

T. C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**NÖROMUSKÜLER BLOK DERLENME DÖNEMİ
MONİTÖRİZASYONUNDA AKSELEROMİYOGRAFİ VE
KİNEMİYOGRAFİ YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Fatoş EZER

UZMANLIK TEZİ



İSTANBUL, 2013

T. C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**NÖROMUSKÜLER BLOK DERLENME DÖNEMİ
MONİTÖRİZASYONUNDA AKSELEROMİYOGRAFİ VE
KİNEMİYOGRAFİ YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Fatoş EZER

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Türker ŞENGÜL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime devam etme sebebim olan, sadece doktorluk mesleğinde değil her yönden örnek aldığım, daima hürmet ve rahmetle anacağım ve kendisine layık olmaya çalışacağım çok değerli ve sevgili hocam Prof. Dr. Kutay AKPİR'e,

Tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesini sabırla benimle paylaşan sevgili hocam ve tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Türker ŞENGÜL'e,

Tezimin hazırlanmasında değerli fikirleriyle bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Ercüment YENTÜR, Prof. Dr. Mert ŞENTÜRK ve Doç. Dr. Fisun BULUTÇU YÜZER'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizimle bonkörce paylaşmaktan çekinmeyen, zor anlarımda hoşgörü ve destekleri ile yanımda olduklarını bana hissettiren çok sevdiğim hocalarım Yard Doç. Dr. Sibel ŞENER, Yard. Doç. Dr. Aslıhan Sanem ÖZATA ve Uzm. Dr. Olgaç BEZEN'e,

Uzmanlık eğitimimin başlarında tanıma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Cemal KARAYAZI'ya,

Tüm asistanlığım boyunca beraber çalışma olanağı bulduğum ve tez vakalarımda benden yardımlarını esirgemeyen tüm değerli cerrahlarımıza,

Yaklaşık beş yıl boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm anestezi teknisyeni, ameliyathane hemşire ve personelleri ile Yoğun Bakım Ünitimizin fedakar hemşire ve

personellerine, bizi hiç kırmayan sekreterlerimize, tüm hastane servis hemŖire ve personellerine,

Tüm hayatım boyunca en büyük destekçim, arkadaŖım, sırdaŖım olan, bana can ve g veren fedakar ANNEM Nilgün AKALIN'a, varlığıyla bana daima huzur veren ve kardeŖi olmaktan her zaman gurur duyduğum canım AęDAŖIM'a,

Sonsuz sabrı, anlayıŖı, sevgisi, güleryüzü ve desteğiyle zorlu ihtisas dönemimi atlatmamda daima yardımcım olan ve yanında yaŖlanma hayali kurduğum canım eŖim Levent EZER'e,

Hayatımın anlamı, yaŖam sevincim, dayanma gücüm olan, uzun nöbetler ve mesailer boyunca beni sabırla ve heyecanla bekleyen canım yavrum Ali Efeme

En içten teŖekkr ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim...

Dr. FatoŖ EZER

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ

sayfa

Şekil 1. İskelet Kasının Yapısı

Şekil 2. İskelet Kasının Elektron Mikroskopik Görüntüsü

Şekil 3. Nöromusküler Kavşak

Şekil 4. Nikotinik Asetilkolin Reseptörü

Şekil 5. MMG Yöntemi

Şekil 6. EMG Yöntemi

Şekil 7. AMG Yöntemi

Şekil 8. AMG Yöntemi

Şekil 9. KMG Yöntemi

Şekil 10. KMG Yöntemi

Şekil 11. FMG Yöntemi

Şekil 12. Aynı hastada KMG ve AMG yöntemlerinin karşılaştırılması

Şekil 13. TOF 25 parametresi uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Paired Samples test ile karşılaştırılması

Şekil 14. TOF 50 parametresi uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Paired Samples test ile karşılaştırılması

Şekil 15. TOF 75 parametresinin uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Paired Samples test ile karşılaştırılması

Şekil 16. TOF 90 parametresinin uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Paired Samples test ile karşılaştırılması

Şekil 17. TOF 25 parametresinin uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Bland Altman yöntemi ile karşılaştırılması

Şekil 18. TOF 50 parametresinin uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Bland Altman yöntemi ile karşılaştırılması

Şekil 19. TOF 75 parametresinin uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Bland Altman yöntemi ile karşılaştırılması

Şekil 20. TOF 90 parametresinin uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Bland Altman yöntemi ile karşılaştırılması

Şekil 21. TOF 25-75 parametresinin (derlenme indeksi) uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Bland Altman yöntemi ile karşılaştırılması

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Depolarizan ve Nondepolarizan Kas Gevşeticiler

Tablo 2. Depolarizan ve Nondepolarizan Bloкта Uyarı Yanıtları

Tablo 3. Demografik Veriler

Tablo 4. Akseleromiyografik ve kinemiyografik derlenme indekslerinin Paired Samples test ile değerlendirilmesi

Tablo 5. Wilcoxon Signed Ranks test ile akseleromiyografik ve kinemiyografik derlenme indeksleri arasındaki farkın değerlendirilmesi.

Tablo.6 Akseleromiyografik ve kinemiyografik derlenme parametre ve derlenme indeksi verileri

Tablo 7. Çalışma dışı bırakılan hastaların nedenlerine göre dağılımı

Tablo 8. AMG-KMG artefaktlarının çapraz tablolaması.

Tablo 9. AMG ve KMG artefaktları nedeniyle çalışma dışı bırakılan olguların farkının McNemar testi ile anlamlılık yönünden değerlendirilmesi.

1 ÖZET

2 SUMMARY

3 GİRİŞ

4 GENEL BİLGİLER

4.1 İSKELET KASININ FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

4.2 KAS KASILMASININ MEKANİZMASI

4.3 NÖROMUSKÜLER KAVŞAK ve SİNİR İLETİM FİZYOLOJİSİ

4.4 NÖROMUSKÜLER BLOKER İLAÇLAR

4.4.1 Nondepolarizan Nöromusküler Blok

4.4.2 Depolarizan Nöromusküler Blok

4.5 FARMAKOLOJİ: DEPOLARİZAN KAS GEVŞETİCİLER

4.6 FARMAKOLOJİ: NONDEPOLARİZAN KAS GEVŞETİCİLER

4.7 NÖROMUSKÜLER BLOKAJDAN DERLENME ve POSTOPERATİF REZİDÜEL KÜRARİZASYON

4.8 NÖROMUSKÜLER BLOKAJIN ANTAGONİZE EDİLMESİ

4.9 PERİFERİK SİNİR STİMÜLASYONU İLKELERİ ve STİMÜLASYON MODELLERİ

4.10 NÖROMUSKÜLER MONİTÖRİZASYON

5 ARAÇLAR ve YÖNTEM

6 BULGULAR

7 TARTIŞMA

8 SONUÇ

9 KAYNAKLAR

1 ÖZET

Genel anestezi uygulamasında, entübasyon ve kas gevşemesi amacıyla nöromusküler bloker ilaçlar (kas gevşeticiler) kullanılmaktadır. Geleneksel olarak, anestezi sırası ve sonrasındaki nöromusküler blok derecesi sadece klinik kriterlerle değerlendirilmekte, entübasyon ya da ekstübasyon kararı anesteziyologların subjektif gözlemlerine göre verilmektedir. Nöromusküler bloker uygulamasından sonra oluşan postoperatif rezidüel kürarizasyon morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir faktördür. Rezidüel bloğu tespit etmede önerilen tek objektif yöntem nöromusküler iletinin niceliksel ölçümüdür.¹⁷⁻¹⁹ Çalışmamızda nöromusküler monitörizasyonda en sık kullanılan yöntem olan akseleromiyografi yöntemi ile kinemiyografi yöntemini derlenme parametrelerinin uyumu yönünden karşılaştırdık.

Çalışmamız Etik Kurul onayı ve hasta bilgilendirilmiş onamı alındıktan sonra 19-65 yaş arası ASA I-II sınıfına uyan, genel anestezi altında her iki kolu açık olarak elektif cerrahi planlanan 46 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Ancak ameliyat sırasında ek kürar ihtiyacı ya da ameliyat bitiminde dekürarizasyon ihtiyacı doğan hastalarla, kayıt sırasında her iki yöntemden birinde ya da her ikisinde artefakt gelişmesi nedeniyle değerlendirmeye alınmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız 17 hastaya ait verilerle değerlendirmeye alındı.

Hastalar ameliyathaneye alındıklarında elektrokardiyografi, oksijen saturasyonu ve noninvazif kan basıncı monitörize edildi. Nöromusküler bilgilendirilmiş onamı alındıktan sonra 19-65 yaş arası ASA I-II sınıfına uyan, genel anestezi altında her iki kolu açık olarak elektif cerrahi planlanan 46 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Ancak ameliyat sırasında ek kürar ihtiyacı ya da ameliyat bitiminde dekürarizasyon ihtiyacı doğan hastalarla, kayıt sırasında her iki yöntemden birinde ya da her ikisinde artefakt gelişmesi nedeniyle değerlendirmeye alınmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız 17 hastaya ait verilerle değerlendirmeye monitörizasyon için hastaların sol koluna akseleromiyografi yöntemini kullanan (TOF-SX, Organon), sağ koluna ise kinemiyografi yöntemini kullanan (Datex NMT, GE) düzeneğe kuruldu.

Anestezi induksiyonu midazolam, fentanil ve propofol ile gerçekleştirildi. Kirpik refleksi kaybı sonrası hastalar %100 O₂ ile maske ile ventile edilirken nöromusküler monitörler kalibre edilerek tekli uyarı (Single-Twitch) paterni ile monitörizasyona ve veri kaydına başlandı. Nöromusküler monitörizasyon altında roküronyum 0.6 mg/kg 5 saniye

içinde uygulandı. Roküronyum uygulaması sonunda T1/T0 oranı %5'e düşünce hastalar orotrakeal entübe edildi. Entübasyon sonrası nöromusküler monitörizasyon takibinde 15 saniyede bir dörtlü uyarı (TOF) paternine geçilerek veri kaydına devam edildi. Tüm veriler Microsoft Excel hesap tablosu ile bilgisayar ortamına aktarıldı ve nöromusküler derlenme parametreleri olan TOF 25, TOF 50, TOF 75, TOF 90 ile derlenme indeksi (TOF25-75) süreleri kaydedildi.

Veriler istatistiksel analiz için, yöntemlerin karşılaştırılması ve diğerlerine benzerlikleri regresyon analizi temelli Bland Altman yöntemi ile değerlendirildi.

Sonuç olarak çalışmamızda akseleromiyografi ve kinemiyografi nöromusküler monitörizasyon yöntemlerinin derlenme parametreleri yönünden uyumlu olduğu saptandı. Klinik uygulamada genel anesteziden derlenme sırasında akseleromiyografi yöntemi kullanıldığı gibi kinemiyografi yönteminin de derlenmenin takibi ve postoperatif rezidüel kûrarizasyonun önlenmesinde güvenle kullanılabileceği sonucuna varıldı.

2 SUMMARY

COMPARISON OF ACCELEROMYOGRAPHY AND KINEMYOGRAPHY MONITORING METHODS DURING RECOVERY PERIOD OF NEUROMUSCULAR BLOCK

In general anesthesia neuromuscular blocking agents are used for the purpose of intubation and muscle relaxation. Traditionally, the degree of neuromuscular block during and after anesthesia is assessed by clinical criteria only and intubation or extubation decision is given by anesthesiologists subjective observations. Postoperative residual curarization after administration of neuromuscular blocking drugs is a very important factor in increasing morbidity and mortality. The only proposed objective method for detecting residual neuromuscular block is quantitative neuromuscular monitoring.¹⁷⁻¹⁹ In our study, we compared acceleromyography, the most commonly used method of neuromuscular monitoring, with kinemyography for the recovery parameters of anesthesia.

After approval of our institutional ethics committee and obtaining written consent, 46 ASA status I and II patients aged 19-65, scheduled for elective surgery under general anesthesia with both arms open were studied. The patients in whom prolonged surgery necessitated additional dose of neuromuscular blockers or delayed spontaneous recovery indicated use of reversal agents and in whom either acceleromyographic, kinemyographic, or both methods of data acquisition was defective were excluded.

After admission to the operating room each patient was monitored with EKG, SpO₂ and NIBP. After standardized induction using midazolam, fentanyl and propofol, the method of acceleromyography (TOF-SX, Organon) was set up to the left arm and the method of kinemyography (Datex NMT, GE) was set up to the right arm of patients for neuromuscular monitoring.

Rocuronium 0.6 mg/kg was administered under single twitch pattern of neuromuscular monitoring. After attaining 95% twitch depression (T₁/T₀ 5%) the patients were intubated. After intubation neuromuscular monitoring continued with train of four (TOF) pattern every 15 seconds and the times for TOF neuromuscular recovery parameters of TOF 25, TOF 50, TOF 75, TOF 90 and TOF recovery index (TOF₂₅₋₇₅) were recorded. All data were statistically analyzed utilizing Bland Altman method which is based on regression analysis for comparing similarities.

In our study we concluded that the methods of acceleromyography and kinemyography for neuromuscular monitoring are interchangeable for the recovery parameters of neuromuscular block. We believe that in addition to acceleromyography, kinemyography can also be safely used to determine postoperative residual curarization.

3 GİRİŞ

Genel anestezi uygulamasında, entübasyon ve kas gevşemesi amacıyla kullanılan nöromusküler bloker ilaçların (kas gevşeticilerin) çok önemli bir yeri vardır. 1942'de Kanada'da Harold Griffith ve Johnson'ın d-tubokürarini kas gevşetici ilaç olarak genel anestezi altındaki hastada kullanmaları anesteziye çığır açan adımlardan birisi olmuştur.¹ Daha öncesinde genel anestezi uygulamalarında sadece inhalasyon ajanları (azot protoksit, eter, siklopropan ve kloroform) kullanılmakta ve kas gevşemesi yeterli sağlanamadığı için bazı ameliyatlarda cerrahi girişim güçleşmekteydi. Cerrahi için yeterli kas gevşemesi sağlamak için anestezi derinliği arttırıldığında ise istenmeyen kardiyak ve solunumsal yan etkiler ortaya çıkmaktaydı. 1952 yılında Thesleff ve Foldes ve arkadaşları hızlı başlangıçlı, yoğun ve kısa süreli blok ile trakeal entübasyonu kolaylaştıran süksinilkolini kullanarak anestezi uygulamasında bir anlamda devrim yaratmışlardır.^{2,3} Nöromusküler bloker ajanların kullanımı ile daha iyi cerrahi koşulların sağlandığı ve entübasyon şartlarının iyileştiği görülmüştür.^{4,5} Ancak süksinilkolinin depolarizan etki mekanizmasından kaynaklanan bir çok yan etkisinin olması bu konudaki araştırmaların non-depolarizan ilaçlar üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur.⁶

Kas gevşeticileri havayolunun temini, cerrahinin gerektirdiği kas gevşemesinin sağlanması, mekanik ventilasyonun kolaylaştırılması ve kritik operasyonlarda immobilizasyon sağlanması amacıyla kullanılmaktadır. Bu ilaçlar paralizi sağlamakta ancak hipnoz, analjezi ve amnezi sağlamamaktadır. Cerrahi sırasında ve yoğun bakımda farkında olma birçok yayında tanımlanmıştır.^{7,8} Bu nedenle nöromusküler bloker ilaçlar sadece hasta hareketlerini durdurmak amaçlı kullanılmamalıdır.

Intraoperatif nöromusküler blokajın idamesini sağlamak için kas gevşetici ilaç uygulanacaksa, hastanın nöromusküler blok derinliği monitörize edilmeli ve anestezi derinliği sürekli olarak takip edilmelidir. Yeterli kas gevşekliğini sağlamada, objektif monitörizasyonun yokluğunda tercih edilen teknik, nöromusküler bloker ilaçların klinik gözlemlere dayanarak tekrarlayan dozlarının uygulanması ya da perfüzyon şeklinde idame ettirilmesidir. Nöromusküler bloker ilaçların kullanımından sonra oluşan postoperatif rezidüel kürarizasyon (PORK); operasyon sonrası dönemde morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir faktördür.⁹⁻¹² Trakeal ekstübasyon ile tam nöromusküler derlenme gelişimine kadar geçen "savunmasız periyod"da hastalar başlıca havayolu obstrüksiyonu, gastrik içeriğin aspirasyonu ve solunumun depresyonu olacak şekilde anesteziyle ilişkili ciddi

solunumsal yan etkiler bakımından risk altındadırlar.^{13,14} Anestezi uygulamalarında nöromusküler blok derecesinin değerlendirilmesinde sinir stimülatörlerinin kullanımı ilk olarak yaklaşık 50 yıl kadar önce Christie tarafından önerilmiş olmakla birlikte, pratikte kullanımı pek yaygınlaşmamıştır.¹⁵ Postoperatif rezidüel kürarizasyon, anestezinin korkulan komplikasyonlarından biri olup, rezidüel bloğu tespit etmede önerilen tek objektif yöntem; nöromusküler iletinin niceliksel ölçümüdür.¹⁶⁻¹⁸

Nöromusküler monitörizasyonun objektif yöntemleri arasında mekanomiyografi, elektromiyografi, akseleromiyografi, kinemiyografi ve fonomiyografi bulunur. Mekanomiyografi yöntemi altın standart olarak kabul edilmektedir fakat klinikte kullanımı hazırlık aşamasının pratik olmaması nedeni ile sınırlıdır.¹⁹⁻²⁰ Akseleromiyografi; anestezide klinik kullanıma 1988'de sunulmuş olan, sıklıkla tercih edilen nöromusküler monitorizasyon yöntemidir.²¹ Yapılan çalışmalar akseleromiyografi yönteminin, subjektif olan klinik testler ve uyarılmış yanıtların değerlendirmesine göre daha duyarlı ve yararlı objektif bir nöromusküler monitörizasyon tekniği olduğunu göstermektedir.²²⁻²⁴

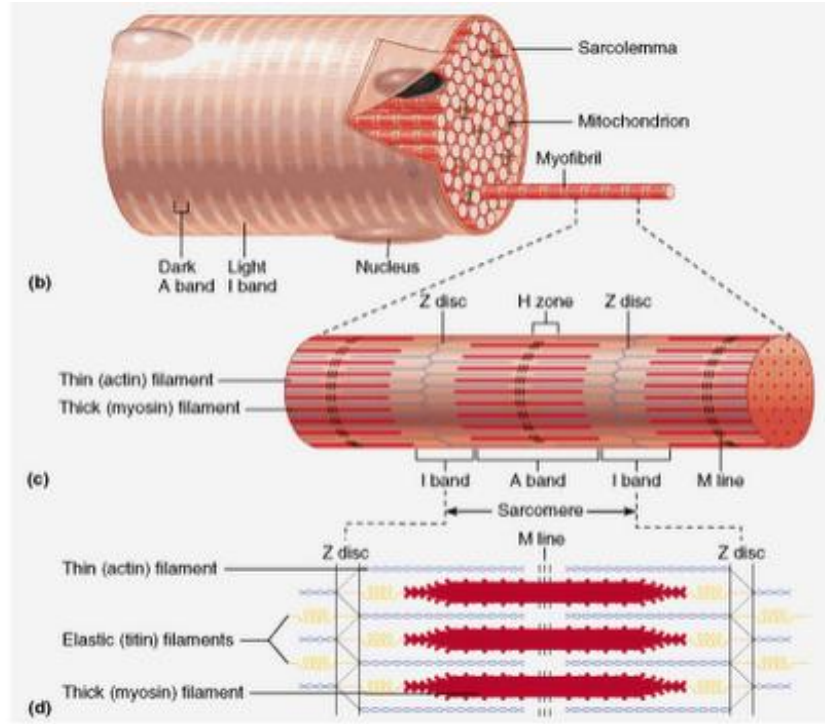
Çalışmamızda nöromusküler monitörizasyonun objektif yöntemleri arasında yer alan kinemiyografi yöntemi ile klinikte daha sık kullanılmakta olan akseleromiyografi yöntemini nöromusküler derlenme parametreleri yönünden karşılaştırmayı amaçladık.

4 GENEL BİLGİLER

4.1 İSKELET KASININ FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

Vücudun yaklaşık %40'ını istemli iskelet kası, %10'unu ise istemsiz düz kas ve kalp kası oluşturur. İskelet kasları düz kaslara göre uzunluk olarak binlerce kat, çap olarak da yaklaşık 20 kat daha büyüktür.

