıtız olarak değerlendirilir.2 ve 3 puan arasında kalan hastalar ise bilinç kaybı olarak değerlendirilir (12).

Bu çalışmada sugammadexin, uyanma derlenme skorlarının üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın hipotezi; rokuronyum bloğunun geri döndürülmesi için sugammadex kullanıldığında. sugammadex uyanma derlenme süresini kısalttığı için, sugammadex kullanılan hastalarda sugammadex kullanılmayanlara oranla Modifiye Aldrete ve OAA/S skorlaması sonuçlarının daha yüksek puanda olacağıdır.

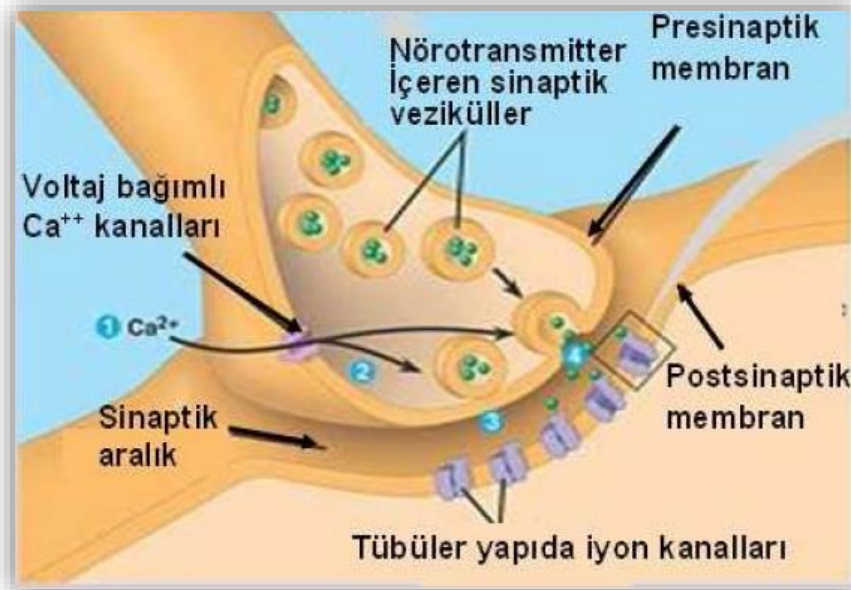
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Nöromüsküler Kavşak

#### 2.1.1. Nöromüsküler İletinin Fiziyojisi

Nöromüsküler kavşak, bir motor nöron, bir kas hücresinin motor son plağı ve aradaki sinaptik yarıktan oluşur. Sinir tarafında ve kas tarafında kimyasal mesajların gönderilmesi ve alımı için özelleşmiştir (Şekil 2.1) (13).

Çizgili kaslar hızlı iletimli  $\alpha$  motor nöronlar ile innerve olmaktadır. Bir akson belli bir kasın fonksiyonuna bağlı olarak 3-2000 kas fibrilini innerve edebilir (14,15). Her bir motor nöron, spinal kordun ventral boynuzundan veya medullasından köken alır ve kesintiye uğramadan, nöromüsküler kavşağa ulaşır. Motor nöronlar büyük ve myelinli aksonlu yapıya sahiptirler. Kas yapısına ulaştığı zaman bir çok dala ayrılır ve bu dalların her biri birer kas hücresini uyarır. Bir tane motor nörondan uyarı alan kas hücrelerinin tamamına 'motor ünite' adı verilir (16). Akson kas lifine ulaştığında kas yüzeyine karşılık gelen terminal dallar myelinini kaybeder ama Schwann hücresi ile sarılıdır (17).



Şekil 2.1: Nöromüsküler kavşak şematik çizimi

Sinir-kas kavşağı, plak şeklinde yassılaştırmış olan sinir sonu (presinaptik) ve kavşak sonu (postsinaptik) olmak üzere iki membran ve aralarında asetilkolinin serbestleştiği, içi ekstraselüler sıvı ile dolu olan 20-30 nm'lik bir sinaps (kavşak) aralığından oluşur (18,19). Aslında presinaptik membran sinir lifi membranı, postsinaptik membran ise kas lifi membranıdır. Kas lifi membranı sinaptik kıvrımları oluşturur (14). Sinaptik yarık, ekstraselüler sıvıya diffüze olan, bazal lamina denilen, ince süngerimsi retiküler lif tabakası ile kaplıdır ve bu kavşak aralığında kolinesteraz enzimi bulunur (20). Nöron ve kas hücresi arasında bazal lamina adı verilen proteinler sayesinde zayıf bir bağlantı vardır ve bu bağlantı sayesinde sinaptik aralık stabil tutulur (16).

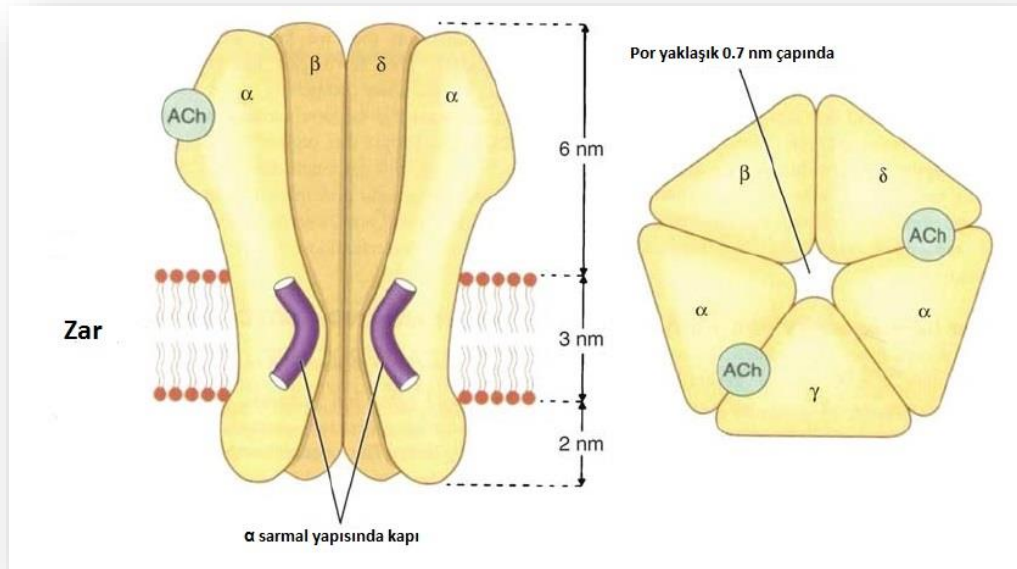
Kas lifi yüzeyi, sinaptik aralığın yaptığı derin yarıklar yüzünden oldukça kıvrımlıdır ve bu sayede motor son plağın yüzeyi oldukça büyüktür. Motor son plağın kıvrımlarında asetilkolin reseptörleri (AchR) bulunur. Her bir kıvrımda yaklaşık beş milyon tane AchR mevcuttur (16). AchRleri bu kıvrımların derin kısımlarında seyrekler. Yarıkların derin kısımlarında sodyum (Na) kanalları daha çoktur. Hızlı kasılan kaslardaki sinir sonlanmaları, yavaş kasılanlardakine göre daha yoğun ve karmaşıktır. Kas yüzeyindeki sinir sonlanmalarındaki bu fark, hızlı kasılan ve yavaş kasılan kas liflerinin, kas gevşeticilere yanıtındaki farklılığı açıklamada rol oynayabilir (16).

Perijunksiyonel alan, kavşak alanının hemen etrafında yer alır ve nöromusküler bileşkenin işlevinde kritik bir rol oynar. Perijunksiyonel alan, yüksek oranda sodyum kanalları, daha düşük oranda asetilkolin (Ach) kanalları içeren reseptör topluluğu barındırır. Perijunksiyonel alan, sinir sonlanmasına yeterince yakındır ve sinirden salınan transmitterlerden etkilenir (16).

Motor sinirin aksonu, elektriksel sinyali spinal korddan kaslara taşır ve elektrik sinyalini kimyasal sinyale dönüştürecek tüm gereksinimleri bulundurur. Ach ve diğer trofik faktörlerin sentezi, depolanması, ve salınımı için ihtiyaç duyulan tüm iyon kanalları, enzimler, makromoleküller, membran içerikleri ve diğer proteinler hücrenin gövdesinde üretilir ve akson vasıtasıyla taşınır. Basit moleküller olan kolin ve asetat, sinir sonlanmasının etrafındaki ekstraselüler sıvıdan özel bir sistem yoluyla toplanır ve kolin asetil transferaz ile asetil kolin sentez edilir (16).

Bir sinirin aksiyon potansiyeli o sinir ucunu depolarize ettiğinde, kalsiyum (Ca) iyonları sitoplazmaya geçerek depo veziküllerin terminal membrana yapışmasına ve içlerindeki asetilkolinin salgılanmasına yol açarlar. Asetilkolin molekülleri motor son plak üzerinde bulunan nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanmak üzere sinaptik yarıktan diffüze olur (20).

Sinir kas kavşağındaki her Ach reseptörü iki  $\alpha$  alt birimi ve birer tane  $\beta$ ,  $\delta$  ve  $\epsilon$  alt birimi olmak üzere beş protein alt biriminden oluşmaktadır. Sadece birbirinin aynı olan  $\alpha$  alt birimleri Ach moleküllerini bağlayabilir (16,18,20). Asetilkolinin iki  $\alpha$  alt ünitesine bağlanması sonrası reseptör uzaysal bir değişiklik geçirerek merkezdeki iyon kanalının 1 milisaniye kadar açılmasına izin verir (Şekil 2.2) (21). Katyonlar açık Ach reseptör kanalından geçerek ( $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$  içeri;  $\text{K}^+$  dışarı) bir son plak potansiyeli oluşturur. Yeteri kadar reseptör Ach tarafından işgal edildiği zaman, son plak potansiyeli kavşak çevresindeki membranı depolarize edebilecek kadar güçlü olur. Kas membranının bu bölgesindeki sodyum kanalları, kendilerine karşı bir eşik voltaj gelişmesi halinde açılır. Oluşan aksiyon potansiyeli kas membranı ve T tübül sistemi boyunca yayılır, sodyum kanallarını açar ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salgılatır. Hücre içi kalsiyum, kontraktil proteinler olan aktin ve myozinin etkileşmesini sağlar ve bunun sonucunda da kas kontraksiyonu oluşur (4).



Şekil 2.2: Nikotinik kolinerjik reseptör şematik çizimi



Asetilkolin motor sinir içinde, iletken doku ve kavşaklarda yüksek yoğunlukta bulunan kolin-o-asetil transferaz enzimi tarafından asetil ko-enzim A aracılığı ile kolinin asetilasyonu sonucu meydana gelir (22). Asetilkolin, substrata özgü bir enzim olan asetilkolinesteraz tarafından hızla asetat ve koline hidrolize edilir. Bu enzim motor son plak membranı içinde, Ach reseptörlerinin hemen yanında gömülüdür. Aksiyon potansiyeli üretimi kesildiğinde, kas membranındaki sodyum kanalları kapanır. Sarkoplazmik retikulumda yeniden kalsiyum birikir ve kas hücresi gevşer (4).

Günümüzde, nöromusküler kavşaktan asetilkolin serbestleşmesinin, asetilkolinin postsinaptik membrandaki reseptörlerin yanı sıra sinir ucundaki presinaptik nikotinic reseptörleri de active ettiği bir pozitif feed-back mekanizmasına göre işlediği düşünülmektedir (4,16).

Motor sinir ucunda yer alan kavşak öncesi nikotinic reseptörlerin iki ana fonksiyonu, transmitter salınımı ve transmitterin yeniden sentezinin regülasyonudur. Bu reseptörlerin sinaptik aralıktaki transmitter algılayarak, pozitif feed-back sistemi ile daha fazla transmitter salınımına neden olduğu düşünülmektedir. Motor sinirin kolini geri alarak asetilkolin sentezlenmesi, asetilkolinin veziküllerde depolanması ve sinir aksiyon potansiyeli ile dış ortama salınması işlemlerinin tümüne “mobilizasyon” adı verilir. Nikotinic reseptörlerin, transmitterin yeniden sentezindeki rolü net değil ise de, mobilizasyon aşamalarından herhangi birinde etkili olabilecekleri düşünülmektedir (16).

## **2.2. Nöromusküler Blok**

### **2.2.1. Depolarizan Nöromusküler Blok**

Depolarizan kas gevşeticilerin, moleküler düzeyde asetilkolinin etkisini taklit etmesi ile oluşan bir nöromusküler blok tipidir. Agonist etkili bu ilaçlar, asetilkolinin bağlandığı reseptörlerle reaksiyona girerek kalıcı motor son plak depolarizasyonuna neden olurlar. Depolarizan blok öncesi, kas lifinde bir seri aksiyon potansiyeli ve fasikülasyonlar görülür. Depolarizan kas gevşeticiler son plak yakınındaki sodyum kanalları ile etkileşerek bu kanalları inaktive eder ve blok süresince sodyum kanallarının açık kalmasına neden olurlar. Böylece başlangıçtaki kontraksiyonu takiben relaksasyon meydana gelir (23).

Depolarizan blok, antikolinesterazlarla geriye döndürülemez, bu ilaçlar bloğun daha da derinleşmesine neden olur. Depolarizan blokta dörtlü uyarılara alınan yanıtlar söner, ancak uyarı yükseklikleri eşittir. Tekli uyarıya alınan yanıtta ise depresyon görülür. Tetanik uyarıya alınan yanıtta sönme görülmez. Blok etkisi geçtikten sonraki seğirme yanıtının yüksekliği, kontrol yanıtının yüksekliğinden daha fazladır. Uzun süreli uygulamalarda, aynı etkiyi sağlamak için giderek artan dozlarda kas gevşetici ilaç verilmesi gerekmektedir. Buna “taşiflaksi” denmektedir. Depolarizan nöromusküler kas gevşeticiler ile indüklenen nöromusküler blok için kolinoseptörlerin yaklaşık olarak %15-20 oranında tutulumunun gerektiği bildirilmiştir (24).

Depolarizan blok, asetilkolin, inhalasyon anesteziği, hipotermi, solunumsal alkaloz ve magnezyum etkisi ile potansiyelize olur. Asidoz ve non-depolarizan kas gevşeticilerle ise antagonize olur. Depolarizan blok yapan ilaçlar süksinilkolin ve dekametonyum olmakla birlikte günümüzde sadece süksinilkolin kullanılmaktadır (25).

Depolarizan kas gevşeticiler, asetilkolin esteraz ile metabolize olmadıklarından, nöromusküler kavşaktan difüzyon yoluyla uzaklaşır ve psödokolinesteraz tarafından plazma ve karaciğerde hidrolize edilirler. Günümüzde depolarizan nöromusküler blok yapan en önemli ajan süksinilkolindir. Asetilkolin ile kompetitif olmadığından, kolinesteraz inhibitörleri ile de antagonize edilemezler (19).

### **2.2.2. Non-depolarizan Nöromusküler Blok**

Non-depolarizan kas gevşeticiler, asetilkolinin kompetitif antagonistleri gibi davranarak, kavşak öncesi ve kavşak sonrası reseptörlerin  $\alpha$  subünitlerine bağlanabilmek için asetilkolin molekülleri ile yarışır. Non-depolarizan kas gevşeticiler, reseptörlere yüksek afinite ile bağlanır ve asetilkolin tarafından reseptör aktivasyonunu önlerler. Sonuç olarak, sodyum kanallarının açılmasını ve motor son plak depolarizasyonunu engellerler. Böylece kas kasılması ortaya çıkmaz. Bloktan önce fasikülasyonlar ve seğirme yüksekliğinde artma görülmez. Tekli uyarıların yüksekliğinde ise azalma söz konusudur. Non-depolarizan kas gevşeticiler ile indüklenen nöromusküler blok için kolinoseptörlerin %70'in üzerinde tutulumu gerekmektedir (23).

Non-depolarizan kas gevşeticiler, asetilkolinesteraz veya psödokolinesteraz ile metabolize olmadıklarından, etkileri redistribüsyon, metabolizma, ekskresyon ve kolinesteraz inhibitörleri gibi spesifik ajanların kullanımı sonucunda geriye döndürülmektedir. Non-depolarizan nöromusküler bloğun antagonizmasında kullanılan kolinesteraz inhibitörü ilaçlar, sinaptik aralıktaki asetilkolin moleküllerinin sayısını arttırarak, asetilkolinin kompetitif özelliğini arttırmaktadır (26,27).

Non-depolarizan blok, volatil anestezipler,  $\beta$ -adrenerjik bloke edici ajanlar, kalsiyum kanal bloke edici ajanlar, magnezyum, aminoglikozid grubu antibiyotikler, asidoz ve hipotermi ile potansiyelize olur. Adrenalin, süksinilkolin ve asetilkolin etkisi ile non-depolarizan blok azalır (28).

### **2.2.3. Faz II Blok**

İlaçlara sürekli ve yüksek konsantrasyonda maruz kalan nöromusküler kavşaklarda, non-depolarizan blok özelliklerine sahip bir faz II blok gelişebilir. Ayrıca genetik yapısı anormal enzime sahip kişilerde de yüksek doz depolarizan kas gevşetici kullanılması durumunda bloğun karakteri değişerek faz II blok gelişimi söz konusu olabilir. Faz II blok gelişiminde, iyon kanallarının tekrarlayan açılmaları sonucunda oluşan iyon dengesizliğine bağlı olarak kas hücre membranında meydana gelen fonksiyon bozukluğu önemli bir faktördür (15,29).

### **2.2.4. Desensitizasyon Bloğu**

Çeşitli ilaçlar, sinir kas kavşağındaki reseptörlerin fonksiyonlarında değişiklik oluşturarak iletimi bozarlar. Bu etki, asetilkolin reseptörlerine bağlanarak değil, reseptör fonksiyonlarında değişiklik oluşturularak gerçekleşir. Örneğin reseptörlerin açılmasında ve kapanmasında yavaşlama veya her iki etkiyi birden oluşturabilirler. Kanalların iyon akımları ve son plak potansiyeli de bu değişikliklerden etkilenir. Örneğin, ketamin, prokain ve inhalasyon ajanları kanalların açılma ve kapanma özelliklerini değiştirirler. Böylece sinir kas kavşağında iletim yavaşlar veya hızlanır. Bu etkiler sinir kas kavşağında asetilkolinin artırılması ile antagonize edilemez (29).

Desensitizasyon bloğu etkisi reseptörlerde oluşur. Bazı reseptörlere agonistlerin bağlanmasına rağmen açılma gerçekleşmez. Günümüzde desensitizasyon

mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır ancak reseptör proteinindeki tirozinin fosforilasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Desensitize reseptör sayısında artış olması, nöromusküler iletimi azaltacaktır. Halotan, tiyopental, süksinilkolin, neostigmin, lidokain, prilokain, polimiksin B, verapamil gibi anestezide kullanılan pek çok ajan, reseptörlerde desensitizasyon oluşturabilir (30).

### **2.2.5. Kanal Blokajı**

İyon kanal blokajı, açık ve kapalı kanal blokajı olarak ikiye ayrılır. Açık kanal blokajında asetilkolin ile reaksiyon sonucunda açılan kanaldan içeriye ilaç molekülü girmekte, fizyolojik iyonların akımını azaltmak yolu ile motor son plağın depolarizasyonunu önleyerek nöromusküler iletiyi zayıflatmakta veya bloke etmektedir. Lokal anesteziklerin membran sodyum kanallarını bloke ettikleri, kalsiyum kanal blokerlerinin ise kalp ve kan damarlarındaki kalsiyum kanallarını bloke ettikleri bilinmektedir. Nöromusküler bloker ilaçlar, reseptörlere bağlanarak etki göstermelerine karşın, reseptör üzerinden etki göstermeyerek açık olan kanala da penetre olabilirler. Kanal blokajı asetilkolinin kompetitif bir antagonizması olmadığından, kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımı ile kanal bloke edici ilaçlar antagonize edilemez. Nöromusküler blokerlere ek olarak, neostigmin ve diğer kolinesteraz inhibitörü ilaçların da kanal blokeri olarak etki ettiklerine dair bir görüş mevcuttur. Kapalı kanal blokajına ait daha az bilgi mevcut ise de, bazı ilaçların kanal girişinde reaksiyona girerek kanaldan fizyolojik iyon akımını ve motor son plak depolarizasyonunu engelledikleri düşünülmektedir (19,29).

### **2.2.6. Karışık Blok**

Hastaya hem depolarizan hem de non-depolarizan kas gevşetici birlikte verildiğinde ortaya çıkar. Reseptörlerin bir kısmı depolarizan bir kısmı da non-depolarizan kas gevşeticinin etkisi altındadır. Blok süresi tam olarak bilinemez, genellikle non-depolarizan bloğun süresi kadardır (25).

### **2.2.7. Antikolinesteraz Blok**

Antikolinesteraz ilaçlar, asetilkolin birikimine neden olarak ve kendi depolarizan etkileri ile blok yapabilirler (25).

### **2.2.8. Non-asetilkolin Blok**

Asetilkolin yapımında, taşınmasında veya salınımında ortaya çıkan engellerden dolayı oluşan blok tipidir (25).

