

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**İNTRAKRANİYAL KİTLE OPERASYONLARINDA
SUGAMMADEKS VE NEOSTİGMİNİN
NÖROMÜSKÜLER BLOK VE BİS ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MUSTAFA KURÇALOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. B. BİNNUR SARIHASAN

SAMSUN

2014

TEŐEKKÜR

Bu çalıőmadaki emeklerinden dolayı sayın Prof. Dr. Binnur SARIHASAN'a ve bۆlümümüzün değerli ۆđretim üyelerine, Uzm. Dr. Erhan etin ETİNOğLU'na, bۆlümümüzdeki araştırma görevlisi kardeőlerime, Beyin Cerrahisi bۆlümünün değerli ۆđretim üyeleri ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anestezi teknisyeni Cihan Kaptan GENÇ ve diğer teknisyen arkadaşlarıma, bۆlümümüzün sekreteri Sezen AKęÜREL'e teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VI
ABSTRACT AND KEYWORDS	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
BULGULAR	41
TARTIŞMA	46
SONUÇ	61
KAYNAKLAR	62

- Tablo 1:** İnteraarteryel basınç monitörizasyonunun rölâtif endikasyonları.
- Tablo 2:** Süksinil kolin bloğunun özellikleri
- Tablo 3:** Başlıca nöromüsküler blokerlerin metabolizma ve atılımı
- Tablo 4:** Bazı hastalıklarda kas gevşeticilere yanıt.
- Tablo 5:** Glaskow Koma Skoru
- Tablo 6:** Modifiye Aldrete Skorlama sistemi
- Tablo 7:** Ramsey Sedasyon Skoru
- Tablo 8:** Çalışma hastalarının demografik özellikler.
- Tablo 9:** Çalışma ilaçları verildiği andaki BİS değerleri.
- Tablo 10:** GKS'nun postoperatif dönemde 15'e ulaşma yüzdeleri.

- Şekil 1:** İntrakranyal basınç- hacim ilişkisi.
- Şekil 2:** Serebral herniasyonun çeşitli yolları.
- Şekil 3:** Oturur pozisyonda anestezi
- Şekil 4:** Nöromüsküler kavşak şeması
- Şekil 5:** Asetil kolin reseptörünün şematik görünümü.
- Şekil 6:** Sugammadeks-Rokuronyum kompleksi
- Şekil 7:** Adduktor pollicis kasının nöromüsküler monitörizasyonu
- Şekil 8:** Depolarizan ve non depolarizan blokta TOF cevapları
- Şekil 9:** BİS monitörizasyonu
- Şekil 10:** Postoperatif dönemde MAS skorunun 9'a ulaşma yüzdesi.
- Şekil 11:** Ramsey sedasyon skorunun postoperatif dönemde 3'e ulaşma oranları.
- Şekil 12:** GKS'nun postoperatif dönemde 15'e ulaşma oranları.
- Şekil 13:** TOF % 90'a ulaştığındaki BİS değerleri

GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin cerrahisi anestezisi, işlem yapılan bölgenin kritik öneme sahip olmasından dolayı hata payı en düşük olan bir daldır. Her çeşit anestezide olduğu gibi operasyon sırasında hastanın vital bulgularını fizyolojik sınırlarda tutmanın yanısıra beyin cerrahisi anestezisinde kafa içi basınç artışını önleme ve beyin perfüzyonunda azalmadan kaçınma hedefleri gözetilmelidir. Hemodinamideki ani değişimleri hızla farketmek için invazif arterye kanulasyon ve santral ven kanulasyonları da gereklidir. Muhtemel cerrahi komplikasyonların (kanama, ödem, herniasyon...) postoperatif erken teşhisi için hastanın işlem sonrasında anestezik ilaçların ve kas gevşeticilerin etkisinden hızla kurtularak kas gücünü ve koruyucu reflekslerini yeniden kazanması gereklidir.

EEG'nin bir varyasyonu olan BİS ölçümü beyin aktivitesiyle paralel olarak 0-100 arasında sayısal sonuç veren ve hastaların anestezisi altındayken bilinç düzeyi hakkında bilgi sağlayan bir yöntemdir. BİS değeri anlık olarak takip edilerek hastaların anestezisi seviyesi kontrol altında tutulur ve eksik ya da fazla anestezik ilaç maruziyeti önlenir.

Anestezik ilaçların etkilerinden kurtulma, operasyonun sonunda ilaç uygulamasını sonlandırarak zamanla ilacın etkisinin azalması sayesinde olurken, kas gevşetici ilaçlarının etkisinin sonlanması için ilaç etkisi zamanla belirli bir seviyeye geriledikten sonra antagonist ilaç uygulanarak kas gücünün tama yakın bir şekilde geri dönmesi sağlanır. Bu amaçla klinik uygulamada en sık kullanılan ilaç olan neostigmin, bir kolinesteraz inhibitörü olup sinir-kas kavşağında asetilkolin miktarını artırarak kompetatif inhibisyon yoluyla nöromüsküler ilacın etkilerini azaltır ve kas kasılma gücünü artırır.

Neostigmine nazaran çok daha yeni bir ilaç olan sugammadeks ise steroid yapılı kas gevşeticiler olan roküronyum ve veküronyumun kapsül yapılarını bozarak kimyasal antagonist vazifesi görür. Sugammadeks ile sağlanan nöromüsküler derlenmenin neostigmine oranla çok daha hızlı ve etkili olduğu pekçok çalışmada ortaya konmuştur.

Hatta sugammadeks kullanılan hastaların bu denli hızlı derlenmesi bu ilacın santral sinir sistemi üzerine etkisi olabileceği görüşünün ortaya çıkmasına sebep olmuştur.

Çalışmamızın amacı sugammadeks ve neostigmini anesteziden nöroanesteziden derlenme yönünden karşılaştırma ve sugammadeksin santral sinir sistemi aktivitesi üzerine etkisi olup olmadığını ortaya koymaktır.

Çalışmamızda anesteziden derlenmenin hızlı olmasının büyük öneme sahip olduğu intrakranyal supratentoryal kitle cerrahisi sonrasında sugammadeks neostigmini anesteziden derlenme parametreleri bakımından karşılaştırıldı. Ayrıca cerrahinin bitiminin ardından BIS takibi yaparak bu iki ilacı beyin aktiviteleri üzerine etkileri yönünden de değerlendirildi.

ÖZET

Nöroanestezide erken nörolojik değerlendirme, bilgisayarlı tomografi veya MR ile komplikasyonların belirlenmesi nedeniyle erken derlenme ayrı bir özellik arz

etmektedir. Bu dönemde anestezi ilaçlarının kesilmesi ve nöromüsküler blokajın etkilerinin geri dönmesi ile hastanın solunumunun ve koruyucu reflekslerinin tekrar kazanılması beklenir. Geleneksel klinik uygulamada ameliyatın muhtemel bitiş zamanına göre kas gevşetici ilacın etkisinin azalma süresi gözlemlenir ve endotrakeal ekstübasyondan önce bir kolinesteraz inhibitörü kullanılarak sinir-kas kavşağında iletim artırılır. Neostigmin bu amaçla en yaygın kullanılan kolinesteraz inhibitörüdür. Neostigmin kas gevşetici ilaçların fizyolojik antagonistidir ve yavaş başlayan, sınırlı bir etkiye sahiptir. Klinik kullanıma birkaç yıl önce sunulmuş olan 'Sugammadeks' adlı ilaçta, steroid yapılı nöromüsküler blokerler olan rokuronyum ve veküronyumun kapsül yapısını bozarak kimyasal antagonist özellik gösterir. Sugammadeksin nöromüsküler derlenme açısından neostigmine oranla çok daha hızlı ve yüksek etkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Sugammadeks sayesinde hastaların belirgin biçimde daha kısa sürede anestezi sonrası derlenmeleri bu ilacın santral sinir sistemi üzerine de etkisi olduğu düşüncesini doğrulamıştır. Sugammadeksin bilinç düzeyini gösteren yardımcı bir parametre olan BIS üzerine etkisini değerlendirme amacıyla bu çalışmayı hazırladık.

Çalışmamızda intrakranyal, supratentoryal kitle cerrahisi geçirecek hastalarda, propofol-remifentanil anestezisini takiben cerrahinin bitiminde bir gruba (n=30) 50 mcg/kg neostigmin, diğer grubaysa (n=30) 2 mg/kg sugammadeks uygulandı ve eş zamanlı olarak TOF ve BIS ölçümleri yapıldı.

Sugammadeks uygulanan hastalarda BIS değerinin 80'e ulaşma zamanının daha kısa olduğunu gözlemledik fakat TOF %90 olduğundaki BIS değerlerinin Neostigmin grubunda daha yüksek olduğunu gördük. Sugammadeks grubunda BIS'teki bu hızlı artışın nöromüsküler aktivite artışına sekonder olduğu düşünüldü.

Çalışmamızın sonucunda Sugammadeksin Neostigmine göre daha hızlı derlenmeyi hızlandırdığını söylenebilir. Bu durum nöroşirürji hastalarında erken nörolojik muayene ve komplikasyonların tespiti açısından oldukça önemlidir. Bu hasta grubunda sugammadeks kullanılması uygun görülmüştür ancak bu etkinin bilinç durumuyla bağlantısını göstermek için daha farklı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Sugammadeks, Neostigmin, BIS, derlenme

1.GENEL BİLGİLER

1.1 İNTRAKRANİAL KİTLE OPERASYONLARINDA ANESTEZİ

Supratentorial tümörlerin eksizyonu veya biopsileri için kranyotomi uygulanması, yaygın nöroşirürji prosedürleri arasında yer alır. Gliomalar ve menenjiomlar en sık rastlanan tümörlerdir. Preoperatif değerlendirmede hastanın kafa içi basıncı ve tümörün lokalizasyonu ile tümörün büyüklüğü göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bilgiler anesteziste muhtemel kan kaybı ve hava embolisi ihtimali hakkında yardımcı olur. Çoğu supratentorial kitle operasyonu için venöz hava embolisi riski oldukça düşüktür fakat sagittal sinüs üzerine ulaşan lezyonlarda (genellikle konveksite menenjiomları) venöz hava embolisi için artmış risk mevcuttur[1]. Sağ atrium kateterizasyonu gibi hava embolisi önlemleri genellikle sadece süperior sagittal sinüsün posterior yarısına dayanan tümörlerde uygulanır.

Suprasellar uzanım gösteren kranifarinjioma veya hipofiz tümörlerinin eksizyonu, hipotalamusun içinde veya etrafında diseksiyon gerektirir. Hipotalamusun irritasyonu, hipertansiyona sebep olan sempatik cevaba sebep olabilir[1]. Hipotalamusta hasar oluşması, su dengesi başta olmak üzere çeşitli fizyolojik dengesizliklere sebep olur. En sık rastlanan bozukluk Diabetes İnsipitusken, Tuz Kaybettirici Ensefalopati Sendromu da potansiyel olarak ortaya çıkabilir. Su dengesindeki bozukluklar tipik olarak geç başlangıçlı olup genellikle postoperatif 12-24 saat sonra başlar. Vücut ısısı dengesi de postoperatif dönemde bozulabilir.[1]

Subfrontal yaklaşımla kraniotomi açılması genellikle olfaktör oluk menenjiomu ve suprasellar tümörlü hastalarda uygulanır. Subfrontal yaklaşımla kraniotomi uygulanan hastalarda erken postoperatif dönemde bilinç bozuklukluğu gözlenebilir[1]. Frontal lobların inferior kısımlarının retraksiyonu ve irritasyonu hastanın bilincinin geç derlenmesine veya tam olarak uyanamamasına sebep olabilir. Bu, 'Frontal Lob Fenomeni' olarak adlandırılır. Bu durum tek lobun irritasyonundan ziyade, her iki lobun da irritasyonunda daha sık gözlenir. Sistematik bir çalışma mevcut olmamasına rağmen, intravenöz anesteziklerin (ör: opioidler, benzodiazepinler) daha az cömert kullanılmasının bilateral subfrontal retraksiyon uygulanacak hastalarda uygun olduğu görüşü mevcuttur.[1]

1.1.1 Preoperatif Hazırlık

Tümöre bağlı belirin kitle etkisi olan hastalar, özellikle de ödemi mevcut hastalar ameliyat öncesinde steroid tedavisi almalıdırlar. 48 saatlik bir süre ideal olsa da, 24 saatli tedavi süresinin klinik etki için yeterli olduğuna dair kanıtlar vardır. Dexametazon en sık kullanılan ilaçtır ve tipik olarak 6 saat aralıklarla uygulanır.[1] İntrakranial kompliansı bozulmuş hastalarda CO2 birikimi olabileceği için bu hastalarda ameliyat odası dışında premedikasyon genellikle uygulanmaz.

1.1.2 Monitörizasyon

Bu prosedürde hastanın hemodinamik parametrelerinde ani ve geniş değişikliklerin oluşması nadir değildir. Bu yüzden pekçok anestezi intrakranial kitle cerrahisinde invazif arteriyel kanülasyonu uygular. İnvazif arteriyel monitörizasyonun özellikle gerektiği durumlar tablo 1'de belirtilmiştir [1]. Anestezi indüksiyonundan önce arteriyel kanülasyon uygulanması ciddi kitle etkisi olan ve azalmış intrakranial kompliansı mevcut hastalardahayati önem taşımaktadır.. Azalmış kompliansı olan hastalarda anestezi indüksiyonu esnasında kan basıncında ciddi değişiklikler gözlenmesi yüksek olasılıklıdır. İntrakranial kitle cerrahilerinde her zaman olmasa da zaman zaman yüksek miktarda sıvı replasmanı gerekebilir. Ayrıca yeterli beyin perfüzyonunun takibi için santral ven basıncının da izlenmesi gereklidir. Bu yüzden bir santral ven kateteri de yerleştirilmesi faydalı olacaktır. Uygulanmasındaki kolaylık ve komplikasyon ciddiyetinin daha az olmasından dolayı genellikle basilik venden kateterizasyon tercih edilir. Karotis artere bası yaparak beyin dolaşımını tehlikeye sokma potansiyeli nedeniyle internal juguler venöz kateterizasyon daha az tercih edilir. Santral ven basıncını doğru bir şekilde göstermesindeki yetersizlik ve yüksek enfeksiyon risklerinden dolayı femoral kateterizasyon mecburiyet dışında tercih edilmez. Kan kaybı potansiyeli mevcut işlemlerde (ör:sagittal sinüse ulaşan tümörler, büyük vasküler tümörler..) santral venöz kateterizasyon uygulanması ayrıca bir öneme sahiptir.

İntrakranial kitle operasyonlarının pekçoğunda çivili başlık kullanılarak kafanın mutlak sabit kalması sağlanır. Çivili başlıktaki hastanın derin bir nöromüsküler blok altında olması şarttır çünkü anestezi derinliği ne kadar derin olursa olsun nöromüsküler bloğun yüzeyelleştiği hastaların istemsiz olarak ıkınma benzeri hareket yapması olasıdır ve bu durum serebral venöz dönüşü azaltarak kafa içi basıncını artırır ve beyin ödemi ile birlikte serebral perfüzyon bozukluğu gibi çok ciddi komplikasyonlar oluşur. Bu

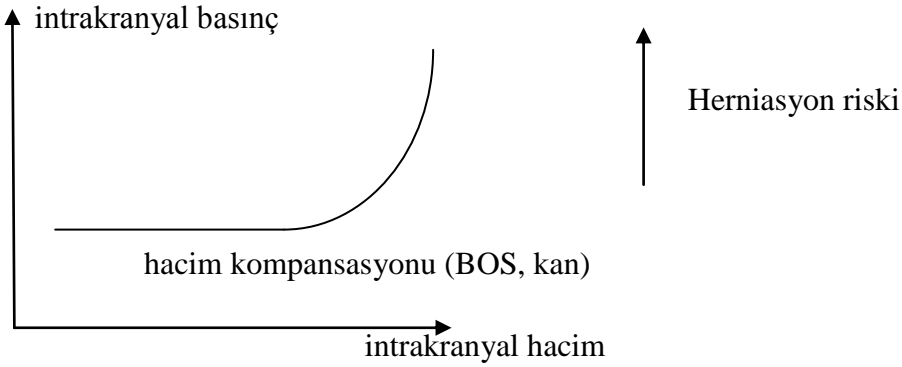
yüzden bir nöromusküler stimülatörle monitörizasyon uygulanması hem ani hareketleri önler hem de gereksiz kas gevşetici uygulamasının önüne geçerek hastaların postoperatif daha hızlı derlenmesine yardımcı olur.

Tablo 1: İntraarteryel basınç monitörizasyonunun rölatif endikasyonları.

Artmış intrakranyal basınç
Nöral dokuda mevcut veya yeni başlamakta olan iskemi
Mevcut kafa travması
Mevcut SAK
Spinal kord yaralanması
Dolaşımda düzensizlik
Travma
Spinal şok
Oturur pozisyon
Major kan kaybı ihtimali
Anevrizma klipslenmesi
Vasküler tümörler
Büyük venöz sinüsleri içeren tümörler
Geniş kranyosinostoz ameliyatları

1.1.3 Anestezi Yönetimi

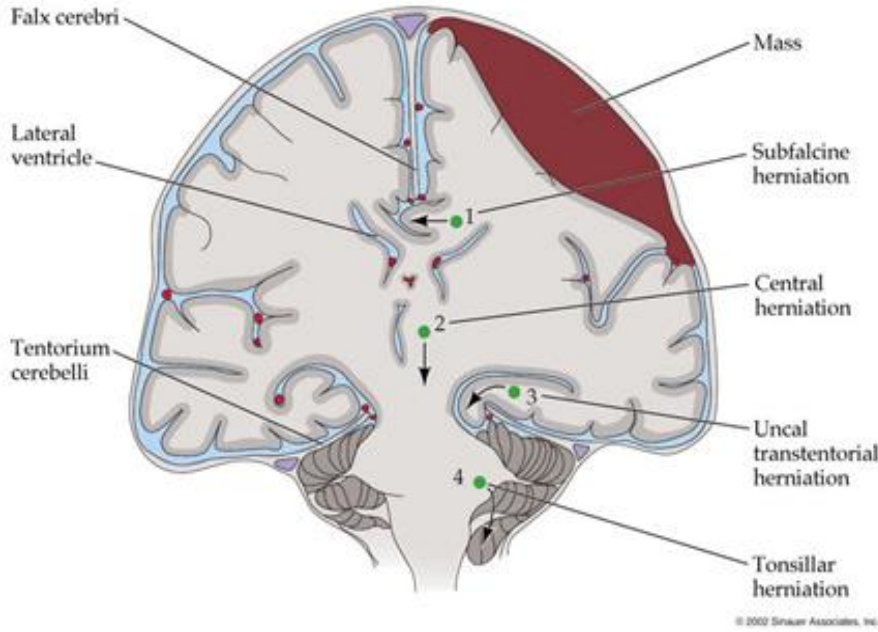
İntrakranial, supratentorial tümörlerde anestezi yönetiminde hedef intrakranial basıncın (İKB) ve beyin relaksasyonunun kontrolü ve yeterli serebral perfüzyon basıncının (ortalama arteriyel basınç - İKB) sağlanmasıdır[2]. Kafatası içindeki yapılardan (kan, beyin-omurilik sıvısı (BOS), beyin dokusu) herhangi birinin miktarının artması İKB'da artışa sebep olur. İntrakranial BOS'un spinal bölgeye kaymasıyla veya intrakranial venöz kanın ekstrakranial venlere yönelmesiyle belirli bir seviyeye kadar İKB artışı kompanse edilebilir. Fakat belirli bir noktadan sonra intrakranial içeriklerdeki en ufak bir artış, İKB'da büyük yükselmelere sebep olur[1] (şekil.2). Kafatası kapalı halde iken İKB'nın artması beyin dokusunun intrakranial kompartmanlardan ya da foramen magnumdan herniasyonuna sebep olabilir (şekil 2) [3]. Kafatası açıldığında ise İKB artışı beyin dokusunun kranyotomi açıklığından herniye olmasına sebep olabilir. Kafatası açıkken veya kapalı iken gözetilecek ilkeler benzerdir.



Şekil 1: İntrakranial basınç- hacim ilişkisi.

OAB'ı makul seviyelerde tutmak, diüretik uygulanması, mannitol kullanılması, parsiyel karbondioksit basıncı miktarının düşük seviyelerde tutulması, steroid uygulanması, hipoksiden kaçınılması, serebral metabolik hızı azaltıcı ilaçlar kullanılması (barbitüratlar, propofol..), mecbur kalmadıkça İKB'ı arttıracak ilaç verilmemesi, baş seviyesinin yukarıda tutulması, başın aşırı fleksiyonundan veya rotasyonundan

kaçınılması, havayolu basıncındaki artışların önlenmesi, vücut ısısındaki artışların önlenmesi gibi yöntemler İKB'ı azaltmada yaygın olarak kullanılan uygulamalardır[1].



Şekil 2: Serebral herniasyonun çeşitli yolları.

1.1.4 Anesteziklerin Seçimi

Intrakranial kitle operasyonlarında kullanılacak anestezik ilaç seçiminde ilacın İKB'ı yükseltmemesi serebral metabolik hızı azaltması istenen özelliklerdir.[4] Genel olarak çoğu intravenöz anestezik, analjezik ve sedatif ilaç, bu özelliklere sahiptir. Normal bilinç seviyesine sahip bir hastaya gerekecek seviyede yüksek dozda verilen ketamin, bir istisna olabilir.

