

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA NÖROMÜSKÜLER BLOĞUN GERİ ÇEVİRİLMESİNDE
NEOSTİGMİN İLE SUGAMMADEKSİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. FERAY GÜMÜŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖMER KURTİPEK

ANKARA
MART 2012

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA NÖROMÜSKÜLER BLOĞUN GERİ ÇEVİRİLMESİNDE
NEOSTİGMİN İLE SUGAMMADEKSİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. FERAY GÜMÜŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖMER KURTİPEK

ANKARA
MART 2012

KISALTMALAR

Ach : Asetilkolin

Sch : Süksinilkolin

ASA : American Society of Anesthesiologists

(Amerikan Anestezistler Derneği)

dk : Dakika

sn : Saniye

IV : İntravenöz

TOF : Dörtlü uyarı (Train of Four)

DBS : Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimülasyon)

PTC : Post-Tetanik Sayım (Post-Tetanik Count)

Hz : Hertz

EtCO₂ : Ent-tidal Karbondioksit

KAH : Kalp Atım Hızı

SAB : Sistolik Arteriyel Basınç

DAB : Diyastolik Arteriyel Basınç

OAB : Ortalama Arteriyel Basınç

SpO₂ : Periferik Oksijen Satürasyonu

EtSevo : Ent-tidal Sevofluran

Ark. : Arkadaşları

PACU : Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Kabul ve Onay.....	i
Kısaltmalar.....	ii
İçindekiler	iii
Tablolar,ŞekillerListesi.....	v
1.GİRİŞ.....	1
2.GENELBİLGİLER.....	3
2.1. Nöromusküler Kavşak ve Nöromusküler İletinin Monitorizasyonu.....	3
2.1.1. Nöromusküler İletinin Fizyolojisi.....	3
2.1.2. Nöromusküler Blokaj Tipleri.....	6
2.1.2.1. Depolarizan Nöromusküler Blok.....	6
2.1.2.1.1. Depolarizan Nöromusküler Bloğun Yan Etkileri.....	7
2.1.2.2. Nondepolarizan Nöromusküler Blok.....	8
2.1.2.2.1. Nondepolarizan Kas Gevşeticilerin Etki Sürelerini Değiştirebilen Faktörler.....	9
2.1.3. Postoperatif Rezidüel Nöromusküler Blok.....	11
2.2. Nöromusküler İletinin Monitörizasyonu.....	11
2.2.1. Periferik Sinir Stimulasyonunun İlkeleri.....	12
2.2.2. Sinir Stimülasyonu Modelleri.....	13
2.2.2.1. Single-Twitch Stimulasyon (Tek Uyarı).....	13
2.2.2.2. Train-of-Four Stimulasyon (Dörtlü Uyarı).....	14
2.2.2.3. Tetanik Stimulasyon.....	15

2.2.2.4. Post-Tetanik Count Stimulasyon (PTC).....	17
2.2.2.5. Double Burst Stimulasyon (DBS).....	18
2.2.3. Sinir Stimulatörü.....	19
2.2.3.1. Stimulatör Elektrotları.....	20
2.2.3.2. Sinir Stimulasyon Alanları ve Değişik Kas Yanıtları.....	20
2.2.3.3. Uyarılmış Yanıt Kayıtlarının Değerlendirilmesi.....	21
2.3. Rokuronyum Bromür (Org9426, Esmeron).....	23
2.4. Nöromusküler Bloğun Antagonize Edilmesi.....	25
2.4.1. Neostigmin.....	26
2.5. Atropin.....	27
2.6. Sugammadeks Sodyum (Org25969).....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR.....	59
8 . ÖZET.....	70
9. SUMMARY.....	72
10. EKLER.....	74
10.1. Etik Kurul Kararı.....	74
11. ÖZGEÇMİŞ.....	75

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Olguların gruplara göre demografik özellikleri,	
operasyon ve anestezi süreleri ile ilgili parametreler	36
Tablo 2. Olguların gruplara göre zamana bağlı TOF	
değerleri ve TOF’underlenme süreleri.....	37
Tablo 3. Olguların gruplara göre ekstübasyon, revers sonrası	
TOF 100 oluncaya kadar geçen süre ve rokuronyum	
dozu ile ilgili değerler.....	38
Tablo 4. Olguların gruplara göre zamana bağlı kalp atım	
hızı (vuru.dk⁻¹) değerleri	39
Tablo 5. Olguların gruplara göre zamana bağlı sistolik arter	
basıncı (mmHg) değerleri.....	40
Tablo 6. Olguların gruplara göre zamana bağlı diyastolik arter	
basıncı (mmHg) değerleri.....	41
Tablo 7. Olguların gruplara göre zamana bağlı ortalama arter	
basıncı (mmHg) değerleri.....	43
Tablo 8. Olguların gruplara göre zamana bağlı periferik	
oksijen saturasyon (SpO₂) değerleri.....	44
Tablo 9. Olguların gruplara göre zamana bağlı EtCO₂ değerleri	45
Tablo 10. Olguların gruplara göre zamana bağlı EtSevo değerleri.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sinir-Kas Kavşağı.....	3
Şekil 2. Asetilkolin Reseptörü.....	5
Şekil 3. Tekli uyarı modunda elektriksel uyarım ile depolarizan ve nondepolarizan nöromüsküler blokta alınan kas yanıtlarının paterni.....	14
Şekil 4. TOF uyarımı ile nondepolarizan ve depolarizan nöromüsküler bloker enjeksiyonundan önceki ve sonraki yanıtlarının karşılaştırılması	15
Şekil 5. 5 sn süreli 50 Hz' lik tetanik sinir stimülasyonu ve alınan kas yanıtlarının paterni	17
Şekil 6. Postetanik sayım uyarımı.....	18
Şekil 7. TOF ve çift patlamalı uyarmalı nöromüsküler bloğun farklı dönemlerinden alınan yanıtlar.....	19
Şekil 8. Endotrakeal entübasyon dozunda nondepolarizan nöromüsküler bloker enjeksiyonundan sonra TOF yanıtları.....	21
Şekil 9. Rokuronyumun kimyasal yapısı.....	24
Şekil 10. Neostigmin.....	27
Şekil 11. Sugammadex	28
Şekil 12. Nöromüsküler monitörizasyon ve TOF Watch cihazı.....	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöromüsküler bloker ilaçlar; trakeal entübasyonu kolaylaştırmak, mekanik ventilasyonu sürdürmek ve cerrahi operasyon koşullarını elverişli hale getirmek için anestezi sırasında sıklıkla kullanılan ajanlardır. Revers ajanlar nöromüsküler bloğun döndürülmesinde kullanılmakta ve postoperatif rezidüel kürarizasyona engel olmaktadır.¹

Nöromüsküler blokerler; depolarizanlar ve nondepolarizanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. Bu ayrım etki mekanizması, periferik sinir uyarılarına cevap ve bloğun geri çevrilmesindeki farklılıklar ile ilişkilidir.² Hedeflenen nöromüsküler blokaj yoğunluğu cerrahi işlemin özelliklerine göre belirlenir.³ Operasyon sırasında nöromüsküler blokajı sürdürmek için tekrarlayan kas gevşetici uygulamaları planlanıyorsa nöromüsküler blok derinliği monitorize edilmelidir.³

Nöromüsküler bloker kullanımına bağlı postoperatif rezidüel kürarizasyon modern anestezinin bir problemidir.⁴ Özellikle nöromüsküler blok monitorizasyonu yapılamadığında neostigmin güvenli dekürarizasyona izin vermemekle birlikte en güvenilir ajan değildir.⁴ Revers için rutin olarak kullanılan ajan neostigmin, derin nöromüsküler bloğu antagonize edememekte ve etkinliğinin başlaması yavaş olmaktadır.⁴

Sugammadex, rokuronyum bromid'i çevrelemek için tasarlanmış, hızlı etkili bir siklodekstrindir.⁵ Rokuronyuma bağlı nöromüsküler blok sırasında sugammadex verilmesi, plazmadan serbest rokuronyum moleküllerinin hızlı bir

şekilde ayrılmasına yol açar. Kalan rokuronyum moleküllerinin nöromüsküler kavşaktan plazmaya hareket etmeleriyle konsantrasyon gradiyenti oluşur. Nöromüsküler kavşaktan plazmaya doğru rokuronyum moleküllerinin diffüzyonu ile nöromüsküler blok hızlı bir şekilde sonlanır.⁶ Sugammadeks erişkinlerde nöromüsküler bloğun reversinde (geri çevrilmesinde) hızlı etkili ve güvenli yeni bir ajandır. Bebeklerde ve çocuklarda sugammadeksin kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma vardır.⁷

Nöromüsküler blokerlerin farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri yaşa göre farklılık gösterir. Bebeklerde rokuronyumun etki süresi uzun ve potensi yüksektir. Erişkinlerle karşılaştırıldığında ise rokuronyumun potensi çocuklarda daha azdır.⁴

Yapılan çalışmalarda, sugammadeksin nöromüsküler bloğun reversinde rutin kullanılan neostigmine göre daha hızlı ve etkin olduğu gösterilmiştir.⁶⁻⁹ Ancak çocuk yaş grubunda sugammadeks ile neostigminin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Yapılan bu çalışmada 2-12 yaş grubu çocuklarda rokuronyum ile sağlanan nöromüsküler bloğun geri çevrilmesinde neostigmin veya sugammadeks uygulayarak nöromüsküler monitorizasyon altında etkinliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

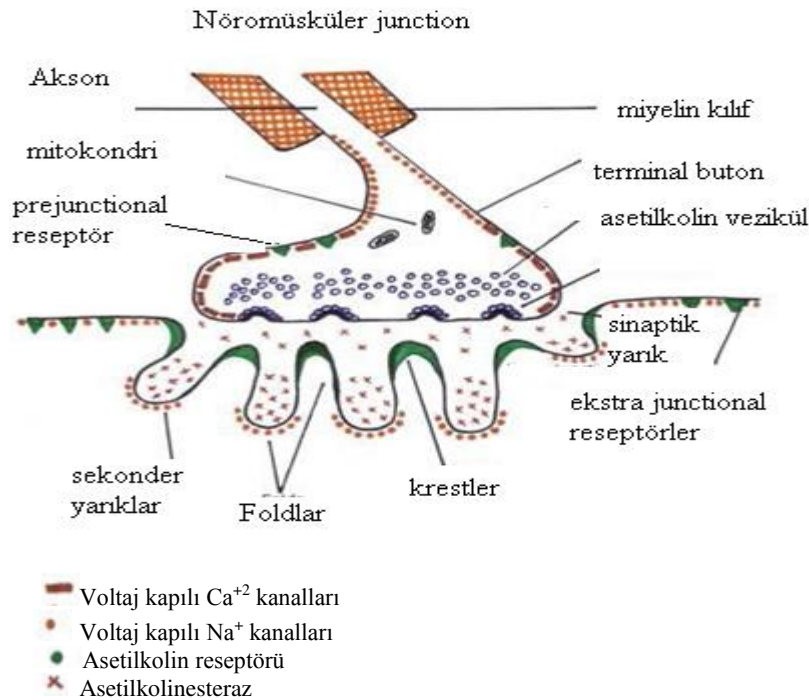
2.1. Nöromusküler Kavşak ve Nöromusküler İletinin

Monitorizasyonu

2.1. 1.Nöromusküler İletinin Fizyolojisi

Bir motor nöron, her biri bir kas lifini innerve eden birçok sinir lifine bölünür. Bir motor nöron ve innerve ettiği kas lifleri kombinasyonuna motor ünite denir. İskelet kasını kontrol eden motor nöronlar; gövdeleri spinal kordun ventral boynuzunda, aksonları periferdeki kas hücrelerine ulaşmak için bir metreye kadar uzanır.¹⁰

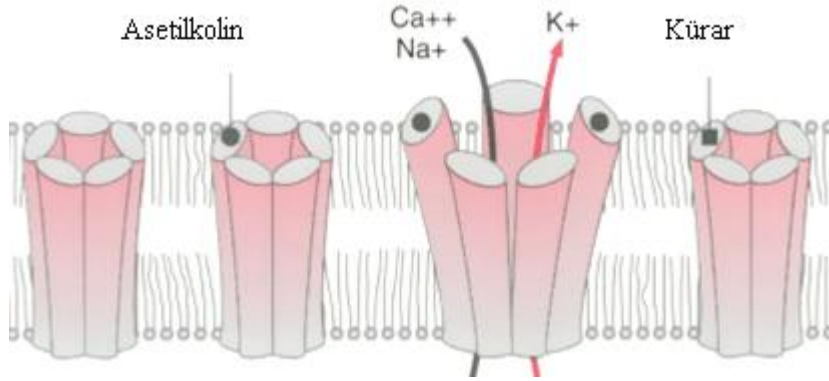
Kas ve sinir elemanının oluşturduğu, uyarıların iletilmesi ile ilgili bölgeye sinir kas kavşağı (sinaps) denir. Kavşak pre ve post sinaptik olarak iki membrandan ve aralarındaki sinaptik aralıktan oluşur.^{2,11,12}



ŞEKİL1.Sinir-Kas kavşağı

Kavşak öncesi alan; sinir sonunu örten asetilkolinin sentez, depo ve salınımından sorumlu nörelemmadır. Bu membranda, kalınlaşmış transvers bantlardan oluşan aktif zonlar bulunur. Burada asetilkolin vezikülleri yoğunlaşmıştır. Akson terminali ile kas lifi membranı birleşim yerinde, membran invaginasyon yapmıştır. Buna sinaptik oluk denir. Akson terminali ile lif membranı arasındaki boşluğa sinaptik yarık denir. Bu alan 20-30 nm genişliğindedir ve ekstrasellüler sıvıya diffüze olan, bazal lamina denilen, ince süngerimsi retiküler lif tabakası ile kaplıdır ve bu kavşak aralığında kolinesteraz enzimi bulunur.¹²

Kas liflerinin %2'si dışında, her lifte sadece bir kavşak vardır. Aksiyon potansiyeli kas lifinin iki ucuna yayılır. Bir sinirin aksiyon potansiyeli o sinir ucunu depolarize ettiğinde, kalsiyum iyonları sitoplazmaya geçerek depo veziküllerin terminal membrana yapışmasına ve içlerindeki asetilkolinin (Ach) salgılanmasına yol açarlar. Asetilkolin molekülleri motor son plak üzerinde bulunan nikotinik kolinergik reseptörlere bağlanmak üzere sinaptik yarıktan diffüze olur.¹² Asetilkolin reseptörlerinin yapısı değişik organlarda ve gelişimin değişik evrelerinde farklılık gösterir. Sinir kas kavşağındaki her Ach reseptörü iki α alt birimi ve birer tane β , δ ve ϵ alt birimi olmak üzere beş protein alt biriminden oluşmaktadır. Sadece birbirinin aynı olan α alt birimleri Ach moleküllerini bağlayabilir. Eğer her iki bağlanma yerini Ach molekülleri işgal ederse reseptörün iç kısmındaki iyon kanalının kısa süre (1 msn) açılmasına neden olur.¹²



ŞEKİL2. Asetilkolin Reseptörü

Kasyonlar açık Ach reseptör kanalından geçerek (Na^+ ve Ca^{+2} içeri; K^+ dışarı) bir son plak potansiyeli oluşturur. Yeteri kadar reseptör Ach tarafından işgal edildiği zaman, son plak potansiyeli kavşak çevresindeki membranı depolarize edebilecek kadar güçlü olur. Kas membranının bu bölgesindeki sodyum kanalları, kendilerine karşı bir eşik voltaj gelişmesi halinde açılır. Oluşan aksiyon potansiyeli kas membranı ve T tübül sistemi boyunca yayılır, sodyum kanallarını açar ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salgılatır. Hücre içi kalsiyum, kontraktil proteinler olan aktin ve myozinin etkileşmesini sağlar ve bunun sonucunda da kas kontraksiyonu oluşur.²

Asetilkolin motor sinir içinde, iletken doku ve kavşaklarda yüksek yoğunlukta bulunan kolin-o-asetil transferaz enzimi tarafından asetil ko-enzim A aracılığı ile kolinin asetilasyonu sonucu meydana gelir.¹¹ Asetilkolin, substrata özgü bir enzim olan asetilkolinesteraz tarafından hızla asetat ve koline hidrolize edilir. Bu enzim (spesifik kolinesteraz ya da gerçek kolinesteraz olarak da adlandırılır) motor son plak membranı içinde, Ach reseptörlerinin hemen yanında gömülüdür. Aksiyon potansiyeli üretimi kesildiğinde, kas membranındaki sodyum

kanalları kapanır. Sarkoplazmik retikulumda yeniden kalsiyum birikir ve kas hücresi gevşer.²

2.1.2. Nöromüsküler Blokaj Tipleri

2.1.2.1. Depolarizan Nöromüsküler Blok

Depolarizan kas gevşeticiler Ach taklit ederek etki eder. Asetilkolin gibi iki α alt birime bağlandıklarında iyon kanalı açılır. Asetilkolin reseptörde kısa süreli bir etki oluşturur (1 msn). Oysa depolarizan bloker reseptöre uzun süre bağlı kalarak, persistan depolarizasyon ve blokaja neden olur. Günümüzde kullanılan tek depolarizan bloker süksinilkolindir (Sch).¹³ Süksinilkolin asetat metil grupları yoluyla arkadan bağlanmış iki asetilkolin molekülünden meydana gelir.³ Süksinilkolin, Ach gibi aralıktaki bulunan asetilkolinesteraz ile hidrolize edilemez. Plazmada bulunan kolinesteraz ile hidroliz olur. Plazma kolinesterazı ya da butiril-kolinesteraz olarak da adlandırılan psödokolinesteraz karaciğerde sentezlenir. Enzimin yeterli düzeyde bulunmaması depolarizan ilaçların etkisinin uzamasına neden olur.¹³

Süksinilkolin hızlı etki başlangıcı ve spontan olarak nöromüsküler blokajın geriye dönüşü ile ideal bir ajandır.^{14,15,16} Erişkinlerde entübasyon için önerilen dozu 1-1.5 mg.kg⁻¹ intravenözdür (IV).¹³