### **2.3. Nöromusküler Bloğun Antagonize Edilmesi**

Depolarizan kas gevşeticilerin etkisini ortadan kaldırmak için kullanılan antagonist ilaç yoktur. Taze kan verilerek ya da konsantre insan plazma kolinesterazı kullanılarak süksinilkolinin yıkımının hızlanması sağlanır ve etkisi ortadan kalkar. Ancak bunun gerçekleşmesi için de, süksinilkolinin plazmaya diffüze olması gerekmektedir. Plazma kolinesteraz enzimi, karaciğerde sentezlenir ve plazma, karaciğer, beyin, pankreas ve böbrekte bulunur. Atipik enzim varlığı, enzim eksikliği ve enzim fazlalığı gibi nedenlerden dolayı her insanda aynı düzeyde bulunmaz (31).

Non-depolarizan bloğun sonlandırılmasında reseptör bağlanma yerinde yüksek asetilkolin konsantrasyonu oluşturulması gerekmektedir. Bunun için asetilkolini parçalayan enzim olan asetilkolinesterazın inhibe edilerek sinaps aralığında, asetilkolin birikimi sağlanmalıdır. Pratikte bunu sağlayan en yaygın uygulama, antikolinesteraz kullanımıdır. Bu ilaçların, asetilkolinesteraz inhibisyonu yanında, motor son plağın doğrudan uyarılması, asetilkolin salınımının artırılması ve kas gevşetici ajanın reseptörden uzaklaştırılması gibi etkileri de vardır. Antikolinesterazların hepsi yapısal olarak asetilkoline benzeyen bileşiklerdir. Kolinesteraz tarafından plazmada asetilkolinden daha yavaş olarak hidrolize edilirler. Bir kısmı ise böbrekten değişmeden atılır (27,32).

### **2.4. Nöromusküler Bloğun Geri Döndürülmesini Etkileyen Faktörler**

Sinir kas iletiminin geriye dönmesini etkileyen pek çok faktör vardır. Bunlardan en önemlileri;

#### **2.4.1 Blok Derinliği**

Sinir kas kavşağındaki kas gevşetici düzeyi çok yüksekse antikolinesteraz uygulamasının bir yararı olmadığı bilinmektedir. Yani antikolinesteraza geri döndürme işleminden önce, kas gevşetici uygulamasının üzerinden belirli bir süre

geçmiş olması gerekmektedir. Blok derinliği az ise, antikolinesteraz dozu arttırılarak bloğun geri döndürülmesi hızlandırılabilir. Antikolinesteraz ilaç verilmeden önce bloğun derinliği, sinir stimülatörü kullanılarak belirlenmelidir. Bloğun tam ve hızlı olarak geri döndürülebilmesi için, tekli uyaran yüksekliğinin (T<sub>1</sub>) kontrol değerininin %25'ine ulaşmış olması veya train-of four uyarısına en az 2 cevabın alınması gerekmektedir. Blok derinliğini belirlemek için sinir stimülatörü yoksa, son ilaç dozunun üzerinden yeterli süre geçmiş olmasına dikkat edilmelidir (25,31).

#### **2.4.2. Kas Gevşetici İlacın Özellikleri**

**Kas gevşeticinin etki süresi:** Non-depolarizan kas gevşeticiler etki sürelerine göre uzun etkili, orta etkili ve kısa etkili olmak üzere üç grup altında toplanır. Etki süresi daha uzun olan ajanlar daha geç yıkılır, daha çok rezidüel blok kalma ihtimali vardır. Bu rezidüel bloğu ortadan kaldırmak için daha çok antagonist ilaca ihtiyaç vardır (19,25).

**Kas gevşeticinin dozu:** Uygulanan kas gevşetici dozu ne kadar fazla ise geriye dönüş, ilacın etki süresi ile de paralel olarak o kadar zor olur. Bu nedenle en etkin minimal dozun kullanılması gereklidir (19,25).

**Rezidüel blok düzeyi:** Yeterli nöromusküler fonksiyonun geri gelmesi için, daha derin rezidüel blok daha uzun zaman ve daha fazla antagonist ilaç dozu gerektirir (19,25).

#### **2.4.3. Hastanın Özellikleri**

**Yaş:** Yenidoğanlar, nöromusküler bileşkenin inmatür olması nedeni ile non-depolarizan kas gevşeticilere daha duyarlıdırlar. Ekstrasellüler boşluğun daha fazla olması geniş bir dağılım sağladığı için dozun azaltılması duyarlılığı azaltmaz. Aynı zamanda plazma kolinesteraz aktivitesi çocuklarda erişkinlerden daha fazladır. Yaşlanma, nöromusküler blokajın farmakolojisi üzerine etki eden çok sayıda fizyolojik değişikliklere yol açar. Yaşlanma ile birlikte iskelet kas kütlesinde ve gücünde progresif bir azalma gözlenir, 80 yaş ile birlikte önceki kapasitenin %60-65'ine gerileme söz konusudur. Kas gücündeki bu değişiklikler miyozine karşı gelişen oksidatif hasara dayandırılmaktadır. Yaşlanmanın diğer fizyolojik değişiklikleri arasında yer alan artmış dağılım hacmi ve azalmış glomerüler

filtrasyon oranı tüm bu değişiklere katkıda bulunmaktadır. Genel olarak yaşlılarda, nöromusküler bloke edici ajanların etki başlangıç süreleri ve klinik etki süreleri uzamıştır (33).

**Asit-baz dengesi:** Metabolik ve respiratuar asidoz, non-depolarizan nöromusküler blokajı artırır. Respiratuar asidoz aynı zamanda blokajın antagonizmasını da zorlaştırır. Metabolik alkaloz ise d-tübakürarın ve pankuronyumun antagonizmasını zorlaştırır (19,25).

**Elektrolit dengesi:** Hipokalemi ve hipokalsemi, nondepolarizan bloğu artırır ve neostigminin etkisini azaltır. Travma, yanık gibi hiperkalemik durumlarda kas gevşeticiye cevap değişken olur. Dehidratasyon durumunda ise dağılım hacminin azalmasına bağlı olarak kas gevşeticinin aktivitesi artar (19,25).

**Kardiyovasküler sistem:** Kardiyak problemi olan hastaların kullandığı kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil, non-depolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize eder ve yeterli derecede geriye döndürme elde etmede güçlük oluşturur (19,25).

**Böbrek yetmezliği:** Uzun etkili non-depolarizan kas gevşeticilerin atılımı, böbrek fonksiyonlarında bozukluk olduğu durumlarda uzar. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda, etki süreleri uzamayacak kas gevşeticiler tercih edilmelidir (19,25).

**Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, metabolizması karaciğerde olmayan non-depolarizan kas gevşeticiler önerilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, dağılım hacimleri artan ve plazmadan atılımları yavaşlayan tüm ilaçlarda olduğu gibi kas gevşeticilerin dozunun ve nöromusküler bloğun geriye döndürülmesi için kullanılan antikolinesterazların dozunun azaltılması gerekmektedir (19,25).

**İlaçlar:** Antibiyotiklerden özellikle polipeptid ve piperasilin, gentamisin ve neomisin gibi aminoglikozid yapısında olanlar, motor sinirlerin ucundaki kalsiyum kanallarını bloke ederek asetilkolin salınımını inhibe ederler. Bu yolla kas gevşeticilerin blokajını potansiyelize ederler ve antagonizmayı yavaşlatırlar (19,25).

**Vücut ısı:** Derin hipotermi, non-depolarizan kas gevşeticilerin blokajını artırır ve antagonizmasını zorlaştırır (19,25).

#### **2.2.4. Uygulanan Anestezik Ajanlar**

Potent inhalasyon ajanları, non-depolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize ederler. Anestezi idamesinde nitrik oksit ve intravenöz anestezikler kullanıldığında, blokajın geri çevrilme süresindeki gecikme daha az, spontan derlenme daha hızlı olur (19,25).

#### **2.4.5. Diğer Sistemik Hastalıklar**

İnme, spinal kord hasarı ve primer motor nöron hastalıkları (amyotrofik lateral skleroz, myastenia gravis tipleri ve multipl skleroz) gibi hastalık durumlarında motor nöron aktivitesinde azalma görülebilir. Yukarıda sayılan sendromların hepsinde, kas atrofisi ve postsinaptik reseptörlerin proliferasyonu ile sonuçlanan motor nöron aktivitesinde azalma söz konusudur. Motor son-plağın non-depolarizan ajanlara karşı daha az sensitif durumda olmasına rağmen, motor ünitelerin kaybı belirgin sensitivite ile sonuçlanır. Nörolojik ya da kas hastalıklarının varlığı, kas gevşeticilere bireysel cevapları değiştirebilmektedir (33).

#### **2.5. Nöromusküler Monitorizasyon**

İnsanlarda nöromusküler fonksiyonunun monitorizasyonu için motor sinir stimülasyonunun ilk adımları 1941 yılında Harvey ve Masland'ın ulnar sinire supramaksimal elektriksel uyarı uygulayarak hipotenar kasların elektromyogramını elde etmeleri ile atılmıştır. Christie ve Churchill Davidson ise 1958 yılında, anestezi altındaki hastalarda nöromusküler fonksiyonun objektif olarak değerlendirilebilmesi amacı ile sinir stimülatörünün kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Uzun yıllar boyunca az sayıda anesteziyolog rutin olarak sinir stimülatörünü kullanmışlardır. Anestezi sırasında ve sonrasında nöromusküler bloğun derecesi genellikle klinik gözlemlerle değerlendirilmiştir. Son yıllarda kısa ve orta etkili kas gevşeticilerin kullanılmaya başlanması ve postoperatif rezidüel nöromusküler blokajın öneminin anlaşılması ile nöromusküler monitorizasyona ilgi artmıştır (23).



Uyanık hastalarda kas gücü volanter testlerle değerlendirilebilirken, anestezi sırasında olduğu gibi bilinçsiz hastalarda istemli yöntemlerin aksine, hastaların işbirliğini gerektirmeyen uyarılmış (evoked) yanıtların kullanımı uygundur. Bu yanıtların kullanımı, indüksiyonda iyi entübasyon koşullarının sağlanmasına olanak tanırken, cerrahi süresince kas gevşemesinin derecesi, ekstübasyon için optimal zamanlama ve anestezi sonunda nöromusküler blok derecesi hakkında bilgi verir (23,32).

### **a) Klinik Testler**

Anestezi sonrasında nöromusküler bloğun değerlendirilmesinde göz açma, dil çıkarma, öksürme, yutkunma, yumruk sıkma, başı beş saniye süre ile kaldırılabile gibi klinik testlerden yararlanılmaktadır. Bu testler premedikasyon ve genel anestezik ajanlar tarafından negatif yönde etkilenirler. Bunlara ilave olarak uyumakta olan ve bilinci tam olarak geriye dönmemiş hastalarda bu testler uygulanamamaktadır. Nöromusküler bloğun değerlendirilmesinde vital kapasite, maksimum inspiratuar basınç gibi pulmoner ventilasyon değerlerinden de yararlanılmakta ise de narkotik ve hipnotik ilaçlar, inhalasyon anestezikleri solunumu deprese edebileceğinden, solunum fonksiyon testlerinin bu amaçla kullanımı uygun değildir. Anestezi süresince kullanılan nöromusküler blokerlerin etkilerine bağlı olarak postoperatif dönemde görülen kas güçsüzlüğü olarak tanımlanan postoperatif rezidüel kürarizasyon, solunum kaslarının güçsüzlüğü ve üst hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak hipoventilasyona neden olabilir (34,35).

Kas güçsüzlüğüne bağlı olarak havayolunun korunması azalacağından, gastrointestinal içeriğin aspirasyonu da görülebilir. Hipoventilasyon ise hipoksemi ve hiperkarbi yolu ile dolaşım komplikasyonları ve sonuçta ölüme neden olabilir. Yoğun bakımda hasta monitorizasyon olanaklarının geçmişe oranla olumlu yönde ilerlemiş olduğu 1990'lı yıllarda bile, hastaların postoperatif rezidüel kürarizasyon nedeni ile öldükleri bilinmektedir (36).

### **b) Uyarılmış Kas Yanıtları**

Nöromusküler fonksiyonun monitorizasyonu için en güvenilir yöntem, ulaşılabilir bir periferik motor sinirin stimülasyonu ile, bu sinirin innerve ettiği kasta oluşan

yanıtların gözlenmesi ve ölçülmesidir. Yüzeysel lokalizasyonlu herhangi bir periferik motor sinir stimüle edilebilirse de, en sık tercih edilen sinirler ulnar, median, posterior tibial, peronealis communis ve fasiyal sinirlerdir. Nöromusküler monitorizasyonda, erişilebilirlik ve basitlik gibi pratik nedenlerle, ulnar sinir-adductor pollicis kombinasyonu en sık kullanılan yöntemdir. Buna ilave olarak, adductor pollicis kasının sadece dolaylı yoldan uyarılabilmesi nedeni ile bu kas, motor son plağın deprese edilmesinin ölçümünde iyi bir tercihtir (14,19,23).

### **2.5.1. Uyarılmış Kas Yanıtlarının Değerlendirilmesi**

Uyarılmış kas yanıtlarının değerlendirilmesinde gözlem ve dokunma yöntemleri ile mekanomiyografik, elektromiyografik ve akseleromiyografik yöntemler kullanılmaktadır (25).

#### **2.5.1.1. Gözlem ve Dokunma**

Sinir stimülasyonuna karşı oluşan yanıtların sayısının gözle veya hastanın el veya parmaklarına dokunularak değerlendirilmesidir. Ucuz ve basit olmakla birlikte, sinir kas bloğunun değerlendirilmesinde çok fazla hataya neden olmaktadır (25).

#### **2.5.1.2. Mekanomiyografi (MMG)**

Stimülasyon için alt ve üst ekstremitedeki pek çok sinirin seçilebildiği MMG yönteminde, test edilen kasın kontraksiyon gücü, “kuvvet-yer değiştirme transduseri” olarak adlandırılan ve kasın gücü ile yer değiştiren bir parça aracılığı ile elektrik sinyaline dönüştürülür ve bir yazıcı aracılığı ile kaydedilir. İzometrik kas kontraksiyonlarını sağlamak amacı ile, baş parmağa 200-300 gr’lık bir gerilimin uygulandığı bu yöntemde, transduser genellikle ulnar sinir-adductor pollicis üzerine yerleştirilmektedir (19).

MMG’nin dezavantajları, en az 10 dakika süre ile kalibre edilme zorunluluğu, ölçüm süresince elin sabit konumda tespit edilmesinin güçlüğü, hastanın en ufak hareketinden oluşan artefaktlardan etkilenmesi ve transduser gerektirmesidir. Buna rağmen, nöromusküler blokerlere ait farmakodinamik çalışmalar gibi araştırmalarda MMG kullanılmaktadır (37,38).

### **2.5.1.3. Elektromiyografi (EMG)**

Bir periferik sinir aracılığı ile uyarılan kasta meydana gelen karışık aksiyon potansiyelinin yüzey ve iğne elektrodları aracılığı ile bir monitörden izlenebilir ve yazdırılabilir hale getirilmesidir. Sıklıkla ulnar veya median sinirlerin stimülasyonu ile tenar ve hipotenar kaslarda oluşan birleşik aksiyon potansiyeli kaydedilir. Ölçüm düzeneği, test kasının önceden belli bir gerilim düzeyinde tutulmasını gerektiren MMG'ye göre daha basittir. MMG ile ulaşılamayan kaslarda da EMG kaydı yapılabilir (23).

EMG'nin dezavantajı ise, sonuçlarının her zaman güvenilir olmamasıdır. Elektrodların yanlış yerleştirilmesi sonucunda birleşik EMG sinyali yeterli algılanmayabilir, elektrodlara yakın yerleşimli kaslar yanlışlıkla ile doğrudan uyarılabilir ve sonuçlar ortamdaki diğer elektriksel aktivitelerden etkilenebilir (23).

Uyarılmış EMG ve MMG yanıtları arasında sıklıkla iyi bir korelasyon saptanmış olmasına rağmen, eş zamanlı ölçülen mekanomyografik ve elektromiyografik blok derinlikleri eş değer değildir. Non-depolarizan nöromusküler bloğun izlenmesinde, mekanomyografi daha duyarlıdır (37,39).

### **2.5.1.4. Akseleromiyografi (AMG)**

Viby-Mogensen ve arkadaşları, uyarılmış kas kontraksiyonlarının kaydedilmesinde kontraksiyon ivmesini temel alan akseleromiyografi yöntemini tanımlamışlardır. Sinirin uyarılmasından sonra kasta oluşan hareketin ivmelenmesini (akselerasyon) ölçen bir yöntemdir. Newton'un ikinci yasasına ( $\text{güç} = \text{kütle} \times \text{ivme}$ ) dayanan bu yöntemde, kasın kütlesi sabit olduğundan, ivmelenme doğrudan kasın kasılma gücünü gösterecektir. Yani hız ile kasın kasılma gücü doğru orantılıdır. Hareketin olduğu bölgenin distal kısmına yerleştirilen akselerasyon transduseri, ivmelenme ile orantılı elektrik sinyalleri oluşturur. Bu sinyallerin analizlerinden sonra stimulusa verilen yanıt sayısal olarak elde edilebilir (37,40).

Akseleromiyografinin, mekanomyografiye göre bazı avantajları mevcuttur. AMG yönteminde elin fiksasyonu daha kolaylıkla yapılabilir ve kasa ön gerilim uygulanması gerekmez. Bu yöntemde gereken tek şey baş parmağın serbestçe hareket edebilmesidir (38,41).

Non-depolarizan nöromusküler blok sırasında MMG ve AMG yöntemlerine ait ölçümler arasında iyi bir korelasyon saptanmış olmasına rağmen, AMG'ye ait kontrol TOF oranının MMG'ye ait kontrol TOF oranından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Elektromiyografi ile akseleromiyografi karşılaştırıldığında da benzer bir durum söz konusudur (23,40).

### **2.5.2. Periferik Sinir Stimülasyonunun İlkeleri**

Bilindiği üzere, akson ve akson tarafından innerve edilen kas lifleri motor üniteyi oluşturmaktadır. Aksonun depolarize olmasından sonra, innerve ettiği tüm kas lifleri, “ya hep ya hiç” kuralına uygun bir şekilde kasılır. Bir motor sinirin tüm aksonlarını depolarize eden ve böylece kasın maksimum kuvvetle kasılmasını yol açan akım, maksimal akım olarak tanımlanır. Nöromusküler fonksiyonun monitorizasyonunda, periferik motor sinirin supramaksimal elektrik uyarısına olan musküler cevabı değerlendirilir. Uygulanan elektrik uyarısı, maksimal yanıt için gerekenden %20-25 daha fazladır. Klinik uygulamada, uyarı 20 mA'den başlanarak kademeli olarak artırılır ve kasın maksimum yanıt verdiği uyarı şiddetine ulaşılır. Bunun %20-25 üzerindeki değer supramaksimal olarak kabul edilir. Akım şiddetinin maksimum uyarının üstüne çıkması, uzun süren cerrahi girişimler sırasında soğumaya bağlı olarak deri direncindeki artıştan sonra bile maksimum uyarının gerçekleşmesini güvenceye almaktadır (19,25).

Sinir uyarısı için, monofazik ve kare dalga şeklinde bir elektrik uyarısı gereklidir. Elektrik uyarısının optimum süresi 0,2-0,3 msn olmalıdır. Monofazik ve kare dalga şeklinde olmayan uzun süreli uyarılar, sinir aksiyon potansiyellerinin defalarca tekrarlanmasına veya doğrudan kas stimülasyonuna neden olabilirler (23,42).

Elektriksel uyarılar, stimülatörden sinire yüzey veya iğne elektrodları aracılığı ile iletilirler. İki temel yüzey elektrodu vardır: kauçuk elektrodlar ve tek kullanımlık önceden jellenmiş gümüş/gümüşklorür elektrodlar. Cilt uygun bir şekilde temizlendiği takdirde elektrodları kullanarak supramaksimal stimülasyona ulaşmada her hangi bir problem ile karşılaşılmaz. Elektrod ile cilt arasındaki yüzey temas alanının büyüklüğü önemlidir. Geniş bir iletken alan ile supramaksimal uyarıyı vermek güç veya imkansız olabilir çünkü elektrodun altında uzanan sinire yeterli akım dansitesi verilemeyebilir. Daha küçük bir iletken alan problemin üstesinden

gelmeye yardımcı olabilir. Obez hastalarda ise supramaksimal uyarıyı verebilmek için iğne elektrodların kullanılması gerekebilir (37).

Elektrodların uygun yerleştirilmesi, supramaksimal uyarıya alınan kas yanıtının değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Uyarının negatif çıkışı (genellikle siyah renkli) distal uyarı elektroduna, pozitif çıkışı ise (genellikle beyaz renkli) proksimal uyarı elektroduna bağlanır. Elektrodları birbirine yakın ve sinir boyunca yerleştirmek, artefaktları azaltmakta ve uyarı etkinliğini artırmaktadır (42).