Buna zıt olarak tüm volatil anestezikler, dozla orantılı olarak serebral vazodilatasyon yaparak İKB'ı arttırırlar. Vazodilatasyon güçleri sırasıyla Halotan >> enfluran > desfluran > izofluran > sevofluran şeklindedir. Desfluran, izofluran ve sevofluranın vazodilatasyon güçleri arasında klinik olarak önemli derecede fark yok sayılır. Nitröz oksit de bir serebral vazodilatördür ve serebral kan akımına

etkisi tek anestezi olarak verildiğinde en yüksek, bir başka anestezi yanında verildiğinde ise en düşüktür. Klinik tecrübeler, elektif vakaların pek çoğunda ve acil vakaların çoğunda nitroz oksit ve diğer volatil anesteziğin dengeli bir anestezi tekniği kullanıldığında narkotiklerin yanında, minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değerlerinin altında kullanılabilmesini söylemektedir. İstisnalar nadirdir fakat İKB artışı belirtileri gösteren hastalarda (uykuya meyilli, kusan, papil ödemli, büyük kitleli, bazal sisternalara bası yapan kitlesi olan, kafa hasarı mevcut hastalar) dura açılıp, anestezi tekniğinin etkisi cerrahi sahada direk gözlenen kadar intravenöz tekniğin anestezi tarafından tercih edilmesi önerilir.

Histamin salınımı potansiyeli mevcut olan kas gevşetici ilaçlar (mivaküryum, atraküryum) küçük, bölünmüş dozlarda verilmelidir. Süksinilkolin de intrakranyal basıncı arttırabilmesine rağmen, bu artış küçük ve geçicidir.

1.1.5 Hastaya Pozisyon Verme

Intrakranyal kitle cerrahisinde bazı özel hasta pozisyonları mevcuttur ve bu pozisyonlara komplikasyon gelişme potansiyelleri bulunur. Anestezi, hastaya verilecek pozisyonun özelliklerini, muhtemel yan etkilerini, kullanılacak destek ekipmanlarını iyi bilmeli ve pozisyon verme esnasında ameliyathane ekibine liderlik etmelidir. Çoğu beyin cerrahisi prosedürünün uzun süreler alacağı akılda tutulmalıdır. Hastanın vücudundaki basınç noktaları belirlenmeli ve pedlerle desteklenmelidir. Sinirlerin gerilmesinden veya bası altına kalmasından kaçınılmalıdır. Yüksek tromboemboli oranı sebebiyle varis çorabı veya başka çeşit destek cihazları gibi önlemler alınmalıdır. Optimal serebral venöz drenajın sağlanması için baş seviyesinin 15-20 derece yüksekte tutulması önerilir.

1.1.6 Süpin Pozisyon

Süpin pozisyon, frontal, temporal, parietal yaklaşımlarda tercih edilir. Baş nötral veya rotasyonda istenebilir. Başın aşırı rotasyonu juguler venöz drenajı engelleyebilir ve omuz rulosu koymak da bu engellemeyi arttırabilir. Ameliyat masasını şezlong şekline getirerek (fleksiyon, diz altlarında yastık, hafif ters Trandelenburg) baş yukarı

pozisyon verilmesi, hem serebral venöz drenajı arttırır hem de sırt ve belin gerilmesini azaltır.

1.1.7 Semilateral Pozisyon

Bu pozisyon daha çok, 5. kranyal sinirin mikrovasküler dekompresyonu için retromastoid yaklaşımda tercih edilir. Ameliyat masası lateral olarak 10-20 derece eğim verilir ve geniş bir omuz altı rulosu kullanılır. Aşırı baş rotasyonundan karşı tarafın çenesi juguler vene bası yapabileceği için kaçınmak gerekir.

1.1.8 Lateral Pozisyon

Lateral pozisyon, serebellopontin köşe tümörlerinde ve vertebral veya baziller arter anevrizmalarında posterior parietal yaklaşım, veya oksipital yaklaşım amacıyla gerekli olabilir. Brakial pleksus hasarını önlemek amacıyla aksiller rulo kullanmak önemlidir.

1.1.9 Pron Pozisyon

Pron pozisyon, spinal kord, oksipital lob, kraniosinostoz, ve posterior fossa tümörlerinde tercih edilir. Pron pozisyona dönülürken monitörize olmadığı sürenin minimal tutulması için gayret sarf edilmelidir. Baş çivili başlıkta, at nalı şeklindeki baş desteğinde veya simit şeklindeki köpüksü başlıkta sabitlenebilir. Pron pozisyonun bir komplikasyonu, santral orbital damarlara bası nedeniyle retinal iskemi ve postoperatif körlüktür. Bu komplikasyonun oluşmaması için kesin dikkat gerekir. Belirli aralıklarla (ör:15 dakikada bir) gözlere bası olmadığı kontrol edilmelidir. Pron pozisyon sonrası körlüğün tek nedeni orbital damarlara bası değildir. İskemik Optik Nöropatiye (İON) bağlı postoperatif körlüğün görülme sıklığı, santral retinal damarlara bası sebebiyle olandan daha fazladır.[4] İON'nin sebepleri net değildir fakat düşük arteriyel kan basıncı, düşük hematokrit ve cerrahi sürenin uzamasının etkisi olduğu düşünülmektedir. Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara içme öyküsü de risk faktörleri arasındadır.

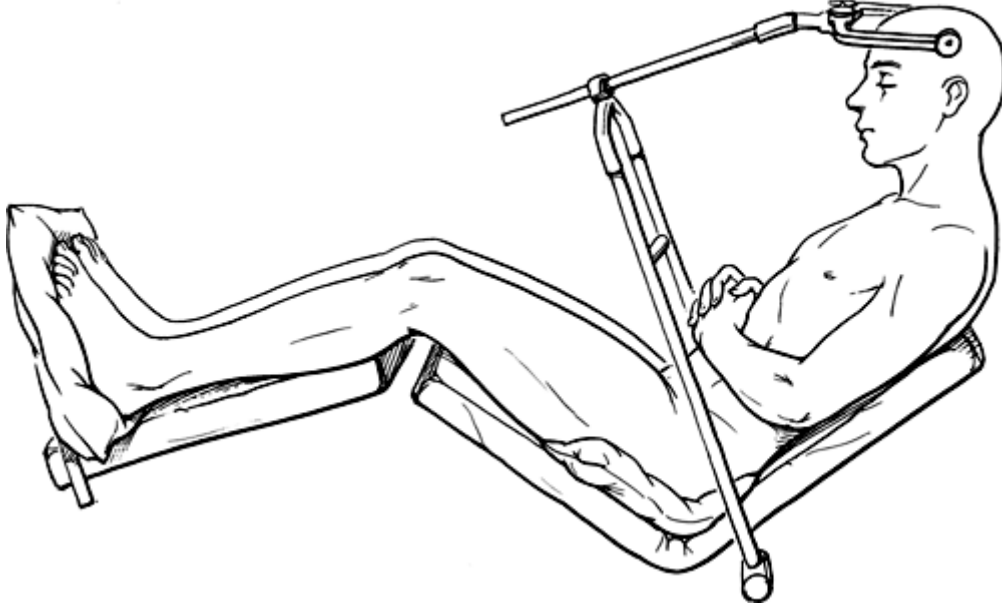
Özellikle uzamış prosedürlerde, direkt basıya bağlı, alında, maksillada, çenede bası nekrozları oluşabilir. Anestezist, basının yüzdeki yapılara eşit olarak yayıldığından

emin olmalıdır. Diğer olası bası noktaları olan aksilla, memeler, iliak kristalar, femoral kanallar,dizler ve topuklar da kontrol edilmelidir.

Pron pozisyonda dil yaralanmasını önlemeye dikkat edilmelidir. Servikal veya posterior fossa tümörü cerrahilerinde, genellikle boyun fleksiyona getirilir ve bu fleksiyon hipofarinksin ön-arka çapını azaltır. Yabancı cisim mevcudiyetinde (endotrakeal tüp, özofagus steteskopu, oral airway) dil tabanında iskemi oluşabilir.[1]

1.1.10 Oturur Pozisyon

Standart oturma pozisyonunda hasta yarı oturur pozisyonundadır. Sırt 60 derece kaldırılır ve ayaklar dizlerden bükülerek yükseltilir. Boyun fleksiyonda olacak şekilde kafa üç noktadan sabitlenir (şekil 3) [5]. Eller kucakta olacak şekilde kollara pozisyon verilir. Dirsek, iskium çıkıntısı gibi basıç noktaları korunmalıdır. Aşırı boyun fleksiyonu, venöz obstrüksiyona bağlı olarak üst havayolunun şişmesine veya nadiren servikal spinal kordun baskılanmasına bağlı kuadriplejiye sebep olabilir. Pnömoşefalus ve venöz hava embolisi de oturma pozisyonuna bağlı gelişebilecek komplikasyonlar arasındadır. Anestezist, serebral yeterli serebral perfüzyon basıncını baş seviyesinin kalpten yüksekte olduğu bu pozisyonda da sağlamak zorundadır. Basıncı ölçer baş seviyesinde kalibre edilmeli ve normal serebral damarları olan hastalarda OAB en az 60 mmHg seviyesinde tutulmalıdır. Bu alt limit, yaşlı hastalarda, hipertansiyonu veya serebral vasküler hastalığı olanlarda, azalmış spinal kord perfüzyonu mevcut hastalarda daha yukarı çekilebilir.[1]



Şekil 3: Oturur pozisyonda anestezi

1.1.11 İntravenöz Sıvı Replasmanı

İntrakranial kitle cerrahisi anesteziinde, sıvı tedavisinde temel prensipler, normovolemiyi devam ettirmek ve serum ozmolaritesinin azalmasına engel olmaktır. Normal bir OAB elde etmenin ilk ögesi normovolemi sağlamaktır. Serum ozmolaritesindeki azalma, normal veya anormal beyin dokusunda ödeme sebep olabilir. Serum Fizyolojik (SF) ve Ringer Laktat (RL) solusyonları, intraoperatif en sık kullanılan sıvı çeşitleridir. 308 mOsm/L ozmolariteye sahip olan SF, plazmaya göre (295 mOsm/L) hafifçe daha hiperozmolardır. SF yüksek miktarlarda verildiğinde, hiperkloremik metabolik asidoza sebep olma dezavantajına sahiptir [4]. 273 mOsm/L ozmolariteye sahip olan RL solusyonu metabolik asidoz gelişmesini önler fakat plazmaya nazaran daha hipoozmolar olduğu için, yüksek volümlerde verildiğinde serebral ödeme sebep olabilir.

Dekstran içeren kolloid solusyonlardan, trombosit fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri nedeniyle, genellikle kaçınılır. Beyin cerrahisi anesteziinde nişasta içeren kolloid solusyonlar da çok dikkatlice kullanılmalıdır çünkü bunlar koagülasyon

faktörlerine dilüsyonel azalma yapmanın yanısıra, trombositlerle ve faktör 8 kompleksiyle direkt etkileşime geçerek, hemostazda probleme sebep olabilirler.

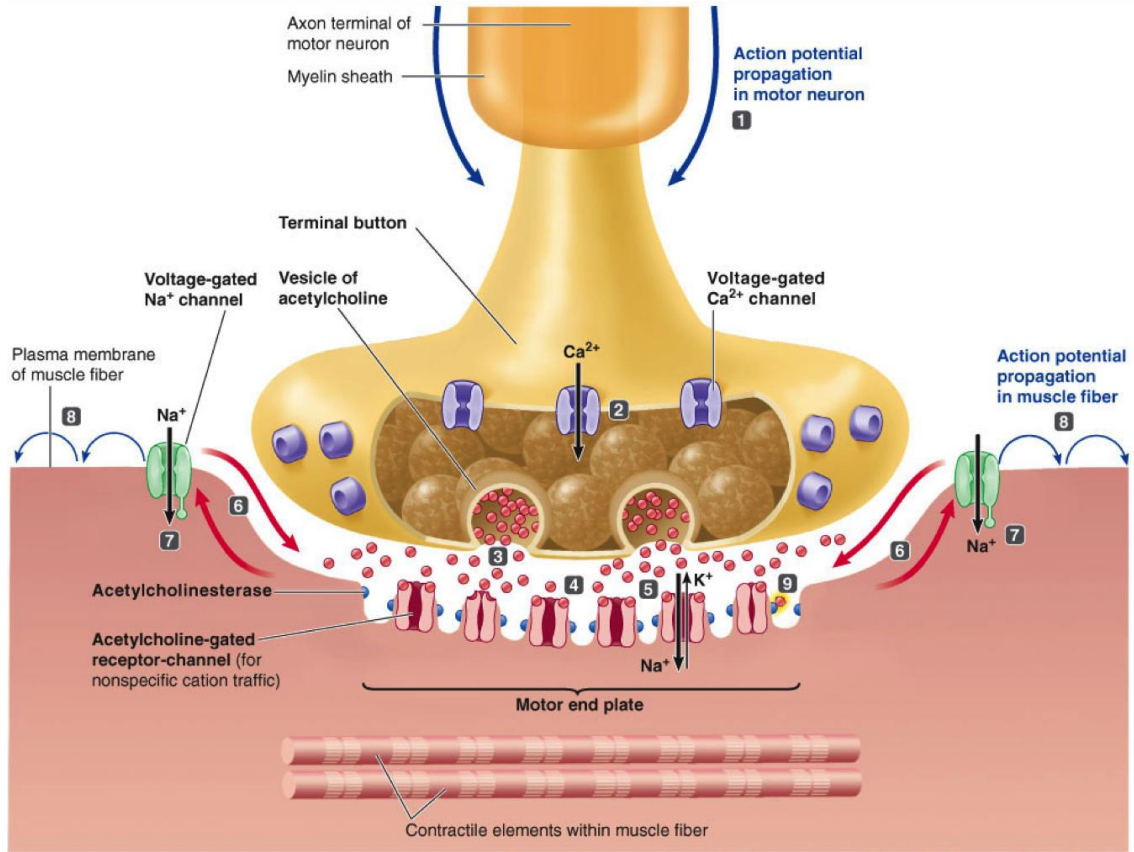
1.1.12. Anestezi Denetlenmesi

İntrakranial tümör cerrahisi anestezi denetlenmesinin yumuşak bir şekilde yapılması gerektiği pek çok hekim tarafından kabul görmüştür. İntrakranial kanama ve ödem gelişimini önlemek için anestezi denetlenmesi esnasında hastanın öksürmesi, ıkınması, kan basıncının artmasının önlenmesi gereklidir. Hastanın öksürmesi veya ıkınmasına bağlı intratorasik basınçtaki ani artmalar, serebral arteriyel ve venöz basınçlara da yansiyarak İKB artışı, serebral ödem oluşumu veya kanamaya sebep olabilir. Kalfas ve ark.'ın yaptıkları retrospektif çalışmada postoperatif yüksek kan basıncının kranyotomi sonrası kanama insidansı ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir.[6]. Hastaların postoperatif analjezilerinin sağlanması da arteriyel kan basıncı artışını azaltarak kanama insidansını düşürür.

1.2. NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK FİZYOLOJİSİ

Nöromusküler kavşak, sinir hücresi ve kas hücresinden oluşmuştur ve kimyasal uyarıyı iletmek üzere özelleşmiştir (şekil 4). Her bir motor nöron, spinal kordun ventral boynuzundan veya medullasından köken alır ve kesintiye uğramadan, nöromusküler 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. Motor nöron sinir kas kavşağında myelin yapısını kaybeder. Motor nöron, kas hücresinin yüzeyinden, sinaptik yarık veya kavşak yarığı adı verilen 20 nm'lik bir aralıkla ayrılır. Nöron ve kas hücresi arasında bazal lamina adı verilen proteinler sayesinde zayıf bir bağlantı vardır ve bu bağlantı sayesinde sinaptik aralık stabil tutulur. 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 [7]. AchRleri bu kıvrımların derin kısımlarında seyrekler. Yarıkların derin kısımlarında 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 [7].



Şekil 4: Nöromusküler kavşak şeması

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 Ach kanalları içeren reseptör topluluğu barındırır.[7] Perijunksiyonel alan, sinir sonlanmasına yeterince yakındır ve sinirden salınan transmitterlerden etkilenir. Bu alanda, hayatın farklı evrelerinde ve sinir aktivitesindeki azalmaya yanıt olarak, reseptörlerin ve sodyum kanallarının farklı izoformları bulunabilir .ACh reseptörleri , sodyum ve kalsiyum kanallarındaki konjenital anomaliler bilinmektedir.

Bir motor ünitedeki tüm kas lifleri tek bir sinir tarafından uyarıldıklarından, sinirin elektriksel olarak uyarılması, kas liflerinde senkronize bir kasılmayla sonuçlanacaktır. Bir motor ünitedeki tüm kasların bu senkronize kasılmasına 'fasikülasyon' adı verilir ve bazen ciltaltında açık biçimde gözlenebilir [8]. Ekstraoküler kasların haricindeki tüm kaslar sadece bir nöron tarafından uyarılır. Ekstraoküler kaslar 'tonik kaslar' olarak adlandırılırlar ve diğer memeli kas hücrelerinin aksine çoklu inervasyona ve her bir kas hücresinin yüzeyinde birkaç nöromusküler bileşke mevcuttur [8]. Bu özellikleri sayesinde ekstraoküler kaslar, ulaşan nöral stimulusun oranına göre belirli bir kontraksiyon seviyesini idame ettirebilirler. Bu özellik sayesinde gözler sabit bir pozisyonda uzun süre sabit kalabilirler.

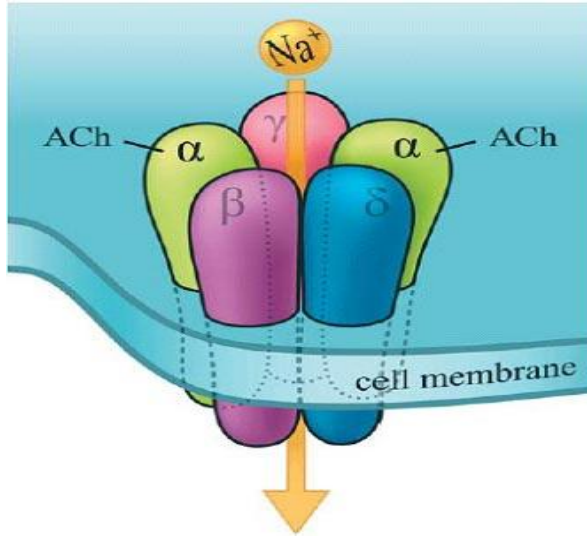
Motor sinirin aksonu, elektriksel sinyali spinal korddan kaslara taşır ve elektrik sinyalini kimyasal sinyale dönüştürecek tüm gereksinimleri bulundurur. Ach ve diğer trofik faktörlerin sentezi, depolanması, ve salınımı için ihtiyaç duyulan tüm iyon kanalları, enzimler, makromoleküller, membran içerikleri 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 transfaz ile Asetil kolin sentez edilir [7].

Bir sinir aksiyon potansiyeli esnasında, dışarıdaki sodyum, membran boyunca içeri akar ve bunun sonucunda oluşan depolarizasyon, kalsiyum kanallarını açarak, Ach salınmasına sebep olur. Sinir aksiyon potansiyeli, Ach salınımının normal aktivatörüdür. Salınan Ach miktarı, ekstraselüler alandaki iyonize kalsiyum konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir. Eğer Ca yoksa, elektriksel uyarıyla bile sinirin depolarizasyonu transmitter salınımı sağlamayacaktır. Kalsiyum akımı hücre içindeki potasyumun hücre dışına akışı sayesinde membran potansiyeli normale dönene kadar devam eder. Ca, hücre içine 'Kalsiyum Kanalları' adı verilen özelleşmiş proteinler vasıtasıyla girer. Mevcut birçok Ca kanalının içinden ikisi transmitter salınımı açısından önemlidir. Bunlar P tipi Ca kanalları ve daha yavaş olan L tipi Ca kanallarıdır. Ca kanallarına ilaveten sinir terminalinde voltaj kapılı ve kalsiyum aktive potasyum kanalları da mevcuttur. K kanalları, sinir terminalindeki depolarizasyonun süresini sınırlar ve böylece kalsiyum girişini ve transmitter salınımını önler.

İnorganik katyonların (ör: Magnezyum, kadmiyum, manganaz..) yüksek konsantrasyonları da P tipi Ca kanalları boyunca Ca girişini ve nöromusküler iletiyi

önlere .Preeklempsi tedavisi amacıyla MgSO₄ tedavisi alan anne ve fetusteki kas güçsüzlüğü bu yüzden.

Aksiyon potansiyeli terminal boyuna yayıldığı zaman sinaptik uçtaki Ca kanalları açılır ve çok miktardaki kalsiyum, nöron terminalinden içeri girer. Ca iyonları Ach veziküllerini etkileyerek, Ach vezikülleri sinaptik aralığa boşalır. Bir sinir uyarısı sinir-kas kavşağına ulaştığında yaklaşık 125 Ach vezikülü terminalden sinaptik aralığa boşalır. Daha önce de belirtildiği gibi, kas hücrelerinin yüzeyinde yer alan motor son plaktaki yarıklarda Ach reseptörleri mevcuttur. Bir Ach reseptörü, molekül ağırlığı 275000 dalton olan büyük bir protein kompleksidir (şekil 5).



Şekil 5: Asetil kolin reseptörünün şematik görünümü.