Süksinilkolin uygulandığında postsinaptik nikotinik reseptörlerin yapısındaki farklılıklar ve nöromüsküler kavşağın fonksiyonel yan etkileri pediatrik

hastalarda, yetişkinlere göre daha sık görülmektedir.¹⁴ Bu nedenle rokuronyumun 1-1.2 mg.kg⁻¹ dozları Sch alternatifidir.^{17,18}

2.1.2.1.1.Depolarizan Nöromüsküler Bloğun Yan Etkileri

Kardiyovasküler Yan Etkiler: Süksinilkolin tüm kolinerjik reseptörleri stimüle eder. Parasempatik ve sempatik ganglionlardaki nikotinik reseptörlerin ve kalpte sinoatriyal noddaki muskarinik reseptörlerin stimülasyonu ile kan basıncı ve kalp hızı düşebilir ya da yüksek dozda verildiğinde yükselebilir.⁹

Hiperkalemi: Süksinilkolin kullanımı serum K⁺ düzeyini yaklaşık 0.5 mEq/L artırır. Potasyum düzeyindeki artışın nedeni kas gevşetici ajanın Ach kanallarını uyararak Na⁺'un hücre içine geçmesi, K⁺'un ise hücre dışına çıkmasıdır. Yanıklar, travma, ciddi intraabdominal enfeksiyon, spinal kord yaralanmaları, ensefalit, inme, Guillain Barre Sendromu, ciddi Parkinson Hastalığı, tetanoz, uzamış immobilizasyon, serebral anevrizma rüptürü, polinöropati, kapalı kafa travmaları ve renal yetmezlik durumlarında Sch verilmesini takiben hayatı tehdit eden K⁺yükselmesi görülebilir.¹⁹

İntraoküler Basınç Artışı: Süksinilkolin genellikle göz içi basınç (GİB) artışına neden olur. GİB artışından miyofibrillerin tonik kasılmaları veya koroidal kan damarlarının geçici dilatasyonu sorumlu tutulmakla birlikte mekanizma tam olarak bilinmemektedir.¹⁹

İntrakraniyal Basınç Artışı: Süksinilkolin EEG'de aktivasyon artışına, serebral kan akımında hafif bir artışa ve bazı hastalarda intrakraniyal basınç (İKB) artışına neden olabilir.¹⁹

İntragastrik Basınç Artışı: Abdominal duvardaki kas fasikülasyonları intragastrik basıncı artırır ve alt özefagus sfinkter tonusu da bu artışla denge içindedir. Bu nedenle gastrik reflü ve pulmoner aspirasyon riskini arttırmaz.¹³

Malign Hipertermi (MH): Herediter miyopatik bir bozukluktur. İskelet kaslarında Ca^{+2} regülasyonunda defekt söz konusudur. Süksinilkolin MH 'yi tetikleyen bir depolarizan kas gevşeticidir. İn vivo çalışmalar Sch'nin MH'li kaslarda intrasellüler Ca^{+2} salınımını abartılı biçimde arttırdığını göstermektedir. Masseter kasında tip I kas fibrilleri fazla bulunmaktadır. Çalışmalarda tip I hücrelerin daha duyarlı olduğu gösterilmekte ve MH'li hastalarda masseter spazmının oluşumunu açıklamaktadır. Belirtiler, açıklanamayan taşikardi, $EtCO_2$ artışı, SpO_2 azalması, vücut ısısında progresif artıştır. En erken belirti ise Sch verilmesinden sonra gelişen masseter spazmıdır.³

Kas Ağrısı: Süksinilkolin uygulamasından sonra kas ağrısının görülme sıklığı %0.2 ile %89 oranında değişmektedir. Bu ağrı paralizi başlamadan önce gelişen senkronize olmayan kasılmalar sonucundaki hasara bağlıdır.²⁰

2.1.2.2. Nondepolarizan Nöromüsküler Blok

Nondepolarizan ilaçlar impulsun sinirden kasa iletimini, plaktaki kolinerjik reseptörlere bağlanarak engeller. Bu ilaçlar bağlandıkları reseptörlerle herhangi bir kimyasal etkileşime girmeksizin doğrudan, Ach reseptöre ulaşmasını engelleyerek işlevini gerçekleştirir.^{3,13} Blokajın ortadan kalkması kavşaktaki bloker miktarının azalarak, Ach miktarının artışı ile mümkün olur. Bloğun

kalkmasında Ach'ı hızla parçalayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaçlar kullanarak, kavşaktaki Ach konsantrasyonu artırılır.^{2,13}

Nondepolarizan kas gevşeticiler herhangi bir elektiriksel aktiviteye neden olmadıklarından, kas lifine doğrudan yapılan uyarılara yanıt alınabilir. Non depolarizan ilaçlar motor sinir ucunda bulunan presinaptik reseptörleri de bloke ederek Ach salınmasını azaltarak uyarının iletilmesine engel olmaktadır.^{3,13}

Nondepolarizan ilaçlar tüm otonomik kolinerjik reseptörleri bloke ederler. Nöromusküler blokerlerin kas gevşetici dozu (ED 95) ile vagal ve sempatik blokaj oluşturan dozları (ED 50) karşılaştırıldığında ortaya çıkan orana otonom güvenlik sınırı denmektedir. Nondepolarizan kas gevşeticilerin otonom etkilerinin çok düşük olasılıkla ortaya çıktığı yani güvenlik sınırının oldukça yüksek olduğu görülür.¹³

Nondepolarizan kas gevşeticiler kimyasal yapılarına, etki başlangıcı ve sürelerine göre sınıflandırılırlar. Kimyasal yapılarına göre steroidal ve benzilizokinolinyum olmak üzere ikiye ayrılır. Her kimyasal grup kendi içinde kısa, orta, uzun etkili olmak üzere üçe ayrılır.³

2.1.2.2.1.Nondepolarizan Kas Gevşeticilerin Etki Sürelerini Değiştirebilen Faktörler

Vücut Isısı: Hipotermi, nondepolarizan kas gevşeticilerin metabolizmasını azaltarak ya da eliminasyonunu geciktirerek etki sürelerini uzatır.^{13,19}

Yaş: Yenidoğanlar nöromusküler kavşağın immatur oluşu nedeniyle nondepolarizan kas gevşeticilere daha duyarlıdır. Ekstrasellüler boşluğun daha

fazla olması geniş bir dağılım sağladığı için dozun azaltılması duyarlılığı azaltmaz.^{13,19}

Asit-Baz Dengesi: Respiratuar asidoz, çoğu nondepolarizan kas gevşetici ilacın yaptığı bloğu arttırır. Henüz kanıtlanmamış olmasına rağmen metabolik asidoz neostigmini antagonize ederek hastanın nöromusküler fonksiyonlarının tam olarak geri dönüşümünü engeller.^{13,19}

Elektrolit Bozuklukları: Hipopotasemi, hipokalsemi ve hipermagnezemi nondepolarizan bloğu uzatır. Hipermagnezemi ($MgSO_4$ ile tedavi edilen preeklampsili gebelerde görülebilir.) nondepolarizan bloğu motor son plakta Ca^{+2} ile yarışarak potansiyelize eder.^{13,19}

İlaç etkileşimleri: Birçok ilaç nondepolarizan bloğu arttırır. Antibiyotikler (aminoglikozidler, tetrasiklin, linkomisin), antiaritmikler (kinidin, lidokain, Ca kanal blokerleri), antihipertansifler (trimetefan, nitrogliserin), malign hipertermi tedavisinde kullanılan dantrolen, inhalasyon ajanları (Sevofluran, desfluran, izofluran, enfluran, halotan, N_2O), ketamin, lokal anestezikler, magnezyum ve lityum bloğu uzatır. Antikonvülzanlar (fenitoin, karbamezapin), kolinesteraz inhibitörler (neostigmin, pridostigmin, edrofonyum) bloğu kısaltır.²¹

Eşlik eden hastalıklar: Sirotik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği, suda eriyen ilaçların dağılımında artış ve verilen doza karşın düşük plazma konsantrasyonlarına neden olur. İlaçların atılımının karaciğer ve böbreklere bağımlı olması, klirensin uzamasını açıklamaktadır. Bu hastalıklarda seçilen ilacın başlangıç dozunun yüksek, idame dozunun ise düşük olması zorunlu olmaktadır.^{13,19}

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

2.1.3. Postoperatif Rezidüel Nöromusküler Blok

İntraoperatif nondepolarizan kas gevşetici uygulandıktan sonra, postoperatif kas güçsüzlüğü semptomlarının var olması şeklinde tanımlanır.²² Klinik uygulamalarda nöromusküler kas gevşeticiden derlenme yeterliliği klinik bulgularla değerlendirilmektedir. Gözleri geniş açabilmek, dili sürekli ağız dışında tutabilmek, elle kavramayı devam ettirebilmek, başı en az 5 sn. süre ile yukarıda tutabilmek gibi klinik bulgular nondepolarizan kas gevşeticinin kalktığını ve nöromusküler iletimin yerine geldiğini göstermekle beraber objektif ve kantitatif değerlendirme ancak nöromusküler monitorizasyonla mümkündür.^{3,23}

Postoperatif nöromusküler monitorizasyonu ile elde edilen veriler orta etkili kas gevşeticilere bağlı postoperatif rezidüel nöromusküler bloğun yüksek olduğunu göstermiştir.^{22,24} Naguib ve ark.²⁴ postoperatif rezidüel nöromusküler blok insidansını %41 olarak bulmuşlardır.

2.2. Nöromusküler İletinin Monitörizasyonu

Geleneksel olarak, anestezi sırası ve sonrasında nöromusküler blok derecesi sadece klinik kriterlerle değerlendirilir. Nöromusküler fonksiyon derlenmesinin rutin klinik olarak anlamlı rezidüel kürarizasyonu ekarte etmediği,

birçok çalışmada ortaya konulmuştur.²⁵⁻²⁸ Anestezi sırası ve sonrasındaki nöromüsküler blok derecesinin objektif monitorizasyonu ile rezidüel kürarizasyon sorunlarına daha fazla dikkat harcanması gerektiği yönündeki anlayış giderek yaygınlaşmaktadır.^{29,30}

Anestezi sırasında ve anesteziden derlenme sırasında klinisyen kas gücünü direkt olarak değerlendirmek ve nöromüsküler fonksiyonu indirekt olarak tahmin etmek için (kas tonusu, akciğer kompliyansının indirekt ölçümü amacıyla anestezi balonundan alınan his, tidal volüm ve inspiratuar kuvvet) klinik testler kullanır. Bu testler nöromüsküler blokajın derecesinden başka birçok faktörden etkilenir. Bu yüzden nöromüsküler fonksiyonun durumu hakkında doğru bilgiye ulaşmak hedeflendiğinde sinir stimülasyonuna kas yanıtları araştırılmalıdır.³¹

Nöromüsküler fonksiyon bir periferik motor sinirin supramaksimal uyarısına kas yanıtı değerlendirilerek monitörize edilir. Elektriksel ve manyetik iki uyarı tipi kullanılabilir. Elektriksel sinir stimülasyonu klinik pratikte en sık kullanılan yöntemdir. Manyetik sinir stimülasyonu daha az ağırlı, vücut ile fiziksel temas gerektirmez, gerekli ekipman hantal ve ağırdır, dörtlü uyarı için kullanılamaz ve bu yöntemle supramaksimal uyarı sağlamak zordur. Bu nedenle klinik anestezide çok seyrek kullanılır.^{32,33}

2.2.1. Periferik Sinir Stimülasyonunun İlkeleri

Tek bir kas lifinin bir uyarıya reaksiyonu ya hep ya hiç modelini takip eder. Eğer bir sinir yeterli yoğunlukta uyarılırsa, sinirden uyarı alan tüm lifler tepki verecektir ve maksimal cevap tetiklenmiş olacaktır. Bir nöromüsküler bloker

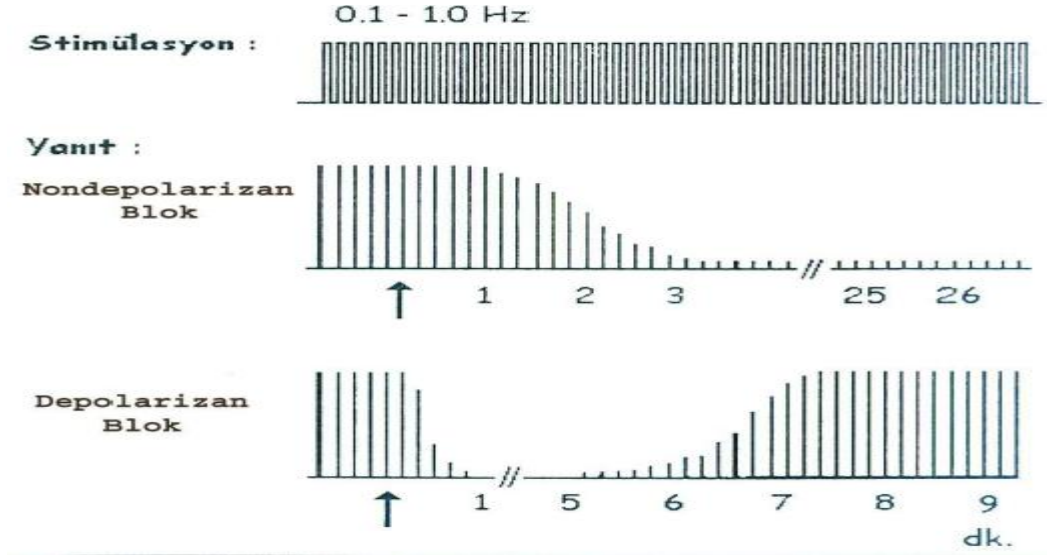
ilacın uygulanmasından sonra kas yanıtı bloke olan lif sayısına paralel olarak azalır. Sabit uyarı sırasında yanıtta azalma nöromüsküler blokaj derecesini yansıtır. Monitorizasyon süresi boyunca uyarının maksimal olması gereklidir; bu yüzden uygulanan elektriksel uyarı genellikle maksimal yanıt için gerekenden en az % 20-25 daha fazladır. Bu uyarıya supramaksimal uyarı denir.^{34,35}

2.2.2. Sinir Stimülasyonu Modelleri

Nöromüsküler fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan elektriksel sinir stimülasyonu modelleri; tek uyarı, dörtlü uyarı (TOF), tetanik uyarı, posttetanik sayım (PTC) ve double-burst stimülasyonudur (DBS).³⁶

2.2.2. 1.Single-Twitch Stimulasyon (Tek Uyarı)

Periferik bir motor sinire tek bir supramaksimal elektriksel uyarı 1,0 Hz (her saniyede bir) ile 0,1 Hz (her 10 saniyede bir) arasında değişen frekanslarda uygulanmaktadır. Tek uyarıya yanıt özgün uyarının uygulandığı frekansa dayanır. Uygulama hızı 0,15 Hz den daha fazla olursa, uyarılmış yanıt tedricen azalır ve daha düşük bir seviyede yerleşir. Bundan dolayı genellikle 0,1 Hz lik bir frekans kullanılır.³⁷

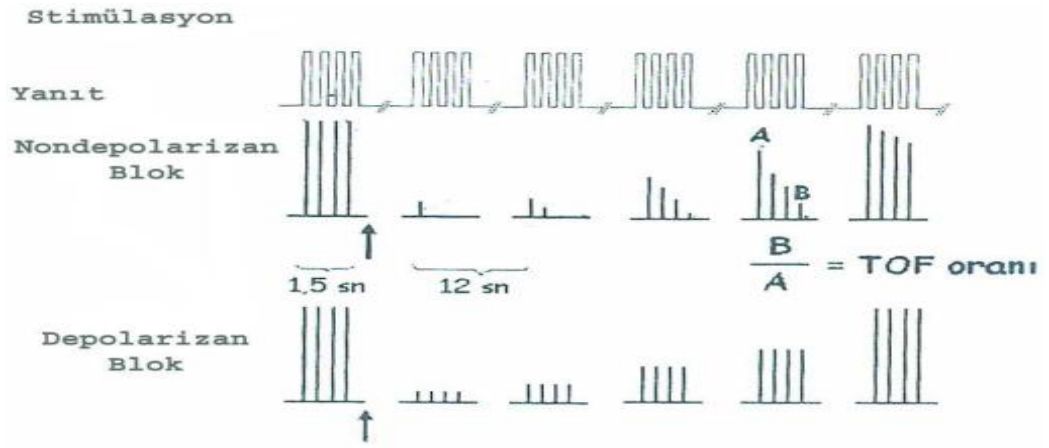


ŞEKİL3. Tekli uyarı modunda elektriksel uyarım ile depolarizan ve nondepolarizan nöromüsküler blokta alınan kas yanıtlarının paterni

2.2.2.2. Train-Of-Four Stimülasyon (Dörtlü Uyarı)

Ali ve ark.^{38,39} tarafından 1970'lerin başlarında lanse edilen train of four (TOF) sinir stimülasyonunda her 0,5 saniyede 4 supramaksimal uyarı verilmektedir (2 Hz). Her uyarı kasın kasılmasına neden olur ve yanıtta sönme değerlendirmenin temelini oluşturur. Yani dördüncü yanıtın yüksekliğinin birinci yanıtın yüksekliğine bölünmesi TOF oranını sağlar. Kontrol yanıtta (kas gevşetici uygulanmasından önce alınan yanıt) dört yanıt da ideal olarak aynıdır: TOF oranı 1 dir. Parsiyel bir nondepolarizan blok sırasında oran azalır ve blokaj derecesiyle ters orantılıdır. Parsiyel bir depolarizan blok sırasında TOF yanıtında sönme görülmez; ideal olarak TOF oranı yaklaşık 1 dir. Süksinilkolin enjeksiyonu sonrası TOF yanıtında sönme görülmesi bir faz II blok gelişimini gösterir.