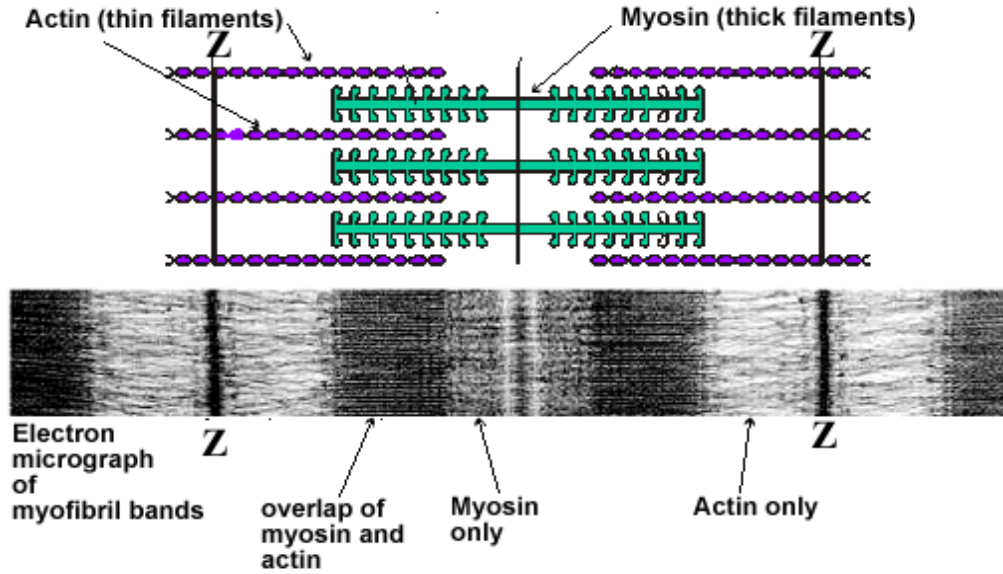
İskelet kası, çapları 10-80 mikron arasında değişen çok sayıda kas liflerinden oluşmaktadır. Kas liflerinin yapısında ise miyofibril, sarkoplazma ve sarkoplazmik retikulum bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. İskelet Kasının Yapısı

Miyofibriller; Aktin ve Miyozin Filamentleri: Kas liflerinin her biri birkaç yüzden birkaç bine kadar miyofibril içerir. Her miyofibrilde yan yana dizilmiş yaklaşık 1500 miyozin filamentleri ile 3000 aktin filamentleri bulunur. Kas kasılmasından, büyük polimerize protein moleküllerinden ibaret bu filamentler sorumludur. Elektron mikroskopunda açık renkte görülen bant (I bandı) aktin filamentlerinden, koyu renkte görülen bant (A bandı) ise

miyozin filamentlerden oluşur (Şekil 2). I bandında ayrıca tropomiyozin ve troponin proteinleri vardır. İki aktin filamentinin birleşme yerine Z diski denir. Birbirini izleyen her iki Z diski arasında kalan miyofibril bölümü (A ve I bandı) ise sarkomeri meydana getirir.



Şekil 2. İskelet Kasının Elektron Mikroskopik Görüntüsü

Sarkoplazma: Miyofibrili çevreleyen yapıdır. İçinde çekirdek, çok sayıda mitokondri, sarkoplazmik retikulum ve sıvı vardır. Sarkoplazma sıvısı çok büyük miktarlarda potasyum, magnezyum fosfat ve protein yapılı enzimler içerir. Çok sayıda mitokondri bulunması kontraktıl miyofibrillerin mitokondride yapılan ATP'ye gereksinimlerinin ne kadar fazla olduğunu da göstergesidir.

Sarkoplazmik retikulum: Birbiri ile bağlantılı T tübüllerden oluşan bir ağ sistemidir.²⁵

4.2 KAS KASILMASININ MEKANİZMASI

Bir motor sinir lifi ve innerve ettiği kas liflerinin oluşturduğu birime *motor ünite* adı verilir.

Kas kasılmasında genel mekanizmalar şu şekilde sıralanır;

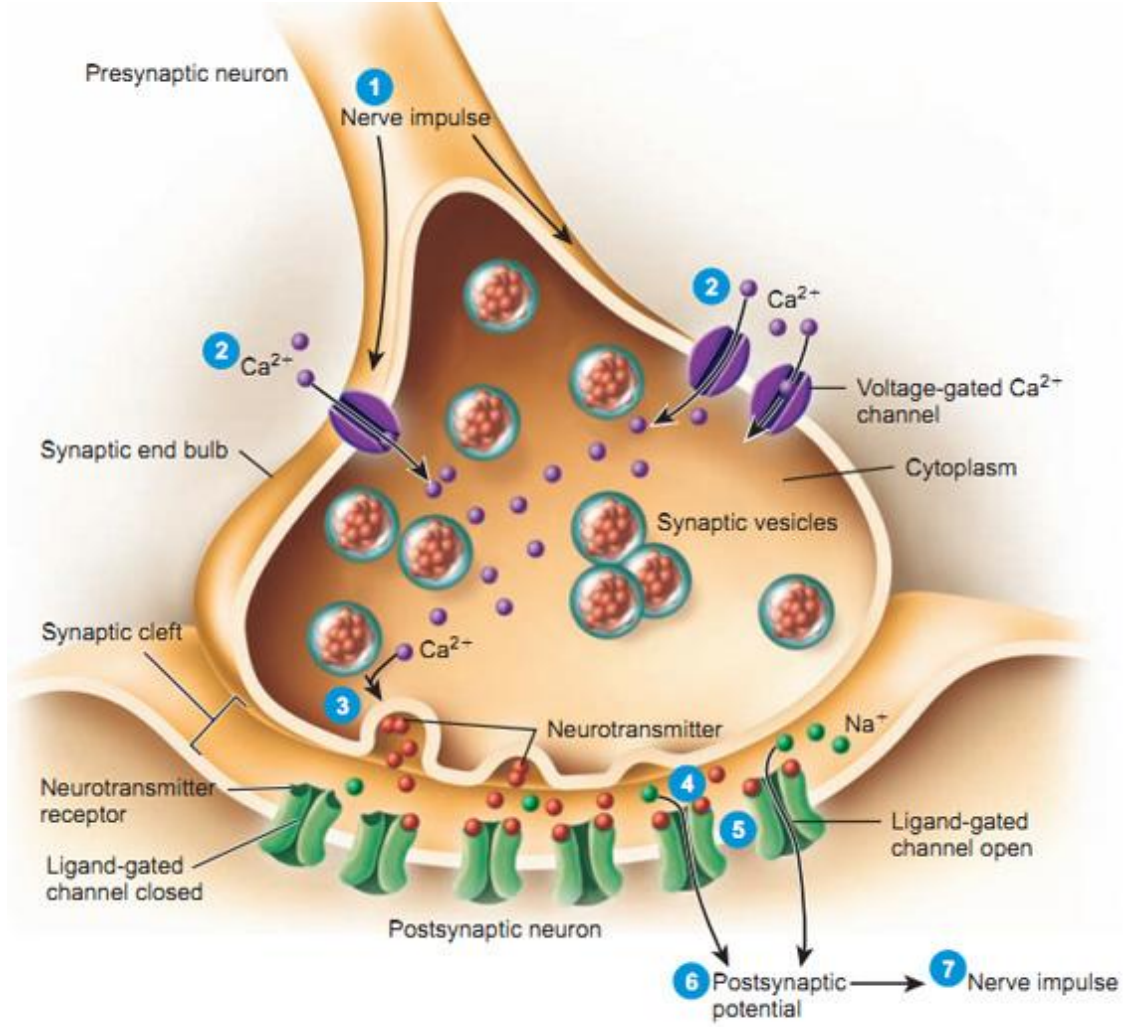
- Aksiyon potansiyelinin motor sinirden ilerleyerek kas lifinde sonlanması
- Sinir son ucundan asetilkolin salınması
- Kas lifi membranında asetilkolin kanallarının açılması

- Kas lifi içerisine Na^+ iyonlarının girmesi
- Aksiyon potansiyelinin oluşması ve kas lifi membranı boyunca yayılması
- Depolarizasyon oluşması ve sarkoplazmik retikulum, sarkolemma ve mitokondriden Ca^{+2} iyonlarının serbestleşmesi
- Bu Ca^{+2} iyonlarının aktin ve miyozin filamentleri arasında çekici güç oluşturması (kası gevşek halde tutmaya çalışan troponin ve tropomiyozin kompleksinin etkisini engellemesi) ve kayma mekanizmasının başlaması
- Ca^{+2} iyonlarının sarkoplazmik retikuluma geri pompalanması²⁶

4.3 NÖROMUSKÜLER KAVŞAK ve SİNİR İLETİM FİZYOLOJİSİ

İskelet kasları, omuriliğin ön boynuzundaki motor nöronlardan başlayan büyük miyelinli sinir lifleri ile inerve edilir. Miyelinli motor sinir lifi kasa yaklaşırken miyelinli dallara ayrılır ve çok sayıda iskelet kas lifini uyarır. Bu dalların her biri ait olduğu kas lifinin uzun eksenine paralel olarak uzanır ve lifin plazma membranı dışında kalır. Bu yapıya *motor son plak* denir. Kendisini çevredeki sıvıdan ayıran bir ya da daha fazla schwann hücresi ile çevrilmiştir. Sinir ucu, kas lifinin ortasına yakın bir yerde lif yüzeyindeki sıg çöküntülere gömülür ve bu bölgeye *sinir kas kavşağı (sinaps)* adı verilir. Kavşak, presinaptik ve postsinaptik olarak iki membrandan ve aralarındaki sinaptik aralıktan oluşur.²⁷⁻²⁹ (Şekil 3)

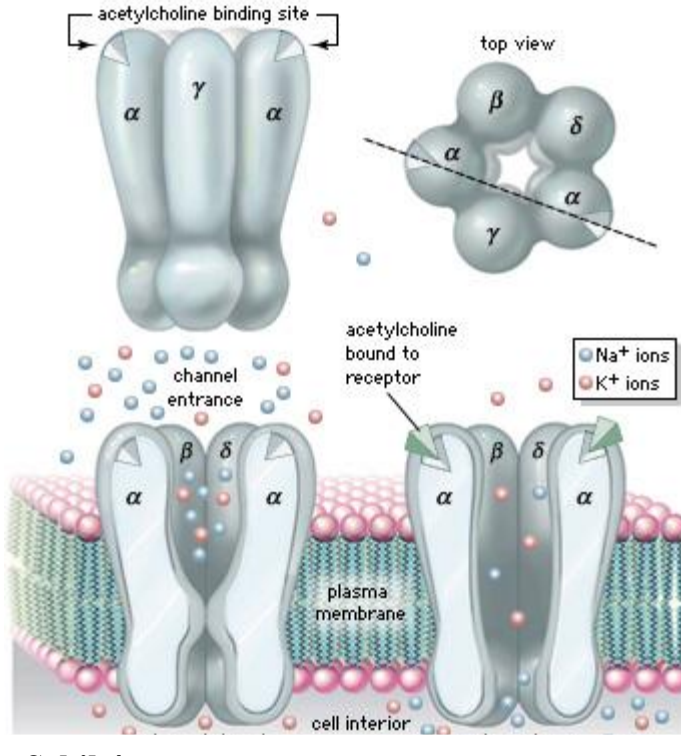
Akson terminali ile kas lifi membranı birleşim yerinde, membran invajinasyon yaparak "*sinaptik oluk*" u oluşturur. Akson terminali ile lif membranı arasındaki boşluğa ise *sinaptik aralık* adı verilmiştir. Bu alan 20-30 nm genişliğindedir ve ekstraselüler sıvıya difüze olan, bazal lamina denilen, ince süngerimsi retiküler lif tabakası ile kaplıdır ve bu kavşak aralığında *kolinesteraz enzimi* bulunur. Oluğun tabanında subnöral yarık adı verilen ve kas membranının yaptığı küçük kıvrımlar nörolemmadaki aktif zonların karşılığına uyarlar. Bunlar sinaptik transmitterin etkili olabileceği yüzey alanını büyük oranda genişletirler.²⁹



Şekil 3. Nöromusküler Kavşak

Aksiyon potansiyeli kas lifinin iki ucuna yayılır. Bir sinirin aksiyon potansiyeli o sinir ucunu depolarize ettiğinde, kalsiyum iyonları sitoplazmaya geçerek asetilkolin içeren veziküllerin terminal membran ile birleşimine ve asetilkolinin salgılanmasına yol açar. Asetilkolin molekülleri motor son plak üzerinde bulunan nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanmak üzere sinaptik yarıktan difüze olurlar. Her sinir kas kavşağında yaklaşık olarak 5 milyon nikotinik asetilkolin reseptörü bulunur, ancak normal kas kontraksiyonu için bunlardan sadece 500.000'inin aktivasyonu yeterlidir.²⁹

Sinir kas kavşağındaki her asetilkolin molekülü iki α alt birim ve birer tane β , δ ve ϵ alt birimi olmak üzere beş protein alt biriminden oluşmaktadır (Şekil 4).



Sekil 4. Nikotinik Asetilkolin Reseptörü

Asetilkolin molekülleri sadece birbirinin aynı olan α alt birimlerine bağlanabilir. Eğer her iki bağlanma yeri de asetilkolin molekülleri tarafından işgal edilirse reseptörün iç kısmındaki iyon kanalı 1 milisaniye süre ile açık kalır. Asetilkolin sadece tek bir α birimine bağlı ise iyon kanalı açılmaz.

Katyonlar reseptörün açık olan iyon kanalından geçer (sodyum, kalsiyum hücre dışından hücre içine girer; potasyum ise hücre içinden hücre dışına çıkar). Böylece dinlenme halinde -90 mV olan potansiyel 40 mV'luk bir depolarizasyon ile -50 mV olur ve son plak potansiyeli oluşur. Sonuçta oluşan aksiyon potansiyeli kas membranı ve T tübül sistemi boyunca yayılır, sodyum kanallarını açar ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salgılatır. Hücre içi kalsiyum, kontraktıl proteinler olan aktin ve miyozinin etkileşimini sağlar ve bunun sonucunda da kas kontraksiyonu oluşur. Genellikle, salınan asetilkolin miktarı ve bunu takiben aktive olan reseptör sayısı normal olarak bir aksiyon potansiyelinin başlaması için gereken minimum miktarın çok üstündedir.

Asetilkolin molekülü, sinir ucunda kolin-asetiltransferaz enziminin etkisi ile kolin molekülünün asetil-KoenzimA ile asetilasyonu sonrasında sentezlenir. Asetilkolin molekülleri reseptörlerle bağlanıp sinirsel uyarının iletimini sağladıktan sonra motor son plak membranında asetilkolin reseptörlerinin hemen yanında yerleşik asetilkolinesteraz

enzimi tarafından hızla hidrolize edilerek kolin ve asetik aside parçalanır. Asetilkolinin parçalanması sonucu açığa çıkan kolin aktif transportla sinir ucuna geri alınır ve burada kolin-asetiltransferaz enzimi aracılığı ile asetilkolinin yeniden sentezinde kullanılır. Yeniden sentezlenen asetilkolin veziküller içinde depolanır ve bir sonraki uyarı ile tekrar iletimde yer alır. Aksiyon potansiyeli üretimi kesildiğinde, kas membranındaki sodyum kanalları kapanır. Kalsiyum sarkoplazmik retikuluma geri depolanır ve kas hücresi gevşer.

Kolinerjik agonist (depolarizan) ve kolinerjik antagonist ilaçlar (nondepolarizan) aynı bağlanma yeri için asetilkolin ile yarışmaya girerler. İyon kanalının açılabilmesi için (depolarizasyon) her iki α -protein ünitesinin de agonist (asetilkolin veya depolarizan ajan) tarafından aynı anda bağlı olması gereklidir. Antagonistler de (nondepolarizan) bu mekanizma üzerinden etki ederek depolarizasyonu önlerler. Nondepolarizan ajanlar reseptörün ya her iki α -protein ünitesine ya da sadece birine bağlanır ve böylece asetilkolinin bağlanmasını engelleyerek kanalın açılmasını önlerler. Reseptör ve kanallar dinamik yapılardır. Nondepolarizan kas gevşeticileri bu yapıları etkileyerek kanalların normalden daha uzun süre kapalı kalmasına neden olarak, depolarizan kas gevşeticileri ise daha uzun süre açık kalmasını sağlayarak etki gösterirler.

Sağlıklı bir insanda postsinaptik asetilkolin reseptörleri sadece nöromusküler kavşakta yerleşiktir. Nöromusküler kavşağı etkileyen polinöropatiler, ağır yanıklar ve kas hastalıkları gibi birtakım hastalıkların varlığında ise bu sınır kaybolarak asetilkolin reseptörleri kas yüzeyinde de yerleşik hale gelmiştir. Eaton-Lambert miyastenik sendromunda asetilkolin salınımında azalma görülürken Myasthenia Gravis'te ise reseptör sayısında azalma vardır.²⁸

4.4 NÖROMUSKÜLER BLOKER İLAÇLAR

Nöromusküler bloker ilaçlar nöromusküler kavşakta iletiyi önleyerek kas gevşemesi sağlarlar. Bu nedenle "kas gevşetici" olarak da adlandırılırlar. Bu ilaçlar trakeal entübasyonu kolaylaştırmak, mekanik ventilasyona tolerans sağlamak ve cerrahi girişim için uygun koşulları sağlamak amacıyla kullanılırlar. Bununla birlikte solunumun metabolik gereksinimlerini azaltmak, status epileptikus (santral sinir sistemi aktivitesini azaltmamakla birlikte aşırı kasılmalara bağlı rabdomyolizin önlenmesi amacı ile) veya tetanusu kontrol etmek için kullanılırlar. Bu ilaçlar tüm iskelet kaslarının ve diyafragmanın fonksiyonunu inhibe eder, bu nedenle sadece havayolu girişimi konusunda deneyimli biri tarafından

kullanılmalıdır. Havayolu ve solunumun idamesi için hazırlık yapılmadan bu ilaçlar kullanılmamalıdır. Tek başına nöromusküler bloker kullanımı tümüyle uyanık halde iken tam paralizi yarattığından birlikte sedatif, hipnotik ve amnestik ilaç kullanımı gereklidir. Nöromusküler bloker ilaçlar, nöromusküler kavşaktaki etkilerine göre depolarizan blokerler ve nondepolarizan blokerler olarak iki gruba ayrılır. Depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticileri Tablo 1’de listelenmiştir.

| NMBİ | Depolarizan | Nondepolarizan |
|--------------------|-------------------------------|--|
| KISA ETKİLİ | Süksinilkolin Dekametonyum | Mivaküryum Rapaküronyum |
| ORTA ETKİLİ | - - - - | Atraküryum Sisatraküryum Veküronyum Roküronyum |
| UZUN ETKİLİ | - - - - - | Tubokürarin Metokürin Doksaküryum Panküronyum Pipeküronyum Gallamin |

Tablo 1. Depolarizan ve Nondepolarizan Kas Gevşeticileri

4.4.1 Nondepolarizan Nöromusküler Blok

Nondepolarizan ajanlar, α alt birimine bağlanmak için asetilkolin ile yarışır ve asetilkolinin reseptör ile bağlanarak iyon kanalını açmasını ve depolarizasyonu önlerler. Tek tip α alt birimine bağlanmaları dahi iyon kanalını açılmaz duruma getirir. Membran depolarize olamaz ve kas kasılamaz.³⁰ Nondepolarizan bloker ilaç ile asetilkolin arasındaki yarışma, her ikisinin de konsantrasyonlarına ve reseptör afinitelerine bağlıdır. Sinaptik aralıkta ilaç konsantrasyonu arttıkça, daha fazla reseptör alanı işgal edilir ve blokaj derinleşir. Blokajın ortadan kalkması ise kavşaktaki ilacın miktarının azalması ve asetilkolin

miktarının artması ile mümkün olur. Bu nedenle bloğun kalkmasında, asetilkolini hızla parçalayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaçlar kullanılarak, kavşaktaki asetilkolin konsantrasyonu arttırılır. Bu sağlandığında, asetilkolin kas gevşeticilere rağmen reseptörlere ulaşabilecek gücü elde edebileceği konsantrasyona ulaşır.^{28,30}

Polimerik bir protein olan asetilkolinesteraz, asetilkolini hızla asetat ve koline hidroliz eder. Asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaç, Afrika kabilelerinin büyüçülük törenlerinde kullandıkları zehirden elde edilmiş olan *fizostigmin* dir. Daha sonra *neostigmin*, *pidostigmin* ve *edrofonyum* adlı aynı etkiyi sağlayan maddeler sentez edilmiştir. Bu son üç antikolinesteraz genellikle anesteziye (halen neostigmin kullanılmaktadır) nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır. Bu bileşikler asetilkolinin hidrolizine benzer bir mekanizma ile, asetilkolinesterazın aktif bölümleriyle birleşerek stabil bir ara ürün oluştururlar. Bu ürünün yarılanma ömrü yaklaşık 30 dakikadır.^{27,28,30}

Antikolinesterazların metabolize oldukları organ karaciğerdir. Bu ilaçların büyük bir kısmı idrar ile atılır.