Her kompleks, iki *alfa* ve birer *beta*, *delta*, *gama* olmak üzere beş protein alt biriminden oluşur. Bunlar yanyana gelerek birer tübüler kanal oluştururlar. Kanal iki alfa alt birimine iki Ach molekülü bağlanana kadar kapalı halde bulunur. Bağlanma ile kanalda biçimsel bir değişiklik meydana gelerek açılır. Açık ach kanalının çapı 0.65 nm kadardır ki bu, Na, K, Ca gibi bütün önemli pozitif iyonların kanaldan kolaylıkla geçmesine izin verecek kadar büyüktür. Kanalın ağzındaki güçlü negatif yük nedeniyle klor gibi negatif iyonlar kanaldan geçemezler. Na iyonları iki nedenden dolayı Ach kanallarından içeri daha çok geçer. Birincisi ekstraselüler sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunması ikincisi ise, kas membranının iç yüzündeki -80 ile -90

mV'luk negatif potansiyelin pozitif yüklü Na iyonlarını kanalın içine çekmesidir. Dolayısıyla Ach reseptörlerinin açılmasının başlıca etkisi çok sayıdaki pozitif yüklü Na iyonunun kas lifinin içine girmesidir. Bu sayede kas lifi membranında son plak potansiyeli adı verilen lokal bir potansiyel değişiklik oluşur. Oluşan bu son plak potansiyeli, kas membranında aksiyon potansiyelini başlatır ve kas kasılmasına sebep olur.

1.3. NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER

Sinir-kas kavşağındaki normal işleyişi önleyerek kas kasılmasını engelleyen ilaçlara 'nöromüsküler blokerler' adı verilir. 1942'de Griffith ve Johnson d-tübokürarin'in (dTc) iskelet kaslarında gevşeme sağlayarak, ameliyatlarda güvenle kullanılabilir bir ilaç olduğunu öne sürmüşlerdir. Bir yıl sonra Cullen, d-tübokürarinin ameliyatında genel anestezi uygulanan 131 hastasında kullanıldığını bildirdi. 1954'te Beecher ve Todd, dTc kullanılan hastalardaki mortalitenin, kullanılmayanlara göre altı kat fazla olduğunu bildirdiler. Mortalitedeki bu artış, nöromüsküler blokerlerin farmakolojilerinin tam olarak anlaşılammış olmasından kaynaklanıyordu. Postoperatif rezidüel blokajın etkisi henüz açık değildi ve kas gücü monitörizasyon klavuzları yayınlanmamıştı.

1952'de Thesleff ve Foldes, süksinilkolini (Sch) bulmuşlar ve anestezi pratiğini büyük oranda değiştirmişlerdir. Sch'nin çok hızlı etki süresi ve güçlü etkinliği, hızlı endotrakeal entübasyona imkan veriyordu. 1967'de Baird ve Reid, ilk sentetik aminosteroid olan panküronyumun klinik kullanımını bildirdiler. Günümüze kadar değişik farmakokinetiğe ve değişik farmakodinamiye sahip onlarca nöromüsküler bloker ilaç üretilmiştir.

Nöromüsküler bloker ilaçlar, hasta anestezi altındayken uygulanmalıdırlar çünkü bu ilaçların analjezik veya amnezik özellikleri yoktur. Cerrahi esnasında veya yoğun bakım ünitesinde 'uyanıklık' durumu birçok yayında bildirilmiştir. Nöromüsküler blokerler anesteziye yardımcı ilaçlardır ve böyle kalmalıdırlar.

Daha önce de bahsedildiği gibi, nöromusküler kavşakta, müsküler membran üzerinde Ach reseptörleri bulunur ve bu reseptörler istirahat halinde kapalı halde bulunur. Reseptörün açılarak reseptörün iyon kanalının içerisinden Na akışı sayesinde kas membranında aksiyon potansiyeli oluşturacak depolarizasyon gerçekleşmesi için, Ach reseptörünün iki alfa altbiriminin de Ach ile bağlı olması gereklidir. Nöromusküler bloğun da ana mekanizması bu bağlanma üzerine kuruludur. Nöromusküler bloker ilaçlar etki mekanizmalarına göre ikiye ayrılırlar. Depolarizan nöromusküler blokerler ve non-depolarizan nöromusküler blokerler. Süksinilkolin gibi depolarizan NMB'ler motor son plak bölgesinde uzamış depolarizasyona sebep olarak Ach reseptörünün desensitizasyonuna, N-M bileşkedeki voltaj kapılı Na kanallarının inaktivasyonuna ve çevredeki nöromusküler membranda K geçirgenliğinde artışa neden olurlar. Sonuç, aksiyon potansiyelinin oluşmaması ve buna bağlı N-M blok gelişmesidir. Non-Depolarizan N-M bloker ilaçlar ise Ach reseptörünün a altbirimlerine bağlanıp Ach ile kompetatif antagonizmaya girerek, reseptörün açılmasını önleyip aksiyon potansiyeli oluşturacak depolarizasyonu engellerler.

1.3.1. DEPOLARİZAN NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER

1.3.1.1 Süksinilkolin

Depolarizan bir NMB olan süksinilkolin (Sch) iki molekül Ach'nin birleşmesiyle oluşur. Bovet'in de belirttiği gibi, Sch, uzun, ince, esnek bir moleküldür. Ach'ne benzer şekilde, Sch, N-M bileşkedeki kolinerjik reseptörleri ve otonom sistemdeki muskarinik ve nikotinik reseptörleri stimüle eder. Süksinil kolin, etkisi en hızlı başlayan ve etki süresi en kısa olan NMB'dür. Sch'nin ED₉₅ değeri (N-M cevapta %95 azalma sağlayan doz) 0,51-0,63 mg/kg'dır. 1 mg/kg Sch'nin intravenöz uygulanması, yaklaşık 60 saniyede tam N-M blok oluşturur. Normal hastalarda 1 mg/kg iv Sch'i takiben 9-13 dk'da kas gücünün %90'ı geri döner. Sch'nin kısa etki süresi, bütirilkolinesteraz enzimi ile, süksinilmonokolin'e ve kolin'e hızla hidroliz edilmesinden kaynaklanır. Bütirilkolinesterazın Sch'i yıkma kapasitesi ve hızı çok yüksektir. Bu yüzden, iv verilen ilacın sadece %10'u N-M kavşağa ulaşabilir. Sch yıkımının ana metaboliti olan süksinilmonokolinin Sch'den çok daha zayıf N-M blok yapıcı etkisi vardır. Süksinilmonokolin, yavaş bir şekilde süksinik asit ve kolin'e metabolize olur. Sch'nin eliminasyon yarı ömrünün 47 sn olduğu tahmin edilmektedir. N-M kavşakta

bütirilkolinesteraz çok az olduğundan ya da hiç olmadığından dolayı, Sch'nin N-M bloke edici etkisi, kavşaktan difüzyonla dolaşıma yeniden dönmesiyle sone erer.

Sch'nin otonom sinir sistemine olan etkilerinden kaynaklanan çeşitli yan etkileri vardır. Sch'e bağlı çeşitli kardiak aritmiler gelişebilir. İlaç, sempatik ve parasempatik ganglionlardaki tüm nikotinik reseptörleri ve sinüs nodundaki muskarinik reseptörleri uyarır. Düşük dozlarda, hem negatif inotropik, hem de negatif kronotropik yan etkiler gözlenebilir. Bu etkiler, Önceden atropin uygulamasıyla engellenebilir. Yüksek doz Sch ile pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etkiler gözlenebilir. Sch'nin, bu yan etkilerinin yanısıra, hiperkalemi, İntraokuler , mide içi, kafaiçi basınçlarında artma, myalji, masster spazmı gibi yan etkileri vardır.

Tüm bu yan etkilerine karşın, Sch halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Populeritesi muhtemelen hızlı etki başlangıcı ve kısa süreli derin nöromüsküler blokaj sağlamasından kaynaklanmaktadır. Fasikülasyonları önlemek için, Sch uygulamasından yaklaşık 2 dakika önce, küçük doz non- depolarizan NMB verilir. Bu sayede Sch'den kaynaklanan kafa içi, mide içi ve gaz içi basınçlarındaki artmalar da engellenir. Öncesinde non-depolarizan NMB uygulaması, kasları Sch'e daha dirençli hale getirir. Bu yüzden Sch dozu %50 arttırılmalıdır.

Sch'nin uzamış uygulanmasından kaynaklanan NMB'ın özelliğindeki değişiklikler Lee ve Katz tarafından tanımlanmış olup, tablo 2'de özetlenmiştir. Sch'nin uzun süreli veya yüksek dozlarda uygulanmasıyla depolarizan blok (faz 1), non-depolarizan bloğa (faz 2) dönüşecektir. Faz 1 blok ve Faz 2 blok'un özellikleri 'Nöromüsküler Monitörizasyon' bölümünde detaylı biçimde anlatılacaktır.

Tablo 2: Süksinil kolin bloğunun özellikleri

Özellik	FAZ 1	FAZ 2
Tetanik uyarı	Sönme yok	Sönme var
Post tetanik fasikülasyon	Yok	Var
TOF 'ta sönme	Yok	Var
TOF oranı	>0.7	<0.4
Edrofonyum	arttırır	Antagonize eder
Derlenme süresi	hızlı	Uzamış
Doz gereksinimi	2-3	4-5
Taşiflaksi	yok	Var

1.3.2. NON-DEPOLARİZAN NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER

NDNMB'lerin anestezide kullanılmasının temeli, Güney Amerikalı yerlilerin kullandıkları zehirli oklara ve kürara kadar uzanır. Günümüzde mevcut olan NDNMB'ler, kimyasal yapılarına (steroid yapılı, benzilizokinolon yapılı...) veya etki sürelerine (uzun, orta, kısa etkili) göre sınıflandırılabilir (tablo29-3). Steroid yapılı NMB'ler vagolitik özelliklere sahiplerken, Benzilizokinolonlar, histamin salıverme eğilimindedirler. Yapısal özelliklerinden dolayı, bir kas gevşeticiye alerji hikayesi grubun diğer üyelerine de alerjiye sebep olur.

İlaç kuvveti, genellikle doz-yanıt ilişkisi göz önünde bulundurularak belirlenir. NMB'lerin kuvvetleri, birbirinden farklıdır. NMB'lerin doz-yanıt ilişkileri, sigmoidal biçimlidir.

NMB'lerin vücuttan atılımı, genellikle karaciğer ve böbrek vasıtasıyla olur. Pankuronyum ve veküronyum, büyük ölçüde safra yoluyla atılırlar. Muhtemelen, bunların aktif metabolitlerinin de az da olsa klinik etkinlikleri mevcuttur. Vekuronyum ve rokuronyum, önemli ölçüde safra ile atılırlar[9]. Karaciğer yetmezlikli hastalarda, pankuronyum ve rokuronyum bloğu uzarken, vekuronyumunki çok az etkilenir ve pipeküronyumun blok süresi hiç etkilenmez[9]. Atraküryum, sisatratküryum ve mivaküryum yüksek oranda metabolize olurlar fakat bunların metabolizması ekstrahepatik mekanizmalara bağlıdır. Ağır karaciğer hastalıklarında atraküryum ve sisatratküryumun metabolizmaları önemli derecede etkilenmez fakat, psödokolinesteraz enzim üretiminde azalmaya bağlı olarak mivaküryum metabolizması yavaşlayabilir[7]. Doksaküryum, panküronyum, veküronyum ve pipeküronyum kısmen böbrekten atılır ve böbrek yetmezlikli hastalarda bunların etki süreleri uzar. Atraküryum, sisatratküryum, mivaküryum, ve rokuronyumun eliminasyonları ise, böbrek işlevlerinden bağımsızdırlar. NMB ilaçların metabolizma ve eliminasyon yolları tablo 3'te sunulmuştur.[7]

İL AÇ	ETKİ SÜRESİ	ELİMİNASYON	ATILIM
Süksinilkolin	çok kısa	%99 bütiril kolin esteraz	<%2 böbrek
Mivaküryum	kısa	%95-99 bütirilkolinesteraz	?
Atraküryum	orta	Hofmann eliminasyonu ve ester hidrolizi (%60-90)	%10-40 Böbrek
Sisatraküryum	orta	Hofmann eliminasyonu (%77)	%15 böbrek
Veküronyum	orta	%30-40 karaciğer	%50 renal %50 karaciğer
Roküronyum	orta	yok	%10-25 böbrek, >%70 karaciğer
Panküronyum	uzun	%10-20 karaciğer	%85 böbrek, %15 karaciğer

Tablo 3: Başlıca nöromusküler blokerlerin metabolizma ve atılımı

Bazı değişkenler, tüm non-depolarizan NMB'lerin farmakolojik özelliklerini etkilerler. Örneğin hipotermi, metabolizma hızını azaltarak ve eliminasyonu geciktirerek bloğu uzatırlar. Asidozda da blok süresi uzar. Bu durum, postoperatif dönemde hipoventile bir hastada, bloğun tersine dönmesini engelleyebilir. Hipokalemi ve hipokalsemide de bloğun süresi uzar. Hiperkalsemili bir hastada N-M derlenme profili değişkendir. Hipermagnezemide, Mg, motor son plakta Ca ile rekabete girerek non depolarizan bloğu uzatır. Sinir-kas kavşağının immatür olmasından dolayı, yenidoğanlarda NDNMB'lere duyarlılık artmıştır. Yenidoğanlarda ekstraselüler alanın

daha geniş olması, daha geniş sanal dağılım hacmine yol açtığından, induksiyonda NDNMB dozunun azaltılması gerekmez ama idame dozlarında cimri olmak gerekir. Pekçok ilaç non depolarizan bloğu artırır. Çeşitli sinir ve kas hastalıklarında da nöromüsküler blok çeşitlerine yanıt değişmiştir (. Örneğin Ach salınımında azalmaya neden olan durumlar (kas denervasyon hasarları) kas membranındaki Ach reseptör sayısında kompensatuar bir artışa sebep olurlar. Bu reseptör artışı (up-regülasyon) depolarizan NMB'lere abartılı bir artışa sebep olurken, non-depolarizanlara dirence sebep olur.[10] Bunun tersine, Ach reseptör sayısının azaldığı durumlar (ör: M. Gravis) depolarizan kas gevşeticilere rezistans oluştururken, non-depolarizanlara duyarlılık oluşur. Çeşitli hastalıklarda NMB'a değişmiş yanıt durumu tablo 4'te gösterilmiştir. [9].

Tablo 4: Bazı hastalıklarda kas gevşeticilere yanıt.

	Depolarizan NMB	Non Dep. NMB
Yanık hasarı	hiperkalemi	Direnç
Serebral palsy	Hafif hipersensitivite	Direnç
Hiperkalemik periodik paralizi	Myotoni ve hiperkalemi	Aşırı duyarlılık
Guillain-Barre send.	Hiperkalemi	Aşırı duyarlılık
Hemipleji	Hiperkalemi	Etkilenmiş tarafta direnç
Kas denervasyonu	Hiperkalemi ve kontraktür	Normal yanıt veya direnç
Müsküler distrofi	Hiperkalemi ve malign hipertermi	Aşırı duyarlılık
Myastenia gravis	Faz 2'ye yatkınlık ve direnç	Aşırı duyarlılık
Myastenik sendrom	Aşırı duyarlılık	Aşırı duyarlılık
Enfeksiyon (tetanoz,botulismus)	Hiperkalemi	Direnç
ALS	Kontraktür	Aşırı duyarlılık
Otoimmün bozukluklar	Aşırı duyarlılık	Aşırı duyarlılık

Nöromusküler bloğun başlaması ve şiddeti, kas gruplarına göre değişir. Bu durum kan akımındaki, merkezi dolaşma uzaklıktaki veya değişik lif türlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Genel olarak diyafram, çeneler, larinks, yüz kasları (orbikularis okuli), kas gevşeticilere baş parmaktan daha çabuk yanıt verir ve gevşemenin geri dönmesi de daha çabuktur. Laringoskopi esnasında sık rastlanıldığı gibi, glottik kas yapıları bloğa oldukça dirençlidirler. Laringeal kaslar için gerekli ED₉₅, adduktör pollicis'in neredeyse iki katıdır. İyi entübasyon koşulları, orbikularis okulinin seyirme yanıtının kaybolmasına eşlik eder.[7]

1.3.2.1. Atraküryum

Benzilizokinolon grubundan olan Atraküryum o kadar aşırı derecede metabolize olur ki, farmokokinetiği böbrek ve karaciğerden bağımsızdır. Atraküryumun iki şekilde metabolize olur. Bunlardan birincisi ester hidrolizi, ikincisi ise Hoffman Eliminasyonu'dur. Ester hidrolizinde atraküryum asetil kolinesteraz veya psödokolinesterazlarla değil, non-spesifik esterazlarla metabolize olur. Hoffman Eliminasyonunda ise, fizyolojik pH ve ısıda non-enzimatik yolla kimyasal olarak parçalanır. Entübasyon dozu 0.5mg/kg'dır. Klinik etkinlik süresi (entübasyon dozu verildiği andan, TOF%25 olana kadarki süre) ortalama 46 dakikadır. Atraküryumun, entübasyon dozundan daha fazla yapıldığında histamin deşarjına ve buna bağlı yan etkilere (hipotansiyon, taşikardi, bronkospazm) sebep olduğu bilinmektedir. Bu yüzden astımlı hastalarda kullanılması önerilmez. Atraküryumun Hoffman eliminasyonu ile yıkılmasından sonra Laudanozin adı verilen bir ürün ortaya çıkar. Laudanozinin santral sinir sisteminin uyarılması ve epileptik deşarjlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. [9] Toplamda çok yüksek dozlarda atraküryum kullanılmadıkça, Laudanozin toksisitesi gelişmez. Laudanozin karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır.

1.3.2.2. Sisatratküryum

Atraküryumun bir stereoizomeri olan sisatratküryum, atraküryumdan 4 kat daha güçlüdür. Sisatratküryum da Hoffman eliminasyonu ile yıkılır. Sisatratküryumun kuvveti atraküryumdan fazla olduğu için atraküryuma göre daha düşük doza gereksinim duyulur ve bu yüzden ortaya çıkan laudanozin miktarı daha azdır. Sisatratküryumun metabolizması ve eliminasyonu, böbrek ve karaciğer yetmezliğinden bağımsız gibi

düşünülmektedir. Sisatraküryum, 0,1-0,15 mg/kg dozunda 2 dakikayı takiben çok iyi entübasyon koşulları sağlar.[9] Atraküryumun aksine, histamin deşarjına pek etkisi yoktur. Sisatraküryum, doksaküryumdan sonra, histamin deşarjının görülmediği ikinci benzilizokiinolondur. ED₉₅'in 8 katı kadar yüksek dozlarda bile kalp hızını ve kan basıncını etkilemediği gösterilmiştir. Laudanozin toksisitesi sisatraküryumda da görülebilir. Sisatraküryumun entübasyon dozunu takiben 40-70 dk boyunca etkin kas gevşemesi sağlar.

1.3.2.3. Mivaküryum

Mivaküryum, atraküryumdan, metillenmiş bir fenol grubu içermesiyle ayrılır. Süksinilkoline benzer şekilde, bütirikolinesteraz tarafından metabolize edilir. Bu yüzden psödokolinesteraz seviyeleri düşük olan hastalarda etkisinin uzaması görülebilir. Edrofonyum,mivaküryum bloğunu neostigmine kıyasla daha etkin bir şekilde geri çevirir.[7] Metabolizması ve atılımı doğrudan karaciğer ve böbreklere bağlı olmasa da böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda, hamilelerde veya postpartum dönemde plazma psödokolinesteraz seviyesindeki düşüşe bağlı olarak etki süresi uzayabilir. Mivaküryumun entübasyon dozu 0,15-0,2 mg/kg'dır. Vücut ağırlığına göre hesaplama yapılırsa, çocuklar erişkinlerden daha yüksek doza ihtiyaç duyarlar fakat vücut yüzey alanına göre hesaplama yapılırsa ihtiyaç miktarı aynıdır. Mivaküryumun etkisi 2-3 dk'da başlar. Atraküryumla aynı derecede histamin salgılatır. Etki süresi 20-30 dakika civarındadır.Etki çocuklarda daha hızlı başlar ve daha uzun sürme eğilimindedir.

1.3.2.4. Doksaküryum

Güçlü uzun etkili bir kas gevşeticidir. Plazma kolinesterazlarıyla yavaş bir hızda hidrolize uğrasa da esas eliminasyon yolu böbreklerdir. Hepatobilier atılımın doksaküryumun metabolizmasında çok az rolü vardır. 0.05mg/kg iv doksaküryum, 5 dakika içinde entübasyon için yeterli seviyede kas gevşemesi sağlar. Doksaküryum histamin salınımına neden olmaz ve kardiyovasküler yan etkilerden yoksundur. Etki süresi 60-90 dk civarındadır.

1.3.2.5. Panküronyum

Steroid yapılı bir non-depolarizan nöromusküler bloker olan panküronyumun steroid molekülünün A ve D halkalarında birer adet asetil ester grubu bulunmaktadır.

Panküronyum, vagolitik ve bütirilkolinesteraz inhibe edici özelliklere sahip güçlü bir nöromusküler blokerdir . 3-OH veya 17-OH gruplarının deasetilasyonu, gücünü daha da artırır.[7]0,01 mg/kg iv dozda panküronyum, 2-3 dakika içinde entübasyon için elverişli kas gevşemesi sağlar. Karaciğerde metabolize olur ve böbrekler ile atılır. Sirozlu hastalarda artan dağılım hacmi nedeniyle daha yüksek başlangıç dozu, gerekir fakat ilacın yıkımının azalması dolayısıyla idamede düşük dozaj gerekir. Adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salınımı ve katekolamin geri alınmasını önlemesinden dolayı sempatik aktivasyon yapar. Vagal blok yapması ve sempatik uyarıyı tetiklemesi sebebiyle panküronyum hipertansiyon, taşikardi ve aritmie sebep olur. [9].

