

**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SUGAMMADEKS İLE NONDEPOLARİZAN BLOĞUN GERİ**  
**DÖNDÜRÜLMESİNDE CİNSİYETİN ETKİSİ**

**Dr. Alper ÖZTÜRK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Özcan PİŞKİN**

**ZONGULDAK**

**2015**

**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SUGAMMADEKS İLE NONDEPOLARİZAN BLOĞUN GERİ**  
**DÖNDÜRÜLMESİNDE CİNSİYETİN ETKİSİ**

**Dr. Alper ÖZTÜRK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Özcan PİŞKİN**

**ZONGULDAK**

**2015**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı

: Sugammadex İle Nondepolarizan Bloğun Geri Döndürülmesinde Cinsiyetin Etkisi

Tez Yazarı

: Arş. Gör. Dr. Alper ÖZTÜRK

Tez Savunma Tarihi : 17/02/2015

Tez Danışmanı

: Yrd.Doç.Dr Özcan PIŞKIN

Doç.Dr. Hilal AYOĞLU  
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Ümit Yaşar TEKELİOĞLU

Yrd.Doç. Dr. Özcan PIŞKIN



## ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Bana uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerini büyük bir özveri ile aktaran, önderlik ederek bilimsel ufkumu genişleten, asistanı olmaktan onur duyduğum, ondan öğrendiklerimi hayatım boyunca kullanacağım çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Hilal Peri AYOĞLU'na minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez hazırlık sürecinde bütün tecrübesini ve bilgisini benimle paylaşan, deneyimleriyle yoluma ışık tutan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Özcan PİŞKİN'e içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimime büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım, Yrd. Doç. Dr. Rahşan Dilek OKYAY, Yrd. Doç. Dr. Gamze KÜÇÜKOSMAN, Yrd. Doç. Dr. Bengü AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Murat ÇİMENCAN'a ve bir müddet birlikte çalıştığım ancak daha sonra aramızdan ayrılan değerli hocalarım Prof. Dr. Işıl Özkoçak TURAN, Doç. Dr. Volkan HANCI, Doç. Dr. Serhan YURTLU'ya,

Bu zamana kadar birlikte çalıştığım, pek çok ortak duyguyu paylaştığım asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, ameliyathane, yoğun bakım ünitesi, derlenme ünitesi hemşire ve personelleri ile bölüm sekreterine sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Pes etmek üzere olduğum anlarda moral ve motivasyonları ile ve kattıkları değerlerle ayakta kalarak devam etmemi sağlayan sevgili anneme ve babama,

Komiteler zamanında ders çalıştığım saatlerden tutunda uzmanlık eğitimim sürecinde tuttuğum nöbetlere kadar varlıklarını yanımda hissettiğim kardeşlerime

Mesleğimi öğrenirken tanıdığım ve en büyük manevi destekçilerimden biri olan biricik eşim, her an kalbimde taşıdığım kızım Öykü ve oğlum Ali'ye de varlıklarından dolayı teşekkürler.

**Dr. Alper ÖZTÜRK**

**Zonguldak, 2015**

## ÖZET

**Öztürk A. Sugammadeks ile nondepolarizan bloğun geri döndürülmesinde cinsiyetin etkisi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Tezi. Zonguldak 2015.**

Bu çalışmada, genel anestezi ile cerrahi operasyon uygulanan hastalarda, sugammadeks ile nondepolarizan bloğun geri döndürülmesinde cinsiyetin etkisini araştırmayı amaçladık. Araştırmaya; ASA I-II, 18-65 yaş, 50 erkek 50 kadın toplam 100 olgu alındı. Olgular cinsiyetlerine göre erkek (grup E) ve kadın (grup K) olarak ayrıldı. Premedikasyon amacıyla 0.03 mg/kg iv midazolam yapılan hastalara operasyon masasında rutin hemodinamik ve TOF monitörizasyonu uygulandı. Nöromüsküler ileti monitörizasyonu için TOF-WATCH® SX cihazı kullanıldı. İndüksiyonda propofol 2 mg/kg, fentanil 1 mcg/kg ve lidokain 1mg/kg iv uygulandı. Kirpik refleksi kaybolunca periferik sinir stimülatörü ile kalibrasyon yapıldı. Kontrol TOF değeri alındı. Rokuronyum 0.6 mg/kg iv uygulandı. Rokuronyum uygulamasından TOF değerinin sıfır (TOF<sub>0</sub>) olmasına kadar geçen süre kaydedildi. Hastalar entübe edildi. Anestezi idamesi % 50:50 O<sub>2</sub>:N<sub>2</sub>O ve % 6 desfluran ile sağlandı. Cerrahi esnasında TOF oranı %25 olduğunda entübasyon dozunun ¼'ü oranında rokuronyum ilaveleri uygulandı. İlk TOF<sub>25</sub>'e ulaşma süresi kaydedildi. Tekrarlanan rokuronyum sayısı ve miktarı kaydedildi. Cerrahi bitiminde TOF değerleri TOF<sub>SON</sub> olarak kaydedildi. Cerrahi bitiminden sonra; TOF değeri %25 olduğunda hastalara nondepolarizan bloğu geri döndürmek için sugammadeks 2 mg/kg iv uygulandı. Sugammedeks uygulanmasından sonra TOF oranının %25'den %90'a ulaşma süresi (TOF<sub>25-90</sub>) kaydedildi. TOF değerinin %90'a ulaşması sonrasında desfluran sonlandırıldı. Solunum frekansının >8/dk, EtCO<sub>2</sub> değerinin <50 mmHg, SpO<sub>2</sub> değerinin >%90 olması ve yeterli tidal volüm oluşması halinde ekstübasyon uygulandı. Hastaların TOF<sub>90</sub>'a ulaşmasından, ekstübe edilmesine kadar geçen süre ekstübasyon süresi olarak adlandırıldı ve kaydedildi. Postoperatif bakım ünitesinde (PABÜ) postoperatif rezidüel kürarizasyon (PORK) takibi amacıyla her 3 dakikada bir, toplam 30 dakika boyunca hastalara baş kaldırma ve dil çıkarma testleri uygulandı. Hastaların PABÜ'ye alındıktan Aldrete skorlarının  $\geq 9$  olmasına kadar

geçen süre derlenme süresi olarak adlandırıldı ve kaydedildi. PABÜ'de en az 30 dk takip edilen, PORK gözlenmeyen ve Aldrete skorları  $\geq 9$  hastalar servise alındı.

Gruplar arasında demografik özellikler, cerrahi süreler, rokuronyum kullanımı açısından farklılık yoktu.  $TOF_0$  ve  $TOF_{25}$ 'e ulaşma süresi ile  $TOF_{SON}$  değerleri her iki cinsiyette de benzer bulundu. Sugammadeks uygulanması sonrasında  $TOF_{25-90}$  süresi, ekstübasyon ve derlenme süreleri açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. Hiçbir hastada PORK gözlenmedi. Nondepolarizan bloğun geri döndürülmesinde sugammadeks uygulandıktan sonra hastaların daha erken uyandığı, daha erken derlendiği gözlemlendi.

Sonuç olarak; sugammadeks ile nondepolarizan bloğun geri döndürülmesinde cinsiyetin etkili olmadığı kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Cinsiyet, Kadın, Erkek, Sugammadeks, Nöromüsküler blok.

## ABSTRACT

**Öztürk A. The effect of gender on reversal of non-depolarizing block with sugammadex. Zonguldak Bülent Ecevit University, School of Medicine, Thesis of Anesthesiology and Reanimation, Zonguldak 2015.**

In this study, we aimed to investigate the effect of gender for reversing the non-depolarizing block with sugammadex on patients who underwent surgery with general anesthesia. Total 100 patients, between 18-65 years, 50 men and 50 women in ASA risk groups I and II were included in the study. Cases were divided into groups as male (group E) and female (group K) according to the gender. Routine hemodynamic and TOF monitoring were applied to the patients who were premedicated with 0.03 mg/kg iv of midazolam. TOF-WATCH® SX device was used for neuromuscular transmission monitoring. Anesthesia induction was performed with propofol 2mg/kg, fentanyl 1 mcg/kg and 1 mg/kg lidocaine. When eyelash reflex disappeared, calibration was performed with peripheral nerve stimulator. Control TOF value was recorded. Rocuronium 0.6 mg/kg was administered intravenously. Time to TOF value of zero from rocuronium administration was recorded. Patients were intubated. Maintenance of anesthesia was performed as % 50:50 O<sub>2</sub>:N<sub>2</sub>O and % 6 desflurane. When the TOF ratio recovered to % 25, rocuronium was repeated in the dose of ¼ of the initial dose. The first time to reach TOF<sub>25</sub> was recorded. Repeated the number and amount of rocuronium were recorded. TOF values were recorded at the end of surgery as TOF<sub>end</sub>. After the end of the surgery, when the TOF ratio recovered to % 25, sugammadex 2 mg/kg was administered. After the administration of sugammadex, duration of the TOF ratio reach to %90 from % 25 (TOF<sub>25-90</sub>) was recorded. When the TOF ratio reached to %90, desflurane was discontinued. If the patient's respiratory rate was over 8 per min, EtCO<sub>2</sub> level was less than 50 mmHg, SpO<sub>2</sub> value was higher than 90% and tidal volume was sufficient, patients were extubated. The time from TOF ratio % 90 to the extubation called extubation time and recorded. Head lifting and tongue protrusion tests were performed all patients every three minutes for thirty minutes to evaluate postoperative residual curarization (PORC) in the postoperative care unit (PACU). The time to patients' Aldrete score  $\geq 9$  from arriving PACU called recovery time and

recorded. Patient followed at least 30 minutes in PACU who did not have PORC and whose Aldrete score  $\geq 9$ , was transported to service.

There were no differences between the groups according to demographic data, duration of surgery and rocuronium use. Time to reach TOF<sub>0</sub>, TOF<sub>25</sub> and TOF<sub>end</sub> was similar in both genders. There were no differences between the groups in terms of time of (TOF<sub>25-90</sub>) after sugammadex administration, extubation time, recovery time. PORC was not observed in any patient. While reversing of non-depolarizing block, after application of sugammadex it was observed that patients wake up earlier and the patients recovered faster.

It was concluded that gender was not effective for reversing non-depolarizing block with sugammadex.

**Key Words:** Gender, Female, Male, Sugammadex.



# İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ .....	x
ŞEKİL DİZİNİ.....	xii
RESİM DİZİNİ.....	xiii
TABLO DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Nöromusküler Kavşak ve Nöromusküler İleti .....	3
2.1.1. Nöromusküler İletinin Fizyolojisi .....	3
2.1.2. Nöromusküler Blokaj Tipleri.....	5
2.1.2.1. Depolarizan Nöromusküler (Faz I) Blok .....	5
2.1.2.2. Nondepolarizan Nöromusküler Blok .....	7
2.1.3. Bu iki blok dışında diğer bazı blok türleri de vardır .....	9
2.1.3.1. Dual (faz II, bifazik, desensitizasyon) Blok.....	9
2.1.3.2. Antikolinesteraz Blok .....	10
2.1.3.3. Karışık (miks) Blok .....	10
2.1.3.4. Non-asetilkolin Blok.....	10
2.1.4. Postoperatif Rezidüel Nöromusküler Blok.....	10
2.2. Nöromusküler İletinin Monitörizasyonu .....	11
2.2.1. Periferik Sinir Stimulasyonunun İlkeleri.....	12
2.2.2. Sinir Stimülasyonu Modelleri.....	12
2.2.2.1. Single-Twitch Stimulasyon (Tek Uyarı).....	12
2.2.2.2. Train-Of-Four Stimulasyon (Dörtlü Uyarı) .....	13
2.2.2.3. Tetanik Stimulasyon .....	14
2.2.2.4. Post-Tetanik Count Stimulasyon (PTC) .....	15
2.2.2.5. Double Burst Stimulasyon (DBS) .....	16

2.2.3. Sinir Stimülatörü.....	17
2.2.3.1. Stimülatör Elektrotları .....	18
2.2.3.2. Sinir Stimülasyon Alanları ve Değişik Kas Yanıtları.....	18
2.2.3.3. Uyarılmış Yanıt Kayıtlarının Değerlendirilmesi.....	19
2.3. Rokuronyum Bromür (Org 9426, Esmeron) .....	20
2.4. Nöromusküler Bloğun Antagonize Edilmesi .....	22
2.4.1. Neostigmin.....	23
2.5. Atropin .....	24
2.6. Sugammadeks Sodyum (Org 25969).....	24
2.6.1. Sugammadeks Sodyum'un Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri.....	26
2.6.1.1. Sugammadeks'in Dağılımı.....	26
2.6.1.2. Sugammadeks'in Metabolizması .....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	28
3.1. İstatistiksel Analiz .....	30
4. BULGULAR .....	31
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR.....	44
8. EKLER .....	54
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	54

## KISALTMALAR DİZİNİ

Ach	: Asetil kolin
ASA	: American Society of Anesthesiologists
VKİ	: Vücut kitle indeksi
GVA	: Genel vücut ağırlığı
İVA	: İdeal vücut ağırlığı
BK	: Baş kaldırma
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
DBS	: Double burst supresyon
DÇ	: Dil çıkarma
Dk	: Dakika
DTA	: Diastolik arter basıncı
ED <sub>95</sub>	: Etkin doz 95
EEG	: Elektroensefelogram
EMG	: Elektromyelogram
E <sub>t</sub>	: Ekstübasyon süresi
EtCO <sub>2</sub>	: Endtidal karbondioksit
Hz	: Hertz
i.m.	: İnamüsküler
i.v.	: İnavenöz
KAH	: Kalp atım hızı
Mg	: Miligram
N	: Sayı
N <sub>2</sub> O	: Azot protoksit
NSAID	: Non-steroid anti inflamatuar
O <sub>2</sub>	: Oksijen
OAB	: Ortalama arter basıncı
SD	: Standart sapma
p.o	: Oral yol
PONV	: Postoperatif bulantı-kusma
PORK	: Postoperatif rezidüel kürarizasyon

PTC	: Post tetanik sayı
PTF	: Post tetanik fasikülasyon
RL	: Ringer laktat
Sch	: Süksinil kolin
Sn	: Saniye
SpO <sub>2</sub>	: Periferik oksijen saturasyonu
SSS	: Santral sinir sistemi
STA	: Sistolik arter basıncı
Stwich <sub>k</sub>	: Kontrol single twitch değeri
TİVA	: Total intravenöz anestezi
TOF	: Train of four
TOF <sub>0</sub>	: Train of four oranının 0 olma süresi
TOF <sub>25</sub>	: Train of four oranının % 25 olma süresi
TOF <sub>90</sub>	: Train of four oranının % 90 olma süresi
TOF <sub>25-90</sub>	: Train Of Four Oranının %25'ten % 90'a Ulaşma Süresi
TOF <sub>son</sub>	: Cerrahi işlem sonu train of four % oranı
TR <sub>s</sub>	: Roküronyum tekrarlanma sayısı

## ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Sinir-Kas kavşağı .....	3
Şekil 2: Ach Molekülü ve Reseptörü .....	4
Şekil 3: Tekli uyarı modunda elektriksel uyarım ile depolarizan ve nondepolarizan nöromüsküler blokta alınan kas yanıtlarının paterni .....	13
Şekil 4: TOF uyarımı ile nondepolarizan ve depolarizan nöromüsküler bloker enjeksiyonundan önceki ve sonraki yanıtlarının karşılaştırılması .....	14
Şekil 5: 5 sn süreli 50 HZ.lik tetanik sinir stimülasyonu ve alınan kas yanıtlarının paterni. ....	15
Şekil 6: Posttetanik sayım uyarımı. 50 Hz.lik 5 sn süren tetanik uyarımından 3 sn sonra başlayan 1 Hz sıklıktaki tekli uyarımlara alınan yanıtların sayısı ve kas gevşekliliğinin düzeyi arasındaki ilişki. ....	16
Şekil 7: TOF ve çift patlamalı uyarımalı nöromüsküler bloğun farklı dönemlerinde alınan yanıtlar. TOF oranı dördüncü yanıtın yüksekliğinin birinci yanıt oranı.....	17
Şekil 8: Nöromüsküler blokajın 3 fazı .....	19
Şekil 9: Rokuronyumun kimyasal yapısı.....	21
Şekil 10: Neostigmin'in kimyasal yapısı .....	23
Şekil 11: Sugammadeks kimyasal yapısı .....	25

## RESİM DİZİNİ

### Resim

### Sayfa

Resim 1: TOF watch ve monitorizasyonu .....18

## TABLO DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
Tablo 1: Non-depolarizan kas gevşeticilerin sınıflandırılması.....	8
Tablo 2: Grupların Demografik Verileri ve ASA Risk Grupları.....	31
Tablo 3: Grupların Cerrahi ve Anestezi Süreleri.....	31
Tablo 4: Grupların TOF süreleri.....	32
Tablo 5: Grupların TOF <sub>25-90</sub> . Ekstübasyon ve Derlenme süreleri .....	32
Tablo 6: Grupların Roküronyum Tüketim Miktarları (mg) .....	32
Tablo 7: Grupların Sistolik Kan Basıncı Değerleri (mmHg) .....	33
Tablo 8: Grupların Diastolik Kan Basıncı Değerleri (mmHg).....	33

## 1. GİRİŞ

Nöromüsküler blokaj yaparak etki gösteren kas gevşetici ilaçlar, genel anestezinin en önemli ilaç grubunu oluşturur. Kas gevşetici ilaçların kullanılması dokularda yeterli kas gevşemesi oluşturarak hem endotrakeal entübasyonu kolaylaştırır hem de cerrahi ekibin rahat çalışmasına olanak sağlayarak hastaların genel anesteziyi daha iyi tolere etmesine imkan tanır (1-3).