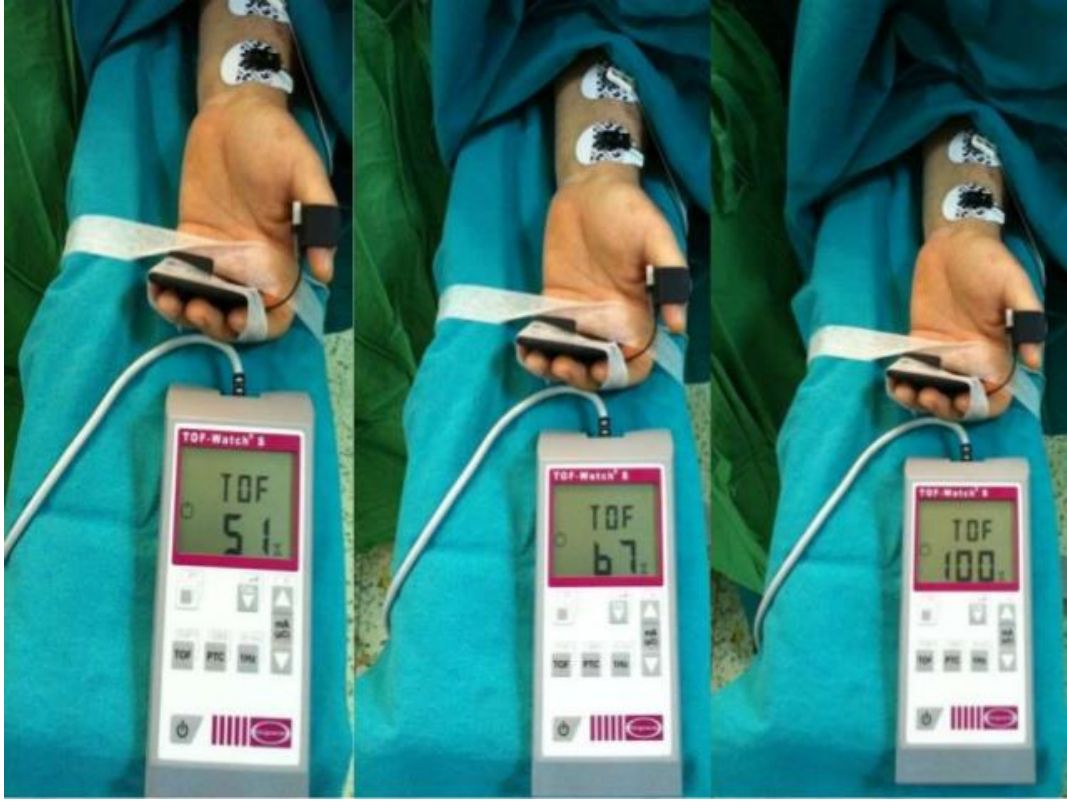
Periferik kaslardaki hipotermi, sinir kas bloğu düzeyinin hatalı değerlendirilmesinin en sık nedenlerinden birisidir. Nöromusküler monitorizasyonda güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi için santral ısının 36°C'nin üzerinde, periferik kas ısısının 34°C'nin üzerinde veya periferik cilt ısısının da 32°C'nin üzerinde olması gerekir. Aksi takdirde nöromusküler blok yanlış değerlendirilir (42).

Farklı kas grupları, kas gevşeticilerden farklı derecelerde ve hızlarda etkilenirler. Bu nedenle nöromusküler monitorizasyon değerlendirmesi, aynı kas gruplarından alınan yanıtlar arasında yapılmalıdır. Bu durum kas gruplarının kendi özelliklerinin yanı sıra santral dolaşıma yakınlığı ile de ilişkilidir. Depolarizan ve non-depolarizan kas gevşeticilere en dirençli kas diyafragmaştır. Aynı derecede blok elde edebilmek için gerekli kas gevşetici dozu adductor pollicis kası için gerekli olan dozun 1,4-2 katı kadardır. Öte yandan kas gevşeticinin etkisi diyafragmada adductor pollicis kasından daha önce başlamakta ve derlenmesi de periferik kaslardan daha önce gerçekleşmektedir (25).

Kas gevşeticilere duyarlılık açısından önemli kas grupları, abdominal kaslar, ekstremitelerin periferik kasları, masseter ve üst hava yolu kasları, yüz kasları, larenks kasları, interkostal kaslar, diyafragma şeklinde sıralanır (25).

Nöromusküler monitorizasyonda, erişilebilirlik ve basitlik gibi pratik nedenlerden dolayı en çok tercih edilen ulnar sinirin monitorizasyonudur. Ulnar sinir, ön kolun volar tarafından, el bileği ekleminin biraz proksimalinden uyarılır. Distal elektrod, bileğin proksimal cilt kıvrımının fleksör karpı ulnaris tendonu ile kesiştiği noktanın 1 cm proksimaline yerleştirilmelidir. Proksimal elektrod ise, sinir çizgisi üzerinde distal elektrodun 2-3 cm proksimaline yerleştirilmelidir (Şekil 2.3). Ulnar sinirin

uyarılması ile başparmağın adduksiyon ve metakarpal eklemden fleksiyon yaptığı gözlenir.



Şekil 2.3: Ulnar sinir monitorizasyonu

### 2.5.3. Uyarı şekilleri

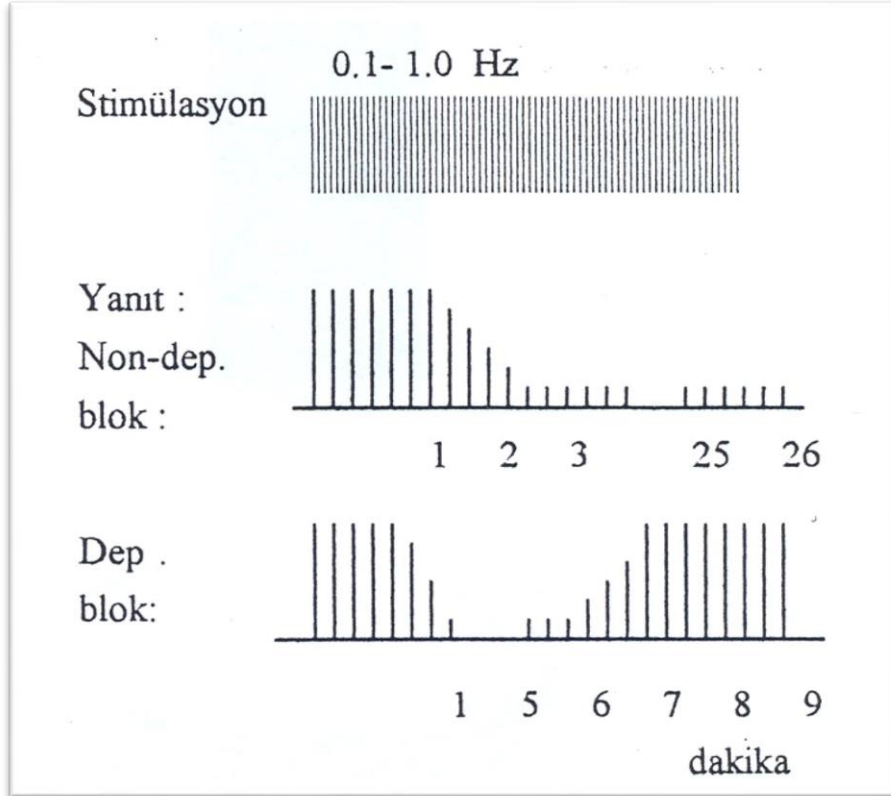
Nöromusküler blok derecesinin ölçümünde kullanılan beş tip sinir uyarı modu vardır. Bunlar arasında, “single-twitch”, “train-of-four” (TOF), “tetanic”, “post-tetanic count” ve “double burst stimülasyon” yer almaktadır (19,23,25).

#### 2.5.3.1. Single-twitch (tekli seğirme)

Sinir uyarısının en basit şekli olan “single-twitch” uyarı modunda, periferik sinire 0,1 Hz (on saniyede bir) ile 1,0 Hz (saniyede bir) arasında değişen frekansta, 0,2 msn süre ile tek bir supramaksimal uyarı verilir (Şekil 2.4). Nöromusküler blokerin etkisi ile tekli uyarıya karşı alınan yanıt yüksekliği azalır, blok ortadan kalkarken yanıt yüksekliği geriye döner. 1,0 Hz’den daha yüksek frekansta uyarı verildiğinde, salınabilir asetilkolin depolarının tükenmesi sonucu sönme olayı meydana geleceği için, uyarı frekansının 1,0 Hz’in altında olması gerekmektedir (23).

Tekli seğirme yüksekliği ( $T_1$ ), relaksasyon öncesi alınan kontrol yanıt yüksekliği ( $T_c$ ) ile karşılaştırılır. Tekli seğirme yüksekliğinin kontrol yanıt yüksekliğine oranı ( $T_1/T_c$ ), nöromusküler kavşakta reseptör blokajının derecesini gösterir. Reseptörlerin %75-80'lik blokajı durumunda,  $T_1/T_c$  oranı 1'dir. Reseptörlerin %90'ının blokajı söz konusu olduğunda ise bu oran sıfır olmaktadır (39).

Sinir kas kavşağı, depolarizasyondan 10 saniye sonra başlangıç durumuna döner. Uyarı frekansının 0,1 Hz'in üzerine çıkarılması durumunda, kas gevşetici yokluğunda kas yanıtı daha kuvvetli olurken, kısmi non-depolarizan blokta ise kas yanıtı zayıflar ve motor son plakta sönme olayı nedeni ile giderek daha küçülen bir kontraksiyon gözlenir. Sönme, motor son plağın presinaptik membranında salınabilir asetilkolin depolarının tükenmesi sonucu meydana gelir. Takip eden uyarı ile daha az asetilkolin salınır ve kontraksiyonlar hızla kaybolur. Ancak depolarizan kas gevşeticilerde sönme ve potansiyalizasyon görülmediği için etkilerinin değerlendirilmesinde  $T_1/T_c$  oranı kullanılan tek yöntemdir (39).



Şekil 2.4: Tekli seğirme uyarısı ve kas yanıtları

1 Hz'lik uyarı, supramaksimal uyarı eşiğini tespit etme süresini kısalttığından anestezi indüksiyonu sırasında kullanılmaktadır. Bu uyarı şekli nöromusküler blok düzeyinin saptanmasında, anestezi başlangıcında sinirin doğru yerinin belirlenmesinde ve ilaçların karşılaştırmalı incelemelerinde kullanılır. Sinir kas bloğunun uyarı ile tespit edilen başlama zamanı ve süresi uyarı şekli ve süresine bağlıdır. Bu nedenle 1 Hz'lik tekli seğirme uyarısından elde edilen sonuç, 0,1 Hz Tik tekli seğirme uyarısı veya TOF uyarısı ile elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılmaz. Klinikte tekli seğirme uyarı modunun kullanımı sınırlıdır. Kontrol değere ihtiyaç göstermesi, güçsüzlük bulunduğu halde normal değerler elde edilmesi, derin paralizde iyi bir gösterge olmaması ve kuvvet transduserlerine gereksinim duyabilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (23,39).

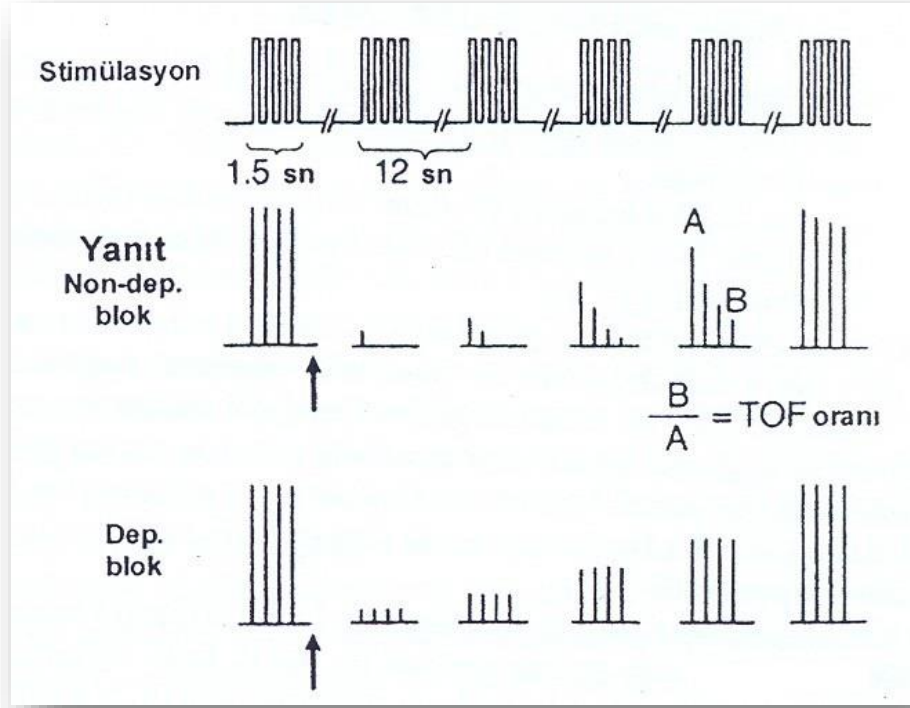
### **2.5.3.2. Train-of-four (TOF, Dörtlü uyarı dizisi)**

Robert ve Wilson tarafından 1968'de myastenik hastaların değerlendirilmesinde kullanılan TOF stimülasyonu, 1970 yılında Ali ve arkadaşları tarafından nöromusküler monitorizasyon yöntemi olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise non-depolarizan nöromusküler bloğun intraoperatif dönemde izlenmesinde standart uyarı modu olarak kullanılmaktadır. TOF stimülasyonunda, periferik motor sinire 2 Hz frekansta, 0,5 sn aralıklarla, dört supramaksimal uyarıdan oluşan, 10-12 sn'den kısa olmayan aralıklarla tekrarlanabilen bir uyarı dizisi uygulanır (Şekil 2.5). TOF stimülasyonuna alınan 4. yanıtın yüksekliğinin, 1. yanıtın yüksekliğine oranı ( $T4/T1$ ) yüzde olarak ifade edilir ve değerlendirmede yanıtların birbirine oranı kullanıldığı için kontrol değere gereksinim duyulmaz. (23).

Normal iletimde dört yanıt eşit yüksekliktedir ve TOF oranı 1'dir. Non-depolarizan kas gevşeticiler kullanıldığında, blok derinliği arttıkça TOF yanıtları 4. yanıtın başlamak üzere sırası ile kaybolur ve tam blok oluşur. Son plak reseptörlerinin %70-75'i tutulduğunda  $T4/T1$  oranı düşmeye başlar. Bloğun geriye dönmesi esnasında da,

1. yanıtın başlamak üzere sırası ile yanıtlar tekrar alınır ve blok ortadan kalktığında dört yanıt eşit yüksekliğe ulaşır. Non-depolarizan blok derinliği arttıkça, TOF oranı ters orantılı olarak azalmaktadır. Depolarizan blok esnasında ise, TOF yanıtında sönme görülmez. TOF oranı yaklaşık olarak 1'dir. Süksinilkolin sonrası TOF yanıtında sönme varsa faz II blok gelişmiştir (23).





**Şekil 2.5:** TOF stimülasyonu ve uyarılmış kas yanıtları

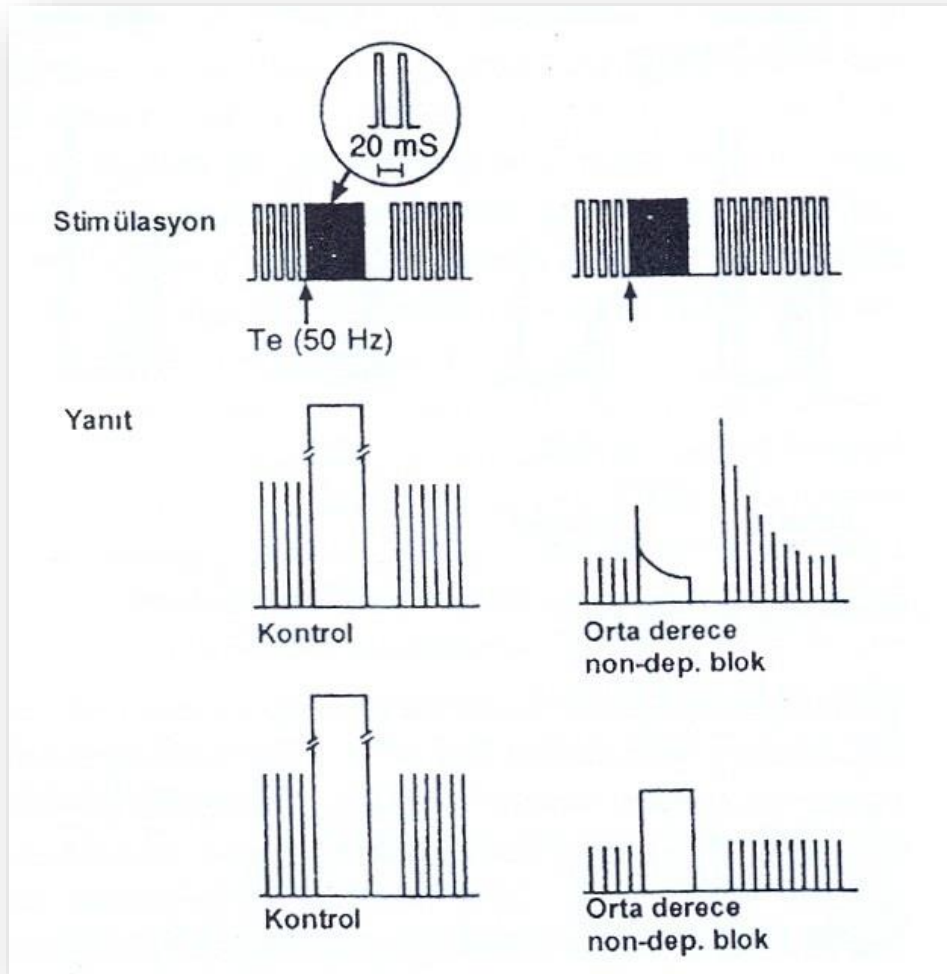
Dörtlü uyarının en büyük avantajı, sonuçlarının kas gevşeticinin verilmesinden önceki kontrol değere gereksinimi olmaması, tetanik uyarı gibi nöromusküler bloğun derecesini değiştirmemesi, ağırlı olmaması ve basitliğidir. Böylece rutin cerrahi işlemlerde nöromusküler monitorizasyona herhangi bir zamanda başlanabilir. Bloğun derecesini belirlediğinden idame doz, etkinin geri döndürülmesi ve ekstübasyon zamanı bu uyarı modu ile tahmin edilebilir. Nöromusküler ajanların gücünü tahmin etmede oldukça başarılıdır. Bu nedenle en kullanışlı uyarı modudur (19,43).

### 2.5.3.3. Tetanik Uyarı

Tetanik uyarı, sinirin 5 sn süre ile 50 veya 100 Hz frekansta uyarılmasıdır. Klinik pratikte genellikle 50 Hz kullanılmaktadır. 100 Hz'lik bir tetanik frekans, hastaların %20'sinde kas gevşetici herhangi bir ajan verilmemiş olsa bile sönmeye neden olabileceğinden, kullanımı önerilmemektedir (23,39).

Saf bir depolarizan blok ve normal bir sinir kas iletimi sırasında 50 Hz'lik bir tetanik uyarıya kas yanıtı 5 sn süre ile devam eder. Non-depolarizan blok ve faz II blok sırasında ise yanıt devam etmez, yani sönmeye görülür (Şekil 2.6). Tetanik uyarıya

yanıtın sönmesi, normalde presinaptik bir olay olarak kabul edilmektedir. Tetanik uyarının başlangıcında sinir uçlarında depolanmış asetilkolin, hızla fazla miktarda salınır. Depolanmış asetilkolin bittikten sonra, asetilkolin salınması, asetilkolin sentezi ve mobilizasyonu arasında denge kuruluncaya kadar azalır. Bu dengeye rağmen postsinaptik membranın güvenlik sınırı nedeni ile tetanik uyarıya alınan yanıtlar aynı düzeyde devam eder. Sönmenin derecesi, esas olarak sinir kas bloğu derecesine bağlıdır. Ayrıca sönme, tetanik uyarının uzunluğuna, frekansına ve uyarıların ne sıklıkta uygulandığına da bağlıdır (23).



**Şekil 2.6:** Tetanik sinir stimülasyonu ve uyarılmış kas yanıtları

Tetanik uyarı, uygulaması sırasında ciddi derecede ağrıya neden olduğu için anestezi verilmemiş hastalarda kullanılmamalıdır. Geleneksel olarak tetanik uyarı, rezidüel nöromusküler blokajın değerlendirilmesinde kullanılmakta ise de, mevcut dezavantajları ve dörtlü uyarıya üstünlüğünün olmaması gibi nedenlerden dolayı

anestezi pratiğinde kullanımı yaygın değildir. Daha çok nöromusküler iletimin fizyolojisine yönelik deneysel araştırmalarda kullanılmaktadır (23,44).