Kalp hızı artışının tehlikeli olacağı düşünülen veya kardiyak aritmie yatkın hastalarda panküronyum tercih edilmemelidir. Bromidlere karşı alerjisi olduğu bilinen hastalarda, panküronyuma karşı alerjik reaksiyon da gelişebilir.[9]

1.3.2.6. Pipeküronyum

Pipeküronyum, panküronyum gibi bikuartern yapıya sahiptir.Pipeküronyum, panküronyumun vagolitik olmayan bir türevidir.Pipeküronyum çok az metabolize edilir. Eliminasyonunun %70'i böbreklerden atılmaya dayanır.%30'u ise safra ile atılır. 0,1 mg/kg iv doz uygulamasıyla entübasyon için gerekli kas gevşemesi sağlanabilir. Etki süresi 80-120 dk arasındadır.

1.3.2.7 Vekuronyum

Vekuronyum, panküronyumun N-demetilasyona uğramış formudur. Yapısındaki bu küçük değişiklik sayesinde panküronyumdan bir miktar daha az güçlüdür, vagolitik özelliklerinde belirgin bir azalma vardır, etki süresi daha kısadır ve artmış lipid çözünürlüğünden dolayı panküronyuma kıyasla bilier eliminasyona daha fazla uğrar. Böbrek yetmezliği olan hastalarda etki süresi biraz daha uzar.Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ilacın uzun süre kullanımı, 3-hidroksi metabolitinin birikmesine bağlı olarak ilaç klirensinin değişmesi veya polinöropati gelişmesi sebebiyle uzamış nöromusküler blok oluşturabilir. Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde vekuronyum alan hastalar yakından monitörize edilmeli ve ilaç dozu titra edilerek verilmelidir.

Veküronyumun entübasyon dozu 0,08-0,12 mg/kg'dır. Çocuklarda ve bebeklerde de bu dozlar kullanılabilir. Kadınlar veküronyuma erkeklere göre %30 daha duyarlıdır. Postpartum hastalarda karaciğer kan akımındaki veya karaciğerin ilaç alımındaki değişikliklere bağlı olarak veküronyumun etkisi biraz daha uzayabilir. Veküronyumun çözeltiler içindeki stabilitesi zayıftır bu yüzden uygulamaya hazır solusyonlar halinde piyasada bulunmaz. Toz halinde bulunur ve kullanma öncesinde sulandırılması gereklidir. Sulandırıldıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır. Entübasyon dozunun 3 katı kadar yüksek miktardaki veküronyum bile önemli bir kardiyovasküler hadiseye sebep olmaz.

1.3.2.8. Roküronyum

Roküronyum, panküronyum ve veküronyumun steroid çekirdeğinin A halkasındaki asetil esterin eksilmesiyle oluşur. Sonuç olarak roküronyum veküronyumdan altı kat, panküronyumdan ise on kat daha az güçlüdür. Oda ısısında panküronyum 6 ay kadar stabil kalabilirken, roküronyum sadece 2 ay stabil kalabilir.[7] Roküronyum hiç metabolize olmaz ve esas olarak karaciğerden ve bir miktar da böbreklerden elimine edilir. Karaciğer yetmezliğinde ve hamilelikte etki süresi hafifçe uzar ancak böbrek yetmezliğinden önemli derecede etkilenmez. Roküronyumun entübasyon dozu 0,45-0,90 mg/kg'dır. Entübasyon dozunun ardından 2-4 dakika sonra entübasyona elverişli kas gevşemesi ortaya çıkar. 0,9-1,2 mg/kg gibi yüksek dozda roküronyum uygulanması 60-90 saniye içinde entübasyona olanak sağlar. Bu sayede roküronyum riskli hastaların hızlı entübasyonunda da kullanılabilen bir ilaç olarak bilinmektedir. Entübasyon dozunu takiben 25-35 dakika sonra ek doza ihtiyaç gerekir. Roküronyum intramüsküler de uygulanabilen nadir kas gevşeticilerdendir. 5-12 mcg/kg/dk iv roküronyum infüzyonu kas gevşemesinin yeterli düzeyde idamesini sağlar. Yaşlı hastalarda roküronyumun yıkım süresi uzar. Dağılım hacminin geniş olması sebebiyle ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda başlangıç için yüksek doza gereksinim vardır.[7]

1.3.3. NÖROMÜSKÜLER BLOKAJDAN DERLENME

Nöromüsküler bloker bir ilaç verildikten sonra cerrahinin bitiminde nöromüsküler işlevin yeterli derecede geri gelmiş olması gereklidir. Klinik olarak yeterli bir nöromüsküler kavşak fonksiyonu için TOF oranının 0,7, 0,8, veya 0,9 olması gerektiği halen tartışma mevzusu olsa da yeni uluslararası klavuzlarda 0,9 TOF oranının nöromüsküler bolğun geri çevrilmesinde varış noktası olarak kabul edilmesi önerilmektedir.[11]

1970'li yıllarda Ali ve ark., 0,6 TOF oranını, nöromüsküler kuvvetin geri dönüşünün bir belirteci olarak tanımlamışlardır.[12]. Fakat 1997'de yapılan bir çalışmada TOF 0,7 olan anestezi altında olmayan sağlıklı gönüllülerde konuşmada ve yutmada zorluk, yüz kaslarında güçsüzlük, görme bozuklukları ve yardım olmadan oturamama kaydedilmiştir.[13] Ayrıca gönüllülerde TOF 0,6-0,7 arasıdayken üst özofagus tonusunun azaldığı ve yutma esnasında özofagus kasılmalarının koordinasyonunun bozulduğu gözlenmiştir. Bu vakaların floroskopik görüntülemelerinde aspirasyon riskini 4-5 kat arttıran belirgin faringeal disfonksiyon saptanmıştır. TOF oranı 0,9 iken,özofagus tonusu ve faringeal koordinasyon başlangıç seviyesine döndüğü gözlenmiştir. Kopman ve ark.'nın gönüllülerde yaptıkları çalışmada, bir dil basacağını kesici dişlerle geri vermeyecek derecede ısırabilmenin TOF oranının ortalama 0,8'e denk geldiği gözlenmiştir [14]. NDNMB'lerden derlenme çeşitli faktörlere bağlıdır. Öncelikle kompetative nöromüsküler blokajın gerilemesi için Ach konsantrasyonunda göreceli bir artış gereklidir. Neostigmin Ach konsantrasyonunu artırıyor olsa bile, sonuçta kas gevşeticisinin elimine edilmiş olmasına ihtiyaç vardır. Ach konsantrasyonundaki göreceli artış motor son plaktaki nöromüsküler blokerin merkezi dolaşıma geçerek elimine edilmesine ve sinaptik aralıktaki ilaç konsantrasyonunda azalmaya sebep olacaktır. Netice itibariyle nöromüsküler bloktan derlenme, ilacın vücuttan atılımına bağlıdır.

Antikolinesterazlar,bir çeşit tip B karboksilesteraz olan asetilkolinesterazı inhibe ederek etki gösterirler. Asetilkolinesteraz enziminin kimyasal yapısında aktif alanında iki önemli kısım bulunur . Anyonik alanına substrat molekül bağlanır ve ester alan hidrolizden sorumludur. Asetikolinesterazın güçlü bir katalitik kapasitesi vardır. Aktif

alan başına saniyede 4000 molekül asetilkolini parçalayabilir. Ach miktarının neredeyse yarısı sinaptik aralıkta henüz reseptörüne bile ulaşmadan hidrolize edilir [15]. Rezidüel nöromusküler blokajı antagonize etmek amacıyla üç çeşit antikolinesteraz kullanılır. Bunlar etkilerini asetilkolinesterazı inhibe edip motor son plaktaki Ach konsantrasyonunu arttırarak etki gösterirler. Neostigmin ve pridostigmin 'oksidiaforetik' yani asit transfer edici özelliğe sahiplerdir. Asetilkolinesteraza bir karbamat grubu transfer ederler ve asetilkolinesterazın ester alanında kovalent bir bağ oluştururlar. Edrofonyum ise asetilkolinesterazın anyonik alanına elektrostatik etkileşimle; ester kısmına ise hidrojen bağıyla bağlanarak etkisini gösteren bir prostetik inhibitördür. İlaveten, antikolinesterazlar presinaptik sinir uçlarından Ach salınımını arttırır, potasyum kanallarını bloke eder ve direk agonistik etkiler de taşırlar.

1.3.3.1 Pridostigmin

Pridostigmin kimyasal yapı olarak neostigmine çok benzer. Asetilkolinesterazlara kovalent bağlanır. Pridostigmin yağda çözünür değildir. Etkisi 10-15 dakikada başlar ve uzun sürer (>2saat). Pridostigminin eliminasyon yarı ömrü diğer antikolinesterazlara göre daha uzundur.[16]. Bu sebepten dolayı Myastenia Gravis'li hastaların kronik tedavisinde kullanımı yaygındır. Pridostigmin kaynaklı bradikardiyi önlemek için atropin (1 mg pridostigmin için 0,1 mg) veya glikopirolat 1mg pridostigmin için 0,05 mg) ile birlikte uygulanması gereklidir. Neostigminin %20'si kadar güçlüdür. 0,4 mg/kg doza kadar çıkabilinir. Maksimum toplam doz 20 mg aşmamalıdır.[17]

1.3.3.2 Edrofonyum

Edrofonyumun önerilen dozu 0,5-1 mg/kg'dır. Kolinesteraz inhibitörleri arasında etkisi en hızlı başlayan ve en kısa sürendir. Etkisi 1-2 dakikada başlar ve yüksek dozda uygulandığında 1 saate yakın sürer.[18] Düşük potensi nedeniyle edrofonyum, derin nöromusküler blokajların geri çevrilmesinde tercih edilmez. Edrofonyumun günümüz klinik uygulamalarında en sık kullanıldığı durum, Myastenia Gravis hastalarında myastenik kriz ile kolinerjik krizi ayırt etme testidir.

1.3.3.2 Neostigmin

Neostigminin kimyasal yapısında iki önemli grup vardır. Karbamat grubu ilacın asetilkolinesteraz enzimine kovalent bağ ile bağlanabilmesini sağlar. Amonyum grubu ise yağda çözünmesini engeller bu yüzden Neostigmin kan-beyin bariyerini geçemez[19].Neostigminin klinik etkisi genellikle 5-10 dk'da görülmeye başlar. 10. dakikada en yüksek etki seviyesine ulaşır ve etkisi 1 saatten biraz daha fazla sürer. Neostigminin önerilen maksimum dozu 0,08 mg/kg'dır fakar genellikle daha düşük dozlar yeterli olur. Klinik uygulamada çoğu hekim hafif-orta blok için 0,04 mg/kg'lık bir dozu, derin blokta ise 0,08 mg/kg'lık bir dozu uygun görür [20] Çocuklarda ve yaşlı hasta popülasyonunda etki daha hızlı başlar ve daha düşük doz gereksinimi mevcuttur[19].İntraoperatif genellikle görülen hafif hipotermi (34-35 C⁰) Neostigminin farmakokinetiğini etkiler. Neostigmin klirensi 36.5 C⁰ 'de 16,2 ml/kg/dk iken 34,5 C⁰ 'de 13,5 ml/kg/dk'ya iner [21] .Ayrıca etki gücünün zirveye çıkış süresi 4,2 dk'dan 5,5 dk'ya çıkar. Netice itibariyle bir antikolinergik ilaç olması dolayısıyla neostigminin sekresyon artışı, bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm gibi parasempatomimetik yan etkileri mevcuttur. Özellikle hemodinamik veya solunumsal olarak kritik durumdaki hastalarda bu yan etkilerin klinik sonuçları dramatik olabilir. Yan etkilerini önlemek için Neostigminin yanında bir antikolinergik de verilmesi çok yaygın bir uygulamadır. Bu amaçla genellikle 2 çeşit antikolinergik kullanılır: Glikopirolat ve atropin. Glikopirolat kan-beyin bariyerini geçemediğinden Santral Antikolinergik Sendrom'a sebep olmaması dolayısıyla Atropine üstünlük sağlar. Ayrıca glikopirolatın etkisi neostigminle aynı zamanda başlar. Atropinin vagolitik etkisi glikopirolattan önce başlar ve neositigminle aynı anda verilirse taşikardiye sebep olabilir. Hastada kardiak aritmi endişe konusu ise glikopirolat, atropinden daha iyi bir tercihtir. Antikolinesterazların postoperatif bulantı ve kusmaya (PBK) etkileri olup olmasığı açık değildir. Neostigminin PBK için bir sebep olduğu iddia edilmişse [22] de PBK insidansına etkisi olmadığı da bazı çalışmalarda belirtilmiştir[23].

1.3.3.3. Sugammadeks

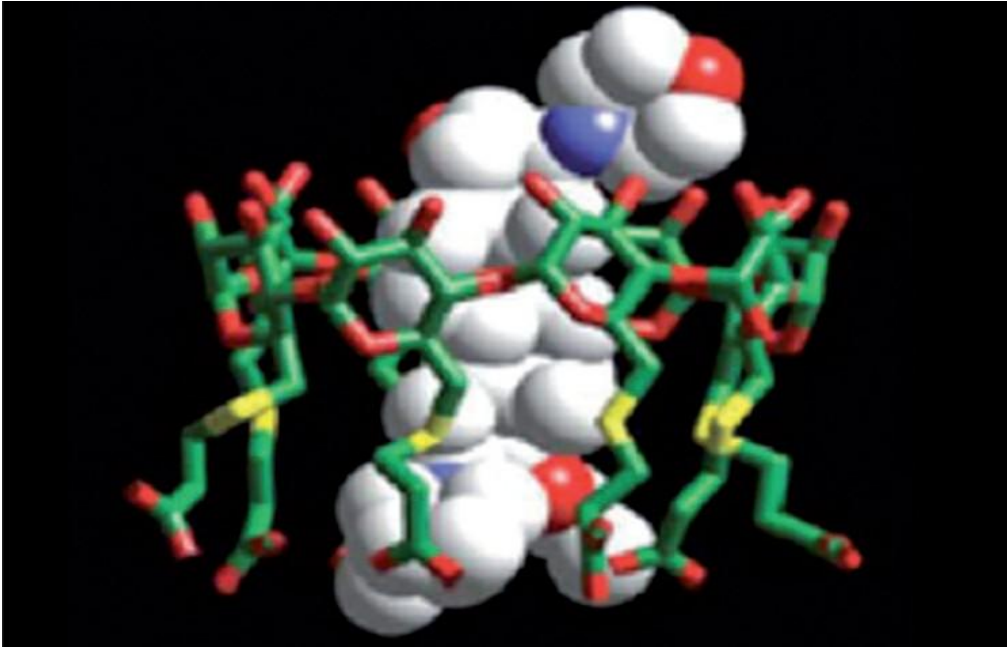
Sugammadeks anestezi uygulamasına dahil olan son yıllardaki en heyecan verici ilaçlardan biridir. Hızlı anestezi induksiyonu ve rezidüel paralizinin tam olarak ortadan kalması amacı için roküronyum-sugammadeks kombinasyonu süksinilkolinin yerini alabilir [24] Sugammadeks, NMB ilaçlara selektif olarak bağlanarak etki gösteren ilk

ilaçtır. Yapısında gamma-klordextrin bulunur[25]. Sugammadeks adı 'sugar' ve 'gamma-klordextrin' kelimelerinden türetilmiştir. Doğada mevcut üç tip siklodekstrin vardır. Kimyasal yapılarında 6, 7 ve 8 siklik oligosakkarit içerirler ve sırasıyla alfa, beta ve gamma siklodekstrin olarak adlandırılırlar. Üç boyutlu yapıları içi boş huniye benzer. Yapılarında hidrofobik bir kavite ve hidrofilik bir dış yüzey bulunur. Hidrofobik etkileşim, Steroid yapılı NMB'ü siklodekstrin kavite içine hapseder ve bir misafir-ev sahibi kompleksi oluşur. Bu kompleks suda çözünebilir özelliktedir. Saf haldeki gamma siklodekstrin molekülü, diğer siklodekstrinlere göre daha büyük bir hidrofobik bir kavite içermesine rağmen (7,5-8,3 Å⁰) roküronyum molekülünü kapsayacak kadar büyük bir kaviteye sahip değildir. Bu yüzden 8 yan zincirine negatif yüklü karboksil grupları eklenerek kavite modifiye edilir ve kavite büyüklüğü 11 Å⁰ e artırılır. Bu sayede roküronyumun 4 hidrofobik steroid grubu daha iyi zaptedilir. Roküronyum-sugammadeks kompleksinin stabilitesinde moleküller arası kuvvetlerin etkileşimleri (van der Waals bağları), termodinamik (hidrojen bağları) ve hidrofobik etkileşimler rol oynar.

Sugammadeks etkisini steroidal NMB ajanlarla 1:1 oranında çok sıkı kompleksler oluşturarak gösterir. (roküronyum>veküronyum>panküronyum). [25]. Roküronyum ile uygulanan nöromüsküler blokajı takiben sugammadeks verilmesi serbest roküronyum moleküllerinin plazma düzeyinin hızla azalmasına sebep olur. Bunun takibinde, nöromüsküler kavşakta mevcut olan serbest roküronyum molekülleri de konsantrasyon oranı farkına bağlı olarak plazmaya geçerler ve onlar da sugammadeks tarafından 'tutuklanırlar'. Bu, plazma roküronyum konsantrasyonunda geçici bir artışa sebep olabilir.[26] Sugammadeks molekülleri dokulara da geçerek roküronyum ile kompleksler oluştururlar. Sonuçta nöromüsküler kavşakta roküronyum miktarı hızla azalır ve blokaj sonlanır. Sugammadeks molekül bağlayıcı bir ajandır ve asetilkolinesteraz veya herhangi başka bir reseptör sistemi üzerine etkisi yoktur. Bu sayede rezidüel nöromüsküler blokajın geri çevrilmesi amacıyla antikolinergik ilaç kullanımına gerek kalmaz ve bu ilaçların yan etki ihtimalleri ortadan kalkmış olur.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmada, NMB ajan verilmeden, 0,1-8 mg/kg dozunda sugammadeksin klirens hızının 120 ml/dk, eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık 100 dakika, ve dağılım hacminin 18 L olduğu gösterilmiştir [27]. Verilen dozun %75'i idrarla atılmıştır. Sugammadeksin farmakokinetiği doz bağımlıdır ve

eliminasyon yarı ömrü sugammadeks dozu 0,15'ten 1 mg/kg'a çıkarıldığında azaldığı, klirens hızının ise arttığı gösterilmiştir.[27] Sugammadeks yokluğunda rokuronyum esas olarak safra ile (%75), daha az olarak da böbrek yoluyla (%10-25) elimine edilir. Sugammadeksin plazma klirensi, rokuronyumun plazma klirensinden 3 kat daha yavaştır [28]. Rokuronyum-siklodekstrin kompleksinin çözünebilir yapısından dolayı renal atılım, bu kompleksin ana eliminasyon yoludur. Daha önce de belirtildiği gibi, sugammadeks verilmesinden sonra, serbest rokuronyumun plazma konsantrasyonu hızlıca azalır fakat toplam rokuronyum konsantrasyonu (serbest ve sugammadeksle bağlı) yükselir.



Şekil 6: Sugammadeks-Rokuronyum kompleksi [25]

Erkek hastalarda yapılan bir çalışmada [27] 0,6 mg/kg rokuronyumdan 3 dakika sonra 8 mg/kg sugammadeks uygulanmasının TOF oranını 2 dakika içinde 0,9'a yükselttiği gösterilmiştir. Sugammadeks dozunu 4 mg/kg'a düşürüldüğünde ise TOF oranı 4 dakikadan kısa bir süre içinde 0,9'a çıkmıştır. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada bir grup cerrahi hasta 0,6 mg/kg rokuronyum uygulandıktan sonra total intravenöz anestezi uygulanmış ve derlenme esnasında TOF'ta 2 seğirme cevabı

alındıktan sonra bir gruba plasebo, diğer gruba ise 4 mg/kg sugammadeks uygulanmış ve derlenme zamanının plasebo grubunda ortalama 21 dakika, sugammadeks grubunda ise 1,1 dakika olduğu gözlenmiştir [29].