Kas gevşetici ilaçların etki yoğunluğu ve etki süresindeki değişkenlikten dolayı, operasyon esnasında kas kontraksiyon derecesini tahmin etmek zordur. Yalnızca klinik gözleme dayanarak kas gevşemesini değerlendirmek, anestezi sırasında yanlış tahmin yapılmasına sebep olabilir. Bu durum operasyon esnasında eksik yada fazla doz uygulamalarına yol açabilir. Nöromüsküler iletinin monitörizasyonu ile kas gevşetici ilaç dozu hastanın gereksinimine göre ayarlanmakta ve oluşabilecek olası komplikasyonların önüne geçilebilmektedir (4).

Genel anestezi alan bir hastada, uygulanan kas gevşetici ilacın postoperatif dönemde etkisinin devam etmesi postoperatif reziduel kurarizasyon (PORK) olarak adlandırılır. Lee ve ark (5) anestezinin morbidite ve mortalite üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada, noromuskuler blokaja bağlı postoperatif solunum yetersizliğinin anesteziye bağlı mortaliteyi arttıran bir faktör olduğunu bildirmiştir. Kas gevşetici ajanların klinik kullanımındaki en önemli yan etkisi uyanma odasında etkilerinin tam olarak ortadan kalkmamış olmasıdır yani PORK görülmesidir (6). PORK modern anestezide hala yaygın görülen ve hasta güvenliğinde ciddi tehdit oluşturan önemli bir problemdir (7).

Anestezi indüksiyonunda ve/veya idamesinde uygulanan kas gevşetici ajanın etkisini geri dönmek amacıyla neostigmin ve sugammadex kullanılmaktadır. Neostigmin asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek sinaps aralığında Ach miktarında artışa neden olur. Bu artış, nöromüsküler iletinin ve normal kas fonksiyonunun yeniden sağlanmasına olanak sağlar (8, 9). Günümüzde geleneksel dekülarizasyon için kolinesteraz inhibitörü ajanlar anti-muskarinik ajanlarla kombine edilerek kullanılmaktadır. Bununla birlikte derin nöromüsküler bloğun geri döndürülmesinde kolinesteraz inhibitörleri yetersiz kalabilmekte etki gösterebilmesi için süreye ihtiyaç duyulmaktadır (10, 11).



Sugammadeks son dönemlerde kullanıma giren hızlı ve selektif etkili bir aminosteroid ajandır. Etkisini rokuronyum ve vekuronyumun enkapsülasyonu ile gösterir, veriliş zamanına bağlı olmadan hızlı bir derlenmeye sebep olur. Böylece kas aktivitesinin kısa sürede geri dönmesini sağlar (12-15).

Literatürde cinsiyet farkından dolayı anestezi ajanlarının ve nöromusküler blokerlerin farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinin değişebildiği gösterilmiştir (16-20). Bu çalışmalarda erkek ve kadınlarda anestezi ajanlarının lipofilik yada hidrofilik olma özellikleri, cinsiyetler arasında metabolizma ve reseptör düzeyindeki farklılıklar çalışılmıştır. Ancak sugammadeks'in erkek ve kadın cinsiyet üzerindeki farklı etkilerini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle, non depolarizan bloğun, sugammadeks ile geri döndürülmesi üzerine cinsiyetin etkisini araştırmayı amaçladık.

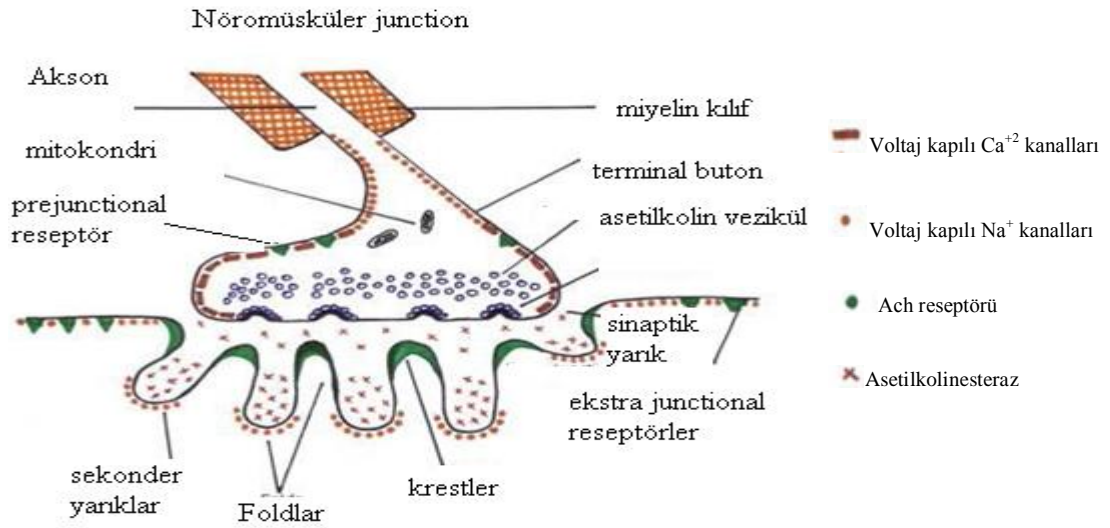
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Nöromusküler Kavşak ve Nöromusküler İleti

#### 2.1.1. Nöromusküler İletinin Fizyolojisi

Bir motor nöron, her biri bir kas lifini innerve eden birçok sinir lifine bölünür. Bir motor nöron ve innerve ettiği kas lifleri kombinasyonuna motor ünite denir. İskelet kasını kontrol eden motor nöronlar; gövdeleri spinal kordun ventral boynuzunda, aksonları periferdeki kas hücrelerine ulaşmak için bir metreye kadar uzanır (21).

Kas ve sinir elemanının oluşturduğu, uyarıların iletilmesi ile ilgili bölgeye sinir kas kavşağı (sinaps) denir. Kavşak pre ve post sinaptik olarak iki membrandan ve aralarındaki sinaptik aralıktan oluşur (22-24) (Şekil 1).

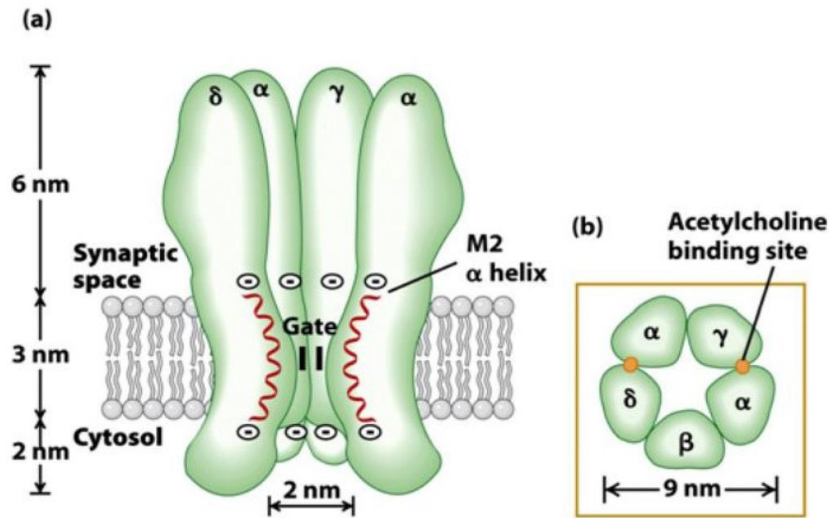


Şekil 1: Sinir-Kas kavşağı

Kavşak öncesi alan; sinir sonunu örten Asetilkolinin (Ach) sentez, depo ve salınımından sorumlu nörolemmadır. Bu membranda, kalınlaşmış transvers bantlardan oluşan aktif zonlar bulunur. Burada Ach vezikülleri yoğunlaşmıştır. Akson terminali ile kas lifi membranı birleşim yerinde, membran invajinasyon yapmıştır. Buna sinaptik oluk denir. Akson terminali ile lif membranı arasındaki boşluğa da sinaptik yarık adı verilir. Bu alan 20-30 nm genişliğindedir ve

ekstrasellüler sıvıya diffüze olan, bazal lamina denilen, ince süngerimsi retiküler lif tabakası ile kaplıdır ve bu kavşak aralığında kolinesteraz enzimi bulunur (24).

Kas liflerinin %2'si dışında, her lifte sadece bir kavşak vardır. Aksiyon potansiyeli kas lifinin iki ucuna yayılır. Bir sinirin aksiyon potansiyeli o sinir ucunu depolarize ettiğinde, kalsiyum iyonları sitoplazmaya geçerek depo veziküllerin terminal membrana yapışmasına ve içlerindeki Ach salgılanmasına yol açarlar. Ach molekülleri motor son plak üzerinde bulunan nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanmak üzere sinaptik yarıktan diffüze olur (24). Ach reseptörlerinin yapısı değişik organlarda ve gelişimin değişik evrelerinde farklılık gösterir. Sinir kas kavşağındaki her Ach reseptörü iki  $\alpha$  alt birimi ve birer tane  $\beta$ ,  $\delta$  ve  $\epsilon$  alt birimi olmak üzere beş protein alt biriminden oluşmaktadır (Şekil 2). Sadece birbirinin aynı olan  $\alpha$  alt birimleri Ach moleküllerini bağlayabilir. Eğer her iki bağlanma yerini Ach molekülleri işgal ederse reseptörün iç kısmındaki iyon kanalının kısa süre (1 msn) açılmasına neden olur (24).



**Şekil 2: Ach Molekülü ve Reseptörü**

Katyonlar açık Ach reseptör kanalından geçerek ( $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$  içeri;  $\text{K}^+$  dışarı) bir son plak potansiyeli oluşturur. Yeteri kadar reseptör Ach tarafından işgal edildiği zaman, son plak potansiyeli kavşak çevresindeki membranı depolarize edebilecek kadar güçlü olur. Kas membranının bu bölgesindeki sodyum kanalları, kendilerine karşı bir eşik voltaj gelişmesi halinde açılır. Oluşan aksiyon potansiyeli kas

membranı ve T túbül sistemi boyunca yayılır, sodyum kanallarını açar ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salgılatır. Hücre içi kalsiyum, kontraktıl proteinler olan aktin ve myozinin etkileşmesini sağlar ve bunun sonucunda da kas kontraksiyonu oluşur (22).

Ach motor sinir içinde, iletken doku ve kavşaklarda yüksek yoğunlukta bulunan kolin-o-asetil transferaz enzimi tarafından asetil ko-enzim A aracılığı ile kolinin asetilasyonu sonucu meydana gelir (23). Ach, substrata özgü bir enzim olan asetilkolinesteraz tarafından hızla asetat ve koline hidrolize edilir. Bu enzim (spesifik kolinesteraz ya da gerçek kolinesteraz olarak da adlandırılır) motor son plak membranı içinde, Ach reseptörlerinin hemen yanında gömülüdür. Aksiyon potansiyeli üretimi kesildiğinde, kas membranındaki sodyum kanalları kapanır. Sarkoplazmik retikulumda yeniden kalsiyum birikir ve kas hücresi gevşer (22).

## **2.1.2. Nöromüsküler Blokaj Tipleri**

### **2.1.2.1. Depolarizan Nöromüsküler (Faz I) Blok**

Depolarizan kas gevşeticiler Ach taklit ederek etki eder. Ach gibi iki  $\alpha$  alt birime bağlandıklarında iyon kanalı açılır. Ach reseptörde kısa süreli bir etki oluşturur (1 msn). Oysa depolarizan bloker reseptöre uzun süre bağlı kalarak, persistan depolarizasyon ve blokaja neden olur. Günümüzde kullanılan tek depolarizan bloker Sch'dir (Sch) (25). Sch asetat metil grupları yoluyla arkadan bağlanmış iki Ach molekülünden meydana gelir (26). Sch, Ach gibi aralıkta bulunan asetilkolinesteraz ile hidrolize edilemez. Plazmada bulunan kolinesteraz ile hidroliz olur. Plazma kolinesterazı ya da butiril-kolinesteraz olarak da adlandırılan psödokolinesteraz karaciğerde sentezlenir. Enzimin yeterli düzeyde bulunmaması depolarizan ilaçların etkisinin uzamasına neden olur (25). Sch hızlı etki başlangıcı ve spontan olarak nöromüsküler blokajın geriye dönüşü ile ideal bir ajandır (27-29). Bu özelliğinden dolayı hızlı ve seri entübasyon gerektiren operasyonlarda tercih edilmektedir. Erişkinlerde entübasyon için önerilen doz iv 1-1.5 mg/kg'dır (25). Sch uygulandığında postsinaptik nikotinic reseptörlerin yapısındaki farklılıklar ve nöromüsküler kavşağın fonksiyonel yan etkileri pediatrik hastalarda, yetişkinlere göre

daha sık görülmektedir (26). Uygulama sırasında genellikle yineleyen dozlarda görülen ve muskarinik reseptör sitümlasyonuna bağı olarak oluştuğu düşünölen bradikardi hatta asistoli görölebilmektedir. Bu yan etkisinden dolayı hızlı etki başlangıcı sağlamak amacıyla rokuronyum'un 1-1.2 mg/kg dozlarında kullanılması Sch kullanımına alternatiftir (30, 31).

Depolarizan kas gevşeticilerin agonist etkisi ile gelişir. Blok süresince Na<sup>+</sup> kanalları açık durumda kalır ve kas lifi diğer uyarılara yanır vermez. Bloktan önce depolarizasyonun neden olduğu fasikölasyonlar görölr.

Tekrarlanan veya infüzyon şeklindeki uygulamalar, faz II blok gelişimine yol açar. Ach, izofloran, enfluran, solunumsal alkölaz, hipotermive mg etkisi ile potansiyelize olur. Eter halotan asidoz ve non depolarizan gevşeticiler ile antagonize olur

### **Depolarizan Nöromösköler Bloğun Yan Etkileri**

Kardiyovasköler Yan Etkiler: Sch tüm kolinerjik reseptörleri stimöle eder. Parasempatik ve sempatik ganglionlardaki nikotinik reseptörlerin ve kalpte sinoatriyal noddaki muskarinik reseptörlerin stimölasyonu ile kan basıncı ve kalp hızı düşebilir ya da yüksek dozda verildiğinde yükselebilir (32).

**Hiperkalemi:** Sch kullanımı serum K<sup>+</sup> düzeyini yaklaşık 0.5 mEq/L arttırır. Potasyum düzeyindeki artışın nedeni kas gevşetici ajanın Ach kanallarını uyararak Na<sup>+</sup>'un hücre içine geçmesi, K<sup>+</sup>'un ise hücre dışına çıkmasıdır. Yanıklar, travma, ciddi intraabdominal enfeksiyon, spinal kord yaralanmaları, ensefalit, inme, Gullian Barre Sendromu, ciddi Parkinson Hastalığı, tetanoz, uzamış immobilizasyon, serebral anevrizma rüptürü, polinöropati, kapalı kafa travmaları ve renal yetmezlik durumlarında Sch verilmesini takiben hayatı tehdit eden K<sup>+</sup>yükselmesi görölebilir (33).

**İntraokuler Basınc Artışı:** Sch genellikle göz içi basınc (GİB) artışına neden olur. GİB artışından miyofibrillerin tonik kasılmaları veya koroidal kan damarlarının geçici dilatasyonu sorumlu tutulmakla birlikte mekanizma tam olarak bilinmemektedir (33).

**İntrakraniyal Basınc Artışı:** Sch EEG'de aktivasyon artışına, serebral kan akımında hafif bir artışa ve bazı hastalarda intrakraniyal basınc (İKB) artışına neden olabilir (33).

**İntragastrik Basınc Artış:** Abdominal duvardaki kas fasikülasyonları intragastrik basıncı artırır ve alt özefagus sfinkter tonusu da bu artışla denge içindedir. Bu nedenle gastrik reflü ve pulmoner aspirasyon riskini arttırmaz (25).

**Malign Hipertermi (MH):** Herediter miyopatik bir bozukluktur. İskelet kaslarında  $Ca^{+2}$  regülasyonunda defekt söz konusudur. Sch MH' yi tetikleyen bir depolarizan kas gevşeticidir. İnvivo çalışmalar Sch'nin MH'li kaslarda intrasellüler  $Ca^{+2}$  salınımını abartılı biçimde arttırdığını göstermektedir. Masseter kasında tip I kas fibrilleri fazla miktarda bulunmaktadır. Çalışmalarda tip I hücrelerin daha duyarlı olduğu gösterilmekte ve MH'li hastalarda masseter spazmının oluşumunu açıklamaktadır. Belirtiler, açıklanamayan taşikardi,  $EtCO_2$  artışı,  $SpO_2$  azalması, vücut ısısında progresif artıştır. En erken belirti ise Sch verilmesinden sonra gelişen masseter spazmıdır (29).

**Kas Ağrısı:** Sch uygulamasından sonra kas ağrısının görülme sıklığı %0.2 ile %89 oranında değişmektedir. Bu ağrı paralizi başlamadan önce gelişen senkronize olmayan kasılmalar sonucundaki hasara bağlıdır (34).

### 2.1.2.2. Nondepolarizan Nöromüsküler Blok

Nondepolarizan ilaçlar impulsun sinirden kasa iletimini, plaktaki kolinerjik reseptörlere bağlanarak engeller. Bu ilaçlar bağlandıkları reseptörlerle herhangi bir kimyasal etkileşime girmeksizin doğrudan, Ach' in reseptöre ulaşmasını engelleyerek işlevini gerçekleştirir (25, 29). Blokajın ortadan kalkması kavşaktaki bloker miktarının azalmasıyla, Ach miktarının artışı ile mümkün olur. Bloğun kalkması için Ach'ı hızla parçalayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaçlar kullanılarak, kavşaktaki Ach konsantrasyonu artırılır (22, 25).