Antikolinesteraz ilaçların kullanılma zamanı, kas gevşeticilerin son dozunun etki süresinin sonunda olmalıdır. Geri dönüşün başlamış olması ya da periferik sinir stimülatörleri ile saptanmış olması gereklidir.³¹

Eğer nondepolarizan ilaçtan önce depolarizan ilaç kullanılmış ise öncelikle depolarizan kas gevşeticinin etkisinin tamamen kalkmış olduğunun saptanması gereklidir. Aksi halde nondepolarizan antagonistleri depolarizan kas gevşeticilerin etkisini derinleştirir. Neostigmin ve atropin kullanılması sonrasında aritmiler ve dolaşım durması gibi yan etkiler bildirilmiştir. Dolaşım durması, kalbin neostigmin tarafından muskarinik reseptörlerinin uyarılması ve birlikte kullanılan atropin miktarının yetersiz olmasına bağlanmıştır. İki ilacın birlikte kullanılması sırasında etkisi önce başlayan atropine bağlı olarak belirgin bir taşikardi ile karşılaşmak da olasıdır. İlaçların ayrı ayrı etkileri ya da ikisinin birlikte etkisi nedeniyle aritmiler de sık olarak görülmektedir. Glikoprilatın atropin yerine kullanılmasında ise bu sorunlar ile karşılaşılmamaktadır.³¹

Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisinin kalktığını, nöromusküler iletimin yeterince geri geldiğini gösteren bulguları şu şekilde özetleyebiliriz:³²

Klinik Olarak;

Solunumla ilgisi olmayan parametreler

- Gözleri geniş açabilmek

- Dili sürekli ağız dışında tutabilmek
- Elle kavramayı devam ettirebilmek
- Başı en az 5 saniye süre ile yukarıda tutabilmek
- Etkili bir şekilde öksürebilmek

Solunumla ilgili parametreler

- Yeterli tidal volüm
- En az 15-20 ml/kg vital kapasite
- 20-25 cmH₂O değerlerinde negatif basınç sağlayan inspirasyon gücü

Objektif Olarak;

Uyarılmış Cevaplar

- Tek seğirmenin kontrol yüksekliğine dönmesi
- Yüksek frekansta stimülasyona karşı devamlı tetanik cevap alınması
- Dörtlü uyarı oranının %75'in üzerine çıkması

Mivaküryum dışındaki nondepolarizan ajanlar asetilkolinesteraz ya da psödokolinesteraz tarafından önemli derecede metabolize edilmezler. Bloğun tersine dönmesi redistribüsyona, kademeli metabolizmaya ve ilacın vücuttan atılmasına ya da asetilkolinesteraz enziminin aktivitesini inhibe eden özel tersine çevirici ajanların (antagonist) uygulanmasına bağlıdır. Kolinesteraz inhibitörleri, sinir kas kavşağındaki asetilkolin konsantrasyonunu artırarak ve psödokolinesterazı inhibe ederek depolarizan bloğu uzatırlar.²⁷

4.4.2 Depolarizan Nöromusküler Blok

Faz I Blok

Depolarizan blokerler asetilkolini taklit ederek etki ederler. Yani asetilkolin gibi iki α alt birimine bağlandıklarında iyon kanalı açılır. Asetilkolin reseptörde kısa süre (1 msn) etki eder. Oysa depolarizan bloker reseptöre uzun süre bağlı kalarak, persistan depolarizasyon ve blokaja neden olur.³⁰

Günümüzde mevcut olan tek depolarizan bloker *süksinilkolin (süksametonyum)* dir. Asetilkolin gibi süksinilkolin de, son plak bölgesinde bulunan kimyasal olarak uyarılabilir membranda depolarizasyona yol açar ve bu şekilde aksiyon potansiyellerine ya da depolarizasyon dalgalarına neden olur. Bunların yayılması yakındaki elektriksel olarak uyarılabilen kas membranını depolarize eder ve bu olay kas liflerinin kasılması ile sonuçlanır. Süksinilkolinin oluşturduğu bu tekrarlayan deşarjlar, kas felci öncesinde görülen fasikülasyonların nedenidir.³⁰

Süksinilkolin, asetilkolin gibi asetilkolinesteraz ile hidrolize edilemez. Plazmada bulunan kolinesteraz ile hidroliz olur. *Plazma kolinesterazı* ya da *butiril-kolinesteraz* olarak da adlandırılan *psödokolinesteraz* karaciğerde sentezlenir ve plazma, karaciğer, beyin, pankreas ve böbreklerde bulunur. Enzimin yeterli düzeyde bulunmaması depolarizan ilaçların etkisinin uzamasına neden olur.³⁰ Psödokolinesteraz enzimi bütün insanlarda aynı düzeyde bulunmamaktadır. Düzey farklılıklarının nedenlerini kısaca şu başlıklar altında toplayabiliriz:

1. Atipik Enzim Varlığı: Enzim yapımında etkin genlerdeki bozukluğa bağlı olarak depolarizan kas gevşeticilere afinitesi düşük enzim sentezi söz konusudur.

Heterozigot iseler depolarizan kas gevşetici ilaçların etkisinin biraz uzun sürmesine neden olurlar. Homozigot genlerin varlığında ise sorun oluştururlar.

2. Enzim yetersizliği: Radyoterapi ya da kemoterapi tedavisi sonrasında; organik fosfor zehirlenmesi, hiperpreksi, kalp yetersizliği, karaciğer yetersizliği, açlık, üremi, hipoproteinemi, gebelik, lohusalık, şişmanlık, miksödem gibi durumlarda görülebilen enzim yetersizliği; siklofosfamid, prokainamid, kinidin, fenotiazin, ketamin, pankuronyum gibi ilaçların kullanıldığı durumlarda da görülebilir.

Psödokolinesteraz enzim eksikliği ya da yokluğunda depolarizan kas gevşetici ilaçların etkisinin uzaması dışında sorun yaşanmaz.

3. Enzim fazlalığı: Toksik guatr, nefroz, psöriazis, alkolizm ve C5 varyant varlığında enzim düzeyinin yükselmesi nedeniyle depolarizan kas gevşetici ilaçların etki süreleri kısalmır.

Süksinilkolinin atılması için kavşaktan plazmaya difüze olması gereklidir. Bu da zaman gerektirir. (Süksinilkolinin eliminasyonu asetilkolinin eliminasyonu kadar hızlı değildir.) Böylece bu süre içinde süksinilkolin, reseptör ile tekrarlayan şekilde etkileşir. Bu da motor son plakta uzamış depolarizasyona neden olur. Kas membranındaki motor son uca yakın voltaj bağımlı sodyum kanallarını inaktive eder ve aksiyon potansiyeli oluşamaz.

Faz II Blok

Eğer süksinilkolin, normal psödokolinesteraz aktivitesi olan kişilere tekrarlayan dozlarda verilirse ya da genetik yapısı normal olmayan enzime sahip kişilere yüksek dozda verilirse bloğun karakteri değişir. Membran potansiyeli normale dönmesine karşın normal iletim blokedir. Blok nondepolarizan bloğa benzer bir şekilde döner ki buna faz II blok (**dual** ya da **mikst blok**) denir.³³

Faz II blok desensitizasyon gibi açıklanmaktadır yani ilaç hala reseptörü tutmakta ancak depolarizasyona yol açmamaktadır. Faz II bloğun geri çevrilmesi kolinesteraz aktivitesine ve genotipe bağlıdır. Genetik olarak normale süksinilkolinin kesilmesinden birkaç dakika sonra kolinesteraz inhibitörü verilerek faz II blok antagonize edilebilir. Hasta genetik olarak anormal enzime sahipse blok, kolinesteraz inhibitörü ile potansiyalize olabilir.³³

4.5 FARMAKOLOJİ: DEPOLARİZAN KAS GEVŞETİCİLER

Günümüzde klinik kullanımda olan tek depolarizan kas gevşetici süksinilkolindir. Diğer depolarizan kas gevşetici olan dekametonyum iyodür artık yalnızca laboratuvar çalışmalarında kullanılmaktadır.

Süksinilkolin

Tüm kas gevşetici ajanlar yapısal olarak asetilkolin molekülü ile ilişkili olup, kuarterner amonyum bileşikleridir. Bu ilaçlar asetilkolin molekülünü taklit ederek sinir kas kavşağında kolinerjik nikotinik reseptörlere bağlanırlar. Bu reseptörler organizmada asetilkolinin fizyolojik olarak bulunduğu her yerde bulunur.

Süksinilkolin iki adet asetilkolin molekülünün birbirine bağlanmış şeklidir. Süksinilkolinin kuarterner amonyum radikallerinden her biri asetilkolin reseptörünün α ünitesine bağlanma kapasitesine sahiptir. Bağlandıktan sonra reseptör aktive olur ve iyon kanalı açılır ; Na^+ ve Ca^{++} çıkışı, K^+ girişi ile kasların depolarizasyonu gerçekleşir. Bu durumda fasikülasyonlar gözlenir. Ancak bu bağlanma asetilkolinin bağlı kalma süresinden daha uzun olduğundan fasikülasyon sonrası repolarize olamayan kas hücresinde gevşeme durumu ortaya çıkar. Trakeal entübasyon için gereken doz 1.0-1.5 mg/kg'dır. Bu doz aralığında süksinilkolin 1 dakika içinde derin blok oluşturduğundan tüm kas gevşeticiler arasında en hızlı etki başlangıç süresine sahiptir. Bu nedenle özellikle tok hasta veya obstetrik hasta gibi trakeal entübasyonun hızlı gerçekleştirilmesi gereken durumlarda süksinilkolin tercih edilir. Bununla birlikte en uygun entübasyon şartlarını sağladığı ve etkisi hızlı geri döndüğü için anatomik nedenlerle zor entübasyon düşünülen olgularda da endikedir. Genotipik olarak normal psödokolinesteraz aktivitesine sahip hastalarda 1.0 mg/kg süksinilkolin verilmesi sonrası kas gücünün %90 derlenmesi için 9-13 dakika kadar zaman gereklidir.³⁴⁻³⁵ Süksinilkolinin kısa etki süresinin nedeni büyük oranda plazmada, çok hızlı olarak plazma kolinesteraz enzimi (psödokolinesteraz, bütirikolinesteraz) ile metabolize olmasıdır. (Süksinilmonokolin ve koline hidroliz olur.) Verilen ilacın yalnızca

%10'u sinir kas kavşağına ulaşabilir. Psödokolinesteraz nöromusküler kavşakta çok az bulunduğundan ya da hiç bulunmadığından buraya ulaşan süksinilkolinin eliminasyonu ise difüzyon yolu ile olmaktadır. İlacın serum düzeyi düştükçe kavşaktan plazmaya difüze olmakta bu da etki süresini sınırlamaktadır. Karaciğerde çok düşük oranda metabolize olurken plazmadaki non-spesifik esterazlar ile biraz metabolize edilir. %10'u ise idrarla atılır. Plazma kolinesteraz enziminin genetik olarak yapısal anormalliği veya edinsel nedenlerle azalması durumunda süksinilkolinin etki süresi uzayabilir. Neostigmin gibi antikolinesteraz etkiye sahip ilaçlar bu enzimi de inhibe edeceğinden süksinilkolinin etki süresi uzayabilir.³⁶ Her ne kadar süksinilkolin hızlı trakeal entübasyon için çok kullanışlı olsa da kullanımını sınırlayabilecek istenmeyen yan etkiler de mevcuttur:

Kardiyovasküler etkiler: Süksinilkolin tüm kolinerjik reseptörleri stimüle eder. Süksinilkolin uygulamasından sonra sempatik ve parasempatik gangliyonlardaki nikotinik reseptörleri ve kalpte sinoatriyal noddaki muskarinik reseptörlerin stimülasyonu ile sinüs bradikardisi, nodal ritimler ve ventriküler aritmiler görülebilir.^{37,38}

Kas Ağrıları: Bu ağrıların blok başlangıcında görülen fasikülasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir.³⁹ Daha çok boyun, sırt ve karın kaslarında kendini belli eder. Bu kas hasarının en önemli bulgusu miyoglobini ve serum kreatin kinaz değerlerinde yükselmedir. Prekürarizasyon olarak adlandırılan ve süksinilkolin öncesi düşük dozlarda nondepolarizan kas gevşetici uygulanması ile ağrı azaltılabilir ancak aynı etki için daha yüksek dozlarda süksinilkolin gereksinimi ortaya çıkar.

Hiperkalemi: Potasyum düzeyindeki artışın nedeni, süksinilkolinin asetilkolin kanallarını uarması sonucunda Na^{++} un hücre içine geçmesi, K^{+} un hücre dışına çıkmasına bağlanmıştır. Süksinilkolin kullanımı serum K^{+} düzeyini 0.5mEq/L artırır ve bu artış normal kişilerde tolere edilebilir. Kas hücrelerinde hasar veya kavşak dışı reseptörlerin artmış olduğu durumlarda potasyum salınımı ileri derecede artmıştır. Yanık, sinir hasarı veya nöromusküler hastalık (musküler distrofiler, distrofiya miyotonika, parapleji) varlığında süksinilkoline hiperkalemik yanıt artmıştır.³⁶ Ender olarak uzamış immobilizasyonda (örneğin yoğun bakım ünitesinde acil havayolu sağlanması amaçlı kullanıldığında), batın içi enfeksiyon, ağır travma ve kapalı kafa travması olan hastalarda da süksinilkolin sonrası hiperkalemi bildirilmiştir.⁴⁰⁻⁴²

İntraoküler Basınç Artışı: Süksinilkolin uygulaması ile genellikle göz içi basınç artışı olur. Bu artış süksinilkolin enjeksiyonundan 1 dakika sonra ortaya çıkar, 2-4 dakikada

pik yapar ve 6 dakikada kaybolur. Göz içi basınç artışına ait mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, miyofibrillerin tonik kasılmaları ya da koroidal kan damarlarının geçici dilatasyonu ya da her ikisinin de sonucu olabileceği düşünülmektedir. Sublingual nifedipinin süksinilkoline bağlı göz içi basınç artışını azalttığı rapor edilmiştir, bu da dolaşimsal bir mekanizmayı akla getirmektedir.⁴³ İntraoküler basıncı artırıcı etkisine karşın, süksinilkolin ön kamera kapalı olmadığı sürece göz operasyonlarında kontrendike değildir. Birçok araştırmada, önceden küçük bir doz nondepolarizan nöromusküler bloker verilmesinin süksinilkoline bağlı göz içi basınç artışını önleyeceğini gösterilmiştir.⁴⁴

İntragastrik Basınç Artışı: Abdominal iskelet kaslarının fasikülasyonları intragastrik basıncı artırır. Alt özefagus sfinkter tonusu da bu artışla denge içindedir. Bu nedenle gastrik reflü ve pulmoner aspirasyon riskini artırmaz. Ancak hamilelik, hiatus hernisi veya asit mevcut ise sfinkter yetersizliği söz konusu olabilir ve regürjitasyon görülebilir.⁴⁵

İntrakranial Basınç Artışı: Süksinilkolin intrakraniyal basıncı artırma potansiyeline sahiptir.⁴⁶ Bu artışın mekanizması ve klinik önemi bilinmemektedir, fakat önceden nondepolarizan nöromusküler bloker ilaç uygulanırsa kafa içi basıncında artış görülmemektedir.⁴⁷

Masseter Spazmı: Masseter kasının tonusundaki artış, hem yetişkinlerde⁴⁸ hem de çocuklarda⁴⁹⁻⁵¹ süksinilkoline sık görülen bir yanıttır. Bu durum genellikle nöromusküler kavşakta abartılı bir kontraktıl yanıt olup malign hipertermi tanısı konulmasını gerektirmez. Bununla birlikte kas biyopsisi materyaline uygulanan kafein-halotan kontraktür testi ile masseter spazmı gelişen hastaların %25'inde malign hipertermiye yatkınlık olduğu bildirilmiştir.⁵²

Pediyatride Önemli Yan Etkiler: Sağlıklı çocuklar ve erişkinlerde süksinilkolin verilmesini takiben, tedavisi zor kardiyak arest olguları rapor edilmiştir. Bu olguların çoğunda hiperkalemi, rabdomiyoliz ve asidoz belgelenmiştir. Biyopsi sonuçlarında Duchenne tipi musküler distrofi sıklıkla eşlik ettiği saptanmıştır. Bu durum asemptomatik çocuklarda görüldüğü ve %60 mortalitesi olduğu için Amerika ve Almanya'daki Malign Hipertermi dernekleri sağlıklı çocuklarda süksinilkolin kullanılmamasını önermektedir. FDA (Food and Drug Administration) acil havayolu gereken durumların dışında çocuklar ve adolesanlarda süksinilkolin kullanımının kontrendike olduğunu bildirmiştir.³⁰

Malign Hipertermi: Herediter miyopatik bir bozukluk olan malign hipertermi akut hipermetabolik duruma neden olur. İskelet kasında kalsiyum kanalı olan riyanodin reseptöründe mutasyon mevcuttur. Malign hipertermi geni varlığında tetikleyici ajanlar ile etkileşim sonrası sarkoplazmik retikulumdan sitoplazmaya anormal kalsiyum salınımı ve sonrasında miyofibriler kasılma, yüksek enerjili fosfat depolarının tüketimi, metabolik hızın artışı, artmış karbon dioksit ve ısı üretimi, artmış oksijen tüketimi ve metabolik asidoz ile karakterizedir. Tetikleyici ajanlar arasında süksinilkolin ve volatil anestetikler bulunur. Musküler distrofilerde, santral kor hastalığında, osteogenesis imperfektada malign hipertermi insidansı görece yüksek olduğundan süksinilkolin kullanımından kaçınmak gerekir.

Anafilaktik reaksiyonlar: Süksinilkoline anafilaktik reaksiyonlar ender olsa da diğer nöromusküler bloker ajanlardan daha siktir. Özellikle ilacın tekrar kullanımında gözlenir.

4.6 FARMAKOLOJİ: NONDEPOLARİZAN KAS GEVŞETİCİLER

Nondepolarizan kas gevşetici ilaçlar asetilkolin ile reseptörün iki α ünitesinden birine reversibl olarak bağlanmak için yarışır. Bu ilaçlar bağlandıkları reseptörlerle herhangi bir kimyasal etkileşime girmeksizin, asetilkolinin reseptöre ulaşmasını engelleyerek işlevini gerçekleştirir (kompetitif blok). Kas gevşemesi postsinaptik reseptörlerin ancak %75'i bloke olduğunda görülür. Nondepolarizan kas gevşetici ilaçların hiçbiri nöromusküler kavşakta metabolize olmaz. Bu ilaçların son plaktaki konsantrasyonu plazmaya difüze olarak azalır ve plazmadan temizlenir. Böylece asetilkolinin reseptörlere ulaşma şansı artar. Bu dönemde antikolinesteraz etkili ilaçların kullanımı ile asetilkolinin sinaptik aralıkta yıkılması engellenirse, sinaptik aralıkta yoğunluğu artan asetilkolinin depolarizasyon gerçekleştirmesi kolaylaştırılmış olur. Nondepolarizan kas gevşeticileri, daha çok plazma ve hücre dışı sıvıda dağılım gösteren iyi iyonize ve suda çözünen ilaçlardır. Bu nedenle dağılım hacimleri düşüktür. Kimyasal yapı olarak benzilzokinolinyum yapısında olanlar (tubokürarin, atraküryum, mivaküryum ve sisatraküryum) ve aminosteroid yapıda olanlar (panküronyum, veküronyum, pipeküronyum, roküronyum) olarak iki gruba ayrılırlar. Tümünün yapısında postsinaptik asetilkolin reseptörünün α ünitesine bağlanmak için en az bir kuarterner amonyum grubu $[N+(CH_3)_3]$ mevcuttur. Nondepolarizan kas gevşeticileri, %95 oranında

nöromusküler blok gerçekleştiren efektif dozun (ED95) katları halinde uygulanır. Uygun trakeal entübasyon şartlarının sağlanması için en az 2xED95 doz gereklidir.

Roküronyum etkisinin hızlı başlaması, yüksek dozlarında bile minimal yan etki göstermesi ve orta etki süreli olması nedeniyle nondepolarizan kas gevşetici ilaçlar içinde indüksiyon için iyi bir seçimdir.^{30,33}

Roküronyum

Veküronyumun monokuarterner steroid içeren analogu olan roküronyum, en hızlı etkili nondepolarizan kas gevşeticidir. Veküronyumdan yedi ila sekiz kat daha az potenttir.^{28,30,36}

Roküronyum metabolize olmaz. Eliminasyonu primer olarak karaciğer ve daha sonra böbrek yoluyla olur. Roküronyumun büyük çoğunluğu idrar, safra veya feçesle değişmemiş olarak atılır.⁵³ 0.6 mg/kg roküronyum dozu (2xED95) ile maksimal blok 1.5 -2 dakikada gelişir. 0.6 mg/kg dozu için 30 ila 40 dakika, 1 mg/kg doz için ise yaklaşık 60 dakika ile süksinilkolinden çok daha uzun etki süreli bir ilaçtır. Diğer nondepolarizan ajanlarla olduğu gibi etki başlangıç süresi diyafragma ve adduktor larengeal kaslarda, başparmaktaki adduktor pollicis kasından daha hızlıdır.⁵⁴ Bunun bir nedeni santral kasların daha fazla kan akımı alması olabilir. Bununla birlikte larengeal adduktor kaslar ile adductor pollicis kasının eşit oranda bloğu için gereken roküronyum konsantrasyonu adductor pollicis kası için daha yüksektir.⁵⁵ Bu durum diyafragma için de geçerlidir. Diğer yandan derlenme diyafragma ve larenkste, adductor pollicis kasından daha hızlıdır.⁵⁴

Roküronyumun kadınlarda erkeklerden daha potent olduğu ve kadınlarda etki süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (♀ ED95=0.27 mg/kg, ♂ ED95=0.39 mg/kg).⁵⁶ Roküronyum infantlarda diğer çocuklara oranla daha potenttir.⁵⁷ Yenidoğanda önerilen doz 0.45mg/kg'dır.⁵⁸ 2 -12 yaş arası çocuklarda etki süresi yetişkinlere göre daha kısadır ve daha fazla roküronyuma ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu yaş aralığında ise 0.9 mg/kg ila 1.2 mg/kg roküronyum dozu önerilmektedir.⁵⁹ Özellikle erkek çocuklarda tanısız kas distrofisi olasılığı nedeni ile süksinilkolin görece kontrendike olduğu için hızlı indüksiyonda roküronyum tercih edilebilir.⁶⁰ Yaşlı hastalarda ED95 değeri genç erişkinlerle benzer olmakla birlikte etki süresi biraz uzamıştır.⁶¹ Roküronyum hızlı etki başlangıcı ve orta etki süresi sayesinde hızlı trakeal entübasyon gereken durumlarda süksinilkolin için bir alternatif olmuştur. Birçok ülkede, etki başlangıç hızının daha hızlı olması nedeniyle veküronyumun yerini roküronyum almıştır. 0.6 mg/kg dozunda yaklaşık 90 saniye içinde iyi entübasyon şartlarını

sağlarken bu doz sonrası etkisi 30 ila 40 dakika sürmektedir. Etkinin devamı için 0.1-0.2 mg/kg'lık bolus dozlarla 10-20 dakika süren klinik gevşeme sağlanır. Alternatif olarak sinir stimülatörü yardımı ile sürekli infüzyon olarak da uygulanabilir. İnfüzyon hızları 5-10 µg/kg/dk olarak önerilmektedir. Ancak bu durumda infüzyon uygulanması, aralıklı boluslar yapılması ile karşılaştırıldığında derlenme daha uzun sürmektedir. İnsanlarda roküronyuma bağlı hemodinamik değişiklikler (kan basıncı, kalp hızı) gözlenmemiş ve 4xED95 dozlarına kadar (1.2 mg/kg) plazma histamin konsantrasyonlarında artış görülmemiştir.⁶² Roküronyum acil hızlı entübasyon gereken ve süksinilkolin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda seçilecek en uygun nondepolarizan kas gevşeticidir. Hızlı entübasyon için roküronyumun 1 mg/kg uygulanması 45 saniye içinde paralizisi sağlar. Roküronyumla disritmi gelişmediği gibi yapılan çalışmalarda 3. derece AV bloklu hastalarda roküronyum uygulanması ile ciddi hemodinamik değişikliklerin olmadığı da gösterilmiştir.²⁸

Yapılan bir çalışmada efedrinin, roküronyum etki süresini kısalttığı, tek doz esmolol enjeksiyonunun ise bu süreyi uzattığı görülmüş ve nedeni kalp debisinin ve dolaşım süresinin efedrin ile artmasına, esmolol ile azalmasına bağlanmıştır.⁶³

4.7 NÖROMUSKÜLER BLOKAJDAN DERLENME ve POSTOPERATİF REZİDÜEL KÜRARİZASYON

Nondepolarizan nöromusküler blokerlerin neden olduğu kas gevşekliğinden derlenme çeşitli faktörlere bağlıdır. Esas olarak kolinerjik reseptörlerde, kas gevşeticilerle yarışabilecek kadar asetilkolin konsantrasyonunun oluşması gerekmektedir. Asetilkolin konsantrasyonundaki rölatif artış, ilk olarak kas gevşeticinin motor son plaktan kan dolaşımına doğru hareketine, sonrasında ise dolaşımdaki kan hacminden eliminasyonuna bağlıdır. Nöromusküler blokerler vücuttan, değişmeksizin idrarla atılım, karaciğerde metabolizasyon, enzimatik hidroliz ve kimyasal yıkılım gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla elimine olurlar.