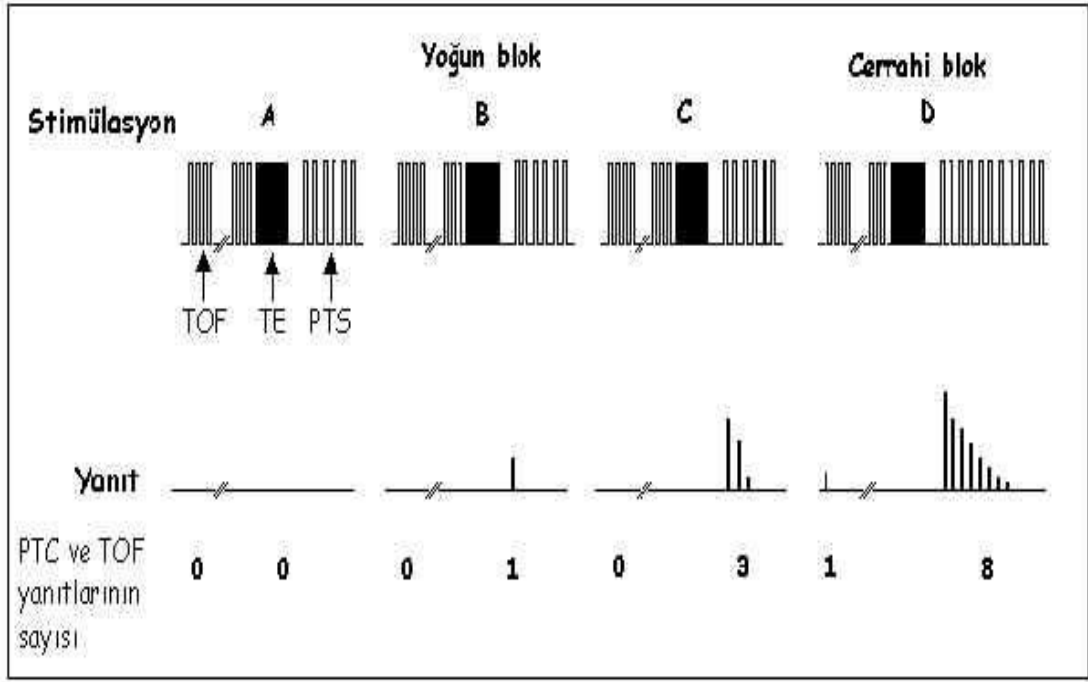
#### **2.5.3.4. Post-tetanik Sayım (Post-tetanic count, PTC)**

Çok derin non-depolarizan blokta tekli uyarı veya dörütlü uyarıya yanıt alınamadığından bloğun derecesi belirlenemez (yanıtsızlık dönemi). Bu dönemde tetanik uyarı sonrası uygulanan tekli seğirme uyarılarına geçici bir süre yüksek amplitüdü kontraksiyon yanıtları oluşur. Bu durum tetani sonrası fasilitasyon olarak adlandırılır. Bu olayın nedeni ise tetanik uyarının neden olduğu asetilkolin sentez ve mobilizasyonundaki artışın, uyarı durdurulduktan sonra bir süre daha devam etmesidir. Posttetanik fasilitasyonun süresi ve derecesi, sinir kas bloğunun derecesine bağlıdır ve genellikle tetanik uyarıdan sonraki 60 sn içinde kaybolur (23).

Post-tetanik sayım için en sık kullanılan model, 50 Hz frekansta 5 sn süre ile uygulanan tetanik uyarıdan 3 sn sonra, 1 Hz frekansta tekli seğirme uyarıları ile posttetanik yanıtın değerlendirilmesidir (Şekil 2.7). Tekli seğirmelerin sayısı 0-12 arasında olabilir ve 0-6 seğirme olması yoğun bir bloğu gösterir. PTC, TOF sayısı 0 olduğunda tespit edilebilir. Çok derin bloklarda tetanik veya posttetanik uyarılara yanıt alınmaz (23,42).

Post-tetanik sayımın en önemli kullanım yeri tekli seğirme veya TOF uyarısına yanıt alınmadığı durumda, sinir kas bloğunun derecesini belirlemektir. PTC, özellikle hastanın kesin hareketsiz olmasının istendiği oftalmik cerrahi veya mikrocerrahi operasyonlarında kullanılmaktadır (23,42).

Post-tetanik sayım esas olarak sinir kas bloğunun yoğunluğuna bağlıdır. Ayrıca tetanik uyarının frekansı ve süresi, tetanik uyarı bitiminden ilk posttetanik uyarıya kadar geçen süre, tekli seğirme uyarı frekansı post-tetanik sayımı etkilemektedir. Sinir kas monitorizasyonunda el kullanılıyor ise, tetanik uyarı, olası sinir kas bloğu antagonizması nedeni ile 6 dakikadan daha sık uygulanmamalıdır (23).

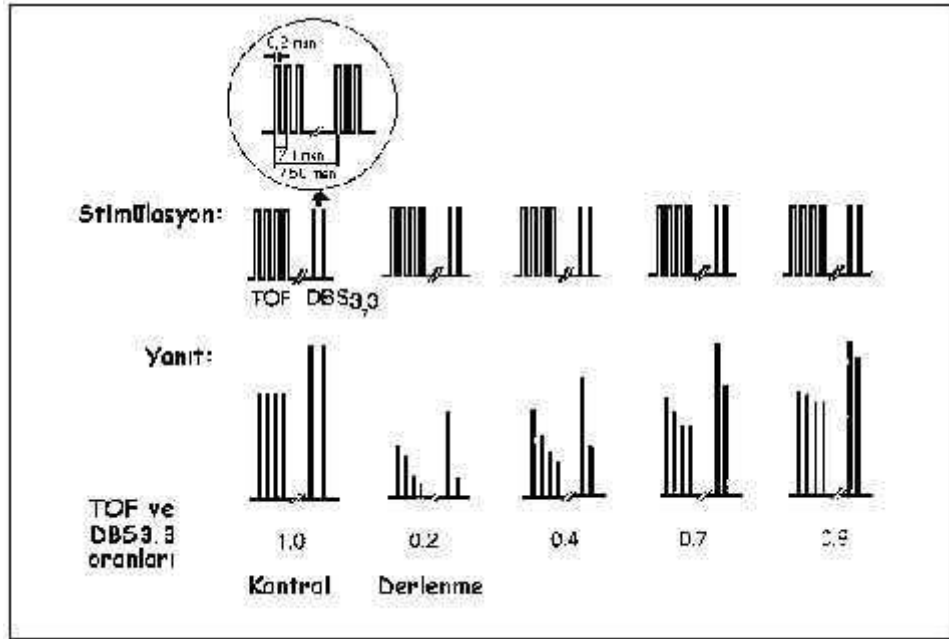


Şekil 2.7: Post-tetanik sinir stimülasyonuna kas yanıtı

### 2.5.3.5. Çift Patlamalı Uyarı (Double burst stimulation- DBS)

İlk defa Engbaek ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan bu uyarı şekli ile küçük rezidüel sinir kas bloğu taktik olarak değerlendirilir. 50 Hz frekansta 750 msn ara ile 2-3 seğirmelik iki defa kısa patlama yapılır. Bir patlama içindeki her uyarı 0,2 ms'dir. DBS 3:3 modunda iki ardışık patlamada 3'er uyarı verilir. DBS 3:2 modunda ise her patlamada sırası ile 3 ve 2 uyarı verilir (Şekil 2.8) (45).

Non-depolarizan kas gevşeticiler ile bu iki patlama arasında sönme oluşur. Postoperatif DBS'de sönme olmaması rezidüel blok olmadığını gösterir. DBS, kas gücünün tam olarak düzelmesinin görsel veya dokunarak değerlendirilmesinde TOF'dan daha üstündür ve TOF gibi ağırlı olmadığından uyanık hastalarda da uygulanabilir (45).



Şekil 2.8: Çift patlamalı uyarıya kas yanıtı

#### 2.5.4. Nöromusküler Blok Periyodları

Nöromusküler blok kendi içinde değişik periyodlara ayrılabilir ve her bir periyod karakteristik nöromusküler blok ile ilişkilidir. Bunlar: blok başlangıcı, derin nöromusküler blok periyodu, orta dereceli cerrahi blok ve derlenme periyodundan oluşur (37).

##### 2.5.4.1. Nöromusküler Bloğun Başlangıç Zamanının Monitorizasyonu

Sinir stimülasyon frekansı ve stimuluslar arasındaki zaman aralığı, nöromusküler bloke edici ajanın hem etki başlangıç zamanını hem de etki süresini etkiler. Bu nedenle sinir stimülasyonunun bir şekli ile elde edilen sonuçlar bir diğeri ile elde edilen ile karşılaştırılmaz. Etki başlangıç zamanı ideal olarak 0,1 Hz'lik tekli seçirme yöntemi ile ölçülmelidir. Farklı bir uyarı yöntemi örneğin dörtlü uyarı dizisi (TOF) kullanılıyor ise her uyarı dizisi arasındaki zaman aralığı 10 saniyeden daha az olmamalıdır (37).

Nöromusküler bloğun başlangıç zamanının başlangıç ve bitiş noktaları ölçülebilir bir seçirme yanıtı olmalıdır. Başlangıç noktası ilaç enjeksiyonunun başlama anı olmalı ve seçirme yanıtlarının kaybolduğu an bitiş noktası olarak seçilmemelidir.

Submaksimal nöromusküler blokaja (<%95) ulaşırsa, bitiş noktası benzer veya aynı amplitütlü ardı ardına üç seğirmeden ilki bitiş noktası olarak belirlenmelidir. Öte yandan %95-%100 arasında nöromusküler blok oluştu ise nöromusküler blok başlangıç zamanı, %95 seğirme depresyonu oluşana kadar geçen süre olarak tanımlanmalıdır (37).

#### **2.5.4.2. Derin Nöromusküler Blok Monitorizasyonu**

Hem 0,1 Hz'lik uyarıya hem de TOF uyarısına hiç yanıtın olmadığı derin nöromusküler blok süresi, seğirme yanıtının olmadığı periyod olarak tanımlanır. Bu periyod Post Tetanic Count (PTC) uyarı şekli kullanılarak değerlendirilebilir (37).

#### **2.5.4.3. Orta Dereceli Cerrahi Blok Monitorizasyonu**

Orta dereceli cerrahi blok süresi, birçok cerrahi işlem için gerekli olan kas gevşeme süresini gösterir. Blok süresi ilacın enjekte edilmeye başladığı andan T<sub>1</sub>%10 veya T<sub>1</sub>%25 derlenme anına kadar geçen süre olarak ölçülmelidir. Bu durumda araştırmacı 0,1 Hz veya TOF uyarı şeklini seçebilir (37).

#### **2.5.4.4. Derlenme Periyodu Monitorizasyonu**

Derlenme periyodunu tanımlamak için derlenme indeksi kullanılmalıdır (kontrol T<sub>1</sub> seğirme yanıtının %25'inden %75'ine kadar geçen süre). Bu ölçüm başlangıç derlenme fazını tarif etmektedir. Buna ek olarak komplet derlenme fazının süresi ölçülmelidir. Ventilator kontrolü ve solunum mekanikleri üzerine odaklanan derlenme çalışmaları, hava yolunun korunmasının tam bir nöromusküler derlenme olana kadar görülemeyebileceğinin altını çizmektedir. Komplet derlenme zamanı T<sub>1</sub>%25 ile TOF 0,9 arasındaki zaman aralığı olarak ölçülmeli ve ifade edilmelidir (37).

Geri döndürücü ajanın enjeksiyon hızı ve dozu belirlenmelidir. Geri döndürücü ajanın enjeksiyonu T<sub>1</sub>%25 iken başlamalı ve ardından derlenme indeksi ve komplet derlenme aralığı kayıt edilmelidir (37).

### **2.6. Rokuronyum Bromür**

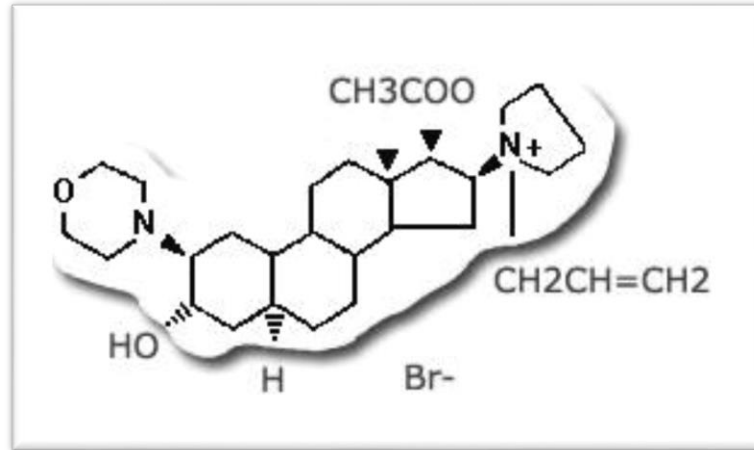
İlk kez 1994'te sentezlenen Rokuronyum bromür, monokuartern aminosteroid yapısında, nondepolarizan kas gevşeticidir. Etkinliğini koruyabilmesi için 2-8 C'de

stabil solüsyon olarak saklanmalıdır. ED<sub>95</sub> dozu 0.3 mg/kg'dır (46). Motor son plaktaki nikotinik kolinoseptörlere kompetitif bağlanarak etki gösterir. Rokuronyum otonomik gangliyon blokajı yapmaz, başlangıç etki zamanı kısa, etki süresi orta ve uyanma veya (eliminasyonu) hızlıdır. Bir aminosteroid nöromüsküler kas gevşetici olduğu için histamin salgılanma oranı düşüktür (47,48).

### 2.6.1. Kimyasal Yapısı

Kimyasal yapısı vekuronyuma benzeyen, hızlı etki başlangıçlı, orta etki süreli yeni bir kas gevşeticidir (49-52).

Rokuronyumun kimyasal formülü, 1-(17 beta (asetiloxyl)-3a-hidroksil 2 beta-(4-moronil)-5a andostan-16 beta-yl)-1-(2-propenyl) prolidinum bromiddir. Moleküler formülü C<sub>32</sub>H<sub>53</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dir (Şekil 2.9) (50,51).



Şekil 2.9: Rokuronyum bromürün kimyasal yapısı

Rokuronyum, vekuronyumun 2-morpholino 3-desacetyl, 16-N-allylrollidino türevidir. Vekuronyumdan farkı steroid nükleuslarının 3'lü pozisyonlarındadır. Rokuronyumun ilginç moleküler karakteristiği pankuronyum ve vekuronyumda A-halkasında bulunan steroid nükleusların asetilkoline (Ach) benzer kısmın olmayışıdır. D-halkasındaki Ach'e benzer kısmın nöromüsküler kavşakta reseptöre bağlanmada uygun bir yer olduğu genellikle gücü yüksek nöromüsküler kas gevşeticilerde bulunduğu düşünülmektedir (53).

Pankuronyum ve vekuronyumda bulunan kuarterner nitrojene bağlı metil ve allil gruplarının yer değiştirmesi ve rokuronyumda Ach'e benzer kısmın yokluğu rokuronyumun g¼c¼n¼n azalmasından kısmen sorumludur (48).

A-halkasındaki asetat grubunun yerine hidroksil grubun bağlanması, rokuronyumun kararlı sol¼syon halinde bulunmasını sağlar (52,54).

Rokuronyum klinik dozlarda Ach ile antagonist olarak yarışarak etki g¼sterir. Kas membranında bir stabilizasyon g¼stermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir (47,53).

Gevşeme ¼nce iyi perf¼ze olan kaslarda oluşur ve diafragmada son bulur. Larinksin adduktor kasları "adductor pollicis" kasından daha ¼nce etkilenir. Rokuronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine d¼nmesi ile son bulur. Rokuronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabılır (47).

## **2.6.2. Farmakokinetik ¼zellikler**

Rokuronyumun farmakokinetiği vekuronyuma benzer, yalnız dağılım hacminde k¼çük bir fark vardır. Rokuronyumun eliminasyonu ilk olarak hepatobilyer yoldan olmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon uzamaktadır. Anestezik teknik rokuronyumun farmakokinetiğini etkilememektedir. Ancak yaş farmakokinetik ¼zerinde etkili olmaktadır (47,54).

Vekuronyum ve rokuronyum farmakokinetik açıdan dağılım vol¼mleri hariç birbirlerine benzerlik g¼sterirler, rokuronyum vekuronyuma g¼re daha az lipofilik olduğundan dağılım vol¼m¼ daha azdır (51,52).

### **2.6.2.1. Eliminasyon ve Birikim**

Birikim, ilacın eliminasyonu azaldığında ortaya çıkmaktadır. İlk olarak plazmadan temizlenmesi iki şekilde olmaktadır; dağılım (distrib¼syon) ve atılım (eliminasyon). Birikici ¼zelliđi yoktur, plazma protinlerine %30 oranında bağlanır. İlacın b¼y¼k bir kısmı hepatobilyer yol ile elimine olmaktadır. B¼brek atılımı %10 kadardır. Rokuronyumun metabolitleri 17-desasetilrokuronyum ve 16 N-desallilrokuronyumdur ve bunlar farmakodinamik açıdan aktif değildir. B¼brek fonksiyon bozukluğunda, rokuronyumun plazma klirensi değişmemekte, dağılım hacmi ve yarılanma ¼mr¼ artmaktadır. Bunun sonucu etki s¼resi uzayabilir (55,56).



Rokuronyumun bilinen üç metabolitinden sadece biri (17-desasetil), bir çalışmada plazmada ölçülebilir oranlarda saptanabilmiştir. Bu metabolitin de bu konsantrasyonlarda nöromusküler blokaja etkisi düşünülmez (57). Bu durum vekuronyuma göre bir avantajdır, çünkü vekuronyumun metabolitleri aktivite ve miktar olarak rokuronyumdan fazladır. Rokuronyumun aktif metabolitleri olmaması nedeni ile uzun süreli infüzyonlar için vekuronyumdan daha iyi seçenek olabilir (58).

#### **2.6.2.2. Anestezi Yönteminin Etkileri**

Değişik anestezi tekniklerinde rokuronyumun farmakokinetiği farklılık gösterir. Entübasyonda 0.6 mg/kg rokuronyum kullanılarak total intravenöz anestezi ile volatil anestezi verilen gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında farmakokinetik açıdan herhangi bir fark görülmediği, 12 saatlik idrarda çıkan rokuronyum miktarının verilen dozun %16'sı olduğu tespit edilmiştir. Bu da rokuronyumun farmakokinetiğinin anestezi tekniğinden etkilenmediğini göstermektedir (55, 59-62).

İsofluran ile rokuronyumun nöromusküler blok etkisinin artırılması, kasın gevşeticiye sensitivitesinin artırmak esasına dayanır (63).

#### **2.6.2.3. Yaşın Etkileri**

Yaşın ilerlemesi ile vücut sıvısındaki azalma (özellikle ekstraselüler hacim azalması) ve fonksiyonel organların yetersizliği sonucu rokuronyumun farmakokinetiği etkilenir ve ilacın eliminasyonu yaş artııkça azalır (59,60).

Neonatal ve infantlarda dağılım hacmi artar ve plazma klirensi azalır, bunun sonucu ilacın yarılanma ömrü uzar. Çocuklarda dağılım hacmi artmaz ama klirens artar ilacın yarı ömrü kısalır ve vücutta kalış süresi azalır (59).

### **2.6.3. Farmakodinamik Özellikler**

#### **2.6.3.1. Etki Mekanizması**

Rokuronyum klinik dozlarda Ach ile antagonist olarak yarışarak etki gösterir. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir (48,53).

Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragmada son bulur. Larinksin adduktor kasları,” adductor pollicis” kasından daha önce etkilenir. Rokuronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine dönmesi ile son bulur. Rokuronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabilir (46,47).

### **2.6.3.2. Güç ve Etkileşim**

Rokuronyumun potansi vektoronyumdan 6-8 kat daha azdır (51,52). Etki başlama zamanı vektoronyumdan iki kat hızlıdır. Rokuronyum ile 0.6mg/kg dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir (51,52).

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sonucu rokuronyumun vektoronyumun %10-20’si kadar potent olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar insanlarda vektoronyumun %15’i kadar etkin olduğunu göstermiştir (55).

İnhalasyon anesteziği ile beraber kullanıldığında intravenöz anesteziğe kıyasla başlangıç etki zamanı daha hızlı ve etki süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. İntraoküler ve intrakranial basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (63).

Erişkinlerde 0.6-1 mg/kg dozda, çocuklarda 0.6 mg/kg dozda 60-90 saniye içinde klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları sağlar. Dozu arttırıldığında etki başlangıç süresi kısalır ve etki süresi doza bağımlı olarak uzar. Bu özelliği ile süksinilkoline bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Tek bolus uygulama yanında infüzyon (5-12 mcg/kg/dk) şeklinde de uygulanabilen rokuronyumun birikici özelliği yoktur (51).

Enfluran ve isofluran, rokuronyumun etkisini potansiyalize ederler. Halotanın etkisi diğer iki inhalasyon anesteziğine göre daha azdır (48).

Bazı intravenöz anesteziği, droperidol, midazolam, etomidat, tiyopental ve propofolün rokuronyumun etkisi üzerinde herhangi bir klinik etki değişimi yapmadıkları bildirilmiştir. Buna rağmen bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı etkiyi hafif potansiyalize eder. Tek doz antibiyotiklerin (metronidazol, netilmisin, sefuroksim ve aminoglikozitler) rokuronyumun yaptığı nöromüsküler blok üzerinde önemli bir etkileri olmadığı gösterilmiştir (53,54).