Nondepolarizan kas gevşeticiler herhangi bir elektiriksel aktiviteye neden olmadıklarından, kas lifine doğrudan yapılan uyarılara yanıt alınabilir. Non depolarizan ilaçlar motor sinir ucunda bulunan presinaptik reseptörleri de bloke ederek Ach salınmasını azaltarak uyarının iletilmesine engel olmaktadır (25, 29).

Nondepolarizan ilaçlar tüm otonomik kolinerjik reseptörleri bloke ederler. Nöromüsküler blokerlerin kas gevşetici dozu ( $ED_{95}$ ) ile vagal ve sempatik blokaj oluşturan dozları ( $ED_{50}$ ) karşılaştırıldığında ortaya çıkan orana otonom güvenlik

sınırı denmektedir. Nondepolarizan kas gevşeticilerin otonom etkilerinin çok düşük olasılıkla ortaya çıktığı yani güvenlik sınırının oldukça yüksek olduğu görülür (25).

Nondepolarizan kas gevşeticiler kimyasal yapılarına, etki başlangıcı ve sürelerine göre sınıflandırılırlar. Kimyasal yapılarına göre steroidal ve benzilizokinolinyum olmak üzere ikiye ayrılır. Her kimyasal grup kendi içinde kısa, orta, uzun etkili olmak üzere üçe ayrılır (29):

**Tablo 1: Non-depolarizan kas gevşeticilerin sınıflandırılması (29)**

	<b>Uzun etki</b> (>50 dk)	<b>Orta etki</b> (20-50 dk)	<b>Kısa etki</b> (10-20 dk)	<b>Çok Kısa</b> (<10dk)	
Steroid bileşikler	Pankuronyum Pipekuronyum	Vekuronyum Rokuronyum	Rapakuronyum	-	
Benzilizokinolinyum Bileşikleri	d-Tubokürarin Metokürin Doksakuryum	Atrakuryum Sisatrakuryum	Mivakuryum	-	
D İ Ğ E R L E R İ	Asimetrik miksonium klorofumarat	-	-	-	
	Bikuaterner tropinil diester	-	-	-	
	Fenolik eter	Gallamin	-	-	-
	Dialel toksiferine türevleri	Alkuronyum	-	-	-

### **Nondepolarizan Kas Gevşeticilerin Etki Sürelerini Değiştirebilen Faktörler**

**Vücut Isısı:** Hipotermi, nondepolarizan kas gevşeticilerin metabolizmasını azaltarak ya da eliminasyonunu geciktirerek etki sürelerini uzatır (25, 33).

**Yaş:** Yenidoğanlar nöromusküler kavşağın immatür oluşu nedeniyle nondepolarizan kas gevşeticilere daha duyarlıdır. Ekstrasellüler boşluğun daha fazla olması geniş bir dağılım sağladığı için dozun azaltılması duyarlılığı azaltmaz (25, 33).

**Asit-Baz Dengesi:** Respiratuar asidoz, çoğu nondepolarizan kas gevşeticisi ilacın yaptığı bloğu artırır. Henüz kanıtlanmamış olmasına rağmen metabolik asidoz

neostigmini antagonize ederek hastanın nöromusküler fonksiyonlarının tam olarak geri dönüşümünü engeller (25, 33).

**Elektrolit Bozuklukları:** Hipopotasemi, hipokalsemi ve hipermagnezemi nondepolarizan bloğu uzatır. Hipermagnezemi ( $MgSO_4$  ile tedavi edilen preeklampsili gebelerde görülebilir.) nondepolarizan bloğu motor son plakta  $Ca^{+2}$  ile yarışarak potansiyelize eder (25, 33).

**İlaç etkileşimleri:** Birçok ilaç nondepolarizan bloğu arttırır. Antibiyotikler (aminoglikozidler, tetrasiklin, linkomisin), antiaritmikler (kinidin, lidokain, Ca kanal blokerleri), antihipertansifler (trimetefan, nitrogliserin), malign hipertermi tedavisinde kullanılan dantrolen, inhalasyon ajanları (sevofluran, desfluran, izofluran, enfluran, halotan,  $N_2O$ ), ketamin, lokal anestezikler, magnezyum ve lityum bloğu uzatır. Antikonvülzanlar (fenitoin, karbamazepin), kolinesteraz inhibitörleri (neostigmin, pridostigmin, edrofonyum) bloğu kısaltır (35).

**Eşlik eden hastalıklar:** Sirotik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği, suda eriyen ilaçların dağılımında artış ve verilen doza karşın düşük plazma konsantrasyonlarına neden olur. İlaçların atılımının karaciğer ve böbreklere bağımlı olması, klirensin uzamasını açıklamaktadır. Bu hastalıklarda seçilen ilacın başlangıç dozunun yüksek, idame dozunun ise düşük olması zorunlu olmaktadır (25, 33).

**Kas Grupları:** Kas grupları arasında blokajın başlaması ve derinliği değişkendir. Bu kan akımı farklılığına, santral dolaşıma uzaklığına ve kas liflerinin çeşitliliğine bağlıdır. Genellikle diyafram, larenks kasları ve orbikularis okuli ilk olarak felce uğrar. Derlenme en erken el baş parmağında başlar.

### **2.1.3. Bu iki blok dışında diğer bazı blok türleri de vardır**

#### **2.1.3.1. Dual (faz II, bifazik, desensitizasyon) Blok**

Bir depolarizan gevşeticinin tekrarlanan dozlarda uzun süre uygulanımı ile blok tipi değişerek non-depolarizan bloğun pek çok özelliğini göstermeye başlar gelişme süre ve şekli kesin olarak bilinmemektedir. Depolarizan ilacın reseptörde yapısal değişiklik yaparak onun ilaca duyarlılığını azalttığı; bir süre sonra ilacın agonist etki yaptığı; bu ilaçların parsiyel agonist/antagonist etkili olduğu ve zaman içinde



antagonist etkinin hakim olduğu; ach sentezini azalttığı; başlangıçtaki depolarizasyonun membranda bir pompa mekanizmasını aktive ederek agonist moleküllerin membranı depolarize etmek yerine reseptörleri bloke etmesine neden olduğu şeklinde farklı görüşler ileri sürülmektedir. Gelişikten sonra nondepolarizan blok kadar, nadiren de daha uzun sürebilir. Ancak tanı konduktan sonra biraz beklemekle veya antagonize etmekle düzelir (23).

#### **2.1.3.2. Antikolinesteraz Blok**

Antikolinesterazlar da başlıca ach birikimi ve kendi depolarizan etkileri ile blok yapabilirler (23).

#### **2.1.3.3. Karışık (miks) Blok**

Hastaya iki ayrı tip gevşetici verildiğinde görülür. Reseptörlerin bir kısmı depolarizan diğerleri nondepolarizan gevşeticinin etkisi altındadır (23).

#### **2.1.3.4. Non-asetilkolin Blok**

Ach'nın yapımı, salınması veya taşınmasının engellendiği durumlarda görülür. Örneğin hemikolinium ach'nın yapımı ve taşınmasını; prokain, botulinus toksini, ağır kalsiyum yetersizliği, magnezyum, potasyum ve fosfat fazlalığı ise açığa çıkmasını önleyerek bu tip bloğa neden olurlar (23).

#### **2.1.4. Postoperatif Rezidüel Nöromusküler Blok**

İntraoperatif nondepolarizan kas gevşetici uygulandıktan sonra, postoperatif kas güçsüzlüğü semptomlarının var olması şeklinde tanımlanır (36). Klinik uygulamalarda nöromusküler kas gevşeticiden derlenme yeterliliği klinik bulgularla değerlendirilmektedir. Gözleri geniş açabilmek, dili sürekli ağız dışında tutabilmek, elle kavramayı devam ettirebilmek, başı en az 5 sn. süre ile yukarıda tutabilmek gibi klinik bulgular nondepolarizan kas gevşeticinin kalktığını ve nöromusküler iletimin

yerine geldiğini göstermekle beraber objektif ve kantitatif değerlendirme ancak nöromüsküler monitorizasyonla mümkündür (29, 37)

Postoperatif nöromüsküler monitorizasyon ile elde edilen veriler orta etkili kas gevşeticilere bağlı postoperatif rezidüel nöromüsküler bloğun yüksek olduğunu göstermiştir (36-38). Birçok çalışmada operasyon sonrasında kas gevşetici ajanın etkisini geri çevirmek amacıyla antikolinesteraz ilaç kullanılmadığında ekstübasyon sonrasında TOF oranının %70' in altına düşmesi PORK olarak tanımlanmıştır (36-38). Naguib ve ark. (38) çalışmada kas gevşetici ajan kullanımı sonrasında PORK insidansının % 41 olduğunu bildirmişlerdir.

## **2.2. Nöromüsküler İletinin Monitörizasyonu**

Geleneksel olarak, anestezi sırası ve sonrasında nöromüsküler blok derecesi sadece klinik kriterlerle değerlendirilir. Nöromüsküler fonksiyon derlenmesinin rutin klinik olarak anlamlı rezidüel kürarizasyonu ekarte etmediği, birçok çalışmada ortaya konulmuştur (39,40). Anestezi sırası ve sonrasında nöromüsküler blok derecesinin objektif monitorizasyonu ile rezidüel kürarizasyon sorunlarına daha fazla dikkat harcanması gerektiği yönündeki anlayış giderek yaygınlaşmaktadır (41, 42).

Anestezi sırasında ve anesteziden derlenme sırasında klinisyen kas gücünü direkt olarak değerlendirmek ve nöromüsküler fonksiyonu indirekt olarak tahmin etmek için (kas tonusu, akciğer kompliyansının indirekt ölçümü amacıyla anestezi balonundan alınan his, tidal volüm ve inspiratuar kuvvet) klinik testler kullanır. Bu testler nöromüsküler blokajın derecesinden başka birçok faktörden etkilenir. Bu yüzden nöromüsküler fonksiyonun durumu hakkında doğru bilgiye ulaşmak hedeflendiğinde sinir stimülasyonuna kas yanıtları araştırılmalıdır (43).

Nöromüsküler fonksiyon bir periferik motor sinirin supramaksimal uyarısına kas yanıtı değerlendirilerek monitörize edilir. Elektriksel ve manyetik iki uyarı tipi kullanılabilir. Elektriksel sinir stimülasyonu klinik pratikte en sık kullanılan yöntemdir. Manyetik sinir stimülasyonu daha az ağırlıdır, vücut ile fiziksel temas gerektirmez, ancak gerekli ekipman hantal ve ağırdır, dörtlü uyarı için kullanılamaz ve bu yöntemle supramaksimal uyarı sağlamak zordur. Bu nedenle klinik anestezide çok seyrek kullanılır (44, 45).

### **2.2.1. Periferik Sinir Stimulasyonunun İlkeleri**

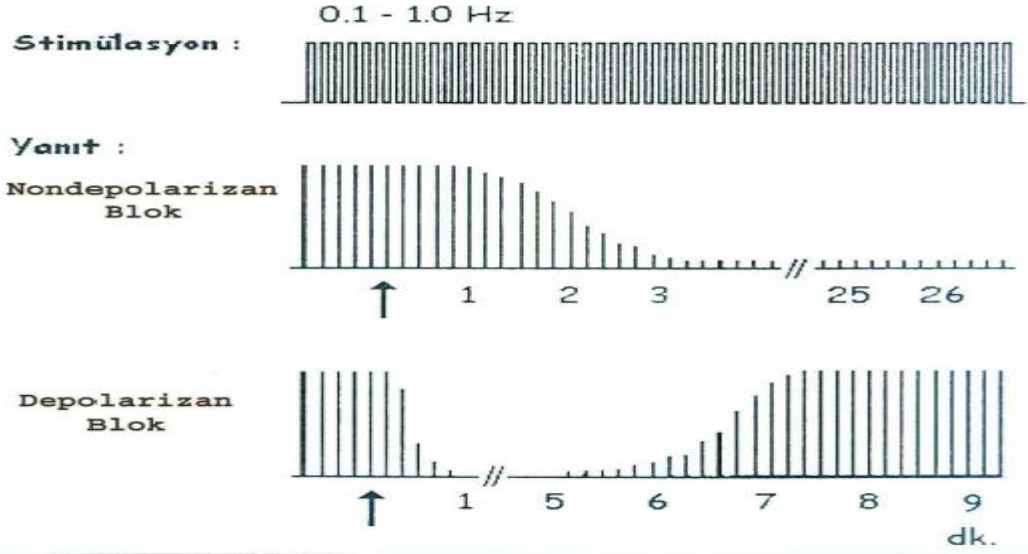
Tek bir kas lifinin bir uyarıya reaksiyonu ya hep ya hiç modelini takip eder. Eğer bir sinir yeterli yoğunlukta uyarılırsa, sinirden uyarı alan tüm lifler tepki verecektir ve maksimal cevap tetiklenmiş olacaktır. Bir nöromüsküler bloker ilacın uygulanmasından sonra kas yanıtı bloke olan lif sayısına paralel olarak azalır. Sabit uyarı sırasında yanıtta azalma nöromüsküler blokaj derecesini yansıtır. Monitorizasyon süresi boyunca uyarının maksimal olması gereklidir; bu yüzden uygulanan elektriksel uyarı genellikle maksimal yanıt için gerekenden en az % 20-25 daha fazladır. Bu uyarıya supramaksimal uyarı denir (46, 47).

### **2.2.2. Sinir Stimülasyonu Modelleri**

Nöromüsküler fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan elektriksel sinir stimülasyonu modelleri; tek uyarı, dörtlü uyarı (TOF), tetanik uyarı, posttetanik sayım (PTC) ve double-burst stimülasyonudur (DBS) (48).

#### **2.2.2.1. Single-Twitch Stimulasyon (Tek Uyarı)**

Periferik bir motor sinire tek bir supramaksimal elektriksel uyarı 1.0 Hz (her saniyede bir) ile 0.1 Hz (her 10 saniyede bir) arasında değişen frekanslarda uygulanmaktadır. Tek uyarıya yanıt özgün uyarının uygulandığı frekansa dayanır. Uygulama hızı 0.15 Hz den daha fazla olursa, uyarılmış yanıt tedricen azalır ve daha düşük bir seviyede yerleşir. Bundan dolayı genellikle 0.1 Hz lik bir frekans kullanılır (49) (Şekil 3).

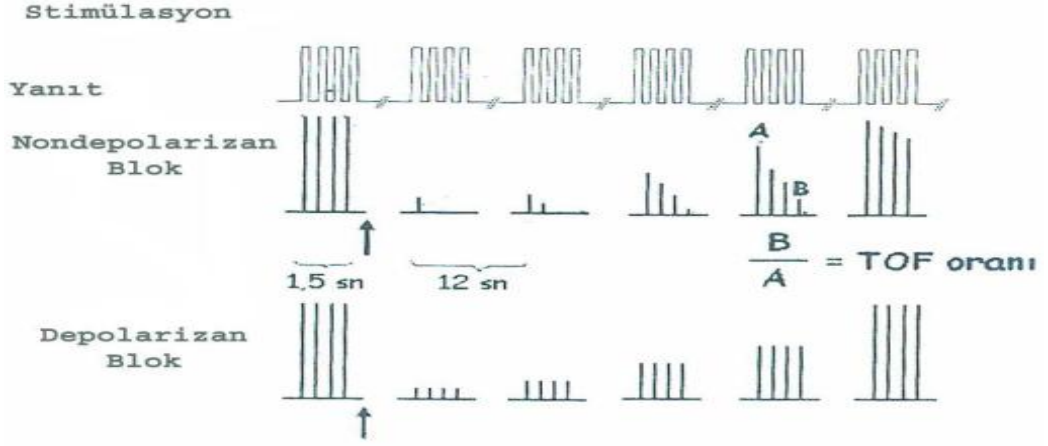


**Şekil 3: Tekli uyarı modunda elektriksel uyarım ile depolarizan ve nondepolarizan nöromusküler blokta alınan kas yanıtlarının paterni**

#### 2.2.2.2. Train-Of-Four Stimulasyon (Dörtlü Uyarı)

Ali ve ark. (50, 51) tarafından 1970'lerin başlarında lanse edilen train of four (TOF) sinir stimülasyonunda her 0.5 saniyede 4 supramaksimal uyarı verilmektedir (2 Hz). Her uyarı kasın kasılmasına neden olur ve yanıtta sönme değerlendirmenin temelini oluşturur. Yani dördüncü yanıtın yüksekliğinin birinci yanıtın yüksekliğine bölünmesi TOF oranını sağlar. Kontrol yanıtta (kas gevşetici uygulanmasından önce alınan yanıt) dört yanıt da ideal olarak aynıdır: TOF oranı 1 dir. Parsiyel bir nondepolarizan blok sırasında oran azalır ve blokaj derecesiyle ters orantılıdır. Parsiyel bir depolarizan blok sırasında TOF yanıtında sönme görülmez; ideal olarak TOF oranı yaklaşık 1 dir. Sch enjeksiyonu sonrası TOF yanıtında sönme görülmesi bir faz II blok gelişimini gösterir.

TOF stimülasyonunun avantajları en fazla nondepolarizan blokaj sırasındadır. Her ne kadar preoperatif değerler bilinmese de bloğun derecesi TOF yanıtından direkt olarak okunabilir (43). T<sub>4</sub> yanıtı tamamen yok olduğunda reseptörlerin yaklaşık %80, T<sub>3</sub>-T<sub>2</sub> kaybolduğunda reseptörlerin %85 ve %85-90, T<sub>1</sub> kaybolduğunda reseptörlerin %90-95 engellenir (43, 52) (Şekil 4).