Birçok faktör nöromusküler fonksiyonun spontan derlenme hızı üzerine etki eder. Volatil anestezikler varolan nöromusküler bloğu potansiyalize eder ve derlenmeyi geciktirir.⁶⁴ Asidoz, hipopotasemi, hipotermi ve birtakım ilaçlar rezidüel nöromusküler blokajı potansiyalize eder ve farmakolojik antagonizmayı daha zor hale getirir.

Ali ve arkadaşları⁶⁵⁻⁶⁷, 1970'lerde 0.70 oranında TOF değerinin nöromusküler gücün yeterli derlenmesinin bir göstergesi olduğunu tarif etmişlerdir. Ancak daha sonraki yıllarda, gönüllülerde yapılan çalışmalarda defasikülasyon veya prekürarizasyon dozu olarak düşük dozlarda nondepolarizan nöromusküler bloker (entübasyon dozunun onda biri) verilmesini takiben TOF cevabında anlamlı düşüşler saptanmıştır.⁶⁸⁻⁷⁰ Bu düşük dozlarla genel rahatsızlık hissi, pitozis, diplopi ve bulanık görme, yutma güçlüğü ortaya çıkabilmektedir. 0.60-0.70 oranlarındaki TOF değerlerinde yapılan floroskopik incelemelerde, üst özafajiyal geriliminde ve yutma sırasında özafajiyal kasların koordinasyonunda azalma olduğu ve aspirasyon riskinin 4-5 kat arttığı gösterilmiştir.⁷¹⁻⁷³ Eriksson ve arkadaşları ise 1997 yılında 0.90 ve altındaki TOF oranlarının farengal disfonksiyon ve artmış aspirasyon riski ile ilişkisini göstermişlerdir.⁷³ Nöromusküler bloker kullanımını takiben uyanma döneminde saptanan “postoperatif paralizi hali” olarak tanımlanan “postoperatif rezidüel kürarizasyon (PORK)”, operasyon sonrası dönemde morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir faktördür.¹⁰⁻¹²

PORK nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerinin tam olarak ortadan kalkmadığı durumlarda görülür.⁷³ Bu olgulardaki klinik tablo, iskelet kaslarındaki ve karotid cisimciğindeki nikotinik reseptörlerin kısmi bloğu nedeniyle ortaya çıkmaktadır.^{68,71,73,76-80} Geçmişte 0.70 oranında TOF değeri sinir kas kavşağındaki bloğun yeterli geri döndüğünün kanıtı olarak kabul edilirdi. Ancak günümüzde PORK için eşik değer olarak 0.90 TOF oranı kabul edilmektedir.⁷¹⁻⁷³

PORK kliniği çoğu zaman anestezik maddelerin ve opioidlerin rezidüel etkileri ile karıştırılmaktadır. Öte yandan, bu ajanların da rezidüel etkileri ile PORK kliniği şiddetlenmekte ve dolayısıyla solunum yoluna ait komplikasyonları, morbidite ve mortalite artmaktadır.⁸⁰ PORK gelişen olgularda genel bir güçsüzlük hali ve diplopi görülebilir. Vital kapasite normalin altındadır ve hasta dil çıkartma, göz açma, kolunu ters omuza doğru kaldırma gibi klinik subjektif testleri gerçekleştiremez, -25 cmH₂O'luk bir inspiratuvar basınç oluşturamaz. Ayrıca hasta, daha güvenilir subjektif testlerden olan başını veya bacağına 5 saniye yukarıda tutma, doktorun elini 5 saniye sıkma ve -50 cmH₂O'luk inspiratuvar basınç oluşturma testlerini de gerçekleştiremez.⁸¹

PORK gelişen hastalarda erken postoperatif dönemde karşılaşılan ve ciddi tehlike oluşturan komplikasyonların başında gastik içeriğin aspirasyonu, havayolunun

obstrüksiyonu ve solunum depresyonu gelir.⁸² Bunlar aynı zamanda genel anestezi ile ilişkili komplikasyonların üçte ikisini oluştururlar.

PORK, karotid cisimciğin hipoksiye nöral yanıtını inhibe ederek hipoksik solunum yanıtını azaltmaktadır.⁷⁵⁻⁷⁷ PORK sırasında üst havayolunun kollabe olabirliği artmaktadır. Bu kollaps bozulmuş kas fonksiyonlarına bağlı olabileceği gibi (örneğin genioglossus kasının güçsüzlüğü), akciğer volümlerinin azalmasına da bağlı olabilir. Magnetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan bir üst havayolu çalışmasında TOF oranı 0.80 olduğunda bile üst havayolu volümünün azaldığı ortaya konmuştur.⁷⁹ PORK, TOF oranı 0.50-0.80 olduğunda üst hava yolunun kritik kapanma basıncının arttığı ve genioglossus kasının negatif farengeal basınca olan cevabının bozularak havayolunun kollapsına neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca üst havayolu kasları nöromusküler blokerlere diyafragmadan daha hassastır. Görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalar üst havayolu kaslarının paralizisi sırasında yumuşak damağın havayolunu daraltmadaki önemli etkisini de ortaya koymaktadır.⁸³ Atelektazi ve pnömoni gibi postoperatif pulmoner komplikasyonlar da PORK ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle genel anestezi sırasında ortaya çıkan atelektaziler PORK varlığında artış gösterir.^{84,85}

Sonuç olarak solunum fonksiyonları PORK'a bağlı olarak etkilenmektedir. Periferik duyu organlarının baskılanması, üst havayolu açıklığının kas güçsüzlüğü nedeni ile kontrol edilememesi ve diskoordinasyonu sonucu gelişen obstrüksiyon ve aspirasyon PORK gelişen hastalarda solunum problemlerine neden olan faktörlerdir.⁸⁶

PORK'un insidansı nöromusküler blok monitörizasyonun olmadığı durumlarda oldukça geniş sınırlar içinde (%25-85) bildirilmekte ve orta etkili kas gevşeticilerin kullanımı ile azalırken operasyon süresi kısaldıkça artmaktadır.⁸¹

Kas gevşeticilere olan yanıtlardaki ciddi bireysel farklılıklar hangi hastada PORK gelişeceğini öngörmeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle anesteziyoloğun PORK belirtilerini, tanıda kullanılan yöntemleri ve tedavi yaklaşımlarını bilmesi, gerekli olduğu durumlarda bu kliniği kontrol altına alabilmesi açısından önemlidir.⁸¹

Günümüzde halen postoperatif mortalite nedeni olmaya devam eden PORK'un önlenmesinde bazı noktalar önem kazanmaktadır. Bunlar, uzun etkili kas gevşeticilerin kullanımından kaçınılması, intraoperatif doz gereksinimini ve doz zamanlamasını doğru yapılması, kas gevşeticilerin etkilerini uygun geri döndürücü ilaçlar kullanarak ortadan kaldırılması ve objektif ve kantitatif nöromusküler monitorizasyon yöntemlerinden

yararlanılması şeklinde sıralanmaktadır. PORK gelişiminin önlenmesinde, objektif ve kantitatif nöromusküler monitörizasyon, ekstübasyondan önce değerlendirilmesi gereken ve güvenliği anlamlı ölçüde artıran bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.

4.8 NÖROMUSKÜLER BLOKAJIN ANTAGONİZE EDİLMESİ

İdeal bir kas gevşetici antagonisti hızlı derlenme sağlamalıdır. Kas gevşetici uygulandıktan sonraki herhangi bir zamanda, her seviyedeki bloğu (yüzeysel ya da derin) tamamen ortadan kaldırılabilmelidir. Muskarinik etkileri olmamalıdır.

Depolarizan kas gevşeticilerin etkisini kaldırmak için spesifik bir antagonist yoktur. Konsantrasyon insan plazmakolinesterazı ya da taze kan verilerek süksinilkolinin yıkımı hızlandırılabilir. Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini ortadan kaldırmak için çeşitli yollar vardır. Bunlar, asetilkolin yıkımının engellenmesi, salınımının artırılması, reseptörlerdeki engelin kaldırılması gibi yollardır. En yaygın kullanılan asetilkolinesteraz verilmesidir. Nondepolarizan bloğun bu ilaçlarla reverse edilmesi, kolinerjik reseptörlerde, kas gevşeticilerle yarışacak kadar asetilkolin konsantrasyonunun oluşmasına bağlıdır.^{28,30,32}

Asetilkolinesteraz, molekül ağırlığı 240000 olan polimerik bir enzimdir. Bu enzimin yüzeyindeki aktif bölge, anyonik ve esterazik bölümlerden oluşur. Asetilkolinesterazlar yüksek dozda, paradoksal olarak nondepolarizan bloğu potansiyalize ederler, süksinilkoline bağlı depolarizan bloğu da uzatırlar. Nedeni hem asetilkolini artırmaları hem de plazmakolinesterazı bloke etmeleridir. Asetilkolinesteraz enziminin anyonik bölgesini tutan ajanlar (Fizostigmin, Edrofonyum, Neostigmin, Pridostigmin) geriye dönebilen (reversible), esterik bölgesini tutanlar (Organofosfatlar, Ekotiyofat, İzotiyofat) geriye dönüşü olmayan (irreversible) blok yaparlar.^{28,30}

Enzime reversible şekilde bağlanan ajanlar nöromusküler blokaj tedavisinde kullanılırlar. Neostigmin, nondepolarizan bloğun kaldırılmasında en sık kullanılan antikolinesterazdır. 0.04-0.08 mg/kg dozda kullanılır. Ortalama erişkin dozu 2.5 mg'dır (bir saatte 5 mg aşılmamalıdır). Orta etkili bir nondepolarizan için 0.04 mg/kg uygulaması sonrası etkisi 5 dakika içinde başlar ve bir saatten uzun sürer. Çocuk ve yaşlılar daha duyarlıdır. Yaşlılarda etki süresi uzar.

Muskarinik etkilerin önlenmesi için neostigminden önce ya da birlikte glikoprilat (1 mg neostigmin için 0.2 mg) ya da atropin (1 mg neostigmin için 0.4 mg) kullanılır. Kolinesteraz inhibitörleri ile asetilkolinin kavşaktaki artışı, motor sinir kavşağındaki

nikotinik reseptörlerin üzerindeki blokajı kaldırırken, diğer reseptörler üzerindeki etkisi ile de kolinesteraz inhibitörlerinin yan etkilerinden sorumludur.^{28,30} Bu yan etkiler, kardiyovasküler reseptörler üzerinden bradikardi (sinüs aresti gelişebilir), pulmoner reseptörler üzerinden bronkospazm, gastrointestinal etkilerle peristaltizmin artması (özafajiyal, gastrik, intestinal), tükürük bezlerinde belirgin olmak üzere glanduler sekresyon artışıdır.

Antikolinesterazların eliminasyonu %25-50 hepatik ve %50-75 renal yolla olur. Bu nedenle renal ya da hepatik yetmezliği olan hastalarda bu ilaçların etki sürelerinde uzama görülür. Çoğu nondepolarizan kas gevşeticinin de eliminasyonu böbrek yetmezliğinde azalmıştır. Ancak antikolinesterazların klirensindeki azalma kas gevşetici ilaçların klirensindeki azalmadan daha fazla olduğu için kas gevşetici ilaçlar, böbrek yetmezliği olan bir hastanın vücudunda, antagonistinden uzun süre kalmaz.²⁸

Suramin, insan plazmakolinesterazları, Cysteine ve son farmakolojik yaklaşım olan selektif gevşetici bağlayıcı ajan (selective relexant binding agent (SRBA)) sugammadeks sodyum ile kas gevşeticilerin kimyasal enkapsülasyonu ya da şelasyonu, kullanılan diğer antagonistlerdir. Sugammadeks, plazmadaki roküronyum moleküllerini enkapsüle ederek motor son plakta bulunan nikotinik reseptördeki roküronyum moleküllerinin sayısını hızla azaltır ve böylece kas aktivitesinin kısa sürede geri dönmesini sağlar.

4.9 PERİFERİK SİNİR STİMÜLASYONU İLKELERİ ve STİMÜLASYON MODELLERİ

Sinir aksonu üzerindeki Na⁺ kanalları bir sinir stimülatörünün elektriksel depolarizasyonu ile de aktive edilebilir. Periferik bir sinir çok sayıda aksondan meydana gelir ve her akson uygulanan uyarıya ya hep-ya hiç (all-or- none) şeklinde yanıt verir. Uyarılan bir kasın yanıtı, aktive edilen kas fibrillerinin sayısına bağlıdır. Eğer bir sinir yeterli yoğunlukta stimüle edilirse, bu sinirin inerve ettiği tüm kas fibrilleri reaksiyon gösterir ve maksimum yanıt tetiklenir. Bir nöromusküler bloker ajan uygulandıktan sonra kasın stimülasyona yanıtı, deprese olan fibril sayısı ile orantılı olarak azalır. Sabit stimülasyon koşullarındaki azalma, nöromusküler blokajın derecesini gösterir. Değerlendirmenin doğru olması için stimülusun supramaksimal olması gereklidir. Bu nedenle elektriksel stimülus, maksimal bir yanıt için gerekenin en azından %20-25 üzerinde olmalıdır (supramaksimal uyarı). Elektriksel impulsun süresi ve dalga boyunun karakteri de önemlidir. Sinir stimülatörü ile çeşitli karakterde uyarılar verilebilir. Çoğu sinir stimülatörü

0.1 ila 0.2 milisaniye süreli kare dalga yapısında uyarı verir. İmpuls monofazik olmalıdır. Bifazik bir uyarı, sinirde aksiyon potansiyeli patlamasına neden olacağından stimülasyona yanıtı artıracaktır. 0.5 ms'n'i aşan bir impuls kası doğrudan stimüle edebilir ya da yineleyen tetiklemeye neden olabilir.⁸⁷

Nöromusküler fonksiyonu değerlendirmek için en sık kullanılan elektriksel sinir stimülasyonu modelleri, tek uyarı (single twitch-stimülasyon), dörtlü uyarı (train of four-TOF), tetanik uyarı, post tetanik sayım (post-tetanic count -PTC) ve double -burst stimülasyon (DBS) dur.⁸⁶ (Tablo 2)

Tek Uyarı (Single-Twitch Stimülasyon)

Tek uyarı modelinde, periferik motor sinire 1 Hz (saniyede 1) ile 0.1 Hz (10 saniyede 1) arasında değişen frekansta tek bir supramaksimal elektrik uyarısı verilir. 1Hz'lik uyarı supramaksimal uyarı eşiğini saptama süresini kısalttığından anestezi induksiyonu sırasında kullanılmaktadır.

Dörtlü Uyarı (Train of four stimülasyonu-TOF)

1970 lerin başında ilk defa Ali ve arkadaşları^{64,88} tarafından ortaya konulan TOF sinir stimülasyonunda, her 0.5 saniyede dört supramaksimal uyarı verilmektedir. 2 Hz'lik bu uyarı her 10-20 saniyede bir tekrar edilir. Zincirdeki her uyarı kasın kontrakte olmasına neden olur ve yanıtta "sönme" değerlendirmenin temelini oluşturur. Dördüncü yanıtın yüksekliğinin birinci yanıtta bölünmesi TOF oranını sağlar. (T4/T1) Kontrol yanıtta (kas gevşetici uygulanmasından önce alınan yanıt) dört yanıt da eşit yüksekliktedir yani TOF oranı 1.0'dir. Parsiyel bir nondepolarizan blok sırasında oran azalır (sönme). Bu azalma blok derecesi ile ters orantılıdır. Sırasıyla 4, 3, 2 ve son olarak 1. uyarılar eşik üstü potansiyel oluşturamazlar ve yanıtlar bu sırayla kaybolur. Blok düzelirken de önce 1, sonra 2, 3 ve 4. yanıtlar alınmaya başlanır. T4/T1 oranı reseptörler %70-75 oranında bloke edildiğinde düşmeye başlar. TOF oranının 0.15 ila 0.25 arasında olması cerrahi gevşemenin genellikle yeterli olduğunu gösterir. Güvenli ekstübasyon için TOF oranının 0.90 ve üzerinde olmasının nöromusküler iletinin yeterli derlenmesini gösterdiği bildirilmiştir.⁸⁹ Parsiyel bir depolarizan blok sırasında TOF yanıtında sönme görülmez, ideal olarak TOF oranı yaklaşık 1.0'dir. Süksinilkolin sonrası TOF yanıtında sönme görülmesi bir faz II blok gelişimini gösterir⁸⁷ ve yüksek miktarlarda depolarizan bloker kullanımına bağlı ortaya çıkar.

Tetanik Uyarı

Tetanik uyarı, sinirin 5 saniye süre ile 30, 50 veya 100 Hz frekansta uyarılmasıdır. Klinik pratikte en sık kullanılan model, 5 saniye süre ile verilen 50 Hz'lik uyarıdır. Normal bir nöromusküler iletim ve saf bir depolarizan blok sırasında 5 saniye süreyle verilen 50 Hz'lik tetanik uyarıya kas yanıtı aynı seviyede devam eder. Nondepolarizan bir blok ve süksinilkolin enjeksiyonu sonrası bir faz II blok sırasında yanıt aynı seviyede devam etmez, sönme oluşur. Tetanik uyarıya yanıtın sönmesi presinaptik bir olay olarak kabul edilir.

Tetanik uyarının bazı dezavantajları vardır. Çok ağrılı olduğu için anestezi altında olmayan hastalarda kullanılması uygun değildir. Ayrıca tetanik uyarılar özellikle nöromusküler derlenmenin geç evresinde, stimüle edilen kasta nöromusküler blokajı antagonize ediyor olabilirler ve bu sırada test edilen bölgenin yanıtları, artık diğer kas gruplarını temsil edemez.^{90,91}

| Uyarı Kalıbı | Depolarizan Blok Faz I | Faz II | Nondepolarizan Blok |
|--------------------------------|------------------------|--------|---------------------|
| Dörtlü uyarı | Tüm yanıtlarda azalma | Sönme | Sönme |
| Tetani | Tüm yanıtlarda azalma | Sönme | Sönme |
| Çift-patlamalı uyarı (DBS 3,2) | Tüm yanıtlarda azalma | Sönme | Sönme |
| Tetani-sonrası potensiyasyon | Yok | Var | Var |

Tablo 2. Depolarizan ve Nondepolarizan Bloкта Uyarı Yanıtları

Post-tetanik Sayım (PTC)

Yumuşak bir trakeal entübasyonu garanti edecek yeterlikte bir nondepolarizan nöromusküler bloker ilaç enjeksiyonu periferik kasların yoğun nöromusküler blokajına neden olur. Bu şartlarda TOF veya tek uyarıya yanıt oluşmadığı için, blokaj derecesini saptamak amaçlı bu stimülasyon modelleri kullanılamaz. Fakat tetanik uyarı verip (5 saniye süre ile 50 Hz), bu tetanik uyarının bitiminden 3 saniye sonra verilen 1 Hz'lik tekli uyarıya verilen posttetanik yanıtı gözlemleyerek periferik kasların derin nöromusküler blokajını ölçmek mümkün olabilir.⁹² Çok derin blokaj sırasında ne tetanik ne de post-tetanik uyarıya yanıt vardır. Ancak derin nöromusküler blokaj yüzeyelleşince TOF uyarısına ilk yanıt oluşmadan önce post-tetanik uyarıya ilk yanıt ortaya çıkar.