Antikolinesterazların birer tavan etkileri mevcuttur ve bu yüzden derin nöromüsküler blokajı antagonize edemezler fakat sugammadeks bunu başarabilir. Sugammadeksin etki gücü doz bağımlıdır. Yapılan diğer bir çalışmada 382, 0,6 mg/kg rokuronyum ve 0,1 mg vekuronyum u takiben uygulanan 4 mg/kg sugammadeks ardından derlenme süresi sırasıyla ortalama 1,1 dakika ve 1,5 dakika bulunmuştur [30]. 0,5 mg/kg sugammadeks dozunun büyük oranda yetersiz olduğu düşünülmektedir.[30], [31], [32]

Sugammadeksi farmakodinami açısından diğer antikolinesterazlardan oldukça farklı kılan özelliklerinden birisi de etkisinin neostigmin ve edrofonyuma nazaran çok hızlı başlaması ve kuvvetli oluşudur. Sacan ve ark'ın yaptıkları çalışmada [33] 4 mg/kg sugammadeksin 70 mcg/kg neostigmine veya 1 mg/kg edrofonyuma göre rokuronyum blokajını daha hızlı antagonize ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada TOF'un 0,9 olma süresi neostigmin grubunda ortalama 1044 sn, edrofonyum grubunda 331 sn, sugammadeks grubunda ise 107 sn bulunmuştur. Sugammadeks, daha derin nöromüsküler blokajda da hızlı ve etkin reverse sağlayabilir. Bir çalışmada 1,2 mg/kg iv rokuronyum verilmesinden 5 dakika sonra 16 mg/kg'a kadar artan dozlarda sugammadeks TOF oranını 0,9'a getirme süresini 122 dk'dan 2 dk'dan kısa süreye indirdiği gösterilmiştir [34]. Yapılmış olan bir başka çalışmada hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmışlardır: Bir gruba 1,2 mg/kg rokuronyumu takiben 3 dakika sonra 16 mg/kg sugammadeks uygulanmış, diğer gruba ise 1,0 mg/kg süksinilkolin uygulanmıştır. Birinci seğirmenin %90'a ulaşma süresi rokuronyum-sugammadeks grubunda süksinilkoline göre daha hızlıydı [35].

Sugammadeks, süksinilkolin ve benzilzokinolon grubu non-depolarizan nöromüsküler blokerlere karşı etkisizdir çünkü bu ilaçlar ile birleşme kompleksleri oluşturamaz [36]. Bu yüzden, eğer nöromüsküler blok sugammadeks ile geri döndürülmüşse ve yeniden bir nöromüsküler blokaj sağlanması ihtiyacı ortaya çıkmışsa, benzilzokinolon grubu bir bloker kullanılması önerilir.

Sugammadeks, steroid yapılı olan veya olamayan bazı ilaçlarla da kompleksler oluşturabilir fakat bu etkileşimleri muhtemelen hiçbir klinik önemi yoktur ve roküronyumla olandan yüzlerce kat daha azdır [37]. Sugammadeksle yapılan faz 1 ve 2 çalışmalarda en sık rastlanan yan etkilerin hipotansiyon, öksürük, bulantı, kusma, kuru ağız, parozmi,ısıda değişme hissi ve idrar N-asetil-glukozaminidaz düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. [27], [29], [38] .

1.3.4. Rezidüel Nöromüsküler Blok (Rekürarizasyon)

Rekürarizasyon değişebilen seviyedeki bir derlenme periodunun ardından nöromüsküler bloktaki bir artış olarak tanımlanmaktadır[39]. Rekürarizasyon kaynaklı rezidüel blok hastaların derlenmesinde önemli bir sorundur. Rezidüel paralizi faringeal, laringeal ve diafram kaslarındaki tonus kaybına bağlı olarak gastrik içeriğin regürjitasyonu ve pulmoner aspirasyonuna sebep olabilir[40]. Rekürarizasyon özellikle gallamin, d-tüboküarin ve panküronyum gibi eski nöromüsküler blokerlerde yaygındır. Bu sorun atraküryum, veküronyum gibi yeni ilaçların kullanıma girmesiyle birlikte azalmıştır. Nöromüsküler monitörizasyonun gelişip yaygınlaşması da bu azalmada etkili olmuştur. Bu hadise, uzun etkili bir nöromüsküler bloker ilacın kendisinden daha kısa etki süresine sahip bir antikolinesteraz ile antagonize edilmesiyle gerçekleşir. Antagonist ilaç uygulandıktan sonra başlangıçta asetilkolin konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak reseptörlerdeki bloker ilaç seviyesi azalır.[41] Antikolinesteraz ilacın sinir-kas kavşağındaki konsantrasyonu, redistribsiyon ve metabolize olmasının ardından oldukça azalır fakat nöromüsküler bloker ilaç hala mevcuttur. Bu etki solunumsal asidoz ve yetersiz renal fonksiyon ile daha da artabilir. Bu yüzden rekürarizasyonu ve buna bağlı postoperatif rezidüel paralizi önlemek amacıyla çeşitli önlemler uygulanır. Uzun etkili ajanlardan kaçınılması, operasyon esnasında nöromüsküler monitörizasyon uygulanması ve anatagonist ilacın TOF düzeyi en az 2 olduktan sonra uygulanması bu önlemler arasında yer alır. Dili dışarı çıkarma, dişlerle bir dil basacağını sıkıca ısırabilme, başını 5 saniye havada tutabilme nöromüsküler derlenmenin bir miktar sağlandığını gösterir fakat TOF'un %90'a ulaşmış olması nöromüsküler derlenmenin güvenli bir şekilde sağlanmış olduğunun en objektif bulgusudur.[42]

1.4. NÖROMÜSKÜLER MONİTÖRİZASYON

Uyanık bir hastada kas gücü değerlendirmesi çok kolay bir şekilde yapılabilirken, anestezi altındaki hastalarda bu o kadar da kolay olmaz. Genellikle anestezi altında ve anestezi den sonra nöromüsküler blokajın derecesi sadece klinik kriterlere göre değerlendirilir. Fakat klinik olarak belirgin rezidüel nöromüsküler blokaj postoperatif dönemde sebat edebilir [43], [44]. Nöromüsküler blokajın objektif olarak ölçülmesi, rezidüel nöromüsküler blokaja bağlı komplikasyonları azaltacaktır.

Nöromüsküler işlev, periferik bir motor sinire verilen supramaksimal uyarıya karşı kas yanıtının değerlendirilmesiyle gözlemlenir [11]. İki çeşit uyarı kullanılır: elektriksel ve manyetik uyarılar. Teorik olarak manyetik uyarılar daha az ağrısızdır ve vücuda direk temas gerektirmez fakat cihazı çok hantal ve ağır olduğu için klinik uygulamada çok büyük oranla elektriksel uyarılar kullanılırlar. Ayrıca manyeti uyarı yöntemiyle TOF ölçülemez ve supramaksimal uyarı elde etmek çok zordur [45].

Elektriksel uyarıya bir sinir lifinin cevabı ya hep ya hiç prensibine dayanır. Buna karşın tüm kas kümesinin yanıtı aktive edilen kas lifi sayısına göre değişir. Eğer bir sinir yeterli yoğunlukta uyarılırsa bu sinir tarafından innerve edilen tüm liflerin maksimum yanıtları tetiklenecektir. Bir nöromüsküler ajan uygulanmasından sonra kas yanıtı, bloke edilen liflerin sayısı oranında azalacaktır. Nöromüsküler monitörizasyonda genel bir prensip olarak, maksimal cevap için gerekli maksimal uyarının verildiğinden emin olmak için, maksimal uyarının %20-25 daha fazlası bir uyarı verilir. Bu yüzden nöromüsküler monitörizasyonda verilen bu uyarılara 'supramaksimal uyarı' adı verilir. Supramaksimal uyarı acı vericidir fakat anestezi altında bunun önemi yoktur. Uyanma aşamasındaki hastalarda rahatsız edebilir.[11]

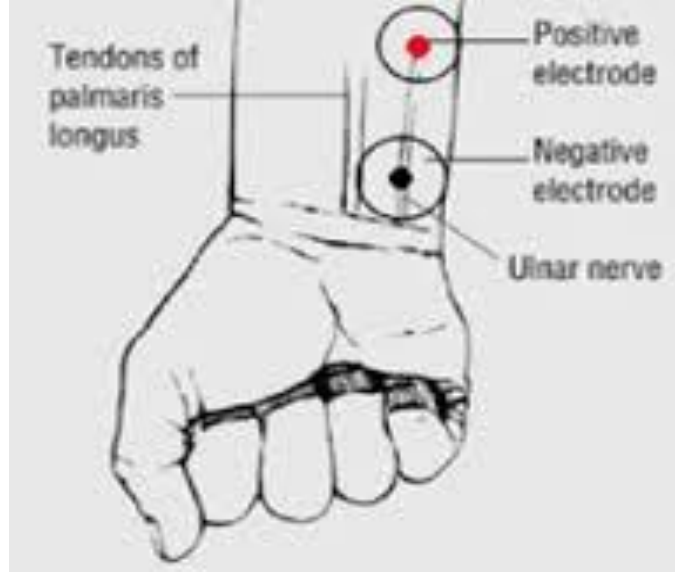
Ticari olarak mevcut olan pekçok sinir stimülatörü vardır fakat bunların hepsinde klinik kullanım için gereken temel gereksinimler yoktur. Elektriksel uyarı monofazik ve dikdörtgen dalga şeklinde olmalı ve uyarının uzunluğu 0.2, 0.3 msn süreyi geçmemelidir. 0.5 msn'yi geçen uyarılar kası doğrudan uyarabilir ve tekrarlayan ateşlemelere sebep olabilir. Güvenlik amacıyla stimülatör pille çalışmalı ve 60-70 mA uyarı oluşturabilmeli fakat 80 mA'i geçmemelidir. Stimülatör TOF, tek seğirme, PTC, DBS_{3,3} özelliklerine sahip olmalıdır.[11]

Elektiriksel uyarılar stimülatörden sinire yüzey elektrotları veya iğne elektrotlar aracılığıyla taşınabilir. Günümüz klinik uygulamasında jellenmiş tek kullanımlık gümüş

veya gümüş klorid yüzey elektrotları kullanılır. Temas alanı 7-11 mm çapını aşmayacak şekilde küçük olmalıdır aksi takdirde altta yatan sinirde üretilen akım yeterli olmaz.[46] Elektrotlar yerleştirilmeden önce cilt temizlenmeli ve ıslak bırakılmamalıdır. Eğer yüzey elektrotlarıyla supramaksimal uyarı üretileniyorsa iğne elektrotlar kullanılabilir. Özel kaplamalı iğne elektrotlar mevcut olmasına rağmen sıradan çelik enjeksiyon iğneleri de kullanılabilir. İğneler cilt altına yerleştirilmeli, asla sinir içine yerleştirilmeye çalışılmamalıdır.[11]

Nöromüsküler monitörizasyonda prensip olarak yüzeysel yerleşimli herhangi bir periferik motor sinir kullanılabilir. Klinik anestezide ulnar sinir en popüler alandır. Median, posterior tibial, common peroneal veya fasyal sinirler de az da olsa tercih edilir. Ulnar stimülasyon amacıyla elektrotlar el bileğinin volar yüzüne yerleştirilir. Distal elektrot fleksor karpi ulnaris tendonunun radial kısmının el bileğini çaprazladığı noktanın üzerinde, el bileğinin fleksiyon çizgisinin 1 cm proksimaline yerleştirilir. Proksimal elektrod ise distal elektrottan 3-6 cm proksimale yerleştirilir.

Genel olarak diafram kası paralize olmak için adduktor pollicis kasından 1.4-2.0 kat daha fazla kas gevşeticisine ihtiyaç duyar [47]. Ayrıca diafram bloğu için etki başlama süresi daha kısadır ve bloktan derlenme süresi de periferik kaslara göre daha kısadır [48]. Larinks ve corrugator süpercillii kasları, diaframdan daha az direçlidirler[49]. Kas gevşeticilere en duyarlı kas grupları abdominal kaslar, orbikularis okuli, bacak kasları, geniohyoid, masseter ve üst havayolu kaslarıdır [50]. Klinik uygulama açısından şu iki noktanın bilinmesinde fayda vardır: Birincisi; fasyal sinirin innerve ettiği corrugator süpercillii kası, larengeal adduktor kasların ve abdominal kasların blokaj derecesini adduktor pollicis kasından daha iyi yansıtır. İkinci husus da üst havayolu kaslarının periferik kaslardan daha duyarlı olduğudur. Bazı araştırmacılar TOF yanıtı açısından kol (adduktor pollicis kası) ve bacak (fleksor hallucis brevis) arasında klinik açıdan önemi olmayan ufak farklılıklar bulmuşlardır [51]. Farklı kas gruplarının nöromüsküler monitörizasyona farklı yanıt vermelerinin sebebi açık değildir. Muhtemel nedenler asetilkolin reseptör yoğunluğundaki, asetilkolin salınımındaki, lif yapısındaki, innervasyon oranındaki, kan akımındaki ve kas ısısındaki farklılıklardır [11]. Nöromüsküler monitörizasyonda en sık kullanılan yöntemler single switch (tek seğirme), dörtlü dizi (Train of Four-TOF), tetani, post tetanik konsantrasyon (PTK) ve Çifte Patlamalı Uyarı (Double-Burst Stimülasyon DBS) tir.



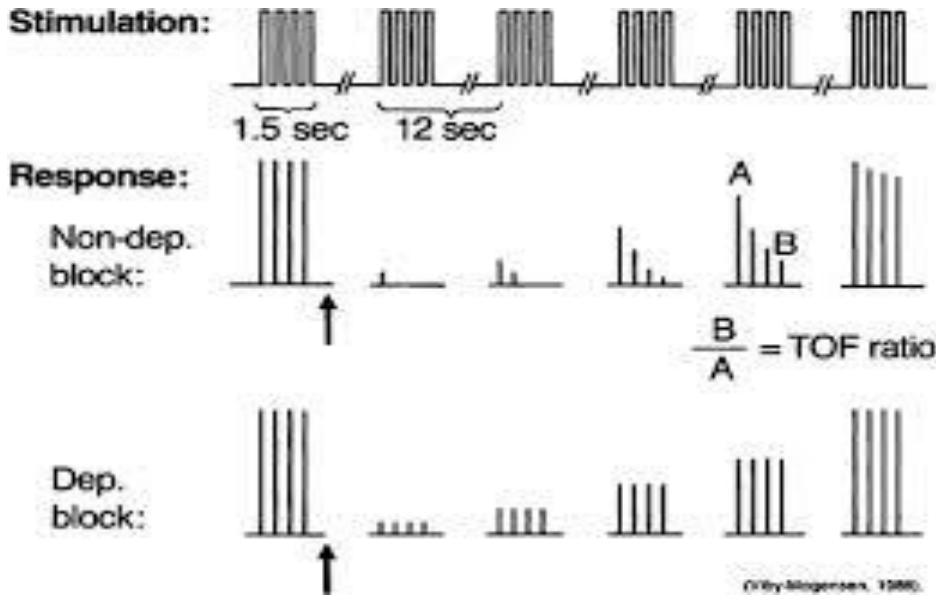
Şekil 7: Addüktör pollicis kasının nöromüsküler monitörizasyonu

1.4.1 Tek Seğirme

Tel seğirme uyarısında periferel motor sinire 1,0 Hz veya 0,1 Hz arasındaki frekanslarda tek bir supramaksimal uyarı uygulanır. Hastaya kas gevşetici uygulanmadan önce tek uyarı verilir ve kasın yanıtı değerlendirilir. Kas gevşetici etkisi altındayken verilen kas yanıtının oranı değerlendirilir. Eğer 0,15 Hz'ten daha yüksek frekanslı uyarılar uygulanırsa kas yanıtı gitgide azalır ve düşük bir seviyeye gelir. Bu yüzden genellikle 0,1 Hz frekans kullanılır. 1 Hz uyarı supramaksimal uyarıyı elde etmek için gereken süreyi kısalttığı için pek tercih edilmez fakat nadiren anestezi induksiyonu sırasında kullanılabilir [52].

1.4.2 Dörtlü Dizi (Train of Four-TOF)

TOF'ta dört adet supramaksimal uyarı 2 Hz frekansında verilir [53]. Her bir uyarı kasta kontraksiyona sebep olacak ve uyarı sayısı arttıkça yanıtta alınan yanıtta azalma olacaktır. Bu TOF stimülasyonunun temel mantığını oluşturur. Dördüncü uyarıya karşı alınan yanıtın birinci uyarıya karşı alınan yanıtta bölünmesine 'TOF Oranı' adı verilir. Normalde kas gevşetici verilmeden bakılan TOF oranı 1,0'dır. Non depolarizan blokta TOF oranı bloğun derinliğiyle orantılı olarak azalır fakat depolarizan blokta değişmez. TOF yöntemi non depolarizan bloğun değerlendirilmesinde kullanışlıdır çünkü preoperatif değerlendirme olmasa bile blok derecesi değerlendirilebilir.



Şekil 8: Depolarizan ve non depolarizan blokta TOF cevapları

1.4.3 Tetanik Uyarı

Tetanik uyarı elektriksel uyarının çok hızlı verilmesiyle (30,50 veya 100 Hz) oluşturulur. Klinik uygulamada en sık kullanılan yöntem 5 saniye süreyle 50 Hz frekansında uyarı vermedir. Buna karşın bazı araştırmacılar 1 saniye boyunca 50, 100, hatta 200 Hz frekansında elektriksel uyarı vermeyi savunurlar. Normal bir nöromusküler kavşakta (bloke olmamış) ve depolarizan blok altında, 5 saniye süren 50

Hz'lik kas yanıtı devam eder fakat non-depolarizan blok veya faz 2 blokta kas yanıtında sönme oluşur. Tetanik uyarı anestezi altında olmayan hastalar için aşırı derecede ağrılıdır bu yüzden günümüz klinik kullanımında yer almamaktadır. Bunun yerine modifiye formu olan Post Tetanik Sayım (Post Tetanic Count-PTC) kullanılmaktadır.

1.4.4 Post Tetanik Sayım

Yumuşak bir endotrakeal entübasyon sağlayacak kadar yeterli dozda bir nondepolarizan bloker verilmesi periferel kaslarda yoğun bir nöromusküler blokaja sebep olur. Bu durumda TOF veya tekli uyarıya yanıt alınmaz ve kas gevşemesinin derecesi tam olarak belirlenemez. Fakat 5 saniye boyunca 50 Hz frekansında tetanik uyarıyı takiben 3 saniye sonra 1 Hz frekansında tekli uyarılar vermek yoğun nöromusküler blokajın derecesini ölçebilir [54]. Çok yoğun bir blokta ne tetanik uyarıya ne de PTC'ya yanıt alınmaz fakat blok derecesi azaldıkça yanıt alınmaya başlar. Blok derecesi azalmaya devam ettikçe alınan yanıt sayısı da artacaktır. Klinik uygulamada genellikle 5 saniyelik tetaniyi takiben 15 adet tekli uyarı verilir. Pankuronyum hariç diğer non depolarizan blokerler için ilk uyarıya yanıt alındıktan ortalama 10 dakika sonra TOF 1 olacaktır.PTC genellikle derin bloğun ne kadar derin olduğunu belirlemek amacıyla kullanılır ayrıca cerrahi sırasında istenmeyen ani hareketlerin engellenmesi (ör: göz cerrahisi) amacıyla da kullanılır.Herhangi bir ıkmama veya hareket olamayacağından emin olunması için PTC 0 olmalıdır [55].

1.4.5. Double Burst Uyarı (DBS)

DBS 750 msn aralıkla tekrar eden iki adet 50 Hz tetanik uyarı patlamasından oluşur. Her bir patlamadaki uyarı sayısı değişebilmesine rağmen genellikle her iki patlamada 3'erli uyarı şekli (DBS_{3,3}) yaygın olarak kullanılır [56]. Normal bir kasta, her iki kısa kas kontraksiyonu aynı güçte olurken paralize olan kasta ikinci kontraksiyonun gücü daha zayıftır. Yapılan çalışmalarda TOF oranının DBS_{3,3} ile yakın korelasyon gösterdiği bulunmuştur .DBS, küçük miktardaki rezüel blok varlığını bile gösterebilme amacıyla geliştirilmiştir ve TOF değerlendirmesinden daha üstündür [57].

1.5. BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)

Anestezi derinliği ve anestezi altındayken farkında olma ihtimali çeşitli yöntemlerle izlenebilir. Farkında olma potansiyeli, kan basıncı ve kalp hızındaki değişiklikler gibi temel parametrelerle belirlenebilir. Bu amaçla kullanılan fakat artık yaygın olmayan yöntemlerden bazıları spontan veya uyarılmış özofagus sfinkter kontraktilesi, alın galvanometresi ve hızlı göz hareketleri takibidir.

EEG, bir skalp elektrodu vasıtasıyla beyin dokusunda gri cevherde spontan olarak üretilen elektriksel dalgalarının toplamının eş zamanlı olarak grafiksel bir sunumudur. EEG hastanın bilinç durumunun takip edilmesi amacıyla beynin elektriksel faaliyetlerini değerlendirme çalışmasıdır [58] Genel anestezi altındaki hastalarda EEG değerlikleri olduğu ve bu değerliklerin anestezi derinliğiyle korelasyon gösterdiği bir çok klasik yayında bildirilmiştir [59]. EEG'nin çeşitli varyasyonları bulunmaktadır. Son 15-20 yılda anestezi yönetimine klavuzluk etmek amacıyla bir kaç çeşit EEG bazlı teknoloji ticari olarak ulaşılabilir hale gelmiştir. Bunlar genellikle hastanın alına yerleştirilen reseptörler sayesinde düz EEG verileri elde ederler ve matematiksel bir algoritma kullanarak bu verileri işlerler.Esasında düz EEG sinyallerini yorumlaması zordur bu yüzden çoğu cihaz verileri sonuç olarak 0 ile 100 arasında sayısal bir değere dönüştürür.EEG verilerini farklı algoritmalarla işleyen cihazlar vardır. Bunlar Bispektral İndeks, E-Entropi, Narcotrend, Serebral Durum İndeksi, Hasta Durum İndeksi ve Neurosense'tir.