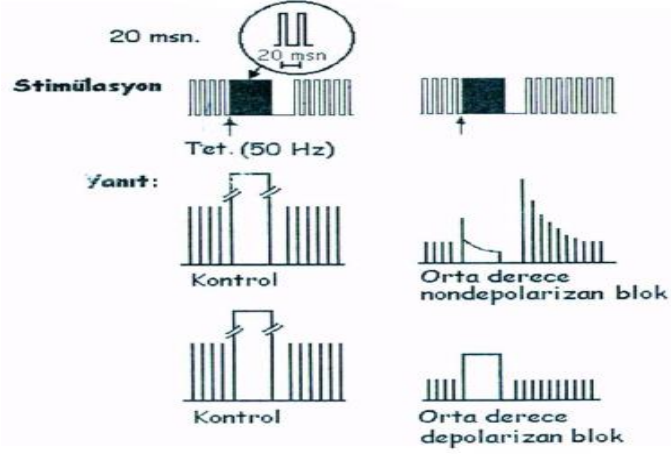
**Şekil 4: TOF uyarımı ile nondepolarizan ve depolarizan nöromusküler bloker enjeksiyonundan önceki ve sonraki yanıtlarının karşılaştırılması**

### 2.2.2.3. Tetanik Stimülasyon

Tetanik stimülasyon, yüksek frekanslı nörostimülasyon sonrası tekrarlayan aksiyon potansiyelleri ve kas kasılmasından oluşur. Pratikte en sık kullanılan model 5 sn boyunca verilen 50 Hz'lik uyarıdır. Normal nöromusküler iletim ve saf bir depolarizan blok sırasında 5 saniye için verilen 50 Hz'lik tetanik uyarıya kas yanıtı aynı seviyede devam eder. Nondepolarizan bir blok ve Sch enjeksiyonu sonrası bir faz II blokta yanıt aynı seviyede devam etmez. Tetanik uyarıya yanıtındaki sönme, normalde bir presinaptik olay olarak kabul edilir. Geleneksel açıklama, tetanik uyarının başlangıcında, sinir ucundaki mevcut depolardan yüksek miktarda Ach salındığı şeklindedir. Bu depolar tükendikçe, Ach salınım hızı, mobilizasyonu ile Ach sentezi arasında denge sağlanana kadar azalır. Bu dengeye rağmen, sinirin örneğin 50 Hz'lik bir tetanik uyarısına kas yanıtı devam eder, çünkü Ach salınımı bir yanıt oluşturmak için gereken miktardan çok daha fazladır. Postsinaptik membranın serbest kolinerjik reseptör sayısı bir nondepolarizan nöromusküler bloker ajan nedeniyle azalınca, tetanik uyarı sırasında Ach salınımında azalma sönme oluşturur. Sönme derecesi öncelikle nöromusküler blokaj derecesine bağlıdır. Sönme, uyarı frekansı uzunluğu ve tetanik uyarının hangi sıklıkta sağlandığına bağlıdır (43) (Şekil 5).

Parsiyel nondepolarizan blokaj sırasında tetanik sinir stimülasyonunu seyirme geriliminde bir post-tetanik artış takip eder [post-tetanik fasilasyon; (PTF)]. Bu olay, tetanik uyarının neden olduğu Ach mobilizasyonu ve sentezindeki artış uyarının

sonlanmasından sonra bir süre daha devam ettiği için oluşur. Post-tetanik fasilitasyon derecesi ve süresi nöromusküler blokajın derecesine bağlıdır; PTF genellikle tetanik uyarının 60 saniyesi içinde kaybolur (43).



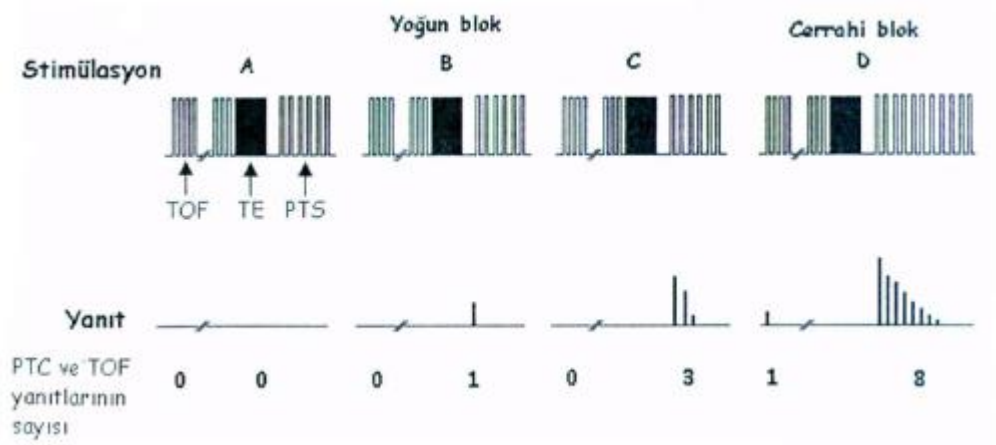
**Şekil 5: 5 sn süreli 50 HZ'lik tetanik sinir stimülasyonu ve alınan kas yanıtlarının paterni.**

#### **2.2.2.4. Post-Tetanik Count Stimülasyon (PTC)**

Yumuşak bir trakeal entübasyonu garanti edecek yeterlilikte bir nondepolarizan nöromusküler bloker ilaç enjeksiyonu periferik kasların yoğun nöromusküler blokajına neden olur. Bu şartlarda TOF veya tek uyarıya bir yanıt oluşmadığı için blokaj derecesini saptamak için bu stimülasyon modelleri kullanılamaz. Tetanik uyarı verip (5 saniye süre ile 50 Hz), bu tetanik uyarının bitiminden 3 saniye sonra verilen 1 Hz'lik tek uyarıya post-tetanik yanıtı gözlemleyerek periferik kasların derin nöromusküler blokajını ölçmek mümkün olabilir (31). Çok derin blokaj sırasında ne tetanik ne de post-tetanik uyarıya yanıt bulunmaz ancak derin nöromusküler blokaj yüzeyelleşince ve TOF uyarısına ilk yanıt oluşmadan önce post-tetanik uyarıya ilk yanıt ortaya çıkar. Blok yüzeyelleştikçe post-tetanik uyarıya daha fazla yanıt oluşur (43, 53).

PTC metodunun esas kullanım alanı nondepolarizan bir nöromusküler bloker ilacın yüksek dozda enjeksiyonu sonrası olabileceği gibi tek uyarıya veya TOF uyarısına yanıt olmayan durumlarda nöromusküler blokaj derecesinin değerlendirilmesidir. Trakeobronşiyel uyarıya yanıtta herhangi bir sıçrama veya

öksürüğün ekarte edildiğinden emin olmak için periferik kasların nöromüsküler blokajının post-tetanik uyarıya hiç yanıt olmayacak kadar derin olması gereklidir (43, 53) (Şekil 6).

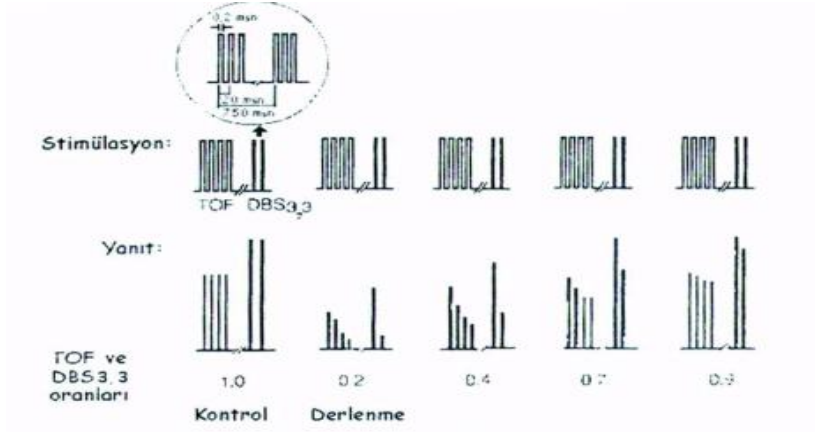


**Şekil 6: Posttetanik sayım uyarımı. 50 Hz'lik 5 sn süren tetanik uyarımından 3 sn sonra başlayan 1 Hz sıklıktaki tekli uyarımlara alınan yanıtların sayısı ve kas gevşekliğinin düzeyi arasındaki ilişki.**

#### 2.2.2.5. Double Burst Stimulasyon (DBS)

750 ms aralıklarla verilen iki kısa süreli 50Hz'lik tetanik stimulasyondan meydana gelir. Patlamadaki her bir uyarı dalgasının süresi 0.2 msn'dir. Her ne kadar her bir patlamadaki uyarı sayısı farklı olabilsede en sık kullanılan her birinde 3 uyarı bulunan 2 tetanik patlamalı DBS'dir (54, 55).

Paralizi olmayan kasta 2 tetanik patlamalı DBS'ye yanıt eşit kuvvette 2 kısa kas kontraksiyonudur. Kısmen paralitik kasta 2. yanıt 1.'den daha zayıftır (sönme). DBS belirli klinik durumlarda düşük miktarlardaki rezidüel blokajın manuel değerlendirilmesine olanak sağlamak amacıyla geliştirilmiştir (54) (Şekil 7).



**Şekil 7: TOF ve çift patlamalı uyarımlı nöromüsküler bloğun farklı dönemlerinde alınan yanıtlar. TOF oranı dördüncü yanıtın yüksekliğinin birinci yanıt oranı.**

### 2.2.3. Sinir Stimülatörü

Uyarı monofazik ve dik açılı dalga formu oluşturulmalıdır ve atımın uzunluğu 0.2-0.3 msn yi aşmamalıdır. 0.5 msn'yi aşan bir atım kası direkt olarak uyarabilir ve tekrarlayan ateşlemeye neden olabilir. Sinir stimülasyonunda belirleyici olan akım olduğu için sabit akımdaki bir uyarı sabit voltajdaki bir uyarıya tercih edilir. Birçok stimülatör sadece 25-50 mA sağlayabilir ve sadece cilt direnci 0  $\Omega$  ile 2.5 k $\Omega$  arasındayken sabit bir akım oluşturabilir. İdeal olarak sinir stimülatörü dahili bir ısıtma sistemine ve seçilen akım sinire verilemediğinde kullanıcıyı uyaran bir akım düzeyi göstergesine sahip olmalıdır. Elektrotların polariteleri gösterilmelidir. TOF 0.1 ve 1 Hz'lik tek uyarı, 50 Hz lik tetanik uyarı ve post-tetanik sayıma olarak sağlayan dahili bir sabit zaman sistemine sahip olmalıdır (43, 48) (Resim 1).





**Resim 1: TOF watch ve monitorizasyonu**

### **2.2.3.1. Stimülâtör Elektrotları**

Elektriksel uyarılar stimülâtörden sinire yüzeysel veya iğne şeklindeki elektrotlar yoluyla iletilir; birinci tip klinik anestezide daha sık kullanılmaktadır. Gerçek iletken alan yaklaşık 7-8 mm çapında küçük bir alan olmalıdır aksi halde altta yatan sinirde oluşan akım yeterli olmayabilir. Elektrotların yerleştirilmesinden önce cilt her zaman alkollü pamukla silinerek temizlenmelidir (43).

### **2.2.3.2. Sinir Stimülasyonu Alanları ve Değişik Kas Yanıtları**

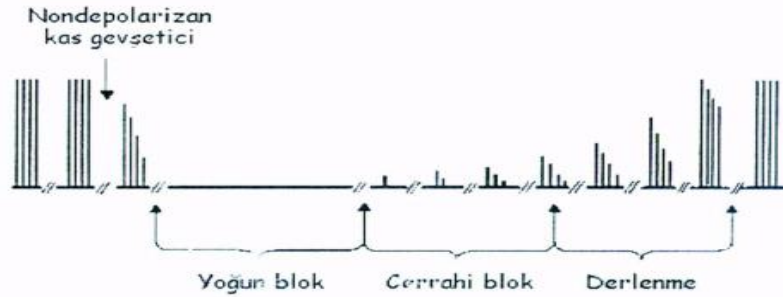
Prensip olarak yüzeysel yerleşimli herhangi bir periferik motor sinir stimüle edilebilir. Klinik anestezide ulnar sinir en popüler alandır; median, posterior tibial, peroneal ve fasiyel sinirlerde bazen kullanılır. Ulnar sinirin uyarılması için elektrotlar bileğin volar yüzüne yerleştirilmelidir. Distal elektrot bileğin proksimal fleksiyon kıvrımının fleksor carpi ulnaris kasının tendonunun radial yüzünü çaprazladığı noktanın yaklaşık 1 cm proksimaline yerleştirilmelidir. Proksimal elektrot tercihen distal elektrotun 2-5 cm proksimaline yerleştirilmelidir. Elektrotların bu yerleşimiyle elektriksel stimülasyon normalde sadece parmak fleksiyonu ile başparmak addüksiyonuna neden olur. Her iki elektrot bileğin volar yüzünde birbirine yakın durumda ise elektrotların polariteleri daha az önemli olur; fakat negatif elektrotun distale yerleştirilmesi normalde en büyük nöromüsküler yanıtı yol açar (56).

Farklı kas gruplarının nöromüsküler bloker ajanlara farklı duyarlılıkları olduğu için bir kastan elde edilen sonuçlar otomatik olarak diğer kaslara uyarlanamaz. Diyafragma, tüm kaslar içinde hem depolarizan hem de nondepolarizan nöromüsküler bloker ilaçlara en dirençliler arasında yer alır (43, 57). Genel olarak aynı derecede blokaj için diyafragma, adductor pollicis kası için gerekenden 1.4-2 kat daha fazla kas gevşetici gerekir. Ayrıca blok başlama süresinin normalde adductor pollicis kasına göre diyafragmada daha kısa olması ve periferik kaslara göre diyafragmanın paraliziden daha çabuk derlenmesi de klinik olarak önemlidir (43).

### 2.2.3.3. Uyarılmış Yanıt Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Sinir stimülasyonu klinik anestezide genellikle TOF sinir stimülasyonu ile eş anlamlıdır (43).

Yumuşak bir trakeal entübasyona yetecek dozda bir nondepolarizan nöromüsküler bloker ilaç enjeksiyonu sonrasında TOF kayıtları nöromüsküler blokajın üç fazını ve seviyesini gösterir derin blokaj, orta derinlikte (cerrahi blokaj) ve derlenme (43) (Şekil 8).



**Şekil 8: Nöromüsküler blokajın 3 fazı**

Endotrakeal entübasyon dozunda nondepolarizan nöromüsküler bloker enjeksiyonundan sonra TOF kayıtları üç nöromüsküler blok düzeyini ya da dönemini gösterir; yoğun blok (yanıtsızlık dönemi), orta derece blok (cerrahi blok) ve derlenme.

Derin nöromüsküler blokaj; bir nondepolarizan kas gevşeticinin entübasyon dozunun enjeksiyonundan 3-6 dakika sonra ortaya çıkar. TOF uyarısına veya tek uyarıya

hiç yanıt oluşmadığı için bu faza yanıtız dönemde denilir. Bu sürenin uzunluğu kas gevşeticinin etki süresine, verilen doza bağı olarak değışkenlik gösterir (43).

Orta derinlikte nöromüsküler blokaj; TOF uyarısına ilk yanıtın ortaya çıkmasıyla başlar. Bu faz TOF stimülasyonundaki dört yanıtın kademeli olarak geri dönüşüyle karakterizedir. Nöromüsküler blokaj derinliği ile TOF stimülasyonuna yanıtın sayısı arasında iyi bir korelasyon mevcuttur. Sadece bir yanıt alınabildiğinde nöromüsküler blokaj derinliği %90-%95 arasındadır. Dördüncü yanıt ortaya çıktığında nöromüsküler blokaj genellikle % 60-%85 arasındadır (58).

Nöromüsküler blok derinken geri döndürücü ajan verilmemelidir. Çünkü uygulanan antagonist dozundan bağımsız olarak yapılan geri döndürme genellikle yetersiz olacaktır. Kas gevşeticilerin yüksek doz uygulanması sonrası eğer TOF'ta sadece bir yanıt mevcutsa bloğun klinik olarak normal aktiviteye geri dönüşü her zaman mümkün olmamaktadır. Genel olarak en azından iki, tercihen üç veya dört yanıt gözlenmeden antagonizmaya başlanmamalıdır (43).

TOF'ta dördüncü yanıtın geri dönüşü derlenme fazını haber verir. TOF oranı 0.4 veya altındaysa hasta genellikle başını veya kolunu kaldıramaz. Tidal volüm normal olabilir fakat vital kapasite ve inspiratuar kuvvet azalmış olacaktır. Oran 0.6 olduğunda çoğu hasta 3 sn. boyunca başını kaldırabilir, gözlerini genişçe açabilir ve dilini çıkarabilir fakat vital kapasite ve inspiratuar kuvvet hala düşüktür. TOF oranı 0.7-0.75 olduğunda hasta normal olarak yeterli bir şekilde öksürebilir ve başını en azından 5 sn boyunca kaldırabilir, el sıkma kuvveti düşük olabilir (59).

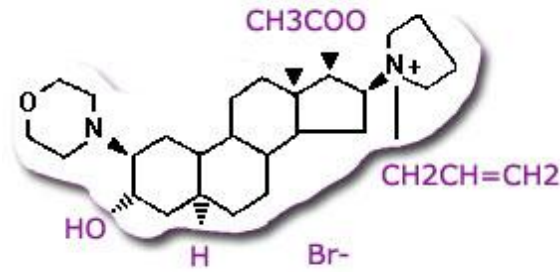
Klinik anestezide 0.7-0.75'lik veya 0.50'lik bir TOF oranının yeterli nöromüsküler fonksiyon derlenmesini yansıttığı düşünülür (1). Fakat çalışmalarda klinik olarak önemli rezidüel nöromüsküler blokajı ekarte etmek için, ister mekanik olarak isterse EMG ile ölçülmüş olsun TOF oranının 0.80'i hatta 0.90'ı aşması gerektiği gösterilmiştir (41, 42).