PTC metodunun esas kullanım alanı, nondepolarizan bir nöromusküler ilacın yüksek dozda enjeksiyonu sonrası olabileceği gibi, tek uyarıya veya TOF uyarısına yanıt olmayan durumlarda nöromusküler blokaj derecesinin değerlendirilmesidir. Ayrıca PTC, oftalmik cerrahide olduğu gibi, ani hareketlerin görülmemesi gerektiği durumlarda da kullanılabilir. Trakeobronşiyal uyarıya yanıtta herhangi bir sıçrama ya da öksürüğün ekarte edildiğinden emin olmak için, periferik kasların nöromusküler blokajının post-tetanik uyarıya hiç yanıt olmayacak kadar derin olması gereklidir.⁹²⁻⁹⁶

Double-Burst Stimülasyon (DBS)

Double-Burst stimülasyon 750 msn aralıkla verilen iki kısa süreli 50 Hz'lik tetanik stimülasyondan meydana gelir. Patlamadaki her bir uyarı dalgasının süresi 0.2 msn'dir. Her ne kadar her bir patlamadaki uyarı sayısı farklı olabilse de, en sık kullanılan her birinde üç uyarı bulunan iki tetanik patlamalı DBS'dir (DBS_{3,3})^{97,98}

DBS belirli klinik durumlarda düşük miktarlardaki rezidüel blokajın manuel (taktil) değerlendirilmesine olanak sağlamak amacıyla geliştirilmiştir⁸⁵ ve derlenme sırasında ve cerrahiden hemen sonra DBS_{3,3}'e yanıtların taktil değerlendirilmesi, TOF uyarısına yanıtların değerlendirilmesinden daha üstündür.

Genel olarak nöromusküler etki başlangıcı değerlendirmesi için tekli uyarı; cerrahi sırasında nöromusküler blok derinliği ve derlenmenin değerlendirmesinde de TOF uyarı kalıbı kullanılır.

4.10 NÖROMUSKÜLER MONİTÖRİZASYON

Genel anestezi uygulaması sırasında kas gevşeticilerin kullanıldığı ve nöromusküler monitörizasyonun gerekli olduğu birçok dönem vardır. Bunların başında uygun entübasyon şartlarına ulaşıldığının tespiti amacı ile kullanıldığı entübasyon dönemi gelir. Cerrahi süresince yeterli gevşemenin takibinin yanında sinir kas iletiminin monitörizasyonu yani sinir stimülasyonuna kas yanıtının bilinmesi, uygun ilaç seçimi ve bilinçsiz doz ayarlamalarının önlenmesi açısından da anestezi uygulamalarında önem taşımaktadır. Nöromusküler fonksiyonun monitörize edilmesi gereken diğer bir kritik dönem de anestezinin uyanma ve ekstübasyon dönemidir. Her ne kadar sınırlı olsa da nöromusküler fonksiyonun derlenmesi periferik sinir stimülatörü ile taktil veya görsel olarak değerlendirilebilmektedir.^{99,100} Havayolunun korunmasının yeterli olması ve böylece postoperatif atelektazi ve pnömoniden kaçınmak için adductor pollicis kasında “train-of-four” (TOF) oranının 0.90’dan daha yüksek olması gerektiği gösterilmiştir.^{71,84} Berg ve arkadaşları ekstübasyon sonrası TOF oranının 0.70 altında olmasının postoperatif pulmoner komplikasyonlar açısından belirgin risk oluşturduğunu göstermiştir.⁸⁴

NÖROMUSKÜLER FONKSİYON MONİTÖRİZASYON TEKNİKLERİ

Klinik Değerlendirme

Subjektif değerlendirme hasta tarafından birtakım emirlerin yerine getirilmesine veya sinir stimülasyonu sonucu alınan kas yanıtının taktil (dokunsal) değerlendirilmesine dayanır. Klinik değerlendirme genel anestezi altında iken kullanılamaz. Hasta ancak anestezi etkisinden derlenirken değerlendirilebilir. Beş saniyeden daha uzun bir süre baş tutma, ayak kaldırma veya el sıkma gibi bazı testler kullanılabilir, ancak bunlar hasta kooperasyonu ve bilinç düzeyi ile sınırlıdır. Nöromusküler blok monitörizasyonu için en sık kullanılan yöntem subjektif monitörizasyondur. En sık olarak elde adductor pollicis kasının yanıtının değerlendirmesine dayanır. Ayrıca, corrugator supercilii ve orbicularis oculi kaslarının kaştaki yanıtının değerlendirilmesi de mümkündür. Her ne kadar bu subjektif ve objektif yöntemler arasındaki uyum gözlemcinin deneyimine dayansa da, bu yöntemlerle de en azından TOF sayısı belirlenebilir.¹⁰¹⁻¹⁰ Akseleromiyografi yöntemi ile ölçülen ve klinik anlam taşıyan TOF oranının 0.70, 0.80 veya 0.90 olduğunun subjektif olarak ayrımı zordur. Her ne kadar çift patlamalı uyarı “double-burst stimülasyon” klinik değerlendirmeye yardımcı olsa da objektif değerlendirmenin yerini alamaz.¹⁰⁴

Objektif Yöntemler

Nöromusküler monitörizasyonun objektif yöntemleri arasında mekanomiyografi, elektromiyografi, akseleromiyografi, kinemiyografi ve fonomiyografi bulunur:

Mekanomiyografi (MMG), bir kası inerve eden sinirin uyarılması ile oluşan kasılmanın kuvvetinin gerilime duyarlı bir transdüser ile ölçülmesi ilkesine dayanır. Genellikle adductor pollicis kası monitörizasyonu için kullanılır. Sonuçların güvenilir olması için el ve önkolun çok iyi bir şekilde atel içinde tespit edilmesi gereklidir. Monitörizasyon yöntemleri arasında en titiz hazırlık gerektiren yöntem MMG'dir. Bu nedenle klinikte kullanımı sınırlı olmakla birlikte diğer yöntemlerin karşılaştırılabildiği altın standart olarak kabul edilir. (Şekil 5)



Şekil 5. MMG yöntemi



Şekil 6. EMG yöntemi

Elektromiyografi (EMG), nöromusküler monitörizasyon için en eski yöntemlerden biridir. Bir periferik sinirin uyarılması ile üretilen bileşik aksiyon potansiyellerinin kaydedilmesi ilkesine dayanır. (Şekil 6)

Akseleromiyografi (AMG)

Klinikte en çok kullanılan yöntem olan akseleromiyografinin tekniği Newton'un ikinci yasasına dayanır: Kuvvet, kitlenin ivmeyle çarpımına eşittir.^{105,106}

$$\text{Kuvvet} = \text{Kütle} \times \text{Akselerasyon} (f = m \times a)$$

Akseleromiyografide her iki tarafında elektrotlar bulunan piezoelektrik seramik bir devre levhası kullanılır. Elektrodun kuvvete maruz kalması, sinir stimülasyonuna yanıt olarak başparmağın ivmesi ile orantılı bir elektriksel voltaj oluşturur. Akselerometre başparmağa sabitlenmişken ulnar sinir uyarıldığında başparmağın her hareketinde bir

elektriksel sinyal üretilir. Bu sinyal özel tasarlanmış bir analizörde çözümlenir¹⁰⁶ veya bir kayıt sisteminde sergilenir. Yukarıdaki formüle göre kütle aynı kaldığı için akselerasyon kuvvet ile doğru orantılıdır. İyi bir hazırlık sonrası akselerometriyografik ölçümler MMG ve EMG ile elde edilen ölçümler ile uyumludur.^{107,108} AMG hem operasyon odası hem de yoğun bakım ünitesi için basit bir nöromusküler fonksiyon analiz metodudur.^{109,110} (Şekil 6,7)



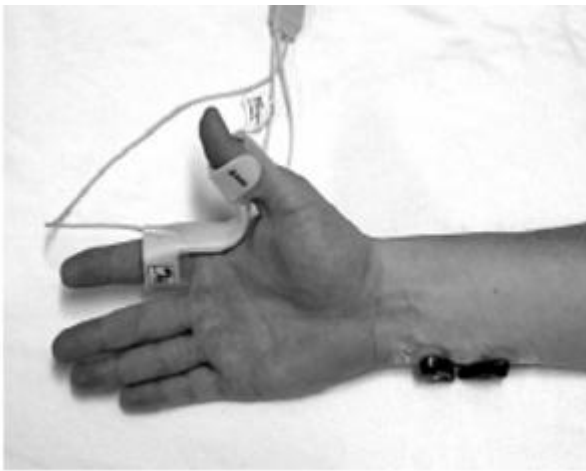
Şekil 7. AMG Yöntemi



Şekil 8. AMG Yöntemi - TOF Guard

Kinemyografi (KMG)

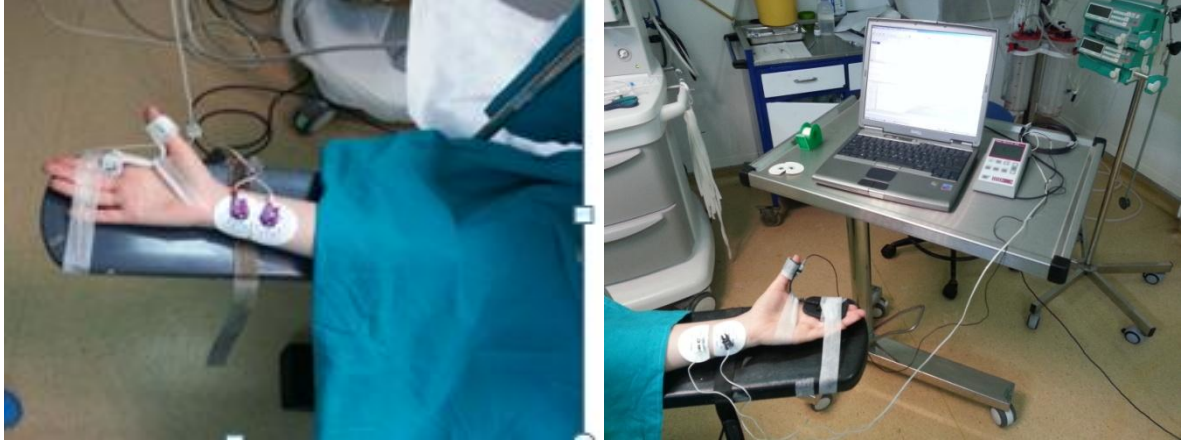
Kinemyografi başparmağa iliştirilmiş bir esnek piezoelektrik filmin gerilmesi veya bükülmesinin sinir stimülasyonuna yanıt olarak, gerilme veya bükülme miktarıyla orantılı bir voltaj oluşturması prensibine dayanır.



Şekil 9. KMG Yöntemi



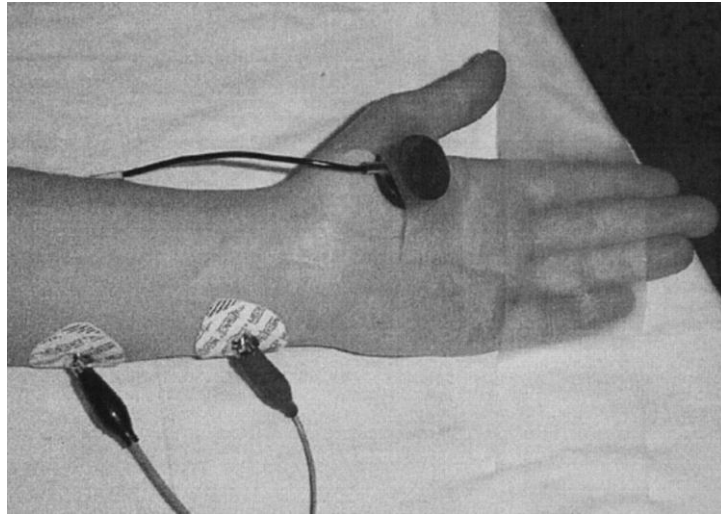
Şekil 10. KMG Yöntemi. Datex-Ohmeda nöromusküler iletim modülü



Şekil 11. Aynı hastada KMG ve AMG yöntemlerinin karşılaştırılması

Fonomiyografi (FMG)

İskelet kaslarının kontraksiyonu, özel mikrofonlar kullanılarak kaydedilebilen kendine özgü düşük frekanslı sesler oluşturur. Fonomiyografiyi ilginç kılan bu metodun teoride sadece adductor pollicis kasına değil, aynı zamanda diyafragma, larinks ve göz kasları gibi diğer kaslara da uygulanabilmesidir.¹¹¹⁻¹¹³



Şekil 12. FMG yöntemi

5 ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra hasta bilgilendirilmiş onamı ve çalışma ile ilgili bilgi verilip rızaları alınan 19-65 yaş arası ASA I-II sınıfına uyan, genel anestezi altında her iki kolu açık olarak elektif cerrahi planlanan 46 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma tasarımında nöromusküler bloker ilaçların farmakodinamik araştırmalarında İyi Klinik Araştırma Uygulaması Kılavuzu'nda (Good Clinical Research Practice Guidelines, 2007 Stockholm) yer alan öneriler dikkate alındı.

Nöromusküler hastalık hikayesi olan veya nöromusküler işlevi etkileyen ilaç kullanan, obezite mevcut olan (beden kitle indeksi 30 kg/m^2 den yüksek olan), pulmoner aspirasyon riski olan (tok hasta, gastroözefageal reflü varlığı), zor havayolu olduğu düşünülen veya gebe hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar ameliyathaneye alındıklarında elektrokardiyografi, oksijen saturasyonu ve noninvazif kan basıncı monitörize edildi. Nöromusküler monitörizasyon için hastaların sol koluna akseleromiyografi yöntemini kullanan (TOF-SX, Organon), sağ kola ise kinemiyografi yöntemini kullanan (Datex NMT, GE) düzeneği kuruldu. Anestezi induksiyonu 2 mg midazolam, $2 \mu\text{g/kg}$ fentanil ve 2 mg/kg propofol ile gerçekleştirildi. Kirpik refleksi kaybı sonrası hastalar %100 O_2 ile maske ile ventile edilirken nöromusküler monitörler kalibre edilerek tekli uyarı (Single-Twitch) paterni ile monitörizasyona ve veri kaydına başlandı. Akseleromiyografik yöntemin veri kaydı bir ara birim ile bilgisayar üzerinde, kinemiyografi yönteminin veri kaydı da monitör üzerinde gerçekleştirildi. Nöromusküler monitörizasyon altında roküronyum 0.6 mg/kg 5 saniye içinde uygulandı. Roküronyum uygulaması sonunda T1/T0 oranı %5'e düşüncü hastalar orotrakeal entübe edildi. Entübasyon sonrası nöromusküler monitörizasyon takibinde 15 saniyede bir dörtlü uyarı (TOF) paternine geçilerek veri kaydına devam edildi. Anestezi idamesi entübasyon sonrası %40 O_2 / %60 hava ve %1.5 sevofluran ve $0.05 - 0.25 \mu\text{g/kg/dk}$ remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Tüm olgular olası komplikasyonlar açısından peroperatif ve postoperatif dönemde derlenme odasından servise taburcu edilene kadar takip edildi ve kaydedildi. Tüm veriler Microsoft Excel hesap tablosu ile bilgisayar ortamına aktarıldı ve nöromusküler derlenme parametreleri olan TOF 25, TOF 50, TOF 75, TOF 90 ile derlenme indeksi olan TOF25-75 süreleri kaydedildi. Çalışmaya dahil edildikten sonra induksiyon sonrasında ek doz nöromusküler bloker ihtiyacı doğan, operasyon sonunda spontan

derlenmenin gecikmesine bağlı olarak dekürarizasyon ihtiyacı doğan, akseleromiyografi veya kinemiyografi monitörizasyonu kaydı sırasında artefakt oluşması nedeniyle değerlendirmeye alınmayan 29 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil olan 17 hastanın verileri istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

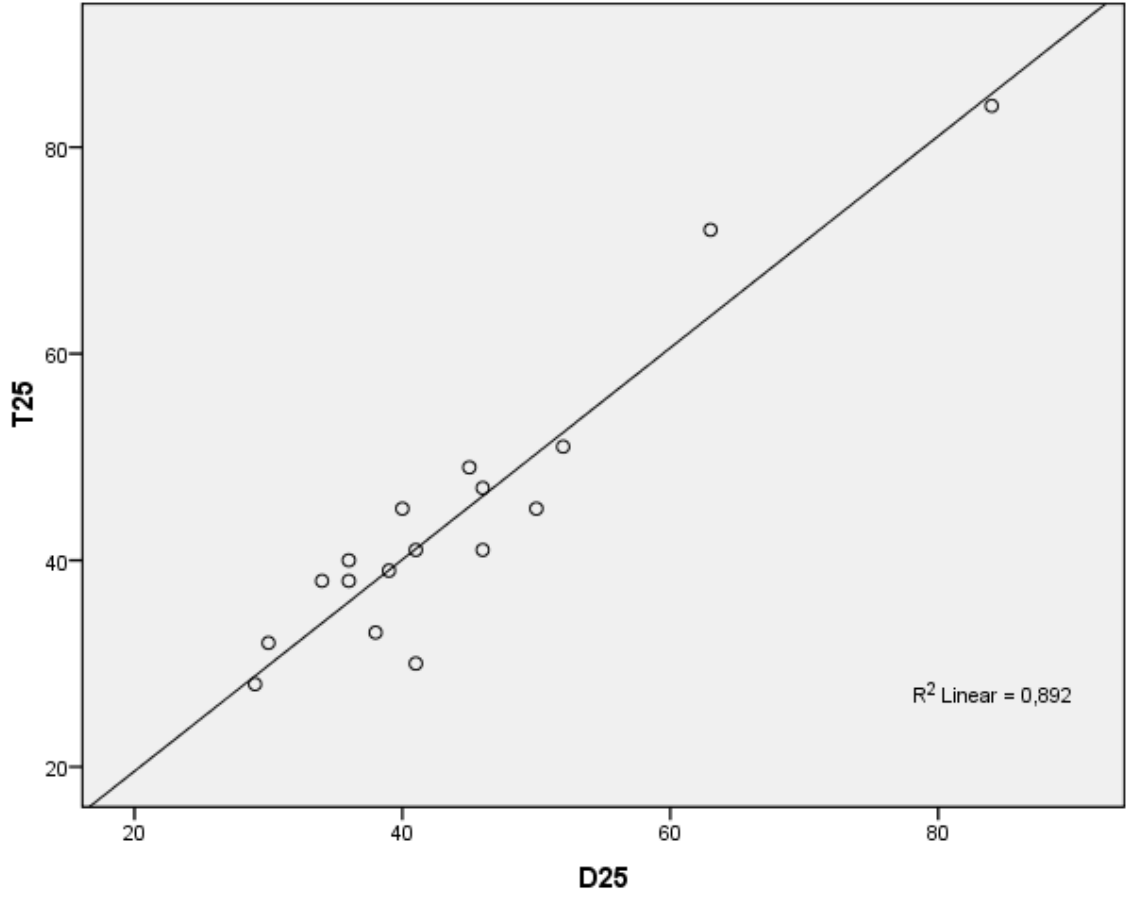
İstatistiksel analiz için yöntemlerin karşılaştırılması ve sonuçlarının benzerlikleri MedCalc10.0 uygulaması kullanılarak araştırıldı. Paired samples testi ile iki yönleme ait ham veriler arasındaki lineer ilişki regresyon doğrusu ve R^2 ile gösterildi. Ancak bu test ile varyanstaki sapma gösterilemediği için sonuç uyumluluk yönünden yanıltıcı olabileceğinden her iki yönleme ait veriler Bland Altman istatistiksel yöntemi kullanılarak da değerlendirildi. İkili yöntem çiftleri için uygulanan bu analizde ortaya çıkan fark ve ortalama eksenlerinin sistematik olarak bir sapma içerip içermediği çizilen %95 güven aralığı bandı ile gözlendi. Ayrıca R^2 açıklayıcılık yüzdesi ile de sonucun sifıra yaklaşmasıyla her iki yöntem arasındaki uyumun rastlantısallığı saptandı. Derlenme indeks süreleri Wilcoxon Signed Ranks testi ile değerlendirildi. Çalışma dışı bırakılan olguların nedenlere göre dağılımı ve aralarındaki ilişki McNemar X^2 testi ile değerlendirildi.