### **2.6.3.3. Kardiyovasküler Etkiler**

Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkileri muskarinik reseptör blokajı, gangliyon blokajı, noradrenalin salgısının artışı ve geri alınımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekleşir. Panküronyumda A-halkasına bağlı Ach'e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Vekuronyum ve rokuronyumda bu bölge modifiye edilmiştir ve bu sebepten bunların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır (54,64).

Klinik dozlarda rokuronyumun iskelet kasındaki nikotinik reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur (64).

Rokuronyum bir aminosteroidal kas gevşetici olup klinik olarak anlamlı histamin salgılanmasına neden olmaz (51,52).

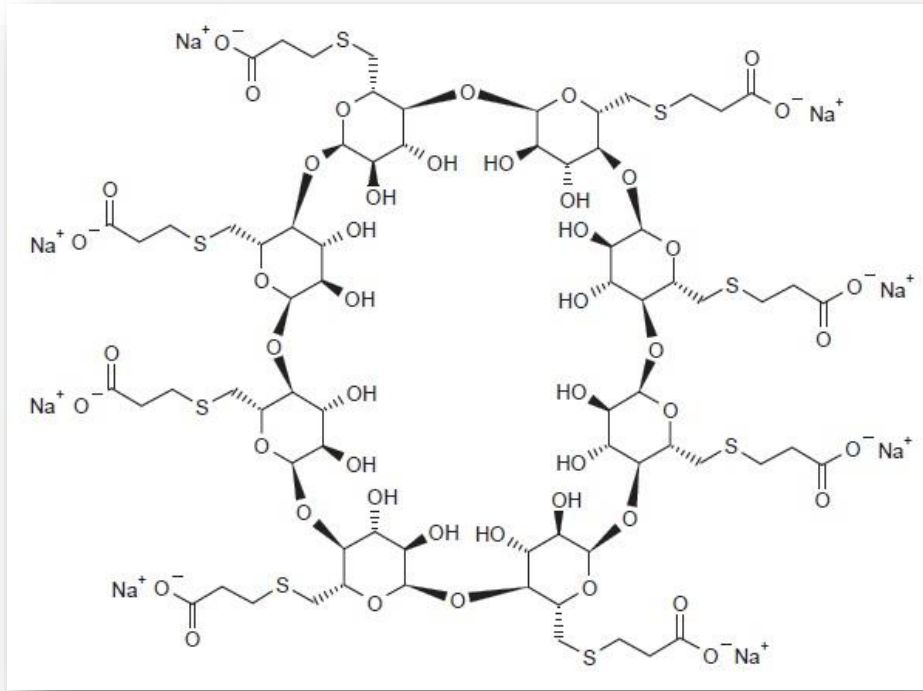
### **2.7. Sugammadeks**

Son çalışmalar nöromusküler kavşaktan steroid nöromusküler blokerleri (rokuronyum vekuronyum ve pankuronyum) çıkarmak, asetilkolin miktarını artırarak etkisini hafifletmek için siklodekstrin yapılarına odaklanmıştır (6,65). Siklodekstrinler Villiers tarafından 1891 yılında açıklanan ilk döngüsel karbonhidratlardır. Bu bileşiklerin en yaygını alfa, beta, gama siklodekstrinlerdir ve sırasıyla 6, 7, 8 glikoz monomerinden oluşurlar (66). Siklodekstrinler yemeklerde, kozmetikte ve farmokoloji alanında 1970'den beri güvenle kullanılmaktadır. Gamma-siklodekstrin lipofilik iç yüz ve hidrofilik dış yüze sahiptir, dolayısıyla suda çözünür ve hidrofobik ilaçlar için hidrofilik taşıma ayrıca hidrofilik ilaçların geçirgenliğini artırarak etki gösterebilmektedir (67).

Sugammadeks bir modifiye siklodekstrin olarak sınıfının klinik kullanıma girmiş ilk örneğidir. Özel olarak steroid yapılı nöromusküler blok ajanları olan rokuronyum ve vekuronyumun etkinliğini sonlandırmak için geliştirilmiştir. Zayıf olarak da panküronyuma karşı etkilidir (68). 2008 yılında Avrupa Birliği'nde ve 2010 yılında Japonya'da ilk defa kullanımı onaylandıktan sonra günümüzde kullanımı giderek yaygınlaşmıştır (69). Ülkemizde ise 2009 yılından buyana kullanılmaktadır (70).

### 2.7.1. Farmakodinamik Özellikler

Sugammadeks gamma-siklodekstrin ve sekiz glukoz molekülünden oluşan dairesel bir yapıdadır (Şekil 2.10) (6). Sugammadeks genel anestezide yaygın olarak kullanılan amino steroid yapıda nöromusküler bloker olan rokuronyum ve vekurontumu çevreleyecek şekilde dizayn edilmiştir (1). Sugammadeksin yan zinciri rokuronyumu içine hapsetmek için santral kaviteye almakta bu sırada zincir sonu negatif karboksil grupları rokuronyumun pozitif nitrojen atomları ile elektrostatik bağlanma yapmaktadır (6).

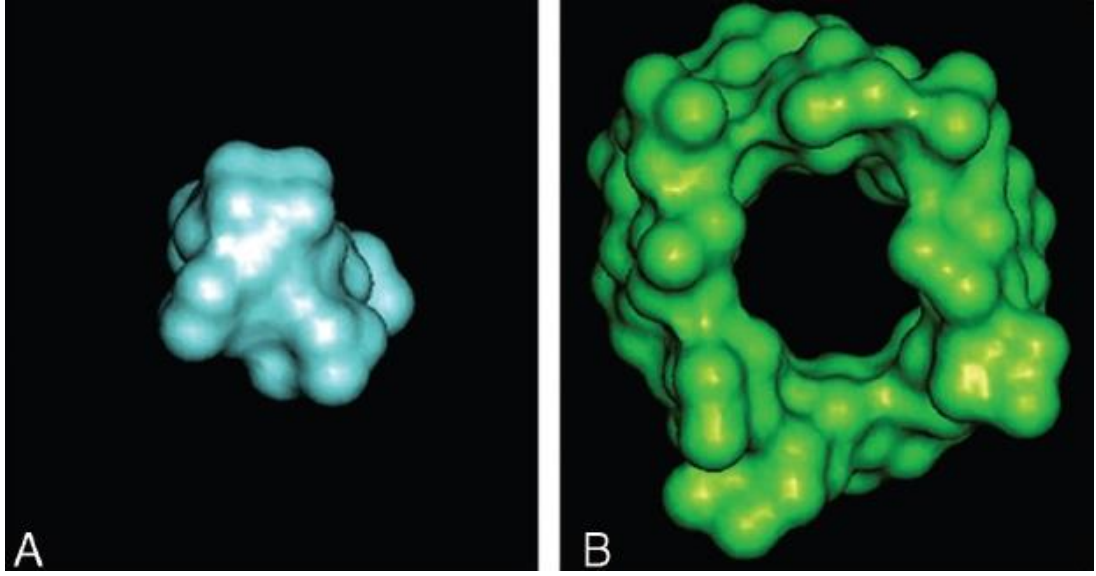


Şekil 2.10: Sugammadeksin kimyasal yapısı

#### 2.7.1.1. Etki Mekanizması

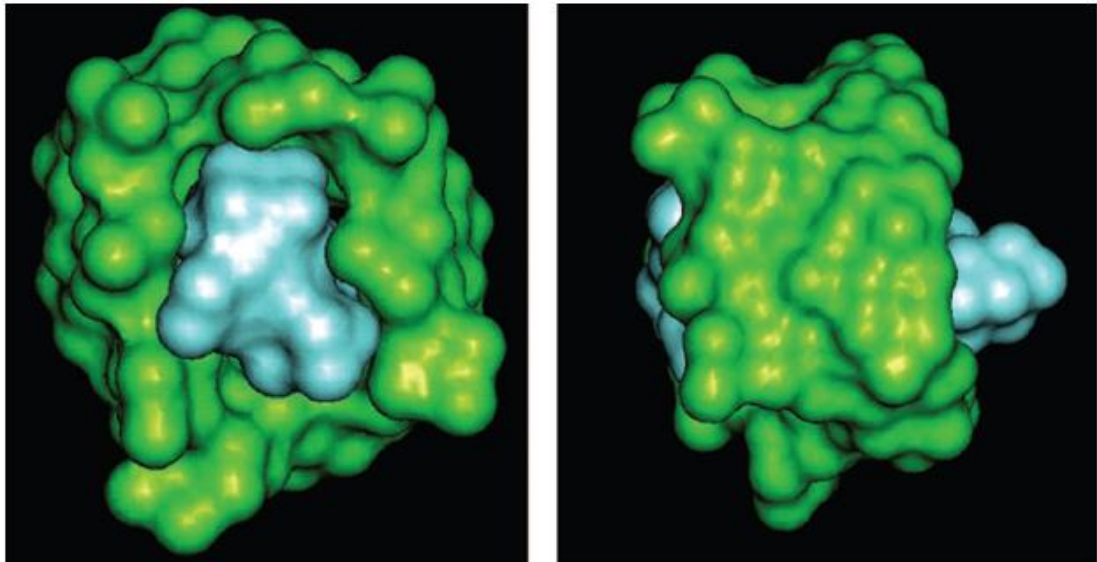
Sugammadeks mevcut nöromusküler geri dönüştürücü ajanlar arasında kendine özgü bir etki mekanizması ile etki göstermektedir (71). Sugammadeks plazmada serbest bulunan rokuronyum ve vekuronyuma selektif ve geri dönüşümlü olarak bağlanabilmektedir. Bu bağlanma sonucunda nöromusküler bileşkedeki nikotinik reseptörlere bağlanan rokuronyum ve vekuronyum miktarı azalmaktadır. Nöromusküler bileşkede meydana gelmiş olan blok geri döndürülmektedir. Oluşan

sugammadeks ve rokuronyum kompleksi (Şekil 2.11 ve 2.12) inaktive olup sugammadeksin farmokokinetik özellikleri ile vücuttan elimine edilmektedir (5).



Şekil 2.11: Rokuronyum ve Sugammadeksin radyograf kristal yapısı

A: Rokuronyum B: Sugammadeks



Şekil 2.12: Rokuronyum molekülünün, sugammadeks molekülü tarafından enkapsülasyonu

### 2.7.1.2. Nöromüsküler Etkiyi Geri Çevirme

İn vitro ve hayvan çalışmalarında sugammadexin nöromüsküler ajanların (rokuronyum ve vekuronyum) etkisini geri çevirmede neostigmin ile karşılaştırıldığında daha etkin olduğu gösterilmiştir. Özellikle randomize çok merkezli, plasebo kontrollü ve faz 2 çalışmalarda rokuronyum ve vekuronyum içeren nöromüsküler bloğun etkisini doz bağımlı ve efektif olarak geri çevirmektedir (7,72,73).

Faz 2 ve 3 çalışmalar sugammadexin etkin dozu üzerine odaklanılmıştır. Eğer train of four (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. Nöromüsküler monitörizasyon periferik sinirlerin eksternal elektrik impuls ile uyarılmasını içermektedir, bunlardan TOF ve PTC anestezi pratiğinde en çok kullanılan uyarı şeklidir (Tablo 2.1) (74).

**Tablo 2.1:** Tavsiye edilen sugammadexin dozları

| Yüzeysel Blok<br>(TOF=2) | Derin Blok<br>(TOF=0) (PTC=1-2) | Acil Geri Döndürme |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------|
| 2 mg/kg                  | 4 mg/kg                         | 16 mg/kg           |

Rokuronyum ve vekuronyum ile nöromüsküler blokaj sonunda etkisini geri çevirmek amacıyla sugammadexin etkin dozu kademeli olarak farklı doz uygulamaları sonunda elde edilmiştir. Rokuronyum ile blok oluşturulup T2'nin ortaya çıkmasıyla sugammadexin 2mg/kg uygulamasıyla TOF'un 0.9'a ulaşması 3 dakika, vekuronyumda ise bu süre yaklaşık olarak 5.9 dak. sürmektedir. Faz 3 çalışmalarında bu optimal dozlar belirlenmiştir (75).

### 2.7.1.3. Farmakodinamik İlaç Reaksiyonları

Sugammadexin potansiyel olarak diğer ilaçlarla etkileşimi, sugammadexin mevcut ilaçlara bağlanma afinitesi, benzerlik ve in vitro uygulamaları kapsamaktadır fakat bununla ilgili veriler hala sınırlıdır (76).

Toremifen, fusidik asit veya flukloksasilin kullanımı sugammadeksin etkisini değiştirebilir. Tromifen, rokuronyum ve vekuronyuma göre plazma konsantrasyonunun ve afinititesinin yüksek olmasından dolayı sugammadekse daha çok bağlanma gösterir. Tromifen kullanan hastalarda aynı gün sugammadeks kullanılması gerektiğinde nöromüsküler blokajı geri çevirme süresi uzamaktadır (76). Postoperatif fusidik asit veya yüksek doz flukloksasilin (>500 mg) kullanımı sugammadeksin bağladığı rokuronyum ve vekuronyum yerini almaktadır. Bu yüzden bu ilaçlar sugammadeks kullanılan vakalarda postoperatif 6 saat içerisinde kullanılmamalıdır. Fusidik asit ve flukloksasilin kullanımından sonra 15 dak içinde nöromüsküler blokerlerin tekrar etki ettiği gösterilmiştir, bu sebepten sugammadeks kullanımdan sonra bu ilaçlardan kaçınılmalıdır (76). Progesteronlu oral kontraseptif (kombine veya tek progesteron) kullanan kadınlarda sugammadeks kullanımından sonra o günkü dozu atlanmış gibi davranılmalıdır. Sugammadeks 4 mg/kg dozunda kullanımı progesteron düzeyini %34 azaltmaktadır ve progesteron etkinliğinin azalmasına yol açmaktadır. Sugammadeks yapılan genel laboratuvar testlerinde serum progesteron analizlerini ve koagülasyon parametrelerini etkilememekte olup çalışmalarda klinik olarak ilişkileri tam olarak değerlendirilmemiştir (76).

### **2.7.2. Farmakokinetik zellikler**

Sugammadeksin farmokinetik özellikleri faz 1-2-3 çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda değerlendirilmiştir. Sugammadeksin 1mg/kg'dan 16mg/kg'a kadar artan uygulama dozlarında cevapta doğrusal bir artış göstermektedir (5,76). Sugammadeks tek doz uygulamadan sonra dağılımının terminal volümü 18 L (0.26 L/kg), sabit durumda ise 11-14 L (0.16-0.20 mg/kg)' dır. İnsan plazma ve tam kan çalışmalarında (serbest form veya rokuronyum ile bağlı formlarda) plazma proteinlerine veya eritrositlere bağlanmamaktadır (76,77).

Sugammadeksin prelinik ve klinik çalışmalarında herhangi metabolizmaya uğramadığı veya çok az metaboliti olduğu farz edilmektedir (76,77). Sugammadeks değişime uğramadan renal olarak atılmaktadır. Sağlıklı erişkin gönüllülerde yapılan çalışmalarda sugammadeksin yarılanma zamanı 1.8 saattir. Sugammadeksin uygulanan dozunun çoğunluğu (%90) 24 saat içinde vücuttan atılmaktadır, atılan kısmın %96'lık kısmı üriner yolla, özellikle metabolize olmayan şekilde, çok az bir kısmı ise dışkı ve hava yolu ile atılmaktadır. Normal renal fonksiyonları mevcut bireylerde sugammadeks klirensi 84-138 mL/dakikadır (76,77).

### 2.7.2.1. Özel Hasta Popülasyonunda Kullanımı

Sugammadeks veya sugammadeksle beraber rokuryum kompleksinin atılımı ciddi renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi (CLcr) < 30 mL/dak.) normal renal fonksiyonu mevcut hastalara göre (CLcr > 80 mL/dak.) önemli biçimde azalmaktadır ve azalan kreatinin klirensi yarılanma zamanı ve ortalama etki süresini uzatmaktadır. Bu durum hastalarda sugammadeksin etkinliğini değiştirmemektedir ve rekürarizasyon oluşmamaktadır. Ciddi renal yetmezliği olan özellikle diyaliz gereksinimi mevcut hastalarda sugammadeksin plazma konsantrasyonunda azalan değişkenlik göstermektedir. Bu yüzden ciddi renal yetmezliği olan hastalarda kullanımı yaygın değildir (76,77).

Sugammadeksin metabolizma ve atılımı hepatik bir yol izlememektedir. Bu sebepten hepatik yetmezliği olan hastalar değerlendirilmemiştir. Sugammadeks kullanımı yaygınlaşmasıyla hepatik yetmezlikli hastalarda dikkatli olunmalıdır (76).

Sugammadeksin farmakokinetik özelliği yoğun bakım hastalarında değerlendirilmemiştir (7,72).

Sugammadeks renal fonksiyonu normal (CLcr  $100 \geq$  mL/dak), yaşlı hastalarla, renal fonksiyonu normal erişkin hastalar (40 yaş) kıyaslandığında plazma klirensi, plazma dağılım volümü (Vdss) ve yarılanma süreleri ( $t_{1/2}$ ) benzerlik göstermektedir. Sugammadeksin farmakokinetik özellikleri renal yetmezlikli yaşlı hastalarda etkilenmesine rağmen plazma klirensi ve yarılanma süresi açısından genç hastalara göre önemli derecede bir fark bulunamamıştır (76).

Pediyatrik hastalarda plazma klirensi, dağılım volümü ve yarılanma süresi yaşla birlikte artmaktadır. Örneğin 8 yaşındaki plazma klirensi 31 mL/dak, dağılım volümü 3.1 L ve yarılanma ömrü 0.9 saat iken 15 yaşında klirensi 71 mL/dak, dağılım volümü 9.1 L ve yarılanma ömrü 1.7 saat olarak değerlendirilmektedir. Pediyatrik hastalarda plazma konsantrasyonu erişkin hastalardaki gibi değişiklikler göstermektedir. Sugammadeksin iki yaş altında yeterli veri bulunmadığından şu anki kullanımı kısıtlıdır (76,78).

Sugammadeksin gebe kadınlarda kullanıma dair yeterli veri bulunmamaktadır. Sugammadeksin anne sütüne geçişi tam olarak bilinmemektedir, ama siklodekstrinlerin



absorbsiyonu düşüktür bu yüzden sugammadexsin tek dozluk uygulaması emziren anneler için çocuklarda herhangi bir yan etki oluşturmamaktadır (76).

Sugammadexsin uygulamasında vücut kitle indeksi (VKİ), cinsiyet ve ırkın herhangi bir klinik farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (76).

### **2.7.3. Terapötik Etkisi**

#### **2.7.3.1. Erişkin Hastalarda**

Rokuronyumla oluşturulmuş derin ve orta düzeydeki bloğun geri çevrilmesi, sugammadexsin kullanımı ile neostigmin+atropine göre daha belirgin ve hızlı olmaktadır. Rokuronyum 0,6 mg/kg kullanımı ile oluşmuş nöromüsküler blok sonrası T2'nin oluşmasından (orta blok) sonra 2 mg/kg sugammadexsin uygulamasıyla TOF  $\geq$  0,9 yaklaşık olarak 2 dak. iken bu oran 50  $\mu$ g/kg neostigmin ve 10 $\mu$ g/kg glikoprilat ile yaklaşık olarak 12 dak. sürmektedir. Aynı şekilde PTC 1-2 (derin blok) oluşmasıyla sugammadexsin 4 mg/kg dozunda uygulanması, 70  $\mu$ g/kg neostigmin ve 14  $\mu$ g/kg glikoprilat uygulamasına göre TOF'un 0.9 oluşu 17 kat daha hızlı olmaktadır (79-81). Rokuronyumun yüksek doz (1.2 mg/kg) kullanılmasından sonra (PTC=0) nöromüsküler bloğun geri çevrilmesi için sugammadexsin 16 mg/kg dozunda kullanılması, suksetonyum klorid 1 mg/kg kullanılmasıyla karşılaştırıldığında; T1'nin %10'dan %90'a ulaşımı %40 daha kısa sürede olmaktadır. Rokuronyumun özellikle yüksek doz (1.2 mg/kg) kullanımı suksetonyum klorid ile benzer entübasyon süresi oluşturmaktadır. Yüksek doz rokuroyonyum kullanımı sonrası TOF'un 0,9 ulaşması yaklaşık olarak 2.5 dakikadan kısa sürmektedir (82).

Sugammadexsin faz 3 çalışmalarında rokuroyonyum kullanılmış hastalarda neostigmin ve glikoprilat etkisi ile karşılaştırıldığında bloğu daha hızlı geri çevirmektedir (83,84).

#### **2.7.3.2. Özel Hasta Popülasyonu**

Sugammadexsin yaşlı hastalarda da etkindir fakat rokuroyonyum oluşturduğu nöromüsküler bloğun geri çevrilmesi genç hastalara göre daha yavaş olmaktadır. Sugammadexsin 2 mg/kg kullanımı ile TOF'un 0,9'a ulaşması genç hastalarda ortalama 2,3 dakika sürmekte iken 65-74 yaş grubu arasında ise bu süre 2.6

dakikadır. 75 yaş üstünde ise 3,2 dakika sürmektedir. Yine de TOF'un 0.9'a ulaşması 4 dakikadan kısa sürmektedir (85-87).