### **2.3. Rokuronyum Bromür (Org 9426, Esmeron)**

Rokuronyum; vekuronyumun monoquartaner steroid içeren analogu olup daha hızlı etki başlangıcı elde etmeye yönelik çalışmalar sonucunda bulunmuştur. Etkinliği vekuronyumun 1/7-1/8 kadardır (22, 25, 33) (Şekil 9).

Anestezi indüksiyonunda priming, timing ve prekürarizasyon gibi tekniklerle uygulanabilir (60).

Rokuronyum diğer steroidal yapılı kas gevşeticilerden daha az etkindir (etki gücünün, etkinin başlama hızı ile ters orantılı olduğu görünmektedir). Entübasyon için iv 0.45-0.6 mg/kg, etkinin devamı için 0.15 mg/kg bolus dozu gerekir. 0.6 mg/kg dozu bebeklerde 49 sn, çocuklarda 80 sn'de adduktor pollicis kasında tam paralizi sağlar. Bebeklerde etki hızı bir üstünlük ise de etkisinin çocuklardan daha fazla sürdüğü hatırlanmalıdır. 1 mg/kg rokuronyum ile 0.6 mg/kg'a göre daha hızlı entübasyon koşulları sağlanır. Çünkü laringeal blok düşük dozlarda inkomplettir (22, 25, 33).



**Şekil 9: Rokuronyumun kimyasal yapısı**

0.6 mg/kg'lık dozundan sonra T<sub>4</sub> oranının %75 düzelmesi ortalama 82 dk almaktadır. Damar bulmanın güç olduğu ve derin anestezinin istenmediği durumlarda deltoid içine bebeklerde 1 mg/kg, çocuklarda 1.5 mg/kg dozda enjeksiyonu ile 2.5-3 dk içinde yeterli entübasyon koşullarını sağlar. Ancak bu uygulama ile etkisinin 1 saatten fazla süreceği hatırlanmalıdır (23).

Rokuronyum metabolize olmaz. Eliminasyon primer olarak karaciğer ve daha sonra böbrek yoluyla olur. Etki süresi böbrek hastalıklarında önemli derecede etkilenmez. 0.6 mg/kg rokuronyum uygulanmasında % 12-22 oranında idrarla, 1 mg/kg uygulanmasında % 31 oranında idrarla ilk 12 saatte atılmaktadır. Atılımın büyük kısmı ilk 2 saatte gerçekleşmektedir. 48 saat sonra uygulanan dozun %26'sı idrarla, %7'si safrayla atılır. Sonuçta rokuronyumun % 31' i feçesle, % 27'si idrarla 4-8 günde atılır (35).

Rokuronyum acil hızlı entübasyon gereken, malign hipertermi hikayesi, Sch alerjisi, hiperkalemi, kas distrofisi, subakut spinal kord hasarı, denervasyon sendromu, 48 saat önce gelişen ciddi yanık gibi Sch kullanımının kontrendike olduğu durumlarda seçilecek en uygun nondepolarizan kas gevşeticidir. Rokuronyumun hızlı entübasyonu için 1 mg/kg uygulanması 45 sn. içinde paralizi sağlar. Orta etkilidir ve vagolitik etkisi vekuronyumdan biraz fazladır. Kalp hızını % 10-20 artırır. Rokuronyum ile disritmi gelişmediği gibi yapılan çalışmalarda 3.derecede AV bloklı hastalarda rokuronyum uygulaması ile ciddi hemodinamik değişikliklerin olmadığı gösterilmiştir (22).

#### **2.4. Nöromüsküler Bloğun Antagonize Edilmesi**

İdeal bir nöromüsküler bloker antagonisti hızlı derlenme sağlamalıdır. Nöromüsküler bloker uygulandıktan sonraki herhangi bir zamanda, her seviyedeki bloğu (yüzeysel ya da derin) tamamen ortadan kaldıracabilmelidir.

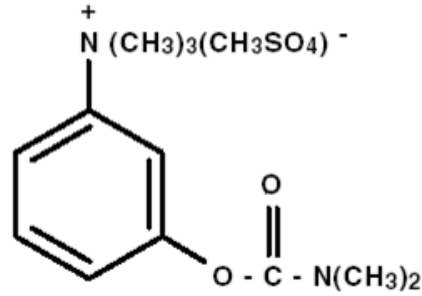
Depolarizan kas blokerlerinin etkisini kaldırmak için klinik uygulamada yararlı bir antagonist yoktur. Konsantrasyon insan plazma kolinesterazı ya da taze kan verilerek Sch'in yıkımı hızlandırılabilir. Nondepolarizan kas blokerlerinin etkisini ortadan kaldırmak için ise sıklıkla asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Nondepolarizan bloğun bu ilaçlarla geri çevrilmesi, kolinerjik reseptörlerde kas gevşeticilerle yarışacak kadar Ach konsantrasyonunun oluşmasına bağlıdır (22, 25, 33).

Asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri yüksek dozda, paradoksal olarak nondepolarizan bloğu potansiyalize ederler, Sch'e bağlı depolarizan bloğu da uzatırlar. Nedeni hem Ach arttırmaları hem de plazmakolinesterazını bloke etmeleridir. Asetilkolinesteraz enziminin anyonik bölgesini tutan ajanlar (fizostigmin, edrofonyum, neostigmin, pridostigmin) geriye dönebilen (reversible), esterik bölgesini tutanlar (organofosfatlar, ekotiyofat, izotiyofat) geriye dönüşü olmayan (irreversible) blok yaparlar (22, 25). Enzime reversible şekilde bağlanan ajanlar nöromüsküler blokaj tedavisinde kullanılmaktadırlar.

### 2.4.1. Neostigmin

Nöromüsküler bloğun geri döndürülmesinde en sık kullanılan ajanlar asetilkolinesteraz inhibitörleridir. Bu ilaçlar birbirinden farklı mekanizmalar ile enzimi inhibe ederler (61). Neostigmin ve pridostigminin molekülündeki pozitif yüklü nitrojen ile enzimin negatif yüklü katalitik bölgesi arasındaki elektrostatik etkileşim sonucu enzim inhibe olur. Antikolinesteraz inhibitörlerinin muskarinik yan etkileri; bulantı, kusma, bradikardi, bronkokonstriksiyon, miyoziz, QT uzaması ve bağırsak motilitesinin artışı şeklindedir (61).

Neostigmin bu grubun en sık kullanılan üyesi olup; iki kısımdan oluşur. Karbamat kısmı ve kuarterner amonyum grubundan oluşur. Karbamat kısmı asetilkolinesteraza kovalent bağlanmayı sağlar. Kuarterner amonyum grubu ise molekülün yağda çözülmesini engeller ve bu nedenle de ilaç kan-beyin bariyerine geçemez (22).



**Şekil 10: Neostigmin'in kimyasal yapısı**

Kürar antagonisti olarak uygulanımı ilk kez 1942'de Oppani (23) tarafından önerilen neostigmin bu amaçla en yaygın olarak uygulanan antikolinesterazdır. Neostigminin (0.04 mg/kg) etkisi genellikle 5-10 dakikada görülmeye başlar. Klinik uygulamada klinisyenlerin çoğu, hafif-orta bloğun geri çevrilmesinde 0.04 mg/kg'lık bir dozu, derin paralizide ise 0.08 mg/kg'lık bir dozu kullanmayı tercih ederler. Pediyatrik ve yaşlı hastaların ajanın etkisine daha duyarlı oldukları kabul edilir. Bu yaş gruplarında etkinin başlaması da daha hızlıdır. Ajan uygulanmadan önce veya eş zamanlı olarak bir antikolinergik ajanın uygulanması ile muskarinik yan etkiler azaltılabilir (22).

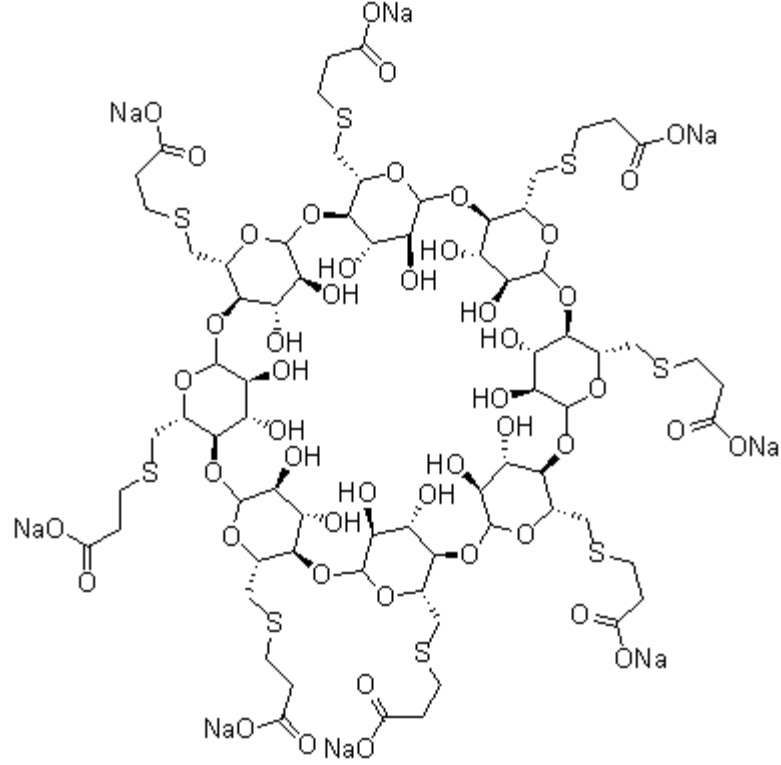
## 2.5. Atropin

Tropik asit (aromatik asit) ve tropin (organik baz) içeren tersiyer bir amindir. Doğal olarak oluşan levorotator formu aktiftir ama ticari formu rasemiktir. Ciddi bradikardinin tedavisinde, kardiyak vagal sınırları tam olarak bloke etmek için 2 mg kadar yüksek intravenöz dozlar gerekebilir. Nondepolarizan bloğun geri çevrilmesi sırasında kolinesteraz inhibitörlerinin yan etkilerinin azaltılması için 1 mg neostigmin başına 0.4 mg atropin kullanılır (22).

## 2.6. Sugammadeks Sodyum (Org 25969)

Siklodekstrinler Villiers tarafından 1891 yılında açıklanan ilk döngüsel karbonhidratlardır. Bu bileşiklerin en yaygınları alfa, beta, gama siklodekstrinlerdir ve sırasıyla 6, 7, 8 glikoz monomerinden oluşurlar. Siklodekstrinlerin suda çözünürlükleri iyidir. Bu özelliklerinden dolayı ilaç, gıda, kozmetik sektöründe kullanılmaktadırlar. Steroid kas gevşeticileri kapsülleyen siklodekstrinleri kullanmak fikri Anton Bom tarafından düşünülmüş ve bu amaçla piyasaya sürülmüştür (62).

Sugammadeks, kimyasal olarak g-siklodekstrinden modifiye edilmiştir. Diğer siklodekstrinler, ORG-25969 kadar etkili bulunmamıştır (39, 40). Siklodekstrinler, lipofilik bir çekirdeğe sahip suda çözünen siklik oligosakkaritlerdir. Bu yapısı nöromusküler ajanın steroid yapıdaki kısmının tercihen lipofilik çekirdeğe girmesine izin verir ama çıkışını engeller (38, 41) (Şekil 11).



**Şekil 11: Sugammadeks kimyasal yapısı**

Sugammadeks, rokuronyuma bağlı gelişen nöromüsküler bloğu ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilmiştir. Vekuronyuma bağlı gelişen nöromüsküler bloğu ortadan kaldırmak için de uygulanmıştır. Rokuronyuma 1:1 oranında bağlanır. Vekuronyuma affinitesi rokuronyumdan zayıftır. Pankuronyuma affinitesi ise çok düşüktür (38, 42). Sugammadeks, benzilizokinolinium ile indüklenen nöromüsküler blokaja karşı etkin değildir (63).

Rokuronyum indüklü nöromüsküler blok sırasında, sugammadeks verilmesi plazmadan serbest rokuronyum moleküllerinin hızlı bir şekilde ayrılmasına yol açar. Kalan rokuronyum moleküllerinin nöromüsküler kavşaktan plazmaya hareket etmeleri ile konsantrasyon gradiyenti oluşturur. Böylece rokuronyumun etkinliği nöromüsküler kavşaktan plazmaya rokuronyumun difüzyonu ile hızlı bir şekilde sonlandırılır (64).

Genel anestezi altında kullanılan orta ve kısa etkili kas gevşeticilerin operasyon sonunda etkilerinin devam ettiğine dair yapılan araştırmalarda bu oranın % 20-41 olduğu görülmüştür. Postoperatif rezidüel kurarizasyon denilen bu durumda kas gücünün yetersiz dönmesi nedeniyle apne, atelektazi ve hipoksi görülmüştür.



Rezidüel kürarizasyondan dolayı orta ve kısa etkili kas gevşeticilerinin kullanılmasına bağlı oluşan nöromüsküler bloğun nöromüsküler sinir stimülatörü ile takip edilmesi gerekir (36-38, 65). Sugammadeks rezidüel kürarizasyon sayısının azaltılmasını sağlayacak ve hasta güvenliğini arttıracak bir ajandır (66).

Teorik olarak iki tip ilaç etkileşimi sugammadeksle oluşabilir. Çıkarma etkileşimi; nöromüsküler bloker ajanı çıkararak başka bir ilaç sugammadekse bağlanabilir. Bu durum bloğun potansiyel rekürensi ile sonuçlanabilir. Kapsama etkileşimi; sugammadeks plazma konsantrasyonunu azaltmak için başka ilaca bağlanabilir, bu ilacın etkinliğinde azalma ile sonuçlanabilir. Flufloksasilin ve fusidic asit çıkarım etkileşimi yapabilmektedirler. Kapsama potansiyeli olan ilaçlar ise oral kontroseptiflerdir (32).

Siklodekstrinler suda eriyen düşük molekül ağırlıklı şekerlerdir. Yüksek dozlarda geçici hipotansiyon dışında kardiyovasküler yan etki görülmez. Kolinerjik transmisyona direkt etkileri yoktur, antimuskarinik ilaç gerektirmezler (67).

### **2.6.1. Sugammadeks Sodyum'un Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri**

Sugammadeksin metabolize edildiğine dair hiçbir kanıt yoktur, primer olarak renal yoldan değişmeden atılır. Tek doz uygulamada derlenme eliminasyonla değil redistribisyonla olduğundan böbrek yetmezliğinde ilacın etkisi değişmez. Ancak kompleksin atılımı belirsizdir (68, 69).

#### **2.6.1.1. Sugammadeks'in Dağılımı**

Sugammadeks'in kararlı durum konsantrasyonu sağlandıktan sonra dağılım hacmi yaklaşık olarak 11-14 lt arasındadır. Ne sugammadeks ne de sugammadeks-rokuronyum kompleksi plazma proteinlerine ve eritrositlere bağlanmaz. Farmakokinetik olarak 1-16 mg/kg doz aralığında nöromüsküler blok yoğunluğuna bağlı olarak geri dönüş gerçekleşmektedir. Yüzeysel blokta 2, derin blokta 4 mg/kg önerilmektedir. Acil entübasyonda Sch yerine 1-1.2 mg/kg rokuronyum

uygulanmasını takiben 16 mg/kg sugammadeks 3 dakika içinde nöromusküler bloktan geri dönüşü gerçekleştirmektedir (67).

#### **2.6.1.2. Sugammadeks'in Metabolizması**

Erişkin hastalarda sugammadeks'in yarılanma yarı ömrü 1.8 saat ve glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık 88 ml/dk'dır. Sugammadeks uygulandıktan 24 saat sonra uygulanan dozun %90'ından fazlası vücuttan atılır. Bu atılımın %96'sı böbreklerle atılırken % 0.02'si feçesle atılır (68, 69).

Sugammadeks kullanımının kontrendike olduğu bir durum tanımlanmamıştır. Faz II çalışmalarında böbrek yetmezliği olan hastalarda bile güvenle kullanılmıştır. Ancak hipersensivite reaksiyonlarına sebep olabileceğine dair faz II ve hayvan deneyi çalışmaları bulunmaktadır (68).

Ağızda hoş olmayan bir tat, öksürük gibi yan etkilerinin yanı sıra yüksek doz sugammadeks uygulanmış bir olguda alerjik reaksiyon ve taşikardi gözlenmiş, EKG'de QT uzaması sadece bir olguda gözlenmiştir (65).

Perioperatif nöromusküler iletimin takip edilmesiyle uygun dozda sugammadeks verilmesi ile blok geri döndürülmektedir (67).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (15/03/2013, Toplantı karar no: 2013/11) ve hasta onamları alınarak, 2014 yılında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, prospektif ve randomize olarak gerçekleştirildi.