Şekil 9: BİS monitörizasyonu

Bispektral İndeks (BİS, Covidien, Mansfield, MA, USA) sistemi 1994 yılında kullanıma başlanılmıştır. Hastanın alnına yerleştirilen elektrodlar vasıtasıyla beynin elektriksel faaliyetlerini ölçer ve müseccel bir algoritmik analiz vasıtasıyla EEG verilerini işleyerek 0 ile 100 arasında sayısal değere dönüştürür. 0 değeri beynin elektriksel aktivitesinin tam kaybını ifade ederken, 100 değeri tam uyanıklık manasına gelir. Bu sayede anestezi ilaç dozuna göre beynin faaliyet durumu değerlendirilebilir. Genel anestezi altındayken hastanın BİS değerinin 40-60 arasında olması önerilir [60]. Bu sayede farkında olma ihtimali minimaldir. Düşük BİS değerleri ile seyreden anestezi süreçlerinin yüksek mortaliteye sahip olduğuna dair tartışmalı görüşler mevcuttur.

Uygulamada EEG cihazları, klinik gözleme yardımcı olarak yorumlanmalıdır. Pek çok uzman anestezi uzmanlarının klinik işaretleri EEG verileriyle kaynaştırmasını önerir. Eğer klinik veriler ve EEG arasında fark varsa karar verirken EEG'den ziyade klinik bulgulara riayet edilmesi önerilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde gerçekleştirildi. Beyin Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri tarafından intrakraniyal, supratentorial kitle rezeksiyonu planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kuruluna başvurularak gerekli izin alındı. Çalışmaya dahil edilecek tüm hastalara detaylı bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

18-65 yaş arası, bilinci açık, Glaskow Koma Skoru 15, Amerikan Anesteziyoloji Derneği anestezi risk skoru 3 veya daha düşük olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterleri taşımayan hastaların yanısıra çalışmada yer almayı istemeyen hastalar, mental retarde hastalar, hamileler, çalışmada kullanılacak ilaçlardan herhangi birisine alerji öyküsü olanlar, daha önceki herhangi bir anestezi sonrası geç uyanma öyküsü olanlar, kitlenin büyüklüğü veya başka bir sebepten dolayı ameliyat sonrası yoğun bakımda gözlenmesi planlananlar çalışma dışı bırakıldılar.

Toplamda 60 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldılar. 30 hastadan oluşan Grup N'ye derlenme esnasında neostigmin uygulanırken yine 30 hastadan oluşan Grup S'ye sugammadex uygulandı. Ameliyattan bir gece önce hastalara preoperatif değerlendirme yapılarak hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışmada yer almayı kabul eden hastalardan aydınlatılmış onam imzası alındı. Operasyon öncesi premedikasyonda hastalara herhangi bir anksiyolitik ilaç verilmedi. Hasta ameliyat masasına alındıktan sonra non invazif kan basıncı, EKG ve pulse oksimetre monitörizasyonları yapıldı ve bazal değerler kaydedildi. İntravenöz damar yolu açıldı .

3-4 dakika % 100 oksijen ile preoksijenizasyonu takiben 50-100 mcg/kg remifentanil iv bolusu takiben 4-7 mg/kg tiyopental sodyum iv ile anestezi indüksiyonu uygulandı. Kas gevşetici ajan verilmeden önce adduktor pollicis kasını tonusunu takip

etmek üzere nöromüsküler monitörizasyon cihazı bağlandı (TOF Watch SX[®], Organon, Dublin, İrlanda) ve kalibre edildi. Hastanın anestezisi maskesiyle ventile edilebilir olduğu onaylandıktan sonra 0,6 mg/kg rokuronyum iv uygulandı. TOF değerinin sıfır olma süresi kayıt edildi. Bu esnada hastaya arteriyel kanulasyon , invaziv basınç ölçümü ve santral venöz kateterizasyon uygulandı. TOF 0 olduktan sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. End tidal karbondioksit trasesi görülüp entübasyon doğrulandıktan sonra anestezisi idamesine başlandı.

Anestezisi idamesi 0,05-0,2 mcg/kg/dk remifentanil ve 50-200 mcg/kg/dk propofol iv infüzyonları ile gerçekleştirildi. Hastanın hemodinamik parametrelerine göre infüzyon dozları dinamik olarak düzenlendi. Maksimum anestezik infüzyonlarına rağmen Hemodinamik parametreleri bazal değerlerin %20 üzerinde olan hastalara 10 mg iv esmolol uygulandı. Buna rağmen sonuç alınamayan hastalara 125 mg iv tiyopental sodyum uygulandı. Minimum anestezik infüzyon dozlarına rağmen hemodinamik parametreleri bazal değerlerin %20 altında seyreden hastalara 10 mg iv efedrin uygulandı. Kas gevşemesi idamesi 0,3-0,6 mg/kg/h rokuronyum iv infüzyonuyla sağlandı. Nöromüsküler blokta hedef TOF 0 ve Post Tetanik Sayım (PTK)<10 olmasıydı. Bu hedefler doğrultusunda Rokuronyum infüzyonu dinamik olarak ayarlandı. 0,6 mg/kg/h rokuronyum infüzyonunun da yetersiz olduğu durumlarda 0,15/kg rokuronyum ek dozu uygulandı. Hastaların kan basıncı, kalp hızları, periferik oksijen saturasyonları, vücut ısıları, end tidal karbondioksit ölçümleri, idrar çıkışları, santral ven basınçları takip edilip her 10 dakikada bir kayıt edildi. İntraoperatif ve postoperatif gelişen komplikasyonlar ve tedavi yöntemleri de ayrıca kayıt edildi. Cerrahinin bitmesine yaklaşık 30 dakika kala bütün hastalara 10 mg iv metokloropiramid uygulandı.

Ciltaltı sütürasyonuna geçildiğinde rokuronyum infüzyonu, çivili başlıktan çıktıktan sonra da propofol ve remifentanil infüzyonları kesildi. Hastaların alın bölgeleri önce alkollü bir bezle tahriş etmeden silindi ve kurulandı. BİS cihazının elektrodları uygun şekilde yerleştirilip BİS monitörizasyonu yapıldı. BİS değerleri her 30 saniyede bir kayıt edildi. Bu sırada her 30 saniyede bir TOF değeri ölçüldü. TOF değeri 2'ye ulaştığında Grup N'ye 50 mcg/kg neostigmin ve 0,25 mcg/kg iv atropin karışımı uygulandı. Grup S'ye ise 2 mg/kg iv sugammadex uygulandı ve bu ilaçlar verilmesinden itibaren 15 saniyede bir TOF ve BİS değerleri kayıt edildi.

İlaç verilmesi ile BIS'in 80, TOF'un %90'a ulaşması arasındaki süreler ölçüldü. Hastaların endotrakeal tüpe refleks olarak ıkınarak kafa içi basıncının artmasından çekinildiği için spontan solunumu başlayan olgular ekstübe edildiler ve maske ile ventilasyon desteği sağlandı. Spontan solunum başlama süresi de kayıt edildi.

Tablo 5: Glaskow Koma Skoru

Göz Açma (Toplam 4 Puan)	Sözel Yanıt (Toplam 5 Puan)	Motor Yanıt (Toplam 6 Puan)	Toplam
Ağrılı uyarana ile yanıt yok (1 puan)	Sözel yanıt yok (1 puan)	Ağrılı uyarana ile yanıt yok (1 puan)	3 puan (minimum skor)
Ağrılı uyarana ile göz açma (2 puan)	Anlamsız sesler (2 puan)	Ağrılı uyarana ekstensör yanıt (2 puan)	
Sesli uyarana ile göz açma (3 puan)	Uygun olmayan yanıtlar, anlaşılabilir kelimeler (3 puan)	Ağrılı uyarana fleksör yanıt (3 puan)	
Gözler spontan açık (4 puan)	Karmaşık konuşma, sorulara dağınık yanıt (4 puan)	Ağrıdan kaçınma çabası (4 puan)	
	Düzenli konuşma (5 puan)	Ağrılı uyarana engelleme çabası (5 puan)	15 (Maksimum skor)

Hemodinamik yönden stabil ve havayolunu koruma reflekslerine sahip olan hastalar postanestezik bakım ünitesine nakledildi. Reverse ilaçlarının verildiği andan itibaren 60 dakika boyunca her 10 dakikada bir Glaskow Koma Skoru (tablo 5) , Modifiye Aldrete Skoru (tablo 6) , Ramsey Sedasyon Skoru (tablo 7) , hemodinamik ve

solunumsal parametreler ve oluşan komplikasyonlar kayıt edildi. Hastalar solunumsal veya hemodinamik açıdan depresyon riskleri ortadan kalkana kadar PABU' da takip edildiler. Hastalar postoperatif 4., 12., ve 24. saatlerde servislerinde ziyaret edildiler ve GKS değerlendirilmeleri yapıldı.

Tablo 6: Modifiye Aldrete Skorlama sistemi

Oksijenizasyon	Solunum şekli	Dolaşım	Bilinç	Hareket aktifliği	Puan
O ₂ desteğine rağmen Sp O ₂ < %90	Apne	Bazal değerlerle > 50 mm Hg mm fark	Yanıt yok	Hareket yok	0 Puan
O ₂ desteği ile SpO ₂ > %92	Dispneik, kısıtlı solunum	Bazal değerlerle 20-50 mmH fark	Seslenince yanıt var	İki ekstremitte hareketli	1 Puan
Oda havasında SpO ₂ > %92	Derin, solunum, rahat öksürebilme	Bazal değerlerle < 20 mm Hg fark	Tamamen uyanık	Dört ekstremitte hareketli	2 Puan

Yanıt	Seviye
<i>Anksiyöz, ajite hasta</i>	6
<i>Oryente koopere hasta</i>	5
<i>Sadece emirler itaat eden hasta</i>	4
<i>Glabellar vuruya canlı yanıt</i>	3
<i>Glabellar vuruya tembel yanıt</i>	2
<i>Yanıt yok</i>	1

Tablo 7: Ramsey Sedasyon Skoru

Elde edilen sonuçlar SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 16.0 istatistiksel analiz programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel metodların ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerde Student-t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

Çalışmamıza intrakranyal, supratentoryal kitle rezeksiyonu geçirecek toplam 60 hasta dahil edildi. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Grup N'ye kas gevşetici reverse ilacı olarak neostigmin verilirken, Grup S'ye sugammadex verildi.

Hasta grupları arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup N'de 10 bayan, 20 erkek hasta mevcutken grup S'te 9 bayan 21 erkek hasta vardı ($p=0,781$). Hastaların yaşları incelendiğinde Grup N'nin yaş ortalaması $49.83\pm 11,86$ yıl iken Grup S'nin yaş ortalaması $51,66\pm 11,98$ yıldır ($p=0,554$). Grup N'yi oluşturan hastaların vücut ağırlıkları ortalaması $76,56\pm 12,74$ kg'dır. Grup S'nin ise vücut ağırlığı $75,7\pm 13,47$ kg'dır ($p=0,814$). Hastaların ASA skorları bakımından da gruplar arasında belirgin fark yoktu. Grup N'de 11 ASA I, 13 ASA II, 6 ASA III hasta varken Grup S'de 12 ASA I, 8 ASA II, 10 tane de ASA III hasta mevcuttu ($p=0,327$).

Tablo 8: Çalışma hastalarının demografik özellikler. (ortalama \pm SS)

	Grup N	Grup S	P değeri
Yaş (yıl)	49.8 \pm 11.9	51.6 \pm 12.0	0.554
Ağırlık(kg)	76.56 \pm 12.7	75.7 \pm 13.5	0.814
Cinsiyet (E/K)	20/10	21/9	0.781

Operasyon süreleri açısından da gruplar arasında belirgin fark yoktu. Grup N'de operasyon süresi ortalama $191,17\pm 64,18$ dakikayken Grup S'de $204,67\pm 82,43$ dakikaydı ($p=0,482$). Rokuronyum verilmesinden TOF'un 0 olmasına kadarki süre arasında da fark yoktu. Grup N'de TOF $3,01\pm 1,0$ dakikada 0'a ulaşırken, Grup S'de $2,63\pm 0,81$ saniyede 0'a ulaştı ($p=0,115$). Grup Kullanılan anestezi idame ilaçları açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. N'de toplam 1903 ± 1000 mg propofol kullanılırken Grup S'de 1950 ± 1050 mg iv propofol kullanıldı ($p=0,835$).

Remifentanil tüketimi incelendiğinde Grup N’de ortalama 3080 ± 7964 mcg remifentanil kullanıldığı görülürken Grup S’te 1986 ± 1172 mcg remifentanil kullanıldı. ($p=0.459$). Roküronyum tüketimleri arasında da gruplar arasında istatistiksel bakımdan anlamlı fark tespit edilemedi. Grup N’de 139 ± 58 mg roküronyum kullanılmışken, Grup S’de 156 ± 57 mg Roküronyum kullanıldı ($p=0,250$).

Çalışma ilaçlarının verildiği andaki BİS değerleri iki grup arasında benzerdi (tablo 9) . Çalışma ilacı verildiği andan TOF değerinin %90’a ulaşması arasında geçen süreler bakımından sugammadeks grubu lehine hem klinik açıdan hem de istatistiksel yönden anlamlı bir fark vardı. TOF değeri Grup N’de ortalama $10,37 \pm 4,0$ dakikada %90’a ulaşırken Grup S’de $3,50 \pm 1,75$ dakikada %90’a ulaştı ($p < 0,001$). İlaç verildiği andan itibaren BİS’in 80 olmasına kadar geçen süre değerlendirildiğinde Sugammadeks grubu lehine bulgular elde edildi. BİS’in 80’e ulaşma süresi Grup N’de $13,9 \pm 7,0$ dakikayken Grup S’de $9,2 \pm 5,2$ olarak bulundu ($p=0,005$). TOF’un %90’a ulaştığı andaki BİS değerleri incelendiğinde Grup N’de daha yüksek değer bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç Grup N’de 67.0 ± 16.2 iken, Grup S’de 60.9 ± 15.0 ’dı. Spontan solunumun başlama süresi Grup S’de anlamlı olarak daha kısaydı. Grup N’de $8,33 \pm 5,50$ dakikada spontan solunum başlarken Grup S’de $4,80 \pm 3,90$ dakikada başladı ($p=0,006$).

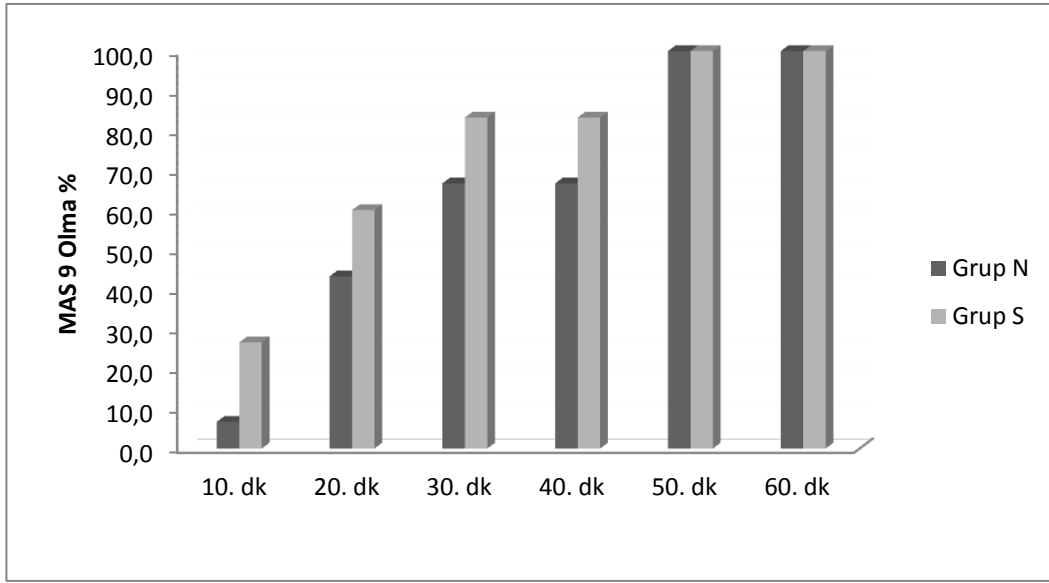
Tablo 9: Çalışma ilaçları verildiği andaki BİS değerleri.

	Ortalama	P değeri
Neostigmin	38.9±12.09	
Sugammadeks	39.1±10.5	0.955

Hastaların derlenme odasındaki komplikasyonlarının değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hiçbir hastada rekürarizasyon, hipoksi (periferik oksijen saturasyonunun < %92 olması) gelişmedi ve ekstübasyondan sonra mekanik ventilasyon gereksinimi olmadı. Hastalarda postoperatif dönemde klinik sonuçları değiştiren, tedaviye dirençli hemodinamik problem görülmedi. Her iki gruptan birer hastada derlenme esnasında hipotansiyon (ortalama arter basıncı < 60 mm Hg) gelişti ve 5 mg iv efedrine yanıt alındı (p=1,0). Grup N’de 6 hastada Grup S’de ise 7 hastada postoperatif hipertansiyon (ortalama arter basıncı > 120 mmHg) gözlemlendi (p=0,754). 1 mcg/kg iv perlinganitle müdahale edildi. Grup N’de 3 hastada , Grup S’de ise 2 hastada postoperatif taşikardi (kalp atım hızı > 120/Dk) saptandı (p=0,640). 10 mg iv esmolol ile müdahale edildi. Hiçbir hastada bradikardi (kalp hızı < 50/dk) gözlenmedi. Grup N’de 9 hastada Grup S’de ise 7 hastada analjezik müdahale gerektirecek derecede ağrı görüldü (p=0,540). Tekrarlayan dozlar halinde 10 mg iv meperidin ile müdahale edildi. Hiçbir hastada yaygın alerjik reaksiyon gözlenmedi ancak Grup N’de 1 hastada, grup S’de ise 3 hastada damar yolu çevresinde lokal alerjik reaksiyon tespit edildi (p=0,605). Bu hastalardan Grup S’deki bir hasta haricindekilerin hepsine meperidin uygulanmış olması dikkate değer bir ortak özellikti. Hastaların hiçbirinde kusma gözlenmedi fakat Grup N’de 2 hasta, Grup S’de ise 4 hasta postoperatif takipte bulantı şikayetinde bulundu (p=0,667). Hastaların hepsine ekstübasyondan yaklaşık 30 dakika önce 10 mg iv metokloropramid uygulanmıştı. Bulantı şikayetinde olan hastalara 5 mg ek metokloropramid verildi.

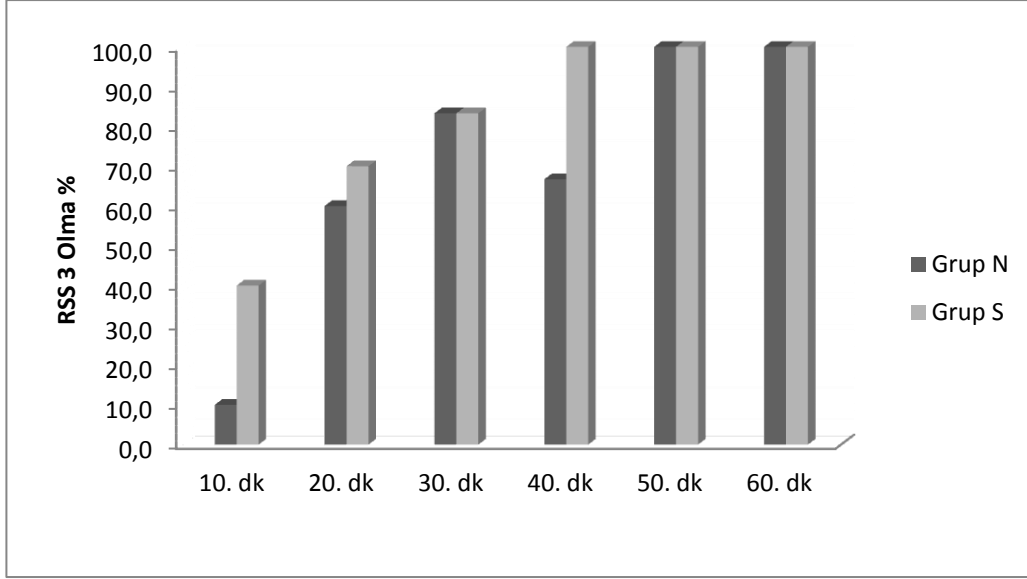
Hastaların ameliyat sonrası derlenme skorlarına bakıldığında ilk 10 dakikada Grup S’nin Grup N’ye göre daha üstün olduğunu söyleyebilecek tespitlerde bulunduk (Şekil 10). Modifiye Aldrete Skoru açısından ilaç sonrası 10. dakikada Grup N’de

sadece 2 hasta (%6,7) '9' skoruna ulaşabilmişken Grup S'de 8 hasta (%26,7) '9' a ulaştı ($p=0,083$). 20. dakikada ise Grup N'de 13 hastanın (%16,7) MAS skoru 9 olmuşken Grup S'de 18 hastanın (%60) MAS skoru 9'a ulaşmıştı ($p=0,301$). 30.dakikada Grup N'de 20 (%66,7) hastanın MAS skoru 9 ve üzeri olmuşken Grup S'de 25 hasta (%83,3) 9'a ulaştı ($p= 0.233$). 60. dakika incelendiğinde MAS skorlarının bütün hastalarda 9 ve üzeri olduğu görüldü.