Sugammadeks rokuronyum kullanılmış pediatrik hastalarda da aynı şekilde etkili olmaktadır. Sugammadeksin 2 mg/kg dozunda kullanımı ile; TOF'un 0.9'a ulaşması infantlarda 0,6 dak. çocuklarda 1.1-1.9 dakika sürmektedir (78).

Renal fonksiyon kaybı veya ciddi renal yetmezliği bulunan hastalarda rokuronyumun oluşturduğu nöromusküler bloğun geri çevrilmesinde sugammadeksin etkinliği bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Renal fonksiyonu normal (CLCr >80 mL/dak.) bireylerde sugammadeksin 2mg/kg kullanımı ile TOF'un 0.9'a ulaşması ortalama 1.6 dak. sürerken, renal yetmezliği bulunan (CLCr<30mL/dak.) bireylerde ise bu süre 2.0 dakika sürmektedir (77).

Kardiyak ve pulmoner hastalığı olanlarda sugammadeks etkinliğinde herhangi farklılık olmamaktadır. Kardiyak hastalarda TOF'un 0.9'a ulaşması; sugammadeks 2 mg/kg dozunda kullanıldığında 1.7 dak. 4 mg/kg kullanıldığında ise 1.4 dakikadır. Pulmoner hastalığı mevcut bireylerde ise bu oran; 2 mg/kg dozunda 2.1 dak., 4 mg/kg dozunda kullanıldığında ise 1.8 dakikadır (85).

#### **2.7.4. Doz ve Uygulama**

Sugammadeks tek doz şeklinde intravenöz olarak on saniye içinde uygulanmalıdır. Eğer sugammadeks kullanımı sonrası rokuronyum ve vekuronyumun tekrarlanan uygulamaları gerekli ise bu uygulamalar 24 saat sonra yapılmalıdır, fakat 24 saat öncesinde kas gevşetici uygulaması gerekiyorsa steroid yapıda olmayan (atrakuryum cis-atrakuryum) kas gevşetici ajanlar kullanılmalıdır (76).

Sugammadeks kullanıma bağlı herhangi bir hipersentivite reaksiyonu ve kontraendikasyon belirlenmemiş olup, sadece ciddi renal yetmezliği olan hastalar dışında rahatlıkla kullanılabilir (76).

#### **2.8. Modifiye Aldrete Skorlaması**

Modifiye Aldrete Skorlaması postanestezik derlenme değerlendirilmesinde hastaların postanestezi bakım ünitesinden güvenlikle çıkarılabilmesi için kullanılan

bir skorlama sistemidir (88,89). Hastaların postanestezi bakım ünitelerindeki durumları hakkında objektif bir bilgi veren Modifiye Aldrete Skorlaması derlenme fazları arası geçişte güvenlikle kullanılmaktadır (90,91).

Aldrete skoru ilk kez 1970 yılında Dr Antonio Aldrete tarafından Apgar skorlamasının analoğu olarak tanımlanmıştır. Bu skorlama sistemi maksimum 10 skorunu verecek şekilde her biri için 0, 1 veya 2 puan verilen, kas aktivitesi, solunum, kan basıncı, bilinç ve cilt rengini incelenmektedir. Toplam skoru 8 veya üzeri olan hastalar uyanma odasından rahatlıkla gönderilebilmektedir (92). 1990'lı yıllarda nabız oksimetrimin yaygın kullanımına başlanmasıyla birlikte Dr Antonio Aldrete skorlama sistemini revize ederek 1995 yılında Modifiye Aldrete Skorlama'sını tanımlamıştır (93). Yeni skorlama sisteminde cilt rengi kriterler arasından çıkartılarak yerine oksijen saturasyonu kriter olarak kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2:** Modifiye Aldrete Skorlaması

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

Modifiye Aldrete Skorlaması postanesteziik derlenmeyi değerlendirmede yaygın kabul görmüştür. Tariflendiği günden beri birçok postanestezi bakım ünitesinde

yaygın olarak kullanılmaktadır (94-96). Modifiye Aldrete Skoru 9 ve üzeri hesaplandığında, hastaların postanestezi bakım ünitesinden servise geçiş için derlenmelerinin yeterli olduğunu göstermektedir (11,90,97).

Günümüzde Kanada Anestezistler Derneği, Sağlık Kuruluşları Ortak Akreditasyon Komisyonu ve Ontario Perianestezi Hemşireler Derneği gibi kuruluşlar Modifiye Aldrete Skorlamasının kullanımını önermektedirler (98-100).

## 2.9. Uyanıklık ve Sedasyon Gözlemci Değerlendirmesi Ölçeği (OAA/S)

Uyanıklık ve Sedasyon Gözlemci Değerlendirmesi Ölçeği (OAA/S), hastalarda uyanıklık durumunu değerlendirme amacıyla kullanılan bir skorlama sistemidir (101). Günümüz anestezi uygulamalarında özellikle hipnotik etkili ilaçların bilinçlilik durumunu baskılama düzeyi ve hastaların uyanıklık durumunun değerlendirilmesi için OAA/S skoru yaygın olarak kullanılmaktadır (102).

**Tablo 2.3:** OAA/S Skorlaması

| TEPKİ  | SKORLAMA |
|--|----------|
| Normal tonda adıyla seslenince kolayca cevap veriyor           | 5        |
| Normal tonda adıyla seslenince uyukulu cevap veriyor           | 4        |
| Adını yüksek sesle veya tekrar tekrar söyleyince cevap veriyor | 3        |
| Hafif dürtünce veya sarsınca cevap veriyor                     | 2        |
| Trapeziusu sıkınca cevap veriyor                               | 1        |
| Trapeziusu sıkınca bile cevap vermiyor                         | 0        |

OAA/S skoru ilk olarak 1990 yılında Chernik ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (103). Bu skorlama sistemi hastanın tepkisini 0-5 arasında puanlamaya dayanan bir değerlendirmedir. Hastaya normal ses tonuyla seslenmekle başlayıp, hafif dürtme ve sarsmaya kadar ilerleyen, ve gerekirse ağırlı uyaran vererek (trapeziusu sıkma) hastanın tepki durumu incelenir (Tablo 2.3). 5-4-3 puan alan hastalar tepki verir olarak kabul edilirken 0-1 puan alan hastalar yanıtız olarak değerlendirilir. 2 ve 3 puan arasında kalan hastalar ise bilinç kaybı olarak değerlendirilmektedir (104).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ameliyathanelerinde Mart 2015- Temmuz 2015 tarihleri arasında, genel anestezi altında cerrahi girişim geçirecek 105 hasta üzerinde yapılmış randomize olmayan, tek kör, tek merkezli, kontrollü, prospektif bir çalışmadır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 24.03.2014 tarih ve 05-212-14 sayılı onay alınmış bu çalışmaya okur-yazar ve işlem öncesi aydınlatılmış onam formu imzalatılmış, 18-65 yaş arası, Amerikan Society of Anesthesiologists (ASA) sağlık durumu I-II düzeyinde olan, entübe edilecek hastalar dahil edilmiştir (Tablo 3.1). Nöromusküler hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalığı, el parmaklarında hareketi bozacak tanı koyulmuş veya şüpheli artrit öyküsü olan; anestezi sırasında kullanılacak ilaçlara bilinen allerjisi olan, roküronyum ile etkileşimi bilinen ilaç kullanan (antikonvülzanlar, magnezyum, bazı antibiyotikler) hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (Tablo 3.2).

**Tablo 3.1:** Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

|                  |
|------------------|
| a- $\geq 18$ yaş |
| b- $\leq 65$ yaş |
| c- ASA 1-2       |
| d- Entübe olmak  |

**Tablo 3.2:** Çalışmadan Dışlama Kriterleri

|  |
|--|
| a- $< 18$ yaş  |
| b- $> 65$ yaş  |
| c- ASA 3-4   |
| d- Nöromusküler hastalık varlığı   |
| e- Karaciğer hastalığı varlığı   |
| f- Böbrek hastalığı varlığı  |
| g- El parmaklarında hareketi bozacak tanı koyulmuş veya şüpheli hastalık varlığı |
| h- Anestezi sırasında kullanılacak ilaçlara bilinen alerji öyküsü varlığı        |
| i- Roküronyum ile etkileşimi bilinen ilaç kullanımı varlığı                      |

Hastalar, derlenme skorlarına etkisini görebilmek için; sugammadeks kullanılanlar ve sugammadeks kullanılmayanlar (bu hastalara kas gevşemesini geri döndürebilmek için neostigmin+atropin uygulanmıştır) olarak iki gruba ayrılmıştır.

- Grup 1: Sugammadeks kullanılmayan hastalar
- Grup 2: Sugammadeks kullanılan hastalar

Çalışmaya dahil olma ve dışlama kriterlerini karşılayan toplam 105 hasta çalışmaya alındı. Fakat teknik sebeplerden dolayı (TOF cihazında intraoperatif sorun olması nedeniyle) 5 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Toplamda 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların boy ve ağırlıkları premedikasyon ünitemizde görevli hemşire tarafından ölçülerek, beden kitle indeksi hesaplanmıştır. Tüm hastalara öncelikle, rutin olarak 0,5 mg atropin sülfat ve 25 mg petidin hidroklorür i.m. yoldan premedikasyon amaçlı yapıldıktan sonra operasyon odasına alınmıştır. EKG, puls-oksimetre ve non-invaziv kan basıncı ölçümü ile monitorizasyon yapılmıştır.

Hastaya damar yolu açıldıktan sonra karşı taraf ele, ulnar sinir trasesinde adductor pollicis kası yoluyla TOF monitörizasyonu için GE Carescape Monitor B ile uyumlu akseleromyograf (TOF-Carescape Monitor B 650-NMT monitörü, GE, Dublin, Ireland) aparatı bağlanmıştır (Şekil 3.1).



**Şekil 3.1:** TOF akseleromyograf aparatı

Sedasyon için 2 mcg/kg dozundan fentanil i.v olarak uygulandıktan sonra tüm hastalara standart 5 mg/kg tiyopental i.v uygulanarak anestezi indüksiyonu sağlanmıştır. Her iki gruptaki hastalara da anestezi indüksiyonu sonrasında ancak roküronyum uygulaması öncesinde akseleromiyograf ile verilen uyarı ile supramaksimal eşik monitör tarafından belirlendikten sonra hastalara 0.6 mg/kg dozunda roküronyum 5 saniyede uygulanmıştır.

TOFc:0 olarak ölçüldüğünde hastalar entübe edilmiş ve TOFc:0 olma süresi kaydedilmiştir.

Anestezi idamesi, %50 oksijen, %50 azot protoksit ve MAC 1,3 sağlanacak şekilde sevofluran gaz karışımı ile sağlanmıştır. Cerrahi işlem süresince TOFc:2 olarak ölçüldükçe, nöromusküler bloğun idamesi için 0,15 mg/kg roküronyum uygulamasına devam edilmiştir. İlk roküronyum uygulamasından itibaren ilk defa TOFc:2 olana kadar geçen süre de kaydedilmiştir.

Tüm hastalara analjezik olarak 100 mg tramadol hidroklorür i.v. ve ek olarak 50 mg deksketoprofen i.m. uygulanmıştır.

Hastanın kan basıncı veya kalp hızı bazal değerinin %20'si üzerine çıkınca 0,5 mcg/kg remifentanil uygulanmıştır.

Cerrahi işlem sona erdiğinde, anestezi idamesi kesilmiş ve TOFc spontan olarak 2'ye ulaşana kadar beklenmiştir. TOFc:2 olduğunda grup 2'deki hastalara, orta düzey blok için önerilen 2mg/kg sugammadex i.v. olarak uygulanmış ve hastalar ekstübe edilmiştir (Şekil 3.2). Grup 1'deki hastalara ise neostigmin ve atropin i.v. olarak uygulanmıştır.



**Şekil 3.2:** TOF monitörizasyonu

(a) derlenme, (b) derin blok

Uyanma odasına alınan hastalara, hangi reverse ajanı kullanıldığını bilmeyen bir asistan tarafından ekstübasyondan sonraki 30. dakikada Modifiye Aldrete skorlaması ve OAA/S skorlaması uygulanmıştır. Modifiye Aldrete skoru 9 puana ulaşan hastalar uyanma odasından servise gönderilmiştir.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Ölçümle elde edilen verilerin 2 grupta karşılaştırılmasında, verilerin normal dağılıma uygun olduğu test edildikten sonra normal dağılıma uyanlarda T testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Nominal değişkinlerin karşılaştırılmasında Chi-kare ve Fisher Exact testi kullanılmıştır.

Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon katsayısından faydalanılmıştır.

$p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ameliyathanelerinde elektif şartlarda, endotrakeal genel anestezi uygulanarak cerrahi işlem geçiren toplam 100 hasta dahil edildi.

Hastalar, derlenme skorlarına etkisini görebilmek için 2 gruba ayrıldı. Grup 1 (sugammadeks kullanılmayan grup) n:50, Grup 2 (sugammadeks kullanılan grup) n:50 hastadan oluşmaktaydı.

Her iki gruptaki hastalar, cinsiyet, yaş, ASA skoru ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1:** Hastaların demografik verileri

|                          |       | Grup 1 (n:50) | Grup 2 (n:50) | p     |
|--------------------------|-------|---------------|---------------|-------|
| Cinsiyet                 | Kadın | 17            | 33            | <0,01 |
|                          | Erkek | 33            | 17            |       |
| Yaş                      |       | 40,54±11,71   | 47,60±11,74   | <0,01 |
| ASA Skoru                | I     | 44            | 17            | <0,01 |
|                          | II    | 6             | 33            |       |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) |       | 25,31±3,55    | 26,31±4,51    | 0,223 |

Grup 1’de 17 kadın (%34), 33 erkek (%66) hasta bulunmaktaydı. Grup 2’de ise 33 kadın (%66), 17 erkek (%34) hasta bulunmaktaydı. Toplamda hastaların dağılımı 50 kadın (%50) ve 50 erkek (%50) şeklindeydi. Her iki grupta, Chi-Kare testi ile gruplar içindeki cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptandı (p<0,01).

Yaş açısından bakıldığında grup 1’de yaş ortalaması 40,54±11,71 yıl, grup 2’de ise 47,60±11,74 olarak tespit edildi. Tüm hastaların yaş ortalaması 44,07±12,19 olarak bulundu. Gruplar T-test ile karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,01).

ASA skorları değerlendirildiğinde grup 1’de ASA 1 skorunda 44 hasta (%88), ASA 2 skorunda 6 hasta (%12) bulunmaktaydı. Grup 2’de ise ASA 1 skorunda 17 hasta (%34), ASA 2 skorunda 33 hasta (%66) bulunmaktaydı. Tüm hastalara bakıldığında ASA 1 skorunda 61 hasta (%61), ASA 2 skorunda 39 hasta (%39) bulunmaktaydı. Gruplar Chi-Kare testi ile karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,01$ ).

Hastaların vücut kitle indeksi incelendiğinde grup 1’de ortalama  $25,31\pm 3,55$  kg/m<sup>2</sup>, grup 2’de ortalama  $26,31\pm 4,51$  kg/m<sup>2</sup> idi. Tüm hastaların vücut kitle indeksi ortalaması ise  $25,81\pm 4,07$  olarak bulundu. Gruplar T-test ile karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,223$ ).

#### **4.2. Ölçüm Sonuçları**

Her iki grupta cerrahi süresi, rokuronyum ek doz ihtiyacı, remifentanil ek doz ihtiyacı, TOF değerinin rokuronyum uygulaması sonrası 0 olma süresi, TOF değerinin indüksiyon sonrası ilk defa 2 olmasına kadar geçen süre, ekstübasyondan sonraki 30. dakikada Modifiye Aldrete skorlaması ve OAA/S skorlaması sonuçları incelendi.

Operasyon süreleri incelendiğinde grup 1’de ortalama operasyon süresi  $138,36\pm 63,46$  dakika, grup 2’de ortalama operasyon süresi  $127,82\pm 33,41$  dakika olarak saptandı. Tüm hastaların ortalama operasyon süresi  $133,09\pm 50,73$  dakika olarak bulundu. Gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,558$ ).

Hastaların rokuronyum ek doz ihtiyacı açısından bakıldığında grup 1’de ortalama  $2,56\pm 1,79$  sefer ek doz ihtiyacı olurken grup 2’de ek doz ihtiyacı ortalaması  $1,86\pm 0,85$  olarak bulundu. Tüm hastaların rokuronyum ek doz ihtiyacı ortalaması  $2,21\pm 1,44$  olarak hesaplandı. Gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,076$ ).

Hastaların remifentanil ek doz ihtiyacı açısından bakıldığında grup 1’de ortalama  $2,04\pm 1,95$  sefer ek doz ihtiyacı olurken grup 2’de ek doz ihtiyacı ortalaması  $1,58\pm 1,34$  olarak bulundu. Tüm hastaların remifentanil ek doz ihtiyacı ortalaması  $1,81\pm 1,68$  olarak hesaplandı. Gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,450$ ).

TOF değerinin roküronyum uygulaması sonrası TOFc: 0 olmasına kadar geçen süre Grup 1'deki hastalar için ortalama 165,86±85,38 saniye ve Grup 2'deki hastalar için ortalama 120,58±50,43 saniye idi. Her iki grup için ortalama TOFc:0 olma süresi ortalama 143,22±73,38 saniye olarak bulundu. Mann-Whitney U test kullanılarak gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

TOF değerinin roküronyum uygulaması sonrası ilk defa TOFc: 2 olmasına kadar geçen süre Grup 1'deki hastalar için ortalama 43,64±18,98 dakika ve Grup 2'deki hastalar için ortalama 52,44±19,46 dakika olarak bulundu. Her iki grup için ortalama TOFc:2 ölçölme süresi 48,04±19,63 dakika olarak tespit edildi. Mann-Whitney U test kullanılarak gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2:** Operasyon süresi, rokuronyum ve remifentanil ek doz ihtiyacı, TOFc0 ve TOFc2 olma sürelerinin incelenmesi

| GRUP            | Operasyon süresi (dk) | Rokuronyum ek doz ihtiyacı | Remifentanil ek doz ihtiyacı | TOFc:0 (sn) | TOFc:2 (dk) |
|-----------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|-------------|-------------|
| <b>1</b>        |                       |                            |                              |             |             |
| N               | 50                    | 50                         | 50                           | 50          | 50          |
| <b>Ortalama</b> | 138,36                | 2,56                       | 2,04                         | 165,86      | 43,64       |
| <b>SD</b>       | 63,46                 | 1,79                       | 1,95                         | 85,38       | 18,98       |
| <b>Ortanca</b>  | 133                   | 2                          | 2                            | 135         | 42          |
| <b>Min</b>      | 46                    | 0                          | 0                            | 67          | 18          |
| <b>Maks.</b>    | 346                   | 8                          | 8                            | 420         | 83          |
| <b>2</b>        |                       |                            |                              |             |             |
| N               | 50                    | 50                         | 50                           | 50          | 50          |
| <b>Ortalama</b> | 127,82                | 1,86                       | 1,58                         | 120,58      | 52,44       |
| <b>SD</b>       | 33,41                 | 0,85                       | 1,34                         | 50,43       | 19,46       |
| <b>Ortanca</b>  | 125                   | 2                          | 2                            | 107,50      | 51          |
| <b>Min</b>      | 62                    | 1                          | 0                            | 48          | 14          |
| <b>Maks.</b>    | 240                   | 4                          | 5                            | 300         | 84          |
| <b>TOPLAM</b>   |                       |                            |                              |             |             |
| N               | 100                   | 100                        | 100                          | 100         | 100         |
| <b>Ortalama</b> | 133,09                | 2,21                       | 1,81                         | 143,22      | 48,04       |
| <b>SD</b>       | 50,73                 | 1,44                       | 1,68                         | 73,38       | 19,63       |
| <b>Ortanca</b>  | 130,50                | 2                          | 2                            | 121,50      | 45          |
| <b>Min</b>      | 46                    | 0                          | 0                            | 48          | 14          |
| <b>Maks.</b>    | 346                   | 8                          | 8                            | 420         | 84          |

Ekstübasyondan sonraki 30. dakikada Modifiye Aldrete Skorlaması değerleri incelendiğinde grup 1’de ortalama  $8,76 \pm 1,23$  bulunurken grup2 ‘de ortalama  $9,90 \pm 0,36$  olarak bulunmuştur. Toplamda MAS değerleri ortalaması  $9,33 \pm 1,07$  olarak saptanmıştır. Mann-Whitney U test kullanılarak gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Ekstübasyondan sonraki 30. dakikada Modifiye Aldrete Skorlaması değerlerinin incelenmesi

|               | N   | Ortalama | SD   | Ortanca | Min | Maks |
|---------------|-----|----------|------|---------|-----|------|
| <b>Grup 1</b> | 50  | 8,76     | 1,23 | 8,50    | 7   | 10   |
| <b>Grup 2</b> | 50  | 9,90     | 0,36 | 10      | 8   | 10   |
| <b>Toplam</b> | 100 | 9,33     | 1,07 | 10      | 7   | 10   |

Çalışmamızda ekstübasyondan sonraki 30. dakikada hesaplanan OAA/S skorlarında hastalar sadece 4 ve 5 puan almışlardır. Grup 1’de 22 hasta (%44) 4 puan, 28 hasta (%56) 5 puan almıştır. Grup 2’de ise sadece 1 hasta (%2) 4 puan alırken 49 hasta (%98) 5 puan almıştır. Toplamda 23 hasta (%23) 4 puan, 77 hasta (%77) 5 puan almıştır. Gruplar arası fark Chi-Kare testi ile incelediğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ( $p < 0,05$ ).

Çalışmamızda ayrıca ASA skoru, yaş, cinsiyet, BMI, operasyon süresi, rokuronyum ek doz ihtiyacı, remifentanil ek doz ihtiyacı, TOF değerinin rokuronyum uygulaması sonrası 0 olma süresi ve TOF değerinin indüksiyon sonrası ilk defa 2 olmasına kadar geçen sürenin sugammadeks kullanımından bağımsız olarak, ekstübasyondan sonraki 30. dakikada hesaplanan MAS değerleri üzerine olan etkisi incelendi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4:** Modifiye Aldrete Skoru Üzerine Olumlu Etkisi Olan Parametreler ( $p < 0,05$ )

|                       |                                    |
|-----------------------|------------------------------------|
| Yüksek ASA skoru      | Kısa TOFc0 olma süresi             |
| Kadın cinsiyet        | Düşük rokuronyum ek doz ihtiyacı   |
| Kısa operasyon süresi | Düşük remifentanil ek doz ihtiyacı |

ASA 1 olan hastalar ortalama  $8,96 \pm 1,21$  MAS puanı alırken, ASA 2 olan hastalar ortalama  $9,89 \pm 0,38$  MAS puanı aldı. Mann-Whitney U test kullanılarak gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

Kadın hastalar ortalama  $9,74 \pm 0,75$  MAS puanı, erkek hastalar ise ortalama  $8,92 \pm 1,19$  MAS puanı almışlardır. Mann-Whitney U test kullanılarak gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

Operasyon süresinin ekstübasyondan sonraki 30. dakikada hesaplanan MAS değerleri üzerine olan etkisi, Spearman korelasyon katsayısından faydalanarak Mann-Whitney U testi ile incelendiğinde operasyon süresinin kısalmasının MAS değerleri üzerinde artış sağladığı görülmüştür ( $p < 0,05$ ).

Hastaların rokuronyum ve remifentanil ek doz ihtiyaçlarının MAS değerleri üzerine olan etkisi aynı yöntem ile incelendiğinde, daha düşük ek doz rokuronyum ve remifentanil ihtiyacı olan hastaların daha yüksek MAS değerlerine sahip olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ).

TOF değerinin rokuronyum uygulaması sonrası 0 olma süresi ve TOF değerinin indüksiyon sonrası ilk defa 2 olmasına kadar geçen sürelerin, ekstübasyondan sonraki 30. dakikada hesaplanan MAS değerleri üzerine olan etkileri, Spearman korelasyon katsayısından faydalanarak Mann-Whitney U testi ile incelendiğinde ise TOFc0 olma süresi kısa olan hastaların daha yüksek MAS skorlarına sahip olduğu gösterilmiştir ( $p < 0,05$ ). TOFc2 olma süresi ile MAS değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır ( $p = 0,098$ ).

Yaş ve VKİ'nin ekstübasyondan sonraki 30. dakikada hesaplanan MAS değerleri üzerine olan etkileri, Spearman korelasyon katsayısından faydalanarak Mann-Whitney U testi ile incelendiğinde ise yaş için p değeri 0,446 ve VKİ için p değeri 0,396 olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır.

Çalışmamızda ayrıca ASA skoru, yaş, cinsiyet, BMI, operasyon süresi, rokuronyum ek doz ihtiyacı, remifentanil ek doz ihtiyacı, TOF değerinin rokuronyum uygulaması sonrası 0 olma süresi ve TOF değerinin indüksiyon sonrası ilk defa 2 olmasına kadar geçen sürenin sugammadeks kullanımından bağımsız olarak, ekstübasyondan sonraki 30. dakikada hesaplanan OAA/S değerleri üzerine olan etkisi incelendi (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5:** OAA/S Üzerine Olumlu Etkisi Olan Parametreler ( $p<0,05$ )

|                       |                                    |
|-----------------------|------------------------------------|
| Yüksek ASA skoru      | Kısa TOFc0 olma süresi             |
| Kadın cinsiyet        | Düşük remifentanil ek doz ihtiyacı |
| Kısa operasyon süresi |                                    |

Kadın hastaların 2'si (%4) 4 puan, 48'i (%96) 5 puan alırken, erkek hastaların 21'i (%42) 4 puan ve 29'u (%58) 5 puan almıştır. Gruplar arası fark Chi-Kare testi ile incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ( $p<0,05$ ).

ASA 1 olan hastaların 21'i (%34,4) 4 puan, 40'ı (%65,6) 5 puan alırken, ASA 2 olan hastaların 2'si (%5,1) 4 puan ve 37'si (%94,9) 5 puan almıştır. Gruplar arası fark Chi-Kare testi ile incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Operasyon süresinin ekstübasyondan sonraki 30. dakikada hesaplanan OAA/S değerleri üzerine olan etkisi, Spearman korelasyon katsayısından faydalanarak Mann-Whitney U testi ile incelendiğinde operasyon süresinin kısalmasının OAA/S değerleri üzerinde artış sağladığı görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Remifentanil ek doz ihtiyacı artışının OAA/S değerleri üzerine etkisi incelendiğinde OAA/S değeri 4 olan hastaların ortalama remifentanil ek doz ihtiyacı  $3,34\pm 1,74$ , OAA/S değeri 5 olan hastaların ise ortalama ek doz ihtiyacı  $1,35\pm 1,37$  olduğu görüldü. Gruplar Mann-Whitney U testi ile incelendiğinde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,05$ ).

OAA/S değerleri 4 olan hastalar incelendiğinde ortanca TOFc0 olma süresi 62,48 saniye bulunurken, OAA/S değeri 5 olan hastaların ortanca TOFc0 olma süresi 46,92 saniye olarak bulunmuştur. Gruplar Mann-Whitney U testi ile incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Yaş ve VKİ'nin OAA/S değerleri ile olan ilişkisi T-test ile incelendiğinde p değerleri sırasıyla 0,503 ve 0,123 hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak anlam ortaya koyulamamıştır.

Rokuronyum ek doz ihtiyacı ve TOF değerinin induksiyon sonrası ilk defa 2 olmasına kadar geçen sürelerin OAA/S değerleri ile olan ilişkisi Mann-Whitney U testi ile incelendiğinde p değerleri sırasıyla 0,054 ve 0,073 olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak anlam ortaya koyulamamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada intraoperatif rokuronyum ile oluşturulan nöromusküler bloğun sugammadeks ile geri döndürülmesinin, uyanma derlenme skorlarının üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmamızın hipotezi; rokuronyum bloğunun geri döndürülmesi için sugammadeks kullanıldığında. sugammadeks uyanma derlenme süresini kısalttığı için, sugammadeks kullanılan hastalarda sugammadeks kullanılmayanlara göre derlenme skorlarının değişeceği.

Genel anestezi uygulamalarında; havayolu entübasyonunu kolaylaştırmak, mekanik ventilasyonu sürdürmek ve cerrahi operasyon koşullarını uygun hale getirmek için nöromusküler bloker ajanlar günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (2,3). Genel anestezi sırasında kullanılan kas gevşeticilerin, cerrahi sonrasında da etkileri devam edebilmektedir. Postoperatif rezidüel kûrarizasyon oranı %20-41 olarak bildirilmiştir (105-107). Rezidüel kûrarizasyon, hastanede yatış süresini uzatan komplikasyonlara neden olmaktadır (105-107). Postoperatif komplikasyonlar arasında birinci sırada yara yeri enfeksiyonu gelirken, ikinci sırada en sık pnömoni, ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği gibi solunumsal komplikasyonlar gelmektedir (108).

Havayoluyla ilgili güçlük yaşanan olgularda acil olarak ve cerrahi girişim bitiminde nöromusküler bloğun geri döndürülmesi, hastanın havayolunu kendi başına koruyabilmesi ve postoperatif rekûrarizasyonun önlenmesi için son derece önemlidir (105-107). Nöromusküler bloğun geri döndürülmesi amacıyla kolinesteraz inhibitörleri ile dekûrarizasyon işlemi rutin olarak uygulanmaktadır (105). 2008 yılından sonra klinik uygulamaya yeni bir ajan olan sugammadeks girmiştir. Sugammadex, modifiye bir gama-siklodekstrindir ve geleneksel dekûrarizasyon işlemine güncel bir alternatif olarak sunulmaktadır (68,69) Sugammadeks adlı ilaç, genel anestezi pratiğimizde nöromusküler bloğun geri döndürülmesinde günümüzde artık rutin olarak kullanılmaktadır (68,69).

Sagır ve arkadaşları, nöromusküler blok sonrası derlenmenin değerlendirilmesinde Modifiye Aldrete Skoru, TOF ve diğer pozitif klinik testlerin birlikte kullanılmasının daha uygun olacağını bildirmişlerdir (109).

İntraoperatif oluşturulan nöromusküler bloğun sugammadeks ile geri çevrilmesinin Modifiye Aldrete Skoru (MAS) üzerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Gomez ve Scheffer'ın 18-65 yaş arası, ASA I-II olan 33 hasta ile yaptıkları çalışma ile neostigmin kullanılan hastalara oranla sugammadeks kullanılan hastalarda postoperatif 30. ve 60. dakikalarda derlenmenin daha hızlı olduğunu ortaya koymuşlardır. Sugammadeks kullanılan grupta 30. ve 60. dakikalarda MAS değerleri daha yüksek hesaplanmıştır. Aynı çalışmada postoperatif 120. dakikada ise her iki grupta Modifiye Aldrete Skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (110).

Koksal ve arkadaşlarının toplam 102 seans elektrokonvülsif tedavi uygulanan 18-65 yaş arasındaki 16 hasta üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada sugammadeks ve plasebonun MAS üzerine etkisini araştırmışlardır. Sugammadeks kullanılan grupta MAS değerleri daha yüksek hesaplanmıştır. Ayrıca MAS değeri 9 oluncaya kadar geçen sürenin sugammadeks kullanılan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu görülmüştür (111).

Dogan ve arkadaşlarının neostigmin ile dekurarizasyon sağlanmayan hastalarda sugammadeksin etkinliğini incelediği 14 hasta ile yaptıkları çalışmada ekstübasyon sonrası 5. dakikada hesaplanan MAS değerleri sugammadeks kullanılan grupta daha yüksek bulunmuştur (112).

Bizim çalışmamızda ekstübasyondan sonraki 30. dakikada Modifiye Aldrete Skorlaması değerleri incelendiğinde sugammadeks kullanılmayan grupta ortalama MAS değeri  $8,76 \pm 1,23$  saptanırken, sugammadeks kullanılan grupta ortalama MAS değeri  $9,90 \pm 0,36$  olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Yaptığımız çalışma ile rokuronyumla oluşturulan nöromusküler bloğun geri döndürülmesinde sugammadeks kullanılan hastalarda daha yüksek MAS değerlerinin elde edildiğini ortaya koyduk.



Yaptığımız literatür taramasında intraoperatif oluşturulan nöromusküler bloğun sugammadeks ile geri döndürülmesi sonrasında OAA/S skorunu inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Çalışmamızda ekstübasyondan sonraki 30. dakikada hesaplanan OAA/S skorlarında hastalar sadece 4 ve 5 puan almışlardır. Sugammadeks kullanılmayan grupta 22 hasta (%44) 4 puan, 28 hasta (%56) 5 puan almıştır. Sugammadeks kullanılan grupta ise sadece 1 hasta (%2) 4 puan alırken 49 hasta (%98) 5 puan almıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Yaptığımız çalışma ile rokuronyumla oluşturulan nöromusküler bloğun geri döndürülmesinde sugammadeks kullanılan hastalarda daha yüksek OAA/S değerlerinin elde edildiğini ortaya koyarak literatüre katkımız olduğunu düşünmekteyiz.

Sugammadeks kullanılan hastalarda hem MAS hem de OAA/S skorlarının daha yüksek hesaplanması hastaların daha erken derlendiklerinin göstergesidir. Bu sayede sugammadeks kullanımının hastaların derlenme odalarında daha kısa süreli kalmasını ve bunun ameliyathane sirkülasyonunu hızlandırdığını düşünmekteyiz. Hastaların derlenme sürelerinin kısalması, ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği gibi postoperatif komplikasyonların da azalmasına sebep olacaktır. Günümüz şartlarında sugammadeks kullanımının önündeki en büyük engel olarak maliyeti görülmektedir. Sugammadeks kullanımı postoperatif komplikasyonları azaltacağından dolayı toplam sağlık maliyetlerinde azalma olacağını düşünmekteyiz.

Aldrete'in 352 hasta ile 1970 yılında yapmış olduğu, Aldrete Skoru'nu ilk kez tanımladığı çalışmada yaşın Aldrete skoru üzerine etkisi olmadığını göstermiştir (92). Çalışmasında hayatın birinci, ikinci ve dördüncü dekatlarında Aldrete Skorlarının daha yüksek hesaplandığını göstermiş ama istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığını belirtmiştir (92).

Meretoja ve arkadaşlarının pediatrik popülasyonda 120 hasta ile yaptıkları çalışmada sevofluran kullanılan hastalarda postoperatif MAS puanlarının yaş ile değişmediğini, halotan kullanılan hastalarda ise 1-5 yaş grubunda daha düşük MAS değerlerinin saptandığını belirtmiştir (113).

Yaptığımız çalışmada Aldrete'in sonuçlarına benzer şekilde erişkin popülasyonda yaş faktörünün ne MAS değerleri ne de OAA/S değerleri üzerine etkisi olmadığını gördük. Çalışmamız erişkin yaş grubunu kapsadığından dolayı pediatrik yaş grubu ile ilgili yorum yapamamaktayız.

Meretoja ve arkadaşları yaptıkları aynı çalışmada sevofluran kullanılan grupta, halotan kullanılan gruba kıyasla daha yüksek MAS değerlerinin hesaplandığını bildirmiştir (113). Aldrete de skorlama ile ilgili yaptığı ilk yayında kullanılan anestezi ajanlarının skor üzerine etkili olduğu belirtmiştir (92).

Vallejo ve arkadaşlarının 70 hasta üzerinde yaptığı desfloran ve sevofloran ile ilgili başka bir çalışmada ise iki ajanın da MAS değerlerinde farklılık oluşturmadığını saptamışlardır (114).

Bizim çalışmamızda standartizasyon sağlamak amacıyla tüm hastalara sevofluran kullanıldığından ve başka ikinci bir ajan kullanılmadığından dolayı anestezi ajanlarının MAS ve OAA/S skorları üzerine olan etkisini hakkında yorum yapamamaktayız.

Çalışmamızda operasyon sürelerinin ortalamasını  $133,09 \pm 50,73$  dakika olarak bulduk. Operasyon süresinin kısalması ile MAS ve OAA/S skorlarında artış saptandığını ortaya koyduk ( $p < 0,05$ ). Literatürde ameliyat sürelerinin saat olarak incelendiğinde sonuçların benzer olduğunu, operasyon süresi uzadıkça MAS değerlerinin düştüğü belirtilmiştir (92).

Çalışmamıza genel cerrahi ve kulak burun boğaz hastalıkları ameliyathanelerinde elektif şartlarda cerrahi geçiren hastalar dahil edilmiştir. Dolayısı ile cerrahi teknik ile MAS ve OAA/S değerleri arasındaki ilişki ortaya konamamıştır. Literatürde ise kardiyak cerrahi geçiren hastaların daha düşük MAS değerlerine sahip olduğu belirtilmiştir (92).

Aldrete, skorlamasını tanımlandığı ilk çalışmasında cinsiyetin MAS değerleri üzerine etkisinin olmadığını belirtmiştir (92). Bizim çalışmamızda ise kadın hastalar ortalama  $9,74 \pm 0,75$  MAS puanı, erkek hastalar ise ortalama  $8,92 \pm 1,19$  MAS puanı almışlardır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. OAA/S değerlendirmesinde ise kadın hastaların 2'si (%4) 4 puan, 48'i (%96) 5 puan alırken,

erkek hastaların 21'i (%42) 4 puan ve 29'u (%58) 5 puan almıştır ve aynı şekilde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kadın hastaların, erkek hastalara oranla daha yüksek MAS ve OAA/S değerlerine sahip olarak daha erken derlendiğini saptadık.

Yaptığımız literatür taramasında hesaplanan OAA/S değerlerine etki eden faktörleri araştıran herhangi bir yayına rastlayamadık. Çalışmamızda yüksek ASA skoru, kadın cinsiyet, kısa operasyon süresi, kısa TOFc0 olma süresi ve düşük remifentanil ek doz ihtiyacının hesaplanan OAA/S değerlerini arttırdığını ortaya koyduk ( $p<0,05$ ). Yaş, VKİ, TOFc2 olma süresi ve ek doz rokuronyum ihtiyacının OAA/S değerleri üzerinde anlamlı fark oluşturmadığını saptadık ( $p>0,05$ ).

Hesaplanan MAS değerleri üzerine olumlu etkisi olan parametrelerinin ise yüksek ASA skoru, kadın cinsiyet, kısa operasyon süresi, kısa TOFc0 olma süresi, düşük remifentanil ek doz ihtiyacı ve düşük rokuronyum ek doz ihtiyacı olduğunu ortaya koyduk ( $p<0,05$ ). Yaş, VKİ ve TOFc2 olma süresinin hesaplanan MAS değerleri üzerine anlamlı etkisi olmadığını saptadık ( $p>0,05$ ).

Her iki grupta da ortak faktörler göz önüne alındığında düşük ASA skoru, erkek cinsiyet, uzun operasyon süresi, uzun TOFc0, fazla remifentanil ve rokuronyum ek doz ihtiyacı olan hastaların derlenme süreçlerinin daha uzun sürebileceği düşünülebilir.

Çalışma süresince sugammadeks kullanılan hastaların hiçbirinde sugammadekse bağlı yan etki görülmedi. Bu bakımdan sugammadeksin güvenle kullanılabilceği söylenebilir.

Çalışmamızı kurgularken ortaya koyduğumuz hipotez olan, rokuronyum bloğunun geri döndürülmesi için sugammadeks kullanıldığında. sugammadeks uyanma derlenme süresini kısalttığı için, sugammadeks kullanılan hastalarda sugammadeks kullanılmayanlara oranla Modifiye Aldrete ve OAA/S skorlaması sonuçlarının daha yüksek olduğunu kanıtlamış olduk ( $p<0,05$ ).

## 6. SONUÇ

Cerrahi uygulanacak hastaların büyük bir kısmı genel anestezi gerektirmektedir ve sıklıkla bu hastalarda nöromüsküler blokerler kullanılmaktadır. Rokuronyum, non depolarizan bir kas gevşetici olarak günlük anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Genel anestezi sırasında kullanılan kas gevşeticilerin, cerrahi sonrasında da etkileri devam edebilmektedir. Rezidüel kürarizasyon, hastanede yatış süresini uzatan komplikasyonlara neden olmaktadır.

Havayoluyla ilgili güçlük yaşanan olgularda acil olarak ve cerrahi girişim bitiminde nöromüsküler bloğun rutin geri döndürülmesi, hastanın havayolunu kendi başına koruyabilmesi ve postoperatif rekürarizasyonun önlenmesi için son derece önemlidir. Yeni bir bileşik olan sugammadeks, rokuronyum gibi steroid yapılı non depolarizan nöromüsküler ajanları selektif olarak bağlayan,  $\gamma$ -siklodekstrin yapısında bir ajandır.

Hastaların postanestezi bakım ünitelerinde derlenme durumlarını değerlendirmek için birçok skollama sistemi geliştirilmiştir. Modifiye Aldrete Skollaması postanestezik derlenmenin değerlendirilmesinde hastaların postanestezi bakım ünitesinden güvenlikle çıkarılabilmesi için kullanılan bir skollama sistemidir. OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation) skoru ise, hastanın uyanıklık seviyesini ölçmek için oluşturulmuş bir skollama sistemidir.

Bu çalışmada sugammadeksin, uyanma derlenme skorlarının üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmaya başlarken kurduğumuz hipotez sugammadeks uyanma derlenme süresini kısalttığı için, sugammadeks kullanılan hastalarda sugammadeks kullanılmayanlara oranla Modifiye Aldrete ve OAA/S skollaması sonuçlarının daha yüksek puanda olacağıydı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler topluca gözden geçirildiğinde aşağıda sıralanmış olan sonuçlar ortaya çıkmıştır;

- Rokuronyum bloğunun geri döndürülmesi için sugammadeks kullanılan hastalarda, sugammadeks kullanılmayanlara oranla Modifiye Aldrete Skoru değerleri daha yüksek bulunmuştur.
- Rokuronyum bloğunun geri döndürülmesi için sugammadeks kullanılan hastalarda, sugammadeks kullanılmayanlara oranla OAA/S değerleri daha yüksek bulunmuştur.
- Hesaplanan MAS değerleri üzerine olumlu etkisi olan parametrelerinin kadın cinsiyet, kısa operasyon süresi, kısa TOFc0 olma süresi, düşük remifentanil ek doz ihtiyacı ve düşük rokuronyum ek doz ihtiyacı olduğu bulunmuştur.
- Hesaplanan OAA/S değerleri üzerine olumlu etkisi olan parametrelerinin kadın cinsiyet, kısa operasyon süresi, kısa TOFc0 olma süresi ve düşük remifentanil ek doz ihtiyacı olduğu bulunmuştur.