Araştırmaya; ASA (American Society of Anesthesiologists) I ve II, 18-65 yaş arası, genel anestezi uygulanacak 50 erkek 50 kadın topla 100 olgu dahil edildi. Hastaların bilgilendirilmiş onamları alındı. Olgular cinsiyetine göre erkek (grup E) ve kadın (grup K) olarak ayrıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ)  $>30 \text{ kg/m}^2$ , yumurta ve çalışma ilaçlarına alerjisi olan, nöromusküler monitorizasyon uygulanacak el ile ilgili nörolojik bozukluk ve geçirilmiş travma öyküsü olan, nöromusküler blokajı etkileyen ilaç kullanımı (antikonvülzan, aminoglikozit veya polipeptit antibiyotik vs) olanlar, gebelik-emzirme durumunda olanlar, renal, hepatik veya metabolik yetmezliği olanlar, mallampati skoru III ve üstü veya zor entübasyon olasılığı düşünülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma sırasında hastaların demografik verileri [(yaş,boy, kilo, VKİ, genel vücut ağırlığı (GVA), ideal vücut ağırlığı (İVA)] ve ASA sınıflaması) kaydedildi. Çalışmada VKİ:  $\text{kilo(kg)/[boy(m)]}^2$  formülü ile hesaplanırken İVA:  $22 \times [\text{boy(m)}]^2$  formülü ile hesaplandı.

Her iki gruba da operasyondan 30 dk önce premedikasyon amacıyla iv 0.03 mg/kg midazolam (Dormicum®, Roche, 5 mg/ml, Fonteney-sous-Bois, Fransa) uygulandı. Operasyon odasına alınan hastalara rutin hemodinamik monitorizasyon ve TOF monitorizasyonu uygulandı. Operasyon boyunca hastaların sistolik ve diastolik kan basınç takipleri (STA, DTA), kalp atım hızları (KAH), periferik oksijen saturasyonları (SpO<sub>2</sub>), addüktör kas ısısı ve nasal ısısı monitorize edildi. Nöromusküler ileti monitorizasyonu için TOF-WATCH® SX (Organon Teknika B V Netherland) cihazı kullanıldı. Deri alkollü pamuk ile temizlenip kurulandıktan sonra el bileğinin volar tarafında ulnar arter komşuluğunda distal elektrot (Neotrode® Neonatal ECG Electrode, USA) el bileği ekleminden 1 cm yukarıya ulnar sinir üzerine yerleştirildi. Proksimal elektrot distal elektrotun 2-3 cm proksimalinde olacak şekilde cilde yerleştirildi. Akselerasyon transdüseri başparmağa monte edildi ve başparmak serbest kalacak şekilde flaster ile operasyon masasına tespit edildi. Isı

probu elin tenar bölgesine flaster ile tespit edildi ve hastaların üzeri örtülerek tenar bölge cilt sıcaklığının 32 °C'nin altına düşmemesine dikkat edildi

Operasyon odasının ısısı 21-23 °C olarak ayarlandı. Damar yolu açılarak sıvı replasmanına başlandı (ringer laktat, 10 ml/kg/saat). Hastalara verilecek tüm sıvıların oda ısısında olması sağlandı. Tüm hastalara %100 oksijen ile preoksijenizasyon uygulandı. İndüksiyonda propofol 2 mg/kg (Propofol® 1 % Fresenius Kabi) fentanil 1 mcg/kg (Fentanyl citrate® 2ml/100 mcg) ve 1 mg/kg lidokain (Aritmal % 2 Osel İlaç Türkiye) iv uygulandı. Kirpik refleksi kaybolunca periferik sinir stimülatörü ile kalibrasyon yapıldı. Sonrasında 1 dk beklenilip 3 adet kontrol single twitch (0.1 Hz) değeri alındı. Ardından 3 adet kontrol TOF değeri (train of four) alındı. Daha sonra rokuronyum (Esmeron® 50 mg/5ml N.V. Organon, Oss, Hollanda) 0.6 mg/kg uygulandı. Rokuronyum uygulamasından TOF değerinin sıfır (TOF<sub>0</sub>) olmasına kadar geçen süre kaydedildi. TOF değeri sıfır olunca (TOF<sub>0</sub>) hastalar entübe edildi. Tüm hastaların anestezi idamesi %50:50 O<sub>2</sub>:N<sub>2</sub>O ve %6 desfluran ile sağlandı. Cerrahi esnasında TOF oranı %25 olduğunda entübasyon dozunun ¼'ü oranında rokuronyum ilave uygulandı ve TOF<sub>25</sub> olarak kaydedildi. Tüm hastalarda tekrarlanan rokuronyum sayısı (TRs) ve toplam rokuronyum miktarı (TRmg) kayıt altına alındı. Cerrahi işlemin bitiminde hastaların TOF değerleri TOF<sub>SON</sub> olarak kaydedildi. Cerrahi insizyonun başlamasından operasyon sonunda son sütür atılmasına kadar geçen süre cerrahi süre olarak kaydedildi. Cerrahi işlem bitiminde TOF değeri %25'e ulaşmamışsa TOF değerinin %25 olması beklendi. Cerrahi bitiminden sonra; TOF değeri %25 olduğunda hastalara non depolarizan bloğu geri döndürmek için sugammadeks 2 mg/kg iv. uygulandı. Sugammedeks uygulanmasından sonra TOF oranının %25'den %90'a ulaşma süresi (TOF<sub>25-90</sub>) kaydedildi. TOF değerinin %90'a ulaşması sonrasında desfluran uygulaması sonlandırıldı. Anestezi indüksiyonu ile hastaların TOF oranının %90'a ulaşması arasındaki süre anestezi süresi olarak adlandırıldı ve kaydedildi. Hastalarda solunum frekansının >8/dk, EtCO<sub>2</sub> değerinin <50 mmHg, SpO<sub>2</sub> değerinin >%90 olması ve yeterli tidal volüm oluşması halinde ekstübasyon uygulandı. Hastaların TOF<sub>90</sub>'a ulaşmasından, ekstübe edilmesine kadar geçen süre ekstübasyon süresi olarak adlandırıldı. Ekstübasyondan sonra genel durumu stabilleşen hastalar postoperatif bakım ünitesine (PABÜ) alındı. PABÜ' de postoperatif rezidüel kürarizasyon (PORK) takibi amacıyla her 3 dakikada bir,

toplam 30 dakika boyunca hastalara baş kaldırma ve dil çıkarma testleri uygulandı ve kaydedildi. Hastaların PABÜ'ye alındıktan Aldrete skorlarının  $\geq 9$  olmasına kadar geçen süre derlenme süresi olarak adlandırıldı ve kaydedildi. PABÜ'de en az 30 dk takip edilen, PORK gözlenmeyen ve Aldrete skorları  $\geq 9$  hastalar servise nakil edildi.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Veri setinde yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile, sürekli değer alan ölçüm değişkenleri ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verildi. Sürekli değer alan ölçüm değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin 2 grup karşılaştırmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 3 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. İlgili değişkenlerin farklı zamanlardaki ölçümleri arasındaki farklılık normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Wilcoxon testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. Ölçüm değişkenleri arasındaki ilişkiye korelasyon analizi ile bakıldı. Çalışmanın tüm istatistiksel analizlerinde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Gruplara ait demografik veriler Tablo 2’de görülmektedir. Gruplar arasında, **yaş**, **GVA**, **BMI** ve **ASA** sınıflaması açısından farklılık yoktu ( $p>0.05$ ), ancak **boy** ve **İVA** açısından istatistiksel olarak fark gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2: Grupların Demografik Verileri ve ASA Risk Grupları**

	<b>Grup E</b> <b>(n=50)</b>	<b>Grup K</b> <b>(n=50)</b>	<b>p</b>
Yaş (yıl)	35.26±13.5	38.10±11.3	0.195
Boy (cm)	172.98±0.649	162.24±6.196	<b>0.001</b>
GVA (kg)	69.36±14.21	74.52±13.118	0.062
İVA (kg)	65.90±4.9	58.00±4.4	<b>0.001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.84±3.7	26.32±4.3	0.094
ASA I/II	19/31	25/25	0.227

Gruplar arasında **cerrahi süre** ve **anestezi süreleri** açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). (Tablo 3).

**Tablo 3: Grupların Cerrahi ve Anestezi Süreleri**

	<b>Grup E</b> <b>(n=50)</b>	<b>Grup K</b> <b>(n=50)</b>	<b>p</b>
Cerrahi süre (dk)	53.27±25	47.73±30.9	0.338
Anestezi süresi (dk)	61.25 ±15	54.60±17.9	0.250

Grupların **TOF<sub>0</sub>**, **TOF<sub>25</sub>**, **TOF<sub>SON</sub>** süreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 4).

**Tablo 4: Grupların TOF süreleri**

	<b>Grup E</b> <b>(n=50)</b>	<b>Grup K</b> <b>(n=50)</b>	<b>p</b>
TOF <sub>0</sub> (sn)	132.02 ± 27.158	125.80±23.442	0.196
TOF <sub>25</sub> (dk)	50.66 ± 9.621	54.12 ± 11.0	0.623
TOF <sub>SON</sub>	18.34 ± 6.49	20.62 ± 7.13	0.853

TOF<sub>0</sub>: train of four oranının 0 olma süresi, TOF<sub>25</sub>: train of four oranının % 25 olma süresi, TOF<sub>SON</sub>: cerrahi işlem sonu train of four % oranı

Gruplar arasında **TOF<sub>25-90</sub>, Ekstübasyon Süresi ve Derlenme Süresi** açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 5).

**Tablo 5: Grupların TOF<sub>25-90</sub>, Ekstübasyon ve Derlenme süreleri**

	<b>Grup E</b> <b>(n=50)</b>	<b>Grup K</b> <b>(n=50)</b>	<b>p</b>
TOF <sub>25-90</sub> (sn)	123.84± 38.03	122.06±30.461	0.519
Ekstübasyon Süresi (sn)	189.68± 41.37	206.50± 45.99	0.316
Derlenme Süresi (dk)	8.26±14	8.48±14.23	0.328

TOF<sub>25-90</sub>: TOF oranının % 25'den % 90'a ulaşma süresi

Çalışma grupları **roküronyum tekrarlanma sayısı (TRs) ve tüketilen toplam roküronyum miktarı (TRmg)** açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

**Tablo 6: Grupların Roküronyum Tüketim Miktarları (mg)**

	<b>Grup E</b> <b>(n=50)</b>	<b>Grup K</b> <b>(n=50)</b>	<b>p</b>
TR <sub>s</sub>	1.34 ± 0.62	1.28±0.60	0.517
TRmg (mg)	54.62± 10.842	58.10±9.972	0.615

TRs: Roküronyum tekrar uygulama sayısı, TRmg: Toplam Roküronyum miktarı

Hastalar PORK insidansı açısından değerlendirildiğinde (30 dk boyunca her 3 dk'da bir dil çıkarma ve başını kaldırma); bütün hastaların her değerlendirme döneminde verilen komutları yerine getirdiği gözlemlendi. Hiçbir hastada PORK gözlenmedi.

Gruplar arasında sistolik kan basıncı değerleri açısından farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7: Grupların Sistolik Kan Basıncı Değerleri (mmHg)**

	<b>Grup E</b> <b>(n=50)</b>	<b>Grup K</b> <b>(n=50)</b>	<b>p</b>
<b>ES 1.dk</b>	115.88	117.96	0.509
<b>ES 5.dk</b>	113.12	114.64	0.774
<b>ES 10.dk</b>	114.26	115.32	0.960
<b>ES 15.dk</b>	109.74	114.10	0.446
<b>ES 20.dk</b>	112.02	112.36	0.050
<b>ES 25.dk</b>	111.70	114.02	0.098

ES: Ekstübasyon sonu

Gruplar arasında diastolik kan basıncı değerleri açısından farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8: Grupların Diastolik Kan Basıncı Değerleri (mmHg)**

	<b>Grup E</b> <b>(n=50)</b>	<b>Grup K</b> <b>(n=50)</b>	<b>p</b>
<b>ES 1.dk</b>	72.62	74.40	0.079
<b>ES 5.dk</b>	69.94	73.14	0.614
<b>ES 10.dk</b>	69.40	74.06	0.834
<b>ES 15.dk</b>	73.34	74.06	0.134
<b>ES 20.dk</b>	69.24	72.06	0.061
<b>ES 25.dk</b>	70.14	72.54	0.756

ES: Ekstübasyon sonu



Gruplar arasında Kalp Atım Hızı değerleri açısından farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9: Grupların Kalp Atım Hızı Değerleri**

	<b>Grup E</b> <b>(n=50)</b>	<b>Grup K</b> <b>(n=50)</b>	<b>p</b>
<b>ES 1.dk</b>	72.02	81.94	0.456
<b>ES 5.dk</b>	72.52	79.70	0.100
<b>ES 10.dk</b>	71.02	79.26	0.120
<b>ES 15.dk</b>	71.36	78.88	0.256
<b>ES 20.dk</b>	69.66	77.96	0.892
<b>ES 25.dk</b>	69.30	78.04	0.219

ES: Ekstübasyon sonu

## 5. TARTIŞMA

Sugammadeks ile non depolarizan bloğun geri döndürülmesinde cinsiyetin etkisini araştırdığımız çalışmamızda cinsiyet farkının  $TOF_{25-90}$  , ekstübasyon ve derlenme sürelerini değiştirmediği bulunmuştur. Bu nedenle cinsiyetin sugammadeks ile non depolarizan bloğun geri döndürülmesinde etkisinin olmadığı kanısına varılmıştır.

Farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerden dolayı anestezik ajanların kadınlarda ve erkeklerde farklı etki sürelerine sahip olabileceği bilinmektedir (16, 70, 71). Bu farklılık farmakodinamik olarak vücut yağ ve su kompozisyonundaki değişiklikten kaynaklanabileceği gibi metabolizma farklılıklarından da kaynaklanabilmektedir (70).

Kadınlarda erkeklerin vücut kompozisyonları karşılaştırıldığında, kadınlar daha fazla yağ ve daha az su yüzdesine sahiptir (71). Opioidler ve benzodiazepinler gibi lipofilik ilaçların, vücut ağırlığının kilogram başına dağılım hacimleri karşılaştırıldığında kadınların erkeklere oranla daha yüksek dağılım hacmine sahip olduğu görülmektedir. Aksine, kas gevşetici ajanlar gibi hidrofilik ilaçlar için kadınların kilogram başına dağılım hacimleri erkeklere göre daha düşüktür. Bu nedenle vücut ağırlığının kilogram başına düşen ilaç dozu aynı ayarlandığında lipofilik ilaçların kadınlarda başlangıç plazma konsantrasyonunun düşük olurken hidrofilik ilaçların başlangıç plazma konsantrasyonunun yüksek olacağı bildirilmiştir (72).

İlaçların metabolizmasını sağlayan en önemli enzim sistemi sitokrom P-450 (CYP-450) sistemidir (73). CYP-450 sisteminde CYP3A, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 gibi izoenzimler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu izoenzimlerin erkeklerle kadınlar arasında farklı miktarlarda bulunabileceğini gösterilmiştir. (74-77). Meibohm ve ark. (78) bu durumun erkeklerle kadınlar arasında farklı farmakokinetik etkilere yol açabileceğini bildirmiştir.

Literatür taramasında cinsiyetin anestezik ajanları üzerine etkilerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Hoymork ve ark. (79) alt ekstremite operasyonu geçirecek 30 erkek 30 kadın toplam 60 hastaya BIS değeri 40-60 arasında olacak şekilde propofol infüzyonu uygulamış, cinsiyetin propofol üzerine etkinliğini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonrasında tüketilen toplam propofol miktarı her iki cinsiyette de aynı bulunmasına rağmen kadınlarda operasyon sonu plazma propofol

miktarının daha hızla azaldığı, erkeklere oranla kadınların daha erken uyandığını bildirmişlerdir.

Apfelbaum ve ark. (71) propofol ile genel anestezi uygulanmış 25.981 hastayı kapsayan Food and Drug Administration (FDA) Faz IV çalışmasında hastaların %6.8'inin (1016) daha geç uyandığını ve bu hastaların büyük kısmının erkek olduğunu belirtmiştir. Aynı çalışmada 2981 kadın hastanın erkeklerden çok daha erken uyandığı ve derlendiği belirtilmiştir.

Benzer şekilde Pleym ve ark. (16) yaptıkları meta-analizde kadınların propofole karşı %30-40 daha az duyarlı olduğunu, bu durumun yüksek yağ oranı nedeniyle kadınlarda propofol'ün dağılım hacminin artmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Cinsiyetin genel anestezide kullanılan opioidler üzerine etkisini gösteren çalışmalarda, morfin, ketobemidon, fentanil, alfentanil gibi  $\mu$  ( $OP_3$ ) reseptör agonistleri ile pentazosin, nalbufin ve butorfanol gibi  $\kappa$  ( $OP_2$ ) reseptör agonistlerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır (72, 80). Gourlay ve ark. (81) cinsiyetin'in fentanil üzerinde etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada; erkeklerin yaklaşık %25 oranında daha yüksek doz fentanile ihtiyaç duyduğunu, bu durumun erkeklerdeki ilaç atılım hızı yüksekliği gibi farmakokinetik farklılıklardan kaynaklanmış olabileceğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Pleym ve ark. (16) aynı ağrı skorunu elde etmek için erkeklerin %30-40 daha fazla morfin ihtiyacı olduğunu bildirmiştir.

Buchanan ve ark. (82) ise yaptıkları bir çalışmada aynı anestezi protokolü ile genel anestezi uygulanan kadınların erkeklerden daha erken uyandığını ancak kadınların derlenme odasında daha fazla ağrı duyduğunu ve daha uzun süre kaldığını bildirmiştir. Whitley ve ark. (83) bu durumun kadınların farmakodinamik farklılıklarından kaynaklanabildiğini belirtmiştir. Östrojen hormonu erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda aşırı miktarda bulunmaktadır. Bu hormon ağrı yollarını etkileyerek ağrı algılanmasını değiştirir. Bu durum kadınların opioid ajanlara daha hassas olmasını sağlar.

Cinsiyetin inhalasyon ajanlarının üzerine etkinliğini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Greif ve ark. (84) 20 gönüllü üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastalara hareketsiz kalana kadar desfluran inhalasyonu uygulamışlar, ardından kulak akupunktur noktalarına transkutanöz elektrik stimülasyonu uygulanarak hastaların

verdikleri tepkileri değerlendirmişlerdir. Çalışma sonrasında erkeklerin hareketsiz kalması için kadınlardan %20 daha fazla desfluran ihtiyacı gösterdiğini ancak ağrılı uyaran sonrasında kadınlarla erkekler arasında desfluran tüketimleri açısından istatistiksel olarak fark olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmaların sınırlı sayıda olması, istatistiksel olarak güçlü olmaması ve az denek sayısı ile yapılmış olmasından dolayı cinsiyetin inhalasyon ajanları üzerindeki etkinliği tam olarak aydınlatılamamıştır.

Cinsiyetin atrakuryum, vekuronyum ve rokuronyum gibi kas gevşetici ajanların üzerine etkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda kas gevşetici ajanların hidrofilik yapıda olmasından dolayı kadınlarda daha fazla etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur (16-20, 85-88).

Kadınlar aminosteroid yapıdaki kas gevşeticilerin etkilerine erkeklere göre %20-30 oranında daha yüksek duyarlılık göstermektedir (89). Kadınlarda maksimum kas gevşeme oranına ( $TOF_0$ ) ulaşma süresinin daha kısa olması, nöromusküler blok etkisinin azalmaya başladığının göstergesi olan  $TOF_{25}$ 'e ulaşma süresi ve kas gücünün tam olarak geri dönüşünü gösteren  $TOF_{90}$ 'a ulaşma süresinin daha uzun olması bu kanıyı desteklemektedir (18-20,87).

Xue ve ark. (87) cinsiyetin rokuronyum üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmada kadınların rokuronyum'a erkeklerden daha hassas olduğunu, aynı nöromusküler etkiyi elde etmek için yaklaşık % 30 daha az rokuronyum ihtiyacı olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada indüksiyonda eşit doz rokuronyum uygulanmasına rağmen  $TOF_{25}$  'e ulaşma sürelerinin kadınlarda daha uzun olduğu belirtilmiştir.

Mencke ve ark. (17), rokuronyumun farmakodinamik etkilerine cinsiyetin etkisini araştırdıkları bir çalışmada, genel anestezi altında 0.45 mg/kg rokuronyum uygulanması sonrasında kadınların indüksiyondan sonra  $TOF_0$ 'a ulaşma süresinin daha kısa ( $168 \pm 65$  sn'ye karşı  $211 \pm 56$  sn),  $TOF_{25}$ 'e ulaşma süresinin ise daha uzun ( $23 \pm 5$  dk'ya karşı  $17 \pm 5$  dk) olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada kadınlarla erkeklerin operasyon sonrası derlenme süreleri arasında fark olmadığı ( $9 \pm 4$  dk'ya karşı  $9 \pm 3$  dk) belirtilmiştir.

Adamus ve ark. (18), 848 hasta üzerinde Total intravenöz anestezi (TİVA) ile yapmış oldukları bir çalışmada, 0.6 mg/kg rokuronyum uygulaması sonrasında hastaların indüksiyon sonrasında  $TOF_0$ ,  $TOF_{25}$  ve  $TOF_{25-75}$  sürelerini karşılaştırmıştır.

Çalışma sonunda TOF<sub>0</sub>'a ulaşma süresinin kadınlarda erkeklere göre daha kısa (91,7±14,3 sn'ye karşı 108,0±14,6 sn), TOF<sub>25</sub> (43,3±7,8 dk ya karşı 31,3±5,5 dk) ve TOF<sub>25-75</sub>'e ulaşma süresinin (15,2±5,1 dk'ya karşılık 14,7±4,0 dk) ise daha uzun olduğunu gözlemlemiş, kadınların kas gevşetici ajanlara daha hassas olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise desfluran ile genel anestezi uygulanan hastalara kilogram başına eşit doz iv roküronyum (0.6 mg/kg) uygulandıktan sonra kadınlarla erkeklerin TOF<sub>0</sub> ve TOF<sub>25</sub>'e ulaşma süreleri karşılaştırıldı. TOF<sub>0</sub>'a ulaşma süreleri kadınlarda 125.80±23.442 sn iken erkeklerde 132.02±27.158 sn idi. TOF<sub>25</sub>'e ulaşma süreleri ise kadınlarda 54.12±11.0 dk iken erkeklerde 50.66±9.621 dk bulundu. Rakamsal olarak kadınların roküronyum'a daha hassas olduğu gözlene bile istatistiksel olarak erkeklerle kadınlar arasında anlamlı fark bulunamadı. Yapılan çalışmalarda operasyon esnasında kullanılan kas gevşetici ajanların etki sürelerinin; seçilen inhalasyon anesteziğine, ortam ısısına ve hastaların yaşlarına göre değişebileceği de bildirilmiştir (8, 38). Çalışmamızda hasta yaş ortalaması açısından fark yoktu, ortam ısıları da standardize edildi. %6 desfluran standart uygulandı.

Operasyon esnasında kullanılan kas gevşetici ajanın etkinliğini kas gücünü direk gözlemleyerek değerlendirebileceğimiz gibi anestezi balonuna yansıyan his, tidal volüm ve inspiratuar kuvvet gibi indirekt testler ile de değerlendirebiliriz. Bu testler birçok bağımsız faktörden etkilendiği için nöromüsküler fonksiyonun durumu hakkında objektif bilgi vermeyebilir. Bu nedenle sinir stimülasyonuna karşı kas yanıtlarının ölçülmesi daha objektif bir kriter olarak değerlendirilmektedir (43). Anestezi sırasında nöromüsküler blok düzeyinin ölçülmesinde TOF ve PTC, en sık kullanılan uyarılardır (90).

Genel anestezi sırasında kullanılan kas gevşetici ajanların etkilerinin operasyon sonrasında da devam etmesi PORK olarak adlandırılır (38). Yapılan çalışmalarda PORK görülme oranının %20-41 arasında değiştiği belirtilmiştir (38, 62, 89). PORK; apne, ateletazi, hipoksi, pnömoni gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Bu durum hastaların morbidite ve mortalite oranlarını arttırarak, hastanede kalış süresini ve operasyon maliyetlerinin artmasına sebep olabilir. Bu nedenlerden dolayı PORK oluşumunun önlenmesi için kısa ve orta etkili kas gevşeticilerin kullanılması,

kullanılan kas gevşetici ajanların operasyon sonrasında etkilerinin geri çevrilmesi ve hastaların nöromüsküler monitorizasyon ile takip edilmesi önerilmektedir (38, 62, 89)

Baillard ve ark. (91) veküronyum kullanımı ile PORK insidansı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, operasyon sonrasında veküronyum'un etkisini geri çevirmek amacıyla antikolinesteraz ilaç kullanılmadığında ekstübasyon sonrasında TOF oranının %70'in altına düşmesini PORK olarak tanımlamış ve çalışma sonunda derlenme odasında PORK insidansının % 42 olduğunu bildirmişlerdir.

Benzer şekilde Hayes ve ark. (29) çalışmalarında veküronyum, atraküryum ve rokuronyum kullanılan ancak antagonist kullanılmayan hastalarda PORK insidansını sırasıyla %64, %71 ve %44 olarak bildirmişlerdir.

Kas gevşetici ajanların etkisini geri çevirmek amacıyla neostigmin kullanılmasına rağmen PORK oluşumu gözlenebilmektedir. Ancak sugammadeks kullanımı sonrasında PORK oluşumu engellendiği belirtilmiştir (66, 67).

Bizim çalışmamızda operasyon sonrasında hastaların PORK açısından takibi TOF yerine ekstübasyondan sonra her 3 dk da bir toplam 15 dk boyunca hastanın başını kaldırıp kaldırmadığı ve dilini çıkarıp çıkarmadığı şeklinde sorgulandı. Çalışma sonunda hiçbir hastada PORK oluşumu gözlenmedi.

Meretoja ve ark. (92) çocuklarda alküronyum ve atraküryum kullanarak yaptıkları bir çalışmada; operasyon bitiminde spontan solunum eforunun mevcut ve yeterli olmasını ekstübasyon kriteri olarak belirleyip hastaların ekstübasyon esnasındaki TOF oranlarını kaydetmişler. Alkuronyum ve atraküryum kullanılan hastaların ekstübasyon esnasındaki TOF oranlarını sırasıyla  $47.5 \pm 18.2$  ve  $51.8 \pm 18.5$  olduğunu bildirmişlerdir. Murphy ve ark. (93) ise erişkin hastalarda aynı ekstübasyon kriterleri ile rokuronyumun etkinliğini araştırmışlar ve ekstübasyon esnasında TOF oranının  $67 \pm 20$  olduğunu bildirmişlerdir. Nöromüsküler monitorizasyondan bağımsız ekstübasyon kriterleri belirlenerek yapılan diğer çalışmalarda atraküryum, veküronyum veya rokuronyum kullanılan hastaların % 0-50'sinde TOF oranının % 70'ten, % 45-55'inde ise TOF oranının % 90'dan küçük olduğunu bildirilmiştir (10, 40, 91). Birçok çalışmada operasyon sonrasında TOF oranının %90'a ulaşması ekstübasyon için güvenli bir kriter olduğu bildirilmiştir (42, 59, 94). Yine bu çalışmalarda operasyon sonrasında kullanılan kas gevşetici ajanın etkisinin geri çevrilmesinin PORK oluşma insidansını azalttığı da bildirilmiştir.

Operasyon sonrasında nondepolarizan ilaçların sebep olduğu kas gevşemesinin geri çevrilmesinde neostigmin, pridostigmin ve edrofonyum gibi antikolinesteraz ilaçlar kullanılmaktadır (68). Bu ilaçlar, Ach parçalayan asetilkolin esteraz enzimini inhibe ederek nöromüsküler transmisyona tekrar oluşmasını sağlarlar (28, 95). Ekstübasyon öncesinde hastaların yeterli spontan solunum eforunu sağlayabilmeleri için kolinesteraz enziminin %80'inden fazlasının antikolinesteraz ilaçlar tarafından inhibe edilmesi gerekmektedir (96).

Kas gevşetici ajanların etkisini geri çevirmek amacıyla antikolinesteraz ilaçlar arasında en sık neostigmin kullanılmaktadır (68) Ancak nöromüsküler blokaja bağlı oluşan derin kas gevşemesinin istenildiği anda geri çevrilememesi, bulantı, kusma, bradikardi ve EKG'de QT intervalinde uzama, bronkospazm, tükürük bezinin uyarılması, myozis ve intestinal tonusta artma gibi yan etkilerin görülmesi neostigmin kullanımında en önemli kısıtlayıcı faktörlerdir (97). Oluşabilecek bu yan etkileri engellemek amacıyla neostigmin ile beraber atropin veya glikopirolat gibi antikolinergik ilaçlar uygulansa bile bu yan etkiler tamamen ortadan kaldırılamayabilir (98).

Operasyon sonrasında antikolinesteraz ilaçların neden olduğu istenmeyen yan etkiler ve PORK'a bağlı gelişen komplikasyonlar sebebiyle araştırmacılar nöromüsküler bloğun geri çevrilmesi amacıyla ideal bir ajan bulma arayışına yönelmiştir (63, 68).

Sugammadeks son yıllarda anestezi pratiğinde kullanılmaya başlanan, rokuronyum ve vekuronyum ile oluşan nöromüsküler bloğu çok hızlı ve güvenli şekilde geri çeviren bir ajandır. Etkisini rokuronyum ve vekuronyumun enkapsülasyonu ile göstererek verilmiş zamanına bağlı olmadan hızlı bir derlenmeye sebep olur (99-102). Oluşan kas gevşemesinin yoğunluğuna bağlı olarak 2-16 mg/kg doz aralığında kullanılır (9, 62, 65).

Sorgenfrei ve ark. (69) 27 hasta üzerinde yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada 0.6 mg/kg rokuronyum uygulaması sonrasında oluşan kas gevşemesini geri döndürmek amacıyla farklı dozlarda sugammadeks uygulayarak TOF oranının %90'a ulaşma sürelerini araştırmışlar. Operasyon bitiminde TOF'ta iki uyarımın ortaya çıkmasını (T<sub>2</sub>) takiben hastalara 0.5, 1, 2, 3 ve 4 mg/kg dozlarında sugammadeks uygulayarak TOF oranının %90'a ulaşma sürelerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda TOF oranının

%90'a ulaşma süresinin 0.5 mg/kg dozda uygulanan grupta 4.3 dk, 1 mg/kg uygulanan grupta 3.3 dk, 2 mg/kg uygulanan grupta 1.3 dk, 3 mg/kg uygulanan grupta 1.2 dk ve 4 mg/kg uygulanan grupta 1,1 dk olduğunu bildirmişlerdir.

Suy ve ark. (103) 80 hasta üzerinde yaptıkları faz-II uygun doz bulma çalışmasında 1 mg/kg sugammadeks uygulanan hastaların TOF<sub>90</sub>'a ulaşma süresinin 2.5 dk, 8 mg/kg sugammadeks uygulanan hastaların TOF<sub>90</sub>'a ulaşma süresinin 1.4 dk olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada herhangi bir revers ajanının kullanılmadığı plasebo grubunda TOF oranının %90'a ulaşma süresinin 21 dk olduğunu bildirmişlerdir.

Neostigmin ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda TOF oranının %90'a ulaşması için gereken sürenin sugammadeks uygulanan hastalarda çok daha kısa olduğu tespit edilmiştir (101-106). Koç ve ark. (105) randomize kontrollü bir çalışmada, rokuronyum ile kas gevşemesi sağlanan hastalara TOF oranı 2 olduğunda deküarizasyon amacıyla sugammadeks 2 mg/kg ve neostigmin 50 µg/kg + atropin 20 µg/kg uygulamışlar. TOF oranının %90'a ulaşma zamanını sugammadeks uygulanan grupta 2.31dk, neostigmin uygulanan grupta ise 9.48 dk. olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada ekstübasyon zamanı sugammadeks uygulanan grupta 6.64 dk olarak ölçülürken neostigmin uygulanan grupta 12.99 dk olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise operasyon sonunda TOF oranı %25 olduğunda hem kadınlara hem de erkeklere iv 2 mg/kg sugammadeks uygulandı. Literatürle uyumlu olarak TOF oranının %90'a ulaşma süreleri kadınlarda 122.06±30.46 sn ölçülürken erkeklerde 123.84±38.03 sn olarak bulundu. Çalışmamızda TOF oranı %90'a ulaştıktan sonra inhalasyon ajanları kesildi. Ekstübasyon kriterlerinin sağlanması halinde ise hastalar ekstübe edildi. Kadınlarda ekstübasyon süresi 206.50±45.99 sn ölçülürken erkeklerde 189.68±41.37 sn olarak ölçüldü. Ancak kadınlarla erkekler arasında TOF oranının %90'a ulaşma süreleri ve ekstübasyon süreleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Literatürde kadın hastaların daha erken uyandığı konusunda çalışmalar olmasına rağmen hastaların operasyon esnasında farmakokinetik ve farmakodinamik birçok faktörden etkilenebildiği bilinmektedir. VKİ'ne göre kas gevşetici ajan kullanımı ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda; obez hastalarda kas gevşetici uygulamalarının İVA'na göre yapılmasının daha uygun olabileceği, bu grup hastalarda kas gevşetici ajanın GVA'na göre yapılması durumunda nöromüsküler bloğun etki



süresinin uzayabileceği gösterilmiştir (107). Bizim çalışmamızda ilaç dozları GVA'na göre uygulandı. Ancak İVA açısından kadınlarla erkekler arasında istatistiksel olarak fark vardı ( $p < 0.05$ ). Kadınlarda İVA  $58.00 \pm 4.4$  kg iken erkeklerde  $65.90 \pm 4.9$  kg olarak ölçüldü. Literatür bilgisinin aksine kadın ve erkek cinsiyetlerde uyanma süresi açısından fark bulunmamasının sebebinin ilaç uygulamalarımızı GVA'na göre yapılmış olmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz. Obez hastalarda özellikle lipofilik ilaçların vücut yağ ve sıvı kompartmanları arasında farklı dağılım hacmine sahip olduğu bilinmektedir (71, 72). Bu durum özellikle obez hastalarda kullanılacak anestezik ajanların İVA'na göre hesaplanmasını gündeme getirmiştir. Sanflippo ve ark. (108) sugammadex'in İVA veya GVA'na göre ayarlanan dozları ile yaptıkları çalışmada her iki dozda da derlenme süresi ve PORK açısından fark yaratmadığını belirtmişlerdir. Sugammadex oldukça pahalı bir ajan olup doz ayarlamasının İVA'na göre yapılmasının daha efektif olduğu gözönüne alındığında gereksiz uygulamalardan kaçınılacaktır.

Buchanan ve ark. (82) yapmış oldukları bir çalışmada operasyon sonrasında ekstübe edilen hastaların verilen komutları yerine getirme süresini derlenme kriteri olarak değerlendirmişler ve erkeklerde bu sürenin  $8,3 \pm 11.8$  dk iken kadınlarda  $6.8 \pm 7.3$  dk olarak ölçüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise derlenme süresi erkeklerde  $8.26 \pm 14$  dk ölçülürken kadınlarda  $8.48 \pm 14.23$  dk olarak ölçüldü.