6 BULGULAR

Çalışmaya dahil edilerek değerlendirmeye alınan hasta sayısı 6 erkek, 11 kadın olmak üzere toplam 17 idi. Hastaların ortalama yaşı $37\pm 12,99$ yıl; ortalama ağırlığı $67,88\pm 16,04$ kg, ortalama boyu $167,47\pm 8,69$ cm, uygulanan ortalama roküronyum dozu $40,59\pm 9,37$ mg idi. (Tablo 3)

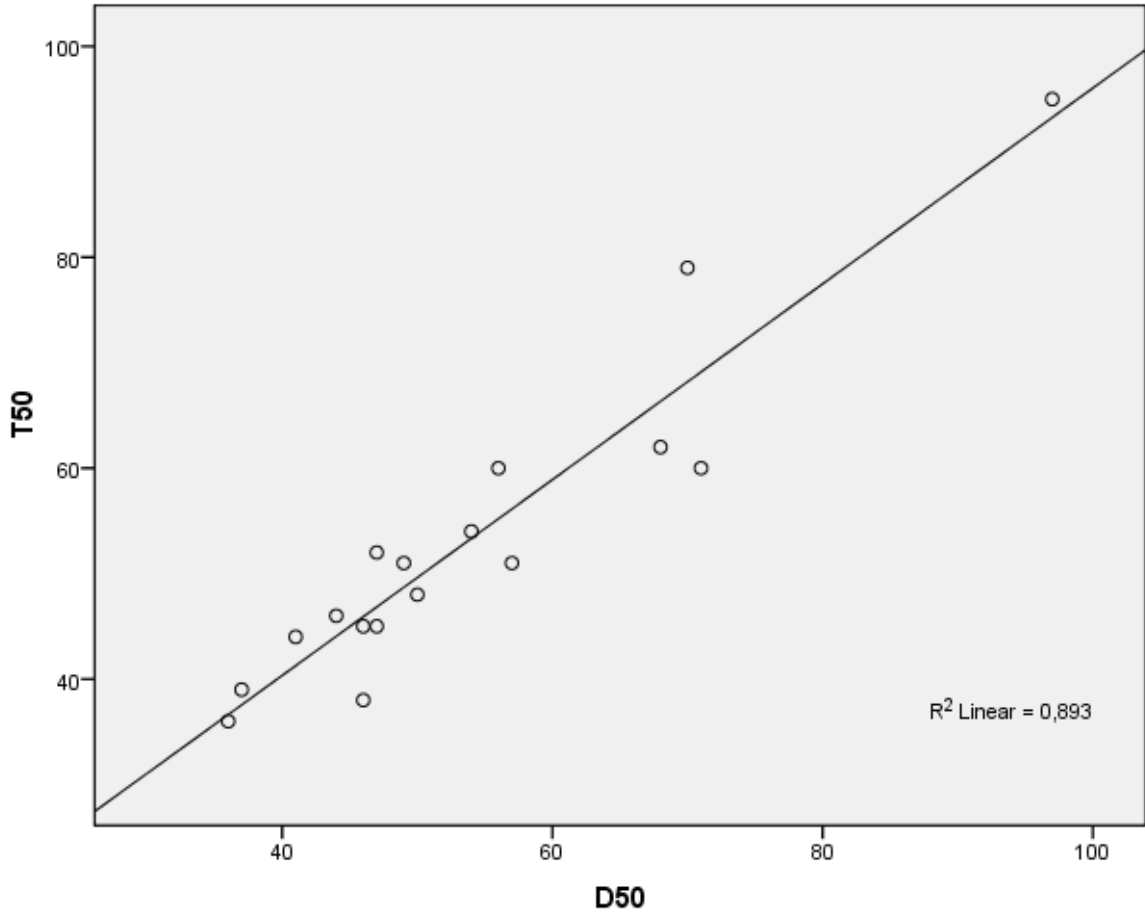
| CİNSİYET | YAŞ (yıl) | AĞIRLIK (kg) | BOY (cm) | Roküronyum (mg) | ASA sınıfı |
|--------------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| ♀ | 47 | 59 | 162 | 35 | 1 |
| ♂ | 28 | 76 | 180 | 45 | 1 |
| ♀ | 25 | 60 | 164 | 36 | 2 |
| ♀ | 58 | 75 | 165 | 45 | 2 |
| ♂ | 32 | 75 | 176 | 45 | 1 |
| ♀ | 39 | 57 | 164 | 34 | 1 |
| ♀ | 59 | 47 | 156 | 28 | 2 |
| ♂ | 19 | 50 | 170 | 30 | 1 |
| ♀ | 59 | 88 | 155 | 52 | 2 |
| ♂ | 38 | 85 | 180 | 50 | 1 |
| ♂ | 33 | 96 | 178 | 58 | 1 |
| ♂ | 28 | 92 | 180 | 54 | 2 |
| ♀ | 43 | 60 | 165 | 36 | 1 |
| ♀ | 21 | 48 | 155 | 30 | 1 |
| ♀ | 24 | 53 | 164 | 32 | 1 |
| ♀ | 43 | 76 | 163 | 46 | 1 |
| ♀ | 33 | 57 | 170 | 34 | 2 |
| ORTALAMA±SD | 37±12,99 | 67,88±16,04 | 167,47±8,69 | 40,59±9,37 | 1,35±0,49 |

Tablo 3. Demografik Veriler. SD: Standart Deviasyon



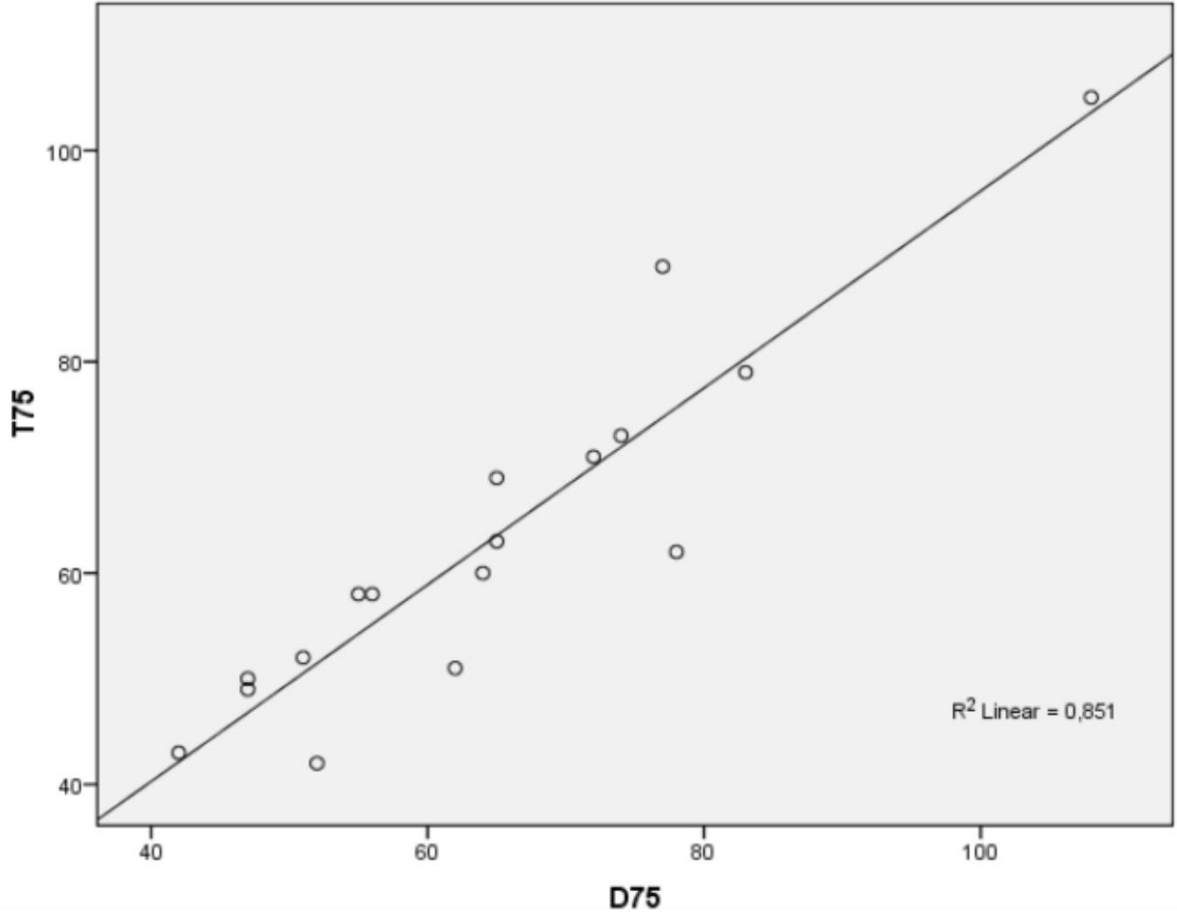
Şekil 13. TOF 25 parametresi uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Paired Samples test ile karşılaştırılması (D25:Kinemyografik TOF %25 süresi, T25: Akseleromyografik TOF %25 süresi)

Paired samples test ile iki yönteme ait ham TOF %25 verileri arasındaki lineer ilişki regresyon doğrusu ile gösterildi. R^2 değerinin 0.892 ile 1 değerine yakınlığı lineer ilişki varlığını gösterdi.



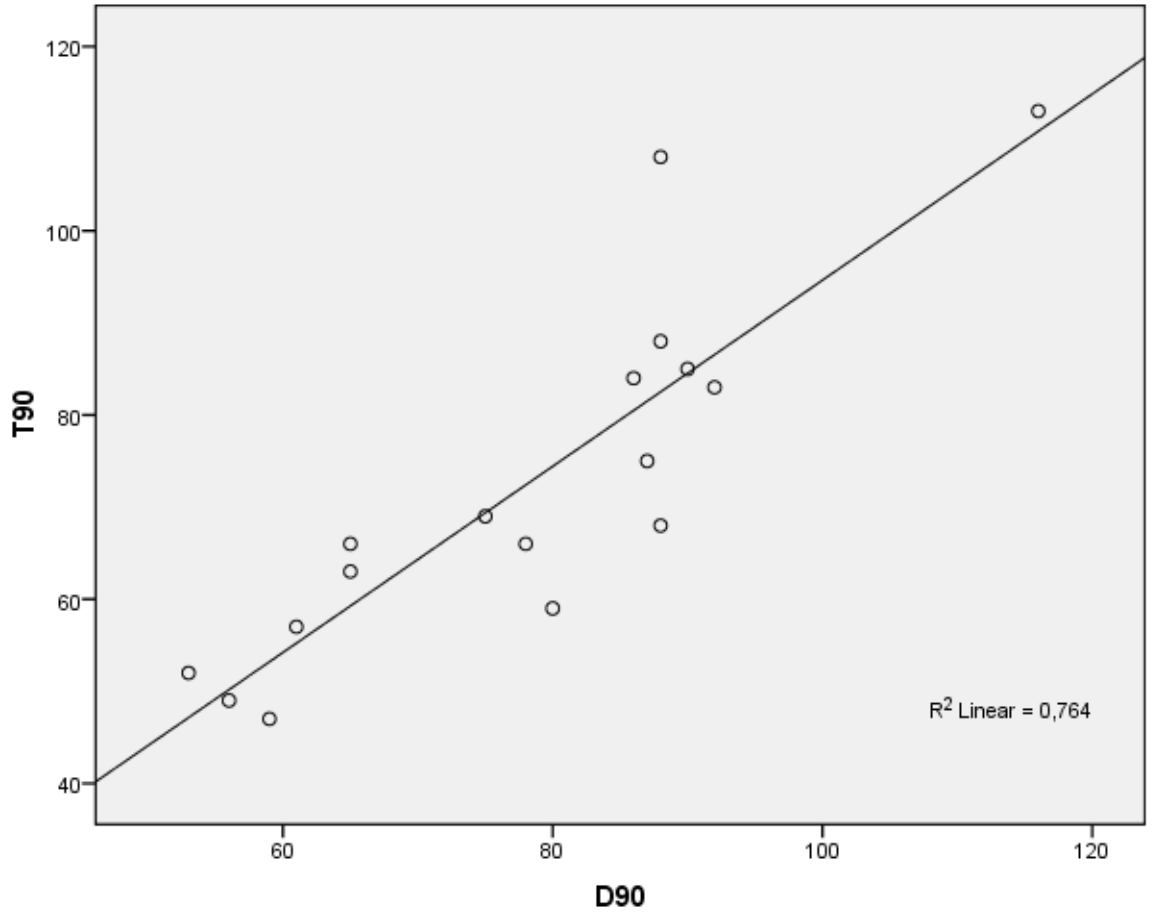
Şekil 14. TOF 50 parametresi uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Paired samples test ile karşılaştırılması (D50: Kinemyografik TOF %50 süresi, T50: Akseleromiyografik TOF %50 süresi)

Paired samples test ile iki yönteme ait ham TOF %50 verileri arasındaki lineer ilişki regresyon doğrusu ile gösterildi. R^2 değerinin 0.893 ile 1 değerine yakınlığı lineer ilişki varlığını gösterdi.



Şekil 15. TOF 75 parametresi uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Paired samples test ile karşılaştırılması (D75: Kinemyografik TOF %75 süresi, T75: Akseleromyografik TOF %75 süresi)

Paired samples test ile iki yönleme ait ham TOF %75 verileri arasındaki lineer ilişki regresyon doğrusu ile gösterildi. R^2 değerinin 0.851 ile 1 değerine yakınlığı lineer ilişki varlığını gösterdi.



Şekil 16. TOF 90 parametresi uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Paired samples test ile karşılaştırılması (D90: Kinemyografik TOF %90 süresi, T90: Akseleromiyografik TOF %90 süresi)

Paired samples test ile iki yönteme ait ham TOF %90 verileri arasındaki lineer ilişki regresyon doğrusu ile gösterildi. R^2 değerinin 0.764 ile 1 değerine yakınlığı lineer ilişki varlığını gösterdi.

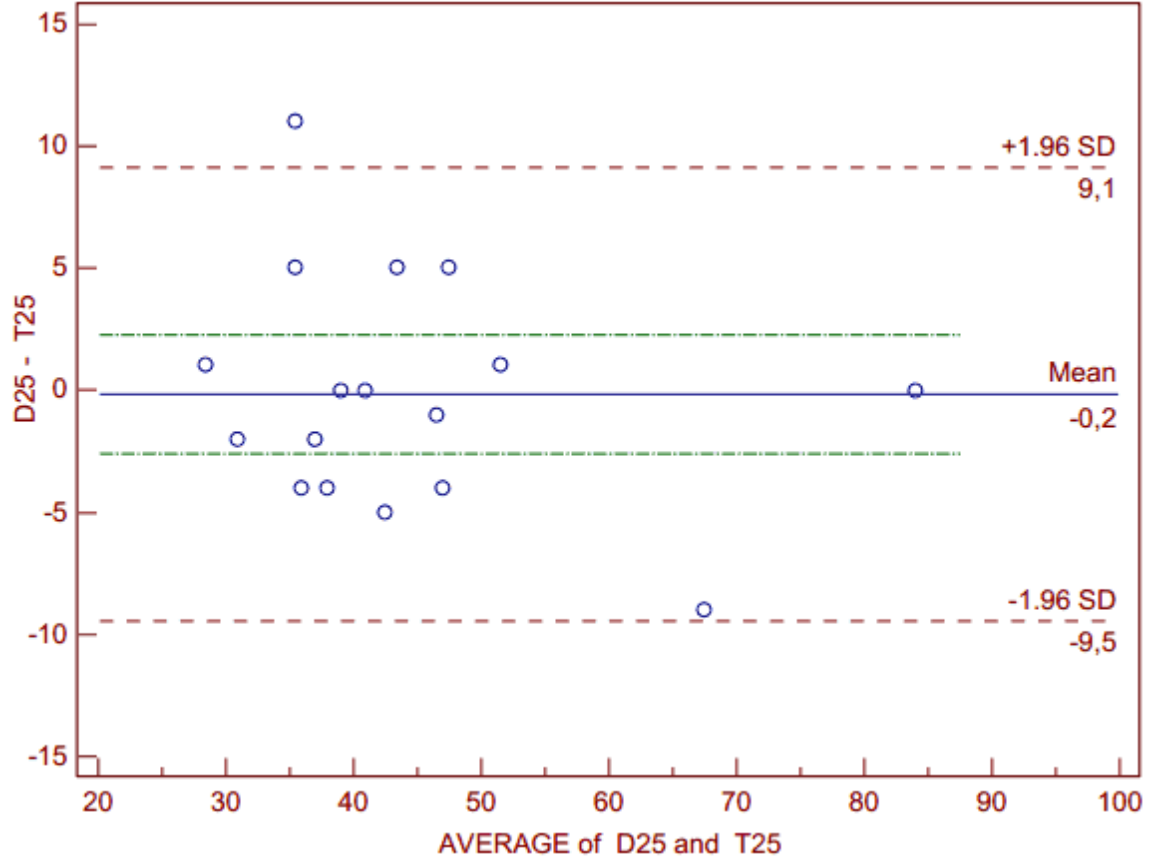
| Paired Samples Testi | | | |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Derlenme indeksi (dk) | Ortalama | N | Standart Sapma |
| D25-75 | 20,47 | 17 | 6,33 |
| T25-75 | 18,88 | 17 | 7,32 |
| | Paired Differences | | |
| | Ortalama | Standard Sapma | |
| Pair 1 fark | 1,59 | 5,81 | |

Tablo 4. Akseleromiyografik ve kinemiyografik derlenme indekslerinin Paired Samples test ile değerlendirilmesi (D25-75:Kinemiyografik derlenme indeksi;T25-75: Akseleromiyografik derlenme indeksi, N:hasta sayısı)

| Wilcoxon Signed Ranks Testi | |
|------------------------------------|----------------------|
| | D25-75-T25-75 |
| z | -1,12 |
| p | 0,27 |

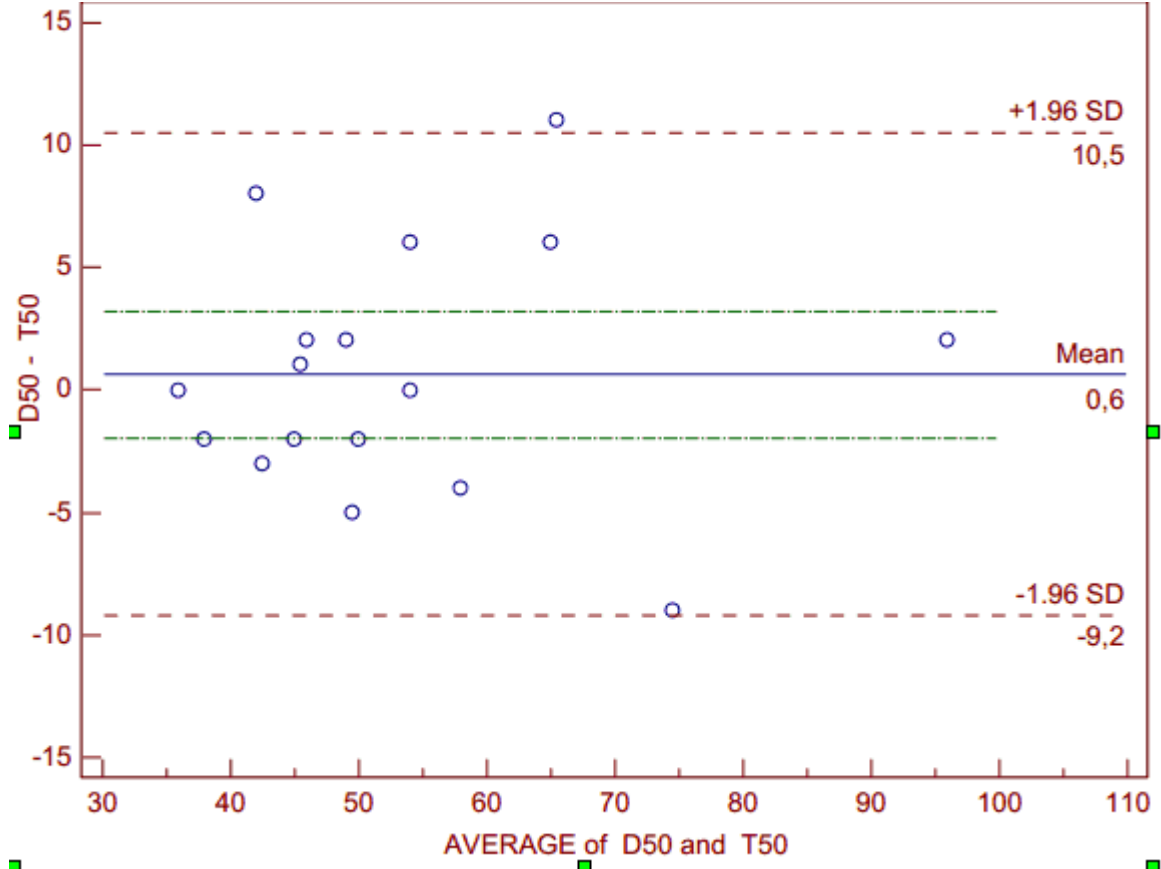
Tablo 5. Wilcoxon Signed Ranks Test ile akseleromiyografik ve kinemiyografik derlenme indeksleri arasındaki farkın değerlendirilmesi.

Paired Samples test ve Wilcoxon Signed Ranks Test ile akseleromiyografik ve kinemiyografik derlenme indeksleri karşılaştırıldığında iki yöntem arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.265$)



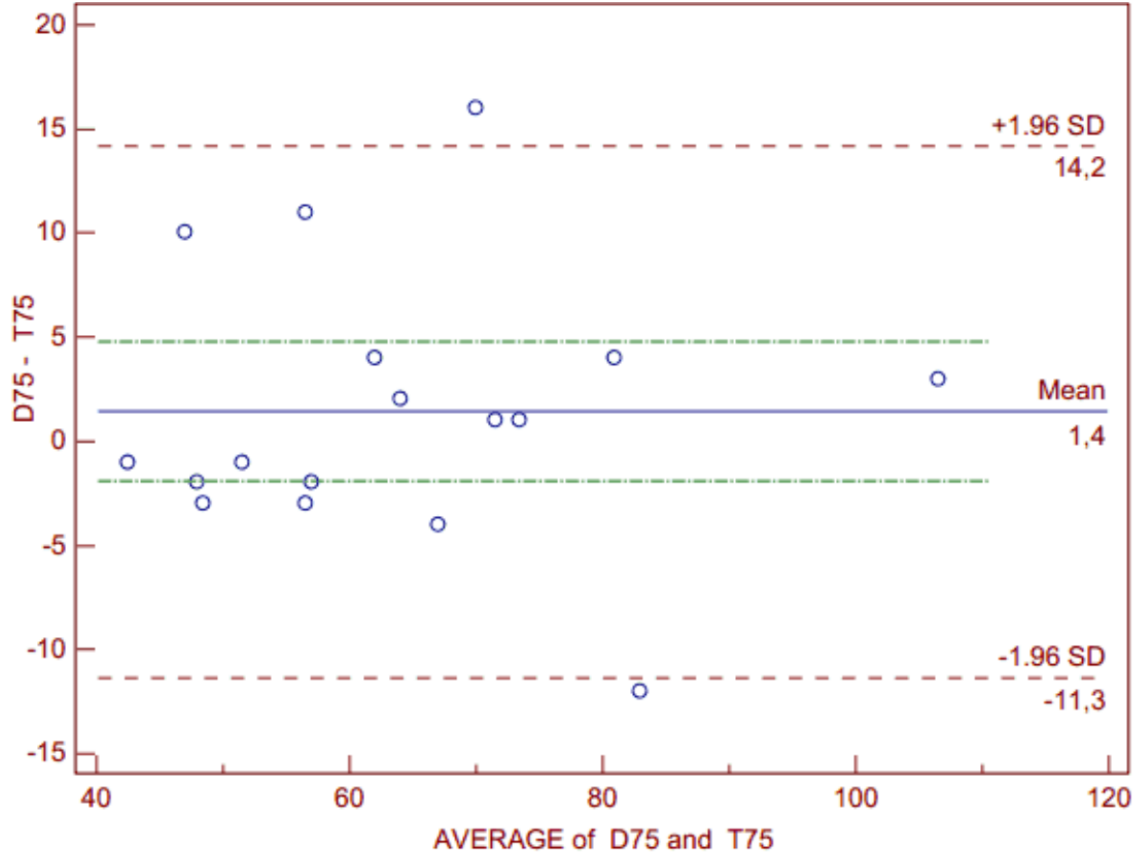
Şekil 17. TOF 25 parametresinin uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Bland Altman yöntemi ile karşılaştırılması (D25: Kinemiyografik TOF %25 süresi , T25: Akseleromiyografik TOF %25 süresi)

AMG ve KMG yöntemleri Bland Altman istatistik yöntemi ile değerlendirildiğinde TOF %25 sürelerinin uyumlu olduğu yani fark ekseninde %95'lik bant içinde olduğu görüldü. Bunun yanısıra bu denklemin R^2 değeri -0,004 olarak ilişkisi sıfıra yakın saptandı.