TOF stimülasyonunun avantajları en fazla nondepolarizan blokaj sırasındadır. Her ne kadar preoperatif değerler bilinmese de bloğun derecesi TOF yanıtından direkt olarak okunabilir.³¹ T4 yanıtı tamamen yok olduğunda reseptörlerin yaklaşık %80, T3-T2 kaybolduğunda reseptörlerin %85 ve %85-90, T1 kaybolduğunda reseptörlerin %90-95 engellenir.^{31,40}



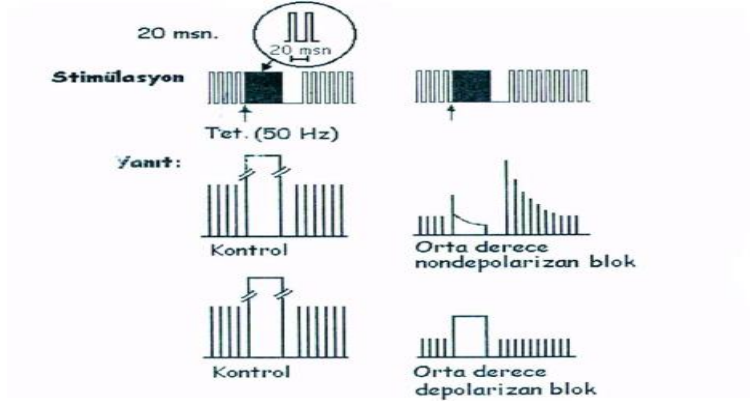
ŞEKİL4. TOF uyarımı ile nondepolarizan ve depolarizan nöromüsküler bloker enjeksiyonundan önceki ve sonraki yanıtlarının karşılaştırılması

2.2.2.3. Tetanik Stimulasyon

Tetanik stimülasyon, yüksek frekanslı nörostimülasyon sonrası tekrarlayan aksiyon potansiyelleri ve kas kasılmasından oluşur. Klinik pratikte en sık kullanılan model 5 saniye boyunca verilen 50 Hz lik uyarıdır. Normal nöromüsküler iletim ve saf bir depolarizan blok sırasında 5 saniye için verilen 50 Hz'lik tetanik uyarıya kas yanıtı aynı seviyede devam eder. Nondepolarizan bir blok ve Sch enjeksiyonu sonrası bir faz II blokta yanıt aynı seviyede devam etmez (sönme oluşur). Tetanik uyarıya yanıtındaki sönme, normalde bir presinaptik

olay olarak kabul edilir. Geleneksel açıklama, tetanik uyarının başlangıcında, sinir ucundaki mevcut depolardan yüksek miktarda Ach salındığı şeklindedir. Bu depolar tükendikçe, Ach salınım hızı, mobilizasyonu ile Ach sentezi arasında denge sağlanana kadar azalır. Bu dengeye rağmen, sinirin örneğin 50 Hz 'lik bir tetanik uyarısına kas yanıtı devam eder, çünkü asetilkolin salınımı bir yanıt oluşturmak için gereken miktardan çok daha fazladır. Postsinaptik membranın serbest kolinerjik reseptör sayısı bir nondepolarizan nöromüsküler bloker ajan nedeniyle azalınca, tetanik uyarı sırasında Ach salınımında azalma sönme oluşturur. Sönme derecesi öncelikle nöromüsküler blokaj derecesine bağlıdır. Sönme, uyarı frekansı uzunluğu ve tetanik uyarının hangi sıklıkta sağlandığına bağlıdır.³¹

Parsiyel nondepolarizan blokaj sırasında tetanik sinir stimülasyonunu seyirme geriliminde bir post-tetanik artış takip eder [post-tetanik fasilitasyon; (PTF)]. Bu olay, tetanik uyarının neden olduğu asetilkolin mobilizasyonu ve sentezindeki artış uyarının sonlanmasından sonra bir süre daha devam ettiği için oluşur. Post-tetanik fasilitasyon derecesi ve süresi nöromüsküler blokajın derecesine bağlıdır; PTF genellikle tetanik uyarının 60 saniyesi içinde kaybolur.³¹



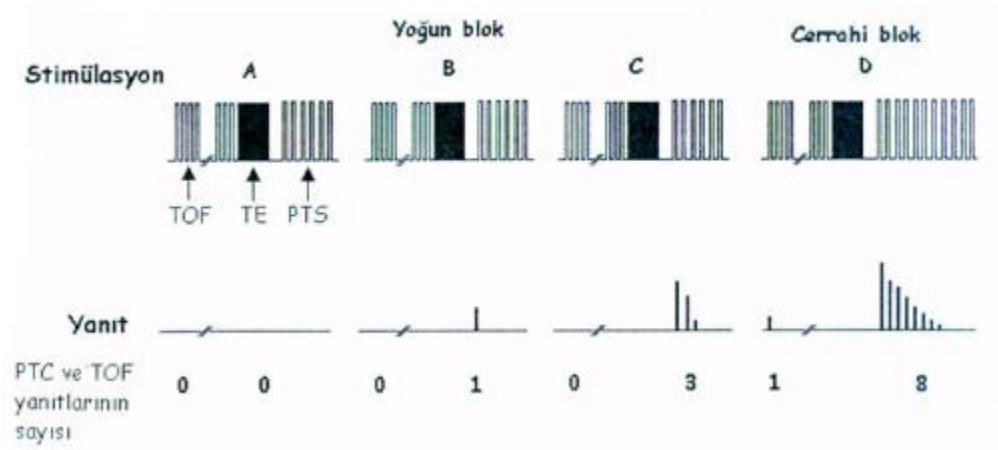
ŞEKİL5. 5 sn süreli 50 HZ'lik tetanik sinir stimülasyonu ve alınan kas yanıtlarının paterni.

2.2.2.4. Post-Tetanik Count Stimulasyon (PTC)

Yumuşak bir trakeal entübasyonu garanti edecek yeterlilikte bir nondepolarizan nöromusküler bloker ilaç enjeksiyonu periferik kasların yoğun nöromusküler blokajına neden olur. Bu şartlarda TOF veya tek uyarıya bir yanıt oluşmadığı için blokaj derecesini saptamak için bu stimülasyon modelleri kullanılamaz. Tetanik uyarı verip (5 saniye süre ile 50 Hz), bu tetanik uyarının bitiminden 3 saniye sonra verilen 1 Hz'lik tek uyarıya post-tetanik yanıt gözlemleyerek periferik kasların derin nöromusküler blokajını ölçmek mümkün olabilir.³¹ Çok derin blokaj sırasında ne tetanik ne de post-tetanik uyarıya yanıt bulunmaz ancak derin nöromusküler blokaj yüzeyelleşince ve TOF uyarısına ilk yanıt oluşmadan önce post-tetanik uyarıya ilk yanıt ortaya çıkar. Blok yüzeyelleştikçe post-tetanik uyarıya daha fazla yanıt oluşur.^{31,41}

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

değerlendirilmesidir. Trakeobronşiyel uyarıya yanıtta herhangi bir sıçrama veya öksürüğün ekarte edildiğinden emin olmak için periferik kasların nöromüsküler blokajının post-tetanik uyarıya hiç yanıt olmayacak kadar derin olması gereklidir (PTC=0).^{31,41}

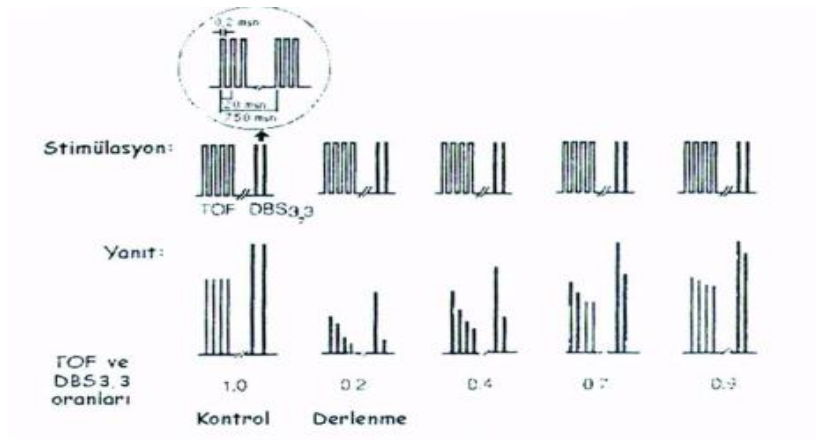


ŞEKİL6. Posttetanik sayım uyarımı. 50 Hz'lik 5 sn süren tetanik uyarımından 3 sn sonra başlayan 1 Hz sıklıktaki tekli uyarımlara alınan yanıtların sayısı ve kas gevşekliğinin düzeyi arasındaki ilişki.

2.2.2.5. Double Burst Stimulasyon (DBS)

750 ms aralıklarla verilen iki kısa süreli 50Hz'lik tetanik stimulasyondan meydana gelir. Patlamadaki her bir uyarı dalgasının süresi 0,2 msn'dir. Her ne kadar her bir patlamadaki uyarı sayısı farklı olabilse de en sık kullanılan her birinde 3 uyarı bulunan 2 tetanik patlamalı DBS'dir.^{42,43}

Paralizi olmayan kasta 2 tetanik patlamalı DBS'ye yanıt eşit kuvvette 2 kısa kas kontraksiyonudur. Kısmen paralitik kasta 2. yanıt 1.'den daha zayıftır (sönme). DBS belirli klinik durumlarda düşük miktarlardaki rezidüel blokajın manuel değerlendirilmesine olanak sağlamak amacıyla geliştirilmiştir.⁴²



ŞEKİL7. TOF ve çift patlamalı uyarmalı nöromüsküler bloğun farklı dönemlerinde alınan yanıtlar. TOF oranı dördüncü yanıtın yüksekliğinin birinci yanıtı oranı.

2.2. 3.Sinir Stimulatörü

Uyarı monofazik ve dik açılı dalga formu oluşturulmalıdır ve atımın uzunluğu 0,2-0,3 msn yi aşmamalıdır.0,5 msn’ yi aşan bir atım kası direkt olarak uyarabilir ve tekrarlayan ateşlemeye neden olabilir. Sinir stimülasyonunda belirleyici olan akım olduğu için sabit akımdaki bir uyarı sabit voltajdaki bir uyarıya tercih edilir. Birçok stimülatör sadece 25-50 mA sağlayabilir ve sadece cilt direnci 0 Ω ile 2,5 k Ω arasındayken sabit bir akım oluşturabilir. İdeal olarak sinir stimülatörü dahili bir ısıtma sistemine ve seçilen akım sinire verilemediğinde kullanıcıyı uyaran bir akım düzeyi göstergesine sahip olmalıdır. Elektrotların polariteleri gösterilmelidir. TOF 0,1 ve 1 Hz’lik tek uyarı, 50 Hz lik tetanik uyarı ve post-tetanik sayıma olanak sağlayan dahili bir sabit zaman sistemine sahip olmalıdır.^{31,36}

2.2.3.1. Stimülatör Elektrotları

Elektriksel uyarılar stimülatörden sinire yüzeysel veya iğne şeklindeki elektrotlar yoluyla iletilir; birinci tip klinik anesteziye daha sık kullanılmaktadır. Gerçek iletken alan yaklaşık 7-8 mm çapında küçük bir alan olmalıdır aksi halde altta yatan sinirde oluşan akım yeterli olmayabilir. Elektrotların yerleştirilmesinden önce cilt her zaman alkollü pamukla silinerek temizlenmelidir.³¹

2.2.3.2. Sinir Stimülasyon Alanları ve Değişik Kas Yanıtları

Prensip olarak yüzeysel yerleşimli herhangi bir periferik motor sinir stimüle edilebilir. Klinik anesteziye ulnar sinir en popüler alandır; median posterior tibial, peroneal ve fasiyel sinirlerde bazen kullanılır. Ulnar sinirin uyarılması için elektrotlar bileğin volar yüzüne yerleştirilmelidir. Distal elektrot bileğin proksimal fleksiyon kıvrımının fleksor carpi ulnaris kasının tendonunun radial yüzünü çaprazladığı noktanın yaklaşık 1 cm proksimaline yerleştirilmelidir. Proksimal elektrot tercihen distal elektrotun 2-5 cm proksimaline yerleştirilmelidir. Elektrotların bu yerleşimiyle elektriksel stimülasyon normalde sadece parmak fleksiyonu ile başparmak addüksiyonuna neden olur. Her iki elektrot bileğin volar yüzünde birbirine yakın durumda ise elektrotların polariteleri daha az önemli olur; fakat negatif elektrotun distale yerleştirilmesi normalde en büyük nöromüsküler yanıtı yol açar.⁴⁴

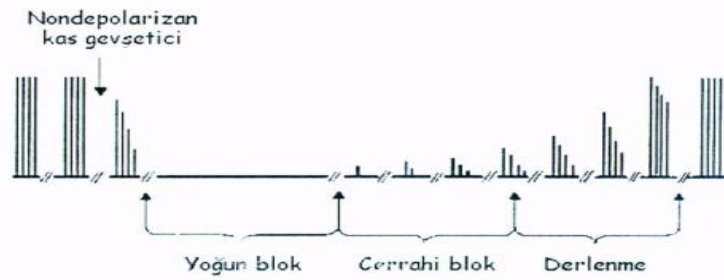
Farklı kas gruplarının nöromüsküler bloker ajanlara farklı duyarlılıkları olduğu için bir kasta elde edilen sonuçlar otomatik olarak diğer kaslara

uyarlanamaz. Diyafragma, tüm kaslar içinde hem depolarizan hem de nondepolarizan nöromusküler bloker ilaçlara en dirençliler arasında yer alır.^{31,45} Genel olarak aynı derecede blokaj için diyafragma, adductor pollicis kası için gerekenden 1,4-2 kat daha fazla kas gevşetici gerekir. Ayrıca blok başlama süresinin normalde adductor pollicis kasına göre diyafragmada daha kısa olması ve periferik kaslara göre diyafragmanın paraliziden daha çabuk derlenmesi de klinik olarak önemlidir.³¹

2.2.3.3 Uyarılmış Yanıt Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Sinir stimülasyonu klinik anestezide genellikle TOF sinir stimülasyonu ile eş anlamlıdır.³¹

Yumuşak bir trakeal entübasyona yetecek dozda bir nondepolarizan nöromusküler bloker ilaç enjeksiyonu sonrasında TOF kayıtları nöromusküler blokajın üç fazını ve seviyesini gösterir: Derin blokaj, orta derinlikte (cerrahi blokaj) ve derlenme.³¹



ŞEKİL8. Endotrakeal entübasyon dozunda nondepolarizan nöromusküler bloker enjeksiyonundan sonra TOF kayıtları üç nöromusküler blok düzeyini ya da dönemini gösterir; yoğun blok (yanıtsızlık dönemi),orta derece blok (cerrahi blok) ve derlenme.

Derin nöromüsküler blokaj; bir nondepolarizan kas gevşeticinin entübasyon dozunun enjeksiyonundan 3-6 dakika sonra ortaya çıkar. TOF uyarısına veya tek uyarıya hiç yanıt oluşmadığı için bu faza yanıtsız dönemde denilir. Bu sürenin uzunluğu kas gevşeticinin etki süresine, verilen doza bağlı olarak değişkenlik gösterir.³¹

Orta derinlikte nöromüsküler blokaj; TOF uyarısına ilk yanıtın ortaya çıkmasıyla başlar. Bu faz TOF stimülasyonundaki dört yanıtın kademeli olarak geri dönüşüyle karakterizedir. Nöromüsküler blokaj derinliği ile TOF stimülasyonuna yanıtların sayısı arasında iyi bir korelasyon mevcuttur. Sadece bir yanıt alınabildiğinde nöromüsküler blokaj derinliği %90-%95 arasındadır. Dördüncü yanıt ortaya çıktığında nöromüsküler blokaj genellikle %60-%85 arasındadır.⁴⁶

Nöromüsküler blok derinken geri döndürücü ajan verilmemelidir. Çünkü uygulanan antagonist dozundan bağımsız olarak yapılan geri döndürme genellikle yetersiz olacaktır. Kas gevşeticilerin yüksek doz uygulanması sonrası eğer TOF'ta sadece bir yanıt mevcutsa bloğun klinik olarak normal aktiviteye geri dönüşü her zaman mümkün olmamaktadır. Genel olarak en azından iki, tercihen üç veya dört yanıt gözlenmeden antagonizmaya başlanmamalıdır.³¹

TOF'ta dördüncü yanıtın geri dönüşü derlenme fazını haber verir. TOF oranı 0.4 veya altındaysa hasta genellikle başını veya kolunu kaldıramaz. Tidal volüm normal olabilir fakat vital kapasite ve inspiratuar kuvvet azalmış olacaktır. Oran 0.6 olduğunda çoğu hasta 3 sn. boyunca başını kaldırabilir, gözlerini genişçe açabilir ve dilini çıkarabilir fakat vital kapasite ve inspiratuar kuvvet hala

düşüktür. TOF oranı 0.7-0.75 olduğunda hasta normal olarak yeterli bir şekilde öksürebilir ve başını en azından 5 saniye boyunca kaldırabilir, el sıkma kuvveti düşük olabilir.⁴⁷

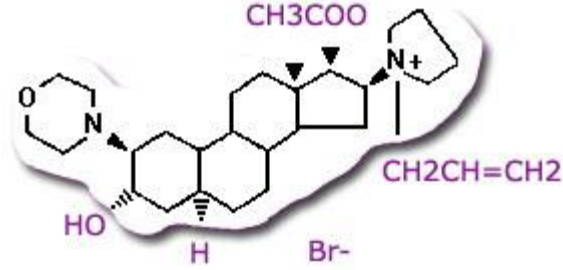
Klinik anesteziye 0.7-0.75'lik veya 0.50'lik bir TOF oranının yeterli nöromusküler fonksiyon derlenmesini yansıttığı düşünülür.¹ Fakat çalışmalarda klinik olarak önemli rezidüel nöromusküler blokajı ekarte etmek için, ister mekanik olarak isterse EMG ile ölçülmüş olsun TOF oranının 0.80'i hatta 0.90'ı aşması gerektiğini göstermiştir.^{29,30}

2.3. Rokuronyum Bromür (Org 9426, Esmeron)

Rokuronyum; vekuronyumun monoquartaner steroid içeren analogu olup daha hızlı etki başlangıcı elde etmeye yönelik çalışmalar sonucunda bulunmuştur. Etkinliği vekuronyumun 1/7-1/8 kadardır.^{2,13,19}

Anestezi indüksiyonunda priming, timing ve prekürarizasyon gibi tekniklerle uygulanabilir.⁴⁸

Rokuronyum diğer steroidal yapıli kas gevşeticilerden daha az etkindir (etki gücünün, etkinin başlama hızı ile ters orantılı olduğu görünmektedir). Entübasyon için intravenöz 0.45-0.6 mg.kg⁻¹, etkinin devamı için 0.15 mg.kg⁻¹ bolus dozu gerekir. 0,6 mg.kg⁻¹ dozu bebeklerde 49 sn, çocuklarda 80 sn'de adduktor pollicis kasında tam paralizi sağlar. Bebeklerde etki hızı bir üstünlük ise de etkisinin çocuklardan daha fazla sürdüğü hatırlanmalıdır. 1 mg.kg⁻¹ rokuronyum ile 0.6 mg.kg⁻¹'a göre daha hızlı entübasyon koşulları sağlanır. Çünkü laringeal blok düşük dozlarda inkomplettir.^{2,13,19}



ŞEKİL9. Rokuronyumun kimyasal yapısı

0.6 mg/kg'lık dozundan sonra T4 oranının %75 düzelmesi ortalama 82 dk almaktadır. Damar bulmanın güç olduğu ve derin anestezinin istenmediği durumlarda deltoid içine bebeklerde 1 mg.kg⁻¹, çocuklarda 1.5 mg.kg⁻¹ dozda enjeksiyonu ile 2.5-3 dk. içinde yeterli entübasyon koşullarını sağlar. Ancak bu uygulama ile etkisinin 1 saatten fazla süreceği hatırlanmalıdır.¹¹

Rokuronyum metabolize olmaz. Eliminasyon primer olarak karaciğer ve daha sonra böbrek yoluyla olur. Etki süresi böbrek hastalıklarında önemli derecede etkilenmez. 0.6 mg.kg⁻¹ rokuronyum uygulanmasında %12-22 oranında idrarla, 1 mg.kg⁻¹ uygulanmasında %31 oranında idrarla ilk 12 saatte atılmaktadır. Atılımın büyük kısmı ilk 2 saatte gerçekleşmektedir. 48 saat sonra uygulanan dozun %26'sı idrarla, %7'si safrayla atılır. Sonuçta rokuronyumun %31'i feçesle, %27'si idrarla 4-8 günde atılır.²¹

Rokuronyum acil hızlı entübasyon gereken malign hipertermi hikayesi, Sch alerjisi, hiperkalemi, kas distrofisi, subakut spinal kord hasarı, denervasyon sendromu, 48 saat önce gelişen ciddi yanık gibi Sch kullanımının kontrendike olduğu durumlarda seçilecek en uygun nondepolarizan kas gevşeticidir.