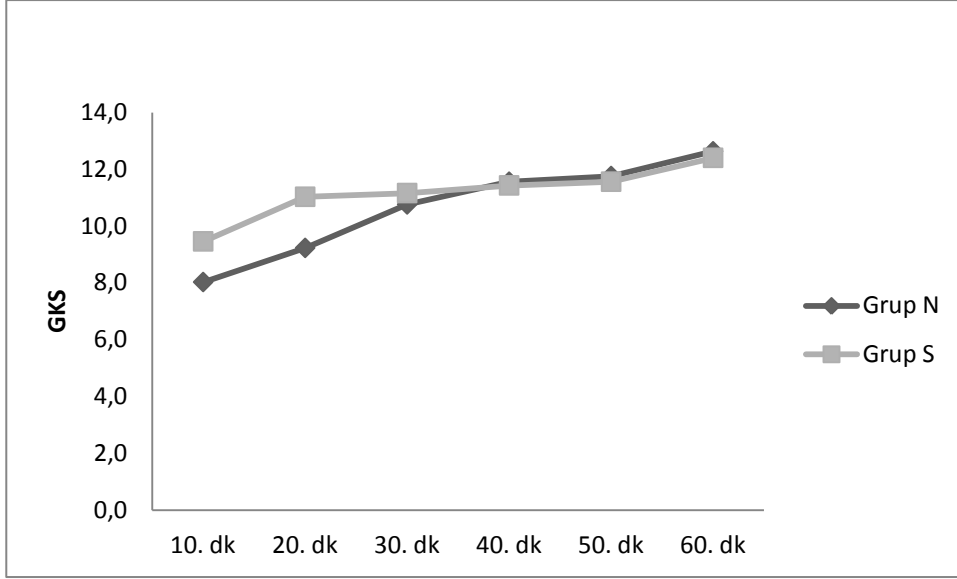
Şekil 10: Postoperatif dönemde MAS skorunun 9'a ulaşma yüzdesi.

Ramsey sedasyon skorları incelendiğinde gruplar arasında 10.dakika haricinde belirgin fark saptanmadı.10. dakikada Grup N'den 3 hastanın (%10) RSS'u 3'e ulaşabilmişken Grup S'de 12 hasta (%40) RSS 3'e ulaşabildi ($p=0,017$). 20.dakikada Grup N'de 18 (%60), Grup S'de ise 21 (%70) hasta RSS 3 skoruna ulaştı ($p=0,417$). 30.dakikada her iki gruptan da 25'er hastanın (%83,3) RSS'u 3 veya 2 olmuştu ($p=1,00$). 60.dakikada ise bütün hastaların RSS'leri 3'e ulaşmıştı.



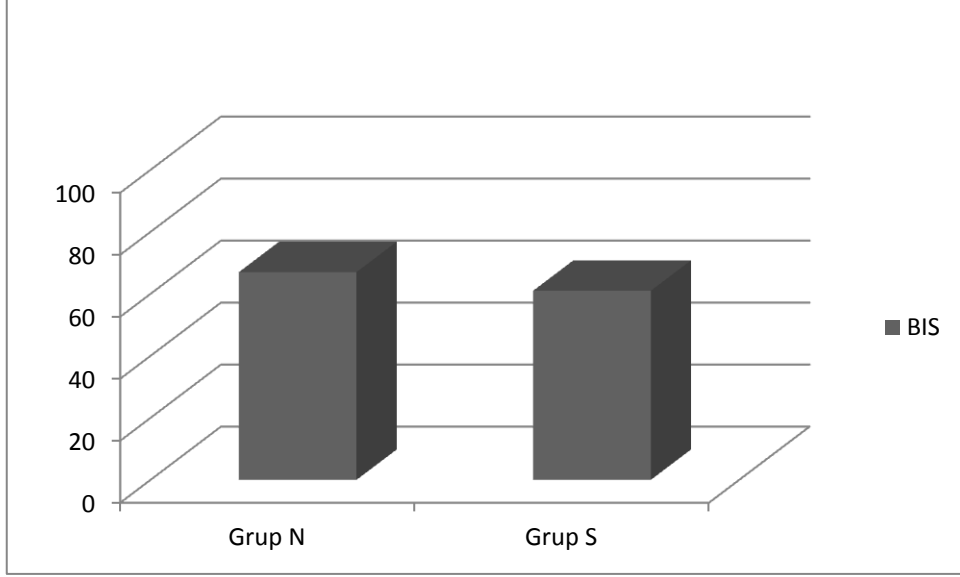
Şekil 11: Ramsey sedasyon skorunun postoperatif dönemde 3'e ulaşma oranları.

Hastaların postoperatif Glasgow Koma Skorları değerlendirildiğinde ilk 20 dakikadaki sugammadeks grubunun üstünlüğü haricinde postoperatif 60 dakikalık gözlemde gruplar arasında belirgin bir fark tespit edilemedi. 10. dakikada Grup N'nin GKS ortalaması 8.03 ± 2.22 olarak değerlendirilirken Grup S'de ise 9.46 ± 3.24 'tü ($p=0.049$). 20. dakikada Grup N'nin GKS ortalaması 9.23 ± 2.71 , Grup S'de ise 11.03 ± 3.16 olarak bulundu ($p=0.016$). Sugammadeks GKS bakımından üstünlüğü 30. dakika itibariyle ortadan kalktı. 30. dakikada grup N'de GKS ortalaması 10.76 ± 2.62 , Grup S'de ise 11.16 ± 3.19 idi ($p=0.360$). 60.dakikada Grup N'nin GKS ortalaması 12.63 'ken ± 2.34 'ken Grup S'de 12.40 ± 2.45 'ti ($p=0.759$). 60.dakika değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark ortadan kalkmıştı. 60.dakika itibariyle Grup N'nin GKS ortalaması 12.63 ± 2.34 , Grup S'nin GKS ortalaması ise 12.40 ± 2.45 idi ($p=0.759$).



Şekil 12: GKS'nun postoperatif dönemde 15'e ulaşma oranları.

Hastaların servis odalarındaki takip parametrelerinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Hasta servisteki odasına çıktıktan sonra 4., 12., ve 24. saatlerde GKS izlemi yapıldı. Bu değerlendirmede hastaların GKS'nun 15'e ulaşma yüzdesi hesaplanarak analiz yapıldı. Postoperatif 4. saatte Grup N'de 21 (%70) hasta GKS 15'e ulaşabilmişken, Grup S'de 16 (%53) hasta GKS 15'e ulaşabilmişti ($p=0.288$). Postoperatif 12. saatte her iki gruptan da 22 hasta (%73) GKS 15'e ulaşabilmişti ($p=1.00$). 24. saatte Grup N'de 27 hasta (%90) 15 skoruna ulaşmışken, Grup S'de ise 26 (%87) hasta GKS 15'e ulaşabilmişti ($p=1.00$). Grup N'de 3, Grup S'de 4 hastanın 24. saatteki GKS'u 14 'tü. Çalışmamızda yer alan hastalarda postoperatif 30 gün içinde ex olgusuna rastlanmadı.



Şekil 13: TOF % 90'a ulaştığındaki BIS değerleri

Tablo 10: GKS'nun postoperatif dönemde 15'e ulaşma yüzdeleri.

GKS	Grup N	Grup S	P değeri
4. saat	21 (% 70)	16 (% 53)	0.288
12. saat	22 (%73)	22 (% 73)	1.00
24.saat	27 (% 90)	26 (% 87)	1.00

4.TARTIŞMA

Genel anestezi altındaki bir insan vücudu kendini koruyacak mekanizmaların pekçoğunu gerçekleştirmekten mahrum haldedir. Genel anesteziye bağlı komplikasyonların daha çok anestezi induksiyonu veya anestezi den derlenme esnasında gerçekleştiği göz önünde bulundurulduğunda anestezi den derlenmeyi hızlandıracak ve hasta sağlığı için daha güvenli hale getirecek yöntemler veya ilaçların kullanılmasının gerekli olduğu anlaşılabilir. Genel anestezi de verilen ilaçlar esas olarak üç ana grupta toplanabilir. Bunlardan birincisi, adından da anlaşılacağı gibi, genel anestezi nin olmazsa olmazı durumundaki 'genel anestezi klerdir'. Bu grup ilaçlar hastanın beyinde bilinç ve farkında olmadan sorumlu olan bölgeleri baskılayarak ameliyat olan kişinin bu travma esnasında olayların farkındalığı önlerler. Propofol, tiyopental sodyum, ketamin, etomidat vb... gibi intravenöz uygulanabilen ilaçların yanında desfuran, izofluran, sevofluran gibi inhalasyonla etki gösteren genel anestezi k ilaçlar da mevcuttur. İkinci grup ilaçlar ise hastanın vücudunun cerrahi travmanın sebep olduğu ağrıya vereceği yanıtın şiddetini azaltan analjeziklerdir. Pekçoğu opioid türevi olan bu ilaçların en sık kullanılanları morfin, fentanil, alfentanil ve remifentanildir. Genel anestezi de kullanılan ve bizim çalışmamızı da esas olarak ilgilendiren grup ilaçlar kas gevşeticilerdir. Bu grup ilaçların bilinç durumuna veya analjezi ye katkısı olmayıp nöromüsküler kavşaktaki iletimi geçici olarak durdurarak çizgili kaslarda felç durumu oluştururlar ve bu sayede hem istemsiz hareketleri ve buna bağlı cerrahi kazaları önlerler, hem de cerrahi manüplasyonlar için kolaylık sağlarlar. Sinir-kas kavşağında depolarizasyon yaparak iletimi bozan süksinilkolinin yanısıra non-depolarizan kas gevşeticiler olan roküronyum, veküronyum atraküryum, sisatraküryum gibi uzun etkili kas gevşeticiler de vardır. Genel anestezi den derlenme esnasında hastanın anestezi klerin ve kas gevşeticilerin etkisinden tam olarak kurtulmuş olması gerekmektedir. Genel anestezi kler ve narkotik analjeziklerin etkilerinin zamanla sonlanması beklenirken kas gevşeticilerin etkilerinden kurtulmak ve kas tonusunu arttırmak için antagonist ilaçlar uygulanır. Bu ilaçlar içinde en yaygın olanı neostigmin dir. Neostigmin, sinir-kas kavşağında asetil kolinesterazı inhibe eder ve nöromüsküler iletimin en önemli mediatörü olan asetil kolin seviyesini arttırarak kompetatif inhibisyon yoluyla non-

depolarizan kas gevşetici ilaçların asetil kolin reseptörlerini boşaltmasını sağlar. Bu sayede Ach, kendi reseptörlerine bağlanarak kas konusunu arttırır.

Kullanılmaya yeni girmiş bir ilaç olan 'Sugammadeks' ise kompetatif inhibisyon yoluyla değil, kimyasal olarak ilaçların kapsül yapısını bozarak steroid yapılı non-depolarizan kas gevşeticilerin etkilerini inhibe eder. Yeni bir ilaç olan sugammadeks, roküronyum ve veküronyum bloğunu gidermek amacıyla kullanıldığında klinik olarak neostigmine göre çok daha hızlı ve etkilidir. Woo ve ark.'nın toplam 128 koreli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada TOF oranı 2'ye ulaşıldığında verilen 2 mg/kg dozunda sugammadeksin ortalama 1,8 dakika sonra %90 TOF oranına ulaşılmasını sağladığı gösterilmişken TOF 2 iken uygulanan neostigminle TOF %90'a ulaşma süresi ortalama 14,8 dakika bulunmuştur [61].Geldner ve Niskanen'in yaptıkları çalışmada ise Post tetanik sayım 1 veya 2 iken (derin nöromüsküler blok) uygulanan 4 mg/kg sugammadeksin TOF 2 iken (yüzeysel nöromüsküler blok) uygulanan 50 mcg/kg neostigmin ve 10 mcg/kg atropin kompleksine göre nöromüsküler derlenmeyi yaklaşık 3.4 kat hızlandırdığını göstermişlerdir [62]. Bu çalışmada sugammadeks grubunda TOF %90 olma süresi sugammadeks grubunda ortalama 2,4 dakikayken (2,1-2,7), Neostigmin grubunda 8,4 (7,2-9,8) dakikaydı ($p<0,001$). Yine bu çalışmada reverse ilacı verildikten 5 dakika sonra sugammadeks grubundaki hastaların %94'ü (62/66) TOF %90'a ulaşmışken neostigmin grubunda bu oran sadece %20 (13/65) olarak kayıt edildi. Sugammadeksin bu denli etkili olması anestezi camiasında büyük bir heyecan yaratmış ve pek çok otorite anestezi uygulamasında ve acil veya güç entübasyon yönetiminde steroid yapılı kas gevşeticileri yüksek dozda çekinmeden kullanabilme imkanı bulmuştur. Geniş çaplı çalışmalarla kesin kanıtlanmış olmasa da sugammadeksle derlenme sağlanan hastaların kolinesterazla derlenen hastalara nazaran kooperasyonlarının daha hızlı geri gelmesi, derlenmelerinin daha hızlı oluşu gibi klinik gözlemler, sugammadeksin santral sinir sistemi üzerine de uyarıcı etkisi olup olmadığı konusunda merak uyandırmıştır. Esasında biz de aynı meraka sahip olduğumuzdan dolayı böyle bir çalışmayı yapmaya karar verdik. Çalışmamızı anesteziden hızlı derlenmenin kritik önem taşıdığı intrakranial kitle operasyonu geçirmesi planlanan hastalar üzerinde yapmayı planladık.

İntrakranyal kitle operasyonlarından sonra cerrahlar ameliyatın bölgesini değerlendirmek ve olası kanamayı tespit etmek için mümkün olan en kısa zamanda postoperatif bilgisayarlı beyin tomografisi görmek isterler. Bu yüzden hastanın anestezinin etkilerinden hızla kurtulması ve tomografi ünitesine belirgin bir gecikme olmadan nakledilmesi gereklidir.

Çalışmamızı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ameliyathanesinde gerçekleştirdik. İntrakranyal, supratentoryal yer kaplayıcı lezyona sahip 60 yetişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız 01.01.2014 ile 30.04.2014 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Komitesi onayı alınarak tüm hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca ASA sağlık durumu >III olanlar, hamileler, GKS<15 olanlar, çalışma protokolündeki ilaçlardan herhangi birine karşı yan etki öyküsü olanlar, daha önceki bir anestezi deneyiminden geç derlenme öyküsü olanlar, postoperatif dönemde entübe kalması planlanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamıza toplam 60 hasta dahil edildi. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. 30 hastaya nöromüsküler derlenme amacıyla 50 mcg/kg iv neostigmin ve 0,25 mcg/kg iv atropin karışımı uygulanırken (Grup N), 30 hastaya 2 mg/kg iv sugammadex uygulandı (Grup S). Hastaların demografik özellikleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilemedi. Grup N 10 bayan ve 20 erkek hastadan oluşurken Grup S 9 bayan ve 21 erkek hastadan oluşuyordu (p=0,781).

Hastaların demografik özellikleri, ASA skorları, operasyona bağlı özellikler ve anesteziye bağlı özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Çalışmamızdaki hasta gruplarının rokuronyuma karşı nöromüsküler özellikler bakımından benzer özelliklere sahip olduğunu teyit etmek amacıyla 0.6 mg rokuronyum uygulamasından itibaren TOF değerinin 0 olması arasında geçen süreyi de ölçtük ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulamadık (3.1 dk'ya karşı 2.93 dk).

Çalışmamızın her iki grup için de eşit şartlarda yapıldığını gösteren en önemli ölçütlerden birisi çalışma ilaçlarının verildikleri andaki BİS ve TOF değerleriydi. Çivili başlıktaki hastalarda beklenmedik bir hareket etme çabasının geri döndürülmesi bazen

mümkün olmayan hasarlara yol açabildiği için özellikle kafatası açıkken derin bir nöromüsküler blok gereklidir. 10 dakikada bir TOF ölçümü yapıp rokuronyum infüzyon hızını TOF=0 ve PTK<10 olacak şekilde ayarlayarak bunu sağladık. Çalışma ilaçlarını vereceğimiz sırada TOF=2 olması gerektiği için rokuronyum infüzyonunu kraniyotomi kapatıldıktan sonra durdurduk. Çalışmamız kraniyotomi hastalarında yapıldığı için cerrahi esnasında BİS değeri takibi yapmak imkansız yakın derecede zor olmasının yanında bizim çalışmamız için çok önemli değildi. Bu yüzden intraoperatif BİS takibi yapmayı denemedik. BİS izlemine cerrahi ekibin işi bitip hasta çivili başlıktan çıktıktan hemen sonra başladık. Bu dönemde Propofol ve remifentanil infüzyonlarını kapattık. Bu sırada 30 saniyede bir TOF takibi yapmaya devam ettik ve TOF'ta 2 seyirme yanıtı alınca çalışma ilaçları uyguladık. İlaç uygulandığı andaki BİS değerleri bakımından gruplar arasında fark yoktu (bkz: tablo 9).

Çalışma ilaçlarının nöromüsküler derlenmeye olan etki hızlarında beklediğimiz gibi sugammadexin çok daha üstün olduğu bir tabloyla karşılaştık. Grup N'de TOF'un %90 değerine ulaşma hızı 10.37 ± 4.0 dakikayken sugammadexin 3.5 ± 1.75 dakikaydı ($p < 0.0001$). İki grup arasında 10 dakikaya yakın bir fark vardı. BİS'in 80'e ulaşma zamanında nöromüsküler derlenme kadar bariz olmasa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Grup N'de BİS 80'e 13.9 ± 7.0 dakikada ulaşırken Grup S'de 9.2 ± 5.2 dakikada ulaştı ($p = 0.005$). İlk bakışta bu veriler sugammadexin beyin aktiviteleri üzerine de hızlandırıcı etkisi olduğu izlenimini verebilir fakat TOF %90 olduğu andaki BİS değerlerini incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da neostigmin grubunda BİS değerlerinin sugammadexin grubuna nazaran hafifçe yüksek olduğunu gördük. Bunun sebebinin TOF'un %90 olması için geçen sürenin neostigmin grubunda daha uzun olmasına bağlı olduğu düşünüldü. TOF %90 olduğunda Grup N'de BİS değerleri ortalama 67.7 ± 16.22 iken Grup S'de 60.96 ± 15.0 olarak ölçüldü ($p = 0.099$). Konuyla ilgili bir çalışmada Dahaba ve ark. 48 hastada sugammadexin veya neostigmin kullanarak nöromüsküler bloğun geri çevrilmesinin EMG aktivitesindeki artışa bağlı olarak BİS değerlerini de arttırdığını göstermişlerdir [63]. Bu çalışmada operasyon bitiminde stabil propofol ve remifentanil infüzyonları eşliğinde sugammadexin verilen grupta yüksek EMG aktivitesine sahip olan hastaların sugammadexin verilmesinden 5 dakika sonra 50.1'den 61.7'ye ($p = 0.018$) çıktığı gözlenmişken yine sugammadexin verilen grupta EMG aktivitesi gözlenmeyenlerde 49.3'ten sadece 51.9'a yükseldiği gözlenmiş

ve buna benzer sonuçlar neostigmin grubunda da elde edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki sugammadex grubunun BIS 80 olma süresine olumlu etkisi..... EMG aktivitesi artışı ile izah edilebilir.

Aho ve Kamata da jinekolojik operasyon geçiren 30 sağlıklı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmada operasyon sonrasında yüzeysel propofol ve remifentanil anestezisi sırasında hastalara nöromüsküler derlenme amacıyla sugammadex veya neostigmin verilmiş ve 5 dakika boyunca BIS, EMG ve entropi kayıtları yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda bazı hastalarda sugammadex ve neostigminin ölçülen parametre değerlerinde belirgin bir yükselişe sebep olduğu fakat bu durumun büyük ihtimalle EMG aktivitesindeki yükselmeye bağlı olduğu vurgulanmıştır [64].

Çalışmamızda takip ettiğimiz değerli parametrelerden birisi de çalışma ilacı verildikten sonra spontan solunumun başlama süresiydi. Grup S'de spontan solunumun başlama süresinin Grup N'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa olduğunu gözlemledik. Grup N'de spontan solunum ortalama 8.33 ± 5.5 dakikada başlarken grup S'de 4.8 ± 3.9 dakikada başladı ($p=0.006$). Bu klinik parametre sugammadexin uygulamada kolaylık sağladığını gösterir nitelikteydi.

Çalışmamızda ayrıca ekstübasyon süresi ölçümü yapılmadı. Anesteziye derlenme esnasında hastanın güvenle ekstübe edilebilmesi için genel kabul gören kriterler tidal volümün 5 ml/kg 'dan fazla olması, $-15 \text{ cm H}_2\text{O}$ inspiratuar basınca ulaşılabilmesi ve solunum frekansının dakikada 7'nin üzerinde olmasıdır [65]. Fakat bizim hasta popülasyonumuzun taşıdığı cerrahi tipine özgü nedenlerden dolayı hastaların solunum değerlerinin yukarıdaki seviyelere ulaşmasını beklemeden, spontan solunum başlayınca ekstübe ettik. Çünkü hastaların entübasyon tüpüne refleks olarak ıkmalarından ve buna bağlı valsalva manevrası ve kafa içi basıncının artmasından sakındık. Hastalar ekstübe edildikten sonra anestezi maskesiyle ventilasyon desteğine devam edildi. Ekstübasyondan önce önerilen spontan solunum performanslarına ulaşmayı beklememize rağmen çalışmamızda yer alan hiçbir hastada ekstübasyon sonrasında hipoksi veya reentübasyon ihtiyacı olmadı.