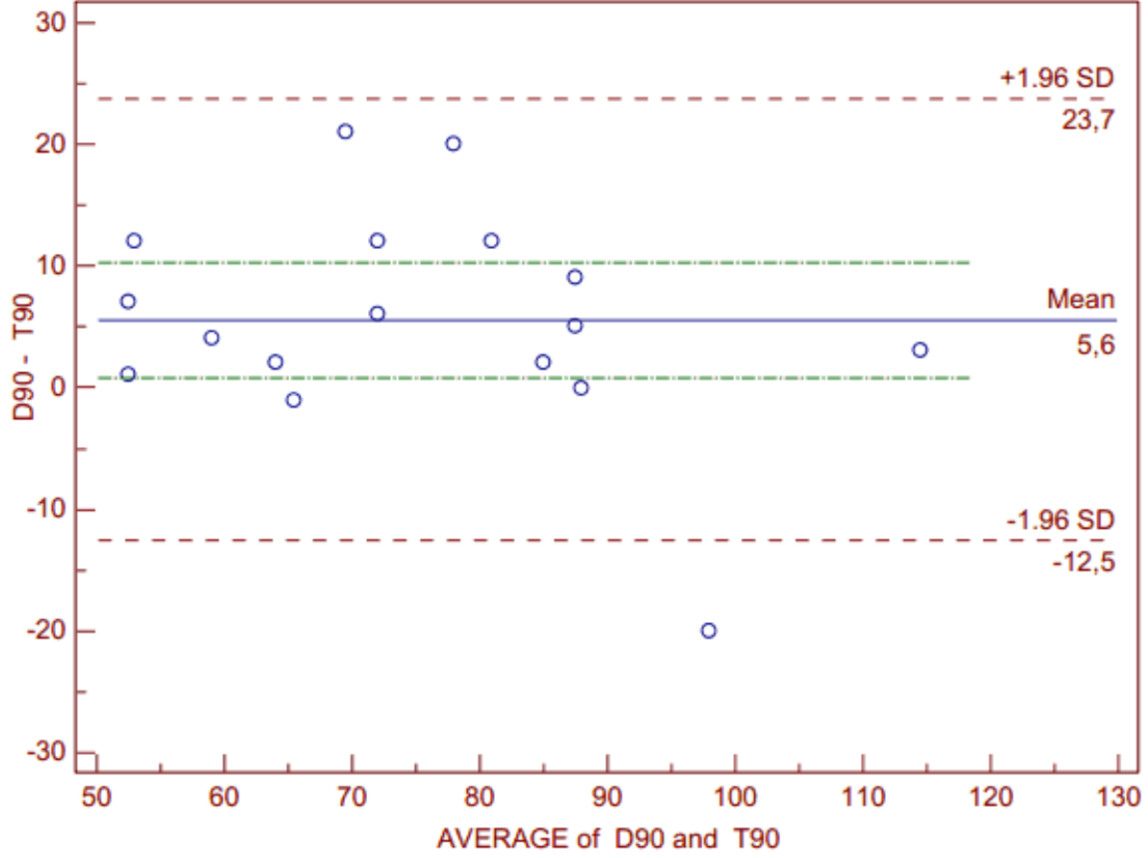
Şekil 18. TOF 50 parametresinin uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Bland Altman yöntemi ile karşılaştırılması (D50: Kinemiyografik TOF %50 süresi, T50: Akseleromiyografik TOF %50 süresi)

AMG ve KMG yöntemleri Bland Altman istatistik yöntemi ile değerlendirildiğinde TOF %50 sürelerinin uyumlu olduğu yani fark ekseninde %95'lik bant içinde olduğu görüldü. Bunun yanısıra bu denklemin R^2 değeri -0,064 olarak ilişkisi sıfıra yakın saptandı.



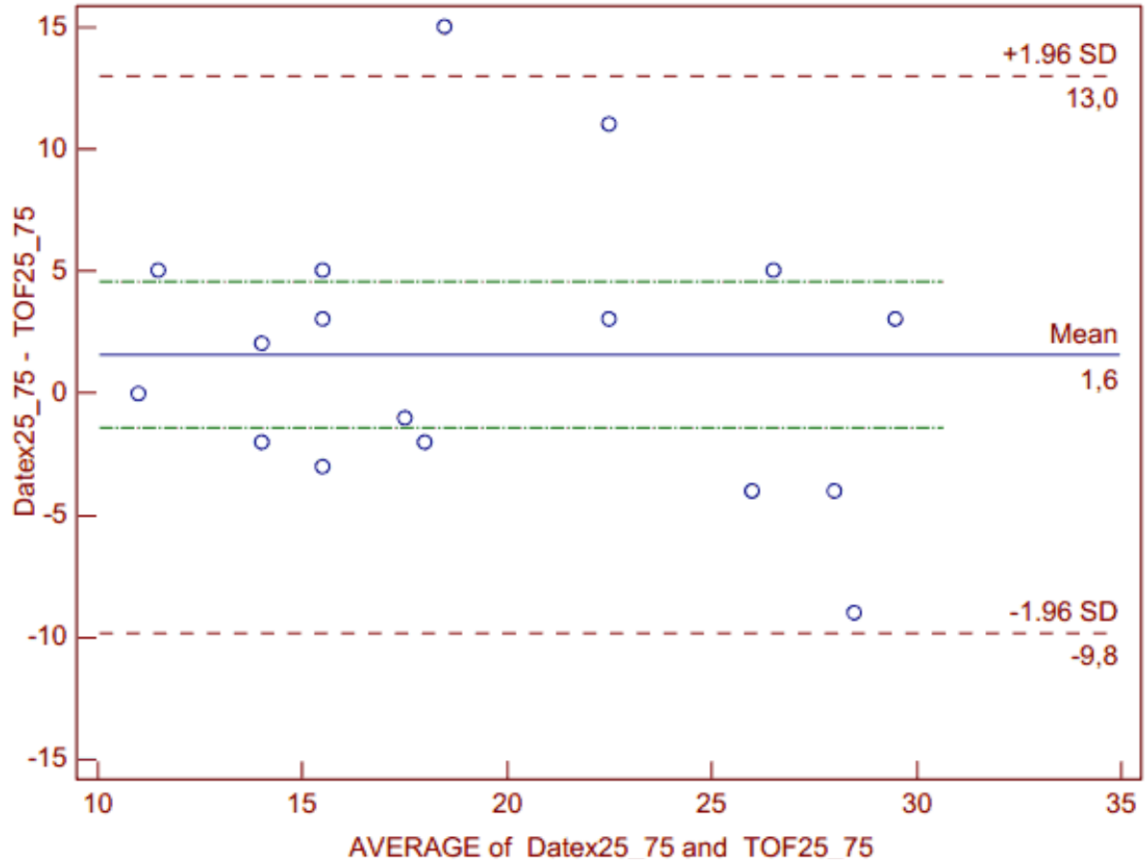
Şekil 19. TOF 75 parametresinin uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Bland Altman yöntemi ile karşılaştırılması (D75: Kinemiyografik TOF %75 süresi, T75: Akseleromiyografik TOF %75 süresi)

AMG ve KMG yöntemleri Bland Altman istatistik yöntemi ile değerlendirildiğinde TOF %75 sürelerinin uyumlu olduğu yani fark ekseninde %95’lik bant içinde olduğu görüldü. Bunun yanısıra bu denklemin R^2 değeri -0,066 olarak ilişkisi sıfıra yakın saptandı.



Şekil 20. TOF 90 parametresi uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Bland Altman yöntemi ile karşılaştırılması (D90: Kinemiyografik TOF %90 süresi, T90: Akseleromiyografik TOF %90 süresi)

AMG ve KMG yöntemleri Bland Altman istatistik yöntemi ile değerlendirildiğinde TOF %90 sürelerinin uyumlu olduğu yani fark ekseninde %95'lik bant içinde olduğu görüldü. Bunun yanısıra bu denklemin R^2 değeri -0,021 olarak ilişkisi sıfıra yakın saptandı.



Şekil 21. TOF 25-75 parametresinin (derlenme indeksi) uyumu yönünden AMG ve KMG yöntemlerinin Bland Altman yöntemi ile karşılaştırılması (D25-75: Kinemiyografik TOF25-75 süresi, T25-75 akseleromiyografik TOF25-75 süresi)

AMG ve KMG yöntemleri Bland Altman istatistik yöntemi ile değerlendirildiğinde TOF 25-75 sürelerinin uyumlu olduğu yani fark ekseninde %95'lik bant içinde olduğu görüldü. Bunun yanısıra bu denklemin R^2 değeri -0,029 olarak ilişkisi sıfıra yakın saptandı.

| | Ortalama | %95 güven aralığı | St.sapma | Minimum | Maksimum |
|-----------------|----------|-------------------|----------|---------|----------|
| D25 | 44,12 | 37,30-50,94 | 13,26 | 29 | 84 |
| T25 | 44,29 | 36,89-51,70 | 14,4 | 28 | 84 |
| D50 | 53,88 | 46.01-61,76 | 15,31 | 36 | 97 |
| T50 | 53,24 | 45,50-60,97 | 15,04 | 36 | 95 |
| D75 | 64,59 | 56,11-73,06 | 16,48 | 42 | 108 |
| T75 | 63,18 | 54,63-71,73 | 16,63 | 42 | 105 |
| D90 | 78,06 | 69,59-86,53 | 16,47 | 53 | 116 |
| T90 | 72,47 | 62,68-82,26 | 19,03 | 47 | 113 |
| KMG25-75 | 20,47 | 17,22-23,72 | 6,33 | 11 | 31 |
| AMG25-75 | 18,88 | 15,12-22,65 | 7,32 | 9 | 33 |

Tablo.6 Akseleromiyografik ve kinemiyografik derlenme parametre ve derlenme indeksi verileri
(St. sapma:Standart sapma)

| HASTA # | EK DOZ NMB | DEKÜRAR. | AMG ARTEFAKT | KMG ARTEFAKT |
|----------|------------|----------|--------------|--------------|
| 1 | + | | | |
| 2 | | | + | + |
| 3 | | | + | |
| 4 | | | + | |
| 5 | | + | | |
| 6 | | | + | + |
| 7 | | | + | |
| 8 | | | + | |
| 9 | | | + | + |
| 10 | | | + | + |
| 11 | | | + | + |
| 12 | | + | | |
| 13 | | + | | |
| 14 | | | + | |
| 15 | + | | | |
| 16 | | + | | |
| 17 | | | + | |
| 18 | | | + | + |
| 19 | | | + | + |
| 20 | | | + | + |
| 21 | | | + | + |
| 22 | | | + | |
| 23 | | | + | |
| 24 | | | + | |
| 25 | | | + | |
| 26 | | | + | |
| 27 | | + | | |
| 28 | | | + | |
| 29 | | | + | |
| Σ | 2 | 5 | 13 | 9 |

Tablo 7. Çalışma-dışı bırakılan hastaların nedenlerine göre dağılımı (NMB:Nöromusküler bloker)

| AMG-KMG Çapraz Tablolama* | | | KMG | |
|--|----------|-------------|-------------|-------------|
| | | | — | + |
| AMG | — | N** | 7 | 0 |
| | | % | 24,1 | 0 |
| | + | N | 13 | 9 |
| | | % | 44,8 | 31,0 |
| TOTAL | N | 20 | 9 | |
| | % | 68,9 | 31,0 | |

Tablo 8. AMG-KMG artefaktlarının çapraz tablolaması. (*Sadece AMG, sadece KMG ve hem AMG hem de KMG ölçümü artefaktları nedeniyle çalışma-dışı bırakılan olguların çapraz tablolaması
**N:Sayı)

| McNemar X ² Testi | |
|------------------------------|---------|
| | AMG-KMG |
| N | 29 |
| <i>p</i> | <0,000* |

Tablo 9. AMG ve KMG artefaktları nedeniyle çalışma-dışı bırakılan olguların farkının McNemar testi ile anlamlılık yönünden değerlendirilmesi. (*Binomial dağılım kullanılmıştır)

McNemar X² testi kullanılarak, kinemiyografi ve akseleromiyografi yöntemleri ile yapılan ölçümlerde ortaya çıkan artefakt sayıları karşılaştırıldı. $p < 0.0001$ ile akseleromiyografi yöntemi ile yapılan ölçümlerde daha fazla artefakt oluştuğu saptandı.

7 TARTIŞMA

Çalışmamızda nöromusküler monitörizasyonda en sık kullanılan yöntem olan akseleromiyografi (AMG) yöntemi ile kinemiyografi (KMG) yöntemini derlenme parametreleri uyumu yönünden karşılaştırdık. 17 hastaya ait verilerin değerlendirmeye alındığı çalışmamızda AMG ve KMG yöntemlerinin sonuçlarının birbiri ile uyumlu olduğunu saptadık.

Genel anestezi uygulaması sırasında indüksiyon, idame ve derlenme dönemlerinde kas gevşemesinin farklı parametreler ile takip edilmesi hasta güvenliğini arttırmaktadır. İndüksiyonda havayolunun optimal zamanda temini, idamede yeterli düzeyde cerrahi gevşemenin sağlanması, derlenme döneminde ise ekstübasyonun güvenli olarak gerçekleştirilebilmesi nöromusküler monitörizasyonun getirdiği avantajlar arasındadır.

Geleneksel olarak, anestezi sırası ve sonrasında nöromusküler blok derecesi sadece klinik kriterlerle değerlendirilmekte, entübasyon ya da ekstübasyon kararı anesteziyologların subjektif gözlemlerine göre verilmektedir. Ancak nöromusküler fonksiyon derlenmesinin rutin subjektif değerlendirmesinin, klinik olarak anlamlı rezidüel kürarizasyonu dışlamadığı birçok çalışmada bildirilmiştir.¹¹⁷⁻¹²⁰ Nöromusküler bloker ilaç uygulamasından sonra oluşan postoperatif rezidüel kürarizasyon (PORK) morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir faktördür.^{10-12,121} Günümüzde, nondepolarizan nöromusküler bloker uygulamasından sonra yetersiz derlenme ya da postoperatif rezidüel kürarizasyon postoperatif derlenme ünitelerinde sıkça görülen sorunlar arasında yer almaktadır.^{74,122} Trakeal ekstübasyon ile tam nöromusküler derlenme sağlanana kadar geçen dönemde hastalar havayolu obstrüksiyonu, gastrik içeriğin aspirasyonu ve solunum depresyonu gibi ciddi solunumsal komplikasyonlar yönünden risk altındadırlar.^{14,15,121}

Ekstübasyon sonrası aspirasyon riskini düşürmek, postoperatif atelektazi ve pnömoniden kaçınmak için adductor pollicis kasında bir nöromusküler derlenme parametresi olan “train-of-four” (TOF) oranının 0.90’ dan daha yüksek olması gerektiği gösterilmiştir.^{71,84} Eriksson ve arkadaşları ise 14 uyanık hastada TOF oranının 0.90 altında olduğu durumda üst özefageal sfinkter tonusunun belirgin olarak azaldığını; TOF oranının 0.60 altında olduğu durumda da kas koordinasyonunun azaldığını göstermiştir.⁷¹ Bu nedenle anestezi sırası ve sonrasında nöromusküler blok düzeyinin objektif monitörizasyonu ile rezidüel kürarizasyonun yol açacağı komplikasyonlardan kaçınma yönünde daha fazla dikkat harcanması için giderek artan bir hassasiyet gelişmiştir.^{89,123,124}

Nöromusküler monitörizasyonun objektif yöntemleri arasında mekanomiyografi (MMG), akseleromiyografi (AMG), kinemiyografi (KMG), elektromiyografi (EMG) ve fonomiyografi (FMG) bulunur.¹⁰⁴ Bu yöntemlerin yanında Dahaba ve arkadaşlarının 2008 yılında tanımladığı kompressomiyograf yöntemi de mevcuttur ancak bu yöntem ile ilgili başka çalışmalara ihtiyaç vardır.¹²⁵

Nöromusküler monitörizasyon araştırma yöntemleri arasında mekanomiyografi her ne kadar altın standart kabul edilse de, fazla yer kaplaması, kurulumunun zor olması ve zaman alması nedeni ile rutin klinik kullanıma uygun değildir. Bu nedenle klinik kullanımda en sık olarak akseleromiyografi tercih edilmektedir. Pekçok çalışma akseleromiyografi yönteminin klinik kullanım yönünden mekanomiyografi yöntemi ile uyumlu olduğunu göstermiştir.¹²⁶⁻¹²⁸

Claudius ve Viby-Mogensen 2008 yılında bildirdikleri geniş kapsamlı derlemelerinde akseleromiyografi yönteminin özellikle klinik uygulamalarda postoperatif rezidüel kürarizasyon tespitini kolaylaştırdığı sonucuna varmışlardır.¹²⁹

Nöromusküler monitörizasyon yöntemlerinden biri olan kinemiyografi yönteminin diğer yöntemler ile karşılaştırıldığı çalışma sayısı çok fazla değildir.

Bunlardan bir tanesi, Dahaba ve arkadaşlarının 2002 yılında bildirdikleri 20 hasta üzerinde, 0.6mg/kg rokuronyum uygulaması sonrasında kinemiyografi ve mekanomiyografi yöntemlerinin karşılaştırılmasıdır.¹³⁰ Bu çalışmada TOF parametrelerinin yanında T1 amplitüdlerinin uyumunu da karşılaştırmışlar ve uyumlu bulmuşlardır. Derlenme dönemi boyunca kinemiyografinin, mekanomiyografinin gerisinden gelmiş olduğunu belirtmeler de, her iki yöntemin 0.80 TOF oranı derlenme parametresi yönünden uyumlu olduğunu göstermişlerdir. Ancak çalışmanın yapıldığı dönemde nöromusküler bloktan derlenme parametresi 0.70 TOF oranı ve üzeri kabul edilmekteydi. Dolayısı ile sadece bu çalışmaya dayanarak günümüzde postoperatif rezidüel kürarizasyon tespiti için kinemiyografinin yeterli olduğunu söylemek ekstrapolasyon olacaktır.

Kinemiyografi ve mekanomiyografi yöntemlerinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmayı 2003 yılında Motamed ve arkadaşları bildirmiştir.¹³¹ Bu çalışmada 30 hastada entübasyon sonrası 0.2 mg/kg rokuronyum uygulanmış ve hem TOF hem de DBS uyarı modlarında yöntemlerin uyumu sorgulanmıştır. Sonuç olarak kinemiyografi ve mekanomiyografi yöntemlerinin klinik uygulamalar için yeterli uyum göstermesine karşın uyum limitlerinin araştırma amaçlı kullanıma izin vermeyeceği sonucuna varmışlardır.

Hemmerling ve arkadaşlarının fonomiyografi, kinemiyografi ve mekanomiyografi yöntemlerini karşılaştırdığı çalışma ise 2006 yılında yayınlanmıştır.¹³² 14 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada 0.2 mg/kg mivaküryum sonrası, fonomiyografi ve mekanomiyografi aynı elde, kinemiyografi ise diğer elde olacak şekilde ölçüm yapmışlardır. Kinemiyografi- mekanomiyografi ve kinemiyografi- fonomiyografi karşılaştırmasında TOF0.25, TOF 0.50, TOF

0.75 ve TOF 0.90 parametrelerini karşılaştırmışlar ve kinemiyografi-mekanomiyografi uyumunu TOF 0.25 ve TOF 0.50 için iyi, TOF 0.75 ve TOF 0.90 için mükemmel olarak bildirmişlerdir. Benzer şekilde kinemiyografi- fonomiyografi uyumunu TOF 0.25, TOF 0.50 ve TOF 0.75 için iyi, TOF 0.90 için ise mükemmel olarak açıklamışlardır. Çalışmalarının kinemiyografi ve mekanomiyografi yöntemlerinin derlenme parametreleri yönünden iyi uyumlu olduğunu gösteren ilk çalışma olduğunu belirtip bu kadar iyi uyum görmelerinin olası bir nedeninin Motamed ve Dahaba'nın çalışmalarından farklı olarak her iki elin de kol tahtasına ölçümleri engellemeyecek biçimde tespit edilmesinin olabileceği yorumunu yapmışlardır. Biz de çalışmamızda benzer şekilde her iki eli de tespit ettik .

Çalışmamızda kinemiyografi modülünün tekli uyarılara yanıt olarak alınan gerçek zamanlı seğirme amplitüdlerini sayısal olarak ifade etmemesi nedeni ile nöromusküler bloker ilaç etki başlangıç süresi ve maksimum etki sürelerini karşılaştırmak, Hemmerling ve arkadaşlarının çalışmasında da olduğu gibi teknik olarak mümkün değildi.

