

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ROKURONYUM ve VEKURONYUM KAS GEVŞETİCİ
ETKİLERİNİN DEKSMEDETOMİDİN İLE BİRLİKTE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sibel KEREM

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gönül TEZCAN KELEŞ

Manisa, 2009

ÖNSÖZ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Melek Çivi' ye, tezimin hazırlanmasında değerli öneri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Gönül Tezcan Keleş' e, tezimin değerlendirilmesi sırasında bilgilerini benimle paylaşan Doç. Dr. Gönül Dinç' e, Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyeleri; Prof. Dr. Demet Aydın' a, Doç. Dr. İdil Tekin Mirzai, Doç. Dr. Alp Yentür, Doç. Dr. İsmet Topçu, Yrd. Doç. Dr. Koray Erbüyün, Yrd. Doç. Dr. Gülay Ok ve Yrd. Doç. Dr. Tülün Öztürk'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı; birlikte uzunca bir süreyi beraber paylaştığımız; başta araştırma görevlisi doktor arkadaşım Hamza Bambal olmak üzere tüm arkadaşlarıma, ameliyathane, algoloji ve Reanimasyon Bilim Dalı hemşire, teknisyen ve personeli arkadaşlarıma, asistanlık eğitimim boyunca desteklerini hiç esirgemeyen sevgili eşim Op. Dr. Hakan Kerem'e ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sibel KEREM

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
II. 1. Genel Anestezi.....	3
II. 2. Uygulama Yönünden Genel Anestezi Safhaları	
II. 2. A. Premedikasyon.....	5
II. 2. B. Anestezi indüksiyonu.....	11
II. 2. C. Anestezinin devamı (idame).....	27
II. 2. D. Anestezinin sonlandırılması.....	29
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
IV. BULGULAR.....	34
V. TARTIŞMA.....	40
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	47
VII. ÖZET	49
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	51
IX. KAYNAKLAR.....	54

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Genel anestezi; vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan genel anestezi etkili ilaçların santral sinir sisteminde yaptığı depresyon sonrası geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bilinç kaybı ve refleks baskılanmanın yanında, kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponentidir(1,2,3).

Sinir kas iletimi asetilkolin'in yapımı, salınması veya reseptörlerle etkileşimi önlenerek bloke olabilirse de, kas gevsetici ajanların etkisi başlıca son yoldan olmaktadır. Etki süreleri kullanılan ajana göre farklılıklar gösterir(4,5,6). Operasyon esnasında kas gevşetici etki süresi train of four (TOF) ile görüntülenebilmektedir.

TOF uyarısı nondepolarizan nöromüsküler bloğun perop izlenmesinde standart uyarı kalıbıdır. 2 Hz'lik frekansta 2 sn süreli 4 supramaksimal uyarıdan oluşur. 10–12 sn'de bir yinelenir. Normal nöromüsküler iletide dizideki her bir uyarı eşit yükseklikte kas kontraksiyonu oluşturur(4). Gevşeme derinliğinin klinik olarak değerlendirilmesi amacıyla, dördüncü uyarıya alınan yanıtın, birinci uyarıya alınan yanıtı bölünmesiyle (T4/T1) hesaplanır ve TOF oranı olarak adlandırılır. Normal iletimde 4 yanıt eşit yükseklikte ve iletim %100 dür. NMB etkisinin kaybolmasıyla twitchler ters sıralama ile tekrar geri döner. T4/T1 oranı %60 olduğunda solunum yeterlidir, %75 olduğunda hasta ekstübe edilebilir(7,8).

Deksmedetomidin , respiratuar sisteme önemli bir depresif etki yapmadan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri olan bir ajandır. Laringoskopi ve entübasyona olan yanıtı azaltır. Ayrıca operasyon sırasında kullanıldığında intravenöz ve volatil anestezi gereksinimini azalttığı; postoperatif dönemde kullanıldığında ise analjezik, sedatif

gereksinimini azalttığı saptanmış ve bunlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır(9,10).

Deksmedetomidinin nöromuskuler blokerlere olan etkileriyle ilgili yapılan çalışmalarda yüksek doz opioidlerin neden olduğu kas rijiditesini azalttığı, fakat operasyon esnasında kullanılan nöromüsküler blokörler üzerinde anlamlı bir artış yapmadıklarını göstermiştir(68,69,70). Ancak son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarda nöromüsküler blokörlerin kullanımını azalttığı gösterilmiş fakat farklı nöromusküler blokörler üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır.

Biz bu çalışmamızda genel anestezi uygulanan hastalarda, deksmedetomidin kullanımının ihtiyaç duyulan rokuronyum ve vekuronyum dozlarına etkisinin karşılaştırılmasını, hemodinamik parametrelere etkileri ve desfluran anestezisi boyunca nöromuskuler blokörlerin etkilerinin geri dönüşümünü retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

II. 1. Genel Anestezi:

Anestezi, AN (olumsuzluk) eki ve ESTEZİ (duyu, his) sözcüğünden oluşur ve duyarsızlık, hissizlik anlamına gelir. Genel anestezi ise vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan geçici olarak; bilinç kaybı (mental blok), analjezi (sensoryel blok), arefleksi (refleks blok) ve motor blok oluşturulmasıdır. Bu durum, genel anestezi ilaçlarının santral sinir sisteminde (SSS) yaptığı, kortikal ve psikişik merkezlerden başlayıp bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezler sırasını izleyen inisi bir depresyonun sonucudur. Bilinç kaybı ve refleks baskılanmasının yanında, kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponentidir(7,11).Vücudun ağırlı uyarılara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Anestezi derinliği, uygulama süresince klinik belirtilerin ve cerrahi uyarının neden olduğu uyarının neden olduğu yanıtların yakından gözlenmesi ile değerlendirilir. Bunu belirlemek içinde anestezi derinliği ile ilgili belirtilerin, bunları değerlendirme yöntemlerinin ve anestezi maddelerin etkililiğinin iyi bilinmesi gerekir.

Guedel 1937'de genel anestezi sırasında gözlenen değerliklere göre genel anestezi evrelerini 4 evrede tanımlamıştır(12).

- Amnezi ve analjezi evresi
- Deliryum evresi
- Cerrahi anestezi evresi

- Medüller depresyon evresi

Bu safhalar, çok yavaş gelişen ve her değişikliğin sıra ile izlenebildiği eter anestezisi için tanımlanmış olup günümüzde pratik önemini büyük ölçüde yitirmiştir. Anestezinin fazla yüzeysel veya derin olması sakıncalıdır. Derin anestezi; vital fonksiyonları deprese ederek hatta bulber merkezlerin depresyonu ile koma ve ölüme neden olabilirken yüzeysel anestezi; ağrılı ve zararlı uyarınları, bunlara verilen nöroendokrin ve refleks yanıtları yeteri kadar önleyemediği için zararlı olabilmektedir. Günümüzde daha çok kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupilin büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, göz yaşarması, kan basıncı ve nabız değişiklikleri, terleme, iskelet tonusu, akciğer kompliyansı gibi klinik belirtiler ile anestezi derinliğine karar verilmektedir(11).

İnhalasyon, intravenöz, kombine anestezi gibi birçok genel anestezi yöntemi bulunmaktadır. Günümüzde ise dengeli anestezi en çok tercih edilen yöntemdir. Dengeli anestezi de amaç tek tek ilaçların gereksinimini azaltarak istenmeyen bazı etkilerin daha az görülmesini sağlamaktır(12).

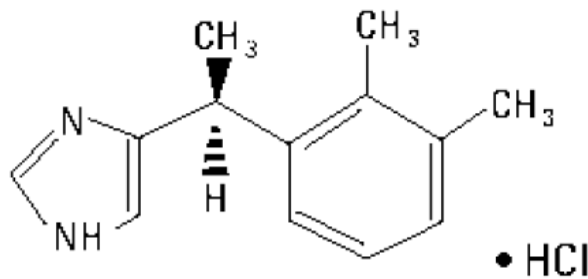
II. 2. Uygulama Yönünden Genel Anestezi Safhaları:

II. 2. A. Premedikasyon:

Genel anestezi alacak bütün hastalar preoperatif değerlendirilmeli ve kişiye özel anestezi yöntemleri seçilmelidir. Operasyon öncesi, hastalarda anksiyetenin en fazla olduğu dönemdir. Bu nedenle hastanın yaşı, genel durumu ve hastaneden çıkış süresine göre premedikasyon uygulanması yararlıdır. Genellikle benzodiazepin ve/veya opioid grubu ilaçlar tercih edilir. Son yıllarda alfa 2 (α_2) agonistleri de (deksmedetomidin) premedikasyonda sedasyon amacı ile sık olarak kullanılmaktadır(12).

DEKSMEDETOMİDİN:

Deksmedetomidin çok güçlü ve ileri derecede selektif bir α_2 adrenoreseptör agonistidir. Moleküler formülü $C_{13}H_{18}N_2 \cdot HCl$ ve moleküler ağırlığı 236,7'dir. Moleküler yapısı şekil.1'de gösterilmektedir.



Şekil.1: Deksmedetomidin'in moleküler yapısı

Deksmedetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeridir. Suda tamamen çözünür ve 7,1'lik iyonizasyon sabitine sahiptir. Adrenerjik reseptörler α_1 ve α_2 adreno reseptörler olarak bütün vücutta yerleşmişlerdir. Sempatik sinir uçlarındaki α_2 adreno reseptörlerin presinaptik aktivasyonu katekolamin salınımını engeller. Santral sinir sistemindeki α_2 adreno reseptörlerin postsinaptik aktivasyonu sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncı ve kalp hızında azalmaya yol açar. Sedasyon ve anksiyoliz gelişir. Ayrıca spinal korddaki α_2 adreno reseptörleri agonistlerin etkilemesiyle de analjezi sağlanır. Deksmetomidin, α_1 reseptörlerine oranla spesifik ve selektif olarak α_2 reseptörlerini 1620 kat daha fazla etkilemektedir. Bu oran klonidinde 220'dir (13). Bu da α_2 reseptörler üzerindeki potent selektif etkisini açıklamaktadır. Ayrıca beta adrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik ve muskarinik reseptörler gibi diğer nörotransmitter reseptörlerine affinitesi yoktur.

Deksmedetomidin, infüzyonunu takiben çok hızlı bir dağılım fazı gösterir. Ortalama dağılım yarı ömrü 6 dakikadır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Proteinlere bağlanma oranı % 93,7dir. Bu orana cinsiyet ve renal patolojinin etkisi yoktur. Bununla birlikte hepatik yetmezliklerde bu oran düşüktür. Deksmetomidin yoğun bir şekilde karaciğerde metabolize olur ve % 95'i idrar, % 4'ü dışkı ile atılır. Temel metabolitleri N- Glukuronidler ve N-Metil-O-Glukronid'dir. Klirensi 39 lt/saattir. Deksmetomidin'in bilinen aktif metaboliti yoktur.

Santral Sinir Sistemine Etkileri:

Sedatif etkilerini santral sinir sisteminde uyanıklığın anahtar modülatörü olarak hizmet eden ve beyin baskın nöradrenerjik nükleusu olan "locus coreuleus'daki" postsinaptik α_2 adreno reseptörlerini aktive ederek gösterir. Analjezik yanıt ise α_2 agonistlerin nosiseptif yoldaki substans P salınımının bloke edildiği dorsal nöron kökleri düzeyinde gerçekleşmektedir. Bu etkilerin potasyum kanalları aracılığı ile iletimi arttıran inhibitör pertusis toksinine hassas G-proteini aracılığı ile oluşturulduğu sanılmaktadır. Uzun süreli kullanımından sonra tolerans görülebilir. Ancak kısa süreli kullanımlarında

tolerans, bağımlılık, addiksiyon ciddi bir problem oluşturmaz (9). Aksine deksmedetomidin, opioid ajanların hızlı detoksifikasyonunda, kokain kesilme sendromunda kullanılmaktadır (14). Hayvanlarda deksmedetomidin opioidlerden farklı olarak, kesilmesinden sonra hiperaljezi veya allodiniye neden olmaz (15). Hayvanlarda yapılan inkomplet serebral iskemi ve reperfüzyon çalışmaları, deksmedetomidinin serebral nekrozu azaltarak nörolojik prognozu düzelttiği gösterilmiştir. Fokal iskemi oluşturulmuş tavşan modellerinde deksmedetomidin ve halothan kombinasyonu, tek başına halothan uygulaması ile karşılaştırıldığında kombinasyon grubunda daha az kortikal nöron hasarı olduğu görülmüştür (16). Deksmetomidinin intraserebral basınç ve serebral kan akımı üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, deksmedetomidinin hem düşük (402 - 530 pg/mL) hem de yüksek konsantrasyonlarında (524 -732 pg/mL) serebral kan akımını % 30 azalttığı gösterilmiştir. Bu azalma infüzyonun sonlandırılmasından sonra en az 30 dakika devam etmektedir (17).

Solunum Sistemine Etkileri:

Solunum depresyonu sedatif ve analjeziklerin uygulanmasında sıkça duyulan bir endişe olmasına rağmen tedavi dozlarında deksmedetomidinin solunumu deprese edici etkisi beklenmez. Bununla birlikte solunum seslerinde azalma, bradipne, dispne, hipoventilasyon ve bronkodilatasyon gözlenebilir.

Ebert ve arkadaşları, spontan soluyan gönüllülerde düşük doz deksmedetomidin kullanıldığında arteriyel oksijenasyon veya pH'da değişiklik olmadığını, yüksek doz kullanıldığında ise PaCO₂ düzeyinin %20 oranında arttığını göstermişlerdir. Ayrıca deksmedetomidin dozunun artması ile solunum sayısında artma olduğu görülmüştür(18).

Kardiyovasküler Etkiler:

α_2 agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki temel etkileri; kalp hızı ve sistemik vasküler rezistansta azalma, dolaylı olarak da miyokard kontraktilesi, kardiyak output ve sistemik kan basıncında azalmadır. Selektif

α_2 agonistlerin gelişmesi ile istenen hipnotik analjezik etkiler belirginleşirken istenmeyen kardiyovasküler yan etkiler azaltılmıştır. Deksmetomidinin bolus uygulamalarında görülen hemodinamik değişiklikler bifaziktir. 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deksmedetomidinin hızlı i.v. enjeksiyonu kan basıncında uygulama öncesine göre % 22 artış ve kalp hızında % 27 azalmaya neden olur. Bu değişiklikler enjeksiyondan 5 dakika sonra oluşur. Kan basıncı artışı muhtemelen deksmedetomidinin periferik α_2 reseptörler üzerindeki etkileri ile ilişkilidir. Kalp hızı 15 dakika sonra başlangıç hızına döner, kan basıncı ise 1 saat sonra başlangıç değerinin % 15 altına iner. Benzer dozda deksmedetomidin i.m. uygulandığında başlangıçtaki kan basıncı artışı görülmez, hem kan basıncı hem de kalp hızındaki değişiklikler bazal değerlerden sadece % 10 oranında farklılık gösterir (10). Farklı çalışmalarda, deksmedetomidinin hem i.m. hem de i.v. uygulamalarında nadiren de olsa bradikardi ve sinüs aresti oluşturabileceği gösterilmiştir. Hayvan modellerinde deksmedetomidinin iskemik kalpte oksijen tüketimini azalttığı, akut oklüzyonda kan akımını noniskemik zondan iskemik zona yönlendirdiği gösterilmiştir (19). Koroner iskemi oluşturulan köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, deksmedetomidin kullanımı ile serum laktat düzeyi, kalp hızı ve katekolamin düzeyinde azalma, endokardialepikardial kan akım oranında % 35 artma olduğu gösterilmiştir (20).