Derlenme odasındaki takiplerinde de gruplar arasında komplikasyonlar bakımından belirgin fark yoktu.

Derlenmenin değerlendirilmesinde sayısal verilerin yanında klinik gözleme dayalı veriler de önemlidir. Bu yüzden çalışma ilaçlarının hastaların derlenmeleri üzerine etkileri olup olmadığını değerlendirmek için klinik parametrelere dayanan Modifiye Aldrete Skoru, Ramsey Sedasyon Skoru ve Glaskow Koma skorlarını da postoperatif dönemde takip edildi. Anestezi almış bir hastanın ameliyathane ortamından servisteki odasına güvenle gönderilebilmesi için Modifiye Aldrete Skorunun en az 9 puana ulaşması gereklidir. Bu yüzden biz de hastaların, ölçüm anında 9 puana ulaşan hasta yüzdesini ölçerek istatistiksel değerlendirme yaptık. Aynı uygulamayı Ramsey sedasyon skoru için de yaptık. Hastaların yüzde kaçının ölçüm anında 3 puana ulaştığı değerlendirilerek istatistiksel analiz yapıldı. Buna göre hastaların Modifiye Aldrete Skorlarında ve Ramsey Sedasyon skorlarında ilk 10 dakikada sugammadeks lehine sonuçlar alınırken 10. dakikadan sonraki takiplerinde gruplar arasındaki fark ortadan kalkıyordu. Glaskow Koma skorunda ise 10. ve 20. dakikalarda sugammadeks grubu lehine sonuçlar varken 30. dakikadan sonra bu fark kalktı (bkz: şekil 10,11)

RSS'ları açısından değerlendirme yapıldığında da 10. dakikadan sonra Grup S2deki üstünlüğün kaybolduğunu gözlemledik.(bkz: şekil 12).

Hastaların postoperatif Glaskow Koma Skorları değerlendirildiğinde İlk 20 dakikada Grup S'de istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük göze çarparken 20. dakikadan sonra gruplar arasında belirgin bir fark tespit edilemedi. 10. Dakikada Grup N'de GKS ortalama 8.03 ± 2.22 iken Grup S'de 9.46 ± 3.24 'tü ($p=0.049$). İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık 20. dakikada da mevcuttu. 20. dakikada Grup N'de GKS ortalaması 9.23 ± 2.71 iken Grup S'de 11.03 ± 3.16 olarak ölçüldü ($p=0.016$). 30. dakikadaki GKS'ları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. 30.dakikada Grup N'nin GKS'u ortalaması 10.76 ± 2.62 , Grup S'nin ise 11.16 ± 3.19 'du ($p=0.360$). 40.dakikadaki GKS ortalamaları açısından da gruplar arasında belirgin bir fark tespit edilemedi. Grup N'de GKS ortalaması 11.56 ± 2.73 iken Grup S'de 11.43 ± 3.04 'tü ($p=0.874$). 50. ve 60. dakikalardaki GKS'ları arasında da belirgin bir fark yoktu. 50.Dakikada Grup N'de GKS ortalama 11.76 ± 2.76 iken Grup S'de 11.56 ± 3.10 'du ($p=0.869$). 60.dakikada Grup N'de GKS ortalaması 12.63 ± 2.34 'tü.Grup S'de ise bu oran 12.40 ± 2.45 'ti ($p=0.759$).

Post anestezi derlenme ile ilgili elimizdeki bu bulguları değerlendirdiğimizde sugammadeks'in anestezi den derlenme üzerine özellikle ilk 10 dakikada gözlenen

olumlu etkilerinin mevcut olduğu söylenebilir. Bunun sebebinin, literatürdeki benzer çalışmaların gösterdiği şekilde nöromüsküler derlenmenin hızlı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çünkü TOF'un %90'a ulaşma süreleri açısından neostigmin ve sugammadeks grupları arasında 7 dakika kadar bir fark vardı (10.37'ye karşı 3.5 dk). Bu fark spontan solunumun başlama sürelerine de yansdı (8.33 dk'ya karşı 4.8 dk). Spontan solunumun daha erken başlayan hasta grubunun Solunum ve hemodinamik parametrelerinin spontan solunumu yavaş olan gruba göre daha iyi olması beklenen bir sonuçtur . Elde ettiğimiz sonuçlar sugammadeksin beyin aktiviteleri üzerine etkisini göstermekten uzaktı. BIS'in 80'e ulaşma zamanı sugammadeks grubunda daha kısa gibi görünmesine rağmen (13.9 dk'ya karşı 9.2 dk, $p=0.005$) TOF %90'ken BIS oranları neostigmin grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da daha yüksekti (67.7'ye karşı 60.96 $p= 0.099$). TOF'un %90'a ulaşma sürelerindeki fark göz önünde bulundurulursa sugammadeks grubunda BIS'in 80 olma süresinin daha kısa olması izah edilebilir.

Hastaların Glaskow Koma Skoru postoperatif dönemde 24 saat gözlemlendi ve bu gözlemler sonucunda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilemedi. 4. saatteki GKS'nun ortanca değeri 15 iken Grup S'de 14'tü ($p=0.808$).12. ve 24. saatlerde her iki grubun da ortanca değerleri 15'ti (sırasıyla $p=0.587$ ve $p=0.626$).

Çalışmamızda yer alan 60 hastadan hiç birisinin postoperatif dönemde yoğun bakım ihtiyacının olmaması postoperatif 30 günlük mortalitelerin sıfır olması sevindirici bir sonuçtu

Çalışma ilaçlarını verdikten sonraki 10 dakika zarfında Grup S'de anesteziden derlenme parametreleri daha iyiydi.Biz bunun sebebinin santral sinir sistemindeki hızlı derlenmeden ziyade, kas gücünün daha hızlı geri gelmesinin derlenme skorlarına etkisi olarak yorumladık.

Gözardı etmememiz gereken bir husus da çalışmamızda kullandığımız ilaç dozlarıdır. Neostigminin otonom sinir sistemi üzerine olan yan etkilerinden dolayı 50 mg/kg 'dan daha yüksek dozlarda uygulanması önerilmez [7] . Sugammadeks içinse böyle bir kısıtlama yoktur. Geri çevrilmesi gereken nöromüsküler blokajın derinliğine göre 2 mg/kg ile 16 mg/kg dozları arasında uygulanabilir.[66] Hatta çok daha yüksek dozlarda sugammadeks kullanımını bildiren çalışmalar vardır. TOF ölçümünün 2

seyirmeye ulaştığı yüzeyel nöromüsküler blokta 2 mg/kg sugammadeks yeterli kabul edilir [66]

Sonuç olarak çalışmamızda 2 mg/kg sugammadeksin 50 mcg/kg neostigmin ve 25 mcg/kg atropin karışımına göre daha hızlı nöromüsküler derlenme sağladığını, ilk 10 dakikadaki anesteziden derlenme parametrelerinin sugammadekste daha iyi olduğunu fakat 20. dakika itibariyle gruplar arasında farkın ortadan kalktığını, sugammadeksin BİS değerleri üzerine gerçekte bir etkisinin olmadığını BİS değerlerindeki artışın kas tonusunun artmasının bir artefaktı olduğunu ortaya koyduk. Sugammadeksin BİS değerleri üzerine etkisi olup olmadığının daha açık bir şekilde aydınlatılması için daha fazla hasta gruplarıyla farklı ilaç dozlarında yapılacak yeni çalışmaların faydalı olacağı kanaatini taşıtmaktayız.

5. SONUÇ

Çalışmamızda sugammadeks ve neostigmin intrakranyal, supratentoryal kitle operasyonları sonrasında anesteziden derlenme ve BİS üzerine etkileri bakımından karşılaştırıldı. Literatürdeki diğer pek çok çalışma gibi sugammadeksin neostigmine nazaran çok daha hızlı nöromusküler derlenme sağladığı gözlemlendi. Nöromusküler derlenmedeki iyileşmenin göstergesi olarak spontan solunum başlama süresi de neostigmin grubunda daha kısaydı. Yirminci dakikadaki MAS, RSS ve GKS'ları sugammadeks grubunda neostigmin grubuna göre daha yüksek ve MAS 9'a ulaşma süresi sugammadeks grubunda daha kısa bulunması sugammadeksin derlenmeye olumlu etkisi nedeniyledir. Yirminci dakikadan sonra gruplar arasındaki farkın ortadan kalktığı gözlemlendi.

BİS'in 80'e ulaşma süresi de sugammadeks grubunda daha kısaydı fakat TOF'un % 90'a ulaştığı andaki BİS değeri neostigmin grubunda daha yüksekti. Bu durum TOF'un % 90'a ulaşmasının neostigmin grubunda daha uzun oluşuna bağlandı. Sugammadeks grubunda BİS değerindeki hızlı artışın EMG aktivitesindeki artışa sekonder olduğu literatürdeki benzer çalışmalarda gösterilmiştir. Biz BİS ve EMG korelasyonunu çalışmadık.

Postoperatif komplikasyonları değerlendirdiğimizde gruplar arasında belirgin bir farklılık olmaması her iki ilacın güvenliğinin benzer olduğunu göstermiştir.

Literatürde sugammadeksin BİS üzerine olumlu etkisi, EMG'deki artışa sekonder olduğu tespit edilmiş ise de erken nörolojik değerlendirmenin önemli olduğu nöroşirürji operasyonlarında koruyucu reflekslerin kazanılması derlenmenin hızlı olması ayrıca önem taşıdığı için sugammadeksin BİS'i hızla iyileştirmesi bir avantajdır. Bu nedenle nöroşirürji operasyonlarında kas gevşetici etkisini geri çevirmek için özellikle de çivili başlık gibi derin blok gereken durumlarda sugammadeks kullanılmasını önerebiliriz.

6.KAYNAKLAR

1. Miller, R.D., *Neurosurgical Anesthesia*, in *Miller's Anesthesia*, R.D. Miller, Editor 2010, Churchill Livingstone Elsevier: Philadelphia, PA, USA. p. 2045-2086.
2. Miller, R.D., *Cerebral physiology and the effects of anesthetic drugs*, in *Miller's Anesthesia*, R.D. Miller, Editor 2010, Churchill Livingstone Elsevier: Philadelphia. p. 305-341.
3. Blumenfeld, *Neuroanatomy*, in *Clinical cases*2002, Sinauer Assoc. Inc.
4. Morgan, G.E. and M.S. Mikhail, *Nörofizyoloji ve Anestezi*, in *Klinik Anesteziyoloji*2008, Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara, Türkiye. p. 631-647.
5. Martin, J., *The head-elevated positions: Anesthetic considerations.*, in *Positioning in Anesthesia and surgery*1987, WB saunders: Philadelphia. p. 81.
6. Kalfas, H., *Postoperative survey of 4992 intracranial procedures*. Neurosurgery, 1988. **23**: p. 343-347.
7. Miller, R.D., *Neuromuscular Physiology and Pharmacology*, in *Miller's Anesthesia*, J.A.J. Martyn, Editor 2010: Philadelphia, PA, USA. p. 341-361.
8. Guyton, A.C. and J.E. Hall, *Sinir sistemi: C motor ve Entegratif Nörofizyoloji*, in *Tıbbi Fizyoloji*2001, Nobel Tıp Kitabevi: Ankara, Türkiye. p. 709-716.
9. Morgan, G.E. and M.S. Mikhail, *Nöromusküler bloke edici ajanlar*, in *Klinik Anesteziyoloji*2008, Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara, Türkiye. p. 205-227.
10. Morgan, G.E. and M.S. Mikhail, *Nöromusküler Hastalığı olanlarda Anestezi*, in *Klinik Anesteziyoloji*2008: Ankara, Türkiye. p. 817-826.
11. Miller, R.D., *Neuromuscular Monitoring*, in *Miller's Anesthesia* 2010, Churchill Livingstone Elsevier: p. 2045-2086., Churchill Livingstone Elsevier: Philadelphia, USA. p. 1515-1533.
12. Ali, H. and J. Uting, *Stimulus frequency in the detection of neuromuscular blocks in humans*. British Journal of Anaesthesiology, 1971. **42**: p. 478.
13. Berg, H. and J. Viby-mogensen, *Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmoner complications*. Acta Anesthesiologica Journal of Scandinavica, 1997. **41**: p. 1095-1097.
14. Kopman, A. and P. Yee, *Relationship of the train of four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers*. Anesthesiology, 1997. **86**: p. 765.
15. Soreq, H. and S. Seidman, *Acetylcholinesterase-New roles for an old actor*. National Review Neuroscience, 2001. **2**: p. 294-302.
16. Cronelly, R. and D. Stanski, *Renal function and the pharmacokinetics of neostigmine in anesthetized man*. Anesthesiology, 1979. **51**: p. 222-226.
17. Stoelting, R., *Kolinesteraz inhibitörlerinin güncel bir sunumu*, in *Pharmacology and physiology in Anesthetic practice*1999, Lipincott William and Wilkins
18. Taylor, P., *Anticholinesterase agents*, in *Goodman and Gilman's Pharmacological basis of therapeutics*1996, Mc Graw-Hill.
19. Morgan, G.E. and M.S. Mikhail, *Kolinesteraz inhibitörleri*, in *Klinik anesteziyoloji*2008, Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara, Türkiye. p. 227-237.
20. Magorian, T. and D. Lynam, *Can early administration of neostigmine, in single or repeated doses, alter the course of neuromuscular recovery from a vecuronium-induced neuromuscular blockade?* Anesthesiology, 1990. **73**: p. 410-414.
21. Heiter, T. and D. Clough, *The influence of mild hypothermia on the pharmacokinetics and time course of action of neostigmine in anesthetized volunteers*. Anesthesiology, 2002. **97**: p. 90-95.
22. Ding, Y. and B. Fredman, *Use of Rocuronium during laparoscopic surgery:Effect of reversal drugs on postoperative recovery*. Anesthesia, Analgesia, 1994. **78**: p. 450-454.

23. Hovorka, J. and K. Kortilla, *Reversal of neuromuscular blockade with neostigmine has no effect on the incidence or severity of postoperative nausea and vomiting*. *Anesthesia Analgesia*, 1997. **85**: p. 1359-1361.
24. Miller, R., *Sugammadex: An opportunity to change the practice of anesthesiology?* *Anesthesia Analgesia*, 2007. **104**: p. 477-478.
25. Bom, A. and M. Bradley, *A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin based synthetic host*. *Angewandte Chemie*, 2002. **41**: p. 266-270.
26. Epemolu, O. and A. Bom, *Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969*. *Anesthesiology*, 2003. **99**: p. 632-637.
27. Gijzenbergh, F. and S. Ramael, *First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide*. *Anesthesiology*, 2005. **103**: p. 695-703.
28. Sparr, H. and V. KM, *Early reversal of profound rocuronium induced neuromuscular blockade by sugammadex in a multicenter study*. *Anesthesiology*, *Anesthesiology*. **106**: p. 935-943.
29. Sorgenfrei, I. and N. K., *Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: A dose-finding and safety study*. *Anesthesiology*, 2006. **104**: p. 667-674.
30. Suy, K. and K. Morias *Effective reversal of moderate rocuronium or vecuronium induced neuromuscular block with Sugammadex, a selective relaxant binding agent*. *Anesthesiology*, 2007. **106**: p. 283-288.
31. Eleveld, D. and K. Kuizenga, *A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium- induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex*. *Anesthesia Analgesia*, 2007. **104**: p. 582-584.
32. Groudine, S. and R. Soto, *A randomized, dose finding , phase 2 study of the selective relaxant binding drug, sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium induced neuromuscular block*. *Anesthesia Analgesia*, 2007. **104**: p. 555-562.
33. Sacan, O. and P. White, *Sugammadex reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade: A comparison with neostigmine- glycopyrrolate and edrophonium-atropine*. *Anesthesia Analgesia*, 2007. **104**: p. 569-574.
34. de Boer, H. and J. Driessen, *Reversal of rocuronium induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: A multicenter, dose finding and safety study*. *Anesthesiology*, 2007. **107**: p. 239-244.
35. Lee, C. and J. Jahr. *Reversal of profound rocuronium NMB with sugammadex is faster than recovery from succinylecholine*. in *Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists*. 2007. San Francisco.
36. De Boer, H. and J. van Egmond, *Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anesthetized Rhesus monkey*. *British Journal of Anesthesiology*, 2006. **96**: p. 473-479.
37. Zhang, M., *Drug-specific cyclodextrins: The future of rapid neuromuscular block reversal*. *Drugs Future*, 2003. **28**: p. 347-354.
38. Shields, M. and M. Giovanelli, *Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block*. *British Journal of Anesthesiology*, 2006. **96**: p. 36-43.
39. Srivasta, A. and J.M. Hunter, *Reversal of Neuromuscular Block*. *British Journal of Anaesthesia*, 2009. **103**(1): p. 115-129
40. D'honneur, G. and F. Lofaso, *Susceptibility to upper airway obstruction during partial neuromuscular block*. *Anaesthesiology*, 1998. **88**: p. 371-378.
41. Feldman, S., *An increasing case of recurarization*. *British Journal of Anaesthesiology*, 1959. **31**: p. 461.

42. Eriksson, L., *Evidence-based practice and neuromuscular monitoring: it's time for routine quantitative assesment*. *Anaesthesiology*, 2003. **98**: p. 1037-1039.
43. Viby-mogensen, J. and B. Chraemmer-Jorgensen, *Residual curarization in the recovery room*. *Anesthesiology*, 1979. **50**: p. 539.
44. Debaene, B. and B. Plaud, *Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of non depolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action*. *Anesthesiology*, 2003. **98**: p. 1042.
45. Iwasaki, H. and M. Igarashi, *A preliminary evaluation of magnetic stimulation of the ulnar nerve for monitoring neuromuscular transmission*. *Anaesthesia*, 1994. **49**: p. 814.
46. Fuchs-Buder, T. and C. Claudius, *Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents 2: The Stocholm version*. *Acta Anesthesiologica Scandinavia*, 2007. **51**: p. 789.
47. Donati, F. and C. Antzaka, *Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans*. *Anesthesiology*, 1986. **65**: p. 1.
48. Pansard, J.-L. and M. Chauvin, *Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans*. *Anesthesiology*, 1987. **67**: p. 326.
49. Plaud, B. and B. Debaene, *The corrugator supercilii, not orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles*. *Anesthesiology*, 2001. **95**(96).
50. Palvin, E. and R. Holle, *Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare*. *Anesthesiology*, 1989. **75**: p. 381.
51. Kern, S. and J. Johnson, *Clinical Analysis of the flexor hallucis brevis as an alternative site for monitoring neuromuscular block from mivacurium*. *Journal of Cinical Anesthesiology*, 1997. **9**: p. 383.
52. Curran, M. and F. Donati, *Onset and recovery of atracurium and suxamethonium-induced neuromuscular blockade with simultaneous train of four and single switch stimulation*. *British Journal of Anesthesiology*, 1987. **59**: p. 989.
53. Ali, H. and J. Utting, *Stimulus frequency in the detection of neuromuscular blocks in humans*. *British Journal of Anesthesiology*, 1970. **42**: p. 967.
54. Viby-mogensen, J. and P. Howardy-Hansen *A new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade*. *Anesthesiology*, 1981. **55**: p. 458.
55. Bonsu, A. and J. Viby-mogensen, *Relationship of posttetanic count and train of four response during intense neuromuscular blockade caused by atracurium*. *British Journal of Anesthesiology*, 1987. **59**: p. 1089.
56. Viby-mogensen, J. and N. Jensen, *Tactile and visual evaluatin of the response to train-of-four nerve stimulation*. *Anesthesiology*, 1985. **63**: p. 440.
57. JM, S. and B. JC, *Comparison of double-burst and train-of four stimulation to assess neuromuscular blockade in children*. *Anesthesiology*, 1990. **73**: p. 401.
58. Miller, R.D., *Neurologic Monitoring*, in *Miller's Anesthesia*, C. Seubert and M. Mahla, Editors. 2010, Churchill Livingstone Elsevier: Philedelphia, PA, USA. p. 1477-1533.
59. Leslie, K. and H. Skrzpek, *Dreaming during anesthesia and anesthetic depth in elective surgery patients: A prospective cohort study*. *Anesthesiology*, 2007. **106**: p. 33.
60. Glass, P. and M. Bloom, *Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers*. *Anesthesiology*, 1997. **86**: p. 836.
61. Woo, T. and K. Kim, *Sugammadex versus neostigmine reversal of moderate rocuronium-induced neuromuscular blockade in Korean patients* *Korean Journal of Anesthesiologists*, 2013. **65**: p. 501-507.
62. Geldner, G. and M. Niskanen, *A randomised controlled trial comparing sugammadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery*. *Anaesthesia*, 2012. **67**: p. 991-998.

63. Dahaba, A.A. and H. Bornemann, *Effect of sugammadex or neostigmine neuromuscular block reversal on bispectral index monitoring of propofol/remifentanyl anaesthesia*. British Journal of Anaesthesia, 2012. **108**: p. 602.
64. Aho, A. and K. Kamata, *Elevated BIS and Entropy values after sugammadex or neostigmine: an electroencephalographic or electromyographic phenomenon?* Acta Anaesthesiologica Scandinavia, 2012. **56**: p. 465-473.
65. Morgan, G.E. and M.S. Mikhail, *Yoğun bakım*, in *Klinik Anesteziyoloji 2008*, Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara, Türkiye. p. 1018-1065.
66. Caldwell, J.E., Miller R.D., *Clinical implications of sugammadex*. Anaesthesia Journal of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 2009. **64**: p. 66-72.