Çalışmamızda klinikte en sık kullanılan ve postoperatif rezidüel kürarizasyon tespitini kolaylaştıran yöntem olan akseleromiyografi yöntemi¹²⁹ ile kinemiyografi yöntemini sadece derlenme parametreleri olan TOF 0.25, TOF 0.50, TOF 0.75 ve TOF 0.90 parametreleri ve TOF 25-75 derlenme indeksi yönünden karşılaştırdık ve her iki yönteminin uyumlu olduğunu saptadık. İstatiksel analizde Motamed'in de bildirdiği gibi Bland Altman yöntemini kullandık.

Çalışmamızda sonuçlara etkisi olmuş olabilecek birkaç faktörü ekarte edemedik. Birincisi tüm hastaların 'sağ el dominant' olması idi. Ameliyathane odasının yerleşimi gereği ve Datex M-NMT modülünün sensör kablosunun kısa olması nedeni ile hastalarımızda yöntemlerin sağ ve sol ele kurulumu ile ilgili randomizasyon gerçekleştiremedik. Dolayısı ile çalışmamız sadece sağ el dominant hastalarda, sağ ele kinemiyografi yöntemi ve sol ele akseleromiyografi yöntemi uygulanarak gerçekleştirilebildi. Bununla birlikte literatüre bakıldığında Lee ve arkadaşları adductor pollicis kasında mekanomiyografi monitörizasyon yöntemi ile iki elden alınan ölçümlerde fark olmadığını bildirmişlerdir.²⁰

Benzer şekilde başka bir çalışmada adductor pollicis kasında fonomiyografi ölçümlerinde her iki elden alınan ölçümlerde iyi korelasyon gözlenmiştir.¹³³

Aynı yöntemin her iki kolda kullanıldığı ölçümlerde anlamlı bir fark görünmemekle birlikte ideal şartlarda, çalışmamızda kinemiyografi ve akseleromiyografi yönteminin iki kola randomizasyonu daha objektif olabilirdi.

Çalışmamızın diğer çalışmalardan bir farkı da, çalışmaya dahil edilen hastalardan, veri toplamaya başlandıktan sonra çalışma dışı bırakılanların, çalışma dışı bırakılma nedenlerinin de analiz edilmesidir. Nöromusküler monitörizasyon yöntemleri karşılaştırıldığında; akseleromiyografik yöntemine ait artefakt nedeni ile çalışma dışı bırakılan olguların (n=22) kinemiyografik yöntemine ait

artefakt nedeni ile çalışma dışı bırakılan olgulardan (n=9) ileri derecede istatistiksel anlamlı olarak ($p<0,0001$) daha fazla olduğunu saptadık. Bununla birlikte sadece kinemiyografiye bağlı artefakt nedeni ile çalışma dışı bırakılan hiçbir olgu yoktu. Kinemiyografik artefakt görülen tüm olgularda akseleromiyografik artefakt ta mevcuttu. Bu sonuca göre klinik uygulamalar yönünden kinemiyografik monitörizasyonun akseleromiyografik monitörizasyona oranla kullanımının daha kolay olduğu söylenebilir. Bunun bir nedeni akseleromiyografinin kinemiyografiye göre daha nazik ve artefakta daha açık bir yöntem olması olabilir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

8 SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda akseleromiyografi ve kinemiyografi n6romusk6ler monit6rizasyon y6ntemlerinin derlenme parametreleri y6n6nden uyumlu olduğunu saptadık. Klinik uygulamada genel anesteziden derlenme sırasında akseleromiyografi y6ntemi ile olduğu gibi kinemiyografi y6nteminin de derlenmenin takibi ve postoperatif rezid6el k6rarizasyonun tanısı ve 6nlenmesinde g6venle kullanılabileceğini d6ř6n6yoruz.

9 KAYNAKLAR

1. Griffith HR, Johnson GE: The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 3:418, 1942
2. Thesleff S: Farmakologiska och kliniska forsook med L.T.I. (O,O- succinylcholine jodid) *Nord Med* 46:1045, 1951
3. Foldes FF, McNall PG, Borrego-Hinojosa JM: Succinyl-choline, a new approach to muscular relaxation in anaesthesiology. *N Engl J Med* 247:596, 1952
4. King M, Sujirattanawimol N, Danielson DR, Hall BA, Schroeder DR, Warner DO: Requirements for muscle relaxants during radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology* 93:1392, 2000
5. McNeil IA, Culpert B, Russell I: Comparison of intubating conditions following propofol and succinylcholine with propofol and remifentanil 2 micrograms kg-1 or 4 micrograms kg-1. *Br J Anaesth* 85:623, 2000
6. Esener Z. Klinik anestezi. 3.Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 151-80.
7. On being aware. *Br J Anaesth* 51:711-712,1979
8. Shovelton DS: Reflections on an intensive therapy unit. *BMJ* 1:728-737, 1979
9. Miller RD. Antagonism of neuromuscular blokage. *Anesthesiology* 1976;44:318-329.
10. Tsai CC, Chung HS, Chen PL, Yu CM, Chen MS, Hong CL: Postoperative residual curarization: clinical observation in the post- anesthesia care unit. *Chang Gung Med J* 2008; 31(4): 364-8.
11. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, et al: Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005; 102(2): 257-68.
12. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, et al: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(9): 1095-103.
13. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M: Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 2000; 84(3):394-5.
14. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS: Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005; 100(6): 1840-5.
15. Christie TH, Churchill-Davidson HC: The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea. *Lancet* 1958; 12(1): 776.
16. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98(5): 1042-8.
17. Bettelli G. Which muscle relaxants should be used in day surgery and when: *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19(6): 600-5. Review.
18. Cammu G: Postoperative residual curarisation: complication or malpractice? *Acta Anaesthesiol Belg* 2004; 55(3): 245-9. Review.
19. Viby-Mogensen j, Engbaek J, Gramstad L, et al: Good Clinical Research Practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 40:59
20. Lee GC, Jyengar S, Szenohradzky J, et al: Improving the desing of muscle relaxant studies. *Anesthesiology* 86:48, 1997.

21. Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Nielsen HK: Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32(1): 45-8.
22. Claudius C, Viby-Mogensen J: Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology* 2008; 108(6): 1117-40. Review.
23. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J: Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003 ; 98(6): 1333- 7.
24. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jørgensen B: Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology* 1985; 63(4): 440-3.
25. Guyton C. *Textbook of Medical Physiology, Seventh Edition*,1986, 178-180
26. Kaymak Ç, Başar H. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2005; 3:109–115.
27. Kayhan Z. *Sinir Kas İletimi ve Kas Gevşeticiler, Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş, İstanbul, 2004,168-181*
28. Morgan EG,Michail MS, Murray M. *Clinical Anesthesiology*.3.th ed. McGraw -Hill; 2002 p:178-198
29. Hall Z, Merlie JR, Synaptic structure and devolepment. *The neuromuscular junction. Cell* 72:99-121, 1993
30. Demirel E, Ünal N. *Kas Gevşeticiler ve Klinik Kullanımı. Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, Küçük D. Anesteziye Güncel Konular. 1. Baskı. Ankara: Nobel Matbaacılık: 2002i pp125-159*
31. Mogensen JV. Neuromuscular monitoring. In: Miller RD (ed.) *Anaesthesia* , Philadelphia, Churchill-Livingstone 2000;pp 1351-66
32. Karşlı B, Bigat Z. *Sinir-Kas Blok Çeşitleri. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 3:131-135, 2005
33. Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA, Miller RD. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD *Anesthesia*, 5th ed. Philadelphia, Churchill-Livingstone 2000;p. 412-490
34. Viby-Mogensen J: Correlation of succinylcholine duration of action with plasma cholinesterase activity in subjects with genotypically normal enzyme. *Anesthesiology* 53:517-520, 1980.
35. Katz RL, Ryan JF: The neuromuscular effects of suxamethonium in man. *Br J Anaesthn*41:381-390, 1969
36. Özcengiz D. *Kas gevşeticiler. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 3:116-130, 2005
37. Galindo AHF, Davis TB: Succinylcholine and cardiac excitability. *Anesthesiology* 23:32, 1962
38. Goat VA, Feldman SA: The dual action of suxamethonium on the isolated rabbit heart. *Anaesthesia* 27:149, 1972
39. Water DJ, Mapleson WW. Suxamethonium pains: Hypothesis and observation. *Anesthesia* 26:127-41, 1971
40. Kohlschütter B, Baur H, Roth F: Suxamethonium-induced hyperkalemia in patients with severe intra-abdominal infections. *Br J Anaesth* 48:557, 1976
41. Birch AA, Jr., Mitchell GD, Palyfor GA et al: Changes in serum potassium response to succinylcholine following trauma. *JAMA* 210:490, 1969
42. Stevenson PH, Birch AA: Succinylcholine-induced hyperkalemia in a patient with a closed head injury. *Anesthesiology* 51:89, 1979

43. Indu B, Batra YK, Puri GD, et al: Nifedipine attenuates the intraocular pressure response to intubation following succinylcholine. *Can J Anaesth* 36:269-272, 1989
44. Konchigeri HN, Lee YE, Venugopal K: Effect of pancuronium on intraocular pressure changes induced by succinylcholine. *Can Anaesth Soc J* 26: 479-481, 1979
45. Miller RD, Way WL: Inhibition of succinylcholine-induced increased intragastric pressure by nondepolarizing muscle relaxants and lidocaine. *Anesthesiology* 34: 185, 1971
46. Minton MD, Grosslight K, Stirt JA et al: Increases in intracranial pressure from succinylcholine: Prevention by prior nondepolarizing blockade. *Anesthesiology* 65:165-169, 1986
47. Stirt JA, Grosslight KR, Bedford RF, et al: "Defasciculation" with metocurine prevents succinylcholine-induced increases in intracranial pressure. *Anesthesiology* 67:50-53, 1987.
48. Leary NP, Ellis FR: Masseteric muscle spasm as a normal response to suxamethonium. *Br J Anaesth* 64:488-492, 1990
49. Meakin G, Walker RW, Dearlove OR: Myotonic and neuromuscular blocking effects of increased doses of suxamethonium in infants and children. *Br J Anaesth* 65:816-818, 1990
50. Littleford JA, Patel LR, Bose D et al: Masseter muscle spasm in children: Implications of continuing the triggering anesthetic [see comments]. *Anesth Analg* 72:151, 1991
51. Habre W, Sims C: Masseter spasm and elevated creatine kinase after intravenous induction in a child. *Anaesth Intensive Care* 24:496, 1996
52. O'Flynn RP, Shutack JG, Rosenberg H, Fletcher JE. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility in pediatric patients. An update on management and diagnosis. *Anesthesiology*. 1994 ;80(6):1228-33
53. Proost JH, Eriksson LI, Mirakhur RK, Roest G, Wierda JM: Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans. *Br J Anaesth* 85:717, 2000
54. Hemmerling TM, Donati F: Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercilii muscle: A review: *Can J Anaesth* 50:779, 2003
55. Plaud B, Proust JH, Wierda JM, Barre J, Debaene B, Meistelman C: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium at the vocal cords and the adductor pollicis in humans. *Clin Pharmacol Ther* 58:185, 1995
56. Xue FS, Tong SY, Liao X, Liu JH, An G, Luo LK: Dose response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesth Analg* 85:667, 1997
57. Taivainen T, Meretoja OA, Erkola O, Rautoma P, Juvakoski M: Rocuronium in infants, children and adults during balanced anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 6:271, 1996
58. Rapp HJ, Altenmueller CA, Waschke C: Neuromuscular recovery following rocuronium bromide single dose in infants. *Paediatr Anaesth* 14:329, 2004
59. Woolf RL, Crawford MW, Choo SM: Dose-response of rocuronium bromide in children anesthetized with propofol: A comparison with succinylcholine. *Anesth Analg* 87:1368, 1997
60. Gronert GA: Cardiac arrest after succinylcholine: Mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. *Anesthesiology* 94:523, 2001

61. Bevan DR, Fiset P, Balendran P, Law-Min JC, Ratcliffe A, Donati F: Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. *Can J Anaesth* 40:127, 1993
62. Levy JH, Davis GK, Duggan J, Szlam F: Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N₂O/O₂-sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 78:318, 1994
63. Szmuk P, Ezri T, Chelly JE, Katz J. The Onset Time of Rocuronium is Slowed by Esmolol and Accelerated by Ephedrine. *Anesth Analg* 2000;90:1217-19
64. Baurain MJ, d'Hollander AA, Melot C, et al, effect of residual concentrations of isoflurane on the reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 74:474-478, 1991
65. Ali HH, Utting JE, Gray TC: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (part II). *Br J Anaesth* 43:478-485, 1971
66. Ali HH, Kitz RJ: Evaluation of recovery from nondepolarizing neuromuscular block, using a digital neuromuscular transmission analyzer: Preliminary report. *Anesth Analg* 52:740-745
67. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, et al: The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 47:570-574, 1975
68. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 86:765-771, 1997
69. Engbaek J, Howardy-Hansen P, Ording H, et al: Precurarization with vecuronium and pancuronium in awake, healthy volunteers: The influence on neuromuscular transmission and pulmonary function. *Acta Anaesthesiol Scand* 29:117-120, 1985
70. Howardy-Hansen P, Moller J, Hansen B: Pretreatment with atracurium: The influence on neuromuscular transmission and pulmonary function. *Acta Anaesthesiol Scand* 31:642-644, 1987
71. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997;87(5):1035-1043.
72. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997;86(4): 765-771.
73. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000;92(4):977-984.
74. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE: Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007; 98(3): 302-16.
75. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology* 1993;78(4):693-699.
76. Igarashi A, Amagasa S, Horikawa H, et al: Vecuronium directly inhibits hypoxic neurotransmission of the rat carotid body. *Anaesth Analg* 94:117-122, 2002

77. Jonsson M, Wyon N, Lindahl SG, Fredholm BB, Eriksson LI. Neuromuscular blocking agents block carotid body neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol* 2004;497(2): 173–180.
78. Eikermann M, Blobner M, Groeben H, et al. Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2006;10(3)2: 937–942.
79. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, et al. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(1):9–15.
80. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008;107(1):130–137.
81. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2009; 64(Suppl 1):10-21.
82. Lunn JN, Hunter AR, Scott DB. Anesthesia-related surgical mortality. *Anaesthesia* 1983;38(11):1090–1096.
83. Trudo FJ, Gefter WB, Welch KC, Gupta KB, Maislin G, Schwab RJ. State-related changes in upper airway caliber and surrounding soft-tissue structures in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1259–1270.
84. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1095–10
85. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Ringsted C. Anaesthetic practice and postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36(8):812–818
86. Eriksson LI: The effects of residual neuromuscular blockade and volatile anesthetics on the control of ventilation. *Anesth Analg* 89:243-251, 1999
87. Alkaya F, Demiralp S. Sinir kas kavşağı monitörizasyonu ve uyarılmış yanıtlar. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 3:136-147, 2005
88. Ali HH, Utting JE, Gray C: Stimulus frequency in the detection of neuromuscular blocks in humans. *Br J Anaesth* 42:967, 1970
89. Viby-Mogensen J: Postoperative residual curarisation and evidence based anaesthesia. *Br J Anaesth* 84:301-303, 2000
90. Brull SJ, Silverman DG: Tetanus-induced changes in apparent recovery after bolus doses of atracurium or vecuronium. *Anesthesiology* 77:642, 1992
91. Saitoh Y, Masuda A, Toyooka H, et al: Effect of tetanic stimulation on subsequent train-of-four responses at various levels of vecuronium induced neuromuscular block
92. Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer-Jorgensen B, et al: Post-tetanic count (PTC). A new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anaesthesiology* 55:458 1981
93. Bonsu AK, Viby-Mogensen J, Fernando PUE, et al: Relationship of post-tetanic count and train-of-four response during intense neuromuscular blockade caused by atracurium *Br J Anaesth* 59:1089, 1987
94. Muchhal KK, Viby-Mogensen J, Fernando PUE, et al: Evaluation of intense neuromuscular blockade caused by vecuronium using post-tetanic count (PTC) *Anesthesiology* 66:846, 1987

95. Schultz P, Ibsen D, Ostergaard D, et al: Onset and duration of action of rocuronium: from tracheal intubation, through intense block to complete recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 45:612, 2001
96. El- Orbany MI, Joseph JN, Salem MR: The relationship of post-tetanic count and train-of-four responses during recovery from intense cis-atracurium induced neuromuscular blockade. *Anaesth Analg* 97:80, 2003
97. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J: Double-Burst stimulation (DBS) A new pattern of nerve stimulation to identify residual curarization. *Br J Anaesth* 62:274, 1989
98. Ueda N, Muteki T, Tsuda H, et al: Is the diagnosis of significant residual neuromuscular blockade improved by using double-burst nerve stimulation? *Eur J Anaesth* 8:213, 1991
99. Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, el-Mahdy AM. Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate, the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 1168–74.
100. Shorten GD, Merk H, Sieber T. Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Can J Anaesth* 1995; 42: 711–5.
101. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, Olsen NV, Jensen E, Engboek J. Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 1990; 73: 835–9.
102. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jorgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology* 1985; 63: 440–3.
103. Saddler JM, Bevan JC, Donati F, Bevan DR, Pinto SR. Comparison of double-burst and train-of-four stimulation to assess neuromuscular blockade in children. *Anesthesiology* 1990; 73: 401–3.
104. Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anaesth*. 2007; 54(1): 58-72
105. Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner E, et al: Measurement of acceleration: A new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand* 32:45, 1988
106. Jensen E, Viby-Mogensen J, Bang U: The Accelograph: A new neuromuscular transmission monitor. *Acta Anaesthesiol Scand* 32:49, 1988
107. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Pedersen HS, Severinsen IK, Schmidt MB. New equipment for neuromuscular transmission monitoring: a comparison of the TOF-Guard with the Myograph 2000. *J Clin Monit Comput* 1998; 14: 19–27.
108. Şahaba AA, Rehak PH, List WF. Assessment of accelerography with the TOF-GUARD: a comparison with electromyography. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 623–9
109. Viby-Mogensen J: Monitoring neuromuscular function in the Intensive Care Unit. *Intensive Care Med* 19: S74, 1993
110. Hodges UM: Vecuronium infusion requirements in pediatric patients in intensive care units: The use of accelerography. *Br J Anaesth* 76:23, 1996
111. Barry DT: Muscle sounds from evoked twitches in the hand. *Arch Phys Med Rehabil* 72:573, 1991
112. Hemmerling TM, Donati F, Beaulieu P, et al: Phonomyography of the corrugator supercilii muscle: Signal characteristics, best recording site and comparison with acceleromyography. *Br J Anaesth* 88:389, 2002

113. Hemmerling TM, Babin D, Donati F: Phonomyography as a novel method to determine neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anaesthesiology* 98:359, 2003
114. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986 Feb 8;1(8476):307-10.
115. Bland JM, Altman DG: Agreed statistics: measurement method comparison. *Anesthesiology*. 2012 Jan;116(1):182-5.
116. Smith A: Monitoring of neuromuscular blockade in general anaesthesia. *Lancet*. 376(9735):77-9. 2010 Jul
117. Viby-Mogensen J, Chraemmer-Jorgensen B, Ording H: Residual curarisation in the recovery room. *Anesthesiology* 50:539, 1979
118. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty, et al: Residual curarisation in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 84:394, 2000
119. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, et al: Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 56:312, 2001
120. Debaene B, Plaud B, Dilly M-P, et al: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anaesthesiology* 98:1042,2003
121. Murphy GS, Brull SJ: *Anesth Analg.* Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. 111(1):120-8 2010 Jul
122. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC: Postoperative residual block after intermediate acting drugs. *Anaesthesia* 2001; 56(4): 312-8.
123. Eriksson LI: Evidence-based practice and neuromuscular monitoring. It's time for routine quantitative assessment. *Anaesthesiology* 98:1037, 2003
124. Gätke MR, Viby-Mogensen J, Rosenstock C, Jensen FS, Skovgaard LT: Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand*. 46(2):207-13. 2002 Feb
125. Dahaba AA, Bornemann H, Holst B, Wilfinger G, Metzler H: Comparison of a new neuromuscular transmission monitor compressomyograph with mechanomyograph. 100(3):344-50. *Br J Anaesth*. 2008 Mar
126. Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Arm-to-arm variation when evaluating neuromuscular block: an analysis of the precision and the bias and agreement between arms when using mechanomyography or acceleromyography. *Br J Anaesth*. 105(3):310-7. 2010 Sep
127. Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization? A comparison with mechanomyography. *Anesthesiology*. 110(6):1261-70. 2009 Jun
128. Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Acceleromyography and mechanomyography for establishing potency of neuromuscular blocking agents: a randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 53(4):449-54. 2009 Apr
129. Claudius C, Viby-Mogensen J: Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology* 108(6):1117-40 2008 Jun
130. Dahaba AA, von Klobucar F, Rehak PH, List WF: *Anesth Analg*. The neuromuscular transmission module versus the relaxometer mechanomyograph for neuromuscular block monitoring. 94(3):591-6. 2002 Mar

131. Motamed C, Kirov K, Combes X, Duvaldestin P: Comparison between the Datex-Ohmeda M-NMT module and a force-displacement transducer for monitoring neuromuscular blockade. *Eur J Anaesthesiol.* 20(6):467-9. 2003 Jun
132. Trager G, Michaud G, Deschamps S, Hemmerling TM. Comparison of phonomyography, kinemyography and mechanomyography for neuromuscular monitoring. *Can J Anaesth.* 53(2):130-5. 2006 Feb
133. Michaud G, Trager G, Deschamps S, Hemmerling TM: Dominance of the hand does not change the phonomyographic measurement of neuromuscular block at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg.* 100(3):718-21. 2005 Mar