Rokuronyumun hızlı entübasyonu için 1 mg.kg^{-1} uygulanması 45 sn. içinde paralizi sağlar. Orta etkilidir ve vagolitik etkisi vekuronyumdan biraz fazladır. Kalp hızını %10-20 artırır. Rokuronyum ile disritmi gelişmediği gibi yapılan çalışmalarda 3. derecede AV bloklu hastalarda rokuronyum uygulaması ile ciddi hemodinamik değişikliklerin olmadığı gösterilmiştir.²

2.4. Nöromüsküler Bloğun Antagonize Edilmesi

İdeal bir nöromüsküler bloker antagonisti hızlı derlenme sağlamalıdır. Nöromüsküler bloker uygulandıktan sonraki herhangi bir zamanda, her seviyedeki bloğu (yüzeyel ya da derin) tamamen ortadan kaldıracabilmelidir.²¹

Depolarizan kas blokerlerinin etkisini kaldırmak için klinik uygulamada yararlı bir antagonist yoktur. Konsantre insan plazma kolin esterazı ya da taze kan verilerek Sch'in yıkımı hızlandırılabilir. Nondepolarizan kas blokerlerinin etkisini ortadan kaldırmak için ise sıklıkla asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Nondepolarizan bloğun bu ilaçlarla revers edilmesi, kolinerjik reseptörlerde kas gevşeticilerle yarışacak kadar Ach konsantrasyonunun oluşmasına bağlıdır.^{2,13,23}

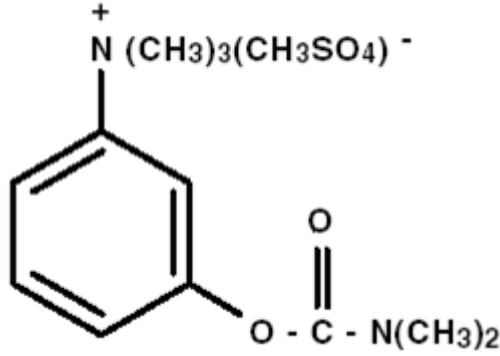
Asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri yüksek dozda, paradoksal olarak nondepolarizan bloğu potansiyalize ederler, Sch'e bağlı depolarizan bloğu da uzatırlar. Nedeni hem Ach arttırmaları hem de plazmakolinesterazı bloke etmeleridir. Asetilkolinesteraz enziminin anyonik bölgesini tutan ajanlar (Fizostigmin, Edrofonyum, Neostigmin, Pridostigmin) geriye dönebilen (reversible), esterik bölgesini tutanlar (Organofosfatlar, Ekotiyofat, İzotiyofat)

geriye dönüşü olmayan (irreversible) blok yaparlar.^{2,13} Enzime reversible şekilde bağlanan ajanlar nöromusküler blokaj tedavisinde kullanılmaktadırlar.

2.4.1. Neostigmin

Nöromusküler bloğun geri döndürülmesinde en sık kullanılan ajanlar asetilkolinesteraz inhibitörleridir. Bu ilaçlar birbirinden farklı mekanizmalar ile enzimi inhibe ederler.⁴⁹ Neostigmin ve pridostigminin molekülündeki pozitif yüklü nitrojen ile enzimin negatif yüklü katalitik bölgesi arasındaki elektrostatik etkileşim sonucu enzim inhibe olur. Edrofonyumun pozitif yüklü nitrojeni ile enzimin negatif bölgesi arasında elektrostatik etkileşim olur. Enzimin katalitik bölgesine bağlanır ve edrofonyum sinir ucundan Ach salınımını artırır. Antikolinesteraz inhibitörlerinin muskarinik yan etkileri; bulantı, kusma, bradikardi ve bronkokonstriksiyon, miyoziz, QT uzaması ve bağırsak motilitesinin artışı şeklindedir.⁴⁹

Neostigmin bu grubun en sık kullanılan üyesi olup; iki kısımdan oluşur. Karbamat kısmı ve kuarterner amonyum grubundan oluşur. Karbamat kısmı asetilkolinesteraza kovalent bağlanmayı sağlar. Kuarterner amonyum grubu ise molekülün yağda çözülmesini engeller ve bu nedenle de ilaç kan-beyin bariyerine geçemez.²



ŞEKİL10. Neostigmin

Kürar antagonisti olarak uygulanımı ilk kez 1942’ de Oppani¹¹ tarafından önerilen neostigmin bu amaçla en yaygın olarak uygulanan antikolinesterazdır.

Neostigminin (0.04 mg.kg⁻¹) etkisi genellikle 5-10 dakikada görülmeye başlar. Klinik uygulamada klinisyenlerin çoğu, hafif-orta bloğun geri çevrilmesinde 0.04 mg.kg⁻¹’lık bir dozu, derin paralizde ise 0.08 mg.kg⁻¹ ‘lık bir dozu kullanmayı tercih ederler. Pediyatrik ve yaşlı hastaların ajanın etkisine daha duyarlı oldukları kabul edilir. Bu yaş gruplarında etkinin başlaması da daha hızlıdır. Ajan uygulanmadan önce veya eş zamanlı olarak bir antikolinerjik ajanın uygulanması ile muskarinik yan etkiler azaltılabilir.²

2.5. Atropin

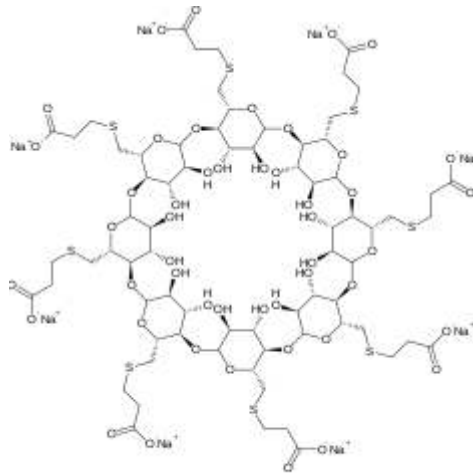
Tropik asit (bir aromatik asit) ve tropin (bir organik baz) içeren tersiyer bir amindir. Doğal olarak oluşan levorotator formu aktiftir ama ticari formu rasemiktir. Premedikasyonda, atropin intravenöz veya intramuskuler yolla 0.01-0.02 mg.kg⁻¹ doz aralığında kullanılır. Ciddi bradikardinin tedavisinde, kardiyak vagal sinirleri tam olarak bloke etmek için 2 mg kadar yüksek intravenöz dozlar gerekebilir. Nondepolarizan bloğun geri çevrilmesi sırasında kolinesteraz

inhibitörlerinin yan etkilerinin azaltılması için 1 mg neostigmin başına 0.4 mg atropin kullanılır.²

2.6. Sugammadex Sodyum (Org 25969)

Siklodekstrinler Villiers tarafından 1891 yılında açıklanan ilk döngüsel karbonhidratlardır. Bu bileşiklerin en yaygın alfa, beta, gama siklodekstrinlerdir ve sırasıyla 6, 7, 8 glikoz monomerinden oluşurlar. Siklodekstrinlerin suda çözünürlükleri iyidir. Bu özelliklerinden dolayı ilaç, gıda, kozmetik sektöründe kullanılmaktadırlar. Steroid kas gevşeticileri kapsülleyen siklodekstrinleri kullanmak fikri Anton Bom tarafından düşünülmüş ve bu amaçla piyasaya sürülmüştür.⁵⁰

Sugammadex, kimyasal olarak g-siklodekstrinden modifiye edilmiştir. Diğer siklodekstrinler, ORG-25969 kadar etkili bulunmamıştır.^{51,52} Siklodekstrinler, lipofilik bir çekirdeğe sahip suda çözünen siklik oligosakkaritlerdir. Bu yapısı nöromusküler ajanın steroid yapıdaki kısmının tercihen lipofilik çekirdeğe girmesine izin verir ama çıkışını engeller.^{24,53}



Şekil11. Sugammadex

Sugammadex, rokuronyuma bağlı gelişen nöromüsküler bloğu ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilmiştir. Vekuronyuma bağlı gelişen nöromüsküler bloğu ortadan kaldırmak için de uygulanmıştır. Rokuronyuma 1:1 oranında bağlanır. Vekuronyuma affinitesi rokuronyumdan zayıftır. Pankuronyuma affinitesi ise çok düşüktür.^{50,54} Sugammadex, benzilizokinolinum ile indüklenen nöromüsküler blokaja karşı etkin değildir.⁴

Rokuronyum indüklü nöromüsküler blok sırasında, sugammadex verilmesi plazmadan serbest rokuronyum moleküllerinin hızlı bir şekilde ayrılmasına yol açar. Kalan rokuronyum moleküllerinin nöromüsküler kavşaktan plazmaya hareket etmeleri ile konsantrasyon gradiyenti oluşturur. Böylece rokuronyumun etkinliği nöromüsküler kavşaktan plazmaya rokuronyumun difüzyonu ile hızlı bir şekilde sonlandırılır.⁶

Genel anestezi altında kullanılan orta ve kısa etkili kas gevşeticilerin operasyon sonunda etkilerinin devam ettiğine dair yapılan araştırmalarda bu oranın %20-41 olduğu görülmüştür. Postoperatif rezidüel kurarizasyon denilen bu durumda kas gücünün yetersiz dönmesi nedeniyle apne, atelektazi ve hipoksi görülmüştür. Rezidüel kurarizasyondan dolayı orta ve kısa etkili kas gevşeticilerinin kullanılmasına bağlı oluşan nöromüsküler bloğun nöromüsküler sinir stimülatörü ile takip edilmesi gerekir.^{22,24,55} Sugammadex rezidüel kurarizasyon sayısının azaltılmasını sağlayacak ve hasta güvenliğini arttıracak bir ajandır.⁵⁶

Teorik olarak iki tip ilaç etkileşimi sugammadexle oluşabilir. Çıkarma etkileşimi; nöromüsküler bloker ajanı çıkararak başka bir ilaç sugammadexle

bağlanabilir. Bu durum bloğun potansiyel rekürensi ile sonuçlanabilir. Kapsama etkileşimi; sugammadeks plazma konsantrasyonunu azaltmak için başka ilaca bağlanabilir, bu ilacın etkinliğinde azalma ile sonuçlanabilir. Flufloksasilin ve fusidic asit çıkarım etkileşimi yapabilmektedirler. Kapsama potansiyeli olan ilaçlar ise oral kontroseptiflerdir.⁹

Siklodekstrinler suda eriyen düşük moleköl ağırlıklı şekerlerdir. Yüksek dozlarda geçici hipotansiyon dışında kardiyovasküler yan etki görülmez. Kolinerjik transmisyonu direkt etkileri yoktur, antimuskarinik ilaç gerektirmezler.⁸

Sugammadeksin metabolize edildiğine dair hiçbir kanıt yoktur, primer olarak renal yoldan değişmeden atılır. Tek doz uygulamada derlenme eliminasyonla değil redistribisyonla olduğundan böbrek yetmezliğinde ilacın etkisi değişmez. Ancak kompleksin atılımı belirsizdir.^{51,52}

Ağızda hoş olmayan bir tat, öksürük gibi yan etkilerinin yanı sıra yüksek doz sugammadeks uygulanmış bir olguda alerjik reaksiyon ve taşikardi gözlenmiş. EKG’de QT uzaması sadece bir olguda gözlenmiştir.⁵⁵

Perioperatif nöromüsküler iletimin takip edilmesiyle uygun dozda sugammadeks verilmesi ile blok geri döndürülmektedir.⁸

Önerilen ilaç dozlarında ($2-16\text{mg.kg}^{-1}$) nöromüsküler blok yoğunluğuna bağlı olarak geri dönüş gerçekleşmektedir. Yüzeysel blokta 2, derin blokta 4 mg.kg^{-1} önerilmektedir. Acil entübasyonda Sch yerine $1-1.2\text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronyum uygulanmasını takiben 16mg.kg^{-1} sugammadeks 3 dakika içinde nöromüsküler bloktan geri dönüşü gerçekleştirmektedir.⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu onayı (01.03.2011 tarihli B.30.2.ERC.0.20.00.00/1267 sayılı) alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilecek olgu sayısı power analiz ile belirlendi (α :0.05 ve β :0.2 SD:0.6 fark:0.545) ve her grup için 30 olgu olmak üzere toplam 60 olgu çalışmaya dahil edildi.

Prospektif, randomize, çift kör olarak tasarlanan çalışma bilgilendirilmiş gönüllü onayı alınarak, tonsillektomi/ adenotonsillektomi planlanan ASA I-II risk grubunda, 2-12 yaş aralığında 60 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma kapsamında olmayı reddeden ebeveyne sahip olgular, ciddi renal, hepatik, kardiyovasküler hastalığı olan olgular, alerji hikayesi olan ve hipertermi hikayesi olan olgular dahil edilmedi. Olgular kapalı zarf yöntemi ile rastgele "Neostigmin Grubu (Grup N, n=30)" ve "Sugammadex Grubu (Grup S, n= 30)" olarak 2 gruba ayrıldı. İlaçlar bir yardımcı anesteziist tarafından hazırlandı: 200 mg/2ml olan sugammadexsten (bridion 200mg/2ml IV N.V. Organon, Kloosterstraat OSS. Hollanda) 1ml alındı. 1ml sugammadexin üzerine 9 ml serum fizyolojik (SF) konuldu. 1ml'de 10 mg olacak şekilde sugammadex solusyonu hazırlandı. Olguya 2 mg.kg⁻¹ olacak şekilde 10 ml enjektörlere alınan sugammadex solusyonunun üzeri SF ile tamamlandı. 0.5 mg/ml alınan neostigminin (Neostigmin metil sülfat 0.5 mg/ml ampul, Adeka İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. , Samsun, Türkiye) 5 ampülü 10 ml enjektöre alındı. İçine 1 mg atropin konuldu.

SF ile sulandırıldı. 1 ml'de 250 µg neostigmin-100 µg atropin olan solusyondan her olgu için 50 µg.kg⁻¹ olacak şekilde neostigmin 10 ml enjektöre alınıp üzeri SF ile tamamlandı.

Ameliyat öncesi 6 saat ağızdan sıvı ve gıda alımı önlenen olgularda premedikasyon uygulanmadan % 8 sevofluran (sevorane likid, Abbott, Aesica Queenborough Ltd. Queenborough Kent, İngiltere) inhalasyonu ile anestezi indüksiyonu gerçekleştirildi. Ardından 22-24 G intraket ile el sırtından intravenöz kanülasyon yapıldı ve sıvı idamesi için 1/3 izomiks solusyonu verildi. Tüm olgulara elektrokardiografi (EKG) DII derivasyonunda, periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), non-invaziv kan basıncı ölçümü ve end-tidal karbondioksit (EtCO₂) monitorizasyonu (DRAGER Julian Plus Model, Germany) ve dörtlü uyarı train of four (TOF) monitorizasyonu TOF Watch S cihazı (Organon Teknika; Odessa, Denmark) ile yapıldı. Entübasyon için 0.6 mg.kg⁻¹ rokuronyum bromür (Esmeron, Organon İlaçları A.Ş. İstanbul, Türkiye) intravenöz olarak verildi. Maksimum nöromusküler blok oluştuğunda (TOF %0) orotrakeal entübasyon uygulandı ve anestezi makinesine (Drager Julian Model, Germany) bağlandı. Rokuronyum bromür verilmesini takiben TOF'un %0 ölçülmesine kadar geçen süre etkinin başlama süresi (EBS) olarak kayıt edildi. Entübasyon sonrasında kontrollü ventilasyon EtCO₂ 35-40 mmHg düzeyinde tutulacak şekilde %40 oksijen ve %60 hava karışımı ile sürdürüldü. Anestezi idamesi 0,05-0,2 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ remifentanil ve %1-2 sevofluran ile sağlandı. Sevofluran kullanımı hastanın hemodinamik parametrelerine göre ayarlandı.

Kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), end tidal karbondioksit (EtCO₂) ve end-tidal sevofluran (EtSevo) değerleri bazal, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası, entübasyon sonrası 5.dk, 10.dk, 15.dk, 30.dk, kanama sırasında, revers öncesi, revers sonrası, postoperatif 5. ve 15.dakikalarda monitorize edildi ve kaydedildi.

Nöromüsküler ileti monitorizasyonu için IV yolun bulunmadığı koldaki ulnar sinir tercih edildi ve dörtlü uyarı TOF Watch S cihazı tüm hastalara bağlandı. Ulnar sinir trasesi üzerinde cilt temizliği alkollü pamukla yapıldıktan sonra kurulandı. Negatif elektrot (Neonatal/Pediatric ECG Electrode, Conmed, New York USA) el bileği cilt kıvrımının 1 cm proksimaline, pozitif elektrot ise negatif elektrotun 2 cm proksimaline yerleştirildi. TOF değerleri kanama kontrolü sırasında, revers öncesi, revers sonrası ve ekstübasyon sonrasında kaydedildi. Roküronyum verilmesinden sonra TOF %25, %75 derlenmesine kadar geçen süreler kayıt edildi. Hastaya kas gevşetici idamesi için TOF % 75 olduğunda ve klinik olarak kas gevşetici ihtiyacı görüldüğünde 0.15 mg.kg⁻¹ roküronyum verildi.



ŞEKİL12. Nöromüsküler monitörizasyon ve TOF Watch cihazı

Kanama kontrolü cerrah tarafından yapıldığı sırada TOF değeri ölçülerek kaydedildi. Sevoflurane değerleri kaydedildi. Remifentanil infuzyonu dozu kademeli olarak azaltılarak kapatıldı. Cerrahi bitimi takiben neostigmin grubundaki olgulara $50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ neostigmin ve sugammadex grubundaki olgulara 2 mg.kg^{-1} verildi. İlaçları hazırlayan kişi olgunun vücut ağırlığına (kg) göre kaç ml. verileceğini önceden hesaplamıştı. Ancak uygulayan kişi; ml. olarak ilacı bilmeden uyguladı. TOF %90 ulaştığında hastalar ekstübe edildi. Her iki grup için TOF %90'na ulaşma süreleri etki sonlanma süresi (ESS) olarak kaydedildi. Ekstübasyondan sonrasında TOF değerleri kaydedildi. Postoperatif bakım ünitesinde (PACU) 30 dakika olgular gözlem altında bekletildi. Postoperatif 5. ve 15. dk.'lardaki TOF değerleri kaydedildi. Hastalar revers verilmesinden sonra bulantı, kusma, bradikardi ve allerjik reaksiyonlar yönünden takip edildi.

3.1. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama $\pm$ standart sapma, (En az-En çok), n (%)] olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

llebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım gösterenler için gruplar arasında fark olup olmadığını kıyaslamada bağımsız gruplarda varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Farklılık olması durumunda gruplar arası Posthoc Bonferroni testi ile karşılaştırılma yapıldı.

Cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, ASA verilerinin değerlendirmesi ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testleri ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada tonsillektomi/adenotonsillektomi uygulanan ASA I-II risk grubundaki 60 çocuk olgu yer aldı, tümünün verileri istatistiksel değerlendirmeye dahil edildi.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda araştırmada belirlenen gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, cinsiyet olarak belirlenen demografik özellikler açısından fark bulunmadı ($P>0.05$; Tablo 1).

Grupların operasyon ve anestezi süreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı, operasyon ve anestezi sürelerine ait ortalama değerlerinin benzer olduğu saptandı (Tablo 1) .

Tablo 1. Olguların gruplara göre demografik özellikleri, operasyon ve anestezi süreleri ile ilgili parametreler [Ort±SS (En az-En çok), n]

	Grup N (n=30)	Grup S (n=30)	P
Yaş (yıl)	6.3 ± 2.4 (3 - 11)	6.3 ± 2.1 (3 - 11)	0.977
Vücut Ağırlığı (kg)	21.4 ± 8.3 (13 - 47)	22.6 ± 8.5 (10 - 45)	0.577
Boy (cm)	111.8 ± 12.2 (91 - 141)	115.5 ± 13.9 (90 - 150)	0.281
Cinsiyet (Erkek/ Kadın)	15 / 15	16 / 14	0.796
ASA (I / II)	27 / 3	29 / 1	0.612
Cerrahi Süresi (dk)	48.6 ± 17.1 (15 - 76)	51.2 ± 19.6 (22 - 105)	0.581
Anestezi Süresi (dk)	62.3 ± 17.1 (29 - 90)	64.4 ± 21.1 (29 - 121)	0.673

Grup N ve Grup S EBS, TOF %25, %75 oluncaya kadar geçen süreler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P > 0.05$, Tablo 2).

Grup N TOF ekstübasyonda TOF=90, Grup S TOF ekstübasyon TOF=100 olarak tespit edildi ve Grup N’deki TOF ekstübasyon değeri belirgin olarak düşük bulundu ($p < 0.0001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların gruplara göre zamana bağlı TOF değerleri ve TOF’un derlenme süreleri [Ort±SS, Ortanca (%25-%75) (En az-En çok)]

	Grup N (n=30)	Grup S (n=30)	P
EBS (sn)	60.7 ± 22.8 (30 - 105)	61.3 ± 20.7 (30 - 105)	0.906
TOF 25 (dk)	33.6 ± 7.8 (18 - 48)	33.3 ± 13.5 (17 - 63)	0.935
TOF 75 (dk)	45.6 ± 8.3 (29 - 60)	46.1 ± 14.0 (28 - 76)	0.904
TOF kanama kontrolü Dörtlü uyarıya alınan cevap sayısı	1.1 ± 0.6 (0-2)	1.0 ± 0.6 (0 - 2)	0.463
TOF Revers öncesi	2.7 ± 0.9 (1 - 4)	2.4 ± 1 (1 - 4)	0.150
TOF Revers sonrası 4/1 oranı %	0.3 (0.1 – 0.58) (0 – 0.86)	0.4 (0.26 - 0.7)* (0 – 0.98)	0.018
TOF ekstübasyon 4/1 oranı %	0.9 ± 0.02 (0.9 - 0.97)	1.0 ± 0.0* (1 - 1)	<0.0001
Ekstübasyon 5 dk. 4/1 oranı TOF %	0.99 ± 0.03 (0.99-1)	1.0 ± 0.0 (1-1)	0.083
Ekstübasyon 15 dk. 4/1 oranı TOF %	1.0 ± 0.0 (1-1)	1.0 ± 0.0 (1-1)	–

* $p < 0.05$ (grup N ile karşılaştırıldığında)

Gruplar arasında kullanılan rokuronyum miktarı karşılaştırıldığında belirgin bir farkın olmadığı, gruplarda rokuronyum miktarı ortalamasının benzer olduğu saptandı (Tablo 3).

Grup N ekstübasyon süresi 200.0 ± 61.7 sn, Grup S ekstübasyon süresi 96.8 ± 20.8 sn olarak tespit edildi. Grup N’ de ekstübasyon süresi belirgin olarak uzun bulundu ($P < 0.0001$) (Tablo 3).

Grup N Revers sonrası TOF %100 oluncaya kadar geçen süre 219.4 ± 60.7 sn, Grup S Revers sonrası TOF %100 oluncaya kadar geçen süre 96.8 ± 20.8 sn olarak tespit edildi. Grup N’ de Revers sonrası TOF %100 kadar geçen süre Grup N’ ye göre belirgin olarak uzun bulundu ($p < 0.0001$) (Tablo 10).

Tablo 3. Olguların gruplara göre ekstübasyon, revers sonrası TOF 100 oluncaya kadar geçen süre ve rokuronyum dozu ile ilgili değerler[Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

	Grup N (n=30)	Grup S (n=30)	P
Ekstübasyon süresi (sn)	200.0 ± 61.7 (60 - 300)	$96.8 \pm 20.8^*$ (55 - 130)	0.0001
Revers sonrası TOF 100 süre (sn)	219.4 ± 60.7 (80 - 330)	$96.8 \pm 20.8^*$ (55 - 130)	0.0001
Rokuronyum(mg)	14.8 ± 5.8 (8 - 34)	16.8 ± 6.1 (6 - 35)	0.204

* $P < 0.05$ (grup N ile karşılaştırıldığında)

Perioperatif KAH değerleri tablo 4’de gösterilmiştir. Gruplara ait KAH ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında revers sonrası KAH ortalaması Grup S’de Grup N’e göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($P = 0.001$, Tablo 4). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar karşılaştırıldığında, her iki grupta

da KAH ortalama değerlerinin, kontrol KAH ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4. Olguların gruplara göre zamana bağlı kalp atım hızı (vuru.dk⁻¹) değerleri [Ort±SS (En az-En çok)]

	Grup N (n=30)	Grup S (n=30)	P
Kontrol	112.6 ± 13.1 (85 - 134)	113.8 ± 18.0 (82 - 160)	0.769
İndüksiyon	117.2 ± 11.8 (94 - 136)	116.3 ± 16.4 (86 - 145)	0.816
Entübasyon	117.8 ± 14.3 (92 - 150)	120.3 ± 15.0 (95 - 160)	0.507
5. dk	109.3 ± 12.0 (89 - 129)	105.8 ± 15.1 (60 - 130)	0.333
10. dk	104.1 ± 13.0 (74 - 127)	105.1 ± 14.0 (81 - 128)	0.790
15. dk	102.6 ± 13.4 (72 - 126)	103.4 ± 15.0 (83 - 133)	0.820
30. dk	104.8 ± 13.3 (75 - 126)	105.9 ± 15.1 (76 - 136)	0.792
Kanama kontrolü sırasında	97.8 ± 11.9 (74 - 127)	102.9 ± 9.9 (80 - 125)	0.076
Revers öncesi	94.5 ± 12.2 (70 - 114)	100.4 ± 10.7 (80 - 124)	0.327
Revers sonrası	121.9 ± 13.7 (83 - 140)	105.8 ± 22.3* (79 - 197)	0.001
Ekstübasyon sonrası	115.6 ± 12.2 (87 - 142)	112.2 ± 13.6 (82 - 142)	0.322
Post op 5. dk	107.2 ± 12.8 (78 - 132)	105.0 ± 14.7 (80 - 143)	0.538
Post op 15. dk	98.7 ± 11.1 (79 - 140)	96.4 ± 8.3 (84 - 119)	0.355

*p<0.05 (grup N ile karşılaştırıldığında)

Perioperatif SAB değerleri tablo 5’de gösterilmiştir. Gruplara ait SAB ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kanama sırasında ve revers sonrası SAB ortalamaları Grup S’de Grup N’e göre anlamlı olarak farklı bulundu. (P= 0.016, P= 0.047, Tablo 5).

Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında benzer şekilde, her iki grupta da SAB ortalama değerlerinin, kontrol SAB ortalamalarından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.

Tablo 5. Olguların gruplara göre zamana bağlı sistolik arter basıncı (mmHg) değerleri [Ort±SS (En az-En çok)]

	Grup N (n=30)	Grup S (n=30)	P
Kontrol	106.3 ± 15.9 (83 - 134)	106.7 ± 15.7 (81 - 133)	0.916
İndüksiyon	100.6 ± 12.1 (80 - 133)	108.5 ± 22.8 (81 - 193)	0.100
Entübasyon	100.9 ± 13.8 (75 - 133)	103.7 ± 14.1 (80 - 134)	0.435
5. dk	97.5 ± 13.0 (71 - 129)	94.4 ± 12.2 (72 - 126)	0.340
10. dk	98.6 ± 10.4 (74 - 120)	98.5 ± 14.2 (74 - 139)	0.967
15. dk	97.6 ± 14.2 (59 - 130)	100.0 ± 12.7 (73 - 126)	0.488
30. dk	101.2 ± 12.0 (81 - 127)	106.0 ± 11.0 (90 - 126)	0.144
Kanama kontrolü sırasında	94.2 ± 11.4 (73 - 114)	100.9 ± 9.4* (81 - 118)	0.016
Revers öncesi	97.3 ± 12.6 (76 - 127)	101.1 ± 12.0 (72 - 124)	0.241
Revers sonrası	112.5 ± 15.0 (87 - 147)	105.6 ± 11.0* (84 - 129)	0.047
Ekstübasyon	108.4 ± 12.9 (85 - 139)	111.1 ± 11.4 (85 - 141)	0.384
Post op 5. Dk	103.0 ± 13.5 (73 - 130)	101.6 ± 11.2 (84 - 130)	0.670
Post op 15. Dk	95.8 ± 10.5 (78 - 135)	94.1 ± 6.2 (82 - 109)	0.430

*P< 0.05 (grup N ile karşılaştırıldığında)

Perioperatif DAB değerleri tablo 6’de gösterilmiştir. Gruplara ait DAB ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında 30. dk. ve kanama kontrolü sırasındaki DAB ortalamaları Grup N’de Grup S’e göre istatistiksel olarak daha düşük saptandı (P= 0.020, P= 0.017, Tablo 6). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında benzer şekilde, her iki grupta da DAB ortalama değerlerinin, kontrol DAB ortalamalarından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.

Tablo 6. Olguların gruplara göre zamana bağlı diyastolik arter basıncı (mmHg) değerleri [Ort±SS (En az-En çok)]

	Grup N (n=30)	Grup S (n=30)	P
Kontrol	67.0 ± 15.1 (41 - 102)	66.7 ± 14.8 (43 - 104)	0.952
İndüksiyon	59.3 ± 12.3 (43 - 91)	61.8 ± 12.7 (44 - 92)	0.442
Entübasyon	61.4 ± 12.9 (37 - 87)	61.9 ± 12.9 (41 - 85)	0.889
5. dk	59.4 ± 11.9 (44 - 95)	54.5 ± 11.5 (34 - 80)	0.110
10. dk	60.0 ± 10.9 (39 - 85)	60.2 ± 14.7 (37 - 91)	0.953
15. dk	60.3 ± 13.5 (40 - 91)	62.0 ± 12.5 (38 - 85)	0.618
30. dk	61.0 ± 12.0 (47 - 83)	68.6 ± 10.1* (53 - 89)	0.020
Kanama kontrolü sırasında	55.2 ± 10.1 (39 - 76)	61.2 ± 9.0* (43 - 86)	0.017
Revers öncesi	58.1 ± 11.7 (38 - 85)	62.4 ± 11.9 (32 - 88)	0.164
Revers sonrası	72.4 ± 12.7 (50 - 95)	67.2 ± 12.9 (46 - 95)	0.117
Ekstübasyon	71.1 ± 12.0 (50 - 96)	71.0 ± 11.0 (48 - 104)	0.991
Post op 5. Dk	63.1 ± 12.5 (43 - 90)	62.6 ± 11.2 (47 - 91)	0.879
Post op 15. Dk	56.1 ± 10.7 (42 - 93)	57.5 ± 7.0 (43 - 73)	0.550

*: $p<0.05$ (grup N ile karşılaştırıldığında)

Perioperatif OAB değerleri tablo 7’da gösterilmiştir. Gruplara ait OAB ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında 30. dk. ve kanama kontrolü sırasında OAB ortalamaları Grup N’de Grup S’e göre istatistiksel olarak daha düşük saptandı ($P= 0.049$, $P= 0.013$, Tablo 7). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında benzer şekilde, her iki grupta da OAB ortalama değerlerinin, kontrol OAB ortalamalarından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.

Tablo 7. Olguların gruplara göre zamana bağlı ortalama arter basıncı (mmHg) değerleri [Ort±SS (En az-En çok)]

	Grup N (n=30)	Grup S (n=30)	P
Kontrol	79.7 ± 16.8 (53 - 116)	78.9 ± 13.9 (56 - 111)	0.848
İndüksiyon	72.6 ± 11.7 (59 - 102)	76.2 ± 14.4 (57 - 113)	0.293
Entübasyon	73.8 ± 13.2 (46 - 108)	75.8 ± 13.4 (56 - 104)	0.556
5. dk	72.3 ± 11.5 (53 - 105)	67.1 ± 10.9 (50 - 90)	0.080
10. dk	73.4 ± 10.1 (56 - 96)	73.1 ± 13.9 (48 - 100)	0.916
15. dk	72.6 ± 12.8 (52 - 107)	74.6 ± 12.5 (50 - 96)	0.550
30. dk	74.4 ± 11.7 (60 - 98)	80.8 ± 10.4* (66 - 103)	0.049
Kanama kontrolü sırasında	68.2 ± 10.4 (50 - 89)	74.5 ± 8.6* (54 - 96)	0.013
Revers öncesi	71.0 ± 11.6 (51 - 96)	75.4 ± 11.7 (42 - 99)	0.147
Revers sonrası	86.1 ± 13.1 (63 - 109)	79.8 ± 12.1 (58 - 109)	0.055
Ekstübasyon	82.8 ± 12.4 (54 - 106)	84.7 ± 10.7 (65 - 117)	0.534
Post op 5. Dk	77.6 ± 12.2 (53 - 103)	75.4 ± 10.8 (60 - 103)	0.469
Post op 15. Dk	69.9 ± 10.6 (55 - 104)	69.4 ± 6.1 (57 - 80)	0.812

*P< 0.05 (grup N ile karşılaştırıldığında)

SpO₂ ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası veriler post operatif 5. dk hariç (P= 0.013) benzer olarak bulundu. Tüm gruplarda SpO₂ hiçbir ölçüm zamanında normal değerin altına düşmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Olguların gruplara göre zamana bağlı periferik oksijen saturasyon (SpO₂) % değerleri[Ort±SS (En az-En çok)]

	Grup N (n=30)	Grup S (n=30)	P
Kontrol	96.8 ± 1.6 (93 - 99)	97.5 ± 0.8 (96 - 99)	0.053
İndüksiyon	98.6 ± 0.6 (97 - 100)	98.5 ± 0.7 (97 - 100)	0.449
Entübasyon	98.7 ± 0.7 (97 - 100)	98.6 ± 1.1 (97 - 100)	0.863
5. dk	98.7 ± 1.0 (97 - 100)	98.6 ± 1.1 (97 - 100)	0.709
10. dk	98.8 ± 1.0 (97 - 100)	98.7 ± 1.0 (97 - 100)	0.606
15. dk	98.7 ± 1.0 (97 - 100)	98.8 ± 1.0 (97 - 100)	0.766
30. dk	98.9 ± 1.0 (97 - 100)	99.0 ± 1.0 (97 - 100)	0.658
Kanama kontrolü sırasında	98.9 ± 0.8 (97 - 100)	98.9 ± 0.9 (97 - 100)	0.881
Revers öncesi	99.0 ± 0.7 (98 - 100)	98.9 ± 0.9 (97 - 100)	0.762
Revers sonrası	99.2 ± 0.7 (98 - 100)	99.0 ± 0.9 (97 - 100)	0.417
Ekstübasyon	99.1 ± 0.7 (98 - 100)	99.0 ± 0.8 (98 - 100)	0.719
Post op 5. Dk	97.7 ± 0.8 (95 - 99)	98.2 ± 0.6* (97 - 100)	0.013
Post op 15. dk	96.8 ± 1.2 (94 - 98)	97.3 ± 1.0 (95 - 100)	0.090

*P< 0.05 (grup N ile karşılaştırıldığında)

ETCO₂ ortalamaları Tablo 9’ de verildi. ETCO₂ ortalamaları zamana göre gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında benzer bulundu. Her iki grupta da ETCO₂ ortalama değerlerinin, ilk ölçüm ETCO₂ ortalamalarından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.