Endokrin Sisteme Etkileri:

Noradrenalin, insülin ve kortizol salınımını azaltırken, büyüme hormonu salınımını artırır (10). Kortizol sentezi üzerine inhibitör etkisi etomidatin etkisine benzer yolla olur (21). Gastrointestinal sistemde hiposalivasyon ve hipomotiliteye yol açar. Üriner sistemde diürece neden olur. İdrar osmolaritesini azaltıp, serbest su klirensini artırır. Serum kreatinini azaltır (22,23).

Nöromüsküler Etkileri:

Nöromüsküler kavşakta etkili olmamasına rağmen kaslar üzerinde benzodiazepinler gibi bir santral etkisi vardır. Yüksek doz opioidlerin neden

olduğu kas rijiditesini azaltırlar. Fakat klinik çalışmalar operasyon esnasında kullanılan nöromüsküler blokörler üzerinde anlamlı bir artış yapmadıklarını göstermiştir (24). Fakat bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Diğer Etkileri:

Son yıllarda deksmedetomidinin sepsis gelişen olgularda enflamatuar yanıtı baskılayarak mortaliteyi azaltacağı yönünde çalışmalar yapılmaktadır.

Taniguchi ve arkadaşları farelerde endotoksemik çok ortamı hazırlayarak yaptıkları çalışmada deksmedetomidin uyguladıkları farelerde mortalitenin azaldığını göstermişlerdir (25).

Endikasyonlar ve Doz:

Deksmedetomidin tek başına anestezi indüksiyon ajanı olarak kullanım endikasyonu yoktur. Daha çok postoperatif sedasyon ve anestezi idamesinde adjuvan ajan olarak kullanılır. Anestezi idamesinde hipnotik ve opioid ihtiyacını azaltması nedeniyle özellikle peroperatif miyokard iskemisi riski olan hastalarda tercih nedenidir. Cerrahi işlemden 15 dakika önce 0.33-0.67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deksmedetomidin i.v. olarak verildiğinde etkili bir sedasyon oluşturur. Bu doz aralığında kullanıldığında endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı azaltır (10).

Birçok çalışmada deksmedetomidinin, postoperatif mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda sedasyon amacı ile kullanılan propofole alternatif olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pek çok çalışmada sedasyon amacı ile deksmedetomidin kullanıldığında, ventilatör desteğinin sonlandırılması sırasında gözlenen hemodinamik değerlerin daha stabil olduğu gösterilmiştir. Bu etki özellikle miyokard iskemisi riski yüksek olan hastalarda yaşam kurtarıcı olabilir (26).

İntraoperatif sedasyon için 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ yükleme dozunun 10-15 dakikada verilmesi uygun olur. İdame dozu, 0.3-0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ 'tir (10).

Uzun süreli α_2 agonist kullanımından sonra bu ajanların ani kesilmesi sonucu tehlikeli hipertansiyon, anksiyete, tremor, baş ağrısı, bulantı ve kusma ile karakterize kesilme sendromu ortaya çıkabilir. Kesilme sendromu

deksmedetomidinin 3 günden daha uzun sürede kullanılmasından sonra görülmektedir. Kesilme sendromu labetolol ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (27). Selektif bir α_2 antagonist olan atipamezol, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozda, deksmedetomidin ile oluşan sedasyonu ortadan kaldırır.

II. 2. B. Anestezi indüksiyonu:

Anestezinin başlatılmasıdır. Ameliyathaneye gelen hastalarda standart olarak anestezi indüksiyonu öncesi EKG ile kalp ritmi ve hızı, pulse oksimetri ile periferik oksijen saturasyonu, non invaziv olarak kan basıncı, moniterize edilir. Gerekli görüldüğü hallerde, kas gevşetici etkisi görüntülemek için Train Of Four (TOF) monitorizasyonu gibi ek monitorizasyon yöntemleri kullanılabilir(12).

İntravenöz indüksiyon: En yaygın uygulama, bir iv. ajanla hızlı ve hoş bir şekilde indüksiyon sağlayıp daha sonra inhalasyon ajanına geçmektir. İntravenöz indüksiyonun özellikle yaşlı ve/veya genel durumu düşük hastalarda solunum ve dolaşım depresyonu, ekstasyon, allerjik ve anafilaktik reaksiyonlar, enjeksiyon yerinde ağrı, damar dışı ve arter içi enjeksiyon gibi sakıncaları vardır.

İnhalasyon indüksiyonu: Küçük çocuklarda, şoktaki, çok yaşlı ya da damar bulmanın güç olduğu hastalarda doğrudan inhalasyon yolu ile indüksiyon yapılabilir. Bu yöntemin soluk tutma, laringeal spazm ve tükrük sekresyonlarında artma gibi sakıncaları vardır.

İntramusküler indüksiyon: Çocuklarda iv yol bulmanın zor olduğu durumlarda kullanılabilir. Bu amaçla en çok kullanılan ajan ketamindir.

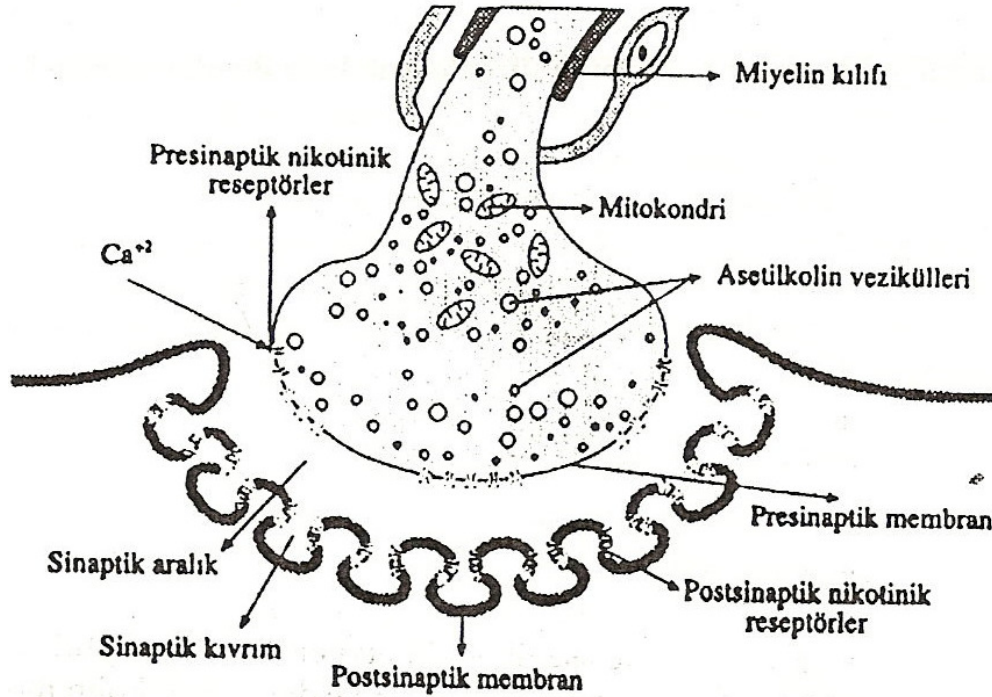
Rektal indüksiyon: Çok az da olsa kullanılmaktadır. Daha çok çocuklarda anestezi öncesi veya bazı tanısal girişimlerde sedasyon, yüzeysel anestezi sağlamak üzere kullanılabilir.

İndüksiyon sonrası tüm hastalara uygun kasgevşetici uygulanır ve bu safhada hava yolu açıklığı sıklıkla endotrakeal entübasyon ile sağlanır.

NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER:

1. Nöromusküler İleti Mekanizması:

Çizgili kaslar hızlı iletimli alfa motor nöronlar ile innerve olmaktadır. Myelinli motor sinir lifi çok sayıda myelinsiz dallara ayrılarak kas liflerine gider. Her bir sinir lifi ve uyardığı kas liflerine bir motor ünite denilir. Sinir sonundan kas lifine uyarının geçisi sinir-kas kavsağında (Sinaps) meydana gelmektedir. Sinir-kas kavsağı presinaptik (sinir lifi membranı) ve postsinaptik (kas lifi membranı) olmak üzere iki membran ve aralarında asetilkolinin serbestleştiği sinaps (kavşak) aralığından oluşur. Şekil.2' de nöromusküler kavşak görülmektedir(5).

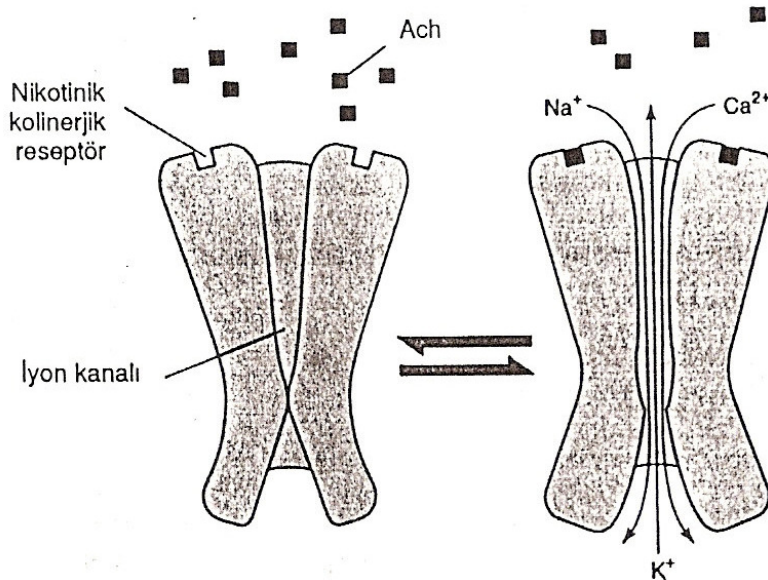


Şekil. 2: Nöromusküler Kavşak

Sinir-kas iletimindeki temel olaylar bir elektriksel uyarıyı takiben sinir sonundan salınan asetilkolinin nikotinik reseptörlerle etkileşmesi ve

asetilkolinin kolinesteraz tarafından yıkılarak bu etkileşimin sonlandırılmasıdır(4,6). Asetilkolin sinir uçlarında sentezlenir ve presinaptik membranın iç kısmındaki veziküllerde depolanır. Aksiyon potansiyeli ile depolarize olan presinaptik membranda kalsiyum kanalları açılır ve aksoplazma içerisine giren kalsiyum asetilkolin vesiküllerinin membrana doğru gidip membrana yapışmasını sağlar. Burada açılan vesiküllerden çok miktarda asetilkolin kavşak aralığına salınır (4,6).

Postsinaptik membrana "motor son plak" da denilir. Buradaki sinaptik kıvrımlar asetilkoline duyarlı postsinaptik reseptörleri taşırlar. Asetilkolin reseptörleri membran içinden geçen bir kanal oluşturan ikisi alfa, birer tanesi beta, delta ve epsilon tipinde olan beş protein alt ünitesinden oluşur. Bunlar temelde sodyum kanalları olup asetilkolin ve depolarizan kas gevşeticiler bu kanalın zar dışındaki ucuna ve alfa tipindeki iki proteine bağlanırlar. Diğer 3 ünite dönerek kanalın açılmasını sağlarlar. Sodyum ve kalsiyum kanaldan içeri girerken potasyum dışarı çıkar(28). (Şekil.3) Böylece depolarizasyon meydana gelir. Kas lifi boyunca yayılan depolarizasyonda mekanik kasılmaya yol açar. Asetilkolin ise 1 msn içerisinde hızlı bir şekilde asetilkolinesteraz enzimi ile inaktive edilerek kolin ve asetata dönüştürülür (4,6).



Şekil. 3: Motor son plak üzerindeki kolinerjik reseptörlerin yapısı ve asetilkolin ile aktivasyonu

Presinaptik membran üzerinde asetilkolinin etki ettiği presinaptik reseptörler mevcuttur. Asetilkolin bu reseptörler üzerine etki ederek depo asetilkolin mobilizasyonunu artırarak kendi salınımını kolaylaştırır(4,29).

2. Sınır Kas Bloğu Tipleri:

1942 de Griffith ve Johnson, 1943 de Cullen cerrahi sırasında iyi bir sınır-kas bloğu sağlamak için d-tübokürarin' in emniyetli bir ajan olduğunu ileri sürdüler(30). 1954 de Beecher ve Todd kas gevşetici kullanılmayan olgulara kıyasla kas gevşetici kullanılan olgularda mortalitenin 6 kat yüksek olduğunu vurgulayan makalelerini yayınladılar(30). Bu tarihlerde henüz kontrollü ve asiste ventilasyonun önemi ve residüel bloğun antagonize edilmesi gerekliliği bilinmemektedir. Bu eksiklere rağmen, ilerleyen yıllarda kas gevşetici ajan kullanımı, bu gerçeklerin kavranması ve monitörizasyon yöntemlerinin gelişmesi nedeniyle modern anestezi pratiğinin kaçınılmaz parçalarından biri haline gelmiştir(30).

Kürarın klinik anesteziye girmesinden sonra yeni kas gevşeticilerle ilgili çalışmalar daha da yoğunlaşmış ve 1948 de Gallamine ve Demetiltubakürarin, 1949 da Dekametonyum, 1951 de Suksemetanyum, 1961 de Alkuronyum, 1968 de pankuronyum, 1972 de Fazadinyum, 1977 de Metakurin, 1980 de Vekuronyum, 1981 de Atrakuryum ve 1990 da Rokuronyum anestezi pratiğinde kullanılmaya başlanmıştır.

İdeal bir kas gevşetici ajan; yüksek etkinlikte, hızlı ve kısa etkili, birikici olmayan, histamin serbestleştirmeyen, antikolinesterazlarca antagonize edilebilen, farmakolojik olarak inaktif metabolitlere yıkılan, kardiyovasküler yan etkileri olmayan, nondepolarizan etki mekanizmalı olmalıdır(30,31). İdeal bir kas gevşetici ajan bulunması için çalışmalar halen devam etmektedir.

Kas gevşetici ilaçlar;

- Endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak,
- Cerrahi girişimlerde genel anestezi derinliğini fazla arttırmaksızın, çizgili kasları gevşeterek cerrahi girişimi kolaylaştırmak,

- Ventilasyon problemi olan hastalarda kontrollü ventilasyonu kolaylaştırmak, amacıyla kullanılmaktadır (30).

Nöromusküler blok; motor son plakta depolarizasyon oluşturan kas gevşeticilerle oluşan depolarizan blok ve kompetitif antagonizma benzeri etki ile Ach reseptörleri etkileşerek oluşan nondepolarizan blok olarak ikiye ayrılır (30).

Depolarizan Blok: Nöromusküler kavşakta asetikolin etkisini taklit ederler. Postsinaptik reseptöre bağlanarak postsinaptik membran depolarizasyonu gelişir. Baslangıçta bu bir seri kas lifi aksiyon potansiyelini baslatarak geçişi süre fasikülasyona yol açar. Depolarizan kas gevşeticiler presinaptik reseptörlere bağlanmadıklarından asetilkolin mobilizasyonunu etkilemez, sönme (fade) oluşturmazlar(5).

Nondepolarizan (Kompetitif) Blok: Bu ajanlar, noromusküler kavşaktaki reseptörlere karşı Ach ile yarışır (kompetisyon). Kompetitif antagonizma ile Ach'nın kavşak üzerindeki depolarizan etkisini azaltırlar veya tamamen engellerler. Bu ajanların etkisi altında kavşak stabilize olur ve istirahat potansiyeli değişmez(31).

Nöromusküler blokerlerin Ach ile etkileşimi, sempatik ve parasempatik sinir sistemindeki nikotinik–muskarinik reseptörler ve sinir-kas kavşağındaki nikotinik reseptörler üzerinde olur. Bir başka etkileşim yeri de asetilkolinesteraz ve plazma kolinesterazı üzerindeki esterazik reseptörlerdir. Bu reseptörlerin tümüne birden Kolinoseptif reseptörler denir. Kolinerjik reseptörlerle etkileşim kardiyovasküler yan etkilerden sorumludur. Nondepolarizan ajanlar tüm otonomik reseptörleri bloke ederler. Nöromusküler blokerlerin kas gevşetici dozu ED95 (Unlar sinirin uyarılmasıyla addüktör pollis kasında meydana gelen seğirme yanıtının % 95 oranında baskılanması için gerekli doz) ile vagal ve sempatik blokaj oluşturan dozları (ED50) karşılaştırıldığında ortaya çıkan orana otonom güvenlik sınırı denir. Klinik yan etkiler, güvenlik sınırı >5 ise görölmezler, 3-4 ise çok zayıf, 2-3 ise orta derece, ≤1 ise belirgin şekilde ortaya çıkarlar. Otonomik cevaplar ilacın yavaş verilmesiyle azalmazlar. Dozla ilişkilidir ve

bölünmüş dozlarda verildiğinde de ortaya çıkarlar. Histamin salınımına bağlı etkilerin ortaya çıkışında bu durum etkili değildir. Histamin salınımına sekonder olarak ortaya çıkan kardiyovasküler yan etkileri yavaş enjeksiyonla azalır (30).

Benzilizokinolon grubu kas gevşeticilerin yüksek dozları intravenöz (iv) yoldan hızlıca verilirse, boyun, yüz ve vücudun üst kısımlarında eritem, kan basıncında kısa süreli düşme ve kalp hızında orta derecede artış gözlenebilir. Bu etkiler histamin deşarjına bağlıdır, bronkospazm nadiren görülür(30,32,33).

Nondepolarizan bloğun özellikleri:

- Bloktan önce fasikülasyon ve seğirme yüksekliğinde artma görülmez.
- Antikolinesterazlarla antagonize olur, depolarizan blokerlerle kısmen antagonize olur.
- Kısmi paralizide, tekli uyarıya alınan yanıtta depresyon, tetanik sönme, posttetanik fasitilasyon, bitkinlik görülür ve dörtlü uyarıya yanıt giderek azalır.
- Volatil anestezikler, hipermagnezemi ve hipotermi (33°C altında) etkisi ile potansiyelize, hafif hipotermi ile antagonize olur.
- Asidoz bloğun derinlik ve süresini arttırır.
- Adrenalin, süksinilkolin ve Ach bloğu azaltır.
- Paralitik kas lifi direkt elektrik ve mekanik uyarılara yanıt verir.
- Noromusküler iletide geniş bir güvenlik aralığı vardır. Reseptörlerin % 75'den fazlası inaktive edilmedikçe uyarılmış kas yanıtlarında belirgin düşüş görülmez (30,31,34).

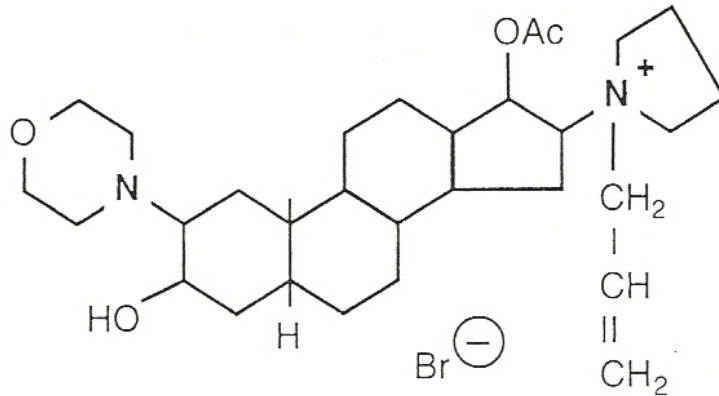
Etki sürelerine göre nondepolarizan nöromusküler blokerler üç gruba ayrılırlar;

1. Kısa Etkili: Mivakuryum klorür
2. Orta Etkili: Vekuronyum bromür, atrakuryum besilat, rokuronyum bromür

3. Uzun Etkili: Pankuronyum bromür, alkuronyum bromür, metakurin, d-tubokürarin, gallamin, doksakuryum, piperkuronyum (33,34).

Rokuronyum Bromür:

Rokuronyum orta etkili monokuaternal yapıda aminosteroidal nondepolarizan noromüsküler bloker ajandır. Potensi vekuronyum'un 6-8 de biri kadardır. Rokuronyum vekuronyuma göre 4 farklı özelliğe sahiptir. Bunlar; rokuronyum bir tane 2 beta morfolino grubu, 3 alfa hidroksi grubu içermesi ve 16 pirrolidino fonksiyonunu 16-N Alil grubuna bağlı olarak göstermesidir. Rokuronyumun kimyasal formülü 1-(17 beta(asetiloksi)-3a-hidroksil 2 beta-(4-moronil)-5a andostan-16 beta-yl)-1-(2-propenyl) prolidinum bromid' dir. Moleküler formülü C₃₂H₅₃BrN₂O₂ dir (30,33,35,36,37). Şekil. 4'de rokuronyum bromürün moleküler yapısı görülmektedir.(33)



Şekil.4 : Rokuronyum Bromür'ün moleküler yapısı

Rokuronyumun etkisi iskelet kasında nikotinic kolinerjik reseptörlerin kompetitif antagonizmasıyla oluşur. Sadece kavşak sonrası değil kavşak öncesi nikotinic reseptörleri de etkiler, etkisi antikolinesteraz ilaçlarla reverse edilebilir(30,36,38).

Plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır ve plazma düzeyleri üç kompartman modeline uyar. Hızlı dağılım zamanı 1-2 dakikadır ve yavaş dağılım zamanı 14-18 dakikadır (30,36,37).

Rokuronyum karaciğerde metabolize olarak safra ile, ayrıca % 10 kadari değişmeden idrarla atılır. Eliminasyon klirensi, büyük oranda proteine bağlanmaya ve hepatik enzim aktivitesine (intrensek klirens) dayanmaktadır. Hepatik disfonksiyon etki başlama süresini değiştirmemekte, ancak etki süresini uzatmaktadır. Böbrek atılımının 24 saatte % 30 olduğu saptanmıştır, etki süresi böbrek yetmezliğinde önemli derecede etkilenmez. Metabolizması sonucu ortaya çıkan metabolitleri “17-deasetil-rokuronyum” ve “16 N deasetil-rokuronyum” nadiren insanlarda plazmada tespit edilmiştir, ancak bunlar farmakolojik olarak aktif değildir (30,33,34,36,38,39).

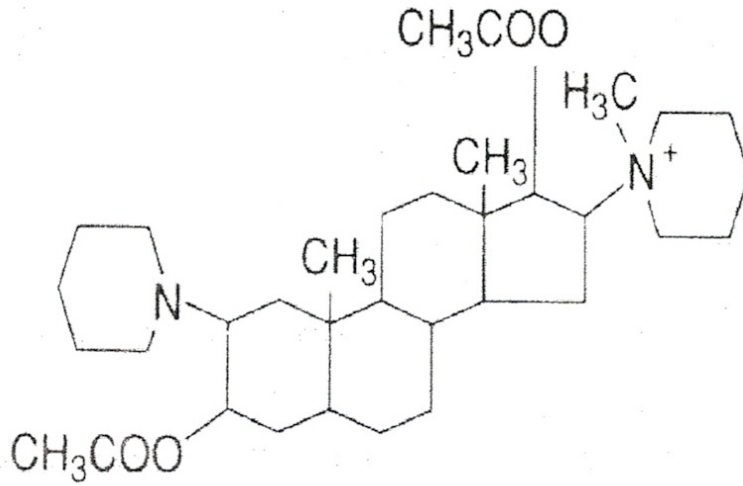
Stabil solusyon halinde 50 ve 100 mg'lık ampüller içinde bulunur. ED 95 dozu 0.3-0.4 mg kg⁻¹ 'dır. Dozu arttırıldığında etki başlangıç süresi hızlanır, ancak etki süresi doza bağımlı olarak uzar. Çocuklarda 0.6 mg.kg⁻¹ dozda erişkinlerde 0.6-1 mg/kg dozda 60-90 saniye içinde klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları sağlar. Bu özelliği ile süksinilkoline bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Tek bolus uygulama yanında infüzyon (5-12 mcg/kg/dk) şeklinde uygulanabilen rokuronyum'un birikici özelliği yoktur(33,36,38,40).

Yan etkileri: Klinik kullanım dozlarında kardiyovasküler yan etkileri belirgin değildir, 1.2 mg/kg dozlarda da kardiyovasküler yan etkiler gözlenmemekle birlikte hafif vagolitik etkisinden dolayı kalp atım hızında artışa neden olduğu bildirilmektedir. Histamin salınımına neden olan güvenlik marjı çok yüksektir, 1.2 mg/kg dozlarda bile belirgin bir histamin salınımına neden olmaz. İntraoküler ve intrakraniyal basınç üzerine anlamlı bir etkisi yoktur (30,33,36,38,40,41).

Yaşlı hastalardaki özellikleri: 0.6 mg/kg dozunda uygulanan rokuronyum yaşlı hastalarda etki başlangıç süresini değiştirmezken; etki süresini belirgin olarak arttırır. Plazma klirensinde ve dağılım hacminde belirgin bir düşme görülür, eliminasyon yarı ömrü genç hastalara oranla artar. Bu farklılıklar, yaşlı hastalarda azalmış total vücut sıvısı ve karaciğer kitesindeki azalmadan kaynaklanan farmakokinetik etkilere bağlıdır (30,33,37,42,43).

Vekuronyum Bromür :

Vekuronyum demetile olmuş monoquaternal aminosteroid yapısında bir pankuronyum türevidir. Bu küçük yapısal farklılık ilacın fiziksel, kimyasal ve farmakolojik özelliklerini önemli ölçüde değiştirerek, etki gücünü etkilemeksizin ajanı yan etkiler bakımından avantajlı hale getirmiştir. Molekül ağırlığı: 638 gr, PH: 4, karanlıkta 24 °C'nin altında 3 yıl saklanılabilir. Ticari formları 10 mg'lık toz şeklinde hazırlanmış olup, kullanımdan hemen önce 5 veya 10 ml koruyucu ilave edilmemiş su ile sulandırılarak kullanılır. Sulandırıldıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır (30,31,33,44). Şekil. 5'de vekuronyum bromürün moleküler yapısı görülmektedir.(33)



Şekil. 5 :Vekuronyum Bromür'ün moleküler yapısı

Metabolizması teorik olarak pankuronyuma benzer, yani deasetilasyonla hidroksi metabolitlere yıkılır. İnsanlarda karaciğer tarafından hızla alınır ve küçük miktarda karaciğerde metabolize edilerek 1/3 kadarı değişmeden safra ile, ikincil olarak % 25 kadarı böbreklerden atılır, geri kalanı ise hidroksi metabolitlerine yıkılmaktadır.

Yoğunbakım ünitelerinde yatan hastalarda uzun süreli kullanıldığında, muhtemelen ilacın 3-hidroksi metabolitinin birikimi, ilaç klirensinin değişmesi veya polinöropati gelişmesi nedeniyle uzamış nöromüsküler bloğa neden olur. Polinöropati gelişimi için risk faktörleri; kadın cinsiyet, uzun süreli veya

yüksek doz kortikosteroid tedavisi veya sepsis ile ilişkili olabilir. Bu nedenle bu hasta grupları monitörize edilmelidir. Uzun süreli kas gevşetici verilmesi ve buna bağlı olarak kavşak sonrası Ach reseptörlerine uzun süreli Ach bağlanamaması, bir kronik denervasyon durumu oluşturabilir. Bu nedenle uzun süreli kullanımdan sonra nondepolarizan kas gevşeticilere tolerans gelişir (30,31,36,44,45,46).

Erişkinlerde ED95 dozu 0.05 mg/kg, entübasyon dozu 0.1 mg/kg'dır, 0.04 mg/kg başlangıç dozunu takiben 15-20 dakikada bir 0.01 mg/kg'lık ilave dozların uygulanması ile intraoperatif kas gevşemesi sağlanır. Alternatif olarak, 1-3 mcg/kg/dak infüzyon dozu ile de iyi kas gevşeme idamesi sağlanabilir. Çocuklar ve bebeklerde ilave dozlar daha seyrek gerekse de, yaş başlangıç dozunu etkilemez. Süksinilkolin ve inhalasyon ajanları ile etkisi potansiyalize olur ve etki süresi uzar, yeterli süre geçtiğinde blok etkisi spontan olarak kalkabilir (30,31,33,47).

Yan etkileri: Vekuronyum 0.28 mg/kg dozlarda bile önemli kardiyovasküler yan etkilere yol açmaz. Safra ile atılmasına karşın, 0.15 mg/kg'dan yüksek dozda verilmediği sürece karaciğer yetmezliğinde etki süresi belirgin derecede uzamaz. Postpartum hastalarda hepatik kan akımı veya karaciğer alım değişikliklerine bağlı olarak etki süresi uzayabilir. Böbrek yetmezliğinde etkisi değişmez veya çok hafif derecede uzayabilir. Histamin salınımı yapmaz, plasentayı önemli ölçüde geçmez ve göz içi basıncını düşürür (31,33,38,45,47).

Yaşlılardaki klinik özellikleri: Vekuronyum ile yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarda yaşlı hastalarda spontan geri dönme zamanlarının daha uzun olduğu saptanmıştır (43,48).Eliminasyon yarı ömrü belirgin olarak uzar, plazma klirensi azalır. Tekrarlayan dozlarda etki süresinin uzaması eliminasyon yarı ömrünün uzaması ile açıklanmaktadır. Yaşlılarda hepatik ve renal fonksiyonlardaki azalmanın vekuronyumun etki süresinin uzamasına neden olduğu bildirilmektedir (43,45,33). Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada yaşlı hastalarda vekuronyumun plazma klirensinde belirgin azalma olduğu, ancak eliminasyon yarı ömrünün ve geri dönüş indeksinin değişmediği saptanmıştır (43,45,30).

3. Sinir-Kas İletimini ve Bloğu Etkileyen Faktörler:

- Yaş: Sinir kas kavsagının immatür olması nedeni ile yenidoğanlarda nondepolarizantlara duyarlılık artmıştır(4,28,35).
- Vücut ısı: Hipotermi metabolizmayı azaltarak ve atılımı geciktirerek nöromusküler bloğu uzatır(4,28,35).
- Asit-Baz dengesi ve elektrolit bozuklukları: Respiratuvar asidoz, hipokalemi, hiponatremi ve hipermagnezemide nondepolarizant nöromusküler ajanlara karşı duyarlılık artmıştır(4,35).
- Eşlik eden hastalıklar: Sirotik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliğinde ilaçların metabolizması ve eliminasyonu azaldığı için nondepolarizant ilaçların etki süreleri uzayabilir. Ayrıca miyastenia gravis ve nörofibramotozisli hastalarda da nondepolarizant kas gevşeticilere karşı artmış bir duyarlılık söz konusudur(30,35).
- İlaç Etkileşimleri: İnhalasyon anestezikleri, aminoglikozid grubu antibiyotikler, gangliyon bloke edici ilaçlar, lokal anestezikler, diazepam, verapamil , lityum tuzları ve magnezyum gibi pek çok sayıda ilaç nondepolarizant nöromusküler bloğu uzatabilir(30,35).

4. Nöromusküler Monitörizasyon:

Sinir-kas iletiminin değerlendirilmesinde en objektif yöntem, bir periferik motor sinirin yapay olarak uyarılması ile ilgili kasta meydana gelen yanıtın gözlenmesi ve ölçülmesidir (4).

Monitörizasyonda en önemli amaç, bloğun antagonize edilme zamanı ve yeterliliğini anlama yanında, kas gevşeticilerin yeterli başlangıç ve idame dozlarının tespit edilmesidir(30,35).

İlk kez 1941'de Harvey ve Masland tarafından uygulanan bu yöntemden günümüzde basit periferik sinir stimülatörleri olarak yararlanılmaktadır. İstimli yöntemlerin aksine uyarılmış (evoked) yanıtlar,

hastanın işbirliğini gerektirmedikleri için bilinçsiz hastalarda kullanım için de uygundur. Periferik sinir stimülatörleri mekanomiyografi, elektromiyografi ve akselomiyografi prensibi ile çalışırlar. Bunlar arasında günümüzde en yaygın olarak kullanılan ve en basiti akselomiyograflardır. Akselomiyograflar $F=m \times a$ prensibi ile çalışmaktadır. Bu yöntem sinirin uyarılmasından sonra parmak hareketlerinin hızlanmasını (ivmesini) (a / acceleration) ölçer. Kas kitlesi (m/mass) sabit olduğuna göre ivme doğrudan kasılma gücünü (F/ force) gösterir(7).

NMB kullanımını takiben kas-sinir iletiminin değerlendirilmesinde periferik sinir stimülatörleri yardımı ile çeşitli uyarılardan yararlanır. Single twitch (Tekli uyarı) ve TOF (Train of four, Dörtlü uyarı) başlıcalarıdır(7,8). Periferik sinir uyarımında kolay erişilebilmesi bakımından tercih edilen n.ulnaris ve bu sinirin innerve ettiği M.Adductor Pollicis kasının değerlendirilmesidir. Daha az olarak da fasial, peroneal ve posterior tibial sinirlerde kullanılmaktadır(7,49). Sinire uygulanacak uyarı dik açılı, 0,2–0,5 msn süreli ve supramaksimal şiddette (transkutan olarak yaklaşık 20–40 mA) olmalıdır. Pratik uygulamada 15 mA ile başlanıp kasın maksimum yanıt verdiği uyarı şiddete ulaşır ve bunun %20 üzerindeki değer supramaksimal olarak kabul edilir(7). Rutin uygulamada yuvarlak uçlu veya plaka şeklinde yapışkan yüzeyel elektrotlar tercih edilmektedir. Bunlar, bileğin volar yüzünde distal elektrot bilek kıvrımının 1 cm kadar yukarısına, proksimal elektrot da bunun 1,5-2 cm yukarısına gelecek şekilde yerleştirilir(7). Uyarılara alınan yanıtların değerlendirilmesinde vizüel, taktıl, mekanomiyografik, elektromiyografik veya akseleromiyografik yöntemlerden herhangi birisi kullanılabilir(8,50).

Farklı kas grupları kas gevşeticilerden farklı derecelerde ve hızlarda etkilenir. Farklılık kas gruplarının kendi özelliği yanında, santral dolaşıma yakınlıkları ile de ilgilidir. Diyafram, kas gevseticilere en dirençli kastır. Bu nedenle de Adductor Pollicis kasında yanıt alınmazken hasta soluyor olabilir. Aynı zamanda diyafram periferik kaslardan daha hızlı etkilenmekte ve kas gevşetici etkisinden daha erken kurtulmaktadır(30,51).

Endotrakeal entübasyon açısından önemli kas grupları ağzın açılmasını ve kapatılmasını sağlayan masseter grubu; larenksin görünmesini ve vokal kordların gevşemesini sağlayan dış ve iç laringeal kaslar ile faringeal kaslar; tüpün yerleştirilmesi sırasında ıkınma ve öksürük refleksine neden olabilen diyaframdır. Diyaframın kas gevseticilere daha dirençli olmasından ötürü, laringoskopi için çok iyi koşullar sağlandığında bile tüp yerleştirirken hastanın ıkınma ve öksürme şeklinde yanıt vermesine neden olabilmektedir(4).

5. Uyarı Şekilleri

Sinir-kas fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan uyarı şekilleri arasında tekli seyirme, tetanik uyarı, posttetanik sayım, dörtlü uyarı ve çift patlamalı uyarılar bulunmaktadır(52,53).

Tekli Seyirme (Single Twitch-ST): Tekli seyirme uyarı tipinde, periferik motor siniri 1 Hz (saniyede 1) ile 0,1 Hz (10 saniyede 1) arasında değişen frekansta tek bir supramaksimal elektrik uyarısı verilir. Bu uyarı şekli sinir-kas bloğunun düzeyinin saptanmasında, anestezi başlangıcında sinirin doğru yerinin belirlenmesinde ve ilaçların karşılaştırmalı incelemelerinde kullanılır(52,53). Derin bloktan etkilenmeleri ve kontrol değeri gerektirmeleri gibi sakıncaları vardır.

Tetanik Uyarı: Sinirin 5 sn süreyle 50 veya 100 Hz frekansta uyarılmasıdır. Pratikte genellikle 50 Hz'lik frekans kullanılmaktadır. 100 Hz'lik bir tetanik frekans, hastaların %20'sinde kas gevşetici verilmemiş olsa bile sönmeye neden olabileceğinden önerilmemektedir. Saf bir depolarizan blok ve normal bir sinir-kas iletimi sırasında 50 Hz'lik bir tetanik uyarıya kas yanıtı 5 sn süreyle devam eder. Non-depolarizan blok ve süksinilkolin sonrası faz 2 blok sırasında ise yanıt devam etmez, yani sönme olur. Tetanik uyarı çok ağrılı olduğu için anestezi verilmemiş hastalarda kullanılmaz(52,53).

Dörtlü Uyarılar(Train-of-four, TOF): Ali-Utting ve Gray(4,52,53) tarafından 1970' lerde geliştirilen TOF uyarısı nondepolarizan nöromüsküler bloğun perop izlenmesinde standart uyarı kalıbıdır. 2 Hz'lik frekansta 2 sn

sürelili 4 supramaksimal uyarıdan oluşur. 10–12 sn'de bir yinelenir. Normal nöromüsküler iletide dizideki her bir uyarı eşit yükseklikte kas kontraksiyonu oluşturur. Gevşeme derinliğinin klinik olarak değerlendirilmesi amacıyla, dördüncü uyarıya alınan yanıtın, birinci uyarıya alınan yanıtla bölünmesiyle (T4/T1) hesaplanır ve TOF oranı olarak adlandırılır. Dörtlü uyarıya alınan yanıt sayısı ve sönme varsa TOF oranı belirlenerek değerlendirme yapılır. Değerlendirmede yanıtların birbirine oranı kullanıldığından kontrol değeri gerektirmez. TOF ile değerlendirme yapılırken sıklıkla kullanılan parametreler şunlardır: T25 (Klinik etki süresi); NMB enjeksiyonunun bitiminden, nöromüsküler iletinin başlangıç değerinin %25'i düzeyinde derlenmesine dek geçen süredir ve kas gevşeticinin yıkılmaya başladığını. T75; NMB enjeksiyonunun bitiminden, nöromüsküler iletinin başlangıç değerinin %75'i düzeyinde derlenmesine dek geçen süredir. İlave doz gereksinim zamanını gösterir. T25-75 (recovery index); kas yanıtındaki % 25 derlenmenin % 75'e ulaşması için geçen süredir TOF %90 değeri ekstübasyon yapılabilen kas gevşetici etkisinin tamamen ortadan kalktığı durumdur.

Posttetanik Sayım(Posttetanik Count,PTC): Derin nondepolarizan bloğun değerlendirilmesinde kullanılır. Dörtlü uyarılara hiç yanıt alınmazken, 5 sn süreli 50 Hz hızda tetanik uyarıdan en az 3 sn sonra 1 Hz hızda uygulanan uyarılara alınan yanıtların sayısıdır. Blok derinse hiç yanıt alınmaz. Blok yüzeyelleştikçe alınan yanıt sayısı artar. Genellikle 8–9 yanıt alındığında artık TOF'a da yanıt alınabilir. PTC, hastanın hiç hareket etmemesi ve bloğun derin olması istenen cerrahi girişimlerde kullanılabilir.(4,52,53).

Çift Patlama (Double Burst): En son tanımlanan bu uyarı şekli, düşük dereceli rezidüel nöromüsküler bloğun tanımlanmasında TOF'tan daha hassastır. Bu uyarı tipinde üç defa 0,2 msn süreli 50 Hz frekansta uyarıdan 750 msn sonra aynı uyarı tekrarlanır. Çift patlama uyarısına yanıt TOF yanıtından 3 kat daha fazladır, böylece varolan sönmenin değerlendirilmesi daha kolay olur(4,52,53).

6. Sinir Stimülatörünün Kullanımı:

Anestezi indüksiyonunda, sinir stimülatörü hastaya anestezi indüksiyonundan önce yerleştirilmeli ve hasta bilincini kaybetmeden önce açılmamalıdır. Supramaksimal uyarıyı aramada önce 1 Hz'lik tekli seyirme uyarısı kullanılabilir. Ancak supramaksimal uyarı bulunduğundan sonra ve kas gevşetici enjeksiyonu yapılmadan önce uyarı şekli TOF'a veya 0,1 Hz'lik seğirme uyarısına dönüştürülmesi gerekir. Bu uyarı sonucu oluşan yanıt (kontrol yanıt) gözlemlendikten sonra, kas gevşetici enjekte edilir. Her ne kadar entübasyon sıklıkla Twitch uyarısı kaybolduktan sonra yapılırsa da kullanılan kas gevşetici ajana bağlı olarak bu işlem 30–90 sn kadar geciktirilerek daha iyi koşullar sağlanabilir(4,5).

Cerrahi sırasında periferik sinir stimülatörü kullanımı, başlangıçta nondepolarizan bir gevşetici kullanıldığında, tek veya TOF uyarılarına yanıtızlık periyodu ilacın tipine göre değışmekle birlikte depolarizan blokerlere göre daha uzun olmaktadır. Bu yanıtızlık döneminde TOF'a yanıt alınıncaya kadar bloğun derinliğini belirlemede PTC kullanılabilir. Anestezi derinliği yeterli ise cerrahi girişimlerin çoğunda tek uyarılara alınan yanıtta %90 depresyon veya TOF'a bir-iki yanıt alınacak şekilde olan parsiyel kas paralizisi yeterli bir kas gevşemesi olarak kabul edilebilir. Bu şekilde girişim sonunda döndürmede daha rahatlıkla yapılabilir. Ancak başta diyafram olmak üzere bu ilaçlara periferik kaslara göre daha dirençli olan solunum kasları daha az etkilenmiş olacağından bu sırada hasta soluyabilir, hıçkırabilir hatta ıkınabilir. Bu nedenle daha derin blok gerektiğinde yani diyaframın paralize edilmesi gerektiğinde kas gevşetici dozunun periferik kaslarda PTC sıfır olacak şekilde ayarlanması gerekir(4,5,52).

Nöromusküler bloğun geri döndürülmesi aşamasında periferik sinir stimülatörü kullanımı; TOF uyarısına en az iki, tercihan 3–4 yanıt

oluşmadıkça nondepolarizan nöromüsküler blok antagonizmasına başlanmamalıdır(4,5,52).

Derlenme sırasında periferik sinir stimülatörü kullanımı, derlenme sırasında TOF uyarısına dört yanıt da alınıyorsa TOF oranı tahmini yapılabilir. Ancak TOF uyarısına yanıtın taktik olarak değerlendirilmesi, rezidüel sinir-kas bloğu olasılığını ortadan kaldıracak kadar duyarlı değildir. DBS 3,3 ile duyarlılık daha fazladır.

II. 2. C. Anestezinin devamı (idame):

İndüksiyondan sonra, anestezinin cerrahi girişim boyunca ve bu girişimin gerektirdiği derinlikte belirli bir düzeyde sürdürüldüğü safhadır. Anestezinin devamı için günümüzde en yaygın uygulama oksijen/azot protoksit karışımına düşük yoğunlukta etkin bir inhalasyon anesteziği eklemektir. Sevofluran , desfluran ,izofluran günümüzde yaygın olarak kullanılan inhalasyon anestezikleridir(7,11). Bizim çalışmamıza desfluran kullanılan hastalar incelemeye alınmıştır.

DESFLURAN:

Desfluran bir metil etil eter olup, kimyasal olarak izoflurandan farkı, alfa etil kökündeki klor atomu yerine flor atomu bulunmasıdır. Buhar basıncı 20°C de 681 mmHg dir. Partisyon katsayıları, kan: gaz=0,42, beyin: kan=1,3, kas: kan=2,0, yağ: kan=2,7 dir. Kan: gaz partisyon katsayısının düşüklüğü indüksiyon ve ayılmanın hızlı olmasını sağlamaktadır. MAC değeri çeşitli denekler de %5,7–10 arasında, insanda oksijen içerisinde %6–7,25 , % 60 azot protoksit içerisinde %4 olarak bulunmuştur(54,55).

Sistemik Etkileri: Desfluranın kardiyovasküler sisteme etkisi isofluraninkine benzer. Her iki ajan da arteriyel kan basıncını azaltır. Doz arttıkça sistemik vasküler rezistans azalır. Desfluran konsantrasyonunun

hızla artırılması kalp atım sayısında, arter basıncında geçici artış izofluran ile izlenenden daha fazladır(54,56)

Desfluran tidal volümde azalma ve solunum sayısında artmaya neden olur. Alveoler ventilasyon azalır, PaCO₂ artar ve bu artışa karşı oluşması gereken reaksiyon desfluran ile inhibe olur. Keskin kokusu ve hava yolu irritasyonu desfluran indüksiyonu sırasında tükürük salınımında artma, nefesin tutulması, öksürük ve laringospazma neden olabilir(54,55).

Desfluran serebral damarları, direkt olarak genişleterek serebral kan akımını ve intrakranial basıncı artırır. Serebral damarların PaCO₂ ye yanıtını değiştirmedikleri için intrakranial basınçtaki bu artış hiperventilasyonla azaltılabilir(55). Yapılan klinik çalışmalarda desfluranın hepatotoksik ve nefrotoksik bir özelliğine rastlanılmamıştır(57,58).

Biyotransformasyon ve Toksikite: Desfluran insanlarda çok az metabolizmaya uğrar. Desfluran anestezisini takiben serum ve idrar inorganik florür düzeyleri preanestezik değerlere göre değişmez. Desfluran, kurutulmuş karbondioksit absorbanları tarafından klinik olarak önemli düzeylerde karbonmonoksit, diğer volatil anesteziklerden daha fazla parçalanır. Kuru absorbanın çıkarılması veya kalsiyum hidroksit kullanılması karbonmonoksit zehirlenmesi riskini en aza indirir(55).

Desfluran, ciddi hipovolemi, malign hipertermi ve intrakranial basıncı artmış olan hastalarda daha dikkatli kullanılmalıdır(55).

II. 2. D. Anesteziinin sonlandırılması

Cerahi girişim sonunda kullanılan anesteziğin etki hızına bağlı olarak anestezi ajan kapatılır. Bu andan itibaren uyanma safhası başlar. Kullanılan ajana ve hastanın durumuna bağlı olmak üzere değişen sürelerde hastalar, hava yolu açıklığını koruyabilecek duruma gelirler.

Ekstübasyon: Solunum yeterli, kardiyovasküler bulgular stabil ise orofarengeal ve gerekiyorsa trakeobronşiyal aspirasyondan sonra ekstübasyon yapılır. Yeterli solunum, oksijenasyon ve kardiyovasküler stabilite sağlandıktan sonra hasta ameliyathaneden derlenme odasına alınır. Burada bazı hastalarda hava yolu obstrüksiyonu, hipoksi, hiperkarbi ve aspirasyon başta olmak üzere hayatı tehdit eden sorunlar çıkabilir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

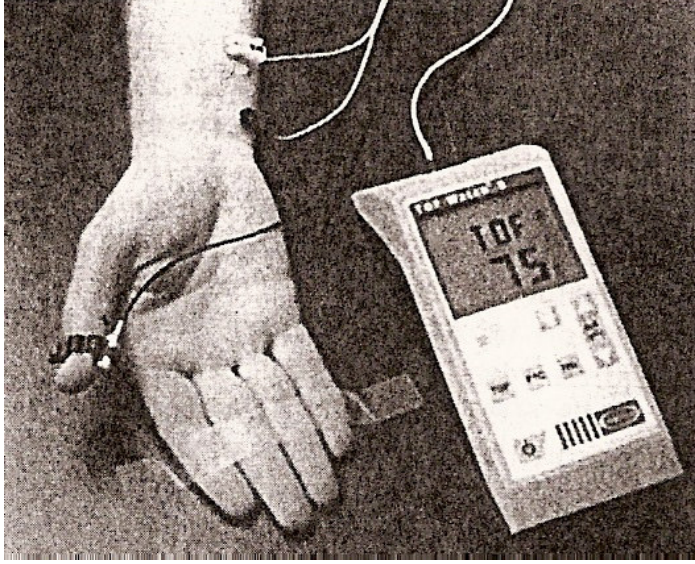
Bu çalışma, 01.11.2008 - 28.02.2009 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde genel anestezi uygulanan 120 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapılmıştır.

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, 0078 Sayılı Etik Kurulu izni ile, nondepolarizan orta etkili kas gevşeticilerden olan rokuronyum ve vekuronyumun etki süreleri değerlendirildi. Deksmedetomidin uygulamasının, rokuronyum ve vekuronyum üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Değerlendirmeye yaşları 18'in üzerinde , genel anestezi uygulanmış ASA 1-2 olan hastalar alındı. Nöromuskular bloker ilaçlarla etkileşen tedavi alan, nöromusküler veya nörolojik hastalığı olan, uyanık veya hızlı entübasyon ihtiyacı olan, renal- hepatik yetmezliği olan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı.

Operasyon odasına alınan hastalara 18–20 gauge intraketle damar yolu açıldıktan sonra 3–4 ml/kg/saat olacak şekilde serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Hastalara rutin EKG, noninvaziv kan basıncı ve oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörizasyonları yapıldı. Hastaların hemodinamik verileri indüksiyondan önce, indüksiyondan sonra 1., 3., 5. ve 10.'dk, operasyon başladıktan sonra her 5 dk' da bir olmak üzere ve ekstübasyonda kaydedildi. İndüksiyondan önce, indüksiyonda 3. ve 10. dk'lar ile operasyon başladıktan sonra 10., 30., 60. dk'lardaki KAH ve OAB değerlendirmeye alındı. TOF-Watch®SX (Organon Teknika) akselerasyon monitörü ile nöromusküler ileti monitörizasyonu için hazırlık yapıldı. İki yüzey elektrodu ön kol unlar sinir trasesine 2-3 cm mesafe ile, piezo-elektrik akselerasyon transdüceri baş parmak distal falanksına ve cilt ısı sensörü adduktor pollicis

kası üzerine yerleştirildi ve el parmakları masa yüzeyine sabitlendi (Şekil-6)(7).



Şekil.6 : TOF-Watch@SX akselerasyon monitörünün kullanımı

Olgular iki grupta değerlendirildi. NMB olarak Grup 1'e rokuronyum, Grup 2'ye vekuronyum verilen olgular alındı. Her gruptaki hastalar rastgele 3 alt gruba ayrıldı. Grup 1A-1B-1C, Grup 2A-2B-2C olarak adlandırıldı. A grupları rokuronyum ve vekuronyum için kontrol grupları, B grupları NMB'lerle deksmedetomidin yükleme dozu etkileşimi ve C gruplarında NMB' le infüzyon deksmedetomidin etkileşimlerini değerlendirmek amaçlandı.

Grup 1: Rokuronyum grubu (n=60 olgu)

- **Grup - 1A:** Rokuronyum kontrol (0.6 mg/kg rokuronyum) (n=20)
- **Grup - 1B:** Rokuronyum + deksmedetomidin (1µg/kg yükleme) (n=20)
- **Grup - 1C:** Rokuronyum + deksmedetomidin (0.2µg/kg infüzyon) (n=20)

Grup 2: Vekuronyum grubu (n=60 olgu)

- **Grup - 2A:** Vekuronyum kontrol (0.1 mg/kg vekuronyum) (n=20)
- **Grup - 2B:** Vekuronyum + deksmedetomidin (1µg/kg yükleme) (n=20)

- **Grup - 2C:** Vekuronyum + deksmedetomidin (0.2µg/kg infüzyon)
(n=20)

Değerlendirilmeye alınacak olgular, operasyon odasında noninvaziv monitorizasyon teknikleri ile monitorize edildi. Deksmetomidin flakonu (200 µg/2ml) 50 cc serum fizyolojikle dilüe edilerek 4 µg/ml' lik solusyonlar elde edildi. Grup 1B ve Grup 2B' ye deksmedetomidin 1µg/kg/h 10 dakika yükleme infüzyonu yapıldı ve 0.2µg/kg idame infüzyonuna operasyon süresince devam edildi. Grup1C ve Grup 2C' ye ise deksmedetomidin yükleme yapılmadan 0.2 µg/kg 10 dakika idame infüzyonu uygulandı ve operasyon süresince devam edildi. Bütün olgulara, anestezi indüksiyonu için 2-3 µg/kg fentanyl ardından 2-2,5 mg/kg propofol verildi. TOF-Watch®SX cihazı ile 0.1 Hz modlarında %100 değer bir kontrol seçirme yüksekliği değeri belirlemek amacıyla standart kalibrasyonu yapıldı. Grup 1' e rokuronyum 0.6 mg/kg , Grup 2' ye vekuronyum 0.1 mg/kg injeksiyonu sonrası twitchin taban değerinin %5' ine kadar azalması baz alınıp hastalar entübe edildi. Twitch değerlerinin %5, %75 ve %95'e ulaştığı zamanlar kaydedildi. Endotrakeal entübasyonu takiben tekli uyarılar sonlandırıldı.

Anestezi idamesinde hastalara %60 nitröz oksid , %40 oksijen ve desfluran % 3 standart olarak kullanıldı. Deksmetomidine, 0.2µg/kg infüzyon dozu ile devam edildi ve kan basıncı operasyona giriş değerinden ± %20 değerlerinde tutacak şekilde titre edildi. Bütün operasyon süresince ve ekstübasyonda OAB, KAH, SpO₂ ve ısı değerleri kaydedi. 10., 30. ve 60. dk'lar değerlendirmeye alındı. Endotrakeal entübasyon uygulamasından sonra, NMB monitörizasyonunda, 2 Hz hızda 2sn süreli 4 supramaksimal uyarıdan oluşan ve 10 saniyeden kısa aralıklarla olmamak üzere tekrarlanabilen dörtlü uyarılar (TOF = train of four) uygulanmaya başlandı ve nöromusküler bloğa ait şu parametreler kaydedildi:

1. T25 (Klinik etki süresi): Kas gevşetici enjeksiyonunun bitiminden nöromusküler iletinin başlangıç değerinin TOF uyarısına göre %25 derlenmesine kadar geçen süre.

2. T50: TOF uyarısına %50 'lik yanıt zamanı.

3. T75 (Spontan derlenme süresi): TOF uyarısına %75'lik yanıt zamanı.
4. T90: TOF uyarısına %90 'lık yanıt zamanı.
5. Derlenme indeksi (T75–25): Bir nöromüsküler bloğun %25–75 düzeyinde ortadan kalkmasına kadar geçen süre.

TOF %90 değerini kaydedildikten sonra kullanılan deksmedetomidin infüzyonunun total dozu cc olarak yazıldı ve toplam dozlar hesaplandı. Bu süreye kadar kullanılan doz değerlendirilmeye alındı. NMB etkisi biten hastaların standart izlemine ve aynı ilaç infüzyonuna devam edildi. Operasyon bitiminde hastalar ekstübe edildi ve sorunsuz derlenme odasına alındı. Bu aşamalarda hastalarda ek bir problem yaşanmadı.

İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 15,0 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde sunulmuştur. İstatistiksel analizlerde tekrarlanmış ölçümlerde varyans analizi (repeated measures of ANOVA) testi kullanılmıştır. Faktör olarak ölçüm zamanı ve kullanılan ilaç tipi tanımlanmıştır. Post hoc karşılaştırma yöntemi olarak en küçük anlamlı fark (least significant difference, LSD) kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri tip 1 hata düzeyi olarak kabul edildi.

Araştırma kapsamında yürütülen temel istatistiksel karşılaştırmaların gücü araştırma sonuçlarına göre NCSS-PASS istatistik paket programında hesaplanmıştır. Temel bağımlı değişkenlerden t_{with} ölçüm değerlerinin karşılaştırması için yapılan tekrarlanmış ölçümlerde varyans analizi (repeated measures of ANOVA) testinde farklı ölçüm zamanları faktörü için etki büyüklüğü (effect size)= 0.790 güç (power)=%100, grup faktörü için etki büyüklüğü=0.185 güç=%98.4 olarak bulunmuştur. Diğer bağımlı değişken TOF için ise farklı ölçüm zamanları faktörü için etki büyüklüğü=0.85, güç=%100; grup faktörü için etki büyüklüğü= 0.10, güç=%77.8 olarak bulunmuştur. İstatistiksel karşılaştırmalarda gücün %80 ve züerinde olması gerektiğinden farklı gruplarda yer alan kişi sayısının yeterli olduğu görülmektedir.

IV. BULGULAR

'Rokuronyum ve vekuronyum kas gevşetici etkilerinin deksmedetomidin ile birlikte karşılaştırılması' başlıklı çalışmamızın değerlendirme sonuçları ele alındığında; tüm gruplarda demografik verilerin grup içi ve gruplar arası benzer olduğu, istatistiksel farklılık olmadığı tespit edildi. Demografik verilerden yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) Tablo.1' de gösterilmiştir. Gruplar gereç ve yöntemde belirtildiği gibi iki ana gruptan oluşmaktadır:

Grup1: Rokuronyum grubu

1A: Kontrol grubu

1B: Yükleme deksmedetomidin

1C: İnfüzyon deksmedetomidin

Grup2: Vekuronyum grubu

2A: Kontrol grubu

2B: Yükleme deksmedetomidin

2C: İnfüzyon deksmedetomidin

Tablo.1 : Değerlendirilen hasta gruplarının demografik verileri

Demografik veriler	Grup 1			Grup 2		
	Rokuronyum Grubu			Vekuronyum Grubu		
	1A	1B	1C	2A	2B	2C
Yaş	34.70±15.17	38.95±14.31	39.65±12.04	32.95±11.05	35.00±13.70	36.65±13.81
Cinsiyet K/E	K: 8 / E:12	K: 9 / E: 11	K: 8 / E:12	K:11 / E: 9	K:10 / E:10	K: 8 / E: 12
VKİ	25.34±4.80	26.53±5.63	27.23±5.64	24.82±4.53	23.30±4.14	25.38±3.32
Op.süresi	75.25±28.25	107.75±44.63	110.75±112.80	145.75±99.60	162.95±77.23	109.70±35.51
Anes. süresi	84.50±27.28	118.75±43.79	126.00±113.27	156.75±104.29	174.10±79.29	129.25±34.57
Deksmedetomidin total dozu/ml (µg)	0	18.60±5.14 (74.4±20.56)	7.90±5.53 (31.60±22.12)	0	18.40±5.81 (73.60±23.24)	7.15±3.13 (28.60±12.52)

Değerlendirmeye aldığımız hastaların 58'i (%48.3) erkek, 62'si (%51.7) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 36.31 ± 13.35 yıl , VKİ 'i 25.43 ± 4.81 kg/cm^2 idi. Bu verilere göre karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu.

Tüm hastalar, TOF %90 değerini görülene kadar değerlendirilmeye alındı. Bu yüzden operasyon ve anestezi sürelerine bakıldığında gruplar arası anlamlı olarak farklıydı. Operasyon boyunca TOF %90 değerinin okunduğu andaki tüketilen deksmedetomidin dozu kaydedildi. Grup 1B' de kullanılan deksmedetomidin dozu 18.60 ± 5.14 ml (74.4 ± 20.56 μg) iken , 2B'de 18.40 ± 5.81 ml (73.60 ± 23.24 μg) idi. Grup 1C' de kullanılan deksmedetomidin dozu 7.90 ± 5.53 ml (31.60 ± 22.12 μg) iken 2C' de 7.15 ± 3.13 ml (28.60 ± 12.52 μg) idi ve kullanılan deksmedetomidin dozu hesaplandığında, yükleme ve infüzyon gruplarının birbirine yakın olduğu görüldü.

İndüksiyon dönemindeki kas gevşetici etkisinin başlama göstergesi olan Twicth değerlerinden Twicth 5 (T1) entübasyona uygunluk olarak kabul edildi. Kaydedilen tüm Twicth verileri Tablo.2 de gösterilmiştir. Bu değerlere bakıldığında rokuronyum ve vekuronyum grupları arasında Twicth 5 değerinde rokuronyum ve vekuronyum gruplarında istatistiksel farklılık saptandı. Entübasyon kriteri olan Twicth 5 (T1) değeri rokuronium grubunda 176.60 ± 79.50 sn iken vekuronium grubunda 259.15 ± 92.95 sn bulundu ve p: 0.003 olarak değerlendirildi.

Tablo.2 : Tüm gruplarda değerlendirilen farklı twich (sn) değerleri

Gruplar	Twich 95	Twich 75	Twich 5
1.Gr.Rokuronyum			
1A	27.65±11.55 sn	45.85±13.97 sn	176.60±79.58 sn
1B	24.90±8.55 sn	45.75±12.91 sn	161.65±116.90 sn
1C	17.40±10.84 sn	32.40±14.27 sn	123.45±72.55 sn *
2.Gr.Vekuronyum			
2A	58.80±30.32 sn	108.75±47.64 sn	259.15±92.95 sn
2B	46.20±33.09 sn	90.25±58.19 sn	270.35±79.96 sn
2C	33.15±26.99 sn	68.85±38.72 sn	242.80±57.59sn**

* p: 0.03 (Grup 1C, Grup 1A ile karşılaştırıldığında)

**p :0.02 (Grup 2C, Grup 2A ile karşılaştırıldığında)

Twich 5 değeri için grup içi karşılaştırmalar yapıldı. Kontrol rokuronyum grubu (Grup 1A) T1 değeri (176.60±79.58 sn), infüzyon deksmedetomidin grubu (Grup 1C) T1 değeri (123.45±72.55 sn) ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklı olduğu bulundu. (p:0.03) Kontrol vekuronyum grubu (Grup 2A) T1 değeri (259.15±92.95 sn), infüzyon deksmedetomidin grubu (Grup 2C) T1 değeri (242.80±57.59 sn) ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklı olduğu bulundu. (p:0.02) Kontrol rokuronyum grubu (Grup 1A) T1 değeri ile yükleme deksmedetomidin grubu (Grup 1B) T1 değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0.05). Kontrol vekuronyum grubu (Grup 2A) T1 değeri ile yükleme deksmedetomidin grubu (Grup 2B) T1 değeri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0.05). Rokuronyum grubunda yükleme deksmedetomidin yapılan grup (Grup 1B) ile infüzyon deksmedetomidin yapılan grup (Grup 1C) T1 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. (p>0.05) Vekuronyum grubunda yükleme deksmedetomidin yapılan grup (Grup 2B) ile infüzyon deksmedetomidin yapılan grup (Grup 2C) T1 değerleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0.05).

Operasyon süresince nöromusküler bloğun etki süresini gösteren TOF değerleri Tablo.3 de gösterilmiştir.

Tablo.3 : Tüm gruplarda değerlendirilen farklı TOF değerleri (dk)

Gruplar	TOF 5	TOF 25	TOF 50	p	TOF 75	p	TOF 90	p
1. Gr								
Rokuronyum								
1A	40.20±12.84	47.45±13.58	54.75±15.21		62.55±16.73		71.30±17.61	
1B	38.40±11.00	49.15±11.31	59.00±14.67		68.90±18.22		76.90±19.47	
1C	32.85±16.71	45.55±17.87	54.30±18.70		64.35±20.56		72.65±20.38	0.01 ^a
2.Gr								
Vekuronyum								
2A	37.80±8.97	47.50±11.50	54.75±10.86		63.95±12.05		73.25±15.32	
2B	44.35±16.53	56.00±17.34	66.40±20.06	0.04 ^d	76.40±21.30	0.04 ^d	87.30±22.90	0.03 ^c
2C	43.30±21.95	55.85±25.49	67.85±26.37	0.02 ^e	80.35±26.61	0.01 ^b	90.40±28.52	0.01 ^b

- a. p:0.01, 1C ile 2C karşılaştırıldığında
- b. p:0.01, 2A ile 2C karşılaştırıldığında
- c. p:0.03, 2A ile 2B karşılaştırıldığında
- d. p:0.04, 2A ile 2B karşılaştırıldığında
- e. p:0.02, 2A ile 2C karşılaştırıldığında

TOF değerleri incelendiğinde, ekstübasyon kriteri olan TOF %90 değeri 1C grubunda 72.65±20.38 dk. iken 2C grubunda 90.40±28.52 idi ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.01). TOF %90, TOF %75 ve TOF %50 değerleri için grup içi karşılaştırmalar yapıldı. TOF 90 değeri için kontrol vekuronyum grubu (Grup 2A), infüzyon deksmedetomidin grubu (Grup2C) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulundu. (p: 0.01) Grup2A ile Grup 2B karşılaştırıldığında yine anlamlı farklılık olduğu bulundu. (p: 0.03) TOF %75 değeri için Grup 2A ile Grup 2B ve Grup 2C karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulundu. (p:0.04, p:0.01) TOF %50 değeri için Grup 2A ile Grup 2B ve Grup 2C

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulundu. (p:0.04, p:0.02) Rokuronyum grubunda ise, grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (p>0.05)

Operasyon öncesi, indüksiyonda ve operasyon boyunca kaydedilen KAH değerleri Tablo.4 de gösterilmiştir. Tüm grupların KAH değerlerine bakıldığında indüksiyonda ve operasyon boyunca istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına karşın başlangıç değerlerine göre azaldığı tespit edildi.

Tablo.4 : Tüm gruplarda kaydedilen KAH değerleri

KAH değerleri	İndüksiyon öncesi	İndüksiyonda		Operasyonda		
		3. dk	10. dk	10. dk	30. dk	60. dk
Rokuronyum grubu						
1A	85.38±17.10	79.16±14.06	70.88±13.53	67.88±10.93	61.50±7.43	66.55±11.14
1B	79.90±13.17	76.45±12.87	71.35±10.48	68.60±11.72	63.35±9.40	66.80±8.64
1C	78.25±9.18	76.95±15.66	75.05±13.81	63.70±10.12	62.20±8.43	65.55±12.86
Vekuronyum grubu						
2A	81.35±12.49	79.60±15.22	75.10±13.50	62.80±7.00	59.30±6.28	63.85±8.33
2B	76.75±15.00	64.80±10.74	64.95±8.83	64.60±13.34	64.35±12.65	64.20±11.31
2C	81.25±14.83	73.95±12.39	69.75±12.38	63.55±9.84	60.85±5.95	66.45±11.38

Operasyon öncesi, indüksiyonda ve operasyon boyunca kaydedilen OAB değerleri Tablo.5 da gösterilmiştir. Tüm grupların OAB değerlerine bakıldığında indüksiyonda ve operasyon boyunca istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına karşın başlangıç değerlerine göre azaldığı tespit edildi.

Tablo.5 : Tüm gruplarda kaydedilen OAB değerleri

OAB değerleri	İndüksiyon öncesi	İndüksiyonda		Operasyonda		
		3. dk	10. dk	10. dk	30. dk	60. dk
Rokuronium grubu						
1A	99.05±12.09	90.44±17.36	78.72±17.79	77.27±17.50	76.72±12.45	80.11±10.34
1B	97.60±14.16	83.90±13.22	70.55±14.01	68.50±11.71	69.40±13.79	73.80±13.11
1C	101.30±16.97	88.55±15.19	91.80±19.36	90.15±19.27	87.35±14.94	85.30±15.71
Vekuronium grubu						
2A	89.65±9.25	80.10±18.48	79.40±14.35	66.70±9.05	71.55±7.62	73.45±10.12
2B	98.85±12.94	83.35±17.75	77.45±16.78	71.95±15.25	69.35±10.18	72.40±11.74
2C	96.80±14.27	85.70±14.72	91.55±17.76	82.90±14.75	77.95±9.05	80.25±11.86

İstatistiksel farklılık olmamakla birlikte, indüksiyon döneminde yükleme gruplarındaki OAB' ları, infüzyon deksmedetomidin gruplarına göre, başlangıç değerlerinden daha büyük farklılık göstermiştir.

V. TARTIŞMA

Genel anestezi; vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan genel anestezi etkili ilaçların santral sinir sisteminde yaptığı depresyon sonrası geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bilinç kaybı ve refleks baskılanmanın yanında, kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponentidir(1,2,3). Kas gevşemesi için kullanılan nöromusküler bloker ajanların etki süreleri kullanılan ajana göre farklılıklar gösterir. Bizim çalışmamızda non depolarizan nöromusküler ajanlar olan vekuronyum ve rokuronyum kullanılmıştır. İki ajanda orta etki süreli olmasına karşın, önerilen standart entübasyon dozlarında vekuronyum, rokuronyumdan daha uzun etki süresine sahip olduğu tespit edildi. Bu bilgi literatür verileri ile uyumlu bulundu(59).

Strese endokrin ve metabolik yanıt ile anestezi arasındaki ilişki iki yönlüdür: Anestezi ve cerrahi, stres oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliğe neden olabilirken, bir yandan da anestezi bu yanıtı azaltabilir, hatta önleyebilir. İnhalasyon anestezisinin endokrin stresi baskılamada yetersiz kaldığı bildirilmiştir. Son yıllarda inhalasyon anestezisinin cerrahi travmaya karşı oluşan stres yanıtı önlemede başarısız kalması dikkate alınarak, kısa etkili hipnotik ve opioid analjezik kullanılmasıyla gerçekleştirilen anestezi yöntemi, anestezi uygulamalarında önemli bir yer kazanmaktadır(12). Opioidler dışında, alfa-2 (α_2) adrenerjik reseptör agonistlerinden deksmedetomidin aynı nedenlerle dengeli anestezide analjezik adjuvan olarak kullanılmaktadır. Deksmetomidin, respiratuar sisteme önemli bir depresif etki yapmadan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anestezide destek özellikleri olan α_2 agonist bir ajandır. Laringoskopi ve entübasyona olan yanıtı azaltır. Santral sinir sistemindeki α_2 adrenoseptörlerin postsinaptik aktivasyonu sempatik aktivitenin

inhibisyonuna, kan basıncı ve kalp hızında azalmaya yol açar. Sedasyon ve anksiyoliz gelişir. Ayrıca spinal korddaki α_2 adrenoseptörleri agonistlerin etkilemesiyle de analjezi sağlanır(9,10). Bu yüzden günümüzde yoğun bakımda ve anestezi uygulamalarında sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

Nava-Ocampo ve ark.'nın (60) yaptıkları bir meta-analizde, rokuronyum ve vekuronyum arasındaki kas aktivitesi başlangıç süreleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta 0,6 mg/kg dozunda uygulanan rokuronyumun, 0,1 mg/kg dozunda uygulanan vekuronyumdan daha hızlı başlangıçlı olduğu bulunmuştur. Magorian ve ark. (61), rokuronyumun üç değişik dozunu (0,6–0,9–1,2 mg/kg) süksinilkolin (1 mg/kg) ve vekuronyum (0,1mg/kg) ile karşılaştırmıştır. Rokuronyum 0,6 mg/kg dozu için etki başlama zamanını 89 ± 33 sn, 0,9 mg/kg dozu için 75 ± 28 sn, 1,2 mg/kg için $55\pm sn$; süksinilkolin 1 mg/kg için 50 ± 17 sn ve vekuronyum 0,1 mg/kg için 144 ± 39 sn olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada entübasyon kalitesi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç bizim çalışmamızın sonucuna paralellik göstermektedir. Çalışmamızda entübasyon kriteri olan Twitch 5 değeri (T1) rokuronyum grubunda 176.60 ± 79.50 sn iken vekuronyum grubunda 259.15 ± 92.95 sn olarak bulundu. Bu sonuç belirtilen literatür bilgilerine paralellik gösterir. Her iki NMB ajan da orta etki süreli olmasına karşın, vekuronyum rokuronyumdan daha uzun etki süresine sahiptir.

İndüksiyonda ve operasyon boyunca kullanılan nöromusküler bloker ajanların etki süreleri, kullanılan ajana göre farklılık gösterdiği gibi opere edilen hastaların NMB ilaçlarla etkileşen tedavi alıp almamasına, elektrolit bozukluğu, nöromusküler veya nörolojik hastalığı varlığına, renal - hepatik yetmezliği olması gibi kişisel farklılıklara göre de değişir. Ayrıca operasyon boyunca kullanılan diğer anesteziklerden veya adjuvan ajanlardan da etkilendiğine ilişkin bir çok çalışma bulunmaktadır(62,63). Maidatsi ve ark. (62), alt batin cerrahisi geçirecek olan hastalarda azot protoksit kullanmadan 2 MAC konsantrasyondaki desfluran, sevofluran anestezisi ile TİVA (Total İntra Venöz Anestezi) anestezisi altında rokuronyumun (0,9 mg/kg) nöromusküler etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada desfluranın, sevofluran ve TİVA grubuna göre rokuronyumun nöromusküler etkisini anlamlı düzeyde

potansiyalize ettiğini bildirmiştir. Düşük kan/gaz katsayısına sahip olan desfluranın, nöromusküler bileşkeye çabuk etki ettiği ve böylece rokuronyumun etki süresini uzattığı belirtilmiştir. Kumar ve ark. (63), 1 MAC desfluran ve isofluran anestezisi altında rokuronyumun (0,6 mg/kg) etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada klinik etki süresi desfluran grubunda $36 \pm 8,3$ dak. , isofluran grubunda $31 \pm 8,2$ dak. , derlenme indeksi süreleri desfluran grubunda $14 \pm 5,3$ dak. , isofluran grubunda $10 \pm 3,2$ dak. ve spontan derlenme süreleri (TOF 0,7) desfluran grubunda $66 \pm 13,4$ dak. , isofluran grubunda ise $52 \pm 16,3$ dak. olarak bulmuştur. Çalışmanın sonunda desfluran grubunda derlenme indeksi ve spontan derlenme süresi oranlarının isofluran grubuna göre anlamlı düzeyde daha uzun olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda bütün hastalara volatil anestezi olarak desfluran kullanılmıştır. Desfluranın NMB'lerden rokuronyum ve vekuronyum üzerine etkileri dikkate alınmıştır.

Operasyon sırasında kullanılan diğer bir adjuvan ajan ise deksmedetomidindir. Deksmetomidin, laringoskopi ve entübasyona olan yanıtı azaltır. Başar ve ark.(64), hastalara entübasyon öncesi tek doz 0.5 µg/kg deksmedetomidin uygulamış ve kontrol grubuna göre entübasyondaki hemodinamik değişikliklerin belirgin olarak azaldığını bulmuştur.

Deksmetomidin operasyon sırasında kullanıldığında intravenöz ve volatil anestezi gereksinimini azalttığı; postoperatif dönemde kullanıldığında ise analjezik, sedatif gereksinimini azalttığı saptanmış ve bunlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır (65,66,67). Yağmur ve ark. 'nın yaptıkları çalışmada, birinci gruba 1 µg/kg on dakikada yükleme ve 0,5 µg/kg/saat idame deksmedetomidin infüzyonu, ikinci gruba ise aynı süre ve miktarda serum fizyolojik infüzyonu verilmiştir. Anestezi idamesi % 40 O₂+ % 60 N₂O ve desflurane ile yapılmış, hastalar Bispektal İndeks (BİS) ile monitörize edilmiştir. Sonuç olarak deksmedetomidinin, desfluranın MAK değerini çok ileri derecede düşürmesi ve indüksiyon sırasında stabil bir hemodinami sağlaması nedeniyle bradikardiye dikkat edilerek genel anestezide adjuvan olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Kılıçaslan ve ark. (66), batin operasyonu geçirecek hastalara preoperatif 1 µg/kg deksmedetomidin

verilmiş ve operasyon boyunca desfluran gereksinimini kontrol grubuna göre belirgin olarak azalttığı bulunmuştur. Hall ve ark'nın yaptığı bir çalışmada (67), deksmedetomidinin sedasyon ve analjezik özelliği olan bir α_2 reseptör agonisti olduğu infüzyonunun kardiyorespiratuvar bir bozukluğa yol açmaksızın reversibl sedasyon ve orta düzeyde bir analjeziye neden olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda; tüm olgulara standart olarak 3 MAC desfluran ve % 40 O₂+ % 60 N₂O operasyon boyunca sabit oranlarda kullanıldı. Hemodinamik stabilizasyon için deksmedetomidin infüzyonu titre edildi. Kullanılan deksmedetomidin dozlarına bakıldığında yükleme grupları ile, infüzyon gruplarının birbirine çok yakın olduğu gözlemlendi. Bu anestezi yöntemi ile sorunsuz operasyon süresi yaşandı.

Son yıllarda birçok araştırmada deksmedetomidinin, NMB'lerin etki sürelerini de uzattığı gösterilmiştir (68,69). Weigner ve ark. (68), anestezi altındaki sıçanlarda yaptıkları çalışmada, vekuronyum ile indüklenen twitch baskılanmasına deksmedetomidinin etkilerini incelemişler ve deksmedetomidinin T1 süresini belirgin bir şekilde etkilemediğini bulmuşlardır. 10, 30, 100 µg/kg deksmedetomidin dozlarının nöromusküler kavşaklardaki aksiyon potansiyelini önlemesinin olanaksız olduğunu savunmuşlardır. Deksmetomidinin daha yüksek dozlarının, kardiyovasküler depresyon gibi ikincil mekanizmalar üzerinden vekuronyum ile indüklenen twitch baskılanmasını etkileyebileceği şeklinde yorumlamışlardır. Talke ve ark. (69)'nin , propofol ve alfentanil anestezisi altındaki hastalarda, rokuryum ile indüklenen sinir kas bloğu üzerindeki deksmedetomidinin etkisini araştırdıkları çalışmada; deksmedetomidinin etkisi ile rokuryum konsantrasyonunun (0.98- 0.01 mg/kg) arttığını ve T1 tepki süresinin azaldığını, sistolik kan basıncını arttırdığını , parmak ucu kan akışını azalttığını buldular. Deksmetomidinin indüklediği vazokonstriksiyonun rokuryumun farmakokinetiğini değiştirebileceği sonucuna vardılar.

Bizim çalışmamızda ise; indüksiyon sırasında yükleme yapılmadan infüzyon uygulanan deksmedetomidin gruplarında kontrol gruplarına göre T1 tepki süresinin anlamlı olarak azalttığı bulundu. Çalışmamızda OAB değerleri indüksiyonda 3. ve 10. dakikalarda değerlerindi. Deksmetomidin yükleme

yapılan gruplarda yükleme yapılmayan gruplara göre anlamlı olarak OAB değerleri daha düşük bulundu. OAB düşüklüğü ile nöromusküler kavşak kanlanmasının azalmış olabileceği ve bu nedenle kas gevşetici etki süresinin uzamış olduğu kanısına varıldı. Yükleme yapılmayan gruplarda OAB çok değişmemiştir ve kontrol grupları ile paralellik göstermektedir. Buda bize T1 tepki süresinin yükleme yapılmayan grupta yükleme grubuna göre daha kısa olmasını açıklamaktadır.

Deksmedetomidinin sempatolitik etkisi ile parasempatik tonus artar ve buna bağlı olarak kadiyak debiyi azaltarak kan basıncını düşürür ve bradikardiye neden olur. Bütün bu etkilelerinin sonucunda da hepatik ve renal kan akımını azaltır. Bizim çalışmamızda deksmedetomidin uygulanan tüm hasta gruplarında OAB ve KAH kontrol gruplarına göre belirgin olarak azalmıştır. Fakat deksmedetomidin yükleme + infüzyon yapılan gruplar ile sadece infüzyon yapılan gruplar karşılaştırıldığında; OAB ve KAH değerleri indüksiyon döneminde yüklemeye bağlı daha düşük olmasına rağmen, peroperatif izlem boyunca anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu sonuç bize deksmedetomidinin hastalara yükleme yapılarak uygulamanın, nöromusküler bloker ajanların klinik etki süresi, spontan derlenme süresi gibi herhangi bir üstünlüğü olmadığını göstermektedir. Bloor ve ark. (70)' nın yaptıkları çalışmada, yükleme yapılmadan farklı dozlarda deksmedetomidin infüzyonu uygulanan hastalarda kan basıncında %25 azalma, kalp atım hızı oranında %10 azalma, kardiyak atımda %15 azalma izlendi. El-Awady ve ark. (71)' nın yaptıkları çalışmada, thiopental / isoflurane anestezisi altındaki hastalara deksmedetomidin yükleme sonrası infüzyon olarak devam edilmiş ve plazma deksmedetomidin konsantrasyonu (0,6 NG / 45 dk dL) hedeflenmiştir. Deksmedetomidin infüzyonu sırasında rokuronyum T1 etki süresinin belirgin olarak uzadığı, TOF değerlerinin değişmediği bulunmuştur. Bunun yanında dexmedetomidinin sistolik kan basıncını arttırdığı KAH'nı azalttığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda deksmedetomidin konsantrasyonu ölçülmemiştir. Deksmedetomidinin rokuronyum T1 süresini uzatırken TOF değerlerini etkilememesi bizim çalışmamızla da paralellik göstermektedir.

Deksmedetomidinin yeterli plazma konsantrasyonuna ulařtıđını dūřūndūrmektedir.

Memiř ve ark. (72)'nin yaptıkları çalışmada; sevoflurane anestezisi sırasında hastalara yūkleme dozu ile deksmedetomidin infūzyonu uygulamışlar, TOF %10 değerini gōrūnce, rokuronyum 0.15 mg/kg dozunda operasyon boyunca tekrarlanmış ve operasyon bitiminden 20 dk ōnce rokuronyum uygulamasını sonlandırmışlardır. TOF %25, TOF %90 ve derlenme indeksi (TOF % 75-25) değerlendirilmiştir. Sonuç olarak deksmedetomidinin rokuronyumun doz gerekliliğini azalttığını bulmuşlardır. Bu etkiyi de deksmedetomidinin hemodinamik sistemi baskılayarak renal ve hepatik kan akımını azaltmasına ve rokuronyumun farmakokinetiğinin değişmesine bağlamışlardır.

Rokuronyum karaciđerde metabolize olarak safra ile, ayrıca % 10 kadarı deđiřmeden idrarla atılır. Eliminasyon klirensi, būyūk oranda proteine bađlanmaya ve hepatik enzim aktivitesine (intrensek klirens) dayanmaktadır. Hepatik disfonksiyon etki bařlama sūresini deđiřtirmemekte, ancak etki sūresini uzatmaktadır. Etki sūresi bōbrek yetmezliđinde ōnemli derecede etkilenmez. Metabolitleri farmakolojik olarak aktif deđillerdir (30,33,34,36,38,39). Vekuronyum karaciđer tarafından hızla alınır ve kūūk miktarda karaciđerde metabolize edilerek 1/3 kadarı deđiřmeden safra ile, ikincil olarak % 25 kadarı bōbreklerden atılır, geri kalanı ise hidroksi metabolitlerine yıkılmaktadır. Yūksek dozda verilmediđi sūrece karaciđer yetmezliđinde etki sūresi belirgin derecede uzamaz. Bōbrek yetmezliđinde etkisi deđiřmez veya çok hafif derecede uzayabilir (31,33,38,45,47). Bizim alıřmamızda ise; deksmedetomidin, rokuronyum yıkım sūresini etkilemezken, vekuronyum etkisini yūkleme yapılmayan ve yūkleme yapılan deksmedetomidin gruplarında anlamlı olarak uzatmıřtır. Genel anestezi sırasında renal kan akımı, glomerūler filtrasyon hızı, idrar akımı ve sodyum atılımında geri dōndūrūlebilir bir dūřūř gōrūlūr(10). Deksmedetomidin uygulaması ile hemodinamik sistem daha çok baskılanmakta ve bōbrek perfūzyonunu daha fazla etkilemektedir. Vekuronyumun yıkım sūresinin uzaması, bōbrek perfūzyonunun daha çok yavařlama olasılıđı ile

açıklanabilir. Ayrıca deksmedetomidin uygulaması; kan vekuronyum konsantrasyonunu arttırarak da yıkım süresini uzatıyor olabilir. Bu konuda daha net veriler için kan vekuronyum düzeyi değerlendirilerek daha kesin sonuçlar elde edilebilir. Çalışmamızda yükleme yapılan ve yükleme yapılmayan deksmedetomidin gruplarında rokuronyum yıkım süresi uzamamıştır. Bu sonuç karaciğer kanlanması bozacak kadar anlamlı bir hemodinamik baskılanma olmaması ile açıklanabilir. Fakat vekuronyum yıkım süresinin uzamasını da böbrek perfüzyon basıncı değişimlerinden kaynaklanabileceği kanaatindeyiz.

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada rokuronyum ve vekuronyum kas gevşetici etkilerinin karşılaştırılması, genel anestezi sırasında adjuvan ilaç olarak kullanılan deksmedetomidinin ile etkileşimlerinin olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı. Değerlendirmeye aldığımız 120 olgunun hemodinamik verileri, indüksiyonda twitch değerleri ve operasyon boyunca TOF değerleri kaydedildi. Sonuç olarak; deksmedetomidin infüzyonu uygulanan gruplarda, kontrol grubuna göre, hem rokuronyum hem vekuronyum için T1 tepki süresinin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. Yükleme deksmedetomidin ile, hemodinaminin baskılanması nöromuskuler kavşak kanlanmasını azaltmış ve kas gevşetici etki süresini kontrol gruplarına yakın değerde olmasına neden olmuştur. TOF değerleri incelendiğinde deksmedetomidin, rokuronyum yıkım süresini etkilemezken vekuronyum etkisini yükleme yapılmayan ve yükleme yapılan deksmedetomidin gruplarında anlamlı olarak uzatmıştır. Vekuronyumun; karaciğer yetmezliğinde yıkım süresi etkilenmezken böbrek yetmezliğinde yıkım süresi uzamaktadır. Genel anestezi sırasında renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı, idrar akımı ve sodyum atılımında geri döndürülebilir bir düşüş görülür(10). Deksmetomidin uygulaması ile hemodinamik sistem daha çok baskılanmakta ve böbrek perfüzyonunu daha fazla etkilemektedir. Buda vekuronyum yıkım süresinin uzamasını açıklamaktadır.

Deksmetomidin uygulaması, kas gevşeticilerin etki başlangıcını potansiyelize etmektedir. Fakat bu etkileme deksmedetomidin uygulama dozu ile yakından ilişkilidir. Düşük doz uygulamaların, kas gevşetici etkilerini daha hızlı potansiyelize ettiği ve istatistiksel olarak anlamlılık oluşturduğunu tespit ettik. Uzun süreli infüzyonların dikkatli uygulanması gerektiği, kümülatif

etki ve atılım organlarındaki etkileri ile kas gevşetici etki süresini de uzatabileceği kanaatine vardık.

Çalışma sonuçlarının verilerine dayanarak;

1. Deksmetomidin kas gevşetici etkisini potansiyelize eder.
2. Deksmetomidin uygulama dozu çok önemlidir. Yüksek doz uygulama, hemodinamik baskılama ile kas gevşetici başlangıç etkisini değiştirmeyebilir. Hızlı başlangıç için düşük dozda uygulamak daha etkilidir.
3. Uzun süreli deksmedetomidin infüzyonu, kümülatif etki ile hepatik ve renal kanlanmayı etkileyerek kas gevşetici etki süresini uzatabilir.
4. Deksmetomidin uygulaması vekuronyum yıkım süresini belirgin olarak uzatmaktadır.

VII. ÖZET

Genel anestezi; bir intravenöz anestezi, opioid ve nöromusküler blokerle indüksiyon; idame için N₂O ve inhalasyon anesteziği kombinasyonu ile oluşturulan bir anestezi tekniğidir. Operasyon süresince hastanın OAB, KAH gibi vital bulguları takip edilir. Bunun yanında NMB etkisini ölçmek için kullanılan TOF uygulanan monitörizasyon teknikleridir.

Son yıllarda inhalasyon anestezisinin cerrahi travmaya karşı oluşan stres yanıtı önlemede başarısız kalması dikkate alınarak, kısa etkili hipnotik, opioid veya deksmedetomidin kullanılmasıyla gerçekleştirilen anestezi, anestezi uygulamalarında önemli bir yer kazanmaktadır. Deksmetomidinin nöromusküler blokerlere olan etkileriyle ilgili yapılan çalışmalarda etki sürelerini uzattıkları yönünde bilgilerin yanında karşıt görüşler de mevcuttur. Bu çalışmada, rokuronyum ve vekuronyum etkilerinin karşılaştırılması, genel anestezi sırasında adjuvan ilaç olarak kullanılan deksmedetomidin ile etkileşimlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Değerlendirmeye elektif şartlarda opere edilmiş ASA sınıflaması 1-2 olan 120 olgu alındı. Olgular iki grupta değerlendirildi. Grup 1'e NMB olarak rokuronyum, Grup 2'ye vekuronyum verilen olgular alındı. Her gruptaki hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı. Grup 1A-1B-1C, Grup 2A-2B-2C olarak adlandırıldı. A grupları rokuronyum ve vekuronyum için kontrol grupları, B grupları NMB'lerle deksmedetomidin yükleme dozu etkileşimi ve C grupları da NMB'le infüzyon deksmedetomidin etkileşimlerini değerlendirmek amaçlandı. Grup 1B ve Grup 2B'ye deksmedetomidin 1 µg/kg/h 10 dakika yükleme infüzyonu yapıldı ve 0.2 µg/kg idame infüzyonuna operasyon süresince devam edildi. Grup1C ve Grup 2C'ye ise deksmedetomidin yükleme yapılmadan 0.2 µg/kg idame infüzyonu uygulandı ve operasyon

süresince devam edildi. Bütün olgulara, anestezi indüksiyonu için 2-3 µg/kg fentanil ardından 2-2,5 mg/kg propofol verildi. Grup 1 ve Grup 2 yukarıda bahsedilen ilaç şeması ile devam edildi. NMB injeksiyonu sonrası twitchin taban değerinin %5' ine kadar azalması baz alınıp hastalar entübe edildi. Bütün hastaların indüksiyon süresince 3. ve 10. dakikalarda OAB, KAH değerlendirildi. Anestezi idamesinde hastalara %60 nitröz oksid ve desfluran % 3 kullanıldı. Deksmetomidin dozu, kan basıncını operasyona giriş değerinden \pm %20 değerlerinde tutacak şekilde titre edildi. Bütün hastaların operasyon süresince 10., 30., 60. dakikalarda ve ekstübasyonda OAB, KAH değerlendirildi. Kaydedilen hemodinamik ve solunumsal parametreler ile birlikte, TOF % 25-50-75 ve % 90 değerleri değerlendirmeye alındı. NMB etkisi biten hastaların standart izlemine devam edildi.

Bulgular: İndüksiyon döneminde değerlendirilen T1 değerleri, 0.2 µg/kg dozlarda deksmedetomidin infüzyonu uygulanan gruplarda anlamlı olarak farklı bulunmuştur (rokuronyum için p:0.03, vekuronyum için p:0.02). Operasyon süresince kaydedilen TOF %50-75-90 değerleri incelendiğinde, deksmedetomidin yükleme uygulanan ve yükleme uygulanmayan gruplarda TOF değerleri vekuronyum grubu için anlamlı olarak uzamıştır; fakat rokuronyumda anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır.

Sonuç: Deksmetomidin infüzyon uygulaması, indüksiyonda rokuronyum ve vekuronyum T1 tepki süresini anlamlı olarak azaltmıştır. Bu sonuç yükleme deksmedetomidin uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında hemodinaminin çok baskılanmamasına bağlanmıştır. Deksmetomidin uygulaması, rokuronyum yıkım süresini etkilemezken vekuronyum yıkım süresini anlamlı olarak uzatmıştır. Bu sonucun, deksmedetomidinin hemodinamik baskılama ile böbrek perfüzyonunu azaltması şeklinde olabileceği kanısına varılmıştır.

VIII. SUMMARY

General anesthesia is an anesthetic technique composed as a combination of an intravenous anesthetic, an opioid and a neuromuscular blocker for induction, as well as N₂O with an inhalation anesthetic for maintenance. Vital signs of the patient such as mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), etc is monitorized during the operation. Another monitorization technique of TOF is used for the effect of neuromuscular blocker (NMB).

In recent years, facing the fact that the inhalation anesthesia was unsuccessful in reducing the stress response against surgical trauma, using a short acting hypnotic, opioid or dexmedetomidine during anesthesia procedures is gained more popularity. In reports about the influence of dexmedetomidine on neuromuscular blocking agents, there are some results of increasing their action times besides the opposite thoughts. The purpose of this study was to compare the effects of rocuronium and vecuronium, together with their interactions by the use of dexmedetomidine as an adjuvant drug during general anesthesia.

120 patients of ASA (American Society of Anesthesiologists) category of 1-2, who has been operated under elective conditions, were taken into account. They were divided into two groups. Group 1 was given rocuronium and group 2 was given vecuronium as a NMB. The patients of each group were divided to three groups randomly. They were labeled as group 1A-1B-1C and group 2A-2B-2C. Groups A in each category were control groups for rocuronium and vecuronium; groups B were aimed to compare the interaction of NMBs with the loading doses of dexmedetomidine, and groups C were intended to evaluate the affairs of NMBs with the infusion doses of

dexmedetomidine. Group 1B and group 2B were given the loading infusions of 1 µg/kg/h dexmedetomidine for 10 minutes and they were given the maintenance infusions of 0.2 µg/kg for the rest of the operation. Group 1C and group 2C were only given the maintenance infusion of 0.2 µg/kg dexmedetomidine during the operation without pre-loading doses. Each and every one cases of the study were given 2-3 µg/kg fentanyl followed by 2-2,5 mg/kg propofol for induction. Group 1 and group 2 were continued above mentioned drug scheme. Following NMB injection, patients were intubated subsequent to declined twitch value to the 5% of baseline. During induction period, MAP and HR of every one cases were evaluated at 3 and 10 minutes. For anesthesia maintenance, the patients were given 60% nitrous oxide and 3% desflurane. Dexmedetomidine doses were titrated as regulating the blood pressure in a range of $\pm 20\%$ of preoperative values. MAP and HR values of each patient were evaluated at 10th, 30th and 60th minutes of the operation and during the extubation period. Besides the recorded hemodynamic and respiratory parameters, 25%, 50%, 75%, and 90% of TOF values were also taken into account. As soon as the effects of NMBs has been ended, the usual monitoring of the patients were continued.

Findings: T1 values during induction period were found to be statistically different in groups who were given 0.2 µg/kg dexmedetomidine infusion (p:0.03 for rocuronium, p:0.02 for vecuronium). Analysing the values of 50%, 75% and 90% TOF during the operation shows that the TOF values for vecuronium groups were prolonged statistically in both dexmedetomidine loading groups and non-loading groups; whereas in rocuronium groups a statistically different result were not found.

Conclusion: By means of dexmedetomidine infusion, the T1 reaction times of rocuronium and vecuronium during induction were lowered statistically. When compared to loading dexmedetomidine groups, this result is thought to be connected with the less stress on hemodynamics. Using dexmedetomidine did not change the rocuronium elimination time, despite

the fact that the vecuronium elimination time was prolonged statistically. This gives us an idea about it could be a result of lowered perfusion rate of kidneys by means of hemodynamic stress via dexmedetomidine.

IX. KAYNAKLAR

1. Atlee AL: General Anaesthesia. Complications in Anesthesia. WB Saunders and Company, 1999: 125-21.
2. Morgan E, Michael J. Anesthetic Complications. In: Clinical Anaesthesiology, 2001: 889-11.
3. Esener Z. Anestezi sırası ve sonrasında gelişen sorun ve komplikasyonlar. Klinik Anestezi (içinde), 3. Baskı. Logos Yayıncılık; 2004; 22: 590-54.
4. Kayhan Z. Sinir-kas iletimi ve kas gevşeticiler. Klinik Anestezi (içinde), 3. Baskı. Logos Yayıncılık; 2004: 151–80.
5. Alver F, Evren Ç. Nöromusküler Monitörizasyon. Özatamer O, Alkıs N, Batıslam Y, Küçük DY, ed. Anestezide Güncel Konular (içinde). 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 105-25.
6. Kayaalp SO. Nöromusküler Bloke Edici İlaçlar. Kayaalp SO, ed. Tıbbi Farmakoloji (içinde). 10.Baskı, Ankara, Hacettepe-Tas, 2002: 807–18.
7. Esener Z. Sinir-kas iletimi ve kas gevşeticiler. Klinik Anestezi (içinde), 2. Baskı. 1997: 5: 135-60.
8. Diefenbach C: Anestezi ve Cerrahi Girişim Sırasında Nöromusküler Monitörizasyon. 2. Baskı, 1998: 44-70.
9. Reid K, Hayashi Y, Guo TZ, et al. Chronic administration of an alpha 2 adrenergic agonist desensitizes rats to the anesthetic effects of dexmedetomidine. Pharmacol Biochem Behav 1994; 47: 171-75.
10. Ronald D. Miller. Miller's Anesthesia, Sixth Edition. 2005.
11. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Handbook of clinical anesthesia. J.B.Lippincott Company, 1991.

12. Korfalı G, ed. Genel Anestezi, Anesteziye Temel Konular (içinde), 1. baskı 2003: 13-18.
13. Vertanen R, Savola JM, Sano V, et al. Characterization of selectivity, specificity and potency of medetomidine as alpha-2 adrenoreceptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1988; 150: 9-14.
14. Maccioli GA: Dexmedetomidine to facilitate drug withdrawal. *Anesthesiology* 2003; 98: 575-77.
15. Davies MF, Haimor F, Lighthall G, et al. Dexmedetomidine fails to cause hyperalgesia after cessation of chronic administration *Anesth Analg*. 2003; 96: 195-00.
16. Maier C, Steinberg GK, Sun GH, et al. Neuroprotection by the alpha 2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1993; 79: 306-12.
17. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, et al. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 2002; 95: 1052-59.
18. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93:382-94.
19. Roekaerts P, Prinzen F, Willingers H. The effect of dexmedetomidine on systemic haemodynamics, regional myocardial function and blood flow during coronary artery stenosis in acute anaesthetized dogs. *J Cardiothorac Anesth*. 1994; 8:58.
20. Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM, et al: Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactat release in dogs. *Anesth Analg* 2003; 96: 657–64.
21. Maze M, Virtanen R, Daunt D, et al. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg* 1991; 73: 204-8.

22. Nascimento P.V.N., Carvahlo L.R, Teixeira A.B. Renal effects of dexmedetomidine, experimental study in dogs. *Anesthesiology* 2003; A502.
23. Herr D.L., Sum-Ping S.T., England M.. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 576-84.
24. Weinger MB, Segal IS, Maze M. Dexmedetomidine, acting through central alpha-2 adrenoceptors, prevents opiate-induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology* 1989; 71: 242-49.
25. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, et al. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med.* 2004; 32(6): 1322-6.
26. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensivecare: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002; 30: 1007-14.
27. Aantaa R. Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha-2 adrenoceptor agonists, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol* 1991; 68: 394-8.
28. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Neuromuscular Blocking Agents. Clinical Anesthesiology.* 3. th ed. Appleton&Lange; 2002: 178–99.
29. Martyn AJ. *Neuromuscular Physiology and Pharmacology.* In: Miller RD, ed. *Anesthesia*, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2005: 859–81.
30. Naguib M. *Pharmacology of muscle relaxant and their antagonist neuromuscular physiology and pharmacology.* In: Miller RD, ed. *Anaesthesia*, 6th ed. Philadelphia, Churchil Livingston 2006: 481-72.
31. Esener Z. *Klinik anestezi.* 3.Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 151-80.

32. Savarese JJ, Viby-Mogensen J, Reich D. The haemodynamic profile of cisatracurium. *Curr Opin Anaesthesiol* 1996; 9: 36-41.
33. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular blocking agent. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ eds. *Clinical Anaesthesiology*. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002: 179-98.
34. Bevan DR, Donati F. Muscle Relaxants. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK eds. *Clinical Anaesthesia*. 4th edition Newyork, Lippincot Williams &Wilkins, 2001: 419-47.
35. Demirel E, Ünal N. Kas gevseticiler ve Klinik kullanımları. Özatamer O, Alkıs N, Batiislam Y, Küçük DY. *Anestezi Güncel Konular*(içinde). Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 125–57.
36. Atherton PL, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 169-89.
37. Sparr HJ, Beaufort TM, Buder TF. Newer neuromuscular blocking agents. *Drugs* 2001; 61: 919-42.
38. Hunter JM. Rocuronium the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1996; 76: 481-3.
39. Robertson EN, Driensen LH, Booj J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesth* 2005; 22: 4-10.
40. Baykara N, Solak M, Toker K. Predicting from deep neuromuscular block by rocuronium in the elderly. *J Clin Anaesth* 2003; 15: 328-33.
41. Wierda KH. New muscle relaxants: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Curr Opin Anaesth* 1991; 4: 588-92.
42. Matteo M, Richard S, Eugene MD, e al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anaesth Analg* 1993; 77: 1193-7.
43. Cope TM, Hunter JM. Selecting neuromuscular blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging* 2003; 20: 125-40.

44. Prielipp R, Coursin DB, Scuderi PE, et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51 W89 in intensive care unit patients. *Anaesth Analg* 1995; 81: 3-12.
45. Lien CA, Matteo MD, Richard S, et al. Distribution and elimination, activation of vecuronium in the elderly. *Anaesth Analg* 1991; 73: 39-42.
46. Xue FS, Liao X, Liu JH, et al. A comparative study of the dose-response and time course of action of rocuronium and vecuronium in anaesthesia adult patients. *J Clin Anaesth* 1998; 10: 410-15.
47. Tullock WC, Diana P, Cook R, et al. Neuromuscular effects of high dose vecuronium. *Anaesth Analg* 1990; 70: 86-90.
48. Shafer SL. The pharmacology of anaesthetic drugs in the elderly patients. *Anaesthesiology Clin N Am* 2000; 18: 1-29.
49. Maddineni VR, Mirakhur RK, McCoy EP, et al. Neuromuscular and haemodynamic effects of mivacurium in elderly and young patients. *Br J Anesth* 1994; 73: 608-12.
50. Vanlinthout LEH, Booij LDHJ, van Egmond J, et al. Age related differences in magnitude and complete recovery of mivacurium induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 1995; 83: A897.
51. Alver F, Evren Ç. Nöromusküler Monitörizasyon. Özatamer O, Alkıs N, Batıslam Y, Küçük DY ed. *Anestezi Güncel Konular (içinde)*. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 105-25.
52. Mogensen JV. Neuromuscular Monitoring. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2005: 1551-67.
53. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Patient Monitors. In. *Clinical Anesthesiology*. Third edition. Appleton&Lange; 2002: 86-27.
54. Kayhan Z. İnhalasyon Anestezikleri. Klinik Anestezi (içinde). 2. Baskı. Logos Yayıncılık. 1997; 71-83.
55. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. İnhalational Anesthetic. In: *Clinical Anesthesiology*. 3th edition. 2002; 127-46.

56. Muzi M, Ebert JT, Hope GW, et al. Site mediating sympathetic activation with desflurane. *Anesthesiology* 1996; 85: 737–47.
57. Karabayırlı S, Alkıs N. İnhalasyon Anestezikleri. Özatamer O, Alkıs N, Batiislam Y, Küçük DY ed. *Anesteziye Güncel Konular (içinde)*. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002: 71–05.
58. Martin JL, Plevak DJ et al: Hepatotoksisty after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 1125.
59. Kopman AF, Klewicka MM, Kopman DJ, et al. Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short, and ultrashort duration. *Anesthesiology*. 1999; 90(2): 425-31.
60. Nava-Ocampo A. A., Velázquez-Armenta Y., Moyao-García D, et al. Meta.Analysis of the Differences in the time to onset of action between Rocuronium and Vecuronium *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2006: 33: 125–30.
61. Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79(5): 913–8.
62. Maidatsi PG, Zaralidou AT, Gorgias NK, et al. Rocuronium duration of action under sevoflurane, desflurane or propofol anaesthesia. *Eur. J. Anaesthesiology* 2004; 21(10): 781–6.
63. Kumar N, Mirakhur RK, Symington MJ, et al. Potency and time course of action of rocuronium during desflurane and isoflurane anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1996; 77(4): 488–91.
64. Başar H., Akpınar S., Doğancı N., et al. The effects of preanesthetic, single-dose dexmedetomidine on induction, hemodynamic, and cardiovascular parameters. *Journal of Clinical Anesthesia* 2008; 20: 431–36.
65. Yağmur C., Tekin M., Katı İ., ve ark. BIS Monitorizasyonu ile Deksmetomidinin Desfluranın MAC Değeri Üzerine Etkilerinin Araştırılması, *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2008; 36(1):19-24.

66. Kılıçaslan N., Gürsoy S., Kaygusuz K., ve ark. Deksmetomidinin stres cevaba ve desfluran ihtiyacına etkisi. *Anestezi Dergisi* 2006; 14 (4): 237 – 42.
67. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic and analgesic properties of small dose dexmedetomidin infusions. *Anesth Analg* 2000; 90(3): 699-05.
68. Weinger MB, Partridge BL, Henry AF. Dexmedetomidine does not modify the neuromuscular blocking action of vecuronium in the anaesthetized rat. *Br J Anaesth* 1995; 74(4): 455–7.
69. Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA, et al. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88(3): 633–9.
70. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992;77(6): 1134–42.
71. El-Awady G. A, Abdelhalim J. M. K,. Azer M. S. Effect of Dexmedetomidine on Neuromuscular Blockade in Patients Undergoing Complex Major Abdominal or Pelvic Surgery. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst., No. 3, 2003: 15: 227-33,.*
72. Memiş D., Turan A., Karamanlioğlu B., et al. Dexmedetomidine reduces rocuronium dose requirement in sevoflurane anaesthesia, *Current Anaesthesia & Critical Care*, 2008: 19: 169–74.