Literatürde sugammadeks kullanılan hastaların derlenme sürecinde Modifiye Aldrete Skoru'nu inceleyen az sayıda çalışma olması ve sugammadeks kullanılan hastalarda OAA/S skorunu inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlayamamış olmamız nedeni ile bu konuda literatüre katkımızın olduğunu düşünmekteyiz.

## ÖZET

### İntraoperatif Rokuronyum İle Oluşturulmuş Nöromusküler Bloğun Sugammadeks İle Geri Döndürülmesinin Modifiye Aldrete Ve OAA/S Skorlaması Üzerine Etkileri

**Amaç:** Bu çalışmada sugammadeksin, “Modifiye Aldrete Skoru” ve “Uyanıklık ve Sedasyon Gözlemci Değerlendirmesi Ölçeği” skorlarının üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 18-65 yaş arası, ASA skoru I-II düzeyinde olan, entübe edilecek hastalar dahil edilmiştir. Hastalar, derlenme skorlarına etkisini görebilmek için; sugammadeks kullanılanlar ve sugammadeks kullanılmayanlar olarak iki gruba ayrıldı, her grupta 50 hasta olmak üzere toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Uyanma odasına alınan hastalara, ekstübasyondan sonraki 30. dakikada Modifiye Aldrete skorlaması ve OAA/S skorlaması uygulanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda rokuronyum bloğunun geri döndürülmesi için sugammadeks kullanılan hastalarda, sugammadeks kullanılmayanlara oranla Modifiye Aldrete ve OAA/S Skoru değerleri daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Çalışmamızda yüksek ASA skoru, kadın cinsiyet, kısa operasyon süresi, kısa TOFc0 olma süresi ve düşük remifentanil ek doz ihtiyacının hesaplanan OAA/S değerlerini arttırdığını ortaya koyduk ( $p<0,05$ ). Yaş, VKİ, TOFc2 olma süresi ve ek doz rokuronyum ihtiyacının OAA/S değerleri üzerinde anlamlı fark oluşturmadığını saptadık ( $p>0,05$ ).

Hesaplanan MAS değerleri üzerine olumlu etkisi olan parametrelerinin ise yüksek ASA skoru, kadın cinsiyet, kısa operasyon süresi, kısa TOFc0 olma süresi, düşük remifentanil ek doz ihtiyacı ve düşük rokuronyum ek doz ihtiyacı olduğunu ortaya koyduk ( $p<0,05$ ). Yaş, VKİ ve TOFc2 olma süresinin hesaplanan MAS değerleri üzerine anlamlı etkisi olmadığını saptadık ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Sugammadeks kullanılan hastalarda daha yüksek derlenme skorları elde edilmiştir. Literatürde sugammadeks kullanılan hastaların derlenme sürecinde

Modifiye Aldrete Skoru'nu inceleyen az sayıda çalışma olması ve sugammadeks kullanılan hastalarda OAA/S skorunu inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlayamamış olmamız nedeni ile bu konuda literatüre katkımızın olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Rokuronyum, sugammadeks, Modifiye Aldrete Skoru, Uyanıklık ve Sedasyon Gözlemci Değerlendirmesi Ölçeği

## SUMMARY

### **Effects On Modified Aldrete and OAA/S Score Of Reversal Of the Rocuronium-Induced Intraoperative Neuromuscular Blockade With Sugammadex**

**Objective:** The purpose of this study is to find out the effects of sugammadex on Modified Aldrete Score and Observer's assessment of alertness/sedation scale.

**Materials and Methods:** Inclusion criteria were as patients aged 18-65 years, ASA physical status I-II, and intubated patients. Patients were divided into two groups, which sugammadex applied and did not apply. A total of 100 patients were included in this study, 50 patients in each group. 30 minutes after extubation, modified Aldrete score and OAA/S scores were applied to patients in PACU.

**Results:** Modified Aldrete and OAA/S scores were significantly higher values on sugammadex applied group.

Higher ASA scores, women, short duration of surgery, short time to TOF<sub>c0</sub>, and need for lower additional doses of remifentanyl were correlated with higher OAA/S score values ( $p < 0,05$ ). Age, BMI, time to TOF<sub>c2</sub>, and need for additional doses of rocuronium were not correlated with OAA/S score values ( $p > 0,05$ ).

Higher ASA scores, women, short duration of surgery, short time to TOF<sub>c0</sub>, need for lower additional doses of remifentanyl, and need for lower additional doses of rocuronium were correlated with higher MAS values ( $p < 0,05$ ). Age, BMI, and time to TOF<sub>c2</sub> were not correlated with MAS values ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** Recovery scores were significantly higher values on sugammadex applied group. We believe that our contribution to the literature because there are few studies about correlations between sugammadex and modified Aldrete score, and there are any studies about correlations between sugammadex and Observer's assessment of alertness/sedation scale.

**Key Words:** Rocuronium, sugammadex, Modified Aldrete Score, Observer's assessment of alertness/sedation scale



## KAYNAKLAR

1. Bowman WC. Neuromuscular block. Br J Pharmacol 2006; 147: 277-86.
2. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Sammama CM: Postoperative residual neuromuscular block: A survey of management. Br J Anaesth 2005; 95:622-6.
3. Geldner G, Niskanen M, Laurila P, Mizikov V, Hübler M, Beck G, et al. A randomised controlled trial comparing sugammadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery. Anaesthesia. 2012;67(9):991-8.
4. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nöromusküler bloke edici ilaçlar. In: Klinik Anesteziyoloji Çeviri Editörü, Tulunay M, Cuhruk H. 4. Baskı, Ankara Güneş Kitabevi, 2008; 206-241.
5. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. Anesthesiology 2005;103:695-703.
6. Bowman A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, MacLean EJ, Muir AW, Palin R, Rees DC. A Novel Concept of Reversing Neuromuscular Block: Chemical Encapsulation of Rocuronium Bromide by a Cyclodextrin-Based Synthetic Host. Angewandte Chemie 2002; 114: 275-80.
7. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Østergaard D, Prins ME, Viby-Mogensen J. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. Anesthesiology 2006; 104: 667-74.
8. White PF, Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. Anesth Analg. 1999;88(5):1069-72.

9. Soliman IE, Patel RI, Ehrenpreis MB, Hannallah RS. Recovery scores do not correlate with postoperative hypoxemia in children. *Anesth Analg.* 1988;67(1):53-6.
10. Marshall SI, Chung F. Discharge criteria and complications after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 1999;88(3):508-17.
11. Karaman S, Akarsu T, Bor C, Firat V. The Selection Of Opioid Agent In Short Duration Ambulatory Gynecologic Operations. *Ege Tıp Dergisi.* 2006;45 (1):51-5.
12. Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP: Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index. *Br J Anaesth* 2004;93:645–54.
13. Sanes JR, Lichtman JW. Maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(November):791–805.
14. Silverman DG, Brull SJ. Monitoring neuromuscular block. *Anesthesiology Clinics of North America* 1994;12:237-261.
15. Bozkırlı F, Ercan B. Sinir-Kas iletiminin monitorizasyonu. *Anestezi Dergisi* 2000;8:243-254.
16. Miller, R.D., *Neuromuscular Physiology and Pharmacology*, in *Miller's Anesthesia*, J.A.J. Martyn, Editor 2010: Philedelphia, PA, USA. p. 341-361.
17. Scott R. Kas Gevşeticiler. In: Lee's Synopsis of Anaesthesia. Turan İÖ Editör. 13. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi, 2008:176-200.
18. Guyton, Arthur C., Hall JE. Membrane physiology, nerve and, muscle. Ed: Hall, JE. *Textbook of Medical Physiology.* p. 43–99. Elsevier, Mississippi, ABD, 2011.
19. Savarese JJ. Neuromuscular Blocking Agents. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, ed. *Clinical Anesthesiology.* 3<sup>th</sup> edition, New York: Mc Graw-Hill, 2002:178-199.

20. Hall ZW, Sones JR. Synaptic structure and development: The neuromuscular junction. *Cell* 1993;72:99-121.
21. Kandel ER, Siegelbaum SA. Signaling at the Nerve-Muscle Synapse: Directly Gated Transmission. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. *Principles of Neural Science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 188–206.
22. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004
23. Yiby-Mogensen J. Neuromuscular Monitoring. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*. 6<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1551-1569.
24. Bowman WC. Block by depolarization. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1994; 38: 529-532.
25. Esener ZK. Sinir Kas İletimi ve Kas Gevşeticiler. *Klinik Anestezi*, 2. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul 1997: 131-162.
26. Feldman SA, Fauvel NJ, Harrop-Griffiths AW. Onset of neuromuscular block: a hypothesis. *British Journal of Anaesthesia* 1990; 65: 585-587.
27. Baraka A, Wahid N, Mansour R, Haddad W. Effect of neostigmine and pridostigmine on the cholinesterase activity. *British Journal of Anaesthesia* 1981;53:849-851.
28. Bevan DR, Donati F, Kopman AF. Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992; 77: 785-805.
29. Martyn JJA, Standaert FG, Miller RD. Neuromuscular Physiology and Pharmacology. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*. 6<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 859-879.
30. Raines DE. Anesthesia and non-anesthetic volatile compounds have dissimilar activities on nicotinic acetylcholine receptor desensitization kinetics. *Anesthesiology* 1996; 84: 663-671.

31. Guyton AC. Neuromuscular transmission. In: Dreibelbis D, ed. *Textbook of Medical Physiology*. 7<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1986: 136-150.
32. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Cholinesterase Inhibitors. In: *Clinical Anesthesiology*. 3<sup>th</sup> edition, New York, Me Graw-Hill, 2002:199-212.
33. Flood P. The importance of myorelaxants in anesthesia. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 322-327.
34. Berg H, Viby-Mogensen J, Mortensen CR. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41: 1095-1103.
35. Ouchterlony J, Arvidsson S, Sjostedt L, Svordsudd K. Perioperative and immediate postoperative adverse events in patients undergoing elective General and Orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995; 39: 643-652.
36. Warden JC, Horan BF. Deaths attributed to anaesthesia in Australia in New South Wales, 1984-1990. *Anesthesia and Intensive Care* 1996; 24: 66-73.
37. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson I, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, Koscielniak-Nielsen Z, Skovgaard LT, Qstergaard D. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scandinavica* 1996; 40: 59-74.
38. Itagaki T, Tai K, Katsumata N, Suzuki H. Comparison between a new acceleration transducer and a conventional force transducer in the evaluation of twitch responses. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 1988; 32: 347-349.
39. Crofts SL, Hutchison GL. Clinical monitoring of neuromuscular function. *Br J HosptMed*. 1992; 48: 633-640.

40. Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Kirkegaard H. Measurement of acceleration: A new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 1988; 32: 45-48.
41. Jensen E, Viby-Mogensen J, Bang U. The accelograph: a new neuromuscular transmission monitor. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 1988; 32: 49-52.
42. Thompson C. Monitoring the neuromuscular junction. *Anaesthesia Lectures* 1997:1-9.
43. Cooper RA, Mirakhur RJ, Elliott P, McCarthy GJ. Estimation of the potency of ORG 9426 using two different modes of nerve stimulation. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1992; 39:139-142.
44. Baurain MJ, Hennort DA, Godschalx A, Huybrechts I, Nasrallah G, Hollander AA, Contraire F. Visual evaluation of residual curarization in anesthetized patients using 100 Hertz, 5 second tetanic stimulation at the adductor pollicis muscle. *Anesthesia Analgesia* 1998; 87: 185-189.
45. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS): A new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia* 1989; 62: 274-278.
46. Cheong KF, Wong WH. Pain on injection of rocuronium: influence of two doses of lidocaine pretreatment. *Br J Anaesth* 2000;84(1):106-7.
47. Eamon P, Venkat R, et al. Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia, comparison with vecuronium. *Can J Anesth* 1993; 40(8):703-5.
48. Shirashi K, et al. Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. *Can J Anesth* 1992;39: 216-22.
49. Bartkowski RR, Witkowski TA, Azad S, Lessin J, Marr A. Rocuronium onset of action: a comparison with atracurium and vecuronium. *Anesth Analg* 1993;77(3):574-8.

50. Hunter JM. Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1996;76(4):481-3.
51. Atherton PL, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 169-89.
52. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A, Peter K. Onset and recovery of rocuronium (Org 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992;69(5):511-2.
53. Meistelman D, et al. Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anesth* 1992;39(7):665-8.
54. Naguib M, Samarkandi AH, et al. Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth* 1995;75(1):113-34.
55. Cooper Ra, Maddineni VR, et al. Effect of rocuronium and vecuronium in patients with and without impaired renal functions. *Br J Anaesth* 1993; 70(4):482-6.
56. Naguib M, et al. Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered alone and in combination. *Anesthesiology* 1994; 81(2):1145-52.
57. Aboulish E, Abboud T, Lechevalier T, et al. Rocuronium (Org 9426) for caesarean section. *Br J Anaesth* 1994; 73: 336-41.
58. Karin S, Khuenl-Brady and Harald Sparr. Clinical Pharmacokinetics of Rocuronium Bromide. *Clin Pharmacokinet.* 1996; 31(3): 174-183.
59. Vuksanaj D, et al. Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. *Anesthesiology* 1995; 82: 1104-10.
60. Hull JM, Robertson EN, et al. Effect of rocuronium and vecuronium on intraocular pressure. *Br J Anaesth* 1992; 69: 534-6.

61. Miller RD. Pharmacokinetics of competitive muscle relaxant. *Br J Anaesth* 1982; 54: 161-75.
62. Magorian T, Waad P, et al. The Pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* 1995; 80: 23-47.
63. Cooper RA, Maddineneni VR, et al. Time Course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* 1993; 71(2):222-4.
64. Appadu BL, Lambert DG. Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. *Br J Anaesth* 1994;72(1):214-23.
65. Adam JM, Bennett DJ, Bom A. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 2002; 45: 1806-16.
66. Booij LHDJ: Cyclodextrins and the emergence of sugammadex. *Anaesthesia* 2009; 64 (Suppl.1): 31-37.
67. Challa R, Ahuja A, Ali J. Cyclodextrins in drug delivery. *AAPS Pharm Sci Tech* 2005; 6:E329-57.
68. Sokół-Kobielska E. Sugammadex - indications and clinical use. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2013;45(2):106–10.
69. Karalapillai D, Kaufman M, Weinberg L. Sugammadex. *Crit Care Resusc.* 2013;15(1):57–63.
70. Schering-Plough Corp. Bridion (sugammadex sodium) injection: first and only selective relaxant binding agent approved in European Union. [http://www.schering-plough.com/schering\\_plough/news/release.jsp?releaseID=1180933](http://www.schering-plough.com/schering_plough/news/release.jsp?releaseID=1180933)
71. Miller RD. Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesiology. *Anesth Analg* 2007; 104:477-8.

72. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007; 106: 935-43.
73. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MAE, et al. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. 2007; 107: 239-44.
74. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: *Anaesthesia* 2009;64: 82-9.
75. Yang LP, Keam SJ. Sugammadex: a review of its use in anaesthetic practice. *Drugs*. 2009;69(7):919-42.
76. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg*. 2007;104(3):575-81.
77. Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, et al. 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; 101: 492-7.
78. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110: 284-94.
79. Blobner M, Eriksson L, Scholz J, et al. Sugammadex (2.0mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium induced neuromuscular blockade compared with neostigmine(50mg/kg). *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 125.
80. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109:816-24.
81. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth* 2008; 100: 622-30.



82. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, et al. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered 3 minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009; 110: 1020-5.
83. Alvarez-Go´mez JA, Wattwill M, Vanacker B, et al. Reversal of vecuronium-induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 124-5.
84. Lemmens HJM, El-Orbany MI, Berry J, et al. Sugammadex reverses profound vecuronium blockade more rapidly than neostigmine. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists;2007;13-17; San Francisco (CA)
85. Dahl V, Pendeville PE, Hollman MW, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadexin cardiac patients. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists;2007; 13-17; San Francisco (CA)
86. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, et al. Efficacy and safety of sugammadex for reversal of rocuronium-induced blockade in elderly patients. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; 2007 Oct 13-17; San Francisco (CA)
87. Amao R, Zornow MH, McTaggart Cowan R, et al. Sugammadex safely reverses rocuronium induced blockade in patients with pulmonary disease. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; 2007; 13-17; San Francisco (CA)
88. Soliman IE, Patel RI, Ehrenpreis MB, Hannallah RS. Recovery scores do not correlate with postoperative hypoxemia in children. *Anesth Analg.* 1988;67(1):53-6.
89. White PF, Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth Analg.* 1999;88(5):1069-72.
90. Lubarsky DA: Fast track in the postanesthesia care unit: unlimited possibilities (?) *J Clin Anesth*, 1996; 8: 705.

91. Ead H. From Aldrete to PADSS: Reviewing discharge criteria after ambulatory surgery. *J Perianesth Nurs*. 2006;21(4):259-67.
92. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg*. 1970;49(6):924-34.
93. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*. 1995;7(1):89-91.
94. Ead H. From Aldrete to PADSS: Reviewing discharge criteria after ambulatory surgery. *J Perianesth Nurs*. 2006;21(4):259-67.
95. Phillips NM, Street M, Kent B, Haesler E, Cadeddu M. Post-anaesthetic discharge scoring criteria: key findings from a systematic review. *Int J Evid Based Healthc*. 2013 Dec;11(4):275-84.
96. McGrath B, Chung F. Postoperative recovery and discharge. *Anesthesiol Clin North America*. 200;21(2):367-86.
97. Marshall SI, Chung F. Discharge criteria and complications after ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 1999;88(3):508-17.
98. Marley RA, Moline BM. Patient discharge from the ambulatory setting. *J Post Anesth Nurs*. 1996;11:39-49.
99. Kamming D, Chung F. What criteria should be used for discharge after outpatient surgery? In Fleisher L, ed. *Evidence-Based Practice of Anesthesiology*. Philadelphia: Saunders; 2004:247-252.
100. Casey V, Kitowski T, Nahorney S, et al. *Standards of Perianesthesia Nursing Practice, 5th ed*. Ontario, Canada: Ontario PeriAnesthesia Nurses Association; 2005:5-31.
101. Chisholm CJ, Zurica J, Mironov D, Sciacca RR, Ornstein E, Heyer EJ. Comparison of electrophysiologic monitors with clinical assessment of level of sedation. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(1):46-52.

102. Bagchi D, Mandal MC, Das S, Basu SR, Sarkar S, Das J. Bispectral index score and observer's assessment of awareness/sedation score may manifest divergence during onset of sedation: Study with midazolam and propofol. *Indian J Anaesth.* 2013;57(4):351-7.
103. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol.* 1990;10(4):244-51.
104. Laurenza C, Mattei A, Antonelli S, Cappiello D, Carassiti M (2014) Evaluation of Sedation for the Unconscious Patient: Are We Still Far Away? *J Anesth Crit Care Open Access* 1(2): 00007.
105. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaest* 2007;98:302-16.
106. Booij LHDJ: Cyclodextrins and the emergence of sugammadex. *Anaesthesia* 2009; 64 (Suppl. 1): 31-37.
107. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J: The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2009; 64 (Suppl. 1): 10-21.
108. Brueckmann B, Sasaki N, Grobara P, Li MK, Woo T, de Bie J, et al. Effects of sugammadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth.* 2015;1-9.
109. Sagir O, Yucesoy Noyan F, Koroglu A, Cicek M, Ilksen Toprak H. Comparison between the effects of rocuronium, vecuronium, and cisatracurium using Train of Four and Clinical Tests in elderly patients *Anesth Pain Med* 2013; 2:142-148.
110. Gomez Valdez DM, Scheffer GJ. Post-Operative Alertness and Recovery. Sugammadex Versus Neostigmine/Glycopyrrolate and Placebo. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; 2013; 12-16; San Francisco (CA).

111. Koksal E, Ustun YB, Kaya C, Sahin AR, Sahinoglu AH. Comparing the effects of rocuronium-sugammadex and succinylcholine on recovery during electroconvulsive therapy. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2015; 16(3):198-204.
112. Dogan E, Akdemir MA, Guzel A, Yildirim MB et al. A Miracle That Accelerates Operating Room Functionality: Sugammadex. *BioMed Research International* 2014; Article ID 945310.
113. Meretoja OA, Taivainen T, Rähkä L, Korpela R, Wirtavuori K. Sevoflurane-nitrous oxide or halothane-nitrous oxide for paediatric bronchoscopy and gastroscopy. *Br J Anaesth.* 1996;76(6):767-71.
114. Vallejo MC, Sah N, Phelps AL, O'Donnell J, Romeo RC. Desflurane versus sevoflurane for laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients. *J Clin Anesth.* 2007;19(1):3-8.