Tablo 9. Olguların gruplara göre zamana bağlı EtCO₂ (mmHg) değerleri

[Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup N (n=30)	Grup S (n=30)	P
İndüksiyon	32.9 ± 2.8 (28 - 37)	33.8 ± 2.9 (27 - 37)	0.219
Entübasyon	33.4 ± 2.4 (28 - 38)	34.4 ± 1.9 (29 - 38)	0.075
5. dk	33.4 ± 2.2 (28 - 38)	34.4 ± 2.3 (28 - 38)	0.071
10. dk	33.3 ± 1.9 (28 - 36)	34.0 ± 1.8 (29 - 37)	0.097
15. dk	32.9 ± 1.8 (29 - 36)	33.8 ± 2.1 (29 - 37)	0.069
30. dk	32.8 ± 2.3 (28 - 36)	33.8 ± 2.1 (29 - 37)	0.105
Kanama kontrolü sırasında	34.1 ± 1.5 (30 - 37)	33.9 ± 2.3 (28 - 37)	0.941
Revers öncesi	34.2 ± 1.6 (31 - 37)	34.8 ± 1.5 (32 - 38)	0.140
Revers sonrası	34.9 ± 1.4 (32 - 37)	35.0 ± 1.1 (33 - 38)	0.753
Ekstübasyon	34.6 ± 1.7 (30 - 37)	35.2 ± 1.2 (33 - 37)	0.092
Post op 5. Dk	33.7 ± 1.2 (31 - 36)	34.3 ± 1.2 (32 - 37)	0.056
Post op 15. Dk	33.4 ± 1.7 (30 - 36)	34.1 ± 1.5 (31 - 36)	0.096

EtSevo ortalamaları Tablo 10’ da verildi. Gruplara ait EtSevo ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında; Grup N’de indüksiyon 10. dk arası ölçüm zamanlarında Grup N’ ye göre anlamlı olarak düşük bulundu. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da EtSevo ortalama değerleri tüm ölçüm zamanlarında, EtSevo ortalamasından istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü.

Tablo 10. Olguların gruplara göre zamana bağlı EtSevo değerleri [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup N (n=30)	Grup S (n=30)	P
İndüksiyon	4.4 ± 0.4 (3.4 - 5.1)	4.7 ± 0.5* (3.9 - 5.6)	0.024
Entübasyon	3.4 ± 0.6 (2.3 - 4.9)	3.9 ± 0.6* (3 - 5)	0.003
5. dk	2.3 ± 0.2 (2 - 2.8)	2.7 ± 0.4* (2.1 - 3.7)	0.0001
10. dk	2.1 ± 0.1 (2 - 2.2)	2.2 ± 0.2* (1.8 - 2.6)	0.046
15. dk	2.0 ± 0.1 (1.9 - 2.2)	2.1 ± 0.1 (1.9 - 2.2)	0.248
30. dk	2.0 ± 0.1 (1.9 - 2.2)	2.1 ± 0.1 (1.8 - 2.3)	0.083
Kanama kontrolü sırasında	1.9 ± 0.2 (1.0 - 2.1)	1.9 ± 0.1 (1.8 - 2.1)	0.264
Revers öncesi	0.6 ± 0.3 (0.4 - 1.8)	0.5 ± 0.1 (0.4 - 0.6)	0.054
Revers sonrası	0.5 ± 0.3 (0.3 - 1.8)	0.4 ± 0.1 (0.3 - 0.6)	0.082
Ekstübasyon	0.4 ± 0.2 (0.1 - 0.9)	0.4 ± 0.1 (0.3 - 0.6)	0.613

*p<0.05 (grup N ile karşılaştırıldığında)

Sevofluran kullanımı yönünden irdelediğimizde sevofluran ile indüksiyon yaptığımız için indüksiyon dönemi ile takip edilen kayıt dönemlerinde % sevofluran değerleri arasında fark bulunamaması normaldir. Ancak her iki grubun 10. dk.'da sonrasındaki dönemlerinde ölçümler arasında sevofluran % kullanımı yönünden fark bulunmadı.

Olgular PACU'da allerjik reaksiyon, bulantı, kusma ve bradikardi yönünden takip edildi. Her iki olgu grubunda beklenen bu yan etkiler gözlemlenmedi.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda tonsillektomi/adenotonsillektomi uygulanan 60 çocuk olguda, rokuronyum ile sağlanan nöromüsküler bloğun geri çevrilmesinde neostigmin ve sugammadeksin etkinliği TOF monitorizasyonu yapılarak karşılaştırılmıştır.

Sugammadeks uygulanan olgularda TOF %100'e ulaşma ve ekstübasyon süresinin, neostigmin uygulanan olgulardan daha kısa olması nedeniyle sugammadeksin üstün olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamıza 2-12 yaş arası olgular dahil edildi ve genel yaş ortalaması grup N'de 6.3 ± 2.4 , grup S'te 6.3 ± 2.1 oluşmaktaydı. Diğer dermografik özellikler, operasyon ve anestezi süresinin ortalaması açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Genel anestezi sırasında kullanılan kas gevşeticilerin, cerrahi sonrasında da etkileri devam edebilmektedir. Postoperatif rezidüel kürarizasyon oranı %20-41 olarak bildirilmiştir.^{24,50,57} Rezidüel kürarizasyon, hastanede yatış süresini uzatan komplikasyonlara neden olmaktadır. En sık görülen apne, atelektazi, hipoksi ve pnömonidir. Bu nedenden dolayı reküarizasyonun önlenmesi için kısa ve orta etkili kas gevşeticilerin kullanımının nöromüsküler monitorizasyon ile takip edilmesi ve nöromüsküler blokajın rutin olarak revers edilmesi önerilmektedir.^{24,50,57} TOF ve PTC anestezi sırasında nöromüsküler blok düzeyinin ölçümünde en sık kullanılan uyarılardır.⁵⁸

Baillard ve ark.²⁶ kas gevşemesi ile genel anestezi uygulanan hastalarda bloğun geri çevrilmesi için herhangi bir ajan kullanmamışlar ve cerrahi sonunda hastaların % 42'sinde postoperatif rezidüel kas paralizi olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Hayes ve ark.²⁷ yaptıkları bir çalışmada vekuronyum, atrakuryum ve rokuronyum kullanılan ancak antagonist kullanılmayan hastalarda postoperatif rezidüel kas paralizisini sırasıyla % 64, %71 ve % 44 olarak bildirmişlerdir.

Meretoja ve ark.⁵⁹ yaptıkları çalışmada klinik kriterler kullanılarak ekstübe edilen alkuronyum ve atrakuryum kullanılan çocuk hastalarda TOF değerinin 0.50 (4/1 oranı %50) olduğunu bildirmişlerdir. Murphy ve ark.⁶⁰ yetişkinlerde rokuronyum kullanıldığında ekstübasyon sırasında TOF değerinin 0.67 olduğunu bildirmişlerdir. Bu konu ile ilgili diğer çalışmalarda hastalarda tek doz ve tekrarlayan dozlarda atrakuryum, vekuronyum veya rokuronyum alanların %20-%50'sinde TOF degerinin 0.7'den küçük ve %45-55'inde TOF oranının 0.90'dan küçük olduğunu bildirmişlerdir.^{26-28,61} Yakın zamana kadar TOF 0.7 rezidüel blokajı önlemek için güvenli olarak kabul edilmiştir.. Ancak çok sayıda çalışma; böyle bir değer periferik kemoreseptörlerinin duyarlılığında azalma ile hipoksi, üst solunum yolu tıkanması, disfaji, görme bozuklukları ve uzamış kas zayıflığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^{30,62,63} TOF>0.9 değeri güvenli ekstübasyon ve rezidüel kûrarizasyondan kaçınmak için nöromusküler blokajın yeterli iptalini gösterdiği düşünülmektedir.^{30,62,63} Bütün bu çalışmalar gösteriyor ki kas gevşetici sonrası dekûrarizasyon ve belli oranda rekûrarizasyon oluşabilmektedir. Bu nedenle kas gevşeticileri etkisinin antagone edilmesi bir zorunluluk haline gelmektedir.

Günümüzde; nondepolarizanların neden olduğu nöromüsküler bloğun geri döndürülmesinde antikolinesteraz ilaçlar kullanılmaktadır.⁶⁴ Bloğun geri döndürülmesinde neostigmin, pridostigmin ve edrofonyum etkili olmaktadır.⁸ Bu ilaçlar, asetilkolinin yıkımına neden olan asetilkolin esteraz enzimini inhibe ederek nöromüsküler transmisyonun tekrar oluşmasına neden olur.^{27,65} Antikolinesterazlar kolinesteraz enziminin %80'inden fazlasını inhibe etmek zorundadırlar.⁶⁶

Neostigmin antikolinesterazlar arasında en sık tercih edilen ajandır.⁸ Neostigmin uygulanmasıyla birlikte muskarinik yan etkiler ortaya çıkar. Bulantı, kusma, bradikardi ve EKG'de QT intervalinde uzama, bronkospazm, tükürük bezinin uyarılması, myozis ve intestinal tonusta artma neostigmin kullanımını kısıtlayan muskarinik yan etkilerdir.⁶⁷ Neostigminin neden olduğu muskarinik yan etkilerin engellenmesi için antikolinerjik ajanlar kullanılsa da yan etkiler tamamen ortadan kaldırılamamaktadır.^{68,69}

Çalışmamızda, tonsillektomi/ adenotonsillektomi olacak 2-12 yaş arasında operasyona alınan çocukların nöromüsküler bloğunun operasyon bitiminde geri döndürülmesi için sugammadeks ve neostigmin kullanılmıştır. Çocuk olguların otuzuna 2 mg.kg⁻¹ dozda sugammadeks, kalan diğer otuz çocuk olguya 50 µg.kg⁻¹ neostigmin verilmiştir. Neostigminin yan etkisini ortadan kaldırmak için 1 mg neostigmin başına 0.4 mg atropin kullanılmıştır. Atropin kullanımına bağlı olarak Grup N'de revers sonrası KAH değerleri Grup S'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Grup N'de revers sonrası kalp atım hızı ortalaması 121.9±13,7; grup S'de revers sonrası kalp atım hızı ortalaması 105.8±22,3

bulunmuştur. Sistolik arterial basınç değeri grup N' de revers sonrası grup S' ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Grup N' de revers sonrası SAB değeri ortalaması 112.5 ± 15 mmHg ; grup S' de revers sonrası SAB değeri ortalaması 105.6 ± 11 mmHg bulunmuştur.

Antikolinesterazların neden olduğu yan etkiler ve rezidüel nöromusküler bloğun komplikasyonları araştırmacıları nöromusküler bloğun geri çevrilmesi için kullanılacak ideal bir ajan arayışına yönlendirmiştir.^{4,8}

Sugammadeks steroid yapıdaki nöromusküler bloke edici ajanlar; rokuronyum ve vekuronyum ile gerçekleşen nöromusküler blokaj iptali için özel olarak tasarlanmış bir modifiye gamasiklodekstrindir. Sugammadeks bağlanmamış ilaç moleküllerini kapsülleyerek ve nöromusküler kavşakta konsantrasyonunu azaltarak, her aşamada nöromusküler blokajın hızlı iptaline yol açar. Önerilen dozlarda blok yoğunluğuna bağlı olarak $2-16 \text{ mg.kg}^{-1}$ doz aralığında kullanılır. Sugammadeksin doğru doz seçimi için perioperatif nöromusküler iletimle izlenmesi zorunludur.^{50,55,70} Kas gevşemesini takiben yoğun blokta TOF=0 ve PTC=0 olup sugammadeks 16 mg.kg^{-1} dozunda kullanılması önerilmektedir. Derin blokta TOF=0 ve PTC=1-2 veya daha fazla ise 4 mg.kg^{-1} ; orta-yüzeyel blokta ise TOF=1-3 olarak tespit edilir ve sugammadeks orta blok için 4 mg.kg^{-1} ,yüzeyel blok için 2 mg.kg^{-1} dozunda kullanılması önerilmektedir. PTC yoğun ve derin nöromusküler blok aşamasını ayırt etmek için kullanılmaktadır.^{8,50} Bu dozlara ulaşmak için birçok çalışma yapılmıştır.

Sorgenfrei ve ark.⁵² yaptıkları plasebo kontrollü sugammadeks çalışmasında 0.6 mg.kg^{-1} rokuronyum uygulaması sonrası TOF'ta iki uyarının

ortaya çıkmasını (T_2) takiben $0.5-4 \text{ mg.kg}^{-1}$ arasında değişen dozlarda sugammadeks uygulamışlardır. Nöromusküler bloğun etkin döndürülmesi için TOF oranının %90 (0.9) olmasına kadar geçen süreye bakmışlardır. Sugammadeksin 0.5 mg.kg^{-1} uygulanan dozuyla 3,7 dk. ; 1 mg.kg^{-1} uygulanan dozuyla 2,3 dk. ; 2 mg.kg^{-1} uygulanan dozuyla 1,7 dk. ; 3 mg.kg^{-1} uygulanan dozuyla 1.9 dk. ; 4 mg.kg^{-1} uygulanan dozuyla ortalama 1,1 dk.'da TOF'un 0,9 olduğunu göstermişlerdir.

Suy ve ark.⁷¹ nin yaptığı benzer bir diğer doz bulma çalışmasında 0.5 mg.kg^{-1} sugammadeks uygulamasından 4.3 dk. ; 2 mg.kg^{-1} sugammadeks uygulanmasından 1,3 dk. ve 4 mg.kg^{-1} sugammadeks uygulanmasından 1.1 dk. sonra TOF değerinin %90'na ulaştığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada herhangi bir revers ajanının kullanılmadığı plasebo grubunda ise bu sürenin 21 dk'ya uzadığı bildirmişlerdir.

Suy ve ark.⁷¹, Shields ve ark.⁷²'nin yaptığı doz bulma çalışmalarında yüzeysel nöromusküler bloğu reverse etmek için sugammadeksin 2 mg.kg^{-1} 'dan daha yüksek dozlarına çıkıldığında süre olarak çok az kazanım olduğu göstermişlerdir. Bu nedenle yüzeysel bloğun geri çevrilmesinde gereğinden fazla sugammadeksin kullanılmasını önermemişlerdir. Örneğin Suy ve ark.⁷¹ 2 mg.kg^{-1} sugammadeks kullandıklarında 1,3 dk. , 4 mg.kg^{-1} sugammadeks kullandıklarında 1,1 dk. ; Shields ve ark.⁷² 2 mg.kg^{-1} sugammadeks kullandıklarında ortalama 1,46 dk. , 4 mg.kg^{-1} sugammadeks kullandıklarında ortalama 1,04 dk. yüzeysel nöromusküler bloğu döndürmüşlerdir.

Çalışmamızda ortalama T_2 düzeyinde bir blok seviyesinden nöromüsküler blokajı antagonezmeye karar verdik. Literatüre uygun 2 mg.kg^{-1} dozunda sugammadex vermeyi uygun bulduk. TOF %100'e ulaşma süresi 2 mg.kg^{-1} sugammadex verilen grupta $96,8 \pm 20,8$ sn. bulunmuştur. Bunun dakika karşılığı yaklaşık olarak 1,61 dk'dır. Suy ve ark. ise bizim çalışmamızdan farklı olarak 1,3 dk. bulmuşlardır. Bunun nedeninin bizim TOF %90 değeri yerine TOF %100 değerinin ölçüm değeri olarak alınmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Klinik çalışmalar, yüzeysel nöromüsküler bloklarda 2 mg.kg^{-1} sugammadexin yeterli olduğunu ancak daha derin blokların geri çevrilmesi için kullanılacak sugammadex dozunun 4 mg.kg^{-1} çıkarılması gerektiğini bildirmişlerdir. Derin nöromüsküler bloğun geri döndürülmesi için yapılan sugammadex doz çalışmalarında ise 4 mg.kg^{-1} üzerindeki sugammadex dozlarının bloğu 3 dk'dan kısa sürede geri döndürdüğü bildirilmiştir.⁵⁴

Glinka ve ark.⁵⁵ sugammadexle ilgili iki yıllık deneyimlerinde nöromüsküler iletimin izlenmesine bağlı, rokuronyum grubunda 5 hastada rezidüel blokajın varlığını ortaya çıkarmıştır ancak bu hastalarda subklinik dozlarda sugammadex (2 hastada $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ve 3 hastada 1 mg.kg^{-1} sugammadex kullanılmış.) kullanılmıştır. Kalıcı nöromüsküler blokajların hiçbirisi klinik belirti vermemiştir.⁵⁵ Uygun dozlarda kullanılması önerilmektedir.

Sugammadex ve neostigminin erişkin hastalarda yapılan karşılaştırmalı çalışmalarında yüzeysel nöromüsküler bloğun 2 mg.kg^{-1} sugammadex ile 1,4dk., 50 µg.kg^{-1} neostigmin ile 17,6 dk.'da sonlandırıldığı, derin nöromüsküler

bloğun, 4 mg.kg⁻¹ sugammadex ile 2.9 dk'da ve 70 µg.kg⁻¹ neostigmin ile 50.4 dk'da sonlandığı bildirilmiştir.^{73,74}

Çalışmamızda yüzeysel nöromusküler blok reversinde ekstübasyon süresi 50 µ.kg⁻¹ neostigmin ile 200 ± 61.7 sn (yaklaşık 3.3 dk) 2 mg.kg⁻¹ sugammadex grubunda 96.8±20.8 sn (yaklaşık 1.61 dk) bulunarak anlamlı fark ortaya çıkmıştır. Blobner ve ark.⁷⁴ yaptığı çalışmada da yüzeysel blok reversinde 50 µg.kg⁻¹ neostigmin ile 18,6 dk. ve 2mg.kg⁻¹ sugamadeks ile 1,5 dk'da geri döndürüldüğü bulunmuştur. Sugamadeks revers süreleri benzer bulunurken, neostigmin grubunda bizim revers zamanımızın 3,3 dk. gibi kısa bir süre olmasını inhalasyon ajanı olarak kullanılan sevofluranın tonsillektomi geçiren çocuklarda kanama kontrolü yapılırken end-tidal sevofluran değerlerinin her iki grupta da (neostigmin grubunda 1,9 ± 0,2'den 0,6 ±0,3'e ve sugamadeks grubunda ise 1,9±0,1'den 0,5±0,1) düşürülmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Bunun yanı sıra Fisher ve ark.⁷⁵ neostigminin plazma ve dağılım hacimlerinin bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde benzer olduğunu yarı zamanın pediatrik hastalar için kısa olduğunu bildirmişlerdir. Gerekli neostigmin dozunun bebeklerde ve çocuklarda, yetişkinlere kıyasla %30-40 daha az olduğunu bildirmişlerdir.⁷⁵ Çalışmamızda neostigmin verilen olgularda derlenme süresinin kısa olmasının neostigmin dozunun fazla verilmesine bağlı da olabileceğini düşünüyoruz.

Plaud Et ve ark.⁷ yaptığı çok merkezli randomize çalışma çocuklarda rokuronyuma bağlı oluşan nöromusküler bloğu sugammadexle geri döndürmek için yapılan ilk çalışmadır. Rokuronyum verilmesi takiben T₂' nin belirmesine kadar geçen süre bebeklerde 29 dk, çocuklarda 21.8 dk. , ergenlerde 26.0 dk. ,

erişkinlerde 32.9 dk. bulunmuştur. Bu çalışmada plasebo ve sugammadeks karşılaştırılmıştır. 8 bebeğin 7' sinde (%87.5), 24 çocuktan 15' inde (62.5), 31 adolesandan 21'inde (67.7), 28 ergenden 16' sında (%57.1) revers ajana (sugammadeks ve plasebo ya bağlandı.) bağlı bulantı ve kusma gözlenmiştir. Bu çalışmada plasebo verilenlerde TOF 0.9 ulaşma süresi bebekte 21, çocukta 19, ergende 23.4, yetişkinlerde 28.5 dk. bulunmuştur. Sugammadeksle 2 mg.kg⁻¹ dozla bebeklerde 0.6-3.7dk. , çocuklarda 0.6-3.7 dk., adolesanlarda 1.1-4.6 dk. yetişkinlerde 1.2-4.2 dk. bulunmuştur. Bu çalışmada sugammadeks uygulanmasından sonra plazmadaki serbest rokuronyum düzeyi artmıştır. Plasebo grubunda rokuronyum artışı belirgin değildir. Sugammadeks rokuronyumla kompleks oluşturarak daha fazla rokuronyum molekülünün plazmaya difüzyonuna neden olmuştur. Diffüzyon gradiyenti oluşturmuştur.

Çalışmamızda entübasyon için 0.6 mg.kg⁻¹ dozunda rokuronyum verilmiştir. Operasyonun başından itibaren nöromüsküler monitorizasyon kullanılmıştır. TOF 0 olduğunda hastalar entübe edilmiştir. TOF %25-%75 değerleri kaydedilmiştir. Grup N' de TOF 0 oluncaya kadar 60.7±22,8 sn, grup S' de 61.3±20,7 sn. geçmiştir. Grup N'de TOF %25'e ortalama 33.6±7,8 dk., grup S 'de 33.3±13,5 dk.'da ulaşılmıştır. TOF %75'e grup N'de 45.6±8,3, grup S'de 46.1±14 dakikada ulaşılmıştır. TOF %75 olup klinik belirti verdiğinde ek doz (0.15 mg.kg⁻¹) rokuronyum verilmiştir. Orta etkili bir nöromüsküler bloker ajan kullandığımız için nöromüsküler monitorizasyonla blokaj takip edilmiştir.

Sevofluranın kas gevşeticilerin etkisini uzatabildiği bilinmektedir.⁸ Sevofluran rokuronyumun etki süresini uzatmakla kalmaz, neostigminle antagonizma hızını da yavaşlatmaktadır.^{76,77}

Vanacker ve ark.⁷⁸ yaptığı çalışmada; 0.6 mg.kg⁻¹ rokuronyum sonrasında nöromüsküler monitorizasyonla takip ettikleri hastalarda anestezi idamesinde propofol ya da sevofluran kullanmışlardır. Anestezi (propofol/sevofluran) türüne bağlı sugammadeks etkinliğini karşılaştırmışlardır. 2 mg.kg⁻¹ sugammadeks verildikten sonra T2 ‘den TOF değerinin 0.9 oluncaya kadar geçen sürenin ortalama 1.8 dk olduğunu bildirmişlerdir. Her iki ajan arasında fark olmadığını bildirmişlerdir.

Veiga ve ark.⁷⁹ yaptığı bir çalışmada, 0.6 mg.kg⁻¹ rokuronyum dozunu takiben anestezi idamesinde sevofluran ve propofolü kullanmışlardır. Her iki grupta analjezi için remifentanil infuzyonu vermişlerdir. Kas gevşemesinin %90 olması için rokuronyumu idamede vermişlerdir. T₂ sonrasında 2 mg.kg⁻¹ sugammadeks verilmiş, TOF %70-%80-%90 oluncaya kadar geçen süreler kaydedilmiştir. Sevofluran kullanılan grupta rokuronyum gereksiniminin daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır. TOF %90 oluncaya kadar geçen zaman sevofluran grubunda propofol grubuna göre daha kısa ancak farklar anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (1.46 dk. ve 1.89 dk.).

Rex ve ark.⁸⁰ yaptığı benzer çalışmada; 0.6 mg.kg⁻¹ rokuronyumu takiben 7 µg.kg⁻¹min⁻¹ rokuronyum infuzyonu verilen hastalarda anestezi idamesinde sevofluran ve propofol kullanmışlardır. 4 mg.kg⁻¹ sugammadeks verildikten sonra T₁ ‘den (TOF tek uyarı alındığı zaman) TOF değerinin % 90 oluncaya kadar geçen

süreye bakmışlardır. Sevofluran grubunda 1.3 dk. , propofol grubunda 1.2 dk. olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda da sugamadeks grubunda TOF %100 süresi olarak bulduğumuz değer 1,61 dakika olup, Rex ve ark.'larının bulduğu süreden daha uzundur. Bunun nedeninin Rex ve arkadaşlarının rokuronyum infüzyonunu takiben 4mg.kg^{-1} sugamadeks kullanmalarına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda anestezi indüksiyonunda ve idamede sevofluran kullandık. Her iki gruptaki EtSevo değerleri arasında fark yoktu. Tonsillektomi olan çocuk hastalarda kanama kontrolünde sevofluranı %1-%0.8 indirdik ve remifentanil infüzyonunu dozunu kademeli olarak azaltarak durdurduk. Bu ajanların nöromusküler kavşak üzerinde rokuronyumun etkisini potansiyalize edici etkisini minimize olduğunu düşünüyoruz. Sugamadeks ve neostigmin verilen her iki grupta hızlı ekstübasyon ve TOF % 100 ulaşma hızında artış olması bunu desteklemektedir.

Sugamadeks antikolinergik ilaçların verilmesine gerek duymadan verilir ve iyi bir kardiyovasküler stabilite sağladığı görülmüştür.^{72,81}

Çalışmamızda da sugamadeks grubunda ortalama kalp atım hızı, ortalama SAB değerlerinde herhangi bir değişiklik görülmemiş ve neostigmin grubuna göre hemodinamik açıdan stabil olarak seyretmiştir.

İnsan çalışmaları sugamadeks güvenliği ile ilgili herhangi bir önemli yan etki göstermemiştir. Sugamadeks önerilen dozdan daha yüksek dozda verildiğinde, ağızda nahoş bir tat ve sporadik öksürüğe neden olmaktadır.

Sugammadeks uygun dozlarda verildiği zaman QT intervalında değişikliklere neden olmamaktadır.⁵⁵

Çalışmamızda nöromüsküler bloğun kaldırılması için verilen sugammadeks(önerilen dozda) ve neostigmine bağlı PACU’ daki izlenimlerde allerjik reaksiyon, bradikardi, bulantı , kusma, öksürük ve nahoş tat gibi yan etkiler gözlenmemiştir. Neostigmin ve sugammadeks grubunda postop dönemde PACU’da nöromüsküler monitorizasyonla takip edilen olgularda rezidüel kûrarizasyona da rastlanmamıştır.

Çalışmamızda tonsilektomi/adenotonsilektomi uygulanan çocuk olgularda kas gevşemesi için kullanılan rokuronyumun etkisinin geri çevrilmesinde TOF %100’e ulaşma süresi ve ekstübasyon süresi açısından sugamadeks kullanılmasının neostigmine kıyasla daha etkin ve güvenilir olduğu kanısına varılmış olup literatürde çocuk hastalarda sugammadeks kullanımı ile ilgili yapılmış az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bu konu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına vardık.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; çocuklarda rokuronyumun neden olduğu nöromüsküler bloğun kaldırılmasında 2 mg.kg⁻¹ sugammadeks ile 50 µg.kg⁻¹ neostigmini karşılaştırdığımız prospektif, randomize, çift-kör çalışmamızda sugammadeks kullandığımız hastalarda nöromüsküler blokajın hızlı ve etkili bir şekilde kaldırıldığı ve hastalardaki hemodinamik parametrelerin etkilenmediği gözlemlendi.

Sugammadeks verilen hasta grubunda ekstübasyon süresi, neostigmin verilen gruptan daha kısa olduğu ve ekstübasyondaki TOF değerinin %100 olduğu gözlemlendi.

Sugammadeks ve neostigmin verilen her iki gruptaki hastalar postoperatif bakım ünitesinde takip edildi. Bakım ünitesindeki TOF değerlerine bakıldı, postoperatif rezidüel kûrarizasyon ve olumsuz yan etkiler tespit edilmedi.

Tonsillektomi/adenotonsillektomi uygulanan çocuk hastalarda orta etkili kas gevşetici ajan olan rokuronyumun kullanımına bağlı nöromüsküler blokajın geri döndürülmesinde 2 mg.kg⁻¹ sugammadeksin 50 µg.kg⁻¹ neostigmine göre daha hızlı ve etkili olduğu kanısına varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Sammama CM: Postoperative residual neuromuscular block: A survey of management. Br J Anaesth 2005; 95:622-6.
2. GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nöromüsküler bloke edici ilaçlar. In: Klinik Anesteziyoloji Çeviri Editörü,Tulunay M, Cuhruk H. 4. Baskı,Ankara Güneş Kitabevi, 2008; 206-241.
3. İnanoğlu K. Kas gevşeticiler ve Antagonistlerin Farmakolojisi. İn Miller Anesteziyoloji 6. Basımdan Çeviri. Çeviri Editörü Aydın D. İzmir Güven Kitabevi, 2010; 482-547.
4. Rocca DG, Pompei L. A novel approach to reversal of neuromuscular blockade, 2009; 75:349-51.
5. Loftsson T, Duchene D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. Int J Pharm 2007;329:1-11.
6. Gijzenberg F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. Anesthesiology 2005; 103:695-703.
7. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk J et al, Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade with Sugammadex in Pediatric and Adult Surgical Patients, Anesthesiology 2009; 110:284-94.

8. Mirakhur RK, Sugammadex in clinical practice, *Anaesthesia*, 2009, 64:45-54.
9. Meretoja OA, Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children *Pediatric Anesthesia* 2010 20:591-604.
10. Scott R. Kas Gevşeticiler. In: Lee's Synopsis of Anaesthesia. Turan İÖ Editör. 13. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi, 2008:176-200.
11. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004
12. Hall ZW, Sones JR. Synaptic structure and development: The neuromuscular junction. *Cell* 1993;72:99-121.
13. Demirel E, Ünal N. Kas Gevşeticiler ve Klinik Kullanımı. In Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, Küçük D. Anesteziye Güncel Konular. I. Baskı Ankara: Nobel Matbaacılık; 2002; 125-159.
14. Owczarek M, Bultowicz R, Kazmirczuk R, Owczarek SK, Paciorek P, Jakubczyk M et al. Is suxamethonium still useful for pediatric anaesthesia?, *Anesteziyol Intens Ter.* 2011; 43: 181-5.
15. Benumof JL, Dagg R, Benmuof R. Critical hemoglobin desaturation will occur before return to an unparalysed state following 1 mg/kg intravenous succinylcholine. *Anesthesiology* 1997; 87: 979-82.
16. Hayes AH, Breslin DS, Mirakhur RK, Reid JE, O'Hare RA. Frequency of haemoglobin desaturation with the use of succinylcholine during rapid sequence induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001; 45: 746-9.

17. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerkkamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety Anesthesiology 2007; 107: 239–44.
18. . Pühringer FK, Rex C, Sielenkamper AW, Claudius C, Lorsan PB, Prins ME et al. Reversal of profound, high dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points an international multicenter, randomised, dose- finding, safety assessor-blinded, phase II trial. Anaesthesiology 2008; 109: 188–97.
19. Özcengiz D, Kas gevşeticiler. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005; 3:116-130.
20. Water DJ, Mapleson WW. Suxamethonium pains: Hypothesis and observation anaesthesia 1971; 26: 127-41.
21. Yörükoğlu D, Alkaya F. Kas gevşeticiler. In: Tüzüner F editör. Anestezi, Yoğun bakım, Ağrı. 1. Baaskı. Ankara :Nobel Tıp Kitabevleri, 2010;239-256.
22. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part: Definitions, incidence and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. Anesth Analg 2010;111:120-8.
23. Karlı B, Bigat Z. Sinir –Kas Blok Çeşitleri, Türkiye Klinikleri J Anesth Reanim 2005; 3:131-135.

24. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaest* 2007;98:302-16.
25. Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H: Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979; 50:539-41.
26. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty , Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 2000; 84:394-5.
27. Hayes AH, Mirakhor RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2001; 56: 312–8.
28. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donaty F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98:1042-8.
29. Viby-Mogensen J: Postoperative residual curaruzation and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000: 84:301-3.
30. Eriksson LI: Evidence-based practice and neuromuscular monitoring. It's time for routine quantitative assessment. *Anesthesiology* 2003; 98: 1037-9.
31. İnanoğlu K. Nöromüsküler Monitörizasyon. In *Miller Anestezi 6. Basımdan Çeviri. Çeviri Editörü, Aydın D. İzmir Güven Kitabevi, 2010; 1551-66.*
32. Iwasaki H, Igarashi M, Namiki A: A preliminary clinical evaluation of magnetic stimulation of the ulnar nerve for monitoring neuromuscular transmission. *Anaesthesia* 1994; 49:814-6.

33. Moerer O, Baller C, Hinz J, Buscher H, Crazier TA. Neuromuscular effects of rapacuronium on the diaphragm and skeletal muscles in anaesthetized patients using cervical magnetic stimulation for stimulating the phrenic nerves. *Eur J Anaesth* 2002; 19:883-7.
34. Brull SJ, Ehrenwerth J, Silverman DG: Stimulation with submaximal current for train of four monitoring. *Anesthesiology* 1990; 72:629-32.
35. Brull SJ, Ehrenwerth J, Connelly NR, Silverman DG Assessment of residual curarization using low-current stimulation. *Can J Anaesth* 1991; 38: 164-8.
36. Kelly D, M.R.C.P.I, F.F.A.R.C.S.I, Brull SJ: Monitoring of Neuromuscular function in the clinical setting. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1993; 66:473.
37. Curran MJ, Donati F, Bevan DR: Onset and recovery of atracurium and suxamethonium-induced neuromuscular blockade with simultaneous train of four and single twitch stimulation. *Br J Anaesth* 1987; 59: 989-94.
38. Ali HH, Utting JE, Gray C: Stimulus frequency in the detection of neuromuscular blocks in humans *Br J Anaesth* 1970; 42: 967-78.
39. Ali HH, Utting JE, Gray C: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block II *Br J Anaesth* 1971; 43: 478-85.
40. Waud BE and Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology* 1972; 37:417-22.

41. Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer-Jorgensen B, Ording H, Engbaek J, Nielsen A. Post- tetanic count (PTC): A new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1981; 55:458-61.
42. Engbaek J, Qstergaard D, Viby-Mogensen J: Double burst stimulation (DBS). A new pattern of nerve stimulation identify residual curarization. *Br J Anaesth* 1989; 62: 274-8.
43. Ueda N, Muteki T, Tsuda H, Inoue S, Nishira H. Is the diagnosis of significant residual neuromuscular blockade improved by using double burst nerve stimulation? *Eur J Anaesth* 1991; 8: 213-8.
44. Brull SJ, Silverman DG. Pulse width, stimulus intensity, electrode placement, and polarity during assessment of neuromuscular block. *Anesthesiology* 1995; 83:702-9.
45. Donati F, Antzaka C, Bevan DR: Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology* 1986; 65: 1-5.
46. Gibson FM, Mirakhur RK, Clarke RS, Bardy MM. Qualification of train of four responses during recovery of block from nondepolarizing muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 655-7.
47. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train of four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-71.

48. Tsui BC, Reid S, Gupta S, KEarney R, Mayson T, Finucane B. A rapid precurarization technique using rocuronium. *Can J anaesth* 1998; 45:397-401.
49. İnanoğlu K. Nöromüsküler Fizyoloji ve Farmakoloji. In Miller Anestezi 6. Basımdan Çeviri. Çeviri Editörü , Aydın D. İzmir Güven Kitabevi, 2010; 859-76.
50. Booij LHDJ: Cyclodextrins and the emergence of sugammadex. *Anaesthesia* 2009; 64 (Suppl. 1): 31-37.
51. Naguib M. Sugammadex : Another Milestone in Clinical Neuromuscular Pharmacology. *Anesthesia Analgesia* 2007; 104: 575- 81.
52. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, et al. Reversal of rocuronium- induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex. *Anesthesiology* 2006; 104: 667-74.
53. Bom A, Epemolu O, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Selective relaxant binding agents for reversal of neuromuscular blockade. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7; 298-302.
54. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T: First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005; 103: 695-703.
55. Glinka L, Onichimowski D, Pawel S, Korecki A, Sugammadex-two years in clinical practice, *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 2010,XLII,3; 139-143.

56. Debaene B, Meistelman C: Indications and clinical use of sugammadex. *Ann Fr Anesth Réanim.* 2009; 28 (Suppl. 2): 57-63.
57. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J: The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2009; 64 (Suppl. 1): 10-21.
58. Fuchs-Buder T, Schreiber J-U, Meistelman C: Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia* 2009; 64 (Suppl. 1): 82-89.
59. Meretoja OA, Gebert R. Postoperative neuromuscular block following atracurium or alcuronium in children. *Can J Anaesth* 1990; 37: 743–746.
60. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vende JJ. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005; 100: 1840–1845.
61. Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg* 2002; 95: 1656–1660.
62. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerd M, Zenge MO, Ochterbeck C et al. The Predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular block. *Am J Respir Crit Med* 2007; 175: 9-15.
63. Kopman AF: Atracurium associated with postoperative residual curarisation. *Br J Anaesth* 2003; 90: 523-4.
64. Soni N, Kam P. 4-aminopyridine, a review. *Anaesthesia and Intensive Care* 1982; 10: 120–6.

65. Magorian TT, Lynam DP, Caldwell J, Miller RD. Can early administration of neostigmine, in single or repeated doses, alter the course of neuromuscular recovery from a vecuronium- induced neuromuscular blockade *Anesthesiology* 1990; 73: 410–4.
66. Barber HE, Calvey TN, Muir KT. The relationship between the , pharmacokinetics, cholinesterase inhibition and facilitation of twitch tension of the quaternary ammonium anticholinesterase drugs, neostigmine, pyridostigmine, edrophonium and 3-hydroxyphenyltrimethylammonium. *Pharmacol* 1979; 66: 525–530.
67. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block, *British Journal of Anaesthesia* 2009; 103 : 115–29.
68. Cozanitis DA, Dundee JW, Merrett JD, Jones CJ, Mirakhur RK. Evaluation of glycopyrrolate and atropine as adjuncts to reversal of non-depolarising neuromuscular blocking agents in a true-to-life situation. *British Journal of Anaesthesia* 1980; 52: 85–9.
69. Mirakhur RK, Dundee JW, Jones CJ, Coppel DL, Clarke RS. Reversal of neuromuscular blockade: dose determination studies with atropine and glycopyrrolate given before or in a mixture with neostigmine. *Anaesthesia and Analgesia* 1981; 60: 557–62.
70. Booij LH, van Egmond J, Driessen JJ, de Boer HD. In vivo animal studies with sugammadex. *Anaesthesia* 2009; 64: 38–44.
71. Suy K, Morias K, Cammu G, Hans P, van Duijnhoven WG, Heeringa M, Demeyer I. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-

- induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007; 106: 283-8.
72. Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, Moppett I, Adams J, Hermens Y. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia* 2006; 96: 36–43.
 73. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex, a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109: 816–24.
 74. Blobner M, Eriksson LI, Scholz L, Motsch J, Della RG, Prins ME. Reversal of Rocuronium induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010 Oct; 27(10):874-81.
 75. Fisher DM, Cronnelly R, Miller RD, Sharma M. The neuromuscular pharmacology of neostigmine in infants and children. *Anesthesiology* 1983; 59: 220–225.
 76. Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC. Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane and intravenous anaesthesia. *Anaesthesia and Analgesia* 1998; 87: 936–40.
 77. Reid JE, Breslin DS, Mirakhur RK, Hayes AH. Neostigmine antagonism of rocuronium block during anaesthesia with sevoflurane, isoflurane or propofol. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2001; 48: 351–5.

78. Vanacker BV, Vermeyen KM, Struys MRF, et al. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anaesthesia with propofol or sevoflurane. *Anaesthesia and Analgesia* 2007; 104: 563–8.
79. Veiga-Ruiz G, Dominguez N, Orozco J, Janda M, Hofmockel R, Alvarez-Gomez JA, Efficacy of sugammadex in the reversal of neuromuscular blockade induced by rocuronium in long-duration surgery: under inhaled vs. intravenous anesthesia, *Rev.Esp.Anesthesiol Reanim* 2009 Jun-Jul;56(6):349-54.
80. Rex C, Wagner S, Spies C, Scholz J, Rietbergen H, Heeringa M et al. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients randomized to sevoflurane or propofol maintenance anesthesia, *Anesthesiology* 2009 Jul;111(1):30-5.
81. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L. et al. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium induced block with neostigmine. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 100: 622-30.

8. ÖZET

ÇOCUKLARDA NÖROMÜSKÜLER BLOĞUN GERİ ÇEVRİLMESİNDE NEOSTİGMİN İLE SUGAMMADEKSİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda tonsillektomi/adenotonsillektomi uygulanan 60 çocuk hastada, rokuronyum ile sağlanan nöromüsküler bloğun geri çevrilmesinde neostigmin ve sugammadeksin etkinliği TOF monitorizasyonu yapılarak karşılaştırıldı.

Prospektif, randomize, çift kör olarak tasarlanan çalışma bilgilendirilmiş gönüllü onayı alınarak, tonsillektomi/ adenotonsillektomi planlanan ASA I-II risk grubunda, 2-12 yaş aralığında 60 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalara TOF Watch SX cihazı ile nöromüsküler monitorizasyon ve ASA standartlarına uygun monitorizasyon yapıldı. Hastalar kapalı zarf yöntemi ile rastgele Neostigmin grubu (GrupN, n=30) ve Sugammadeks grubu (GrupS, n=30) olarak 2 gruba ayrıldı. Anestezi indüksiyonunda %8 sevofluran verildi. Her iki gruba 0.6 mg.kg⁻¹ rokuronyum verildi. Nöromüsküler blok % 100 olduğu zaman (T₀) endotrakeal entübasyon uygulandı. Anestezi idamesi; 0.05-0.2 µg.kg.⁻¹dk.⁻¹remifentanil ve % 1-2 sevofluran ile sağlandı. Olguların hemodinamik parametreleri ve TOF % değerleri kaydedildi. TOF % 75 olduğunda ve klinik olarak kas gevşetici ihtiyacı görüldüğünde 0.15 mg/kg rokuronyum verildi. Kanama kontrolünde remifentanil

infuzyonu dozu kademeli olarak azaltılarak durduruldu ve sevofluran %1-0.8 değerine düşüldü. Operasyon sonunda yardımcı anesteziist tarafından [Grup S' ye 2mg.kg^{-1} sugammadeks, Grup N' ye $50\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ neostigmin (1mg neostigmin içine 0.4 mg atropin ilave edildi.)] hazırlanan ajanlar verildi. TOF %90 olduğunda ekstübasyon planlandı.

Sugammadeks verilen grup S'de TOF ekstübasyon süresi ortalama 96.8 ± 20.8 sn, neostigmin verilen grup N'de ortalama 200 ± 61.7 sn bulundu. TOF %100 oluncaya kadar geçen zaman Grup N'de ortalama 219.4 ± 60.7 sn ,Grup S de ise 96.8 ± 20.8 sn. olarak bulundu. Çalışmamızda operasyonun sonunda nöromüsküler bloğun geri döndürülmesinde neostigmine göre ekstübasyon süresi ve TOF %100'e ulaşincaya kadar geçen süre açısından sugammadeksin üstün olduğu bulundu. Hemodinamik parametreler açısından neostigmin –atropin verilen grupta KAH ve SAB anlamlı yükselmeler görülmüş olup sugammadeks verilen grupta fazla etkilenme olmadı.

Tonsillektomi/adenotonsillektomi uygulanan çocuk hastalarda orta etkili kas gevşetici ajan olan rokuronyumun kullanımına bağlı nöromüsküler blokajın geri döndürülmesinde 2 mg.kg^{-1} sugammadeksin $50\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ neostigmine göre daha hızlı ve etkili olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Nöromüsküler blok-Sugammadeks-Neostigmin

9.SUMMARY

THE COMPARISON OF THE REVERSE EFFECTS OF NEOSTIGMINE AND SUGAMMADEX ON NEUROMUSCULAR BLOCK IN CHILDREN

We intended to show the effects of neostigmine and sugammadex on neuromuscular block by rocuronium with TOF monitorization of neuromuscular block.

In this prospective, randomized, double-blind trial, 60 consenting pediatric patients; ASA I-II and ages between 2-12 years; undergoing tonsillectomy/adenotonsillectomy surgery were enrolled. We have done of neuromuscular block with Watch SX and routine monitorization according to the guidelines of ASA. The patients were randomly divided into two group; Group N n=30 (neostigmine) and Group S n=30 (sugammadex). We used %8 sevoflurane and $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuronium for the induction of anesthesia. When the neuromuscular block was %100, endotracheal intubation was performed. The anesthesia maintained with $0,05\text{-}0,2 \mu\text{g.kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ remifentanyl and %1-2 sevoflurane. Hemodynamics data and TOF values of the patients were recorded. When TOF value was % 75 and if it's necessary to use rocuronium, rocuronium injection was done 0.15 mg.kg^{-1} . During bleeding control, remifentanyl infusion was stopped by reducing its dose gradually and sevoflurane reduced to %1-0.8. At the end of the operation anesthetist used 2 mg.kg^{-1} sugammadex to Group S, $50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ neostigmin (0.4 mg atropin add to 1 mg neostigmine) to Group N. When TOF value was %90, extubation was done.

Mean time of TOF extubation in the Group S was $96,8 \pm 20.8$ sec. and 200 ± 61.7 sec in Group N. The average time until TOF value %100 was found 219.4 ± 60.7 sec in Group N and 96.8 ± 20.8 sec in Group S. In our research, we observed that the time until TOF value %100 and extubation time is shorter in Group S than Group N. In the group, given neostigmine and atropin, we observed significant increases in heart beat and systolic arterial blood pressure. But there was no significant change in Group S.

We conclude that, suggamadex 2 mg.kg^{-1} is a faster and effective agent than $50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ neostigmine for the reverse of the block by a middle- effected neuromuscular agent (rocuronium) in pediatric patients who were applied tonsillectomy/adenotonsillectomy.

Key Words: Neuromuscular Block- Suggamadex- Neostigmine

10.1. ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURU EKİ KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
AKÇİ ADRESİ	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı/Mellikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda Nöromusküler Bloğun Geri Çevrilmesinde Neostigmin ile Sugamadeksin Karşılaştırılması					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU						
	EUDRACT NUMARASI						
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Ömer Kurtipek					
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon					
	KOORDİNATÖRÜN UNVANI/ADI/SOYADI						
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI						
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı					
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı					
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu					
DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ							
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ							
UZMANLIK TEZİ AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ AKADEMİK AMAÇLI	AKADEMİK AMAÇLI	DR. TEZİ	Y. LİSANS TEZİ			
ARAŞTIRMA FAZİ VE TÜRÜ ARAŞTIRMA FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐					
	FAZ 2	☐					
	FAZ 3	☐					
	FAZ 4	☐					
	BE/BEY	☐					
	Diğer	☐			Diğer ise belirtiniz		
	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	☐			Belirtiniz		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ	☒	ÇOKMERKEZ	☐	ULUSLARARASI	☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	DİLİ		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
	OLGU RAPOR FORMU OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer

BELGE ADI	Açıklama
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
SİGORTA	☐
HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐
ILAN	☐
YILLIK BİLDİRİM	☐
SONUÇ RAPORU	☐
GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	☐
DİĞER	☐

Etik Kurul Değerlendirme Formu
2010/016/140
2010/016/140

Karako No : 2011/136

Karako Tarihi : 01.03.2011

KARAR BİLGİLERİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Ömer Kurtipek'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşımları ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibine ve dekanlık makamına arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI

Erciyes Üniversitesi Senatosunun 08.12.2010 tarih ve 16 nolu toplantı kararı

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADISOYADI : Prof. Dr. Kader KÖSE

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı / Adı Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>K. Köse</i>
Prof. Dr. Halit MADENOĞLU	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>H. Madenoğlu</i>
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>O. Kontaş</i>
Prof.Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ X ☒ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>D. Arslan</i>
Doç. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rek. Cer.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>I. Özyazgan</i>
Doç.Dr. Polat DURUKAN	Acil Tıp	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>P. Durukan</i>
Doç.Dr. Hasan Basri ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>H. Basri</i>
Doç.Dr. Fatih TANRIVERDİ	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>F. Tanrıverdi</i>
Doç.Dr. Leyla HASDIRAZ	Göğüs Cerrahisi	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>L. Hasdiraz</i>
Doç.Dr. Mehmet Güngör KAYA	Kardiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>M. Güngör</i>
Doç.Dr. Ertuğrul MAVİLİ	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>E. Mavili</i>
Öğr. Gör. Dr. Ferhan ELMALI	Biyostatistik ve Tıp Bilimleri	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ X ☒ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>F. Elmalı</i>
Av. Zübeyde ÇELEBİ	Avukat	Rektörlük	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>Z. Çelebi</i>
Ecz. Nuran YOZGAT	Eczacı	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>N. Yozgat</i>
Yusuf Oğuz ALTUNTAŞ	Sivil Üye	E.Ü. Beden Eğitimi ve Spor Fakültesi	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ x ☒ H ☐	<i>Y. Altuntaş</i>

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Feray

Soyadı: Gümüş

Doğum Yeri: Elazığ

Doğum Tarihi: 12.06.1977

Yabancı Dil: İngilizce

Eğitimi: GÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi Dr. 2008-Halen

1995-2002: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi/ ADANA

1991-1994: Paksoy Kız Lisesi/ ADANA

1988-1991: Meram Kız Ortaokulu/ KONYA

1983-1988: Celalettin Sayhan İlköğretim Okulu/ ADANA

Bilimsel Etkinlikler:

- Çocuklarda Nöromusküler Bloğun Geri Çevrilmesinde Neostigmin ile Sugammadexin Karşılaştırılması (Tez Çalışması)

Katıldığı Kongre ve Sempozyumlar

- Preoperatif Hasta Değerlendirilmesi ve Postoperatif İzlem Konulu Anestezi Kampüsü Toplantısı, 2010, Ankara
- Arteriyel Kan Gazı ve Prohormonlar Sempozyumu, 2010, Ankara
- Mekanik Ventilasyon Kursu, 2011, Antalya
- TARD Ulusal Kongresi, 2011, Antalya



AYDOĞAN ECZA DEPOSU
AYDOĞAN ERDEN



06

Dr. Tevfik Sağlam Cad. 7 / 8 Etilik - ANKARA

Tel. : 323 11 44 Fax : 323 33 54

Çankaya V.D. 346 00 18 410

Tic. Odası Sicil No. : 39026

YENİ ADRESİMİZ

AYVALI CAD.NO:33 ETLİK/ANKARA

İRSALİYELİ FATURA

SERİ, SIRA NO. : **B 261916**

SAYIN, 120.05.447
DR.FERAY GOMUS/ANKARA
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
ANESTEZİ KLİNİĞİ KAT:3 BESEVLER
ANKARA

M.V.D.: M.V.D.NO.: 36748906328

AYDOĞAN ECZA DEPOSU

AYDOĞAN ERDEN
Dr. Tevfik Sağlam Cad. 7 / 8 Etilik - ANKARA
Tel. : 323 11 44 Fax : 323 33 54
Çankaya V.D. 346 00 18 410
Tic. Odası Sicil No. : 39026

Düzenleme Tarihi 22.04.2011

Düzenleme Saati 11:19:39

Filial Sevki Tarihi 22.04.2011

KOD	MALIN CİNSİ	MİKTAR	BİRİM FİYAT	DEPOCU FİYATI (KDV'SİZ)	ISK	KDV	TOPLAM TUTAR
1223	NEOSTİGMİN 6 LI AMP	10KUTU	1.6800		8		16.80
5979	BRIDION 200 MG 10 AMP	1KUTU	1.535.0000		8		1.535.00
				ARA TOPLAM		:	1.551.80
				ARA TOPLAM		:	1.551.80
				% 8 KDV TOPLAMI		:	124.14
				GENEL TOPLAM		:	1.675.94

Yalnız : BinAltıYüzYetmişBes TL DoksanDört Kr
ÖDEME TARİHİ : 22.04.2011

*****BEDELİ ALINMISTIR*****

Aydoğan ERDEN
AYDOĞAN ECZA DEPOSU
Ayvalı Caddesi No. 33 ETLİK-ANKARA
Tel: 323 11 44 Fax: 323 33 54
Çankaya V.D. 346 00 18 410

BANKALAR : Garanti Bankası Yenışehir Şb. 6200479 - 1
Ziraat Bankası Mithatpaşa Şb. 146905

EKSİKSİZ TESLİM EDEN - İMZA

ZİRAAT BANKASI IBAN TR76 00010 0 1262079745605001
Y.KREDİ BANKASI IBAN TR40 00067 0 1000000066706084

Belgenin sevk edilen malı birlikte bulunması halinde ayrıca sevk irsaliyesi aranmaz.

Başım Yeri : Ankara Form Etilik San. Tic. A.Ş. 20.12.2007 140272540 Dr. Şengül Şimşek Şi. San. No: 20046 Şişirmez ANKARA Tic. Sic. No: 20046 Şişirmez ANKARA 1921 Kodu: 09 Başım Yeri: 2002