Vücut ısı kas gevşetici ajan uygulaması sonrasında nöromusküler fonksiyonların geri çevrilmesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Bilgin ve ark. (109); farklı hipotermik kardiyopulmoner bypass koşullarında rokuronyum ile rezidüel nöromusküler blok insidansını araştırdıkları bir çalışmada, uzun süreli ve  $30^{\circ}\text{C}$ 'nin altında hipotermi uygulanan kardiyak operasyonlarda, spontan derlenme süresi ve postoperatif rezidüel nöromusküler bloğun bariz bir şekilde arttığını, hipotermi derinleştikçe gereken kas gevşetici miktarının azaldığını saptamışlardır. Bu etkiden dolayı, çalışmamızda operasyon boyunca başparmağa yerleştirilen prob ile periferik vücut ısı ve nazal prob ile de santral vücut ısı takip edilmiştir. Operasyon boyunca hastalar ısıtılarak hem periferik hem de nazal ısılar  $32^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde tutulmuştur.

## 6. SONUÇLAR

İndüksiyonda roküronyum uygulanması sonrası  $TOF_0$  ve  $TOF_{25}$ 'e ulaşma süresi ile  $TOF_{SON}$  değerleri her iki cinsiyette de benzer bulundu. Sugammadeks uygulanması sonrasında  $TOF_{25-90}$  süresi, derlenme ve ekstübasyon süreleri arasında gruplar arasında fark gözlenmedi. Bu nedenle GVA'na göre uygulanan sugammadeks ile roküronyumun geri döndürülmesinde cinsiyetin etkili olmadığı kanısına varılmıştır.

Operasyon öncesinde ve/veya idamesinde kullanılan roküronyumun etkisini geri çevirmek amacıyla sugammadeks kullanımının her iki cinsiyette de daha erken uyanma ve derlenme sağladığı, PORK oluşumunu önlediği görüldü.

Sugammadeksin prospektüs bilgisinde erkeklerle kadınlar arasında farmakokinetik özellikler açısından farklılığın olmadığı bildirilmiş olmasına rağmen anestezi ve kas gevşetici ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerden etkilenebileceği, cinsiyetin de bu özellikleri değiştirebileceği bilinmektedir.

GVA'na göre uygulanan sugammadeksin her iki cinsiyette de benzer etkiye sahip olduğu gözlenmiş olmasına rağmen tüm ilaçların İVA'na göre yapılması durumunda sonuçların değişebileceği daha farklı sugammadeks dozları ile karşılaştırma yapılmasının cinsiyetin sugammadeks üzerine etkisini araştırmada ileri çalışmalar için faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Miller RD, Staendaert FG. Neuromuscular physiology and pharmacology. Anesthesia 4. Edition, 1994: 735-53
2. Cammu G. Postoperative residual curarisation: complication or malpractice? Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2004; 55: 245-9
3. Donati F. Muscle relaxants: A clinical update. Canadian Journal of Anesthesia 2003; 50:1-4
4. Diefenbach C. Anestezi ve cerrahi girişim sırasında nöromüsküler monitörizasyon. 2. Baskı. Turgut yayıncılık, İstanbul 1999: 118-22
5. Lee GC, Iyengar S, Szenohradzky J, et al. Improving the design of Muscle relaxants studies. American Society of Anesthesiology 1997; 86: 48-54
6. Morgan G.E. Klinik anesteziyoloji, 4. Baskı (Çev.Ed: Tulunay M, Cuhruk H) Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2008: 206-10
7. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, et al . A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. Anesthesia Analgesia 2010; 111: 110-9
8. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı, Logos Yayıncılık, Ankara, 1997: 135–160
9. Demirel E, Ünal N. Kas gevşeticiler ve klinik kullanımları: Anestezide Güncel Konular, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 125-58
10. Kim KS, Lew SH, Cho HY, et al. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. Anesthesia Analgesia 2002; 95: 1656-60
11. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. British Journal of Anaesthesia 2008;100:622-30
12. Sacan O, White PF, Tufanogulları B, et al. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. Anesthesia Analgesia 2007; 104: 569-74

13. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology* 2010; 27: 874-81
14. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 100: 622-30
15. De Boer HD. Neuromuscular transmission: new concepts and agents. *Journal of Critical Care* 2009; 24: 36-42
16. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, et al. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003; 47: 241-59
17. Mencke T, Soltész S, Grundmann U. Time course of neuromuscular blockade after rocuronium. A comparison between women and men. *Anaesthesist*. 2000; 49: 609-12
18. Adamus M, Gabrhelik T, Marek O. Influence of gender on the course of neuromuscular block following a single bolus dose of cisatracurium or rocuronium. *European Journal of Anaesthesiology* 2008; 25: 589–95
19. Adamus M, Koutna J, Gabrhelik T, et al. Influence of gender on the onset and duration of rocuronium-induced neuromuscular block. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007; 151: 301–05
20. Adamus M, Hrabalekb L, Wanekb T, et al. Influence of age and gender on the pharmacodynamic parameters of rocuronium during total intravenous anesthesia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011; 155: 347–54
21. Scott R. Kas Gevşeticiler. In: Lee's Synopsis of Anaesthesia, 13. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul 2008: 176-200
22. Mikhail MS, Murray MJ. Nöromüsküler bloke edici ilaçlar. Klinik Anesteziyoloji (Çeviri Editörü: Tulunay M, Cuhruk H.) 4. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara 2008; 206-41

23. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul: 2004; 155-180
24. Hall ZW, Sones JR. Synaptic structure and development: The neuromuscular junction. *Cell* 1993; 72: 99- 121
25. Demirel E, Ünal N. Kas Gevşeticiler ve Klinik Kullanımı. In Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, Küçük D. Anestezi Güncel Konular. I. Baskı Ankara: Nobel Matbaacılık; 2002; 125-159.
26. İnanoğlu K. Kas gevşeticiler ve Antagonistlerin Farmakolojisi. Miller Anesteziyoloji 6. Baskı (Çeviri Editörü Aydın D.) Güven Kitabevi, İzmir 2010; 482-547
27. Owczarek M, Bultowicz R, Kazmirczuk R, et al. Is suxamethonium still useful for pediatric anaesthesia? *Anesteziol Intens Ter.* 2011; 43: 181-5
28. Benumof JL, Dagg R, Benmuof R. Critical hemoglobin desaturation will occur before return to an unparalysed state following 1 mg/kg intravenous succinylcholine. *Anaesthesiology* 1997; 87: 979–82
29. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS et al. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia.* 2001; 56(4): 312-8.
30. De Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, et al. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety. *Anesthesiology* 2007; 107: 239–44
31. Pühringer FK, Rex C, Sielenkamper AW, et al. Reversal of profound, high dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points an international multicenter, randomised, dose finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anaesthesiology* 2008; 109: 188–97
32. Meretoja OA. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Pediatric Anesthesia* 2010; 20: 591-604
33. Özcengiz D, Kas gevşeticiler. *Türkiye Klinikleri Anestezi ve Reanimasyon Derg.* 2005; 3: 116-30
34. Water DJ, Mapleson WW. Suxamethonium palsy: Hypothesis and observation anaesthesia 1971; 26: 127-41

35. Yörükoğlu D, Alkaya F. Kas gevşeticiler. Anestezi, Yoğun bakım, Ağrı. 1. Baskı (Editör Tüzüner F.) Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara 2010; 239-56
36. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part: Definitions, incidence and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesthesia Analgesia* 2010; 111: 120-8
37. Karlı B, Bigat Z. Sinir Kas Blok Çeşitleri, Türkiye Klinikleri Anestezi ve Reanimasyon Derg. 2005; 3: 131-35
38. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98: 302-16
39. Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979; 50: 539-41
40. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, et al. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-8
41. Viby-Mogensen J: Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 84: 301-3
42. Eriksson LI. Evidence-based practice and neuromuscular monitoring. It's time for routine quantitative assessment. *Anesthesiology* 2003; 98: 1037-9
43. İnanoğlu K. Nöromusküler Monitörizasyon. Miller Anestezi 6. Baskı (Çeviri Editörü, Aydın D.) Güven Kitabevi, İzmir 2010; 1551-66
44. Iwasaki H, Igarashi M, Namiki A. A preliminary clinical evaluation of magnetic stimulation of the ulnar nerve for monitoring neuromuscular transmission. *Anaesthesia* 1994; 49: 814-6
45. Moerer O, Baller C, Hinz J, et al. Neuromuscular effects of rapacuronium on the diaphragm and skeletal muscles in anaesthetized patients using cervical magnetic stimulation for stimulating the phrenic nerves. *European Journal of Anaesthesiology* 2002; 19: 883-7
46. Brull SJ, Ehrenwerth J, Silverman DG. Stimulation with submaximal current for train of four monitoring. *Anesthesiology* 1990; 72: 629-32

47. Brull SJ, Ehrenwerth J, Connelly NR, et al. Assessment of residual curarization using low-current stimulation. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1991; 38: 164-8
48. Kelly D, Brull SJ. Monitoring of Neuromuscular function in the clinical setting. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1993; 66: 473
49. Curran MJ, Donati F, Bevan DR. Onset and recovery of atracurium and suxamethonium- induced neuromuscular blockade with simultaneous train of four and single twitch stimulation. *British Journal of Anaesthesia* 1987; 59: 989-94
50. Ali HH, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular blocks in humans. *British Journal of Anaesthesia* 1970; 42: 967-78
51. Ali HH, Utting JE, Gray C. Quantitative assessment of residual antidepolarizing block II. *British Journal of Anaesthesia* 1971; 43: 478-85.
52. Waud BE, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology* 1972; 37: 417-22
53. Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer-Jorgensen B, et al. Posttetanic count (PTC): A new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1981; 55: 458-61
54. Engbaek J, Qstergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS). A new pattern of nerve stimulation identify residual curarization. *British Journal of Anaesthesia* 1989; 62: 274-8
55. Ueda N, Muteki T, Tsuda H, et al. Is the diagnosis of significant residual neuromuscular blockade improved by using double burst nerve stimulation. *European Journal of Anaesthesiology* 1991; 8: 213-8
56. Brull SJ, Silverman DG. Pulse width, stimulus intensity, electrode placement, and polarity during assessment of neuromuscular block. *Anesthesiology* 1995; 83: 702-9
57. Donati F, Antzaka C, Bevan DR. Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology* 1986; 65: 1-5
58. Gibson FM, Mirakhur RK, Clarke RS, et al. Qualification of train of four responses during recovery of block from nondepolarizing muscle relaxants. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1987; 31: 655-7

59. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train of four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-71
60. Tsui BC, Reid S, Gupta S, et al. A rapid precurarization technique using rocuronium. *Canadian Journal of Anesthesia* 1998; 45: 397-401
61. İnanoğlu K. Nöromusküler Fizyoloji ve Farmakoloji. Miller Anestezi 6. Baskı (Çeviri Editörü , Aydın D.) Güven Kitabevi, İzmir 2010; 859-76
62. Booij LHDJ. Cyclodextrins and the emergence of sugammadex. *Anaesthesia* 2009; 64: 31-7
63. Rocca DG, Pompei L. A novel approach to reversal of neuromuscular blockade. *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75: 349-51
64. Gijsenberg F, Ramael S, Houwing N, et al. First human exposure of sugammadex, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005; 103: 695-703
65. Glinka L, Onichimowski D, Pawel S, et al, Sugammadex-two years in clinical practice, *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2010; 3; 139
66. Debaene B, Meistelman C. Indications and clinical use of sugammadex. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009; 28: 57-63
67. Mirakhur RK, Sugammadex in clinical practice, *Anaesthesia*, 2009, 64: 45-54
68. Naguib M. Sugammadex: Another Milestone in Clinical Neuromuscular Pharmacology. *Anesthesia Analgesia* 2007; 104: 575- 81
69. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, et al. Reversal of rocuronium- induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex. *Anesthesiology* 2006; 104: 667-74
70. Hoymork SC, Raeder J. Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 627-33
71. Apfelbaum JL, Grasela TH, Hug CC et al. The initial clinical experience of 1819 physicians in maintaining anesthesia with propofol: characteristics associated with prolonged time to awakening. *Anesth Analg.* 1993; 77: 10-4



72. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, et al. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nature Medicine* 1996; 2: 1248–50
73. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37(11):529-47.
74. Kashuba AD, Bertino JS Jr., Kearns GL, et al. Quantitation of three-month intraindividual variability and influence of sex and menstrual cycle phase on CYP1A2, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activity determined with caffeine phenotyping. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63 (5): 540-51
75. Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, et al. CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55 (3): 177-84
76. Bock KW, Schrenk D, Forster A, et al. The influence of environmental and genetic factors on CYP2D6, CYP1A2 and UDP-glucuronosyltransferases in man using sparteine, caffeine, and paracetamol as probes. *Pharmacogenetics* 1994; 4 (4): 209-18
77. Takanashi K, Tainaka H, Kobayashi K, et al. CYP2C9 Ile359 and Leu359 variants: enzyme kinetic study with seven substrates. *Pharmacogenetics* 2000; 10 (2): 95-104
78. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41(5): 329-42.
79. Hoymork SC, Raeder J. Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 627-33
80. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, et al. The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain* 1999; 83: 339–45
81. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, et al. Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesthesia Analgesia* 1988; 67: 329–37

82. Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F. Effect of patient sex on general anaesthesia and recovery. *British Journal of Anaesthesia* 2011; 106: 892-9
83. Whitley H, Lindsey W. Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician*. 2009;80(11):1254-8.
84. Greif R, Laciny S, Mokhtarani M, et al. Transcutaneous electrical stimulation of an auricular acupuncture point decreases anesthetic requirement. *Anesthesiology* 2002; 96: 306–12
85. Soldin O.P, Mattison D.R. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics* 2009; 48: 143-57
86. Tsai C. C, Chung H. S, Chen P. L, et al. Postoperative Residual Curarization: Clinical Observation in the Post-anesthesia Care Unit. *Chang Gung Medical Journal* 2008; 31: 364-8
87. Xue F. S, Tong S.Y, Liao X, et al. Dose-Response and Time Course of Effect of Rocuronium in Male and Female Anesthetized Patients *Anesthesia Analgesia* 1997; 85: 667-71
88. Kaan N, Kocatürk Ö, Kurt İ ve ark. Tek doz orta etkili kas gevşeticilere bağlı postoperatif rezidüel nöromusküler blok insidansı ve etki eden faktörler. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 12 : 17 – 22
89. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2009; 64 : 10-21
90. Fuchs-Buder T, Schreiber J-U, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia* 2009; 64 : 82-89
91. Baillard C, Gehan G, Reboul M. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 84: 394-5
92. Meretoja OA, Gebert R. Postoperative neuromuscular block following atracurium or alcuronium in children. *Canadian Journal of Anesthesia* 1990; 37: 743–6
93. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesthesia Analgesia* 2005; 100: 1840–45

94. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, et al. The Predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular block. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 175: 9-15
95. Magorian TT, Lynam DP, Caldwell J, et al. 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: 410–40
96. Barber HE, Calvey TN, Muir KT. The relationship between the , pharmacokinetics, cholinesterase inhibition and facilitation of twitch tension of the quaternary ammonium anticholinesterase drugs, neostigmine, pyridostigmine, edrophonium and 3- hydroxyphenyltrimethylammonium. *Pharmacol* 1979; 66: 525–30
97. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block, *British Journal of Anaesthesia* 2009; 103: 115–29
98. Cozanitis DA, Dundee JW, Merrett JD, et al. Evaluation of glycopyrrolate and atropine as adjuncts to reversal of non- depolarising neuromuscular blocking agents in a true-to-life situation. *British Journal of Anaesthesia* 1980; 52: 85–9
99. Bom A, Bradley M, Cameron K, at al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin- based synthetic host. *Angew Chem Int Ed* 2002; 41: 266–70.
100. Staals LM, Dreissen JJ, Van Egmond J, et al. Train-of-four ratio recovery of ten precedes twitch recovery when neuromuscular block is reversed by Sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 700–07
101. Gelder G, Niskanen M, Laurilia P, et al. A randomised controlled trial comparing sugammadex and neostigmin at different depths of neuromuscular blockade in patients under going laparoscopic surgery. *Anaesthesia* 2012; 67: 991-98
102. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, et al. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 64–73.
103. Suy K, Morias K, Cammu G, et al .Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007; 106: 283-8

104. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with Sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109: 816–24.
105. Koc F, Turan G, Subası D, et al. Comparison of sugammadex and neostigmin in short term surgery. DOI: 10.4328/JCAM.1694
106. Pongrácz A, Szatmári S, Nemes R, et al. Reversal of neuromuscular blockade with Sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology*. 2013; 119(1): 36-42.
107. Leykin Y, Pellis P, Lucca. M. The Pharmacodynamic Effects of Rocuronium When Dosed According to Real Body Weight or Ideal Body Weight in Morbidly Obese Patients. *Anesth Analg* 2004; 99: 1086 –9.
108. Sanfilippo M, Alessandri F, Wefki Abdelgawwad Shousha AA, Sabba A, Cutolo A. Sugammadex and ideal body weight in bariatric surgery. *Anesthesiol Res Pract*. 2013;2013:389782. doi: 10.1155/2013/389782.
109. Bilgin F, Koçak T, Güler F ve ark. Farklı hipotermik kardiyopulmoner bypass koşullarında rocuronyum ile reziduel nöromüsküler blok. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2003; 11(1): 66-71.

## 8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

TOPLANTI TARİHİ : 05/03/2013  
TOPLANTI NO : 2013/05

### KARARLAR :

10-B.E.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Özcan PİŞKİN'in sorumluluğunda yapılacak olan 2013-37-05/03 Protokol no'lu "Sugammadex İle Nondepolarizan Bloğun Geri Döndürülmesinde Cinsiyetin Etkisi" konulu çalışmanın Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Sadık TOPRAK  
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı