

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

NONDEPOLARİZAN BLOĞUN GERİ DÖNDÜRÜLMESİ
ÜZERİNE CİNSİYETİN ETKİSİ

Dr. Abdullah GÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN

ZONGULDAK

2013

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

**NONDEPOLARİZAN BLOĞUN GERİ DÖNDÜRÜLMESİ
ÜZERİNE CİNSİYETİN ETKİSİ**

Dr. Abdullah GÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN**

ZONGULDAK

2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

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

Tez Başlığı : Nondepolarizan Bloğun Geri Döndürülmesi Üzerine Cinsiyetin Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Abdullah GÜR

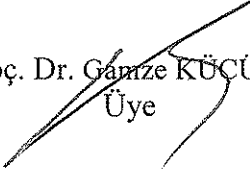
Tez Savunma Tarihi : 06/032013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN

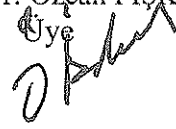
Yrd. Doç. Dr. Rahşan Dilek OKYAY
Jüri Başkanı



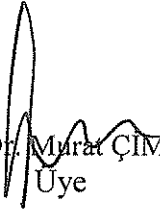
Yrd. Doç. Dr. Gönül KÜÇÜKOSMAN
Üye



Yrd. Doç. Dr. Özcan PIŞKIN
Üye



Yrd. Doç. Dr. Murat ÇİMENCAN
Üye



Yrd. Doç. Dr. Fatma ERBOY
Üye



UYGUNDUR
22/03/2013

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca, “Her ne iş yapıyorsanız yapın, işinizi en güzel şekilde yapın.” anlayışını meslek ahlakımıza işleyen; her konudaki bilgi ve deneyimlerini tarifsiz bir hoşgörü ve sabırla bizlerle paylaşan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı, çok değerli tez danışmanı hocam, Sayın Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN’a içtenlikle teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Bu süre içinde bize kaliteli bir eğitim verebilmek amacıyla daima yol gösterici olan, bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan çok kıymetli hocalarım Doç. Dr. Hilal AYOĞLU’na, Doç. Dr. Volkan HANCI’ya, Doç. Dr. Serhan YURTLU’ya, Yrd. Doç. Dr. Dilek OKYAY’a, Yrd. Doç. Dr. Gamze KÜÇÜKOSMAN’a, Yrd. Doç. Dr. Özcan PİŞKİN’e, tez çalışmamın istatistiksel olarak analizinde katkıda bulunan Arş. Gör. Dr. Çağatay BÜYÜKUYSAL’a teşekkürü bir borç bilirim.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimim boyunca acı, tatlı birçok anıyı paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, ameliyathane personeline, yoğun bakım hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Sevgi ve özverisi ile beni yalnız bırakmayan, daima beni destekleyen ‘‘bende bir ben olan’’ eşim Şule’me ve beni bugünlere getiren aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatıma anlam kazandıran çok kıymetli çocuklarım Sena Nur, Furkan ve Muhammed Fatih’i sevgiyle kucaklıyorum.

Dr. Abdullah GÜR
Zonguldak, 2013

ÖZET

Gür A., Non depolarizan bloğun geri döndürülmesi üzerine cinsiyetin etkisi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Tezi. Zonguldak 2013.

Bu çalışmada, cinsiyetin nondepolarizan bloğu geri döndürmek için verilen neostigminin etkisi üzerindeki rolünü araştırmayı amaçladık. Hastane etik kurul izni ve hasta onamları alındıktan sonra ASA I - II, 18-70 yaş arası, genel anestezi uygulanacak olgular çalışmaya dahil edildi. Sistolik ve diastolik arteriyel kan basıncı (**STA**, **DTA**), kalp atım hızı (**KAH**), periferik oksijen saturasyonu (**SpO₂**), adduktor kas ısısı ve nazal ısı değerleri operasyon boyunca kaydedildi. Kadın (n=50) ve erkek gruplarına (n=50) ayrılan olgulara 0,07 mg/kg midazolam ile premedikasyon yapıldı. Operasyon odasına gelen olgulara TOF sinir stimülatörü (TOF-WATCH® SX) bağlandı. Propofol 2 mg/kg ve fentanil 2 mcg/kg ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Ardından maske inhalasyonu ile %6 konsantrasyon ile desfluran verilmeye başlandı. Kirpik refleksi kaybolunca arka arkaya 3 adet single twitch kontrol değeri (**Stwitch_k**) alındı. Kontrol TOF değeri (**TOF_k**) kaydedilerek 0,5 mg/kg rokuronyum uygulandı. TOF değerinin sıfır (**TOF0**) olmasına kadar geçen süre kaydedildi. TOF oranı %25 (**TOF25**) olduğunda, rokuronyum dozları entübasyon dozunun ¼'ü oranında tekrarlandı. Rokuronyum miktarı (**TR_{mg}**), tekrarlanma zamanı (**TR_t**), rokuronyum tekrarlanma sayısı (**TR_s**), tekrar TOF25 değeri ve cerrahi bittiği sırada alınan TOF değeri (**TOF_s**) kaydedildi. Neostigmin (40 mcg/kg) ve atropin (0,02mg/kg) verildikten sonra TOF değerinin %25'den %90 olmasına kadar geçen süre (**TOF₂₅₋₉₀**) kaydedildi. TOF değeri % 90 olunca desfluran kesildi ve ekstübasyon yapıncaya kadar olan süre kaydedildi (**E_t**). Nöromusküler klinik değerlendirme amacıyla; ekstübasyondan sonra 15 dakika boyunca üç dakikada bir, baş kaldırma (**BK**) ve dil çıkarma (**DÇ**) testleri yapıldı ve kaydedildi. Gruplar arasında demografik özellikler ve cerrahi süreler açısından anlamlı farklılıklar yoktu. Her iki grupta da **STA** ve **DTA** değerlerinin operasyonun ilk 25 dakikasında azaldığı görüldü (**p<0,05**). Her iki grubun operasyon boyunca **KAH** değerlerinde azalma gözlemlendi (**p<0,05**). Erkek grubunun TOF0 süresi erkek grubunda kadın grubuna göre uzun bulundu (219,34 sn'ye göre 138,84 sn) (**p<0,05**). Erkek grubunda **TR_t** daha kısa ve **TR_s** daha fazlaydı (**p<0,000**). **TOF₂₅₋₉₀** erkek grubunda daha kısaydı (**p=0,02**). **TOF₂₅₋₉₀** ile vücut kitle

indeksi (BMI) arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Erkek grubunun, kadın grubuna göre **DC** ve **BK** testlerini daha erken sürede başardığı saptandı ($p<0.05$).

Sonuç olarak; cinsiyetin nondepolarizan bloğun geri döndürülmesi için kullanılan neostigminin etkisi üzerinde farklı etki yarattığı ve neostigmin uygulandıktan sonra non depolarizan bloğun erkeklerde kadınlara göre daha erken geri döndüğü kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Nondepolarizan blok, revers etki, cinsiyet, nöromusküler monitörizasyon, rokuronyum, neostigmin.

ABSTRACT

Gür A., The effect of gender on reversal of nondepolarizing block. Zonguldak Bülent Ecevit University, School of Medicine, Thesis of Anesthesiology and Reanimation, Zonguldak 2013.

In this study, we investigated the role of gender on the effect of neostigmin used for reversing the nondepolarizing block. After obtaining the approval of hospital ethics committee and the written patient consents, 100 patients, between 18-70 years, planned for general anesthesia in ASA risk groups I and II were included in the study. Systolic and diastolic arterial blood pressures (**STA**, **DTA**), heart rates (**KAH**), peripheral oxygen saturation (**SpO₂**), adductor muscle temperature and nasopharyngeal temperature values were recorded during the procedure. The patients were divided into two groups as female group (n=50) and male group (n=50) and they were premedicated with 0,07 mg/kg of midazolam. TOF nerve stimulator was applied (TOF-WATCH® SX) to all the patients arrived into the operation room. Anesthesia induction was performed with propofol 2 mg/kg and fentanyl 2 mcg/kg. Then, desflurane was started with mask inhalation. Following the loss of eye lash reflex, three consecutive single twitch (**Stwitch_k**) control values were recorded. Rocuronium 0,5 mg/kg was injected after control TOF value (**TOF_k**) was recorded. The duration of TOF value to be zero (**TOF0**) was recorded. When the TOF ratio recovered to 25 % (TOF25), rocuronium injection was repeated in the dose of ¼ of the initial dose. Repeat amount (**TR_{mg}**), repeat time (**TR_t**) and repeat number of the rocuronium (**TR_s**), repeat dose TOF25 and TOF ratio at the surgery end (**TOF_s**) were also recorded. After the administration of neostigmine (40 mcg/kg) and atropine (0,02mg/kg), the duration for the TOF ratio reaching to 90% from 25 % (**TOF₂₅₋₉₀**) was also recorded. When the TOF ratio became 90% desflurane was stopped and the duration to extubation(**E_t**) was recorded. Neuromuscular clinic for evaluation purposes; head lifting (BK) and tongue protrusion (DÇ) tests were repeated every three minutes for 15 minutes after extubation. There were no differences between the groups according to the demographic data and surgical duration. STA and DTA values of the both groups were found to be decrease in first 25 minutes of the operation. (**p<0,05**). The KAH values of both groups were observed to be decreased during the operation (**p<0,05**). TOF0 of the male group was

longer than that of the female group (219,34 sec vs. 138,84 sec, $p < 0.05$). In the male group TR_t was shorter and TR_s was higher ($p < 0,000$). TOF_{25-90} of the male group was shorter ($p = 0,02$). There was no significant correlation between the TOF_{25-90} and body mass index (BMI). Male patients' success was earlier in D \dot{C} and BK tests when compared with the female patients' results ($p < 0.05$).

In conclusion; gender may change the effect of neostigmine used for reversal of the nondepolarizing block due to rocuronium and nondepolarizing block recovers earlier in men after the neostigmine administration.

Key Words: Nondepolarizing block, reversal effect, gender, neuromuscular monitorization, rocuronium, neostigmine.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİL DİZİNİ.....	xii
TABLO DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Nöromusküler Kavşak ve Nöromusküler İleti	2
2.1.1. İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi.....	2
2.1.2. Kas Kasılmasının Mekanizması.....	2
2.1.3. Nöromusküler Kavşak.....	3
2.2. Nöromusküler Kavşağın Bloke Edilmesi	5
2.2.1. Depolarizan Nöromusküler Blok.....	6
2.2.2. Non-depolarizan Nöromusküler Blok	6
2.2.3. Sinir Kas Bloğunu Etkileyen Faktörler	9
2.2.4. Nondepolarizan Kas Gevşetici İlaçların Etki Mekanizmaları	10
2.3. Nöromusküler İletinin Monitörizasyonu	11
2.3.1. Periferik Sinir Stimülasyonunun Temel Prensipleri	11
2.3.2. Sinir Stimülasyonu Paternleri.....	12
2.3.3. Stimulasyon Bölgeleri	16
2.3.4. Farklı Kas Gruplarının Duyarlılıkları.....	17
2.3.5. Nöromusküler Fonksiyonun Belirlenmesi ve Klinik Önemi	17
2.4. Nondepolarizan Bloğun Geri Döndürülmesi	18
2.4.1. Nondepolarizan Bloğu Geri Döndürme Yolları ve Antikolinesterazlar....	18
2.4.2. Non-depolarizan Bloğu Geri Döndürme Süresini Etkileyen Faktörler.....	19
2.4.3. Rekürarizasyon (Rezidüel Kürarizasyon)	19
2.5. Rokuronyum Bromür (Organon 9426, Esmeron)	21

2.5.1. Farmakoloji.....	21
2.5.2. Kimyasal yapı.....	22
2.5.3. Etki mekanizması.....	22
2.5.4. Dozaj.....	22
2.5.5. Güç ve Etkileşim.....	23
2.5.6. Kardiyovasküler etkiler	23
2.5.7. Histamin salgılanması	24
2.5.8. Farmakokinetik	24
2.5.9. Farmakodinamik	26
2.6. Neostigmin.....	26
2.6.1. Kimyasal Adı ve Formülü	26
2.6.2. Metabolizma	27
2.6.3. Etki mekanizması.....	27
2.6.4. Doz ve uygulama yolları	28
2.6.5. Yan Etkileri.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43
8. EKLER	51
Ek-1. Etik Kurul Onayı.....	51

KISALTMALAR DİZİNİ

Ach	: Asetilkolin
ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Derneği
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BK	: Baş Kaldırma
CO ₂	: Karbondioksit
DBS	: Double burst stimülasyon
DÇ	: Dil Çıkarma
dk	: Dakika
DTA	: Diastolik tansiyon
ED95	: Efektif doz 95
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromiyografi
E _t	: Ekstübasyon süresi
ETCO ₂	: End-tidal karbondioksit konsantrasyonu
Grup E	: Erkek cinsiyet grubu
Grup K	: Kadın cinsiyet grubu
Hz	: Hertz
i.m.	: İntramusküler
i.v.	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
mg	: Miligram
n	: Sayı
NDKG	: Non-depolarizan kas gevşeticiler
NKD	: Nöromusküler klinik değerlendirme
NMB	: Nöromusküler blokaj
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NMM	: Nöromusküler monitorizasyon
N ₂ O	: Nitröz oksit
NSAID	: Non steroid antiinflamatuvar ilaç
O ₂	: Oksijen

OAB	: Ortalama arter basıncı
Ort. \pm SD	: Ortalama \pm Standart deviasyon
p.o	: Oral yol
PONV	: Postoperatif bulantı-kusma
PORK	: Postoperatif rezidüel kürarizasyon
PTC	: Post-tetanik sayım
PTF	: Post-tetanik fasilitasyon
RL	: Ringer laktat
Sch	: Süksinilkolin
sn	: Saniye
SpO ₂	: Periferik oksijen saturasyonu
SSS	: Santral sinir sistemi
STA	: Sistolik tansiyon
Stwich _k	: Kontrol single twitch değeri
TİVA	: Total intravenöz anestezi
TOF	: Train of four
TOF0	: Train of four oranının sıfır olma süresi
TOF25	: Train of four oranının %25 olma süresi
TOF _k	: Kontrol train of four değeri
TOF _s	: Cerrahi bittiği andaki train of four'un sayısal değeri
TOF _%	: Cerrahi bittiği andaki train of four'un yüzde değeri
TR _{mg}	: Tekrarlanan rokuronyum miktarı
TR _t	: Rokuronyum tekrarlanma zamanı
TR _s	: Rokuronyum tekrarlanma sayısı
TOF ₂₅₋₉₀	: Train of four değeri %25'den %90 oluncaya kadar geçen süre

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Sinir Kas Kavşağı	3
Şekil 2: Beş Alt Üniteden Oluşan Yapı Nikotinik Asetilkolin Reseptörü	4
Şekil 3: Tekli seğirme	13
Şekil 4: TOF uyarısı ve TOF uyarısına depolarizan ve non-depolarizan kas gevşeticiler verildikten sonra uyanık hastada alınan uyarılmış kas yanıtları	14
Şekil 5: Tetanik uyarı örneği ve 50Hz'lik 5sn süreli tetanik sinir stimülasyonuna kas yanıtı ve post tetanik (1.0Hz) seğirme stimülasyonu	14
Şekil 6: DBS kalıbı.	15
Şekil 7: Tof Watch ve Monitorizasyonu	16
Şekil 8: Rokuronyum Bromürün Kimyasal Yapısı.....	21

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Non-depolarizan Kas Gevşeticilerin Sınıflandırılması	8
Tablo 2: Kas Gevşeticilerin Metabolizma ve Atılım Yolları	8
Tablo 3: NKD Kullanılan Testler	18
Tablo 4: Demografik özellikler ve cerrahi sürelerin karşılaştırılması	32
Tablo 5: Grupların vital bulgularının değerlendirilmesi	32
Tablo 6: Kontrol single twitch (Stwitch _k), train of four (TOF _k), nazofarengal ve addüktör kas ısı (°C) değerleri	33
Tablo 7: Grupların TOF verileri, TR _t , TR _s , E _t , DÇ, BK açısından karşılaştırmaları	34
Tablo 8: Zamana göre Nöromüsküler Klinik Değerlendirme (dil çıkarabilme/ baş kaldırabilme).....	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezi sırasında kas gevşetici ajan kullanımıyla endotrakeal entübasyon ve cerrahi işlemler kolaylaşır, hastalar genel anesteziyi daha iyi tolere edebilirler (1, 2). Ayrıca entübasyon sırasındaki aspirasyon riskinin azalması, entübasyon uygulamasına refleks yanıt olarak oluşan solunumsal ve kardiyovasküler yan etkilerin azalması gibi nedenlerle ileri yaş grubu hastalar ve entübasyon için risk oluşturan ciddi hastalıkları olan hastalar daha güvenle opere edilebilmektedirler (1, 2). Faydalı etkilerine rağmen, kas gevşeticiler postoperatif rezidüel paraliziye neden olabilmektedirler (3). 1987'de Derington ve Smith tarafından anestezi risk üzerine yapılmış çalışmalarda nöromusküler blokaja bağlı solunum yetersizliği; anestezi mortaliteyi arttıran ve sıklıkla kaydedilen bir faktör olarak belirtilmiştir (4). Bu nedenle, nöromusküler kas gevşeticilerin klinik kullanımındaki en önemli problemi uyanma odasında etkilerinin tam olarak kalkmamasıdır (5). Günümüzde kısa etkili yeni kas gevşeticilerinin kullanımı da postoperatif rezidüel kürarizasyon (PORK) problemini elimine etmemiştir. Nondepolarizan kas gevşeticilerin bu etkisini ortadan kaldırmak için asetilkolin (Ach) yıkımının engellenmesi, Ach salınımının artırılması, reseptörlerdeki engelin kaldırılması gibi yollar kullanılmaktadır (6). Periferik sinir stimulatörlerinin kullanımı da PORK insidansının azalması için önerilen noninvaziv bir rehberdir (4, 6, 7). Ancak en yaygın kullanılan yöntem antikolinesteraz verilmesidir. Bu amaçla verilen neostigmin; asetilkolini parçalayan enzim olan asetilkolinesterazı inhibe ederek sinaps aralığında nöromusküler iletiyi ve normal kas fonksiyonunu sağlayacak düzeyde Ach birikmesine olanak tanır (8, 9). Son yıllarda cinsiyet farkının anestezi ajanların ve nöromusküler blokerlerin farmakokinetiklerini ve farmakodinamiklerini etkileyebildiği öne sürülmektedir (10). Rokuronyumun yaptığı nöromusküler blok üzerine cinsiyetin etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (11-14). Ancak neostigminin rokuronyum bloğunu geri döndürme etkisi üzerinde cinsiyet farklılığının rolünü araştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle, kas gevşetici ajan kullanılmasını gerektiren operasyonlara giren olgularda cinsiyetin rokuronyumla oluşturduğumuz nondepolarizan bloğun ve bloğu geri döndürmek için verdiğimiz neostigmin üzerine etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöromusküler Kavşak ve Nöromusküler İleti

2.1.1. İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi

İskelet kasları miyofibril, sarkoplazma ve sarkolemma denilen hücre zarından oluşan kas liflerinden ibarettir.

Miyofibril: Kasın kontraktıl elemanı olan aktin ve miyozin içerir. Elektron mikroskopunda açık renkte görülen bant (I bandı) aktin filamentlerinden, koyu renkte görülen bant (A bandı) ise miyozin filamentlerinden oluşur. I bandında ayrıca tropomiyozin ve troponin proteinleri vardır. İki aktin filamentin birleşme yerine Z hattı veya membranı denir. Peşpeşe gelen iki Z hattı arasında kalan A ve I bandı sarkomeri meydana getirir.

Sarkoplazma: Miyofibrili çevreleyen sarkoplazma içinde çekirdek, mitokondria, sarkoplazmik retikulum ve sıvı vardır. Sarkoplazmik retikülüm, birbiri ile bağlantılı uzunlamasına ve enlemesine (transvers, T) tübüllerden oluşan bir ağ sistemidir (8).

2.1.2. Kas Kasılmasının Mekanizması

Bir motor sinir lifinin innerve ettiği kas liflerinin oluşturduğu birime motor ünite adı verilir.

Kas kasılmasında genel mekanizmalar şu şekilde sıralanır (15):

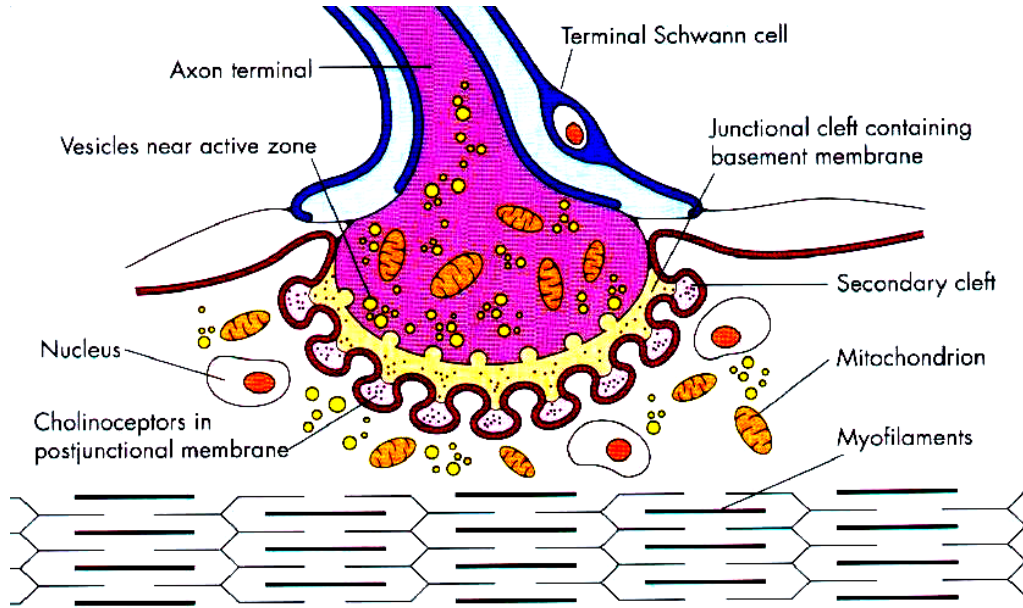
- a. Aksiyon potansiyelinin motor sinirden ilerleyerek kas lifinde sonlanması,
- b. Sinir son ucundan asetilkolin (Ach) salınması,
- c. Kas lifi membranında Ach kanallarının açılması,
- d. Kas lifi içerisine Na^+ iyonlarının girmesi,
- e. Aksiyon potansiyelinin oluşması ve kas lifi membranı boyunca yayılması,
- f. Depolarizasyon oluşması ve sarkoplazmik retikülüm, sarkolemma ve mitokondriden Ca^{+2} iyonlarının serbestleşmesi,
- g. Bu Ca^{+2} iyonlarının aktin ve miyozin filamentleri arasında çekici güç oluşturması

(kası gevşek halde tutmaya çalışan troponin ve tropomiyozin kompleksinin etkisini engellemesi) ve kayma mekanizmasının başlaması,

h. Ca^{+2} iyonlarının sarkoplazmik retikuluma geri pompalanması.

2.1.3. Nöromusküler Kavşak

Motor nöron, spinal kordun ön boynuzundan nöromusküler aralığa büyük bir miyelinli akson olarak devam eder. Kasa ulaştığı zaman pek çok kas hücresiyle temas kurmak için dallara ayrılır. Çizgili kaslar hızlı iletimli alfa motor nöronlar ile innerve olmaktadır (16). İskelet kas lifleri, omuriliğin ön boynuzundaki motor nöronlardan başlayan miyelinli sinir lifleri ile innerve edilir (9). Miyelinli sinir lifi, kas liflerine yaklaşıırken, çok sayıda miyelinsiz sinir liflerine ayrılır (8, 9, 17). İki uyarılabilen doku, yani iskelet kası ve sinirsel elemanın oluşturduğu, uyarıların iletilmesi ile ilgili bu bölgeye “sinir-kas kavşağı” (sinaps) denir (8, 9, 16) (Şekil 1).

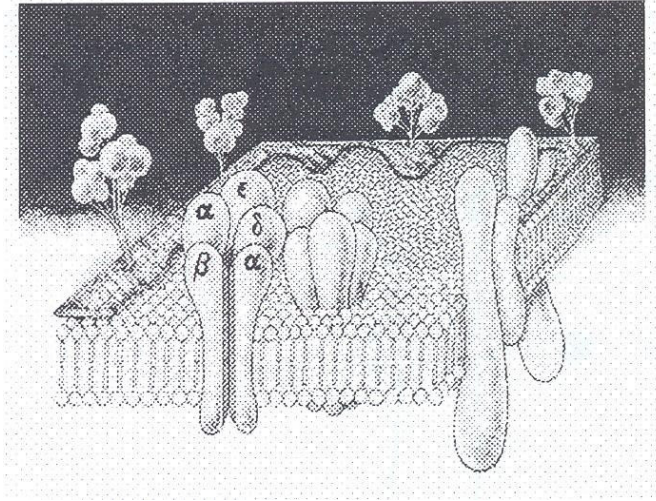


Şekil 1: Sinir Kas Kavşağı (Bowman'dan) (18).

2.1.3.1. Asetilkolin (Ach)

Ach sinir lifi son ucunda sitozolde sentezlenir ve veziküller içinde proteine bağlı olarak depo edilir (8, 16, 17, 19). Sinirin aksiyon potansiyeli bu ucunda depolarize olunca, membrana penetre olarak burada bulunan voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılır, hücreye giren Ca^{+2} iyonları depo veziküllerinin terminal membranla kaynaşarak içlerindeki Ach'i serbest bırakmasını sağlar (6, 8, 9, 17).

Ach kas membranının bir özel bölümünü oluşturan myonöral plaktaki nikotinik kolinerjik reseptörlerle birleşir (6). Postsinaptik membrana "motor son plak" adı da verilir (16). Kavşak sonu membran (motor son plak) sarkolemmadan oluşur ve Ach için reseptör protein taşır. Bu protein fosfat içeren polipeptid yapısında olup kas hücresi tarafından sentezlenir ve ikisi alfa, bir tanesi de beta, delta ve epsilon tipinde olan beş protomerden oluşur (8, 9, 19) (Şekil 2). Kanal, iki alfa alt birim proteinine, iki Ach molekülü bağlanıncaya kadar kapalı kalır (9). Reseptör-Ach reaksiyonu sonucu diğer üç ünite dönerek, kanalların 1 msn kadar bir süreyle açılmasına neden olur (6, 8, 9, 17).



Şekil 2: Beş Alt Üniteden Oluşan Yapı Nikotinik Asetilkolin Reseptörü (6).

Ach motor sinir içinde iletken doku ve kavşaklarda yüksek yoğunlukta bulunan kolin-o-asetil transferaz ve asetil ko-enzim A aracılığı ile kolinin asetilasyonu sonucu sentezlenir (8).



Ach'in %80'i presinaptik membranın iç kısımlarında veziküller içinde proteine bağlı olarak depo edilir. Bu veziküllerin büyüklüğü 300-500 Å arasında değişir ve hepsi en az bin olmak üzere değişik sayıda Ach molekülü içerir. %20'si de aksoplazmada erimiş halde bulunur (8). Ach molekülleri reseptörlerle birleşip impuls iletimini sağladıktan sonra, kavşakta bulunan asetilkolinesteraz enzimi tarafından hızla kolin ve asetik asite parçalanır (hidroliz).



Ach sinaptik aralıktaki asetilkolinesteraz tarafından hızla metabolize edildiğinden Ach'in reseptördeki ömrü yalnızca 1 msn kadardır. Sinaptik aralıkta ortaya çıkan yıkılım ürünleri olan kolin ve asetatın bir bölümü sinir ucu tarafından geri alınır ve burada tekrar Ach sentezinde kullanılır (6).

Na^+ ve Ca^{+2} hücre içine girerken, K^+ hücre dışına çıkar (15, 17, 20). Sinir aksonu bir noktasından uyarıldığında, zar geçici olarak seçici geçirgenliğini kaybeder ve iyonlar zardan yoğunluk farklılıklarına göre serbestçe geçer (16). Büyük miktarda pozitif yüklü Na^+ iyonu akson içine sızar ve normalde -90 mv'luk polarize durum potansiyelinin hızla pozitif yönde yükselmesi ile kaybolur. Bu gerilimi oluşturan olayların tümüne "depolarizasyon" denir (16). Yeteri kadar Ach molekülleri oluşur reseptörü işgal edince membranda depolarizasyon oluşur.

Kas membranının içindeki Na^+ kanalları voltaj farkı oluşunca açılır (17). Aksiyon potansiyeli kas hücresi boyunca Na^+ kanallarını açar ve sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{+2} serbestleşir (15, 16, 17). Bu Ca^{+2} , kontraktıl proteinlerin (aktin ve myozin) etkileşimini sağlar, kasılma oluşur (15, 16, 17).

2.2. Nöromusküler Kavşağın Bloke Edilmesi

İskelet kası gevşemesi; derin inhalasyon anestezisi, bölgesel sinir blokajı veya sinir kas kavşağını bloke eden ajanlarla sağlanabilir. Harold Griffith 1942 yılında, anestezi sırasında rafine edilmiş kürar (Güney Amerika yerlilerinin kullandığı ok zehiri)

kullandığı araştırmasının sonuçlarını yayınlamıştır. Böylece kas gevşeticiler anesteziye sıkça kullanılan ilaçlar arasına girmiştir. Griffith'in de belirttiği gibi sinir kas kavşağını bloke eden ilaçlar anestezi değil, paralizi oluştururlar, başka bir deyişle kas gevşeticiler şuursuzluk, amnezi veya analjezi sağlamazlar (6). Kas gevşeticiler Ach reseptörlerinde oluşturdukları etkiye göre depolarizan veya nondepolarizan blok oluştururlar.

2.2.1. Depolarizan Nöromusküler Blok

Bu tip blokta kullanılan nöromusküler blokerler, Ach gibi davranarak postsinaptik kolinoreseptöre bağlanır ve iyon kanalının açık kalmasını sağlayarak bir depolarizasyon sağlar. İyon kanalı sürekli açık kaldığı için bir sonraki sinirsel uyarıya yanıt verilemez ve blok oluşur. Bloktan önce depolarizasyonun neden olduğu fasikülasyonlar görülür. Antikolinesteraz ilaçlarla antagonize edilemez (8).

2.2.1.2. Depolarizan Kas Gevşeticiler

Tüm kas gevşetici ajanlar yapısal olarak Ach molekülü ile ilişkili olup, kuaterner amonyum bileşikleridir. Depolarizan kas gevşeticiler Ach molekülünü taklit ederler ve sinir kas kavşağında kolinerjik nikotinik reseptörlere bağlanırlar (21). Günümüzde piyasada bulunan tek depolarizan kas gevşetici süksinilkolindir.

2.2.2. Non-depolarizan Nöromusküler Blok

Non-depolarizan ajanlar, Ach ile alfa alt birimine bağlanmak için yarışırırlar ve Ach'in reseptör ile bağlanarak iyon kanalını açmasını ve depolarizasyonunu önlerler. Membran depolarize olamaz ve kas kasılamaz (16). Blokajın ortadan kalkması kavşaktaki bloker miktarının azalması ve Ach miktarının artışıyla mümkün olur. Bu nedenle bloğun kalkmasında Ach'i hızla parçalayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaçlar kullanarak, kavşaktaki Ach konsantrasyonu artırılır (16). Depolarizan kas gevşeticilerle kısmen antagonize olur.

Volatil anestetikler, Mg^{++} , asidoz ve hipotermi ($33^{\circ}C$ altında) etkisi ile non-depolarizan nöromusküler blok süresi uzar (22).

2.2.2.1. Non-depolarizan Kas Gevşeticiler

Non-depolarizan blok yapan kas gevşeticiler (NDKG), kasın kasılmasını sağlayacak uyarının sinirden kasa iletimini engellerler. Motor son plaktaki kolinerjik reseptörlerin alfa ünitelerine bağlanarak Ach'in bu reseptörlere bağlanmasını engellerler ve blok süresince Na^{+} kanallarının kapalı kalmasını sağlarlar. Bağlandıkları reseptörle bir iletişime girmezler. Böylece depolarizasyon olmaz, sonuçta kas kasılması ortaya çıkmaz. NDKG ilaçların reseptöre afinitesi Ach'den fazla olduğu için, Ach ile yarışarak reseptöre bağlanırlar. Bu tip bloğa kompetitif blok denir. Bloktan önce fasikülasyonlar ve seyirme yüksekliğinde artış görülmez, dörtlü uyarılara alınan yanıtlar giderek zayıflar. Non-depolarizan blok asetilkolinesterazlarla antagonize olur, volatil anestetikler, magnezyum ve hipotermi ile potansiyalize olur. Asidoz bloğun derinliğini ve süresini uzatır (6, 23). Kullanımda olan kas gevşeticiler kimyasal yapılarına (steroid, benzilizokinolinyum ve diğer bileşikler) veya etki sürelerine (uzun, orta ve kısa etkili) göre sınıflandırılırlar.

Non-depolarizan kas gevşeticilerin sınıflandırılmaları Tablo 1'de tüm kas gevşeticilerin metabolizma ve atılım yolları da Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Non-depolarizan Kas Gevşeticilerin Sınıflandırılması (21).

		Uzun etki (>50 dk)	Orta etki (20-50 dk)	Kısa etki (10-20 dk)	Çok Kısa Etki (<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	-	-	-	430A
	Bikuaterner tropinil diester	-	-	-	TAAC3
	Fenolik Eter	Gallamin	-	-	-
	Dialel toksiferine türevleri	Alkuronyum	-	-	-

Tablo 2: Kas Gevşeticilerin Metabolizma ve Atılım Yolları (21)

İlaç	Metabolizma	Atılım (%)		Metabolitler
		Böbrek	Karaciğer	
Süksinilkolin	Bütirilkolinesteraz (% 98-99)	<%2	Yok	Monoester ve kolin
430A	Sistein Hidroliz	?	?	Non-aktif sistein ürünü kloroformat monoester ve alkol
Mivakuryum	Bütirilkolinesteraz (% 95-99)	<%5	Yok	Monoester ve kuaterner alkol
Rapakuronyum	3-desasetil metaboliti	%20	Bilinmiyor	3-OH türevi ve ORG 9488
Atrakuryum	Hofmann eliminasyonu ve nonspesifik ester hidrolizi (% 60-90)	%10-40	Yok	Laudanozin, akrilatlar, alkoller ve asitler
Sisatrakuryum	Hofmann eliminasyonu (%77)	%16		Laudanozin, akrilatlar
Vekuronyum	Karaciğer (%30-40)	%40-50	%50-60	3-OH metaboliti
Rokuronyum	Yok	<%10	>%70	Yok
Pankuronyum	Karaciğer (%10-20)	%85	%15	3-OH metaboliti
d-tubokürarin	Yok	%80	%20	Yok
Pipekuronyum	%10	>%90	<%10	% 5 kadar 3-OH metaboliti
Metokürin	Yok	>%98	<%2	Yok
Doksakuryum	Yok	>%90	<%10	Yok
Alkuronyum	Yok	%80-90	%10-20	Yok
Gallamin	Yok	%100	%0	Yok

2.2.2.2. Non-depolarizan bloğun temel özellikleri

1. Oluşturduğu yarışmalı blok, nöromusküler kavşaktaki asetilkolin konsantrasyonu artırılarak ortadan kaldırılabilir.
2. Nöromusküler iletide geniş bir güvenlik alanı vardır. Örneğin reseptörlerin %75'inden fazlası inaktive edilmedikçe uyarılmış kas yanıtlarında belirgin düşüş görülmez.
3. Uyarılmış kas cevaplarındaki değişikliklerin gözlenebileceği sadece küçük bir aralık vardır ve bu aralıkta %76-92 arası reseptör blokajı mevcuttur.
4. Oluşan blok hızlı stimülasyona cevap olarak devamlı düşüş gösteren uyarılmış kas kontraksiyon amplitüdüleri ile karakterizedir. Sonuçta oluşan "sönme (fade)" daha düşük reseptör blokajında ve Single Twitch'te olduğundan daha düşük konsantrasyonlarında görülür (24).
5. Hızlı nörostimülasyondan sonra blok bir posttetanik fasilitasyon evresine girer. Bu dönemdeki uyarılmış posttetanik kas cevapları pretetanik olanlardan daha büyüktür. Süksinilkolin (Sch) ve deksametonyum gibi depolarizan gevşeticiler önce postsinaptik reseptörlere bağlanarak ve reseptör kanallarını açarak membran depolarizasyonuna yol açarlar, bu işlevleri asetilkoline benzer. Ancak asetilkolinden farklı olarak depolarizan gevşeticiler nöromusküler kavşakta, uzun süre kalır ve son plak depolarizasyonunun uzamasına sebep olurlar. İlk dönemdeki tekrarlayan eksitasyonlar geçici kas fasikülasyonları şeklinde kendini belli eder, bunu nöromusküler iletinin kesilmesi ve flask paralizi izler. Reseptörün asetilkolin ile azalmış uyarılışı benzer bir cevap oluşturacaktır.

2.2.3. Sinir Kas Bloğunu Etkileyen Faktörler

1. Yaş: Yeni doğanda güvenlik sınırı dardır. Yaşlılarda ise kan akımının yavaşlamış olması, plazma protein düzeyi ve sıvı kompartmanlarındaki değişikliklerle, yaşın kas gevşeticilerle dolaylı bir etkileşimi söz konusu olabilir.
2. Sinir ve Kas hastalıkları: Myastenia gravisli hastalar depolarizanlara duyarlıdır. Miyotonik distrofide fasikülasyon olmadan miyotonik kasılma olabilir.
3. Karaciğer hastalıkları: Bloğun süresi, azalmış metabolizmaya bağlı olarak uzar.

4. Böbrek yetmezliği: Bloğun döndürülmesinde güçlük çekilebilir, hidrasyon, diürez veya gerekirse hemodiyaliz bu konuda yardımcıdır.
5. Kollajen doku hastalığı veya nörofibromatozis: Böyle hastalar, nondepolarizantlara duyarlıdır.
6. Elektrolitler: Hipokalsemi de bütün kas gevşeticilerine ve hiponatremide nondepolarizant ajanlara duyarlılık söz konusudur.
7. Plazma proteinleri: Artışları ile kas gevşeticisi gereksinimi artar.
8. İlaçlar: Aminoglikozid grubu antibiyotikler ile sinir-kas bloğu olur. Hem Ach salınımını azaltarak, hem de Mg^{++} 'a benzer şekilde postsinaptik membranı stabilize ederek etkili olurlar.
9. İnhalasyon anestetikleri: Santral sinir sisteminde (SSS) kas tonusunun korunmasından sorumlu refleks yolların doza bağımlı inhibisyonu ile iskelet kasında gevşeme yaparlar. Kas gevşeticilerin etkisini doza bağımlı olarak artırır.
10. Ganglion blokerleri: Sinir-kas kavşağında blok etkisi yaparlar.
11. Lokal anestetikler ve antiaritmikler: Kinidin, prokainamid, lidokain, beta blokerler nondepolarizantların etkisini artırır.
12. Lityum: Nondepolarizantların etkisini uzatır.
13. Mg^{++} : Asetilkolin salınımını ve postsinaptik membranın asetilkoline olan duyarlılığı ile kas lifinin uyarılabilirliğini azaltır, kas gevşeticilerin etkisini uzatır.
14. Hipotermi: Kas gevşeticilerin etkisini uzatır.
15. Kan akımı: Akım ne kadar fazla ise blok o kadar hızlı başlar ve kısa sürer. Kan akımının yavaşladığı durumlarda hipoksi ve asidozdan da etkilenecek blokta uzama olur (25-27).

2.2.4. Nondepolarizant Kas Gevşeticisi İlaçların Etki Mekanizmaları

Non depolarizant kas gevşeticileri; postsinaptik nikotinik reseptörün bir veya her iki ünitesine bağlanırlar. Ach'in her bir alfa subünitesine birer agonist molekülün bağlanması, reseptör aktivasyonu ve normal fonksiyon için gereklidir. Sadece tek bir agonist molekülün reseptöre bağlanması onu nonfonksiyonel hale getirmeye yeterlidir. Bu postsinaptik etkilere ek olarak kas gevşeticilerin presinaptik bağlanmaları da Ach'in mobilizasyonuna ve salınımına sebep olabilir.

Bir nondepolarizan blok esnasında reseptör inaktivasyonu gelişmiş olmasına rağmen, kas direkt elektriksel uyarılara (elektrokoterizasyon gibi) cevap vermeye devam edebilir.

2.3. Nöromusküler İletinin Monitörizasyonu

Klinik anestezide tekrarlanan veya infüze edilen kas gevşetici dozlarının getirebileceği sorunlar, sinir kas iletimi monitorizasyonu ile önlenir. Sinir stimülasyonuna kas yanıtının bilinmesi cerrahi sırasında önemli bilgi sağlamaktadır. Entübasyon ve ekstübasyon için en uygun zamanın belirlenmesi, sinir-kas bloğu için gerekli ilacın tam dozunun bilinmesi ve bloğun antagonize edilmesinde en uygun zamanın saptanmasını sağlar. Postoperatif olarak da antagonizasyonun yeterli olup olmadığını değerlendirir. Sinir stimülatörlerinin, anestezi uzmanları tarafından rutin olarak kullanılmaya başlanması yenidir. İlk kez 1958 yılında Christie ve Churchill-Davidson nöromusküler blokerlerin klinik uygulama için önerilen dozlarına, hastaların bireysel farklılıklarla yanıt verdikleri ve bunun için perianestezik dönemde nöromusküler fonksiyonun objektif olarak değerlendirilmesinin önemini vurgulamışlar, bu amaçla periferik sinir stimülatörünün kullanılmasını önermişlerdir (17).

2.3.1. Periferik Sinir Stimülasyonunun Temel Prensipleri

Sinir-kas iletiminin değerlendirilmesinde, periferik motor sinire verilen uyarı, periferik sinir stimülatörü yardımıyla yapılmaktadır. Uyarı izole bir sinire iletilir ve sonuçta kas kontraksiyonu oluşur. Elektrik akımı yüzeysel bir sinir üzerine yerleştirilen iki elektrod aracılığıyla verilir. Küre, iğne ve jelli olmak üzere üç tip elektrot bulunmaktadır. Bunlardan jelli olanlar en çok kullanılanlardır. Uyarının negatif (aktif) çıkışı (çoğunlukla siyah işaretlidir) distal uyarı elektrotuna; pozitif (inaktif) çıkış da (çoğunlukla kırmızı renkte işaretlidir) proksimal elektroda bağlanır. Negatif elektrot pozitif olandan daha etkilidir ve mümkün olduğunca sinirin yüzeyelleştiği yerde sinire yakın yerleştirilmelidir. Elektrotları birbirine yakın ve sinir boyunca yerleştirmek, artefaktları azaltmakta ve uyarı etkinliğini artırmaktadır (16, 17).

Nöromusküler fonksiyon, bir periferik motor sinirin supramaksimal elektriksel stimülasyonuna kas yanıtının değerlendirilmesi ile monitorize edilir. Bir elektriksel stimulusa tek bir kas fibrili "hep ya da hiç" şeklinde yanıt verir. Buna karşılık uyarılan bir kasın yanıtı, aktive edilen kas fibrillerinin sayısına bağlıdır. Eğer bir sinir yeterli yoğunlukta stimüle edilirse, bu sinirin innerve ettiği tüm kas fibrilleri reaksiyon gösterir ve maksimum yanıt tetiklenir. Bir nöromusküler bloker ajan uygulandıktan sonra kasın stimülasyona yanıtı, deprese olan fibril sayısı ile paralel olarak azalır. Sabit stimülasyon koşullarında yanıtındaki azalma, nöromusküler blokajın derecesini gösterir. Değerlendirmenin doğru olması için stimulusun supramaksimal olması gereklidir. Bu nedenle elektriksel stimulus, maksimal bir yanıt için gerekenin en azından %20-25 üzerinde olmalıdır. Bu yüzden bu tür bir uyarıya "supramaksimal uyarı" denilir.

Elektriksel impulsun süresi ve dalga boyunun karakteri de önemlidir. İmpuls, monofazik ve rektangüler (kare dalga) olmalıdır. Bifazik bir uyarı, sinirde aksiyon potansiyeli patlamasına neden olacağından stimülasyona yanıtı arttıracaktır. Optimum impuls süresi, 0,2-0,3 ms'dir. 0,5 ms'yi aşan bir impuls, kası doğrudan stimüle edebilir veya yineleyen tetikleme neden olabilir (17).

2.3.2. Sinir Stimülasyonu Paternleri

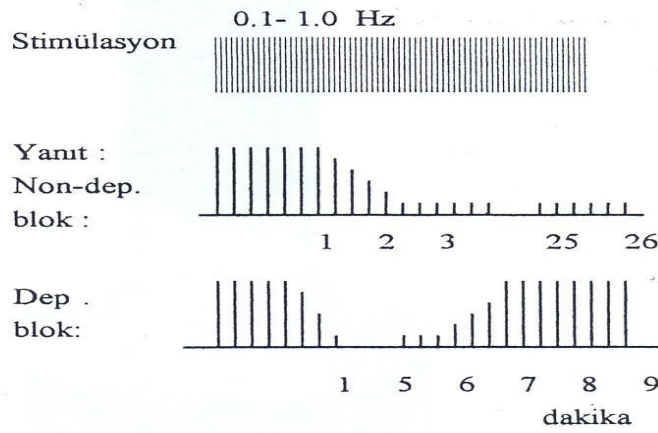
Sinir stimülasyonu amacıyla en sık kullanılan paternler, single twitch stimülasyon, TOF ve tetanik stimülasyondur. Bunların dışında iki yeni mod daha kullanılmaktadır: Post-tetanik sayım (PTC) ve double-burst stimülasyon (DBS).

2.3.2.1. Single-Twitch Stimülasyon

Bu modda, periferik motor sinire, 1,0 Hz (saniyede bir) ile 0,1 Hz (10 saniyede bir) arasında değişken frekanslarda tek bir uyarı uygulanır. Bir kasın böyle tek bir uyarıya yanıtı, uyarının frekansı ile ilişkilidir. Frekans, 0,15 Hz'in üzerine çıktığında uyarılan yanıt giderek azalır ve daha alt düzeylerde görülmeye baslar. Bu nedenle genellikle 0,1 Hz'lik frekans kullanılır (Şekil 3). 1 Hz'lik stimülasyon, supramaksimal stimülasyonun tayini için gereken süreyi kısalttığından anestezi induksiyonu

sırasında tercih edilebilir. Bununla birlikte, nöromusküler blokajın başlangıcı ve süresi, stimulusun paternine ve süresine de bağlıdır. Bu nedenle 1 Hz'lik single-twitch ile elde edilen sonuçlar, 0,1 Hz'lik uyarıya alınan yanıtlar ile karşılaştırılmamalıdır (16, 28).

Kas gevşeticilerle ilgili karşılaştırmalı çalışmalarda sıklıkla 0,15-0,1 Hz'lik stimülasyon frekansları kullanılmaktadır. Bu stimülasyon tipi, klinik uygulamada pek kıymetli değildir. Zira aynı yanıtların gözle ya da dokunarak da izlenebilmesi mümkündür. Monitorizasyonun avantajı, twitch depresyonunun derecesinin, kesin bir şekilde değerlendirilebilmesi olacaktır.

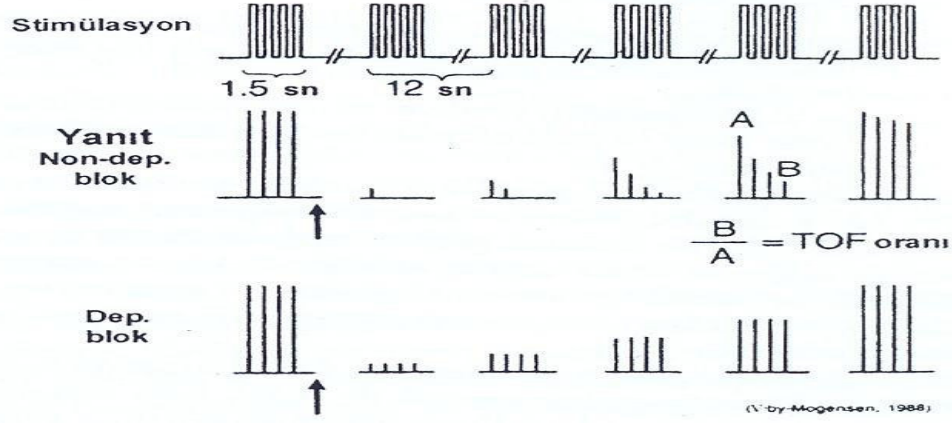


Şekil 3: Tekli seğirme (28).

2.3.2.2. Train-of-Four Stimülasyon

TOF stimülasyonu, her 0,5 saniyede bir (2Hz) 4 supramaksimal uyarı yapılmasından ibarettir. Sürekli uygulandığında her dört uyarıdan oluşan bir train, 10-12 saniyede bir yinelenen demektir. Her stimulusun oluşturacağı kas kontraksiyonu ve bu yanıtlardaki sönme, değerlendirmenin temelini oluşturur. 4. yanıtın amplitüdünün 1. yanıtına oranı, TOF oranı olarak adlandırılır (Şekil 4). Kontrol ölçümlerinde (kas gevşetici uygulanmadan önce) dört yanıtın amplitüdü aynıdır, ya da ideal olarak aynı olmalıdır (TOF=1,0). Parsiyel depolarizan blok esnasında, TOF yanıtında sönme (fade) olmaz, ideal olarak TOF oranı 1,0 olarak kalır. Sch enjeksiyonundan sonra TOF oranının azalması, Faz II bloğunun geliştiği anlamına gelecektir. Nondepolarizan blok sırasında, bloğun derecesi preoperatif kontrol değerleri olmasa

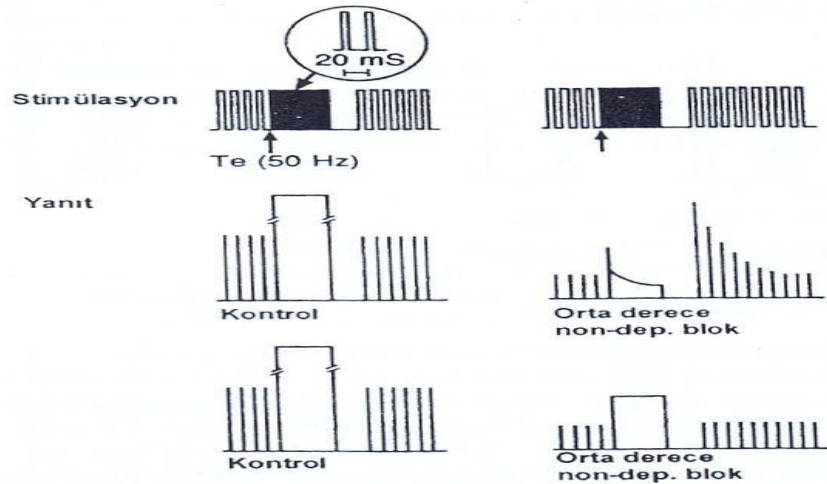
bile TOF yanıtından doğrudan okunabilir. TOF stimülasyonu, tetanik stimülasyona göre daha az ağırlı oluşu ve nöromusküler blokajın derecesini değiştirmediği için de avantajlıdır (28-30).



Şekil 4: TOF uyarısı ve TOF uyarısına depolarizan ve non-depolarizan kas gevşeticiler verildikten sonra uyarık hastada alınan uyarılmış kas yanıtları (16, 31).

2.3.2.3. Tetanik Stimülasyon

Tetanik stimülasyon, çok hızlı (örneğin; 30, 50, 100 Hz) elektriksel stimülasyondan ibarettir. Klinikte en sık kullanılan, 5 saniye süreyle 50 Hz'lik tetanik stimülasyondur (Şekil 5).



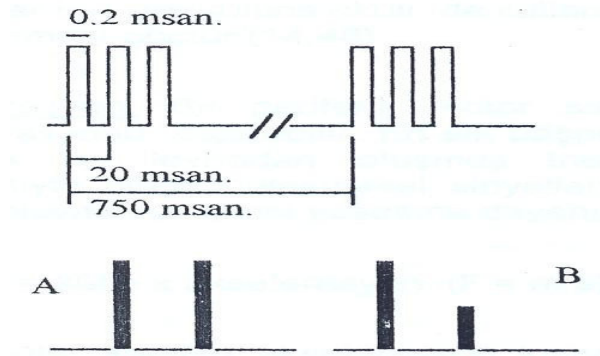
Şekil 5: Tetanik uyarı örneği ve 50Hz'lik 5sn süreli tetanik sinir stimülasyonuna kas yanıtı ve post tetanik (1.0Hz) seğirme stimülasyonu (16, 31).

2.3.2.4. Posttetanik Sayım Stimülasyonu

Bir tetanik stimülyondan (50 Hz, 5 sn.) 3 sn sonra uygulanan tek uyarıya (1 Hz) alınan yanıtın gözlenmesi ile uygulanır. PTC'nin başlıca kullanım amacı, büyük miktarda nöromusküler bloker verildiğinde olduğu gibi, tek veya dörtlü uyarıya yanıt alınmadığı durumlarda nöromusküler blokajın değerlendirilmesidir (28, 29). Ani kımıldanmaların (örneğin oftalmik cerrahi) engellenmesinin gerekli olduğu durumlarda kullanılabilir. Diyafram paralizisini sağlamak veya ıkınma ve öksürüğü engellemek için posttetanik twitch stimülyona hiç yanıt alınmayacak kadar (PTC=0) yoğun bir nöromusküler blokaj gereklidir.

2.3.2.5. Double Burst Stimülyasyon (DBS)

Rezidüel nöromusküler blokajın manuel (taktil) değerlendirilmesini sağlamak amacını taşıyan bir sinir stimülyasyon modudur. DBS, 50 Hz'lik çok kısa süreli iki tetanik stimulus kümesinin 750 msn ara ile ardarda verilmesinden oluşur. Her bir stimülyasyonun süresi 0,2 msn. ve dalga boyu kare seklindedir (Şekil 6). Kas gevşetici uygulanmamış normal kasta bu uyarı şekli eşit yükseklikte iki kontraksiyona neden olurken, nondepolarizan bir kas gevşetici verildiğinde kasta ikinci gruba alınan yanıtta depresyon sonucu sönme görülür. Sönmenin büyüklüğü TOF uyarısından sonra görülen sönme ile aynıdır. Ancak iki seğirme arasındaki oran, yanıt yüksekliği fazla olduğundan TOF'a göre daha belirgin ve kesin bir şekilde izlenebilir. DBS'da alınan yanıtta sönme olmazsa kas gevşetici etkisi büyük miktarda kalkmıştır. DBS her 20 sn'de bir tekrarlanabilir (16, 17, 28, 29).



Şekil 6: DBS kalıbı.

2.3.3. Stimulasyon Bölgeleri

Stimüle edilecek bölge seçiminde, esas olarak herhangi bir yüzeysel sinir stimüle edilebilir. En çok ulnar sinir kullanılır ve adduktor pollicis kasının yanıtı monitorize edilir. Bu alan görsel, dokunsal ve mekanomyografik tesbit açısından uygundur. Bu kasın diğer özelliği de kolun lateral kısmında olmasıdır, stimulasyon yapılan yer medialdedir. Böylece direkt kas uyarılma ve yanıtı ihtimali çok aza inmektedir. Ulnar siniri uyarmak için distal elektrot bileğin proksimal cilt kıvrımının fleksor karpi ulnaris tendonu ile kesiştiği noktanın 1 cm proksimaline yerleştirilir. Diğer elektrot 3 veya 4 cm proksimale yerleştirilir veya dirsekle medial epikondilde ulnar oluğun üstüne yerleştirilebilir (Şekil 7). İkinci şekilde yerleştirilirse fleksor carpi ulnaris kası kasılabilir ve başparmak addüksiyonu artar. Diğer stimulus alanları arasında;

- 1- Medial malleus arkasında posterior tibial sinir,
- 2- Peroneal ve lateral popliteal sinirler (ayağın dorsofleksiyon monitorizasyonu),
- 3- Fasial sinir ile orbitanın lateral kenarının 2-3 cm arkasında stylomastoid foramenden çıktığı yerde orbicularis oculi kasının kasılmaları monitorize edilir.

Yakın zamanda rekürren laringeal sinir stimülasyonu yolu ile vokal kord addüksiyonunu monitorize edecek bir yöntem bulunmuştur (32). Ancak henüz araştırma çalışmalarıyla sınırlı olarak kullanılmaktadır.



Şekil 7: Tof Watch ve Monitorizasyonu (33).

2.3.4. Farklı Kas Gruplarının Duyarlılıkları

Kas grupları, kas gevşeticilere duyarlılıklarında farklı gruplara ayrılır. Bu farklılığın nedenleri arasında değişken yerel kan akımları, kas ısı değişiklikleri, reseptör yoğunluk farkı, kaslar arasında nöromusküler kavşakta güvenlik sınırları farkı, kas içciklerinin kompozisyonundaki farklılıklar sayılabilir. Adduktor pollicis kasıyla karşılaştırılınca diafragmanın, depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilere daha dirençli olması nedeniyle aynı düzeyde gevşeme oluşması için iki katı kas gevşetici gereklidir. Ancak diafragma ve laringeal kasların depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilere relatif dirençleri, daha yüksek doz hızlı bolus yapılarak başlangıç, uyanma fazlarında hızlanma ve direnci ortadan kaldırma imkanı mevcuttur. Diafragma ve yukarı havayolu kasları, periferik kaslardan daha çabuk gevşerler, belki de bu kasların yüksek kanlanma seviyeleriyle açıklanabilir. Kas gevşeticilere duyarlılık ve başlama zamanındaki fark, periferik bölgeler monitorize edildiğinde klinik olarak anlamlıdır. Yüksek dozda ajan kullanıldığında gevşeme başlangıç zamanı diafragmada hızlıdır ve yeterli gevşemeyi adduktor pollicis kasından önce sağlar. Bununla beraber düşük doz uygulanınca diafragma daha az duyarlı kalır ve adduktor pollicisin yanıtı diafragmadan 30-60 sn önce çıkar.

2.3.5. Nöromusküler Fonksiyonun Belirlenmesi ve Klinik Önemi

Nöromusküler relaksasyonun derinliği ve geri döndürücü tedavinin yeterliliğini ortaya koymak oldukça güçtür ve mekanografik yöntemler uygulanmadığında sonuçlar güvenilir değildir. Ancak klinik uygulamada mekanografik monitorizasyon pratik değildir, bunun yerine birkaç klinik belirtinin gözlenmesi önerilir. Hastanın 5 sn boyunca gözlerini açık tutabilmesi (bu esnada diplopi gelişmemesi gerekir), dilini çıkarabilmesi, yutkunabilmesi, başını veya ayaklarını 5 sn boyunca kaldırabilmesi veya eli kuvvetlice sıkabilmesi klinik göstergelerdir. Nöromusküler blok kalktığında artık kürarizasyon, güçsüzlük ve hastalardaki düzensiz tremor şeklinde görülebilir. Nöromusküler bütünlüğün klinik testleri, bloğun derecesini ortaya koymakta yararlı olmakla birlikte, hastanın koopere olmasını gerektirir. Dolayısıyla bilinci kapalı hastalarda uygulanamazlar. Bu testlerin hepsi nöromusküler blokajın derecesinden

etkilendiği gibi başka faktörlerden de etkilenir (31). Kas gevşeticilerin kullanımından sonra nöromusküler bütünlüğün göstergeleri olarak tidal volüm, vital kapasite, inspiratuvar basınç ve solunum paternine bakılır. Yine de bazı hastalarda normal tidal volümle yeterli ventilasyona rağmen, havayolu refleksleri ve öksürme işlevi yetersiz kalmış olabilir. Hatta perioperatif solunum depresyonuna sadece relaksanların rezidüel etkileri değil, solunumun santral uyarımının baskılanması opioidler, anestezi ajanları ve düşük arteriyel CO₂ seviyeleri de yol açar. Sonuçta, rezidüel blok, respiratuvar depresyon sebeplerinden biridir ve ancak nöromusküler iletinin bozukluğunu mekanografik yöntemlerle ortaya koyarak gösterilebilir.

Tablo 3: NKD Kullanılan Testler (31):

Subjektif testler (Bedside test):	5 saniye süreyle başını kaldırabilme yeteneği.
	Dilini dışarı çıkarma yeteneği.
	5 saniye süreyle gözünü iyice açabilme yeteneği.
	Konuşma sesinin kalitesinin değerlendirilmesi.
	Dişlerini birbirine dokundurabilme yeteneği.
	EI sıkma gücünün değerlendirilmesi.
Objektif testler:	İnspiratuvar güç ölçümü.
	Tidal volüm ya da dakika volümünün ölçülmesi.
	Vital kapasite ölçümü.
Uyarılmış kas yanıtı ölçümü	Tekli uyarılar (single twitch, st)
	Train of four/dörtlü uyarılar (TOF)

NKD: Nöromusküler klinik değerlendirme

2.4. Nondepolarizan Bloğun Geri Döndürülmesi

2.4.1. Nondepolarizan Bloğu Geri Döndürme Yolları ve Antikolinesterazlar

Depolarizan kas gevşeticilerin etkisini kaldırmak için klinik uygulamada yararlı bir antagonist yoktur. Konsantre insan plazma kolinesterazı veya taze kan verilerek Sch yıkımı hızlandırılabilir (8, 9). Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini ortadan kaldırmak için çeşitli yollar vardır. Bunlar Ach yıkımının engellenmesi, salınımının arttırılması, reseptörlerdeki engelin kaldırılması gibi yollardır. Ancak en yaygın kullanılan antikolinesteraz verilmesidir.

Asetilkolinesteraz; asetilkolinin ester bağıını hidroliz eden bir enzimdir. Antikolinesterazlar; sinaps ve kavşaklarda bulunan asetilkolinesterazı inhibe ederek sinaps aralığında nöromusküler ileti ve normal kas fonksiyonunu sağlayacak düzeyde Ach birikmesine olanak tanır. Antikolinesterazlar yüksek dozda, paradoksal olarak nondepolarizan bloğu potansiyalize ederler, Sch ile olan depolarizan bloğu da uzatırlar. Bunda hem asetilkolini artırmaları hem de plazmakolinesterazını bloke etmeleri etkindir. Asetilkolinesteraz enziminin yüzeyindeki aktif bölge, anyonik ve esterazik olmak üzere iki bölümdür. Anyonik bölgesini tutan ajanlar reversibl (Fizostigmin, Edrofonyum, Neostigmin, Pridostigmin), esterik bölgesini tutanlar ise irreversibl (Organofosfatlar, Ekotiyofat, İzotiyofat) blokaj yaparlar. Neostigmin, nondepolarizan bloğun giderilmesinde en sık kullanılan antikolinesterazdır (8, 9).

2.4.2. Non-depolarizan Bloğu Geri Döndürme Süresini Etkileyen Faktörler

Bloğun derinliği kas gevşeticinin etki süresi ve kullanılan neostigmin dozuna bağlıdır. Blok derinliği az ise, verilen neostigmin dozu artırılırsa geri dönme hızlanır. Kısa ve orta etkili kas gevşeticilerde geri dönüş, bu ilaçların eliminasyon kinetiklerine bağlı olarak uzun etkili olanlardan daha hızlıdır (8, 9). Geri döndürmeye ne zaman başlanacağı konusu tartışmalıdır. Ancak pek çok araştırmacı spontan derlenme belirtilerinin ortaya çıkması ile (tekli uyaran yüksekliği normalin %20'sine ve TOF stimülasyonuna en az üç cevap alındığında) başlanmasını uygun görürler. Geri döndürmede ulaşılmak istenen düzey yeterli nöromusküler fonksiyonun sağlandığının düşünüldüğü TOF cevabının %70 üzeri veya buna karşılık gelen cevabın (baş kaldırabilmenin 5sn sürmesi) gözlenmesidir (9).

2.4.3. Rekürarizasyon (Rezidüel Kürarizasyon)

Genel anestezi sırasında uygulanan bir nondepolarizan nöromusküler blokerin etkisinin, postoperatif dönemde nöromusküler fonksiyonda yetersizlik oluşmasına neden olacak kadar uzamasına postoperatif rezidüel kürarizasyon (PORK) denir (4).

PORK nöromusküler bloker ajanların klinik kullanımında en önemli problemlerden birisi olarak postoperatif solunum yetmezliği ve hipoksi oluşumu

mekanizmasında temel rolü oynar (7, 16, 34). Erken postoperatif dönemde solunum depresyonu, solunum yolu tıkanması ve mide içeriğinin aspirasyonu hayatı tehdit eden en yaygın anestezi komplikasyonlarıdır. Solunum yetersizliği; kemoreseptör karotid cismi gibi periferik sensör organların baskılanmasına bağlı olarak santral solunum sisteminin baskılanması veya üst solunum yolu kaslarının güçsüzlüğü ve koordinasyon bozukluğuna bağlı olarak solunum yolu tıkanması ve aspirasyon riskine bağlı olabilir (35). Postoperatif rezidüel kûrarizasyondan bahsedebilmek için yeterli nöromusküler fonksiyonun kriterlerini de tanımlamak gerekir. Bunun için nöromusküler fonksiyonların monitörizasyon tekniklerinden köken alan basit klinik testler kullanılır. Bu testler; başı 5sn süreyle kaldırabilmek, el sıkabilmek veya dilini dışarı çıkartmak, gözlerini 5sn süreyle açmak, etkili öksürebilmek ve çift görmenin olmamasıdır. Başı 5sn kaldırabilmek genellikle solunum yolunu koruyabilmek ve solunumu destekleyebilmek için yeterli bulgudur. En önemli nöromusküler fonksiyonlar pulmoner ventilasyon ve solunum yolunun korunması olduğu için ideal olanı diyafragma ve üst solunum yolları kaslarının değerlendirilmesidir (4). Nöromusküler blok sonrası farklı kas gruplarının normal fonksiyonlarına geri dönmesi farklı şekilde olabilmektedir. Kas fonksiyonu iyileşmesi ilk olarak diyafragma, larenks gibi santral solunum kaslarında, daha sonra farenks ve gözlerde gerçekleşir. Bu nedenle rezidüel nöromusküler blok faringeal ve fasiyal kaslarda daha belirgindir. Yetişkinlerde yutkunma refleksi, pediatrik hastalarda ise kalça eklemının fleksiyonu nöromusküler bloğun iyileştiğinin önemli birer göstergesidir (8).

Tek sinir uyarısına alınan seğirme yanıtının normale dönmesine ve hastanın klinik olarak kas gevşetici etkisinden kurtulmuş görünmesine rağmen sinir-kas kavşağında reseptörlerin önemli bir kısmı halen bloke olabilir (8). Postoperatif dönemde hastada kas gücünü azaltan bir neden, sinir kas bloğunu derinleştiren veya antagonize edilmesini güçleştiren pek çok etkenden bir ya da birkaçının varlığı veya antagonist etkisinin geçmesi ile rekûrarizasyon olabilir. Bu nedenle, iletimin spontan olarak düzeldiği bir sinir stimûlatörüyle gösterilmedikçe bloğun antagonize edilmesi ve rezidüel kûrarizasyon yönünden hastanın postoperatif dönemde yakından izlenmesi gerekir (9).

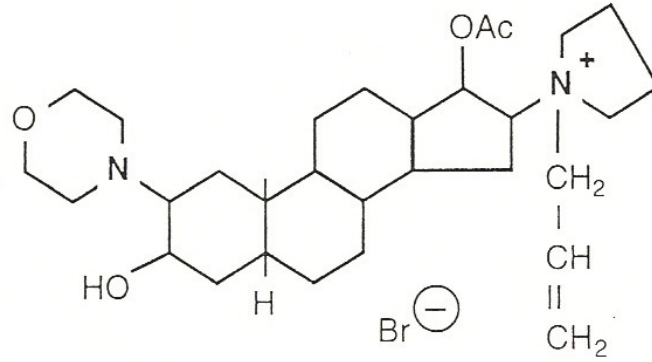
2.5. Rokuronyum Bromür (Organon 9426, Esmeron)

2.5.1. Farmakoloji

Rokuronyum bromür, monokuartern aminosteroid yapısında, nondepolarizan kas gevşeticidir. Etkinliğini koruyabilmesi için 2-8 C'de stabil solüsyon olarak saklanmalıdır. Diğer pek çok steroidal kas gevşeticilerden daha az güçlüdür (etkinin gücü, etki başlama hızı ile ters orantılı). 0,23-0,36 mg.kg⁻¹ dozunda kas gücünde %95 baskılama oluşturur (ED95), 0,6 mg.kg⁻¹ doz ise birçok farmakokinetik çalışmalarda endotrakeal entübasyonu hızlandırmak için kullanılan dozdur.

Başlangıç zamanı (ilaç enjeksiyonundan maksimum blokaj oluşuncaya kadar geçen zaman) 40 ile 180 saniye arasında değişir. Entübasyon için uygun koşullar genellikle rokuronyum verildikten 60 sn sonra oluşur (36, 37).

İlacın klinik etki süresi (enjeksiyondan %25 başlangıç twitch yüksekliğinin oluşmasına kadar geçen süre) genel anestezi altında 15 ile 40 dk arasındadır (38). Şekil 8'de rokuronyum bromürün moleküler yapısı görülmektedir (6).



Şekil 8: Rokuronyum Bromürün Kimyasal Yapısı (6)

Rokuronyum otonomik gangliyon blokajı yapmaz, başlangıç etki zamanı kısa, etki süresi orta ve derlenme veya eliminasyonu hızlıdır. Bir aminosteroid nöromusküler kas gevşetici olduğu için histamin salgılanma oranı düşüktür (6, 39, 40).

2.5.2. Kimyasal yapı

Rokuronyum, vekuronyumun 2-morpholino 3-desacetyl, 16-N-allylrollidino türevidir. Vekuronyumdan farkı steroid nukleuslarının 3'lü pozisyonlarındadır (Şekil 8). Rokuronyumun ilginç moleküler karakteristiği pankuronyum ve vekuronyumda A-halkasında bulunan steroid nukleuslarda Ach'e benzer kısmın olmayışıdır. D-halkasındaki Ach'e benzer kısmın nöromusküler kavşakta reseptöre bağlanmada uygun bir yer olduğu genellikle gücü yüksek nöromusküler kas gevşeticilerde bulunduğu düşünülmektedir (6, 39, 41, 42).

Pankuronyum ve vekuronyumda bulunan kuarterner nitrojene bağlı metil ve allil gruplarının yer değiştirmesi ve rokuronyumda Ach'e benzer kısmın yokluğu rokuronyumun gücünün azalmasından kısmen sorumludur (29, 39, 40, 42).

A-halkasındaki asetat grubunun yerine hidroksil grubun bağlanması, rokuronyumun kararlı solüsyon halinde bulunmasını sağlar (42, 43).

2.5.3. Etki mekanizması

Rokuronyum klinik dozlarda Ach ile yarışarak etki gösterir. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir (39-42). Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragmada son bulur. Larinksin adduktor kasları, 'adductor pollicis' kasından daha önce etkilenir. Rokuronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine dönmesi ile son bulur. Rokuronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabilir (39-41).

2.5.4. Dozaj

Stabil solüsyon halinde 50 ve 100 mg'lık ampuller içinde bulunur. Dozu arttırıldığında etki başlangıç süresi kısalır ve etki süresi doza bağımlı olarak uzar. Çocuklarda 0,6 mg.kg⁻¹ dozda, erişkinlerde 0,6-1 mg.kg⁻¹ dozda 60-90 sn içinde klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları sağlar. Bu özelliği ile süksinilkoline bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Tek bolus uygulama yanında infüzyon (5-12 mcg.kg⁻¹.dk⁻¹) şeklinde de uygulanabilen rokuronyum'un birikici özelliği yoktur (6, 44, 45).

2.5.5. Güç ve Etkileşim

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sonucu rokuronyumun, vekuronyumun %10-20'si kadar potent olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar insanlarda vekuronyumun %15'i kadar etkin olduğunu göstermiştir (46).

Enfluran ve izofluran, rokuronyumun etkisini potansiyalize ederler. Halotanın etkisi diğer iki inhalasyon anesteziğine göre daha azdır (enfluran> izofluran> halotan> TİVA) (40, 42).

Kedilerde nitroz oksidin blok derinliği üzerinde pek etkisi olmadığı ama uyanma fazını uzattığı gözlenmiştir. Rokuronyumun oluşturduğu nöromusküler bloğun ortadan kalkmasını volatil ajanların varlığının uzattığı ve bu etkinin sevofluran ile daha belirgin olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (47).

Bazı intravenöz anestezikler, droperidol, midazolam, etomidat, tiyopental ve propofolün rokuronyumun etkisi üzerinde herhangi bir klinik etki değişimi yapmadıkları bildirilmiştir. Buna rağmen bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı etkiyi hafif potansiyalize eder (42, 43).

Tek doz antibiyotiklerin (Metronidazol, netilmisin, sefuroksim ve aminoglikozitler) rokuronyumun yaptığı nöromusküler blok üzerinde önemli bir etkileri olmadığı gösterilmiştir (42, 43, 46).

2.5.6. Kardiyovasküler etkiler

Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkileri muskarinik reseptör blokajı, gangliyon blokajı, noradrenalin salgısının artışı ve geri alınımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekteşir (8, 43, 46-48). Pankuronyumda A-halkasına bağlı Ach'e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Vekuronyum ve rokuronyumda bu bölge modifiye edilmiştir ve bu sebepten bunların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır (46, 48).

Klinik dozlarda rokuronyumun iskelet kasındaki nikotinik reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur (8, 46-48).

2.5.7. Histamin salgılanması

Rokuronyum bir aminosteroidal kas gevşetici olup klinik olarak anlamlı histamin salgılanmasına neden olmaz (6, 41).

2.5.8. Farmakokinetik

Rokuronyumun farmakokinetiği vekuronyuma benzer, yalnız dağılım hacminde küçük bir fark vardır. Rokuronyumun eliminasyonu ilk olarak hepatobilier yoldan olmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon uzamaktadır. Anestezik teknik rokuronyumun farmakokinetiğini etkilememektedir. Ancak yaş farmakokinetik üzerinde etkili olmaktadır (8, 39, 43).

Dağılım volümü: $\sim 200 \text{ ml.kg}^{-1}$ (49).

Plazma klirensi: $4\text{-}5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ (49).

Vekuronyum ve rokuronyum farmakokinetik açıdan dağılım volümleri hariç birbirlerine benzerlik gösterirler, rokuronyum vekuronyuma göre daha az lipofilik olduğundan dağılım volümü daha azdır (6, 41, 46, 48).

2.5.8.1. Eliminasyon ve birikim

Birikim, ilacın eliminasyonu azaldığında ortaya çıkmaktadır. İlk olarak plazmadan temizlenmesi iki şekilde olmaktadır: Dağılım (distribüsyon) ve atılım (eliminasyon). Birikici özelliği yoktur, plazma proteinlerine %30 oranında bağlanır. İlacın büyük bir kısmı hepatobilier yol ile elimine olmaktadır. Böbrek atılımı %10 kadardır. Rokuronyumun metabolitleri 17-desasetil-rokuronyum ve 16 N-desallil-rokuronyumdur ve bunlar farmakodinamik açıdan aktif değildir. Sadece biri (17-desasetil), bir çalışmada plazmada ölçülebilir oranlarda saptanabilmiştir. Bu metabolitin de bu konsantrasyonlarda nöromusküler blokaja etkisi düşünülmez (50). Böbrek fonksiyon bozukluğunda, rokuronyumun plazma klirensi değişmemekte, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artmaktadır. Bunun sonucu etki süresi uzayabilir (8, 49-51).

2.5.8.2. Anestezi yönteminin etkileri

Değişik anestezi tekniklerinde rokuronyumun farmakokinetiği farklılık gösterir. Entübasyonda $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronyum kullanılarak TİVA (Total İntravenöz Anestezi) ile volatil anestezi verilen gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında farmakokinetik açıdan herhangi bir fark görülmediği, 12 saatlik idrarda çıkan rokuronyum miktarının verilen dozun %16'sı olduğu tespit edilmiş. Bu da rokuronyumun farmakokinetiğinin anestezi tekniğinden etkilenmediğini göstermektedir (8, 51-54.).

İzofluran ile rokuronyumun nöromusküler blok etkisinin artırılması, kasın gevşeticiye sensitivitesini artırmak esasına dayanır (52).

Sıklıkla intravenöz olarak verildiği kolda spontan çekme hareketine neden olur. Bu hareketin olası nedeni rokuronyumun en sık görülen yan etkisi olan ilacın enjeksiyonu sırasında hastaların %50–80' inde görülen verildiği bölgedeki şiddetli yanma tarzındaki ağrıdır. Mekanizma günümüzde halen bir açıklık kazanmamıştır.

Rokuronyumun, fizyolojik olmayan pH değeri (pH=4) veya endojen algojenik mediyatörlerin salınımı ile ağrı oluşturduğu düşünülmektedir (55). Lidokain enjeksiyonu ile hastaların büyük bölümünde bu ağrı giderilebilir (56).

2.5.8.3. Yaşın etkileri

Yaşın ilerlemesi ile vücut sıvısındaki azalma (özellikle ekstrasellüler hacim azalması) ve fonksiyonel organların yetersizliği sonucu rokuronyumun farmakokinetiği etkilenir ve ilacın eliminasyonu yaş artıkça azalır (46, 53, 57).

Neonatal ve infantlarda dağılım hacmi artar ve plazma klirensi azalır, bunun sonucu ilacın yarılanma ömrü uzar. Çocuklarda dağılım hacmi artmaz ama klirens artar ilacın yarı ömrü kısalır ve vücutta kalış süresi azalır (6, 41, 53).

2.5.9. Farmakodinamik

Rokuronyumun potansi vekoronyumdan 6-8 kat daha azdır. Etki başlama zamanı vekoronyumdan iki kat hızlıdır. Rokuronyum ile 0,6 mg.kg⁻¹ dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir (6, 41).

İnhalasyon anesteziikleri ile beraber kullanıldığında intravenöz anesteziiklere kıyasla başlangıç etki zamanı daha hızlı ve etki süresinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. İntraoküler ve intrakranial basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (6, 48, 57, 58).

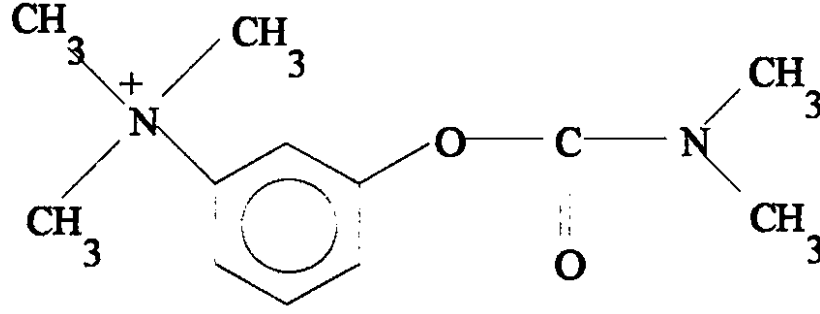
Birçok aminosteroidde başlangıç ve potens arasında ters ilişki saptanmıştır. Bu yüzden rokuronyumun hızlı etki başlangıcının nedenlerinin arasında düşük etki ve yüksek lipofilite sayılabilir. Ayrıca entübasyon için gerekli olan laringeal kaslardaki gevşeme sıkça monitorize edilen adductor pollicis kasına göre daha önce oluşur. Bu durum, plazma ile laringeal kaslardaki biyofaz (etkilenen kompartman) arasında olan kısa etki süreli transport ile açıklanabilir (38).

2.6. Neostigmin

Aeshliman ve Reinert tarafından 1931'de sentez edilmiştir. Karbamat inhibitörü etkisi olan neostigmin aynı yıl içerisinde barsak aktivitesini artırıcı etkisi nedeniyle tedavi amacıyla kullanıma girmiştir (59). 1942'de Koppani tarafından kürar antagonisti olarak kullanımı önerilmiştir (60).

2.6.1. Kimyasal Adı ve Formülü

Suda çözünür bir kuvarterner amin olup kimyasal olarak adı 3-(N,N-Dimethylcarbomoyloxy)-N,N,N,-trimethylanilinummetilsulfate olup moleküler formülü C₁₃H₂₂N₂O₆S şeklindedir (61). Açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 9: Neostigminin açık formülü (62).

Neostigmin; kürar ve non-depolarizan blok yapıcı ajanlar için standart referans bir antagonisttir. Pridostigminden 5 kez daha potenttir.

2.6.2. Metabolizma

Kullanım dozu 40-80 mcg/kg olup; etkisi i.v yapılmasını takiben 2-5 dakikada başlar, 30 dakika devam eder. Eliminasyon yarı ömrü 77 dakikadır. Kan beyin bariyeri veya plasantadan geçmez. Plazma klirens hızı 15-18 ml/kg/saat olup % 50'den fazlası böbrek yoluyla, geri kalan karaciğer ve safra yoluyla, bir kısmında plazmada hidrolize olarak metabolize olur. Yaklaşık % 50'si değişmeden idrarla atılır. Metabolitleri nöromusküler blokaja katkıda bulunmaz. Gastrointestinal emiliminde yüksek oranda ilk geçiş etkisine uğradığı için oral dozu parenteral dozunun 15-30 katıdır. Parenteral olarak metil sülfat, oral olarak ise bromür tuzu kullanılır (60, 63, 64).

2.6.3. Etki mekanizması

Neostigmin, asetilkolinesterazı inhibe ederek, periferal nöromusküler kavşak ve otonomik ganglionlardaki sinapslar dahil bütün kolinerjik kavşaklarda asetilkolin birikmesini ve postsinaptik membrandaki kolinerjik (muskarinik ve nikotinik) reseptörlerin asetilkolin aracılığıyla indirekt olarak aktive olmalarını sağlar. En belirgin farmakolojik etkisi kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, göz ve iskelet kasındaki nöromusküler kavşaklar üzerindedir. İskelet kası nöromusküler kavşağında asetilkolin birikmesi sonucu impuls aşırımı artar ve böylece çizgili kaslar uyarılır (65).

2.6.4. Doz ve uygulama yolları

Neostigmin, titrasyon ve bolus tekniğiyle iki farklı şekilde uygulanabilir. Orta etkili bir nondepolarizan sonrası etkisi 5 dk içinde başlar ve bir saatten uzun sürer. Çocuk ve yaşlılar etkilerine daha hassastır. Daha hızlı etki başlangıcı olur ve daha düşük doz yeterli olur. Etki süresi yaşlılıkta uzamıştır. Muskarinik etkilerin önlenmesi için neostigminin önce veya birlikte antikolinergik olan glikopirolat (1mg neostigmin için 0,2mg) veya atropin (1mg neostigmin için 0.4mg) kullanılır (8, 9).

2.6.5. Yan Etkileri

Kalpte parasempatik etkileri baskın olup, bradikardi, kardiyak ileti bozukluğu, atrial kontraktilitede azalma ve kalp debisinde düşmeye neden olur. Gözde miyozis ve akomodasyon, barsakta sekretuar ve motor fonksiyonlarda artış, bronkospazm, ağız içi sekresyonlarında artışa neden olur. İstenmeyen muskarinik etkileri atropin veya glikopirolat uygulanarak önlenabilir (59, 60). Ayrıca neostigminin kendisi de depolarizan tipte blok yapar. Bu Ach birikimi ile olur; daha sonra blok faz II tipte değişir. Antikolinesteraz etki ile Sch'i potansiyalize eder. Bilinci açık olan bir kişiye verildiğinde fasikülasyonlara neden olur (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesi onayı (17/03/2011, Toplantı karar no: 2011/11) ve hasta onamları alınarak, 2011-2012 yıllarında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, prospektif ve randomize olarak gerçekleştirildi.

Araştırmaya; ASA (American Society of Anesthesiologists) I - II risk grubunda, 18-70 yaş arası, kas gevşetici ajan kullanılarak genel anestezi uygulanacak olgular dahil edildi. BMI \geq 30 kg/m² üzerinde, yumurta ve propofol alerjisi, çalışma yapılacak el ile ilgili nörolojik bozukluk ve geçirilmiş travma öyküsü, nöromusküler blokajı etkileyen ilaç kullanımı (antikonvülzan, aminoglikozit veya polipeptit antibiyotik, vs), gebe-emziren, renal, hepatik veya metabolik yetmezliği olan, mallampati skoru \geq III veya zor entübasyon olasılığı olan hiçbir hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma sırasında hastaların demografik verileri (yaş, boy, kilo, BMI), ASA risk grupları kaydedildi.

Çalışmaya alınan kadın hasta grubu Grup K, erkek hasta grubu ise Grup E olarak isimlendirildi. Tüm hastalara 0,07 mg/kg midazolam ile (Dormicum[®], Roche, 5 mg.mL⁻¹, Fonteney-sous-Bois, Fransa) premedikasyon yapıldı. Operasyon boyunca hastaların sistolik ve diastolik arteriyel kan basıncı takipleri (STA, DTA), kalp atım hızları (KAH), periferik oksijen saturasyonları (SpO₂), addüktör kas ısısı ve nazofarengeal ısıları monitorize edildi ve kaydedildi. Nöromusküler ileti monitörizasyonu için TOF-WATCH[®] SX (Organon Teknika B V, Netherlands) 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 ise distal elektrotun 2-3 cm proksimalinde olacak şekilde cilde yerleştirildi. Akselerasyon transdüseri baş parmağa monte edildi ve el baş parmağı serbest kalacak şekilde el 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 odası ısısı 20-25°C olarak ayarlandı.

İndüksiyondan önce 10 ml/kg/saat⁻¹ Ringer Laktat ile sıvı replasmanına başlandı. Olgulara i.v. olarak uygulanacak ve cerrahi esnasında kullanılacak tüm sıvıların oda ısısında olması sağlandı. Tüm olgulara %100 oksijen ile preoksijenizasyon uygulandıktan sonra 2 mg/kg propofol (Propofol 1 % Fresenius Kabi) ve 2 mcg/kg fentanil (Fentanyl citrate® 2ml/100 mcg) ile iv. indüksiyon yapıldı. Ardından maskeyle %6 konsantrasyon ile desfluran vermeye başlandı. Kirpik refleksi kaybolunca periferik sinir stimülatörü ile kalibrasyon (Cal 1) ile yapıldı. Sonrasında 1 dk beklenilip 3 adet kontrol single twitch (0,1 Hz) değeri alınıp kaydedildi. Ardından 3 adet kontrol train of four değeri (TOF_k) alınıp kaydedildi. Daha sonra 0,5 mg/kg rokuronyum (Esmeron® 50 mg.5ml⁻¹ N.V. Organon, Hollanda) uygulandı. Rokuronyum uygulamasından sonra TOF değerinin sıfır olmasına kadar geçen süre (TOF 0) saniye olarak kaydedildi. TOF değeri sıfır olunca olgular entübe edildi. Tüm olguların anestezisi idamesi %50 O₂/N₂O ve %6 desfluran ile sağlandı. İntraoperatif nöromusküler bloğun derlenmesi sırasında TOF oranının %25 (TOF25) olduğu zamanlarda, indüksiyon aşamasında yapılan dozun ¼'ü oranında rokuronyum tekrarlandı. Her tekrardan sonra yine TOF25 süresi dakika olarak kaydedildi. Tüm hastalarda tekrarlanan rokuronyum sayısı (TR_s), rokuronyum miktarı (TR_{mg}) ve indüksiyon sonrasında rokuronyum ilk tekrarlanma zamanı (TR_t) kayıt altına alındı. Cerrahi işlemin bitiminde hastaların TOF değerleri (TOF_s) kaydedildi. Cerrahi işlem bittiğinde TOF değeri %25'e ulaşmamışsa TOF değerinin %25 olması beklendi. Cerrahi bitiminden sonra; TOF değeri %25 olduğunda her iki gruba da nondepolarizan bloğu geri döndürmek için neostigmin (40mcg/kg) ve atropin (0,02mg/kg) i.v. uygulandı. Neostigmin ve atropin uygulanmasından sonra TOF değerinin %25'den %90 olmasına kadar geçen süre saniye olarak (TOF₂₅₋₉₀) kaydedildi. Bu aşamada TOF %90 oluncaya kadar %6 konsantrasyon ile desfluran vermeye devam edildi. TOF değeri %90 olunca anestezik ajan sonlandırıldı. Hastalar %100 O₂ ile ventile edildi. Anestezik ajanın sonlandırılmasından sonra spontan solunumu başlayan hastada klinik olarak ekstübasyon açısından güvenli kabul edilen bulguların oluşmasının ardından (solunum frekansı >8 dk⁻¹, ETCO₂<50 mmHg, SpO₂>%90) ekstübasyon aşamasına geçildi. TOF değerinin %90 olmasıyla ekstübasyona kadar geçen süre ekstübasyon süresi (E_t) olarak kabul edilip saniye olarak kaydedildi. Ekstübasyondan sonra her iki grup için nöromusküler bloğun geri

dönüşünü takip için Nöromusküler Klinik Değerlendirme Testi (NKD) yapıldı. NKD için hastalardan ekstübasyondan sonra 15 dakika boyunca, 3 dakikada bir sözlü komut ile dilini çıkarması (DÇ) ve başını kaldırması (BK) istendi. Hastaların bu komutları yerine getirebildikleri zamanlar da ayrıca kaydedildi.

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 etki büyüklüğü Gpower 3.0.8 programı ile hesaplanmıştır. Çalışmanın tüm istatistiksel analizlerinde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Gruplar arasında cerrahi süre ve demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4: Demografik özellikler ve cerrahi sürelerin karşılaştırılması (ort±SS).

	Grup E (n=50)	Grup K (n=50)	p
Yaş (yıl)	38,84±12,73	41,56±11,81	0,352
Boy (cm)	175,52±6,24	163,72±5,13	0,275
Kilo (kg)	77,68±9,72	67,90±10,20	0,431
BMI (kg/m ²)	24,68±2,87	24,86±3,52	0,642
Cerrahi süre (dk.)	53,30±50,45	47,70±54,11	0,333

Grup K: Kadın grup, Grup E: Erkek grup, BMI: Vücut kitle indeksi

Grupların sistolik (STA) ve diastolik (DTA) arteriyel kan basıncı takipleri değerlendirildiğinde; erkeklerde ilk 25 dakikada, kadınlarda ilk 20 dakikada, entübasyon sonrası (ES) 1. dakika değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir (**p<0,05**). Ayrıca; her iki grubun kalp atım hızı (KAH) değerleri karşılaştırıldığında, operasyon süresince kaydedilen tüm KAH değerlerinin, ES 1. dakika değerine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. (**p<0,05**) (Tablo 5).

Tablo 5: Grupların vital bulgularının değerlendirilmesi (ort±SS).

Gruplar (mmHg)	Grup K			P ₁			Grup E			P ₂		
	STA	DTA	KAH	STA	DTA	KAH	STA	DTA	KAH	STA	DTA	KAH
ES 1.dk	119,00±16,52	76,98±14,90	86,48±17,90				118,98±15,98	75,80±14,11	82,10±15,19			
ES 5.dk	114,42±20,42	71,30±13,59	81,30±13,94	0,044	0,035	0,027	114,38±17,09	73,16±14,66	78,36±15,19	0,042	0,189	0,019
ES 10.dk	106,38±21,53	68,70±13,80	76,98±14,28	0,000	0,002	0,000	111,90±13,95	69,26±13,63	77,92±13,81	0,006	0,001	0,025
ES 15.dk	110,38±23,05	68,64±16,22	75,98±15,30	0,004	0,005	0,000	110,08±15,21	68,78±13,16	75,64±13,51	0,001	0,005	0,003
ES 20.dk	113,06±22,22	70,54±15,76	75,54±14,53	0,064	0,025	0,000	111,00±13,63	67,63±13,72	73,56±12,62	0,005	0,002	0,000
ES 25.dk	114,57±25,56	72,86±15,91	75,49±14,35	0,420	0,225	0,000	110,33±13,84	67,63±12,74	72,88±12,70	0,004	0,005	0,000

P₁: Grup K kendi içinde ES 1.dk ile karşılaştırıldığında.

P₂: Grup E kendi içinde ES 1.dk ile karşılaştırıldığında.

Erkek ve kadın grupları arasında nazofarengeal ısı, adduktor kas ısısı, SPO₂, kontrol single twitch (Stwitch_k) ve kontrol train of four (TOF_k) değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Kontrol single twitch (Stwitch_k), train of four (TOF_k), nazofarengeal ve adduktor kas ısı (°C) değerleri (ort±SS).

	Grup E	Grup K	p
Stwitch _{k_1}	85,04±24,35	79,18±38,60	0,986
Stwitch _{k_2}	84,90±24,82	80,65±33,06	0,860
Stwitch _{k_3}	86,65±25,76	77,98±34,27	0,342
TOF _{k_1}	105,63±10,95	103,50±19,57	0,417
TOF _{k_2}	104,96±19,57	101,38±21,24	0,395
TOF _{k_3}	99,50±16,16	101,17±25,05	0,744
Nazofarengeal ısı (°C)	36,20±0,49	36,11±0,66	0,820
Adduktor kas ısısı(°C)	35,23±0,74	35,22±0,65	0,592

Erkek ve kadın grupları **TOF0 süreleri** açısından karşılaştırıldığında erkek grubunun TOF0 değerinin daha uzun olduğu saptandı (**p<0,05**) (Tablo 7).

Erkek ve kadın grupları **TOF25 süreleri** açısından karşılaştırıldığında erkek grubunun TOF25 değerinin daha kısa olduğu saptandı (**p<0,05**) (Tablo 7).

Çalışma grupları **rokuronyum tekrarlanma zamanı** (TR_t) açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0,05**). Erkek olgularda rokuronyum tekrar dozlarının daha kısa aralıklarla yapıldığı ve **rokuronyum tekrarlanma sayısı** (TR_s)nın daha fazla olduğu gözlemlendi (**p<0,05**) (Tablo 7).

Gruplar arasında cerrahi sonrası **TOF sayısı** (TOF_s) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Çalışma grupları arasında **TOF 25-90** açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). Erkek hastalarda bu süre daha kısa olarak bulundu (**p<0,05**) (Tablo 7).

Her iki cinsiyetin ekstübasyon süreleri (E_t) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Hastaların BMI'leri ile TOF₂₅₋₉₀ süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

Postoperatif değerlendirmede erkek grubundaki olguların daha erken dönemde dilini çıkarabildiği (DÇ) ve başını kaldırabildiği (BK) saptandı (**p<0,05**) (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların TOF verileri, TR_t, TR_s, E_t, DÇ, BK açısından karşılaştırılmaları (ort± SS).

	Grup E	Grup K	p
TOF 0 (sn)	219,34 ± 89,82	138,84 ± 61,08	0,000
TOF25 (dk)	44,18 ± 11,72	61,73 ± 22,46	0,000
TR _t (dk)	44,18 ± 11,72	61,73 ± 22,46	0,000
TOF sayısı (TOF _s)	20,24 ± 6,30	21,32 ± 6,39	0,464
TR _s	3,23 ± 0,93	2,68 ± 1,21	0,000
TOF ₂₅₋₉₀ (sn)	215,56 ± 127,91	275,32 ± 148,55	0,02
E _t (sn)	151± 199,0 (min/maks= 10-600)	126± 136,23 (min/maks= 10-610)	0,465
DÇ (dk)	3,36 ± 0,98	3,90 ± 1,71	0,004
BK (dk)	4,20 ± 1,70	4,90 ± 2,15	0,005

TR_t: İndüksiyon sonrası ilk rokuronyum tekralama zamanı. TR_s: Rokuronyum tekrarlama sayısı. E_t: Ekstübasyon süresi. DÇ: Dil çıkarabilme . BK: Baş kaldırabilme.

Ekstübasyon sonrası 6. dakikadan önce kadın olguların % 40'ı (n=20), erkek olguların ise % 12'si (n=6) dilini çıkaramadı (p<0,05). Aynı ölçüm zamanında kadın olguların % 66'sı (n=33), erkek olguların ise % 28'i (n=14) başını 5 sn süreyle kaldıramadı (Tablo 8).

Tablo 8: Zamana göre Nöromusküler Klinik Değerlendirme (dil çıkarabilme/ baş kaldırabilme).

	DÇ					BK				
	3.dk	6. dk	9.dk	12.dk	15.dk	3.dk	6. dk	9.dk	12.dk	15. dk
Grup K n	30	18	2	-	-	17	26	7	-	-
Grup E n	44	6	-	-	-	36	13	-	1	-

n=kişi sayısı, DÇ: Dil çıkarma, BK: Baş kaldırma,

Çalışmamızın gücü 0,4 etki büyüklüğü (effect size) ile ve her iki gruptaki denek sayısı 50 (n1=50, n2=50) olarak alındığında 0,841 (%84,1) olarak saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda genel anestezi altında rokuronyum ile nöromüsküler blok uygulanan kadın ve erkek olgularda rokuronyumun nöromüsküler blok karakteristikleri ve neostigminin geri döndürücü etkisi karşılaştırıldı. Erkek olgularda TOF0 süresinin daha uzun olduğu, rokuronyumun tekrarlanma süresi ve sayısının daha fazla olduğu, TOF₂₅₋₉₀'nin daha kısa olduğu ve postoperatif dönemde daha erken olarak dillerini çıkarıp başlarını kaldırebildikleri belirlendi. Gruplar arasında cerrahi sonrası TOF_s ve E_t açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı gibi BMI ile **TOF**₂₅₋₉₀ süresi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Anestezik ilaçların ve nöromusküler bloke edici ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinin cinsiyete göre farklılıklar gösterdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (10, 12, 66). Nöromusküler bloke edici ajanların kadın ve erkek cinsiyet üzerindeki etkilerini inceleyen birçok çalışmada genel olarak kadın hastaların nöromusküler bloke edici ajanların etkilerine daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (7, 11, 13, 14, 67, 68). Kadın cinsiyet aminosteroid yapıdaki kas gevşeticilerin etkilerine erkek cinsiyete göre % 20-30 oranında daha yüksek duyarlılık göstermektedir (67). Kadınlarda maksimum kas gevşemesi için gerekli olan başlangıç süresinin (TOF0) daha kısa olması, nöromusküler blok etkisinin azalmaya başladığının göstergesi olan klinik sürenin (TOF25) ve kas gücünün tam olarak geri dönüşünü gösteren derlenme süresinin daha uzun olması bu kanıyı desteklemektedir (12- 14, 67).

Adamus ve ark. (12), 848 hasta üzerinde TIVA ile yapmış oldukları çalışmada, 0,6 mg/kg rokuronyum uygulaması sonrası hastalarda TOF0 süresinin kadınlarda erkeklere göre daha kısa ($91,7 \pm 14,3$ sn , $108,0 \pm 14,6$ sn), klinik sürenin (TOF0-25) daha uzun ($43,3 \pm 7,8$ dk, $31,3 \pm 5,5$ dk), derlenme süresinin (TOF25-75) de klinik olarak daha uzun olduğunu ($15,2 \pm 5,1$, $14,7 \pm 4,0$) göstermişlerdir. Adamus ve ark. (81), başka bir çalışmalarında rokuronyum uygulaması sonrasında kadın hastalarda başlangıç süresini (TOF0) daha kısa ($92,5 \pm 14$ sn'ye karşı $104,7 \pm 12$ sn), klinik süreyi (TOF0-25) daha uzun ($43,1 \pm 7$ dk'ya karşı $31,3 \pm 5$ dk) bulmuşlar, ancak derlenme indeksi açısından kadın ve erkek grupları arasında fark bulamamışlardır ($14,8 \pm 4$ dk ve $14,7 \pm 5$ dk).

Mencke ve ark. (11), rokuronyumun farmakodinamik etkilerine cinsiyetin etkisini araştırmak amacıyla yapmış oldukları bir çalışmada, genel anestezi altında 0,45 mg/kg rokuronyum uygulanması sonrasında kadınlarda TOF0 süresinin daha kısa (168 ± 65 sn'ye karşı 211 ± 56 sn), TOF25 süresinin daha uzun olduğunu bulmuşlar, derlenme indeksinde ise fark olmadığını (9 ± 4 dk, 9 ± 3 dk) görmüşlerdir.

Çalışmamızda da, desfluran ile genel anestezi uygulanan olgulara 0,5 mg/kg i.v rokuronyum verildikten sonra TOF0 süresinin kadınlarda daha kısa ($138,84$ sn'ye karşı $219,34$ sn) ve TOF25 süresinin kadınlarda daha uzun ($61,73$ dk'ya karşı $44,18$ dk) olduğu bulundu ($p<0,05$). Ayrıca kadın olguların TOF₂₅₋₉₀ değerinin ($275,2$ sn) erkek olgularınkine göre ($215,56$ sn) daha uzun olduğunu tespit ettik ($p<0,05$). Bizim elde ettiğimiz sonuçlar, kadın cinsiyetin rokuronyumun etkisine daha duyarlı olduğu konusundaki diğer çalışmaların sonuçlarıyla (12, 13, 14) benzeşmektedir. Ameliyat sırasında kullanılmış olan kürarizanların etki süreleri; seçilen inhalasyon anestezikleri, ortam ısısı, hastaların ortalama yaşları ile değişebilir (8, 31). Bizim çalışmamız ve diğer çalışmalar arasında görülen başlangıç (TOF0) ve klinik süreleri (TOF25) farklılıklarının nedenleri; hastalara uygulanan farklı anestezi şekilleri, indüksiyonda kullanılan rokuronyumun farklı dozları, seçilen intravenöz veya inahalasyon anestezikleri, farklı ortam ısısı ve operasyon süreleri olabilir.

Adamus ve ark. (14), her iki cinste ki genç (18-40) ve yaşlı (60-75) hastalarda rokuronyumun farmakodinamik etkilerini araştırdıkları çalışmalarında TOF0 süresinin genç kadınlarda en kısa (75 sn) iken yaşlı erkeklerde en uzun (135 sn) olduğunu, TOF25 süresinin genç erkek hastalarda en kısa (30 dk.), yaşlı bayan hastalarda en uzun (85 dk) olduğunu, TOF0-90 süresinin ise genç erkeklerde genç bayanlara göre daha kısa (59 dk'ya karşı 76 dk.), yaşlı erkeklerde yaşlı bayanlara göre daha kısa (102 dk'ya karşı 128 dk.) olduğunu bulmuşlardır. Burada da kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre rokuronyumun etkisine daha duyarlı olduğu, her iki cinste yaşla birlikte rokuronyumun etki süresinin uzadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızın sınırlılıklarından biri her iki cinste yaş sınıflamasına göre nöromüsküler bloğun geri dönüş özelliklerinin araştırılmamış olmasıdır.

Cinsiyetler arasında gözlenen bu fark aminosteroid yapıdaki nöromüsküler bloke edici ajanların farklı farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Kadınlarda, yüksek vücut yağ oranı, düşük kas kitlesi oranı ve

düşük su yüzdesi dolayısıyla rokuronyumun dağılım hacmi daha küçük olmaktadır (12, 68). Ayrıca total protein ve albumin oranı da kadınlarda daha düşüktür. Bu faktörler rokuronyumun plazma konsantrasyonunda artışa neden olabilir (69-72). Rokuronyumun yıkılımı ve eliminasyonu cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir. Karaciğer mikrozomal enzimleri kadın ve erkek cinsiyette farklı aktivite göstermekte olup, karaciğerde metabolize edilen ilaçlar çoğunlukla erkeklerde daha hızlı yıkılmaktadır (14). Kadınlarda, glomerüler filtrasyon ve renal klirens düşüktür. Bundan dolayı rokuronyum eliminasyonunun kadın cinsiyette daha yavaş olduğu düşünülmektedir (12, 14, 68, 71- 73).

Postoperatif dönemde görülebilen rezidüel kürarizasyonun (PORK) anestezi uygulamalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli etkenlerden biri olduğu bilinmektedir. Rezidüel kürarizasyonun ortaya çıkışı kullanılan kas gevşeticinin özelliklerine göre farklılıklar göstermektedir (7). Hayes ve ark. (74), 150 hastada PORK sıklığını (TOF oranı $<0,80$) araştırdıkları vekuronyum, atrakuryum ve rokuronyum kullanılan bir çalışmada, ek olarak 10 hastalık bir gruba da anestezi sırasında kas gevşetici vermemişlerdir. Vekuronyum, atrakuryum ve rokuronyum verildikten sonra PORK insidansları sırasıyla % 64, % 52 ve % 39 olarak bulunmuştur (74). PORK saptanan hastalar uyanma odasında başlarını veya bacaklarını 5 sn süresince kaldıramamışlardır. Kas gevşetici verilmeyen 10 hastadan hiçbirinde TOF oranı $<0,80$ bulunmamıştır (74).

Cammu ve ark. (75)'nin çalışmasında, sisatrakuryum ve rokuronyum infüzyonu sonrası, postoperatif rezidüel kürarizasyon insidansının antagonize edilmeyen hasta grubunda yüksek olduğu, bu nedenle infüzyonu erken durdurarak, sistemik antagonizasyon yapılarak ve TOF takibiyle istenmeyen bu durumdan sakınılabileceği belirtilmiştir (75).

Debaene ve ark. (76) çeşitli kas gevşeticilerin entübasyon dozunda tek doz uygulanmasından sonra ayılma odasında, geri döndürücü ajan vermeden rezidüel bloğu değerlendirmişler ve rezidüel paralizi eşiği TOF oranı < 0.7 olarak kabul edildiğinde kadın ve erkek cinsiyette sırasıyla %30 ve %10, TOF oranı < 0.90 olarak kabul edildiğinde PORK insidansının %60 ve %36'a çıktığını görmüşlerdir (76). Ayrıca aynı çalışmada baş kaldırma testi ve dil depresör testi 51 (%15) ve 35 (%11) hastada başarısız olmuştur. TOF oranı 0.90 dan yüksek olduğu halde 24 hasta başını

kaldıramamış ve 16 hasta dil depresor testini geçememiştir (76). Bizim çalışmamızda da, TOF oranı % 90'ın üzerinde iken ekstübe edilen hastaların %26'sının 6. dakikadan önce dilini çıkaramaması ve %47'sinin de başını kaldıramaması bu çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Tsai ve ark. (7) yapmış oldukları çalışmada, her iki cinsiyetteki PORK oranlarını araştırmışlar ve PORK oranının kadın hastalarda (% 38) erkek hastalara (%22) göre daha fazla görüldüğünü bildirmişler, fakat bu sonucu herhangi bir nedenle ilişkilendirmemişlerdir.

Sinir-kas bloğunun geri döndürülmesinde kullanılan antikolinesteraz tipleri ve bunların dozları da ameliyat sonrası artık kürarizasyonu etkileyen faktörlerdendir (77). Ayrıca; nöromusküler bloğun antikolinesterazla geri döndürülmesi hastaların ameliyathanede geçirdiği süreyi kısalttığından (12 - 46 dakika) ekonomik avantaj da sağlanmaktadır (78). Bu nedenle; postoperatif dönemde devam eden rezidüel kürarizasyonun etkilerini en aza indirmek, bunun yanında hastaların ameliyathanede geçirdiği süreyi kısaltmak ve maliyeti en aza indirmek amacıyla, operasyon bitiminde nöromusküler bloğu ortadan kaldıran neostigmin gibi bir revers ajanın kullanılması özellikle önerilmektedir (7, 78).

Cinsiyet farklılığının, neostigminin nondepolarizan bloğu geri döndürücü etkisi üzerindeki rolünü inceleyen tek çalışma olarak Saitoh ve ark. (79)'nın çalışmasına rastladık. Saitoh ve ark. (79); Format

Create File

- 1 selected item: 20608096
- FormatMeSH and Other Data
- E-mail
- Subject
- Additional text

E-mail

["SPAM" filtering software notice](#)

Add to Clipboard

Add to Collections

Order articles

Add to My Bibliography

Generate a file for use with external citation management software.

Create File

vekuronyum bloğu üzerinde neostigminin etkisini inceledikleri çalışmalarında neostigmin verildikten 15 dakika sonra her iki cinste de klinik olarak yeterli derlenme olmasına ve TOF oranı % 90'a ulaşmasına rağmen erkek hastalarda TOF oranının % 90'ın üzerine çıkmasında kadınlara göre gecikme olduğunu göstermişlerdir. Bu sonucu, kadın cinsiyette albumin gibi plazma proteinlerinin daha az olması ve vücut su yüzdesinin daha düşük olması nedeniyle; neostigminin dağılım hacminin daha düşük olup plazma konsantrasyonunun daha yüksek olabileceği ile ilişkilendirmişler. Bizim çalışmamızda ekstübasyon sonrası 6. dakikada erkek olguların kadın olgulara göre daha erken derlenebildiğini DÇ ve BK testleriyle gösterdik. TOF₂₅₋₉₀ ve E_t sürelerini de ekstübasyon sonrası 6.dakikaya eklediğimizde Saitoh ve ark.'nın neostigmin sonrası 15. dakika olan ölçüm zamanına yakın bir zamanda BK ve DÇ testlerini yaptığımız düşünülebilir. Bu durumda bizim bulgularımıza göre neostigmin verildikten yaklaşık 15 dakika sonra erkeklerde TOF oranındaki derlenme Saitoh ve ark.'nın sonuçlarından farklı olarak daha hızlı olmaktadır.Bu konuyla ilgili olarak yapılan diğer bazı çalışmalar da bizim bulgularımızı desteklemektedir (7, 76). Biz çalışmamızda henüz yeni uyanmış olan hastalarda ağırlı olabilecek TOF stimülasyonu kullanmak istemediğimiz için TOF monitörizasyonuna devam etmek istemedik. Bu nedenle olgularda TOF oranının % 90'ın üzerine çıkış seyri konusunda kesin bir verimiz bulunmamasını çalışmamızın bir sınırlılığı olarak kabul ediyoruz. Ayrıca, hastalarda albumin ve diğer plazma protein düzeylerinin, vücut su yüzdesinin hesaplanmasının ileri çalışmalarda yol gösterici olacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda, TOF oranı %90 olduktan sonra kadın hastaların% 40'ı (n=20), erkek olguların ise % 12'si (n=6) ekstübasyon sonrası 6. dakikadan önce dil çıkaramamıştır. Aynı şekilde kadın olguların % 66'sı (n=33), erkek olguların ise % 28'i (n=14) 6. dakikadan önce başını kaldıramamıştır. Bu bulgular; kadın olguların erkek olgulara göre klinik olarak daha geç derlendiklerini ve farklı kas gruplarının rokuronyumun etkisine karşı farklı derecelerde hassasiyet gösterdiğini düşündürmektedir (8, 13). Ayrıca çalışmamızda, neostigmin verildikten sonra ölçülen TOF₂₅₋₉₀ süresinin kadınlarda daha uzun olması neostigminin geri

döndürücü etkisinin kadın olgularda daha geç ortaya çıktığını göstermektedir. Bu durumu, kadın cinsiyetin nöromusküler bloke edici ajanların etkisine daha duyarlı olmasına ve cinsiyetler arasındaki kas kitlesi farkına bağlayabiliriz (12, 13, 14).

Ameliyat sırasında kullanılmış olan kürarizanların etki süreleri, seçilen inhalasyon anesteziikleri, peroperatif ısı, elektrolit ve asit-baz değişiklikleri, hastaların ortalama yaşları peroperatif kürarizasyon derecesini etkilediği gibi postoperatif iyileşme üzerine de etkilidirler (8, 31). Çalışmamızda bütün bu faktörleri standardize etmeye çalıştık. Kas gevşetici uygulamasından sonra nöromusküler fonksiyonların geri kazanılmasını etkileyen en önemli faktörlerden bir tanesi vücut ısısıdır. Bilgin ve ark. (80); farklı hipotermik kardiyopulmoner bypass koşullarında rokuronyum ile rezidüel nöromusküler blok insidansını araştırdıkları bir çalışmada, uzun süreli ve 30°C'nin (rektal ölçüm) 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. Metabolizma hızını etkileyerek ilaçların yıkılma hızı üzerine olan etkileri nedeniyle, çalışmamızda operasyon boyunca başparmağa yerleştirilen prob ile periferik vücut ısısı ve nazafarengal prob ile de santral vücut ısısı takip edilmiştir. Operasyon boyunca her iki ısı da 32° C'nin üzerinde tutulmuştur.

Vücut kitle indeksine göre kas gevşetici ajan kullanımı ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda; obez hastalarda kas gevşetici uygulamalarının ideal vücut ağırlığına göre yapılmasının daha uygun olduğu, bu grup hastalarda kas gevşetici ajanın gerçek vücut ağırlığına göre yapılması durumunda nöromusküler bloğun etki süresinin uzadığı gösterilmiştir (81). Bu da postoperatif derlenme sürecini uzatmakla birlikte postoperatif rezidüel kürarizasyona bağlı morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır (7). Çalışmamızda BMI ile TOF₂₅₋₉₀ arasında bir ilişki gösterilememesi hem gruplar arasında BMI değerleri açısından bir fark olmamasına hem de obez hastaların zaten çalışmaya alınmamış olmasına bağlanabilir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızda; kadın olgularda erkek olgulara göre rokuronyumla oluşturulan nöromüsküler bloğun etkisinin daha erken ortaya çıkıp, daha uzun sürdüğü ve neostigminin bloğu geri döndürme etkisinin ise geciktiği saptanmıştır. Bu bulgular kadın olguların PORK insidansı açısından daha fazla risk taşıdığını düşündürmektedir. Bu nedenle; kas gevşetici ajanların kullanıldığı genel anestezi pratiği sırasında cinsiyet farkı göz önünde bulundurularak özellikle kadın olgularda PORK insidansını azaltmak için rokuronyum dozunun azaltılması, neostigmin verilme zamanının erkek olgulara göre daha erken olması ve nöromüsküler monitörizasyon kullanılmasına önem verilmesi gibi önlemler alınmasının yerinde olacağı kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Cammu G. Postoperative residual curarisation: complication or malpractice? *Acta Anaest. Belg.* 2004; 55(3): 245-9.
2. Donati F. Muscle relaxants: A clinical update. *Can J Anaesth.* 2003; 50(6): R1- R4.
3. McCaul C, Tobin E, Boyland JF, McShane AJ. Atracurium is associated with postoperative residual curarization: *Br J Anesth* 2002; 89 (59): 766-9.
4. Shorten G.D. Postoperative residual curarisation (PORC): Incidence, aetiology and associated morbidity. *Anaesthesia and Intensive Care.* 1993; 21(6): 782-9.
5. Lee GC, Lyengar S, Szenohradszky J, Caldwell JE, Wright PM, Brown R, Lau M, Luks A, Fisher DM. Improving the design of Muscle relaxants studies: *American Society of Anesthesiology.* 1997; Jan: 86.48-54.
6. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular Blocking Agents. In: *Clinical Anesthesiology: Third ed.* McGraw-Hill 2002; 178-198.

7. Tsai C. C, Chung H. S, Chen P. L, Yu C. M, Chen M.S, Hong C.L. Postoperative Residual Curarization: Clinical Observation in the Post-anesthesia Care Unit. *Chang Gung Med J.* 2008; 31: 364-8.
8. Kayhan Z. Sinir-Kas İletimi ve Kas gevşeticiler. *Klinik Anestezi.* 3. Baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul, 2004; s.151-80.
9. Demirel E, Ünal N. Kas gevşeticiler ve klinik kullanımları: Anesteziye Güncel Konular, , Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, 2002; s.125-158.
10. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 241-259.
11. Mencke T, Soltész S, Grundmann U. Time course of neuromuscular blockade after rocuronium. A comparison between women and men.

1	
---	--

Anaesthesist. 2000; Jul: 49: 609-12.
12. 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: 589–595.
13. Adamus M, Koutna J, Gabrhelik T, Hubackova M, Janaskova E. Influence of gender on the onset and duration of rocuronium-induced neuromuscular block. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repu.* 2007; 151: 301–305.
14. Adamus M, Hrabalekb L, Wanekb T, Gabrhelika T, Zapletalovac J. 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(4): 347–354.
15. Kaymak Ç, Başar H. Sinir kas kavşağının anatomi ve fizyolojisi. *Anesteziyoloji Reanimasyon* 2005; 3(3): 109-15.
16. Alver F, Evren Ç. Nöromusküler monitörizasyon. *Anesteziye Güncel Konular.* Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; s.105-25

17. Mogensen JV. Neuromuscular monitoring. In: Miller RD ed. Anaesthesia, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 1351-66.
18. Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1980; 59: 935-43.
19. Ruff RL. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. 2003; 998: 1-10.
20. Jones RM. The priming principle: how does it work and should we be using it? *Br J Anaesth.* 1989; 63: 1-3.
21. Özcengiz D. Kas Gevşeticiler. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon.* 2005; 3(3): 116-30.
22. Brull S.J. Indicators of recovery of neuromuscular function: Time for change? *Anesthesiology* 1997; 86: 755-7.
23. Karşlı B, Bigat Z. Sinir kas blok çeşitleri. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon.* 2005; 3(3): 131-5.
24. Ali HH, Savarese JJ. Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 1976; 45: 216-49.
25. Brian J, Pollard S. Interactions involving relaxants. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 1998; 12: 283-300.
26. Bevan DR, Donati F. Neuromuscular Blocking Agents. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK ed(s). *Clinical Anesthesia.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006; 421-52.
27. Naguib M, Lien CA. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. Miller RD eds. *Miller's Anesthesia.* 6th ed Philadelphia: Elsevier 2005; 481-572.
28. Hemmerling T.M. Neuromuscular monitoring. *Anesthesiology* 2004; 3: 4.

29. Padjama D, Mantha S. Monitoring of neuromuscular junction. *Indian J. Anaest.* 2002; 46: 179-288.
30. Alver FA, Demiralp S. Sinir-Kas Kavşağı Monitorizasyonu ve Uyarılmış Yanıtlar. *Türkiye Klinikleri. J Anest Reanim.* 2005; 3(3): 136-47.
31. Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring. In: Miller R.D. (Ed), *Anaesthesia.* 4th ed. Churchill Livingstone Inc., New York, Edinburg, London, Melbourn 1994; 1345-61.
32. Goldhill DR, Whitehead JP, Emmott RS, Griffith AP, Bracey BJ, Flynn PJ. Neuromuscular and clinical effects of mivacurium chloride in healthy adult patients during nitrous oxide-enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 67(3): 289-95.
33. Diefenbach C. Anestezi ve Cerrahi Girişim Sırasında Nöromusküler Monitörizasyon. 2. Baskı. İstanbul, Turgut Yayıncılık 1999; 68-69 (fourth edition), Churchill Livingstone Inc. New York, Edinburg, London, Melbourn 1994; 1345-61.
34. Grayling M, Sweeney B. P. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of Practice. *Anaesthesia*, 2007; 62: pages 806–809
35. Eriksson L.I. The Effects of Residual Neuromuscular Blockade and Volatile Anesthetics on the Control of Ventilation. *Anesth Analg* 1999; 89: 243–51.
36. Huizinga AC, Vandebrom RH, Wierda JM, Hommes FD, Hennis PJ. Intubating conditions and onset of neuromuscular block of rocuronium (Org 9426); a comparison with suxamethonium. *Acta Anaesthiol Scand* 1992; 36(5): 463-8.
37. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS, Boules Z. Comparison of intubating conditions after administration of ORG 9426 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992; 69(3): 269-73.
38. Karin S, Khuenl-Brady, Sparr H. Clinical Pharmacokinetics of Rocuronium Bromide. *Clin Pharmacokinet.* 1996; 31(3): 174-83.

39. McCoy EP, Maddineni VR, Elliott P, Mirakhur RK, Carson IW, Cooper RA. Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia: comparison with vecuronium. *Can J Anaesth* 1993; 40(8): 703-8.
40. Shiraishi H, Suzuki H, Suzuki T, Katsumata N, Ogawa S. Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. *Can J Anaesth* 1992; 39(10): 1099-104.
41. Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, Küçük DY. Anestezide güncel konular. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2002; s.105-23
42. Meistelman C, Plaud B, Donati F. Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anaesth* 1992; 39(7): 665-8.
43. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, El-Bakry AK. Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth* 1995; 75(1): 37-42.
44. Atherton PL, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 169-89.
45. Crul J.F. Clinical aspects of rocuronium bromide. Data on file, Organon Teknika 1998; page I-II, 1-6, 19-26, 29-34, 37-42. Crul J.F. Clinical aspects of rocuronium bromide. Data on file, Organon Teknika 1998; page I-II, 1-6, 19-26, 29-34, 37-42
46. Appadu BL, Lambert DG. Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. *Br J Anaesth* 1994; 72(1): 214-23.
47. Reid JE, Breslin DS, Mirakhur RK, Hayes AH. Neostigmine antagonism of rocuronium block during anesthesia with sevoflurane, isoflurane or propofol. *Can J Anaesth* 2001; 48(4): 351-5.
48. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, Wierda JM, Brady M, Fitzpatrick KT. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide

(Org 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. Br J Anaesth 1993; 71(2): 222-6.

49. Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer Neuromuscular Blocking Agents: How do They Compare with Established Agents? Drugs 2001; 61(7): 919-42.

50. Abouleish E, Abboud T, Lechevalier T, Zhu J, Chalian A, Alford K. Rocuronium (Org 9426) for cesarean section. Br J Anaesth 1994; 73(3): 336-41.

51. Magorian T, Wood P, Caldwell J, Fisher D, Segredo V, Szenohradzky J, Sharma M, Gruenke L, Miller R. The Pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. Anesth Analg 1995; 80(4): 754-9.

52. Naguib M. Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered alone and in combination. Anesthesiology 1994; 81(2): 388-95.

53. Vuksanaj D, Fisher DM. Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. Anesthesiology 1995; 82(5): 1104-10.

54. Miller RD. Pharmacokinetics of competitive muscle relaxants. Br J Anaesth 1982; 54: 161-7.

55. Blunk JA, Seifert F, Schmelz M, Reeh PW, Koppert W. Injection pain of rocuronium and vecuronium is evoked by direct activation of nociceptive nerve endings. Eur J Anaesthesiol 2003; 20(3): 245-53.

56. Doğru K, Tosun Z, Yıldız K, Güler G, Sırrıkotanoglu M, Boyacı A. Rokuronyum Enjeksiyon Ağrısında %2'lik Lidokainin Etkisi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 2002; 30: 350-2.

57. Robertson EN, Hull JM, Verbeek AM, Booij LH. A comparison of rocuronium and vecuronium: the pharmacodynamic, cardiovascular and intra-ocular effects. Eur J Anaesthesiol Suppl. 1994; 9: 116-21.

58. Moorthy S, Dierdorf SF. Pain on injection of rocuronium bromide. Anesth Analg 1996; jul 83(1): 203.

59. Atkinson RS, Rushman GB, Davies NHJ (eds). Muscle relaxants. In: Lee's Synopsis of Anaesthesia. Oxford. Butterworth-Heinemann Ltd, 1993: 187-215.
60. Collins VJ (ed). Reversal of Relaxation; Antagonist to Relaxant Drugs. In: Principles of Anesthesiology. Philadelphia; Lea and Febiger, 1993; 1023-55.
61. SIGMA. Alphabetical List of Compounds. In: Biochemikalien Und Reagenzien Für Die Naturwissen-Schaftliche Forschung. Deisenhofen-Deutschland: Sigma-Aldrich Chemie GmbH, 1997; 226-795.
62. Taylor P. Anticholinesterase Agents. In; Malinoff PB, Ruddon RW (eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Macmillan Publishing Company, 1996; 161-176.
63. Aitkenhead AR, Smith G (eds). Neuromuscular Blockade, In: Textbook of Anaesthesia. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993; 211-224.
64. Hunter JM. Clinical Use of Neuromuscular Relaxant and Monitoring of Neuromuscular Transmission. In: Nimmo WS, Rowbotham DJ, Smith G (eds). Anaesthesia. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994; 396-421.
65. Pappano AJ, Watanabe AM, Kolinoreseptörleri Aktive Eden ve Kolinesterazi İnhibe Eden İlaçlar. In: Temel ve Klinik Farmakoloji (cilt 1).Katzung BG (ed). Özünler Z (çev. Ed.) İstanbul: Barış Kitabevi/Appleton and Lange, 1995; 116-34.
66. Soldin O.P, Mattison D.R. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 2009; 48(3): 143-57.
67. Xue F. S, Tong S.Y, Liao X, Liu J.H, An G, Luo L.K. Dose-Response and Time Course of Effect of Rocuronium in Male and Female Anesthetized Patients. Anesth Analg 1997; 85: 667-71.
68. Kaan N, Kocatürk Ö, Kurt İ, Çiçek H, Memetoğlu E. Tek doz orta etkili kas gevşeticilere bağlı postoperatif rezidüel nöromusküler blok insidansı ve etki eden faktörler. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 12(2) : 17 – 22.

69. Xue F.S, An G, Liao X, Zou Q, Luo L.K. The Pharmacokinetics of Vecuronium in Male and Female Patients. *Anesth Analg* 1998; 86: 1322-7.
70. Xue F.S, Liao X, Liu J.H, Tong S.Y, Zang Y.M, Zhang R.J, An G, Luo L.K. Dose-response curve and time-course of effect of vecuronium in male and female patients. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 80: 720-4.
71. Xue F.S, Tong S.Y, Liao X, Liu J.H, An G, Luo L.K. Dose-Response and Time Course of Effect of Rocuronium in Male and Female Anesthetized Patients. *Anesth Analg* 1997; 85: 667-71.
72. Kayaalp O. S. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1.Cilt, 13. Baskı. Ertem Basım Ltd. Şti. Ankara, 2012; s.90-103.
73. Schmith V.D, Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela T.H. Prospective use of population pharmacokinetics/pharmacodynamics in the development of cisatracurium. *Pharm Res.* 1997 Jan; 14(1): 91-7.
74. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia.* 2001; 56 (4): 312-8.
75. Cammu G, coddens J, Hendrickx J, Deloof T. Dose requirements of infusions of cisatracurium or rocuronium during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Br J. Anaesth.* 2000; 84(5): 587-590.
76. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology.* 2003; 98(59): 1042-1048.
77. Bevan D.R. Neuromuscular blockade; inadvertent extubation of the partially paralyzed patient. *Anesthesiology Clinics of Nort America.* 2001; 19(4): 913-22.
78. Zhang B, Hepner DL, Tran MH, Friedman M, Korn JR, Menzin J. Neuromuscular blockade, reversal agent use, and operating room time: retrospective analysis of US inpatient surgeries. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(4): 943-50.

79. Saitoh Y, Aoki K, Okazaki M, Hirama T, Isosu T, Murakawa M. Reversal of vecuronium with neostigmine: a comparison between male and female patients. Fukushima J Med Sci 2009 Dec; 55 (2): 61-70.

80. Bilgin F, Koçak T, Güler F, Oğuş H, Turan E, Erkılınç A, Yaltırık R, Güzelmeriç F. Farklı hipotermik kardiyopulmoner bypass koşullarında rocuronyum ile reziduel nöromüsküler blok. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2003; 11(1): 66-71.

81. Yigal Leykin, MD, Tommaso Pellis, Mariella Lucca. 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.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı



TOPLANTI TARİHİ : 08.03.2011
TOPLANTI NO : 2011/02

KARARLAR :

35 - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2011-35-08/03 Protokol no'lu "Non Depolarizan Bloğun Geri Döndürülmesi Üzerine Cinsiyetin Etkisi" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç.Dr. Hasan ÜSTÜN
Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanı