



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

HİPOTERMİ SUGAMMADEKSİN ETKİNLİĞİNİ DEĞİŞTİRİR Mİ? DENEYSEL ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kezban Tuna ÖZKALOĞLU ERDEM

Antalya, 2012



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

HİPOTERMİ SUGAMMADEKSİN ETKİNLİĞİNİ DEĞİŞTİRİR Mİ? DENEYSEL ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kezban Tuna ÖZKALOĞLU ERDEM

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Neval BOZTUĞ UZ

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2012

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
2012.04.0103.005 Proje No ile desteklemiştir.**

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalındaki asistanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Necmiye HADİMİOĞLU'na, tezimin her aşamasında bilgi, tecrübe ve düşünceleriyle bana yol gösteren, tezimin ilgili öğretim üyesi Doç.Dr. Neval BOZTUĞ UZ'a,

Eğitimime sağladığı katkıdan dolayı tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım sürede dostluk ve yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerine, yoğun bakım hemşire ve personeline,

Bu tezin hazırlanmasında yardımını esirgemeyen Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Hilmi UYSAL'a, Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr. Nazmi YARAŞ'a, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı çalışanlarına,

Beni her zaman tüm fedakarlığı ile destekleyen eşim Ediz ERDEM'e,

Beni yetiştirip sevgi ve desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme

en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
Resimler Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hipotermi	2
2.1.1. Hipotermide patofizyoloji	2
2.1.2. Anestezi sırasında termoregülasyon	3
2.1.3. Anestezi sırasında hipotermi	4
2.1.4. Hipotermimin sistemler üzerindeki etkileri	5
2.1.5. Hipotermimin ilaçlar üzerindeki etkileri	5
2.2. Nöromusküler Bloke Edici İlaçlar	6
2.2.1. Nöromusküler bloke edici ilaçların tarihsel gelişimi	6
2.2.2. Kas gevşeticilerin etki mekanizmaları	7
2.2.3. Non-depolarizan kas gevşeticiler	8
2.2.4. Roküronyum bromür	8
2.2.5. Kas gevşeticilerin etkilerinin geri çevrilmesi	12
2.2.6. Sugammadeks	13
2.3. Sinir Kas Kavşağı Monitörizasyonu	17
2.3.1. Periferik sinir stimülasyonunun prensipleri	17
2.3.2. Sinir stimülasyon tipleri (Sinir-kas bloğunda uyarı şekilleri)	19
2.3.3. Periferik sinir stimülatörü	25
2.3.4. Stimüle eden elektrotlar	25
2.3.5. Sinir stimülasyonu yerleri ve kas yanıtları	26
2.3.6. Kas gruplarının duyarlılıkları	27
2.3.7. Uyarılmış yanıtların değerlendirilmesi	27
2.3.8. Periferik sinir stimülatörlerinin anestezide kullanımı	29
2.3.9. Periferik sinir stimülatörünün kullanılması gereken durumlar	30
2.3.10. Sinir stimülatörü kullanımı ile ilişkili problemler	31

3. MATERYAL VE METOD	32
3.1. Materyal	32
3.1.1. Deney hayvanları	32
3.1.2. Çalışmada kullanılan ilaçlar	32
3.2. Metod	32
3.2.1. Deney grupları	32
3.2.2. Solunum sistemi monitörizasyonu	33
3.2.3. Kan basıncı monitörizasyonu	34
3.2.4. TOF monitörizasyonu ve EMG kaydı	34
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	37
4. BULGULAR	38
4.1. Vital Bulgular	38
4.1.1. Ratların ağırlıkları	38
4.1.2. Rektal ısı	38
4.2. Kullanılan İlaçlar	39
4.2.1. Roküronyum dozu	39
4.2.2. Sugammadeks dozu	39
4.3. Monitörizasyon	39
4.3.1. TOF=0 olma süresi	39
4.3.2. PTC= 2 olma süresi	39
4.3.3. Sugammadeks uygulama zamanı	40
4.3.4. TOF=4 olma süresi	40
4.3.5. TOF=%75 ve üzeri olma süresi	40
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	46
7. ÖZET	47
8. ABSTRACT	48
9. KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR DİZİNİ

Ach	Asetilkolin
DBS	Çift patlamalı uyarı (Double Burst Stimulation)
EMG	Elektromyografi
MAC	Minimum alveolar konsantrasyon
MMG	Mekanomiyografi
NM	Nöromusküler
NMB	Nöromusküler bileşke
NMBEİ	Nöromusküler bloke edici ilaçlar
PTC	Posttetanik sayım
PTF	Post tetanik fasilitasyon
Sch	Süksinilkolin
TİVA	Total intravenöz anestezi
TOF	Train of four stimulation

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Roküronyum bromürün kimyasal yapısı	9
2.2. Sugammadeksin kimyasal yapısı	13
2.3. Tekli seğirme stimölasyonunda (0.1-1.0 hz) elektriksel stimölasyon ve kas yanıtları	19
2.4. TOF'da elektriksel stimölasyon ve uyarılmış kas yanıtları	20
2.5. Beş sn tetanik sinir stimölasyonuna kas yanıtı	22
2.6. Post tetanik sinir stimölasyonuna kas yanıtı	23
2.7. Çift patlamalı uyarıya kas yanıtı	24
3.1. EMG kaydı	35
3.2. EMG kaydı	35
3.3. EMG kaydı	36
3.4. EMG kaydı	36
4.1. Gruplara göre ratların ortalama ağırlık ve rektal ısı değerleri	38
4.2. Gruplara göre ratlara uygulanan ortalama roküronyum ve sugammadeks dozları	39
4.3. Gruplara göre ortalama TOF=0, PTC=2, ortalama sugammadeks uygulama zamanları, TOF=4 ve TOF $\geq$ %75 olma zamanları	40

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hipoterminin en sık nedenleri	3
3.1. Deney grupları	32

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Periferik sinir stimülatörü	30
3.1. Arteriyel kanülasyon, kuyruk damar yolu, rektal ısı probu, TOF monitörizasyonu	33
3.2. Monitörizasyon	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan ve hayvanlarda, ısı regülasyonu hayatın devam ettirilmesinde önemlidir (1). Normal vücut ısısı, genellikle 36-37°C arasında kabul edilmekte ve vücut ısının 35°C'nin altına düşmesi hipotermi olarak tanımlanmaktadır (2).

Genel olarak ısı yapımı ve ısı kaybı arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan hipotermi, cerrahi sırasında ameliyathane şartlarına ve kullanılan malzemelere bağlı olarak spontan oluşabildiği gibi, bazen de terapötik olarak oluşturulabilir (3).

Hipotermide, karaciğer kan akımındaki azalmaya ve ilaçların enzimatik yıkımındaki yavaşlamaya bağlı olarak, pek çok ilacın etki süresi uzamaktadır. Bu ilaçlar arasında, nöromusküler (NM) bloker ajanlar da yer alır (4).

Non-depolarizan NM bloğun geri çevrilmesinde en yaygın kullanılan ajan antikolinesteraz olan neostigmindir. Ancak bu ajanın da bradikardi, hipotansiyon, bulantı-kusma gibi yan etkileri bulunmaktadır (7,8). Bu nedenle asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri (AchEİ-Antikolinesterazlar), atropin ya da glikopirolat gibi antikolinerjik ajanlar ile birlikte uygulanır. Antikolinerjik ajanların da, taşikardi, bulanık görme, sedasyon gibi kendilerine özgü yan etkileri vardır (9).

AchEİ'nin kullanımını kısıtlayan bu yan etkiler nedeniyle, NM bloğu hızla ve tam olarak geri çeviren, muskarinik etkileri olmayan ve artmış tolerabilite profiline sahip yeni ajanların varlığına ihtiyaç duyulmuştur (10,11).

İlk selektif releksan-bağlayan ajan olan sugammadeks, steroid yapılı kas gevşetici roküronyumun etkilerini geri çevirmek için tasarlanmıştır (12-14). Modifiye γ -siklodekstrin yapısında olan sugammadeks, serbest NM bkoker molekülleri ile sıkı bir kompleks oluşturarak bu ajanların NM bileşkedeki etkilerini önler (13,15). Bunun yanında, sugammadeks roküronyumun renal atılımını da artırmaktadır (16).

Biz bu çalışmada, hipoterminin sugammadeks üzerindeki etkisini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipotermi

Normal vücut sıcaklığı ön hipotalamustaki termoregülatuar merkez tarafından yönetilir (17). Vücut ısı normalde $36.8^{\circ}\text{C} \pm 0.4$ 'dır. Gün içerisinde $0.5-1^{\circ}\text{C}$ oynamalar normal kabul edilir. Oral yoldan ölçülen ısı, koltuk altı ısıdan 0.5°C , rektal ısı ise koltuk altı ısıdan 1°C daha yüksektir. Vücut ısını ayarlama santral ve periferik vasküler sistem ile birlikte hipotalamus asıl fonksiyon gören organlardır. Endokrin sistem, deri ve kaslar da vücut ısının düzenlenmesinde rol alan diğer yardımcı organlardır (18). Genellikle vücut sıcaklığı koltuk altı termometrelerle ölçülür. Ancak bu aletler dış ortamdaki çok etkilenmeleri ve çoğunda 35°C altında kadranları olmadığından vücut merkez ısını tam yansıtmazlar. Merkez ısı (kor ısı) için en doğru ölçüm, intravezikal, rektal veya özofagus probu olan termometreler kullanarak yapılan ölçümlerdir. Klinik uygulamalarda sıklıkla rektal ve özofagial termometreler kullanılır (17,18).

Vücut ısının 35°C 'nin altına düşmesi hipotermi olarak kabul edilir (2). Hipotermi; hafif ($33-36^{\circ}\text{C}$), orta ($28-32^{\circ}\text{C}$), derin ($16-27^{\circ}\text{C}$), çok derin ($6-15^{\circ}\text{C}$), ultra-derin ($<5^{\circ}\text{C}$) olarak sınıflandırılmaktadır (19). Çoğu kaynakta hafif hipotermi $32-36^{\circ}\text{C}$ olarak alınmaktadır (20).

Hipotermi birçok fizyolojik fonksiyonda değişikliğe neden olur. Bu değişiklikler anestezi altında daha belirgin ve farklı olabilir.

2.1.1. Hipotermide patofizyoloji

Vücut ısı, ısı kazancı ve kaybı arasında olan dengeden dolayı sabit bir sıcaklıkta tutulur. Yaşlıların titreme fonksiyonlarındaki kayıptan, çocukların ise yetişkinlere oranla vücut alanları fazlalığından dolayı hipotermiye yatkınlıkları vardır (17,18).

Hipotermi nedenleri;

- Isı kaybının artışı (soğuğa maruziyet ile konduksiyon, aşırı rüzgar, cilt hastalıkları, yanıklara bağlı konveksiyon ve alkol, ilaçlar, enfeksiyon, cilt hastalıklarına bağlı vazodilatasyon),
- Isı üretiminin azalması (bilinç kaybı, hipotiroidizm, hipopituitarizm, hipoglisemi, hipotalamik lezyonlar, hipoadrenalizm, hipoglisemi, ileri yaş, çocuklar),
- Altta yatan hastalıklar (pankreatit, barsak perforasyonu, pnömoni, akut böbrek yetmezliği) (21) (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Hipoterminin en sık nedenleri.

Cilt hastalıkları	Yanıklar Eksfoliyatif dermatit Şiddetli psöriazis
İlaçlar	Etanol Fenotiazinler Sedatif hipnotikler
Çevresel nedenler	Boğulmalar Boğulma dışı nedenler
İyatrojenik	Agresif sıvı tedavisi Güneş çarpması tedavisi sırasında
Metabolik	Hipoadrenalizm Hipopituatarizm Hipotroidi
Nörolojik	Akut spinal kord yaralanmaları Kafa travması Strok Tümör Wernicke hastalığı Nöromüsküler yetersizlik Sepsis

Isı transferinin önemli mekanizmaları ve klinik örnekleri (22)

Vücuttan ısı kaybı, dört temel mekanizma ile meydana gelir (3). Isı, bu dört mekanizmanın bir ya da birkaçının kombinasyonu ile kaybedilir.

1. Radyasyon (Işınlanma): Vücut yüzeyinin dışarıyla teması,
2. Kondüksiyon (İletim): Vasodilatatörler, soğuk ameliyathane, soğuk ameliyat masası, soğuk aletler, soğuk intravenöz sıvılar,
3. Konveksiyon (Hava hareketi): Vücut yüzeyinin dışarıyla teması, yıkama solüsyonları, soğutmalı fanlar, ameliyathanenin havalandırma sistemi,
4. Evaporasyon (Buharlaşıma): Yıkama solüsyonları, respirasyonlar, açık vücut kavimleri, terleme, ıslak örtüler, cilt antiseptikleri.

2.1.2. Anestezi sırasında termoregülasyon

Anestezi sırasında vücut ısısında istenmeyen değişiklikler ortaya çıkar. Tüm genel anestezikler, otonomik termoregülasyon kontrolünü bozarlar. Anestezi altında sıcak yanıt sınırı artarken, soğuk yanıt sınırı düşer.

Termoregülasyon, rejjyonel anestezi sırasında da bozulur ve bunu, intraoperatif santral ısı düşmesi, hipotermi izler (23).

2.1.3. Anestezi sırasında hipotermi

Hipotermide, spontan hipotermi ve terapötik hipotermi olarak iki çok farklı fizyolojik mekanizma söz konusudur.

1. Spontan hipotermi: Operasyon sırasında meydana gelen hipotermimin, çeşitli nedenleri vardır (23-28). Bunlar:

- _ Ameliyathanelerde üst üste giyinen ameliyat ekibinin konforunu sağlamak ve mikrobiyal transferi azaltmak için ameliyathane ısısı, 18-21°C arasında tutulur. Vale (3), ameliyathane çalışanları için, 21°C'nin altındaki ameliyathaneleri önermiş, fakat bu sıcaklığın hasta için zararlı olabileceğini bildirmiştir.
- _ Ameliyathanelerde laminar akım ventilatörlerinin kullanımı, %19 buharlaşma, %61 konveksiyonla ısı kaybını artırır (23,29,30).
- _ Isıtılmamış intravenöz sıvı ve kanların verilmesi (vücut ağırlığı 70 kg olan bir hastaya oda ısısındaki 1 lt kristaloid solüsyonu verildiği zaman vücut ısısında 0,4°C, 1 ünite paket eritrosit verildiğinde 0,2°C düşme olur), büyük ameliyatlarda vücut boşluklarının uzun süre açıkta kalması, soğuk sıvılarla irrigasyon, hareketsizlik, ameliyattan önce aç kalma, yaşlılık, hipotermi riskini artırır (31-34).
- _ Anestezik ajanların oluşturduğu azalmış sempatik tonusun yol açtığı vazodilatasyon hipotermiye neden olur (35).

Bunların dışında hipotermi; majör travma, aşırı transfüzyon ve sıvı içeriği, acil serviste ıslak giysiler ve soğuk sıvıya maruziyet ile ilişkilidir (35).

2. Terapötik hipotermi: Eski çağlardan beri tıbbi literatürde yer almaktadır. Milattan sonra 4. ve 5. yüzyıllarda tetanoz ve konvülsiyon tedavisi için total vücut hipotermisi önerilmiştir (3). Hayvan çalışmalarında terapötik hipotermimin faydalı olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur. İnsanlar üzerine yapılan çalışmalarda hipoterminin, iskemik hasarlanmada, travmatik beyin yaralanmalarında nöral koruma ve intrakraniyal basıncı azaltarak faydalı etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Hipotermi apoptozisi önleyerek, mitokondriyal disfonksiyonu azaltarak ve enerji homeostazını iyileştirerek etki yapar. Hipotermi, reperfüzyon hasarını önleyerek, ödem formasyonunu azaltarak ve damar duvar ve kan-beyin bariyer permeabilitesini azaltarak, hücresel

membran permabilitesini azaltarak, iyon hemostazisini düzenlemektedir.

Hipotermi yine metabolizmayı azaltarak, çeşitli potansiyel pro-inflamatuvar reaksiyonları ve immün cevabı baskılamaktadır. Hipoterminin, beyin termoregülasyonunu sağlayarak, nöbet ve epileptik aktiviteleri baskılayarak faydalı etkiler gösterdiği düşünülmektedir (36).

2.1.4. Hipoterminin sistemler üzerindeki etkileri

a) Kardiyovasküler sistem

- Myokard depresyonu ve iskemi
- Ventriküler aritmiler
- Kan viskozitesi ve koagülopatinin artması
- Efektif kan volümünün azalması
- Vasküler rezistansın artması

b) Pulmoner sistem

- Alveolar ventilasyonun azalması
- Alveolar ödem
- Ölü boşlukta artma

c) Nörolojik sistem

- Serebral kan akımının azalması
- Mental durumun bozulması
- Hipotalamik disfonksiyon

d) Metabolik

- Oksijen tüketiminde artma
- İnsülin yapımında azalma
- İlaç etkilerinin uzaması
- Karaciğer fonksiyonlarının değişmesi

2.1.5. Hipoterminin ilaçlar üzerindeki etkisi

Hipotermi karaciğer kan akımını (4) ve ilaçların Sitokrom p450 geçişini azaltır. Böylece, karaciğerde metabolize olan tüm ilaçların metabolizmaları yavaşlar (4). Hipotermik hastalarda, perfüzyonun azalması ve ilaç biyotransformasyonundaki azalmadan dolayı kas gevşeticilerin, sedatif ve hipnotiklerin etki süreleri uzar. Örneğin inhalasyon anesteziklerinin minimum alveoler konsantrasyon (MAC) değerlerinde her

1°C ısı düşmesinde, %5-7 arası düşme görülür. Veküronyumun etki süresi 36,5°C'deki ile karşılaştırıldığında, 34,5°C'de iki katı uzamaktadır. Roküronyumun etki süresinin, hipotermide uzadığı gösterilmiştir (37). Plazmada non-enzimatik olarak yıkılan atraküryumun etki süresi, sağlıklı kişilerde hipotermi durumlarında yaklaşık 1,5 kat artmaktadır (38). Propofol infüzyonu sırasında, normotermiklere göre 3°C daha düşük ısıya sahip hastalarda, plazma konsantrasyonu yaklaşık %30 artmaktadır (39). Hipotermi, fentanil, fenitoin, fenobarbital, verapamil, propranolol gibi ilaçların klirensinde değişikliklere yol açar (37). Hipotermi, ayrıca ilaç etkileşimlerini de bozabilir (40). Atropin gibi pek çok ilacın biliyer ekskresyonunu azaltır (41).

2.2. Nöromusküler Bloke Edici İlaçlar

Nöromusküler bloke edici ilaçlar (NMBEİ) nöromusküler bileşkede (NMB) sinir uyarılarının iletilmesini engelleyerek iskelet kasında paralizi veya pareziye yol açarlar. Bu ilaçların anestezide kullanımı ile daha kolay ve daha az travmatik entübasyon yanında, cerrahi girişim için yeterli kas gevşemesi sağlanmaktadır (42). Bu sayede cerrahi için uygun çalışma alanı yaratılarak, cerrahi girişimin daha güvenli, rahat ve kısa zamanda yapılması sağlanır. Hastada kanama azalır ve cerrahi travma süresi kısalmır.

2.2.1. Nöromusküler bloke edici ilaçların tarihsel gelişimi

Güney Amerikalıların ok zehiri ve ilk bilinen kas gevşetici olan kürarın 1825'te C.Waterton tarafından Avrupa'ya getirilmesinden sonra deneysel çalışmalar başlamıştır.

1942'de Griffith ve Johnson tarafından cerrahi girişim sırasında kas gevşetici olarak ilk kez anestezi uygulamasında kullanılmış olan D-tübokürarinin istenmeyen yan etkileri ve hammadde sağlanmasındaki güçlükler, ideal kas gevşetici ajan sentezi için çalışmaları başlatmıştır.

İdeal bir kas gevşetici ajan; yüksek etkinlikte, hızlı ve kısa etkili, birikici olmayan, histamin serbestleştirmeyen, antikolinesterazlarca antagonize edilebilen, farmakolojik olarak inaktif metabolitlere yıkılan, kardiyovasküler yan etkileri olmayan, non-depolarizan etki mekanizmasına sahip özelliklerde olmalıdır (43-45).

1947'de gallamin'in, 1948'de dekametonyum'un sentezi, 1949'da süksinilkolin'in (Sch) kas gevşetici etkisinin keşfi, bu çalışmaların önemli aşama noktaları olmuştur (43).

1967'de Baird ve Reid, panküronyumu klinik olarak kullanmışlar, 1980'li yıllarda atraküryun ve veküronyum, 1990'larda ise pipeküronyum, doksaküryum, mivaküryum,

roküronyum ve cisatraküryum klinik kullanıma girmiştir. İdeal bir kas gevşetici ajan bulunması için çalışmalar halen devam etmektedir.

2.2.2. Kas gevşeticilerin etki mekanizmaları

Bugün klinik anestezide kullanılan tüm kas gevşeticiler, depolarizanlar ve nondepolarizanlar olarak iki grupta toplanabilir.

Kürar nondepolarizan grubun prototipidir. Bu gruptaki diğer ajanlar atraküryum, veküronyum, pipeküronyum, doksaküryum, roküronyum, mivakuryum ve panküronyumdur. Bu ajanlar, postsinaptik nikotinik reseptörün bir veya her iki ünitesine bağlanırlar. Asetilkolin (Ach) reseptörünün her bir alfa subünitesine birer agonist molekülün bağlanması, reseptör aktivasyonu ve normal fonksiyon için gereklidir. Sadece tek bir agonist molekülün reseptöre bağlanması onu nonfonksiyonel hale getirmeye yeterlidir.

Bir nondepolarizan blok esnasında reseptör inaktivasyonu gelişmiş olmasına rağmen, kas direkt elektriksel uyarılara (elektrokoterizasyon gibi) cevap vermeye devam edebilir. Nondepolarizan bloğun temel özellikleri şunlardır:

1. Oluşturduğu yarışmalı blok, nöromusküler kavşaktaki Ach konsantrasyonu arttırılarak ortadan kaldırılabilir.
2. Nöromusküler iletide geniş bir güvenlik marjı vardır. Örneğin reseptörlerin %75'inden fazlası inaktive edilmedikçe uyarılmış kas yanıtlarında belirgin düşüş görülmez.
3. Uyarılmış kas cevaplarındaki değişikliklerin gözlenebileceği sadece küçük bir aralık vardır ve bu aralıkta %76-92 arası reseptör blokajı mevcuttur.
4. Oluşan blok hızlı stimülasyona cevap olarak devamlı düşüş gösteren uyarılmış kas kontraksiyon amplitüdüleri ile karakterizedir. Sonuçta oluşan "sönme (fade)" daha düşük reseptör blokajında ve Single Twitch'te olduğundan daha düşük konsantrasyonlarda görülür (46). Bunun sebebi de kas gevşeticilerinin, sinir kavşağında presinaptik alanda bulunan asetilkolin veziküllerinin hareketini engelleyen ve salınımını bloke eden etkileridir.
5. Hızlı nörostimülasyondan sonra blok bir posttetanik fasilitasyon evresine girer. Bu dönemdeki uyarılmış posttetanik kas cevapları pretetanik olanlardan daha büyüktür.

Sch ve deksametonyum gibi depolarizan gevşeticiler önce postsinaptik reseptörlere bağlanarak ve reseptör kanallarını açarak membran depolarizasyonuna yol açarlar, bu işlevleri Ach'e benzer. Ancak Ach'den farklı olarak depolarizan gevşeticiler nöromusküler kavşakta, uzun süre kalır ve son plak depolarizasyonunun uzamasına sebep olurlar. İlk dönemdeki tekrarlayan eksitasyonlar geçici kas fasikülasyonları şeklinde kendini belli eder, bunu nöromusküler iletinin kesilmesi ve flask paralizi izler. Reseptörün Ach ile azalmış uyarılışı benzer bir cevap oluşturacaktır (47).

2.2.3. Non-depolarizan kas gevşeticiler

Etki sürelerine göre üç gruba ayrılırlar;

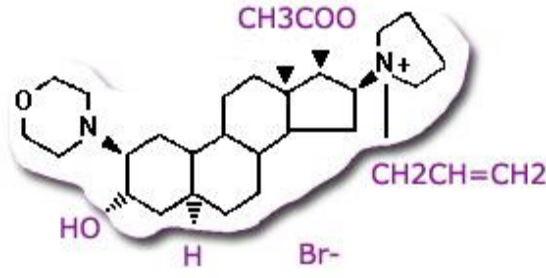
- 1) **Kısa etkili:** Mivakuryum klorür, rapaküronyum bromid
- 2) **Orta etkili:** Roküronyum bromür, atraküryum besilat, veküronyum bromür, cisatraküryum
- 3) **Uzun etkili:** Panküronyum bromür, metakürin, d-tubokürarin klorür, gallamin triiyodur, doksaküryum, piperküronyum bromür (43-45,48).

2.2.4. Roküronyum bromür

a) Farmakoloji

Roküronyum nöromusküler sinaps bölgesinde, postsinaptik etkisi ve reseptör selektive derecesi yüksek olan bir nondepolarizan kas gevşeticidir. Roküronyum bromür, monokuarterner aminosteroid yapısında, nondepolarizan kas gevşeticidir. Etkinliğini koruyabilmesi için 2-8°C'de stabil solüsyon olarak saklanmalıdır. ED 95 dozu 0.3 mg/kg'dır (49).

Kas gevşemesi nikotinik kolinerjik reseptörler ile antagonist olarak yarışarak oluşur. İnsan ve hayvanlarda potensi veküronyumun %15-20 kadardır. Roküronyumun potensinin düşük olması bir avantaj sayılmaktadır. Deneysel olarak düşük potensli ilaçların daha hızlı başlangıç etki göstermeleri, onların etki bölgesindeki yüksek konsantrasyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 2.1. Roküronyum bromürün kimyasal yapısı.

Roküronyum otonomik gangliyon blokajı yapmaz, başlangıç etki zamanı kısa, etki süresi orta ve uyanma veya eliminasyonu hızlıdır. Bir aminosteroid nöromusküler kas gevşetici olduğu için histamin salgılanma oranı düşüktür (49-51).

b) Kimyasal yapı

Roküronyum, veküronyumun 2-morpholino 3-desacetyl, 16-N allylrolidino türevidir. Veküronyumdan farkı steroid nükleuslarının 3'lü pozisyonlarındadır (Şekil 2.1).

Roküronyumun ilginç moleküler karakteristiği panküronyum ve veküronyumda A-halkasında bulunan steroid nükleusların Ach'e benzer kısmın olmayışdır. D-halkasındaki Ach'e benzer kısmın nöromusküler kavşakta reseptöre bağlanmada uygun bir yer olduğu, genellikle gücü yüksek nöromusküler kas gevşeticilerde bulunduğu düşünülmektedir (49,50,52,53).

Panküronyum ve veküronyumda bulunan kuarterner nitrojene bağlı metil ve allil gruplarının yer değiştirmesi ve roküronyumda Ach'e benzer kısmın yokluğu roküronyumun gücünün azalmasından kısmen sorumludur (49-51,53).

A-halkasındaki asetate grubunun yerine hidroksil grubun bağlanması, roküronyumun kararlı solüsyon halinde bulunmasını sağlar (53,54).

c) Etki mekanizması

Roküronyum klinik dozlarda Ach ile antagonist olarak yarışarak etki gösterir. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir (50-53).

Gevşeme, öncelikle iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragma son bulur. Larinksin adduktor kasları, adductor pollicis kasından daha önce etkilenir. Roküronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine dönmesi ile son bulur. Roküronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabilir (50-52).

d) Farmakokinetik

Roküronyumun farmakokinetiği veküronyuma benzer, yalnız dağılım hacminde küçük bir fark vardır. Roküronyumun eliminasyonu ilk olarak hepatobiliyer yoldan olmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon uzar. Birikim, ilacın eliminasyonu azaldığında ortaya çıkmaktadır. İlacın plazmadan temizlenmesi; dağılım (distribüsyon) ve atılım (eliminasyon) ile olur. Birikici özelliği yoktur, plazma proteinlerine %30 oranında bağlanır. Böbrek atılımı %10 kadardır. Roküronyumun metabolitleri 17-desasetilroküronyum ve 16 Ndesallilroküronyumdur ve bunlar, farmakodinamik açıdan aktif değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda, roküronyumun plazma klirensi değişmemekte, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artmaktadır. Bunun sonucunda etki süresi uzayabilir (55,56). Anestezik teknik, roküronyumun farmakokinetiğini etkilemez. Ancak yaş, farmakokinetik üzerinde etkili olmaktadır (50,54,55).

Veküronyum ve roküronyum farmakokinetik açıdan dağılım volümleri hariç birbirlerine benzerlik gösterirler, roküronyum veküronyuma göre daha az lipofilik olduğundan dağılım volümü daha azdır (49,52,57,58).

- **Anestezi yönteminin etkileri:** Değişik anestezik tekniklerde roküronyumun farmakokinetiği farklılık gösterir. Entübasyonda 0.6 mg/kg roküronyum kullanılarak TİVA (Total İntravenöz Anestezi) ile volatil anestezik verilen gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında farmakokinetik açıdan herhangi bir fark görülmediği, 12 saatlik idrarda çıkan roküronyum miktarının verilen dozun %16'sı olduğu tespit edilmiştir. Bu da roküronyumun farmakokinetiğinin anestezi tekniğinden etkilenmediğini göstermektedir (55,56,59,60). İsofluran ile roküronyumun nöromusküler blok etkisinin artırılması, kasın kas gevşeticiye sensitivitesini artırmak esasına dayanır (58).

- **Yaşın etkileri:** Yaşın ilerlemesi ile vücut sıvısındaki azalma (özellikle ekstraselüler hacim azalması) ve fonksiyonel organların yetersizliği sonucu roküronyumun farmakokinetiği etkilenir ve ilacın eliminasyonu yaş artıkça azalır (K2,4,48,49) Neonatal ve infantlarda dağılım hacmi artar ve plazma klirensi azalır, bunun sonucu ilacın yarılanma ömrü uzar. Çocuklarda dağılım hacmi artmaz ama klirens artar, ilacın yarı ömrü kısalır ve vücutta kalış süresi azalır (52,59,61).

e) Kardiyovasküler etkiler

Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkileri muskarinik reseptör blokajı, gangliyon blokajı, noradrenalin salgısının artışı ve geri alınımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekleşir (54,55,57,58).

Panküronyumda A-halkasına bağlı Ach'e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Veküronyum ve roküronyumda bu bölge modifiye edilmiştir ve bu nedenle bu ajanların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır (57,58).

Klinik dozlarda roküronyumun iskelet kasındaki nikotinik reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur (55,57,58).

f) Histamin salgılanması

Roküronyum bir aminosteroidal kas gevşetici olup klinik olarak anlamlı histamin salgılanmasına neden olmaz (49,52).

g) Potensi ve ilaç etkileşimi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sonucu roküronyumun veküronyumun %10-20'si kadar potent olduğu tespit edilmiştir. İnsanlarda yapılan bazı çalışmalarda da veküronyumun %15'i kadar etkin olduğunu göstermiştir (55,57,58). ED50 değeri (0.105 mg/kg ile 0.170 mg/kg) ve ED90 değerinde (0.259 mg/kg ile 0,305 mg/kg) kullanılan dozlarda etkinin anestezi teknik ve stimülasyon yöntemine bağlı olduğunu gösterir.

Enfluran ve isofluran, roküronyumun etkisini potansiyalize ederler. Halotanın etkisi, diğer iki inhalasyon anesteziğine göre daha azdır (51,53). Bazı IV anesteziklerin, (droperidol, midazolam, etomidat, tiyopental ve propofol) roküronyumun etkisi üzerinde herhangi bir klinik etki değişimi yapmadıkları bildirilmiştir. Buna rağmen bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı etkiyi hafif potansiyalize eder (53,54).

Tek doz antibiyotiklerin (Metronidazol, netilmisin, sefuroksim ve aminoglikozitler) roküronyumun yaptığı nöromusküler blok üzerinde önemli bir etkileri olmadığı gösterilmiştir (53,54,57). Diğer nondepolarizan kas gevşeticilerde olduğu gibi fenitoin, kronik kullanımda roküronyumun etki zamanını kısaltarak doz ihtiyacını artırır.

h) Farmakodinamik

Roküronyumun potensi veküronyumdan 6-8 kat daha azdır. Etki başlama zamanı veküronyumdan iki kat hızlıdır. Roküronyum ile 0.6mg/kg dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir (49,52).

İnhalasyon anestezikleri ile beraber kullanıldığında IV anesteziğe kıyasla başlangıç etki zamanı daha hızlı ve etki süresinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. İntraoküler ve intrakranyal basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (49,58,61,62).

ı) Doz ve uygulama yolları

Stabil solüsyon halinde 50 ve 100 mg'lık ampuller içinde bulunur. ED 95 dozu 0.3-0.4 mg/kg'dır. Dozu arttırıldığında etki başlangıç süresi hızlanır, ancak etki süresi doza bağımlı olarak uzar. Çocuklarda 0,6 mg/kg, erişkinlerde 0,6-1 mg/kg doz uygulaması 60-90 saniye içinde klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları sağlar. Bu özelliği ile Sch'e bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Tek bolus uygulama yanında infüzyon (5-12 µg/kg/dk) şeklinde de uygulanabilir (45,63-65).

2.2.5. Kas gevşeticilerin etkilerinin geri çevrilmesi

Roküronyum ve veküronyum gibi nondepolarizan NMB ajanların etkilerinin geri çevrilmesinde, geleneksel olarak asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır (66). Ancak bu ajanlar, derin nöromusküler bloğu geri çevirmede yetersiz olabilirler (67,68). AchEİ, Ach'nin enzimatik yıkımını baskılar. Böylece miktarı artan Ach, nikotinik reseptörler üzerindeki bağlanma alanlarında, NMB ajanlarla yer değiştirir. Eğer NMB ajan miktarı çok fazlaysa, Ach konsantrasyonundaki artış, NMB ajanla yer değiştirmeye yetmez ve nöromusküler bloğu yeteri kadar geri çeviremez (69).

Neostigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri, indirek etki mekanizmasına sahiptir. Bu yüzden bu ajanlar, nöromusküler bloğu, eğer hastaya kısmi, spontan geri dönüş varken verilirse tamamen geri çevirebilir (70,71).

Neostigmin ve edrofonyum gibi kolinesteraz inhibitörleri, ayrıca bradikardi, hipotansiyon, salivasyon, bronkokonstrüksiyon gibi kolinerjik yan etkilerle de ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, neostigmin sonrası hastaların %50'sinde kardiyovasküler kolinerjik yan etkiler izlenmiştir (72). Bu kolinerjik yan etkileri azaltmak için, kolinesteraz inhibitörlerine, atropin ya da glikopirolat gibi muskarinik antagonistler eklenmektedir, ancak bu ajanların da taşikardi, sedasyon gibi kendilerine özgü yan etkileri vardır (73,74).

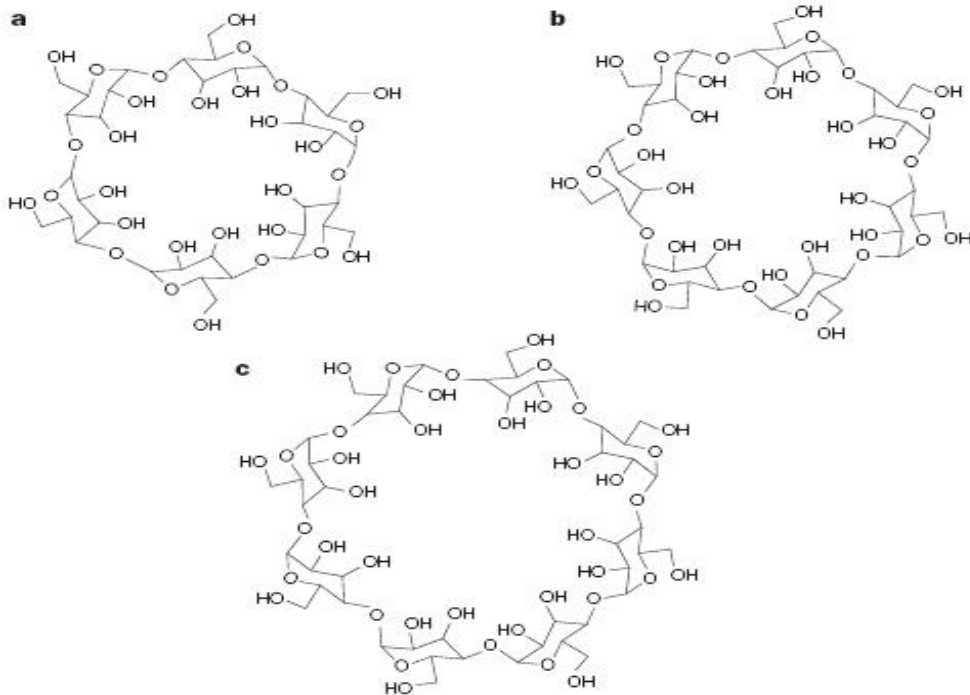
2.2.6. Sugammadeks

a) Farmakoloji

NMB'ın hızlı geri döndürülebilmesi amacıyla kullanılan sugammadeks, yeni bir yaklaşım önermektedir (75,76). Modifiye bir gama siklodekstrin olan sugammadeks, relaksan bağlayıcı bir ajandır (76). Siklodekstrinler, lipofilik bir çekirdeğe sahip, suda çözünebilen siklik oligosakkaritlerdir (75). Roküronyumun siklodekstrinlerde gözlemlenen çözünürlüğü, tercihen steroid yapıdaki bir NMBEİ ile kompleks oluşturabilen ve dolayısıyla etkisini önleyebilen bir bileşiğin gelişimine neden olmuştur (75). Amaç, NMBEİ 'in steroid yapıdaki kısmının tercihen lipofilik çekirdeğe girmesine izin veren ama çıkışını engelleyen bir bileşik oluşturmaktır. (75,77). Siklodekstrinler, 3 kritik özellik taşıdığından dolayı seçilmektedir:

- 1) İyi tanımlanmış bir lipofilik kavite,
- 2) Suda yüksek çözünürlük,
- 3) İyi biyolojik tolerabilite (78).

Test edilen bileşikler arasında, γ -siklodekstrinler en güçlü etkiyi göstermiş ve roküronyuma karşı afinitesini iyileştirmek için uygun yan zincirlerin eklenmesinden sonra, sugammadeks klinik gelişim için seçilmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Sugammadexin kimyasal yapısı (75).

b) Kimyasal yapı

Sugammadexs, siklodekstrin molekül ailesine ait, modifiye bir gama-siklodekstrin bileşiğidir (79,80). Siklodekstrinler, birçok ilaç molekülü ile inklüzyon kompleksi oluşturma yeteneği ile bilinirler (79). 3 boyutlu yapısı, boş, kesik bir koniye ya da hidrofobik kavitesi ve hidrofilik dış yapısı olan bir halkaya benzer (15). Bu yapı, siklodekstrinleri, bir dizi farmasötik uygulama için faydalı özelliklerle donatır (81). Hidrofobik etkileşimler, NMBEİ'ı siklodekstrin kavitesinde hapseder, bu da suda çözünür bir konuk-konak kompleksi oluşumu ile sonuçlanır (78,80).

NMBEİ'nin geri döndürülmesi için siklodekstrinlerin kullanılmasının avantajı, bu moleküllerin suda çözünürlüğünün iyi olması ve sınırlı biyolojik aktiviteye sahip olmalarıdır; bu sayede yan etkiye yol açma olasılıkları azalmaktadır (78,79). Gama-siklodekstrinlerin güvenliğini destekleyen önemli kanıtlar vardır (82). Bu bileşikler, özellikle aromalar, vitaminler, doymamış yağ asitleri ve diğer içeriklerin taşıyıcısı şeklinde gıda içeriği olarak kullanılmaktadır (83).

c) Etki mekanizması

Sugammadexs, steroid NMBEİ'ları (örn; roküronyum, veküronyum) kapsüle ederek ve NMBEİ'nın nikotinik asetilkolin reseptöründen ayrılmasını sağlayarak, bir sentetik reseptör gibi etki eder (76,78).

NMBEİ'nın sugammadexs ile kapsülasyonu, reseptörden ayrılmasını ve böylece reseptörün Ach için erişilebilir olmasını sağlar (78). Bu durum, sugammadexs uygulandığında, plazmada toplam roküronyum konsantrasyonunun (serbest ve kompleks halde) artışı ile de kanıtlanmıştır (84). Bu, sugammadexs/roküronyum kompleks oluşumunun, plazmadaki serbest roküronyum konsantrasyonunda hızlı azalmaya neden olduğunu göstermektedir. NMBEİ moleküllerinin, ekstrasellüler alanda dağılım ve kapsülasyonu, dolaşan roküronyumda azalmaya neden olarak plazma ile doku arasında konsantrasyon farkı oluşturur. Bu serbest roküronyum moleküllerinin plazmaya hızlı dönüşüne neden olarak, postsinaptik nikotinik asetilkolin reseptörüne bağlanmasında hızlı bir azalmayla sonuçlanır (84).

Sugammadexs, birleşme sabiti (K_a) yüksek olan steroid yapıdaki NMBEİ'lar ile sıkı bir kompleks (1:1 oranında) oluşturur (76,85). Roküronyum ile kompleks oluşturmak için K_a değeri $25 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ dir (75).

Roküronyumun pozitif yüklü dörtlü amonyum grupları, elektrostatik etkileşim yoluyla sugammadeksin negatif yüklü karboksil grupları tarafından çevrilir. Böylece roküronyumun steroid yapıdaki dört halkası sugammadeksin lipofilik kavitesi içerisinde kapsüle edilir (77).

d) Farmakodinamik

Sugammadeks, roküronyum ve veküronyum ile elde edilen NMB'ye karşı in vitro ortamda mükemmel bir geri döndürme aktivitesine sahiptir (86,87). NMBEİ'nin sugammadeks ile geri döndürülmesi, steroid yapıdaki NMBEİ'lara karşı selektiftir (77). Preklinik çalışmalarda, sugammadeks steroid olmayan yapıdaki NMBEİ'ların (süksinilkolin, atraküryum, sisatraküryum, mivaküryum) etkilerini geri döndürmede inaktif veya sadece hafif düzeyde aktif olduğu belirtilmiştir (75). Sugammadeksin, neostigminin aksine, derin NMB'yi geri döndürebildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (77). Preklinik çalışmalarda önemli hemodinamik etkiler ile ilgili olmadığı gözlenmiştir (84). Aynı şekilde kan basıncı, kalp hızı gibi hemodinamik değişkenler, solunum ya da termoregülasyon üzerinde yapılan klinik çalışmalarda da anlamlı bir etkiye yol açmamıştır (80,88).

e) Farmakokinetik

Sugammadeks ekstrasellüler vücut sıvısına dağılmaktadır. Plazma proteinlerine ya da eritrositlere bağlanmamaktadır (79).

Atılımı siklodekstrinler gibi temel olarak böbrekler yoluyla (79). Hiçbir metaboliti tanımlanmamıştır; eliminasyon yolunda, sadece değişmemiş ürünün renal atılımı gözlenmiştir (89). Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klirensi <30 ml/dk) sugammadeks kullanımı kesinlikle tavsiye edilmemektedir (K16/13). Ayrıca cinsiyete bağlı hiçbir farklılık gözlenmemiştir (89).

f) Dozaj

Rutin geri döndürme: Roküronyum ve veküronyumla elde edilen bloğu takiben, derlenme 1-2 posttetanik sayım (PTC) değerine ulaşmışsa, 4 mg/kg'lık sugammadeks dozu önerilmektedir. 0.9'luk TOF oranının derlenmesi için geçen medyan süre 3 dakika civarındadır (89). T2'nin yeniden ortaya çıkması ile spontan derlenme meydana gelmişse, 2 mg/kg'lık sugammadeks dozu önerilmektedir (89). 0.9'luk TOF oranının derlenmesi için geçen ortalama süre 2 dakika civarındadır (89). Rutin geri döndürme için

önerilen dozlar kullanıldığında, roküronyumla elde edilen bloktan 0.9'luk TOF oranına derlenmesi için geçen ortalama süre, veküronyumla elde edilen nöromusküler bloğun derlenmesi ile karşılaştırıldığında, biraz daha hızlı olacaktır (89).

_ **Acil geri döndürme:** Roküronyumla elde edilen NMB'den acil geri döndürmeye ihtiyaç duyuluyorsa, 16 mg/kg dozunda sugammadeks uygulanması önerilmektedir (89). 1.2 mg/kg'lık roküronyum bolus dozunun uygulanmasından 3 dakika sonra uygulanan sugammadeks ile 0.9'luk TOF oranına derlenmesi için geçen ortalama süre 1.5 dakika civarında olacaktır (89). Veküronyumla elde edilen NMB'nın acil geri döndürülmesine ilişkin veri bulunmamaktadır (89).

_ **Uygulama:** Tek bolus enjeksiyon halinde 10 sn içinde doğrudan venöz damar içine ya da mevcut bir IV yola hızlıca uygulanmalıdır. Roküronyum ya da veküronyumun tekrar uygulanması gerekirse, sugammadeks uygulaması sonrası 24 saat beklenmesi önerilmektedir (76,90). Eğer önerilen bekleme zamanı geçmeden önce NMB'ye gerek duyulursa, steroid olmayan bir NMB ajan kullanılmalıdır (89).

g) Yan etkiler

Sugammadeks biyolojik olarak inaktiftir, güvenli ve iyi tolere edilebilir görünmektedir (85). Preklinik çalışmalarda, hiçbir anlamlı kardiyovasküler veya hemodinamik yan etki belirtilmemiştir (76,77).

Çok sayıda gönüllüde yapılan çalışmada %12'sinde disgezi (ağızda metalik veya acı tat) bildirilmiştir. Bu etki en çok sugammadeksin >32 mg/kg'lık doz uygulamasından sonra görülmüştür (79,89). NMBEİ olarak roküronyum veya veküronyumun kullanıldığı sugammadeks dozunun 2 mg/kg veya 4 mg/kg uygulandığı klinik çalışmalarda nöromusküler monitörizasyon sırasında veya klinik olarak derlenmede rezidüel blok gözlenen vaka olmamıştır (89). Allerji benzeri reaksiyonlar (kızarma, eritematöz döküntü gibi) nadirdir (89,90).

h) Anestezik komplikasyonlar

Nöromusküler fonksiyonun geriye kazanımına işaret eden anestezik komplikasyon (örn; bir ekstremitenin veya vücudun hareketi, anestezi işlemi veya cerrahi müdahale esnasında öksürme, yüz buruşturma veya endotrakeal tüpü emme) hastaların yaklaşık %1'inde sugammadeks ile yapılan tedaviye bağlı olduğu ve plasebo grubunda hiçbir hastada yapılan tedaviye bağlı olmadığı düşünülmüştür (89). Bu durumlar,

sugammadexsin NMBEI'dan 3-15 dakika sonra uygulandığı faz 2 çalışmalarda ortaya çıkmıştır (76). Rutin klinik uygulama için sugammadex uygulama zamanının T₂'nin tekrar belirmesi ve PTC 1-2 olarak belirlendiği çalışmalarda hiçbir anesteziik komplikasyon bildirilmemiştir (79).

ı) İlaç etkileşimleri

Diğer ilaçlarla resmi ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır (89).

2.3. Sinir Kas Kavşağı Monitörizasyonu

Klinik anestezide tekrarlanan ya da infüze edilen kas gevşetici dozlarının getirebileceği problemler, sinir- kas iletimi monitörizasyonu ile engellenebilir. Kas gevşeme derecesinin bilinmesiyle cerrahi girişim sonunda kas gevşetici etkisinin sorunsuz kaldırılması, yoğun bakım ünitelerinde ise ilaç etkileşimi, myopati, toksisite gibi sorunların azaltılması sağlanır (91-95). 1941'de tanımlanan bu yöntem, ilk kez 1958 yılında anestezisi sırasında sinir-kas fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmıştır (93,94). Son yıllarda ise, postoperatif rezidüel sinir-kas bloğuna bağlı problemlerin daha çok farkına varılmış olması ve kısa etkili nondepolarizan kas gevşeticilerin kullanıma girmesi ile daha fazla ilgi görmektedir (96).

Sinir kas kavşağı monitörizasyonu;

- Sinir stimülasyonuna kas yanıtının bilinmesini;
- Entübasyon ve ekstübasyon için en uygun zamanın belirlenmesini,
- Sinir-kas bloğu için gerekli ilacın tam dozunun belirlenmesini,
- Bloğun antagonize edilmesi için en uygun zamanın saptanmasını,
- Postoperatif antagonizasyonun yeterli olup olmadığının değerlendirilmesini sağlar (96).

2.3.1. Periferik sinir stimülasyonunun prensipleri

Sinir-kas iletiminin değerlendirilmesinde, periferik motor sinire verilen uyarı, periferik sinir stimülatörü yardımıyla yapılmaktadır. Yüzeyel sinir üzerine yerleştirilen iki elektrot aracılığı ile sağlanan elektriksel uyarı, izole sinire iletilir ve sonuçta kas kontraksiyonu oluşur. Elektrot yerleşimi ve yük dağılımı, yanıtın büyüklüğünü etkileyebildiğinden, elektrotların yerleştirilmesi önemlidir (97-99). Bu nedenle, yerleştirme kolaylığı açısından, küre, iğne ve jelli elektrot tiplerinden en çok jelli olanlar

kullanılır (94,95,97,100). Uyarının negatif çıkışı distal elektroda, pozitif çıkışı da proksimal elektroda gelecek şekilde yerleştirilen elektrodlar, birbirine yakın ve sinir boyunca yerleştirildiğinde, artefaktlar azalır ve uyarı etkinliği artar (101,102). Negatif elektrot daha etkili olduğundan mümkün oldukça sinirin yüzeyelleştiği yerde, sinire yakın yerleştirilmelidir. Elektrotların uyarı sağlayan alanlarının küçük olmasına (7-8 mm) dikkat edilmelidir. Büyük çaplı elektrotlarda iletilen akım yetersiz kalabilir. Buna karşın büyük elektrotlar, deri direnci ve yüksek akıma bağlı deri hasarını azaltır.

Sinir-kas fonksiyonu, periferik motor sinirin supramaksimal uyarıya kas yanıtının değerlendirilmesi ile monitörize edilir. Tek bir kas lifinin uyarıya yanıtı ‘hep ya da hiç’ şeklindedir, tüm kasın yanıtı ise aktive olan kas lifi sayısına bağlıdır (96,99,101-103). Bir sinir, eğer yeterli miktarda uyarılmışsa, sinir tarafından uyarılan tüm kas lifleri yanıt verir ve maksimum yanıt oluşur. Kas gevşetici uygulamasıyla oluşan kas yanıtındaki azalma, blok meydana gelen kas lifi sayısı ile orantılıdır. Sabit uyarı sırasında yanıtta oluşan azalma, sinir-kas bloğunun derecesini gösterir (96).

Stimülasyon uygulama esnasında, maksimal kas kontraksiyonu için gerekli olan elektriksel uyarıdan %20-%25 daha fazlası (supramaksimal uyarı) verilir (93) ve bunun için sabit akımlı cihazlar tercih edilir (91,96,102,104). Verilen uyarı supramaksimal olmazsa, motor sinir liflerinin sadece bir bölümü ve dolayısıyla motor son plakalarının sadece bir bölümü uyarılmış olur. Supramaksimal uyarı ayrıca, cilt direnci, pil ve devredeki yük değişiklikleri sonucu oluşan akımdaki küçük değişikliklerin, uyarılan kas lifi ve kontraksiyon gücünü etkilemesini de önler.

Bifazik uyarılar, uyarı yanıtını artırabildiğinden, monofazik ve diktörtgen uyarı kullanılmalıdır. Optimal uyarı süresi, 0,2 - 0,3 msn’dir. 0,5 msn’yi aşan uyarılar yinelenen tetiklenmelere, 0,2 msn’den kısa süreli uyarılar ise yanıt oluşumunda yetersizliğe neden olabilir (95,96,97,102).

Toplam akım, uygulanan voltaj miktarı ile doğru, cilt ve doku direnci ile ters orantılıdır. Hastaya ve elektrotların yapışık kaldığı süreye göre değişkenlik gösteren cilt direnci, akım için en önemli engeldir. İyi bir yanıt için, cilt kıllardan ve üzerindeki ölü tabakalardan temizlenmelidir (91,97,102).

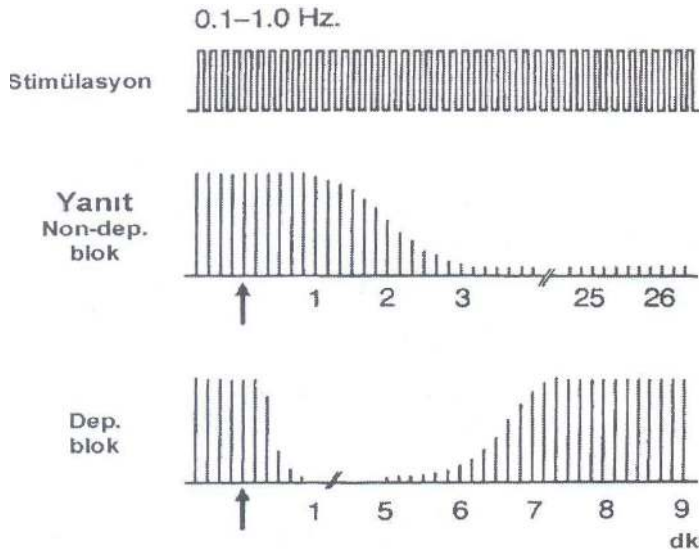
Periferik kaslardaki hipotermi, sinir-kas bloğu düzeyinin hatalı değerlendirilmesine yol açar. Doğru bir ölçüm için, santral ve değerlendirilecek kasın lokal sıcaklığının düşük olmaması gerekir (91,102).

2.3.2. Sinir stimölasyon tipleri (Sinir-kas bloğunda uyarı şekilleri)

Sinir- kas fonksiyonunu değerdendirmek için;

- Tekli seyirme
- Dörtlü uyarı
- Tetanik uyarı
- Posttetanik sayım
- Çift patlamalı uyarılar kullanılır.

1. Tekli uyarı (single twitch-ST): Bu uygulamada, periferik motor sinire 0,1 Hz ile 1 Hz arasında değışen frekansta tek bir supramaksimal uyarı verilir. Bu uyarı şekli, sinir-kas bloğunun düzeyinin saptanmasında, anestezi başlangıcında sinirin doğru yerinin belirlenmesinde ve ilaçların karşılaştırmalı incelemelerinde kullanılır (91,96,104,105) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Tekli seğirme stimölasyonunda (0.1-1.0 Hz) elektriksel stimölasyon ve kas yanıtları.

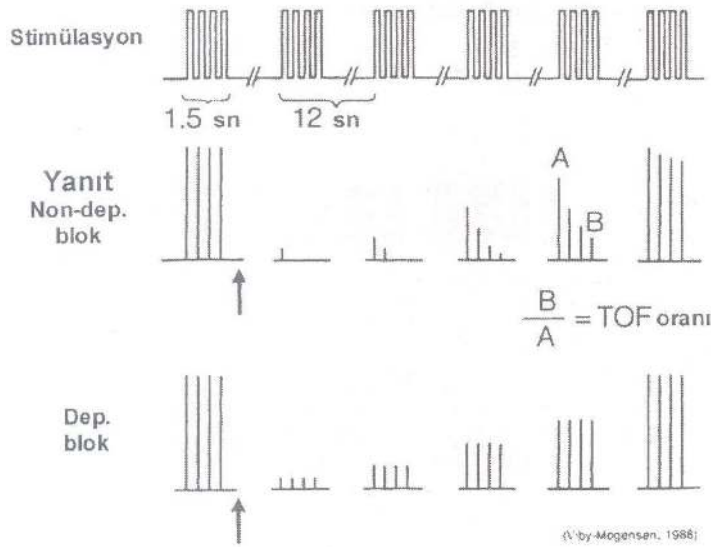
Tekli seyirmenin, relaksasyon başlamadan önce elde edilen kontrol seyirme değerdine oranı ($T1/Tc$), sinir-kas bloğunun derecesini gösterir. Reseptörlerin %75-80'lik bloğ durumunda $T1/Tc = 1$ 'dir. Reseptörlerdeki blok %90 olduğunda, bu oran 0 değerdine iner (104).

Sinir-kas kavşığı, depolarizasyon sonrası 10 sn'de başlangıç durumuna geri döner. Uyarı frekansının 0,1 Hz'nin üzerine çıkılması durumunda, kas gevşetici yokluğunda kas yanıtı daha kuvvetli olur, kısmi nondepolarizan blokta ise zayıflar ve motor son plakta

gelişen ‘sönme’ nedeniyle giderek daha küçülen bir kontraksiyon gözlenir. Sönme motor son plağın presinaptik membranda salınabilen Ach depolarının tükenmesi sonucu olur. Sonraki uyarı ile daha az Ach salınır. Sönme uyarı hızı ile ilişkilidir, 50 Hz’lik en yüksek uyarı hızında sadece ilk seyirme gözle görülür. Takibinde kontraksiyonlar hızla kaybolur (91). Fakat depolarizan kas gevşeticilerde sönme ve potansiyalizasyon görülmediği için etkilerinin de değerlendirilmesinde T1/Tc, kullanılan tek yöntemdir (101).

Kontrol değere ihtiyaç duyması, güçsüzlük bulunduğu halde normal değerler elde edilmesi, derin paralizde iyi bir gösterge olmaması ve kuvvet transduser’e gereksinim duyabilmesi gibi dezavantajları nedeniyle, klinikte tekli seyirme uyarısının kullanımı sınırlıdır (96, 105).

2. Dörtlü uyarı (Train of four stimulation/ TOF): Bu yöntemde, 10-12 sn aralıklarla tekrarlanmak üzere, 0,5 sn aralıklarla, 2 Hz’lik 4 supramaksimal uyarı verilir. Yüzde olarak belirtilen ve uyarılara alınan dördüncü yanıtın yüksekliğinin, birinci yanıt yüksekliğine oranının (T4/T1, TOF oranı) değerlendirildiği bu yöntemde, kontrol değerine gerek duyulmaz (92,104,105) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. TOF’da elektriksel stimulasyon ve uyarılmış kas yanıtları.

Normal iletimde ve kontrol yanıtlarda, dört yanıt birbiriyle eşit yükseklikte olduğundan TOF oranı 1’dir. Parsiyel bir nondepolarizan blok sırasında ise, blok derecesi ile ters orantılı olarak, sönme nedeniyle bu oranlarda azalma meydana gelir.

Sırasıyla 4, 3, 2 ve son olarak ilk uyarı yanıt oluşturamaz. Blok geri dönerken de, önce ilk uyarıdan başlamak üzere, sırayla diğer yanıtlar alınmaya başlar. Reseptörlerin %70-75 oranında bloke olduğu anda, T4/T1 oranı düşmeye başlar (91,92,96). Depolarizan blokta ise, TOF oranı yaklaşık olarak 1'dir ve TOF yanıtında sönme izlenmez. Sch sonrası TOF yanıtında sönme varsa Faz II blok gelişmiştir (96).

Dörtlü uyarının değerlendirilmesi seğirmelerin sayılması, taktik olarak hissedilmesi veya 4. seğirme yüksekliğinin 1. seğirme yüksekliğine oranlanmasıyla olur.

Dörtlü uyarının avantajları;

- _ 1. seğirme değerlerinin kontrol olarak kullanılması nedeniyle kontrol değere ve kuvvet transdusere gereksinim duyulmaması,
- _ Sinir-kas iletiminin monitörizasyonuna, ameliyat sırasında herhangi bir zamanda başlanılabilmesi,
- _ Anestezi uygulamasının sonuçlanması aşamasında kullanılabilmesi,
- _ Faz II blokların saptanıp, izlenebilmesi,
- _ Tetanik uyarı gibi ağırlı olmaması ve sinir-kas bloğunun derecesini etkilememesi sayılabilir.

Ancak buna karşın;

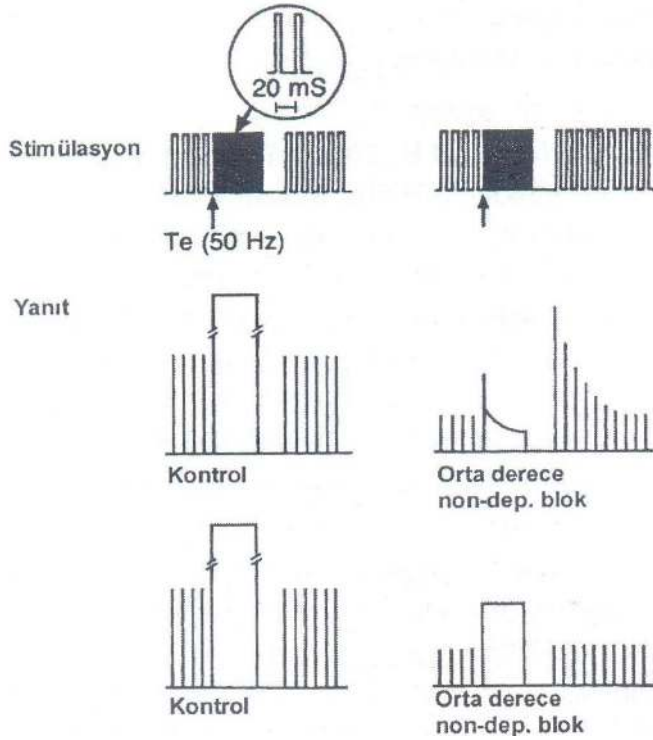
- _ Çok derin bloklarda kullanılamaz,
- _ Sinir-kas bloğunun kalkıp, iletimin başlamasını değerlendirmede çok duyarlı değildir (91,96,98,102,104).

İki veya daha fazla seğirme, iletimin başlaması ve kas tonusunun geri dönüşünün kolay olacağı anlamına gelir. Buna karşın, hiçbir yanıt alınmaması geri dönüşün zor olacağını gösterir. TOF oranı değerlendirmesinde, sonuçta fark edilebilen bir sönme varsa, paralizi bulunmaktadır. Dört seğirmenin de normal olduğu durumlarda bile, pek çok hastada bir miktar paralizi vardır (102, 106, 107).

3. Tetanik uyarı: Sinirin, 5 sn. süreyle 50 Hz (pratikte genelde kullanılan frekans) veya 100 Hz frekansta uyarılmasıdır. Saf bir depolarizan blok ve normal bir sinir-kas iletimi sırasında 50 Hz'lik bir tetanik uyarıya karşı kas yanıtı, 5 sn süre ile devam eder. Nondepolarizan blok ve süksinil kolin sonrası faz II blok sırasında ise sönme olur ve yanıt devam etmez (96).

Normal bir kasta tetanik uyarının başlangıcında, sinir uçlarında depolanan Ach, hızla ve fazla miktarda salınır. Ardından, depolanan Ach bittikten sonra sentez ve mobilizasyon arasındaki denge kuruluncaya kadar Ach salınımı azalır. Bu sürede, Ach salınımı azalsa bile, yanıt oluşturmak için gereken miktardan daha fazla olduğundan, sinirin tetanik uyarılmasının neden olduğu kas yanıtı devam eder.

Nondepolarizan kas gevşeticiler, postsinaptik membrandaki serbest kolinerjik reseptör sayısını azalttığından, tetanik uyarı sırasında Ach salınımında azalmaya ve sönmeye neden olur. Nondepolarizan ajanlar, postsinaptik reseptörlerin bloğuna ek olarak, sinir ucu içindeki Ach mobilizasyonunu da bozabilir. Bu bozulma, tetanik uyarıya yanıtının sönmesine katkıda bulunabilir. Sönmenin derecesi esas olarak sinir-kas bloğu derecesine bağlı olmakla birlikte, uyarı uzunluğuna, frekansına ve sıklığına da bağlıdır (96) (Şekil 2.5).



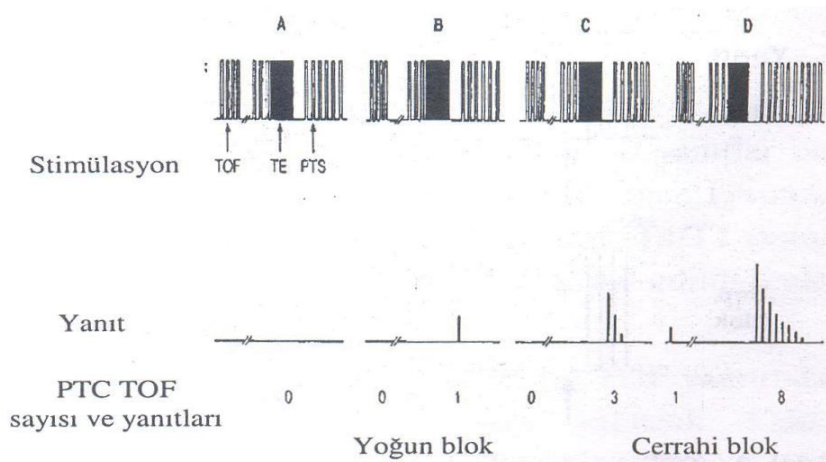
Şekil 2.5. Beş sn tetanik sinir stimülasyonuna kas yanıtı.

Tetanik uyarının, çok ağırlı olduğu için anestezi almamış hastalarda kullanılamaması, uyarılmış kasta devam eden sinir-kas bloğunun antagonize edilmesine neden olması gibi dezavantajları vardır (96). Ayrıca dörtlü uyarıya (TOF) üstünlüğünün de olmaması nedeniyle, günümüzde kullanılmamaktadır.

4. Posttetanik sayım (Post-tetanic count/ PTC): Bazen bir nondepolarizan kas gevşeticinin enjeksiyonunun ardından gelişen sinir-kas bloğu, geçici bir süreyle, tek ya da seri uyarılara yanıt alınamayacak ya da çok düşük yanıt oluşacak kadar derin olabilir (yanıtsızlık dönemi). Bu dönemde, tetanik uyarının neden olduğu, Ach sentez ve mobilizasyonundaki artış, uyarı durduktan sonra, bir süre sonra daha devam eder. Sonuçta, tetanik uyarı sonrası uygulanan tekli seğirme uyarılarına karşı, geçici bir süre, tetanik uyarıdan öncekine göre belirgin bir biçimde daha yüksek amplitüdlü kontraksiyon yanıtları olur. Genellikle tetanik uyarıdan sonra 60 sn içinde kaybolan bu durum, tetani sonrası potansiyalizasyon/sakinleşme (PTF/ post tetanik fasilitasyon) olarak tanımlanır (96,101).

PTC’de, derin bir nondepolarizan sinir kas bloğunun değerlendirilmesinde, PTF’den faydalanılır. 50 Hz frekansta 5 sn süreyle uygulanan tetanik uyarıdan 3 sn sonra, sayısı 0-12 arasında değişen, 1 Hz frekansında tekli seğirme uyarıları verilerek posttetanik yanıt değerlendirilir. PTC, ancak TOF sayısı 0 olduğunda tespit edilebilir. Bununla birlikte, çok derin bloklarda tetanik veya posttetanik uyarılara yanıt alınmaz. Ancak blok yoğunluğu azaldıkça, TOF uyarısına 1. yanıt oluşmadan, posttetanik uyarılara ilk yanıt oluşur (96,102,104).

Kullanılan kas gevşeticisiye göre yanıt alınan posttetanik sayısından tek ya da dörtlü uyarılardan sonra bir kas yanıtı alınıncaya kadar geçen süre değerlendirilir. Buna göre atraküryum ve veküronyumda ilk posttetanik uyarı yanıtı (PTC 1) ile dörtlü uyarılara ilk kas yanıtının alınması arasında geçen süre 6-9 dk iken panküronyumda 40 dk olmaktadır. İnhalasyon anesteziklerinin etkisi altındayken bu süre 10-20 kat uzamaktadır (Şekil 2.6).

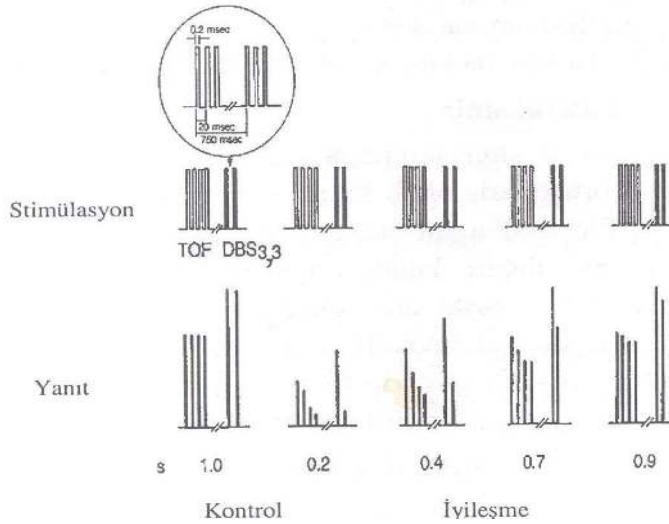


Şekil 2.6. Post tetanik sinir stimülasyonuna kas yanıtı.

PTC, esas olarak sinir-kas bloğunun yoğunluğuna bağlı olsa da, tetanik uyarının frekansı ve süresi, tetanik uyarı bitiminden ilk posttetanik uyarıya kadar geçen süre, tekli seğirme uyarı frekansı ve tetanik uyarı öncesinde tekli seğirme uyarı uzunluğu da PTC'yi etkilemektedir.

PTC'nin en önemli kullanım yeri, tekli seğirme veya TOF uyarısına yanıt alınmadığı durumlarda sinir-kas bloğunun derecesinin belirlenmesidir. Mikrocerrahi, oftalmik cerrahi gibi özellikle ani hareketlerin önlenmesi gereken durumlarda da tercih edilir.

5. Çift patlamalı uyarı (double burst stimulation/ DBS): Küçük rezidüel sinir-kas bloğunun taktil olarak değerlendirildiği bu uyarı şeklinde, 750 ms ara ile 50 Hz frekansında ve her biri 0.2 msn süren uyarılar içeren iki kısa patlama yapılıır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Çift patlamalı uyarıya kas yanıtı.

Kas gevşetici uygulanmamış kasta, bu uyarılar eşit yükseklikte iki kontraksiyona neden olur. Nondepolarizan kas gevşetici uygulanmış kasta ise, ikinci gruba alınan yanıtta depresyona bağlı sönme izlenir. Burada izlenen sönmenin büyüklüğü, TOF uyarısından sonra görülen sönme ile aynıdır. Ancak DBS'de yanıt yüksekliği daha fazla olduğundan, iki seğirme arasındaki oran TOF'a göre daha belirgin ve kesin bir şekilde izlenebilir (91,96,104). DBS'de alınan yanıtta sönme olmaması ise, kas gevşetici etkisinin büyük miktarda kalkmış olduğu anlamına gelir. Blok düzeyi arttıkça, ikinci patlamaya olan yanıt azalır. TOF'un tüm yanıtları kaybolduktan kısa bir süre sonrasında kadar DBS birinci patlama devam eder. Cerrahi paralizi bir yanıt varken yeterlidir; iki

yanıtta varsa özellikle ikinci yanıt güçlüyse hastada bulunan sinir-kas bloğu antagonize edilebilir (102).

Derin küarizasyonun iyileşmesinde, çift patlamalı uyarı TOF uyarısına göre daha erken görüldüğünden, DBS, yoğun bir bloğun üst düzeyinin ölçümünde kullanılabilir.

DBS, çok ağırlı bir yöntem olmadığından, uyanık hastalarda da kullanılabilir.

2.3.3. Periferik sinir stimülatörü

- _ Küçük, ekonomik, pilli ve elektrik sinyali üreten cihazlardır.
- _ Uyarı süresi ve dalga formu önemlidir. Uyarı monofazik ve dikdörtgen olmalıdır.
- _ Optimal uyarı süresi 0,2-0,3 msn'dir.
- _ Sabit akımlı, sabit voltajlı stimülasyon tercih edilir.
- _ Güvenlik nedeniyle stimülatör pil ile çalışmalıdır.
- _ 60-70 mA akım üretebilmelidir. Pek çok stimülatör 25-50 mA akım üretebilmekte ve yalnızca cilt direnci 0-2,5 kW arası olduğunda sabit akım uygulayabilmektedir. Hipotermide cilt rezistansı 5kW'a çıkabilmektedir. Cilt rezistansındaki artış, sinire uygulanan akımın supramaksimal düzeyin altına düşmesine ve stimülasyona alınan yanıtın azalmasına neden olduğu için bir dezavantaj olarak görülür. Çünkü bu durum nöromusküler yanıtın yanlış değerlendirilmesine yol açmaktadır.

2.3.4. Stimüle eden elektrotlar

Stimülatörden sinire elektriksel uyarılar yüzey ya da iğne tipi elektrotlar ile iletilir. Ancak yüzey elektrotları daha sık kullanılmaktadır. Bunlar kauçuk ya da önceden jellenmiş gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl) elektrotlardır. Cilt alkol ile uygun şekilde temizlenmeli, sonra elektrotlar uygulanmalıdır. Yüzey elektrotlar ile supramaksimal uyarı alınamadığında iğne elektrotlar kullanılmalıdır. Deri direncinden etkilenmeyen bu elektrotlar, iyi ve sabit bir iletkenlik sağlamakla birlikte enfeksiyon, kırılma, sinir ve damar yanması yada yaralanması gibi risklere sahiptir. İğne subkutan yerleştirilmeli, sinir içine girmemesine dikkat edilmelidir (95-98).

2.3.5. Sinir stimölasyonu yerleri ve kas yanıtları

Sinir-kas bloğunun değerdendirilmesinde kullanılan transkütan elektriksel uyarı, yüzeyden seyreden tüm motor sinirlere uygulanabilmekle birlikte, pratikte sıklıkla ulnar, fasiyal, posterior tibial ve peroneal sinirlerde kullanılmaktadır. Sinir stimölasyonu uygulanırken, bir ekstremitenin tamamında kas hareketine yol açmamaya ve cerrahi girişim yerinin yakınındaki kasların doğrudan uyarılmamasına dikkat edilmelidir (101).

1. Ulnar sinir: Uygulamanın basit ve erişilebilirliğin kolay olması nedeniyle, en sık kullanılan stimölasyon yeridir. Başparmaktaki addüktör polllis brevis kasının motor yanıtı değerdendirilir (91,96). Elektrotların biri ulna başında el bileğine, diğeri de 3-5 cm uzağına yerleştirilir. El bileğinde, sinir ve arter yan yana uzandıkları için, arter nabızı palpe edilerek sinirin yeri belirlenir. El bileği ekleminden yalnızca kas tendonları geçer, yani bu bölgede kasın doğrudan uyarılması söz konusu değildir. Bunun yanı sıra ulnar sinirin üzerinde seyrettiği retinaculum fleksorum, komşu dokulardan izolasyonu sağlamaktadır (97).

2. Fasiyal sinir: Fasiyal sinirin temporal dalında oluşturulan uyarı ile orbikülaris okuli kasında oluşan kontraksiyon değerdendirilir. Elektrotlardan biri göz dış kantusunun 2 cm lateraline, diğeri kulak tragusunun proksimaline yerleştirilir. Ulnar sinirle karşılaştırıldığında fasiyal sinir, kas gevşeticilere daha dirençlidir. Aynı düzeydeki blokta ulnar sinirden daha fazla yanıt gösterip, blok derecesinin olduğundan daha az değerdendirilmesine neden olur (100,108,109).

3. Alt ekstremite sinirleri: Alt ekstremitede NM blok monitörizasyonu için, bacak kasları kullanılarak, peroneal ve tibial sinirler uyarılır (96).

- Posterior tibial sinir: Özellikle sabit pron pozisyonunda yatan ortopedik hastalarda ve servikal vertebra operasyonlarında tercih edilen bu yöntemde (108), elektriksel uyarı ile fleksör hallusis brevis kasının motor yanıtı değerdendirilir (100, 108).
- Peroneal sinir: Ayaktaki dorsifleksiyon yanıtı değerdendirilir (97).

2.3.6. Kas gruplarının duyarlılıkları

Bir kas grubunda, kas gevşetici verilemesiyle meydana gelen yanıtta, iki önemli faktör rol oynar:

1. Kaslar arasında, kas gevşeticilere karşı duyarlılık; lif kompozisyonundaki farklılık, kas liflerinin çapı, uyarma oranı, kan akımı ve kas sıcaklık farkı gibi nedenlerden dolayı birbirinden farklı olabilir (96,101). Örneğin, el kaslarının birçok kas gevşeticisine karşı duyarlılığı, solunum kaslarından yüksektir. Diaframı paralyze etmek için, addüktör pollisis kasını paralyze eden dozun yaklaşık 2 katı gerekir. Duyarlılıktaki farklılık nedeniyle, solunum kasları, el kaslarından daha önce iyileşir. Bu bakımdan addüktör pollisis kasının monitörize edilmesi, solunum için emniyetli bir yol olabilir (91,96). Ancak larinks kaslarının daha dirençli olduğu unutulmamalıdır. İnspirasyon sırasında üst solunum yollarını açık tutan önemli kaslardan olan geniohyoideus, nondepolarizan kas gevşeticilere karşı, addüktör pollisis kasına benzer derecede duyarlılığa sahiptir (101). Kas gevşeticilerin etkisine en duyarlı kaslar abdominal ve ekstremiteler kaslarıdır.

2. Kasa gelen kan akım hızındaki değişiklik, duyarlılıkta farklılığa neden olur. Dolaşımın etkisinden kaynaklanabilen bu farklılıktan dolayı, el ile karşılaştırıldığında ayakta kas gevşetici etkisi daha geç başlar (91).

Orbicularis oculi ve orbicularis oris kaslarının kas gevşetici ilaçlara olan duyarlılıkları ve kas gevşemesinin başlama süresi, solunum kaslarına benzer olduğundan, bu kasların monitörizasyonu, diyafram bloğunun başlaması ve derecesinin ölçümünün belirlenmesinde kullanılabilir (91).

2.3.7. Uyarılmış yanıtların değerlendirilmesi

1. **Visüel (görsel) ya da taktil (dokunarak) yöntemler:** Ucuz ve basit olmasına karşın, blok değerlendirmesinde oldukça fazla hataya neden olabilen yöntemlerdir (102,104,110).

2. **Mekanomiyografi (MMG)-Mekanik yöntem:** Bu yöntemde başparmak en çok kullanılan ölçüm yeri olmakla birlikte, orbikularis okuli kası da tercih edilebilir. Uyarılmış gerilimlerin doğru ve tekrarlanabilir şekilde ölçülmesi için, izometrik kas kontraksiyonları gereklidir. Başparmaktan yapılacak ölçümlerde, bu şartı sağlamak için, başparmağa 200-300 gr'lık bir istirahat gerilimi uygulanır. Ulnar sinirin uyarılması ile

başparmaktaki abduktor pollisis kasının oluşturduğu kontraksiyon yanıtı, kuvvet-yer değiştirme transduserine aktarılarak kuvvetli orantılı elektrik sinyaline dönüştürülür. Bu sinyal, yükseltilerek kaydedilir (96,104).

3. Elektromyografi (EMG)- Elektriksel yöntem: Kas liflerine ait aksiyon potansiyellerin ekstrasellüler kaydı olan EMG’de, sonuçta senkronize aktive olan motor birimlere ait aksiyon potansiyellerinin süperimpozisyonundan oluşur. EMG sonuçları, ortamdaki iletkenlik miktarından, monitörizasyon cihazından, elektrotlardan ve elektrotların pozisyonundan etkilenir (103,111).

Motor noktaya ve tendona yerleştirilen iki elektrotla kaydedilen uyarılmış EMG yanıtları, sıklıkla elin tenar ve hipotenar bölgesinden ya da elde birinci interoseoz kasta elde edilir (96).

MMG’ye göre EMG’nin avantajları;

- _ Yanıtı ölçen ekipmanın hazırlanmasının daha kolay olması,
- _ Yanıtın, sadece sinir-kas iletimini etkileyen faktörleri yansıtması,
- _ Mekanik kayıt için ulaşılamayan kaslardan yanıt elde edilebilmesi şeklinde sıralanabilir.

Ancak;

- _ Kas lifi sayısı bilinmediği ve akım, elektrotların yerine göre değiştiği için, sonuçlar her zaman güvenilir değildir (96).
- _ Klinik gevşeme ile korelasyonu daha azdır (91).
- _ MMG ile karşılaştırıldığında, sinir-kas bloğunu olduğundan daha az gösterebilir (96).
- _ Elektrotlar düzgün yerleştirilmezse, yetersiz sinyal alınmasına neden olur.
- _ Kasa göre elektrotların yerlerinin değiştirilmesi, yanıtı etkileyebilir.
- _ Bazen, doğrudan kas uyarılması meydana gelebilir.
- _ EMG yanıtı, çoğu zaman kontrol değerine geri dönmez.

4. Akselerografi - Akselerometrik yöntem: Periferik motor sinir stimülasyonunu takiben, başparmağın akselerasyonunu ölçen yöntemdir. Ulnar sinirin uyarılmasından sonra başparmağın hareketi, algılayıcının fleksiye hareketine neden olarak pizoelektrik materyalde kuvvet ve başparmak hareketi ile doğru orantılı bir yük meydana getirir. Yük voltaja dönüştürülüp, amplifiye edilerek filtrelendir, analog-dijital dönüşüm ile

görüntülenir (112-116). Bu yöntemle çalışan monitörler, ameliyat sırasında ve yoğun bakım ünitelerinde kullanılmaktadır.

2.3.8. Periferik sinir stimülatörlerinin anestezide kullanımı

1. Anestezi indüksiyonu: İndüksiyon öncesi yerleştirilen stimülatör, hasta bilincini kaybetmeden açılmamalıdır. Supramaksimal uyarıyı aramadan önce 1 Hz 'lik tekli seğirme uyarısı kullanılabilir. Ancak supramaksimal uyarı bulunduktan sonra ve kas gevşetici enjeksiyonu yapılmadan önce uyarı şekli TOF'a veya 0,1 Hz'lik seğirme uyarısına dönüştürülmelidir. Bu uyarı sonucu oluşan yanıtın ardından (kontrol yanıt), kas gevşetici uygulanır. Entübasyon sıklıkla, TOF uyarısına yanıt kaybolduktan sonra yapılır (96) (Resim 2.1).

2. Cerrahi sırasında: Entübasyon eğer Sch ile gerçekleştirilmişse (1 mg/kg) sinir stimülasyonuna yanıt alınmadan kas gevşetici verilmemelidir. Plazma kolinesteraz aktivitesi normalse, TOF stimülasyonuna kas yanıtı 4-8 dk içinde görülür. Eğer entübasyon için nondepolarizan bir kas gevşetici kullanılmışsa daha uzun süren yoğun bir blok görülür. TOF yada tekli seğirme uyarısına yanıt alınamayan bu dönemde TOF yanıtının geri döneceği süre posttetanik sayımla tahmin edilebilir (96).

Kas gevşemesine ihtiyaç duyulan pek çok cerrahi işlemde, %90'lık bir seğirme depresyonu yeterlidir. Nondepolarizan kas gevşetici kullanımı ile bir ya da iki TOF yanıtı hissedilebilir. Diafram paralizi sağlamak için, periferik kaslardaki sinir-kas bloğu, başparmakta PTC=0 olacak kadar yoğun olmalıdır. Sinir-kas bloğu düzeyini TOF'a bir ya da iki yanıtın bulunduğu düzeyde tutmak, cerrahi sonunda antagonizmanın kolay olmasını da sağlar (96).

3. Revers sırasında: TOF uyarısına en az 2 yanıt oluşmadıkça, nondepolarizan blok antagonizmasına başlanmamalıdır. Kolinesteraz inhibitörü enjeksiyonundan önce TOF uyarısına dört yanıt da bulunuyorsa, geri dönüş 10 dk'dan daha kısa sürede gerçekleşir (96).

4. Derlenme sırasında: Derlenmede TOF ve DBS uyarısına yanıtın taktik olarak değerlendirilmesi, rezidüel kas-sinir bloğu olasılığını tam olarak ekarte edemez. Bu yüzden, sinir stimülasyonuna alınan yanıtların manuel olarak değerlendirilmesi sırasında, rezidüel bloğa ait klinik belirti ve semptomlar da göz önüne alınmalıdır (96,115).



Resim 2.1. Periferik sinir stimülatörü.

2.3.9. Periferik sinir stimülatörünün kullanılması gereken durumlar

- _ Uzun etkili kas gevşetici kullanıldığında,
- _ Kas gevşeticilerin farmakokinetiğinin değiştiği durumlarda (ciddi karaciğer, böbrek hastalığı, ileri yaş)
- _ Farmakodinamik değişikliklerde (nöromusküler hastalıklar)
- _ NM bloğun ilaçla geri döndürülmesinden kaçınılmak istendiğinde (ciddi kalp, akciğer hastalığı).
- _ Postoperatif kas gücünün maksimal olmasının önemli olduğu durumlarda (ciddi pulmoner hastalık, obezite)
- _ Uzun süreli cerrahi girişimlerde
- _ Kas gevşemesinin, ilacın sürekli infüzyonu ile sağlandığı durumlarda sinir stimülatörü kullanmak gereklidir. Bunun dışındaki olgularda, rutin kullanım gerekli olmayabilir (96).

2.3.10. Sinir stimulatörü kullanımı ile ilişkili problemler

1. Elektrot ile sinir arasındaki mesafe uzun (obez ve masif doku ödemi olan hastalar) ise, kasa yanıt oluşturacak yeterli elektriksel uyarı ulaşamaz. Hasta yeterince paralitik olduğu halde, kas gevşemesi yetersiz olarak değerlendirilebilir.
2. İletişim yetersizliği olabilecek hastalarda, elektriksel uyarının akımı yükseltilmeli ya da başka sinir kullanılmalıdır.
3. Elektrotlar, yapıştıkları yerden ayrılırsa ya da elektriksel uyarının akım miktarı çok azsa, iletim yetersizliği görülebilir.
4. Düşük vücut sıcaklığı, periferik kas veya cilt sıcaklığının düşmesi ile seğirme yüksekliği ve TOF oranı azalabilir. Bu da hastanın, olduğundan daha paralitik değerlendirilmesine yol açar.
5. Elektrotlar, sinir yerine kas üzerine ya da kasın yakınına yerleştirilirse, kas sinir stimülasyonu ile değil, doğrudan uyarılma ile hareket eder. Bu durumda, tam paralizi halinde bile TOF uyarılarına yanıt alınabilir.
6. Elektrotlar birbirine çok yakın yerleştirilirse, oluşan kısa devre nedeniyle uyarı sinir ve kasa iletilemez.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulundan alınan onayın ardından, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Materyal

3.1.1. Deney hayvanları

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında üretilmiş ve ağırlıkları 300-400 gr arasında değişen toplam 40 adet Wistar-Albino cinsi dişi rat ile yapıldı.

3.1.2. Çalışmada kullanılan ilaçlar

Tüm gruptaki ratlarda anestezi 500 mg/kg ürethan ile sağlandı. Çalışma için iki gruba ayrılan ratların hepsine NM blokaj için 1.2 mg/kg roküronyum (N.V.Organon, Oss, Hollanda) uygulandı. NM bloğun geri çevrilmesi için 4 mg/kg dozunda sugammadex (N.V.Organon, Oss, Hollanda) kullanıldı.

3.2. Metod

3.2.1. Deney grupları

Çalışmada kullanılacak ratlar, her birinde 20 rat bulunacak şekilde (n=20) 2 gruba ayrıldı (Çizelge 3.1).

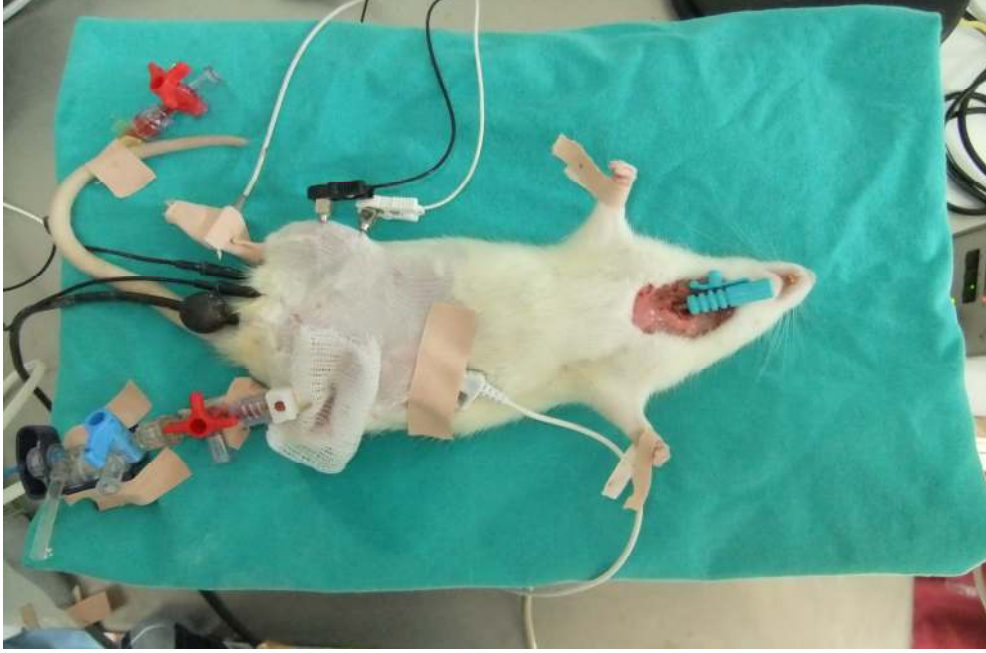
Çizelge 3.1. Deney grupları.

	Isı durumu	NM ajan	Sugammadex dozu	Monitörizasyon
1. grup (n=20)	Hipotermi (30-35°C)	Rocüronyum (1.2 mg/kg)	4 mg/kg	PTC 1-2
2. grup (n=20)	Normotermi (35-38°C)	Rocüronyum (1.2 mg/kg)	4 mg/kg	PTC 1-2

Her iki gruptaki ratlar, intraperitoneal olarak uygulanan ürethan ile anestetize edildi. Ratların yanıtı ağırlı uyarın verilerek kontrol edildi. Ağırlı uyarana yanıt alınmaması üzerine kuyruk veninden 24G (Gauge) branül ile girildi. (Resim 3.1).

Kuyruk veninden 5 ml/kg/saat hızda NaCL solusyonu verildi.

Vücut sıcaklıklarını normotermik tutmak için radyan ısıtıcı, hipotermik tutmak için blanket kullanıldı. Tüm ratlarda ısı, rektal prob ile takip edildi ve ısı değerleri kaydedildi (Resim 3.1 ve Resim 3.2).



Resim 3.1. Arteriyel kanülasyon, kuyruk damar yolu, rektal ısı probu, TOF monitörizasyonu.

3.2.2. Solunum sistemi monitörizasyonu

Ratların solunum sistemini kontrol altına almak için, boyun bölgeleri, orta hattan insizyonla açıldı. Trakea, diseksiyon ile serbestleştirilerek trakeostomi açıldı. Mekanik ventilatör (Harvard, Small Animal Ventilator), solunum sayısı 20-25 olacak şekilde ayarlanarak, aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) modunda mekanik ventilasyon başlatıldı. Bütün ratlar %50 O₂ , %50 kuru hava ile ventile edildi.



Resim 3.2. Monitörizasyon (Nihon Kohden, PolyGraph System).

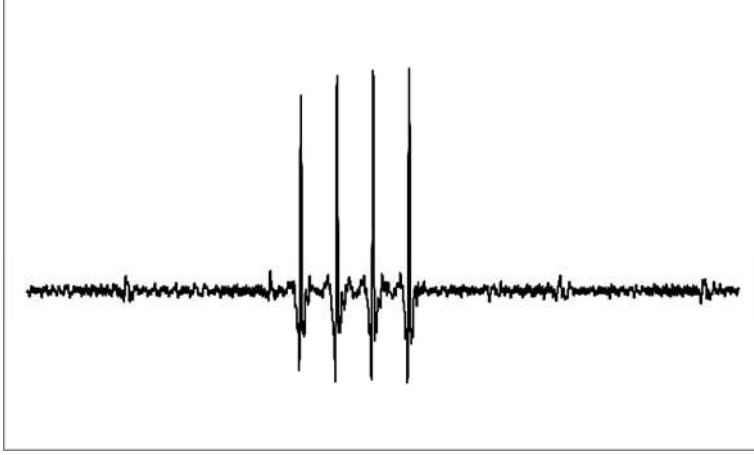
3.2.3. Kan basıncı monitörizasyonu

Tüm gruplardaki ratlarda, sol femoral bölge disseke edilip femoral arter kanülasyonu yapılarak invaziv kan basıncı monitörizasyonu yapıldı (Resim 3.2).

3.2.4. TOF monitörizasyonu ve EMG kaydı

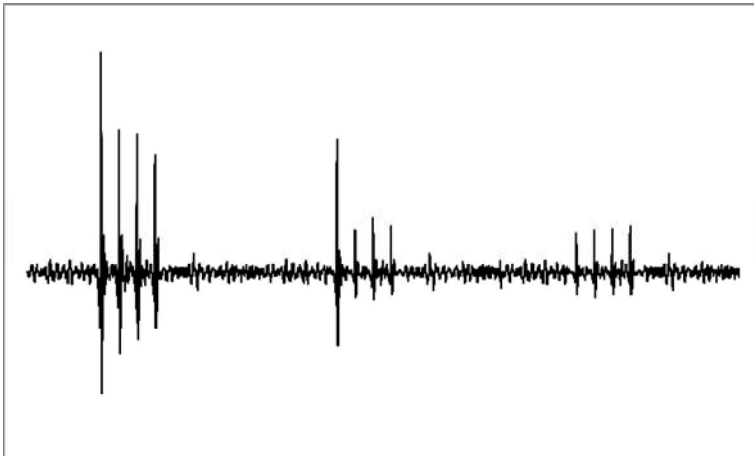
Tüm gruplardaki ratlarda, standart boyda proksimal ve distal iğne elektrotları (Medelek, Ankara), sağ femoral bölgeden femoral sinir trasesine paralel seyredecek şekilde subdermal olarak yerleştirildi. Ayak hareketleri, sağ ayak dorsoline flaster ile sabitlenen ivme transduser aracılığı ile TOF Watch SX cihazı kullanılarak kaydedildi. Eş zamanlı olarak, Quadriceps femoris kası üzerine subdermal yerleştirilen standart boyda iğne elektrotlar (Medelek, Ankara) kullanılarak Biopak 150 EMG amplifikatörü aracılığı ile EMG sinyalleri 1kHz hızında örneklenerek bilgisayar ortamına aktarıldı.

TOF Watch SX cihazı ile 2 Hz hızda, 2 ms süreli 4 adet supramaksimal genlikte (1-5 mA) ardışık uyarıdan oluşan ve 10 sn'den kısa aralıklarla olmamak üzere tekrarlayan uyarı dizisi verildi. Dört yanıt eşit yükseklikte ve iletim %100 idi (Şekil 3.1) (Şekiller artefaktlar ile birlikte gösterilmiştir).



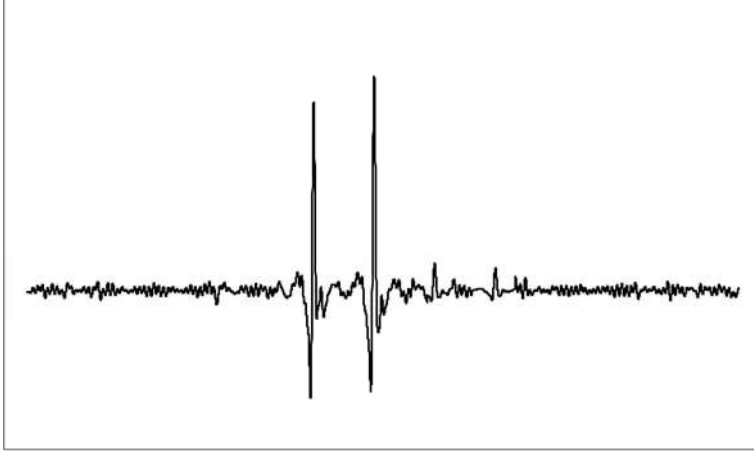
Şekil 3.1. EMG kaydı.

NM blokaj oluşturmak için, tüm ratlara 1.2 mg/kg dozunda roküronyum uygulandı ve uygulama zamanları kaydedildi. Uygulanan roküronyumun ardından, ratlara verilen dörtlü uyarı dizisinin 4., 3., 2. ve son olarak da 1. uyarılara yanıtlar sırasıyla azalıp, dörtlü uyarılara hiç yanıt alınmadığı, yani TOF Watch SX cihazının T0 gösterdiği zaman kaydedildi (Şekil 3.2).



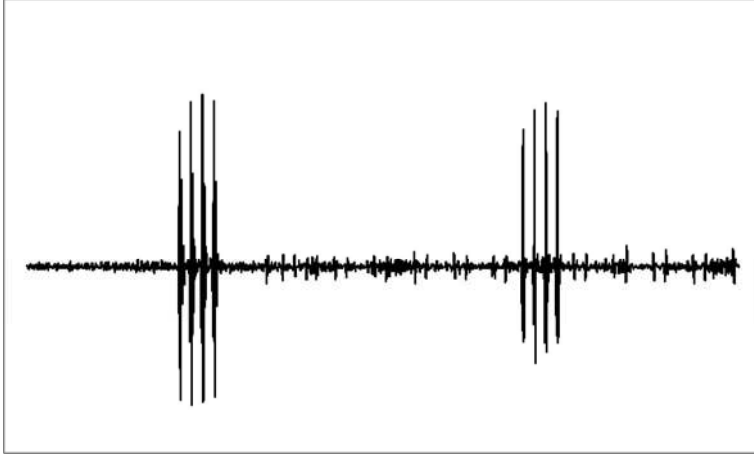
Şekil 3.2. EMG kaydı.

Ardından TOF Watch SX cihazı ile 5 sn süreli 50 Hz hızda tetanik uyarıdan 3 sn sonra, 1 Hz hızda uyarılar verildi (Şekil 3.3). Alınan yanıt sayısı 2 olduğunda TOF Watch SX cihazı PTC 2 değerini gösterdi ve PTC 2 zamanı kaydedildi.



Şekil 3.3. EMG kaydı.

Bu anda, bloğu geri döndürme amacıyla her iki gruptaki ratlara 4 mg/kg dozunda sugammadex uygulandı, uygulama zamanı kaydedildi. Bloğun geri döndürülmesi sırasında, önce 1. olmak üzere, 2., 3. ve 4. yanıtlar alınmaya başladı, giderek bütün yanıtlar eşit yüksekliğe ulaştı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. EMG kaydı.

TOF Watch SX üzerinde önce T4, daha sonra da, TOF değerinin %75 ve üzeri olduğu süreler kaydedildi (Resim 3.1).

Çalışma sonunda ratlar dekapite edildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel incelemede, SPSS for Windows istatistik paket programının 18 versiyonu kullanıldı.

Tanımlayıcı istatistikler, ortalama $\pm$ standart sapma, median (min-max) değerleriyle ifade edildi. Verilerin analizi için Kruskal-Wallis varyans analizi, ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi ve Bonferrani düzeltmesi uygulandı. p değerinin 0,05'den küçük olduğu farklılıklar, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Deneylerin yapılması sırasında eşit sayıda (n=20) rat içeren ve 2 gruba ayrılan hayvanlar, istatistiksel değerlendirmede hipotermi/normotermi uygulamasına göre iki grupta toplandı.

Deney sırasında hipotermi uygulanan 1. grup için yapılan korelasyonlarda pearson korelasyon testi kullanılırken, normotermik 2. grup için yapılan korelasyonlarda spearman korelasyon testi yapıldı.

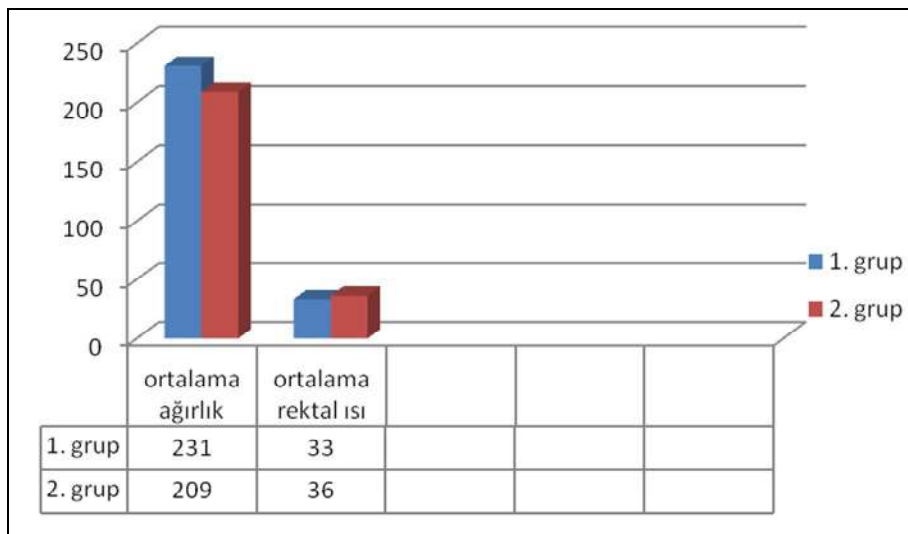
4.1. Vital Bulgular

4.1.1. Ratların ağırlıkları

1. gruba ait ratların ortalama ağırlığı 213 ± 16 gr iken, 2. grubunun ortalama ağırlığı 209 ± 19 gr olarak bulundu. Student-T testi ile yapılan karşılaştırmada, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.1).

4.1.2. Rektal ısı

1. gruptaki ratlara blanket ile uygulanan hipotermi sonucu, bu gruptaki ratlarda, rektal prop ile tesbit edilen ortalama ısı $33 \pm 1,2^\circ\text{C}$ iken, hipotermi uygulanmayan 2. gruptaki ortalama rektal ısı $36 \pm 0,8^\circ\text{C}$ olarak tesbit edildi. İki grup arasında, Mann-Whitney testi ile değerlendirilen ortalama rektal ısı farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Gruplara göre ratların ortalama ağırlık ve rektal ısı değerleri.

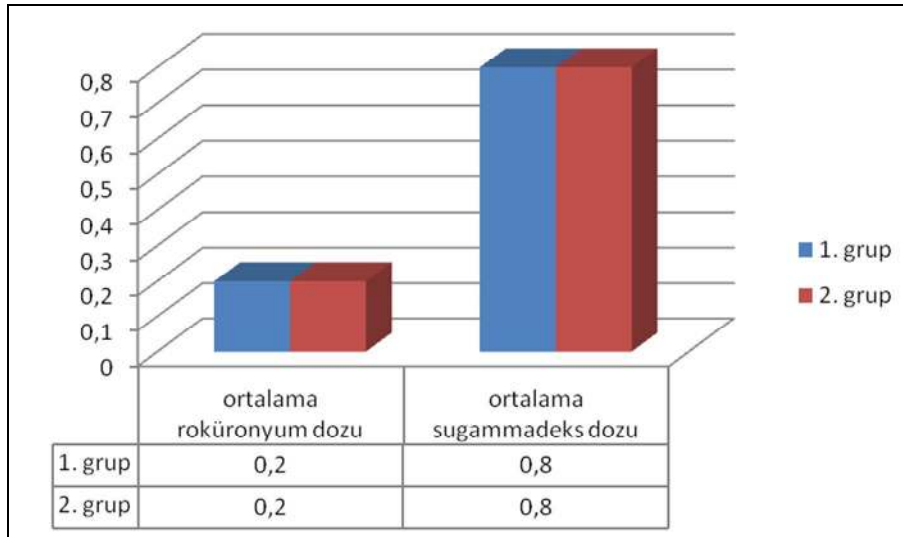
4.2. Kullanılan İlaçlar

4.2.1. Roküronyum dozu

Her iki gruptaki hayvanlara ortalama olarak 0,2 mg roküronyum uygulandı. İki grup arasında, uygulanan roküronyum dozu açısından farklılık bulunmadı (Şekil 4.2).

4.2.2. Sugammadeks dozu

Her iki gruptaki hayvanlara ortalama olarak 0,8 mg sugammadeks uygulandı. İki grup arasında, uygulanan sugammadeks dozu açısından farklılık bulunmadı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Gruplara göre ratlara uygulanan ortalama roküronyum ve sugammadeks dozları

4.3. Monitörizasyon

4.3.1. TOF=0 olma süresi

1. grupta, TOF değerinin 0 olması için geçen süre, ortalama 3,2 dk iken, 2. grupta bu süre 1 dk olarak bulundu. İki grup arasında, Mann-Whitney testi ile değerlendirilen bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.3).

4.3.2. PTC= 2 olma süresi

1. grupta, PTC değerinin 2 olması için geçen süre, ortalama 3,6 dk iken, 2. grupta bu süre 1,2 dk olarak bulundu. İki grup arasında, Mann-Whitney testi ile değerlendirilen bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.3).

4.3.3. Sugammadeks uygulama zamanı

Genel anestezi ile uyutulan ve roküronyum ile NM blokaj uygulanan hayvanlarda, PTC değeri 2 olduğunda NM bloğu geri çevirmek için sugammadeks uygulandı. Sugammadeks uygulaması bittiği andaki süre, sugammadeks uygulama zamanı olarak kaydedildi.

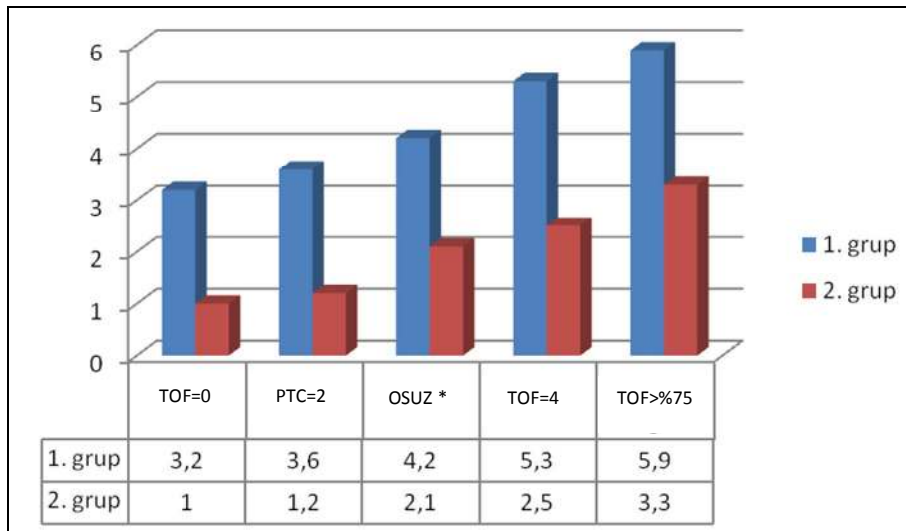
1. grupta sugammadeks uygulama zamanı ortalama 4,2 dk iken, 2. grupta bu süre ortalama olarak 2,1 dk bulundu. İki grup arasında, Mann-Whitney testi ile değerlendirilen ortalama sugammadeks uygulama zamanındaki bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,002$) (Şekil 4.3).

4.3.4. TOF=4 olma süresi

1. grupta, TOF değerinin 4 olması için geçen süre, ortalama 5,3 dk iken, 2. grupta bu süre 2,5 dk olarak bulundu. İki grup arasında, Mann-Whitney testi ile değerlendirilen bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.3).

4.3.5. TOF=%75 ve üzeri olma süresi

1. grupta, TOF değerinin %75 ve üzeri olması için geçen süre, ortalama $5,9\pm2,2$ dk iken, 2. grupta bu süre $3,3\pm1,5$ dk olarak bulundu. İki grup arasında, Mann-Whitney testi ile değerlendirilen bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.3).



OSUZ*: Ortalama sugammadeks uygulama zamanı

Şekil 4.3. Gruplara göre ortalama TOF=0, PTC=2, ortalama sugammadeks uygulama zamanları, TOF=4 ve TOF $\geq$ %75 olma zamanları.

5. TARTIŞMA

Hipotermi sırasında, NMBEİ, birlikte kullanılsın ya da kullanılsın, kas gücünde azalma meydana gelmektedir. Vücut ısısında 2°C'lik bir azalma, NM blokaj süresinin, iki kat artmasına neden olabilir (117).

Hipotermi, ilaç üzerinde iki majör etkisi vardır: Hipotermi, ilacın farmakokinetiğini etkileyebilir ya da ilaç yanıtını değiştirebilir (37).

Literatürde; hipotermi ile birlikte NM bloker ilaçların etkisinin arttığı (5,118,119), ilacın etki gücü ve süresi ile vücut ısısı arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir (37).

Hipotermi, kas gevşetici ajanların etkisini dağılım ve/veya metabolizma hızlarını ve ilaç atılımlarını değiştirerek uzatır (117). Hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalar sonucunda, ilacın eliminasyon oranındaki azalmanın zamanla plazma konsantrasyonunda daha yavaş bir düşüşe, bunun da kas-sinir kavşağında ilaç yoğunluğunda artışa neden olduğu anlaşılmıştır (117).

Yapılan in vitro çalışmalarda (120-122) ve insanlarda lokal soğutmanın uygulandığı deneylerde (123-125), 32°C'nin altındaki kas sıcaklıklarında, kas gevşetici ilaçların etki gücünün anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Ancak, vücut ısısının 33°C'nin altında tutulduğu operasyonlar nadiren yapıldığı için, bu çalışmaların sonuçlarının klinik pratiğe uygulanması çok mümkün görünmemektedir.

Hipotermi, kas gevşeticilerin etkisini değiştiren en önemli faktörlerden birisidir (126). Denny ve ark. (127) hipotermi sırasında veküronyum ve atraküryum ile oluşan NM bloğun uzadığını göstermiştir. Feldman ve ark. ise (128), hipotermi sırasında azalmış Ach salınımının sonucu olarak, nondepolarizan kas gevşeticilerin reseptörden ayrılmasının yavaşladığını ve böylece etki sürelerinin uzadığını savunmuşlardır.

Hipotermi, atraküryumun etkisini uzatmaktadır. Buradaki potansiyel farmakokinetik mekanizma, ilacın Hofmann reaksiyonu ya da ester hidrolizinde, sıcaklığa bağlı bir değişikliktir (129). Flynn ve ark.nın (130) hipotermik KPB hastalarında yaptıkları çalışmada, hipotermi sırasında atraküryumun etki gücünde bir artış olduğu belirtilmiş ve durum, atraküryum etki süresini kontrol eden Hofmann eliminasyonundaki hızın azalmasına bağlanmıştır. Leslie ve ark (38) sağlıklı gönüllülerde yaptığı çalışmada, hafif hipotermi, atraküryumun etki süresini yaklaşık 1,5 kat arttırdığını belirtmişlerdir.

Primer olarak taşıyıcı aracılı transport (p-glikoprotein) ve Sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olan veküronyumun etki süresinin, hipotermik hastalarda yaklaşık 3 kat uzadığı gösterilmiştir (5,131). Caldwell ve ark'nın (118) sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya çıkmış, hipotermi ile veküronyumun plazma klerensinde azalma meydana gelirken, ilacın plazma ile nöromusküler kavşaktaki nikotinik reseptörler arasındaki dengelenme hızının da düştüğü bildirilmiştir.

Beaufort ve ark.'nın (119), roküronyum ile yaptığı bir çalışmada, hipotermi ile etki süresinin uzaması nedeniyle NM bloğun spontan olarak geri dönüşünün uzadığı gösterilmiştir. Bu operasyonlarda dağılım hacmi değişmediğinden, etki süresinin uzaması, hipotermi sonucu plazma klerensinin azalması ile açıklanmış ve hipotermi ile roküronyumun farmakokinetiğinin değiştiği gösterilmiştir. Hipotermi, roküronyum yanında, atropin gibi diğer bazı ilaçların da biliyer ekskresyonunu azaltmaktadır (37).

Hafif ve orta dereceli hipotermi şartlarında kardiyopulmoner bypass operasyonu geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada, roküronyumun etki süresindeki uzamanın, hipoterminin derecesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (126). İki grup karşılaştırıldığında, spontan derlenme süreleri arasındaki farklılık, hipoterminin derecesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmayı destekler şekilde Buzello ve ark (132) d-tübokürarin ve alküronyum ile yaptıkları çalışmalarda, kardiyopulmoner bypass sırasında hipotermi ile ilaç etkisinin değiştiğini göstermişlerdir. Ancak burada hipoterminin indirekt olarak ilaç dağılımını etkilemek yerine, direkt olarak NM kavşağı etkilediği savunulmuştur.

Vücut ısının azaldığı durumlarda, farklı yollarla metabolize olan bu üç ajanın da, etkisinin uzaması, hipoterminin, multifaktöriyel mekanizmalarla kas gevşetici ajanların etkisini arttırması ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda da literatür bilgilerini destekler şekilde hipotermi uygulanan grupta roküronyumun etki süresinde anlamlı bir artış meydana geldi. TOF değerinin 0 olma zamanları ve NM blokajı geri çevirecek sugammadeksi vermek için beklenen PTC = 2 olma zamanları hipotermik grupta, normotermik gruba göre anlamlı olarak uzundu.

NM blokajı geri çevirmek için sıklıkla kullanılan neostigmin ile yapılan bir çalışmada (6), hipoterminin, neostigminin maksimum etkisini değiştirmedeği belirtilmiştir. Aynı gönüllüler üzerinde, normotermik ve hipotermik şartlarda tekrarlanarak yapılan bu çalışmanın sonuçları, daha önceki hayvan çalışmalarının sonuçları ile benzer şekildedir (133,134). Kedilerde yapılan çalışmalarda, 28-41°C aralığında, panküronyum ya da d-tubokürarin ile oluşturulan NM bloğun %50 oranında

geri döndürülmesi için gereken neostigmin dozu değişmemiştir.

Veküronyum ile oluşturulan blokta, antagonist olarak kullanılan neostigminin etki süresi, neostigminin plazma konsantrasyonundaki azalma oranına ve asetilkolinesteraz enzimi ile etkileşmesine bağlıdır (135-137). Neostigminin, asetilkolinesteraz ile etkileşimi sırasında, relatif olarak daha stabil yapıda olan karbamile bir kompleks meydana gelir (135-136). Bu kompleksin dekarbamile olması yavaştır ve bu olayın yaklaşık 30 dakikalık bir yarı ömrü vardır. Neostigminin etkisinin sonlanması, plazma konsantrasyonundaki azalmadan çok, neostigmin/enzim kompleksinin dekarbamile olması ile sınırlı olabilir (135-137). Hipotermi, dekarbamilasyon sürecini yavaşlatabilir, ancak bu konu ile ilgili çalışmalar, sadece in vitro olarak ve 30°C ve altındaki ısılarda yapılmıştır (138).

Miller'in, hipotermi d-tubokürarin ile oluşturulan NM bloğu artırdığını gösteren çalışmasında (134), hipotermi neostigminin maksimum etkiye ulaşma ve etki sürelerini uzattığı, buna karşın d-tubokürarinin antagonizmasında maksimum büyüklüğü değiştirmedeği belirtilmiştir.

Miller'in sonuçlarıyla çelişir şekilde, daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda, hipotermi neostigminin klerensini ve etki süresini değiştirmedeği belirtilmektedir. (6). Buna karşın, hipotermik şartlarda neostigminin etkisinin başlaması gecikmektedir. İnsanlarda yapılan ve yukarıda bahsedilen çalışmanın yanısıra (6), kedilerle yapılan çalışmalarda da aynı sonuca varılmıştır (133,134). Bu durum, hipotermi nedeniyle iskelet kaslarına giden kan akımında azalmanın bir sonucu olabilir (6).

Hipotermik şartlarda, sağlıklı gönüllülerde neostigminin farmakokinetiğini, etkinliğini ve etki süresini değerlendiren başka bir çalışmada (6), neostigminin santral dağılım hacminin hipotermide %38 azaldığı, maksimum etki başlama süresinin, muhtemelen kaslara giden kan akımındaki azalmaya bağlı olarak arttığı gösterilmiş, ancak hipotermi klerens, maksimum etki yada etki süresini değiştirmedeği belirtilmiştir.

Hipotermi, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri üzerine olan etkilerinin sunulduğu bir derlemede ise, yapılan klinik çalışmalarda hipotermi ile neostigminin EC₉₅ değerinde %13'lük bir azalma gözlemlendiği belirtilmiştir (139).

Organ banyosunda, frenik sinir ve hemidiyafram kullanarak, farklı ısılarda (37°C ve 27°C) değişik NMB ajanların etkilerini ve bu ajanların neostigminle antagonizmalarını değerlendiren bir çalışmada (121), düşük ısıda tubokürarin ve dimetiltubokürarinin

potensleri değişmezken, steroid yapılı ajanların (roküronyum, veküronyum, panküronyum ve pipeküronyum) potenslerinde anlamlı bir artış izlenmiştir. Buna karşın, steroid yapılı ajanların neostigmin ile antagonizması her iki ısı değerinde de değişmezken, kürar yapılı diğer ajanların antagonizması, iki ısı değerinde de anlamlı olarak değişmiştir. Çalışmanın sonuçları, 27°C’de tüm steroidal yapılı NMB ajanların potenslerinin ve neostigmin aracılı antagonizmalarının hafif düzeyde arttığını işaret etmektedir.

Hipotermik şartlarda, veküronyumla oluşan NM bloğun, %10 spontan derlenme halinde neostigmin uygulamasına rağmen anlamlı olarak geciktiğini gösteren bir çalışmada (5), bu sonucun, hipotermide veküronyumun etki süresinde uzamanın yanında vücut ısısının düşüşü ile neostigminin etkisindeki azalmaya bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Biz, çalışmamızda roküronyum ile oluşturduğumuz NM blokajın geri çevrilmesi için, sıklıkla kullanılan neostigmine yeni bir alternatif olarak sugammadeks kullandık.

Sugammadeks, roküronyum ve diğer steroid yapılı NM blokerler için tasarlanmış, yeni bir antagonisttir (140). NM ajanları bağlayan sugammadeksin, vücutta asetilkolinesteraz ya da başka bir reseptör sistemine etkisi yoktur. Bu nedenle, antikolinergik ajanlara olan ihtiyaç ortadan kalkar ve bu ilaçların istenmeyen etkileri oluşmaz (14,84,141,142).

Yaptığımız çalışmada, roküronyum ile oluşturulan NM blokajın sugammadeks ile geri dönüşü, hipotermik şartlarda uzadı. TOF= 4 ve TOF $\geq$ %75 olma süreleri, hipotermik grupta anlamlı olarak daha uzundu.

Heier ve ark. yaptığı derlemede (117), kas gevşetici ajanlardaki etki süresinin ve etkinin geri döndürülmesinin anestezi sırasında gelişen/oluşturulan hipotermide, anlamlı olarak uzadığı belirtilmekte, bu durumun da temel olarak eliminasyon oranındaki azalmaya bağlı olduğu söylenmektedir.

Bizim çalışmamızda roküronyum ile oluşturulan NM blokaj ve sugammadeks ile blokajın geri döndürülme süreleri hipotermik grupta anlamlı olarak uzamıştır.

NM blokajdan sugammadeks ile derlenmede asıl etkili olan, sugammadeksin roküronyumu nikotinik asetilkolin reseptöründen ayrılmasını sağlayıp kapsüle etmek ve böylece asetilkolin reseptörlerine bağlanmasını engellemek, roküronyumun serbest plazma konsantrasyonunu azaltıp, doku-plazma konsantrasyon farkı yaratarak eliminasyonu hızlandırmaktır. Roküronyum ile kapsüle olan sugammadeksin vücuttan

atılımı da siklodekstrinler gibi temel olarak böbrekler yoluyla olmaktadır (79). Sugammadexin hiçbir metaboliti tanımlanmamıştır ve ürün hiç değişmeden renal yoldan elimine olur. Bu farmakokinetik özelliklerinden dolayı, hipotermi varlığında renal kan akımı azaldığından sugammadexin atılımı da gecikecektir. Bir ilacın renal atılımında gecikmenin olması, etki süresinin uzamasına neden olmaktadır. Sugammadexin etki süresinin uzamasının sonucunda da NM blokajdan derlenmede bir hızlanma olması gerekir gibi görünmektedir.

Ancak sugammdeks, her ne kadar hipotermiden etkileniyor gibi gözüксе de, NM blokajın uzaması ve sugammadexin etkisinin başlamasının gecikmesi asıl olarak kas gevşetici ajan olan roküronyumun nikotinik Ach reseptöründen ayrılıp sugammadex ile kompleks oluşturmada bir gecikmeden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bu da ancak moleküler düzeyde yapılacak çalışmalara gösterilebilir.

6. SONUÇLAR

Sugammadexin yan etki profili açısından neostigminden daha güvenilir olması, bu ilacın NM blokajın geri döndürülmesinde daha çok tercih edilmesine neden olmaktadır. Ancak hipotermik şartlarda sugammadex etkinliğini değerlendirecek daha ileri hayvan ve insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

HİPOTERMİ SUGAMMADEKSİN ETKİNLİĞİNİ DEĞİŞTİRİR Mİ? DENEYSEL ÇALIŞMA

Vücut ısısının 35°C'nin altına düşmesi olarak tanımlanan hipotermi, ısı yapımı ve kaybı arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Spontan olarak gelişebildiği gibi, bazen terapötik olarak da oluşturulur.

Hipotermi, pek çok organ ve sistemi etkilemektedir. Hipotermik şartlarda, karaciğer ve börek kan akımındaki azalmaya bağlı olarak, ilaçların enzimatik yıkılımı ve vücuttan atılımı yavaşlar. Bu durum, pek çok ilacın etkisinde uzamaya neden olmaktadır.

Yakın zamanda kullanıma giren sugammadex, steroid yapılı kas gevşeticilerin etkilerini antagonize etmek amacıyla kullanılan ve güvenli yan etki profili nedeniyle neostigmine karşı iyi bir alternatif olan bir moleküldür.

Hipoterminin, sugammadex üzerindeki etkisini değerlendiren bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında üretilmiş, 300-400 gr ağırlığında, 40 adet Wistar-Albino cinsi dişi rat ile kullanıldı. Eşit sayıda hayvan içeren gruplardan ilkinde blanket ile hipotermi uygulanırken, diğer gruptaki hayvanlar normotermik şartlarda tutuldu.

Tüm hayvanlara, 1,2 mg/kg dozunda roküronyumla NM blokaj uygulandı. PTC=2 olduğu anda 4 mg/kg sugammadex verildi.

İki grup karşılaştırıldığında; hipotermik grupta sugammadex uygulama zamanı, TOF=0, TOF=4, TOF>%75 ve PTC=2 olma zamanları, anlamlı olarak artmış bulundu.

Bu çalışmanın sonunda, hipotermik şartlarda sugammadex etkisinin uzadığı belirlendi. Etki süresindeki bu uzama, renal kan akımındaki azalmaya bağlı olarak ilaç atılımındaki azalmanın bir sonucu olabileceği gibi, Ach reseptöründen ayrılan roküronyuma kompleks yapmasındaki gecikmeden de kaynaklanıyor olabilir.

Anahtar kelimeler: Hipotermi, Roküronyum, Sugammadex.

8. ABSTRACT

DOES HYPOTHERMIA ALTER THE EFFECTIVENESS OF SUGAMMADEX? AN EXPERIMENTAL STUDY

Hypothermia, described as body temperature below 35°C, is caused because of the imbalance of the production and loss of heat. It can occur spontaneously as well as constituted therapeutically.

Hypothermia effects many organs and systems. In hypothermic conditions, due to decrease of hepatic and renal blood flow, enzymatic biotransformation and excretion of drugs delay. Thus, duration of action enhance in many drugs.

Sugammadex is a novel compound which designed as an antagonist of steroidal neuromuscular bloker agents, and an alternative to neostigmine for the safety adverse effect profile.

This study was planned to evaluate the effect of hypothermia on sugammadex and was performed by 40 female Wistar-Albino rats, weighting 300-400 gr, provided from Akdeniz University Faculty of Medicine Laboratory of Experimental Animals. Animals were divided into two groups. Hypothermia was achieved by using blanket in the first group. The second group was normothermic.

NM blockade was performed by 1,2 mg/kg rocuronium in all animals. Sugammadex in 4 mg/kg doses was given when the PTC=2.

In comparison to normothermic group, in hypothermic group, the time for sugammadex, TOF=0, TOF=4, TOF>75% and PTC=2 were significantly higher.

In conclusion; the effect of sugammadex was enhanced in hypothermia. It could be a result of decrease in renal blood flow as a decline in excretion of drug, besides the delay of forming complex with rocuronium.

Key words: Hypothermia, Rocuronium, Sugammadex.

9. KAYNAKLAR

1. Zoll, Ross. H. Temperature Monitoring. Anesthesia Equipment Principles and Applications. Jan Ehrenwerth, James B. Everskraft 1993.
2. Witte JD, Sesler DI. Perioperative shivering. Anesthesiology 2002; 96(2): 467-84.
3. Yılmaz E. Üst batin ameliyatı yapılan hastalarda hipotermiyi önlemek için ameliyat esnasında ısıtıcı blanket kullanımının etkisinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi. İzmir 1997.
4. Çolakoğlu N. Kardiyopulmoner resusitasyon sonrasında terapötik hipotermi uygulamasının sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul 2007.
5. Heier T, Caldwell JE, sesler DI, Miller RD: Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. Anesthesiology 1991; 74: 815-9.
6. Heier T, Clough D, Wright PM, Sharma ML, Sesler DI, Caldwell JE. The influence of mild hypothermia on the pharmacokinetics and time course of action of neostigmine in anesthetized volunteers. Anesthesiology 2002; 97: 90-5.
7. van Vlymen JM, Parlow JL. The effects of reversal of neuromuscular blockade on autonomic control in the perioperative period. Anesth Analg 1997; 84: 148-54.
8. Naguib M, Magboul MM, Samarkandi AH, Attia M. Adverse effects and drug interactions associated with local and regional anaesthesia. Drug Saf 1998; 18: 221-50.
9. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. Drugs Aging 1993; 3: 335-48.
10. Khuenly-Brady KS, Wattwill M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H, Alvarez-Gomez JA. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. International Anesthesia Research Society 2010; 110(1): 64-73.
11. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Reitbergen H, Proost JH, Saldien V, Velik-Saichner C, Wierda MKH. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study. Anesthesiology 2007; 106: 935-43.

12. Booij LHDJ, De Boer HD, Van Egmond J: Reversal agents for nondepolarizing neuromuscular blockade: Reasons for and development of a new concept. *Semin Anesth Periop Med Pain* 2002; 21: 92-8.
13. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, MacLean EJ, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin- based synthetic host. *Andrew Chem Int Ed Engl* 2002; 41: 266-70.
14. De Boer HD, Van Egmond J, Van de Pol F, Bom A, Booij LH. Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: Reversal of neuromuscular block in anesthetized rhesus monkeys. *Br J Anaesth* 2006; 96: 201-6.
15. Naguib M. Sugammadex: Another milestones in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007; 104: 575-81.
16. Gijsenbergh F, Ramael S, Hauwing N, van Jersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005; 103: 695-703.
17. Klainer PH, Mongillo B. Hypothermia. In: Harwood-Nuss AL, Linden CH, Luten RC, Shepherd SM, Wolfson AB (Eds.). *The Clinical Practice of Emergency Medicine*, 2nd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996; 1470-3.
18. Weinberg AD. Hypothermia. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 370-7.
19. Kheirbek T, Kochanek AR, Alam HB. Hypothermia in bleeding trauma: a friend or a foe? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17: 65.
20. Takasu A. Mild or moderate hypothermia, but not increased oxygen breathing, increases long-term survival after uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Crit Care Med* 2000; 28(7): 2465-74.
21. Özüçelik DN. Çevresel aciller. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi* 2002; 32: 133-46.
22. Stevens T. Managing postoperative hypothermia, rewarming and its complications. *Critical Care Nursing Quarterly* 1993; 16(1): 60-77.
23. Pamukçu Z. Anestezi altında ısı monitörizasyonu. *Sendrom* 1996; 8(8): 65-8.
24. Blitt CD. Temperature Monitoring. *Monitoring in anesthesia and Clinical Care Medicine* 1990; 560-5.
25. Dennison D. Thermal Regulation of Patients during The Perioperative Period. *AORN Journal* 1995; 61(5): 827-32.

26. Heidenreich, Tanya, Giuffre, Maureen, Doorley, Jane. Tempature and tempature measurement after induced hypothermia. *Nursing Research* 1992; 41(5): 296-300.
27. Özkan, Kayhan, Ulusoy, Naki, Elçin, Bülent. Postoperatif Hipotermi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1998; 4(2): 55-6.
28. SlotmanGJ, Jed EH, Burchard KW. Advers effects of hypothermia in postoperative patients. *The American Journal of Surgery* 1985; 149: 495-501.
29. Carlı F, Clark MM, Woollen JW. Investigation of the relationship between heat loss and nitrogen excretion in elderly patients undergoing major abdominal surgery under general anaesthetic. *British Journal of Anaesthesia* 1982; 54(10): 1023-9.
30. Shanks CA. Humidification and loss of body heat during anaesthesia II. Effects in surgical patients. *British Journal of Anaesthesia* 1974; 46(11): 863-6.
31. Ellis-Stoll CC, Anderson C, Cantu LG, Englert SJ, Carlie WE. Effect of continuously warmed IV fluida on intraoperative hypothermis. *AORN Journal* 1996; 63(3): 599-606.
32. Heindenreich, Tanya, Giuffre. Postoperative temperatur measuremant. *Nursing Research* 1990; 39(3): 153-5.
33. Hershey J. Valenciano C, Bookbinder M. Comparison of three rewarming methods in a postanesthesia car unit. *AORN Journal* 1997; 65(3): 597-601.
34. Kanan N, Eti F. Ameliyathanede hastanın beden ısını etkileyen faktörlerin irdelenmesi. *Uluslararası Cerrahi Kongresi 90. Cerrahi Hemşireliği Seksiyonu konuşmaları ve bildirileri. İstanbul* 1990; 82-7.
35. Ülger H. Künt göğüs travması ve hemorajik şok modelinde hipotermimin etkisi. *Uzmanlık tezi* 2011, Kırıkkale.
36. Sinclair HL, Andrews PJ. Bench-to-bedside review: Hypothermia in traumatic brain injury. *Crit Care* 14(1): 204.
37. Tortorici MA, Kochanek P, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism and response: a focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 2007; 35(9): 2196-204.
38. Leslie k, Sessler DI, Bjorksten AR. Mild hypothermia alters propofol pharmacakinetics and increases the duration of atracurium. *Anesth Analg* 1995; 80: 1007-14.
39. Esener Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, Ankara 1991; 313-8.
40. Tekdemir D. Efedrinin maternal hipotermiye etkisi. *Uzmanlık tezi. Malatya* 2010.

41. Kalser SC, Kelvington EJ, Randolph MM. Drug metabolism in hypothermia I. Excretion of C-14 atropine metabolites in the intact and nephrectomized rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 147: 252-9.
42. Miller RD, Staendaert FG. Neuromuscular physiology and pharmacology. *Anesthesia* 4. Edition, 1994: 735-53.
43. Kayhan Z. Klinik anestezi. 3.Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık 2004; 151-80.
44. Naguib M. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonist neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD (ed). *Anaesthesia*. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2006: 481-572.
45. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular blocking agent. In: Morgan GE, Mikhail MS. Murray MJ ed(s). *Clinical Anaesthesiology*. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2002; 179-98.
46. Ali HH, Savarese JJ. Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 1976; 45: 216-49.
47. Taş AB. Rokuronyumla sağlanan kas gevşemesi üzerine remifentanilin etkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2008.
48. Bevan DR, Donati F. Muscle Relaxants. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK ed(s). *Clin Anaesth*. 4th edition New York, Lippincot Williams &Wilkins 2001; 419-47.
49. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anestheisology*. 3.Ed. Appleton-Lange, 2002; 178-92.
50. Eamon P, Venkat R. Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia, comparison with vecuronium. *Can J Anesth* 1993; 40(8): 703-5.
51. Shirashi K. Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. *Can J Anesth* 1992; 39: 216-22.
52. Özatamer O. Anesteziye güncel konular. Nobel Tıp Kitapevi 2002; 105-23.
53. Meistelman D. Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anesth* 1992; 39(7): 665-8.
54. Naguib M, Samarkandi AH. Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth* 1995; 75(1): 113-34.
55. Cooper Ra, Maddineni VR. Effect of rocuronium and vecuronium in patients with and without impaired renal functions. *Br J Anaesth* 1993; 70(4): 482-6.

56. Magorian T, Waad P. The Pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* 1995; 80(4): 23-47.
57. Appadu BL, Lambert DG. Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. *Br J Anaesth* 1994; 72(1): 214-23.
58. Cooper RA, Maddineneni VR. Time Course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* 1993; 71(2): 222-4.
59. Vuksanaj D. Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. *Anesthesiology* 1995; 82(5): 1104-10.
60. Miller RD. Pharmacokinetics of competitive muscle relaxant. *Br J Anaesth* 1982; 54: 161-75.
61. Hull JM, Robertson EN. Effect of rocuronium and vecuronium on intraocular pressure. *Br J Anaesth* 1992; 69(5): 534-6.
62. Morthy S, Dierdorf SF. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1995; 80(5): 234-7.
63. Hunter JM. Rocuronium the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1996; 76: 481-3.
64. Baykara N, Solak M, Toker K. Predicting from deep neuromuscular block by rocuronium in the elderly. *J Clin Anaesth* 2003; 15: 328-33.
65. Baykara N, Woelfel S, MD, Fine GF, MD, Solak M, Toker K, Brandom BW. Predicting Recovery From Deep Neuromuscular Block by Rocuronium in Children and Adults. *J Clin Anesth* 2002; 14: 214 –7.
66. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107: 130–7.
67. Pino MR. Residual neuromuscular blockade: a persistent clinical problem. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44: 77-90.
68. Baillard C, Clech C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Samama CM. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005; 95: 622–6.
69. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minevra Anesthesiol* 2006; 72: 97-109.
70. Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1691-9.

71. van den Broek Li Proost JH, Wierda JM. Early and late reversibility of rocuronium bromide. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11(9): 128-32.
72. Caldwell JE. Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium. *Anesth Analg* 1995; 80: 1168-74.
73. Suresh D, Carter JA, Whitehead JP, Goldhill DR, Flynn PJ. Cardiovascular changes at antagonism of atracurium: effects of different doses of premixed neostigmine and glycopyrronium in a ratio of 5:1. *Anaesthesia* 1991; 46: 877-80.
74. McCaul C, Tobin E, Boylan JF, McShane AJ. Atracurium is associated with postoperative residual curarization. *Br J Anaesth* 2002; 89: 766-9.
75. Bom A, Epemolu A, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Selective relaxant binding agents for reversal of neuromuscular blockade. *Curr opin Pharm* 2007; 7: 298-302.
76. Yang LP. Sugammadex: a review of its use in anaesthetic practise. *Drugs* 2009; 69(7): 919-42.
77. Zhang MQ. Drug-specific cyclodextrins. The future of rapid neuromuscular block reversal? *Drug Future* 2003; 8: 347-54.
78. Adam JM, Bennett DJ, Bom A. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 2002; 45: 1806-16.
79. Organon USA. FDA Anesthetic and Life Support Advisory Committee Meeting: briefing document for sugammadex sodium injection UL:www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4346b1-02. son erişim tarihi 15.03.2010
80. Bom A, Bradley M, Cameron K. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based syntetic host. *Angewandte Chemie* 2002; 41: 266-70.
81. Davis ME, Brewster ME. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future nature *Rev Drug Disc* 2004; 3: 1023-35.
82. Khan S. Comparison of residual neuromuscular blockade between two intermediate acting nondepolarising neuromuscular blocking agents-rocuronium and vecuronium. *Indian J Anaesth* 2006; 50(2): 115-7.
83. Munro IC, Newberne PM, Young VR, Bar A. Safety assessment of gama-cyclodextrin. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004; 39: 3-13.

84. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent org 25969. *Anesthesiology* 2003; 99: 632-7.
85. Hogg RM, Mirakhur RK. Sugammadex: a novel selective relaxant binding agent for reversal of neuromuscular block. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(5): 599-608.
86. De Boer H. Sugammadex, a novel reversal agent for rocuronium-induced neuromuscular block. Print Partners Ipskamp Nijmegen 2008.
87. Ploeger BA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for the reversal of neuromuscular blockade by sugammadex. *Anesthesiology* 2009; 110(1): 95-105.
88. Brull SJ, Naguib M. Selective reversal of muscle relaxation in general anesthesia. Focus on sugammadex. *Drug des Decel Ther* 2009; 3: 119-29.
89. Bridion kısa ürün bilgisi. Son onay tarihi: 04.11.2009
90. Brimidon SMPC. Onay tarihi: Eylül 2009
91. Crul JF. Nöromusküler monitörizasyon. Çeviri: Özel G, özatamer Z. İstanbul, Alemdar Ofset 1996; 7-63.
92. Prielipp RC. Pharmacology, selection and complications associated with neuromuscular blocking drugs in ICU patients. *Yale J Biol Med* 1998; 71: 469-84.
93. Baumann MH, mcAlpin BW, Brown K. A prospective randomized comparison of train of four monitoring and clinical assessment during continuous ICU cisatracurium paralysis. *Chest* 2004; 126: 1267-73.
94. Murphy GS, Szokol JW. Monitoring neuromuscular blockade. *International Anesthesiology Clinics* 2004; 42: 25-40.
95. Eriksson LI. Neuromuscular monitoring advancement: In replay. *Anesthesiology* 2004; 100: 455.
96. Mogensen JV. Neuromuscular monitoring. In: Miller RD ed. *Anaesthesia*, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 1351-66.
97. Brull SJ, Silverman DG. Pulse width, stimulus intensity, electrode placement and polarity during assessment of neuromuscular block. *Anaesthesiology* 1995; 83: 702-9.
98. Vincent Jr, Brockwell RC, Moreno MC, Adkins SL. Posttetanic count revisited: are measurement more reliable using the TOF –Watch accelerographic peripheral nerve stimulator? *Clin Monit Comput* 2004; 18: 33-7.

99. Loyola R, Dreher HM. Management of pharmacologically induced neuromuscular blockade using peripheral nerve stimulation. *Dimens Crit Care Nurs* 2003; 22: 157-64.
100. Rowlee SC. Monitoring neuromuscular blockade in the intensive care unit: The peripheral nerve stimulator. *Hearth and Lung* 1999; 28: 252-62.
101. Diefenbach C. Anestezi ve cerrahi girişim sırasında nöromusküler monitörizasyon. Çeviri: Midilli K. İstanbul, Turgut Yayıncılık 1999; 3-123.
102. Thompson C. Monitoring the neuromuscular junction. *Anaesthesia Lectures* 1997; 1-9.
103. Engbaek J. Monitoring of neuromuscular transmission by electromyography during anaesthesia. *Dan Med Bull* 1996; 43: 301-16.
104. Crofts SL. Clinical monitoring of neuromuscular function. *Br J Hos Med* 1992; 48: 633-40.
105. Bevan DR. Monitoring, new drugs and reversal of neuromuscular blocking drugs. *Can J Anaesth* 1991; 38: 89-93.
106. Beaussier M, Boughaba M. Residual neuromuscular blockade. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005.
107. Brull SJ, Ehrenwerth J, Connelly NR, Silverman DH. Assessment of residual curarization using low-current stimulation. *Can J Anaesth* 1991; 38: 164-8.
108. Norman J. Assessing paralysis. *Br J Anaesth* 1999; 82: 321-2.
109. Nepveu ME, Donati F, Fortier LP. Train of four stimulation for adductor pollicis neuromuscular monitoring can be applied at the wrist or over the hand. *Anesth Analg* 2005; 100: 149-54.
110. Greer R, Harper NJN, Pearson AJ. Neuromuscular monitoring by intensive care nurses: comparison of acceleromyography and tactile assessment. *Br J Anaesth* 1998; 80: 384-5.
111. Kopman AF, Chin W, Cyriac J. Acceleromyography vs. electromyography: an ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train of four stimulation. *Actaanaesthesiol Scand* 2005; 49: 316-22.
112. Dahaba AA, Klobucor FV, Rehak PH, List WF. Comparison of a new piezoelectric train of four neuromuscular monitor, the paragraph and the Relaxometer mechanomyography. *Br J Anaesth* 1999; 82: 780-2.

113. Kern SE, Johnson JO, Westenskow DR, Orr JA. An effectiveness study of a new piezoelectric sensor for train of four measurement. *Anaesth Analg* 1994; 78: 978-82.
114. Capron F, Alla F, Hottier C. Acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train of four ratio of 0.9. *Anesthesiology* 2004; 100: 1119-24.
115. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Samama CM. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005.
116. Drenck NE, Olsen NV, Ueda N. Clinical assessment of residual curarization. A comparison of train of four stimulation and double burst stimulation. *Anesthesiology* 1989; 70: 578-81.
117. Heier T, Caldwell JE. Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 2006; 104(5): 1070-80.
118. Caldwell JE, Heier T, Wright PM. Temperature dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology* 2000; 92: 84-93.
119. Beaufort AM, Wierda JM, Belopavlovic M, Nederveen PJ, Kleef UW, Agoston S. The influence of hypothermia (surface cooling) on the time course of action and on the pharmacokinetics of rocuronium in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 11: 95-106.
120. Yoneda I, Okamoto T, Aoki T, Fukushima K. The effect of temperature on the action of several neuromuscular blocking agents in vitro. *Masui* 1991; 40: 743-8.
121. Aziz L, Ono K, Morita K, Hirakawa M. Effect of hypothermia on the in vitro potencies of neuromuscular blocking agents and on their antagonism by neostigmine. *Br J Anaesth* 1994; 73: 662-6.
122. Aziz L, Ohta Y, Yamada T, Morita K, Hirakawa M. The effect of isoflurane and temperature on the actions of muscle relaxants in rat in vitro. *Anesth Analg* 1995; 80: 1181-6.
123. Young ML, Hanson CW III, Bloom MJ, Savino JS, Muravchick S. Localized hypothermia influences assessment of recovery from vecuronium neuromuscular blockade. *Can J Anaesth* 1994; 41: 1172-7.

124. Eriksson LI, Viby-Mogensen J, Lenmarken C. The effect of peripheral hypothermia on a vecuronium-induced neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 387–92.
125. Thornberry EA, Mazumdar B. The effect of changes in arm temperature on neuromuscular monitoring in the presence of atracurium blockade. *Anaesthesia* 1988; 45: 447–9.
126. Bilgin F, Koçak T, Güler F, Oğuş H, Turan E, Erkılnç A, Yaltırık R. Farklı hipotermik kardiyopulmoner bypass koşullarında rokuronyum ile rezidüel nöromusküler blok. *Turkish J Thorac Cardiovas Surg* 2003; 11: 66-71.
127. Denny NM, Kneeshaw JD. Vecuronium and atracurium infusion during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1986; 41: 919-22.
128. Feldman SA, Englan AJ, Margarşon MP. Tracheal intubation conditions after one minute: Rocuronium and vecuronium alone and in combination. *Anaesthesia* 1997; 52: 336-40.
129. Stanlake JB. Ions-cyclic nucleotids-cholinergy. *Advances in pharmacology and therapeutics*. Oxford Pergamon Pres 1979; 303.
130. Flynn PJ, Hughes R, Waltson B. Use of atracurium in cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass with induced hypothermia. *Br J Anesth* 1984; 56: 967-72.
131. Heier T, Caldwell JE, Sharma ML. Mild intraoperative hypothermia dose not change the pharmacodynamics (concentration-effect relationship) of vecuronium in humans. *Anesth Analg* 1994; 78: 973-7.
132. Buzello W, Schluermann D, Pollmaecher T, Spillner G. Unequal effects of cardiopulmonary bypass induced hypothermia on neuromuscular blockade from constant infusion of alcuronium, d-tubocurarine, pancuronium and vecuronium. *Anesthesiology* 1987; 66: 84-6.
133. Miller RD, Roderick LL. Pancuronium-induced neuromuscular blockade and its antagonism by neostigmine at 29, 37 and 41 0C. *Anesthesiology* 1977; 46: 333-5.
134. Miller RD, van Nyhis LS, Eger EI. The effect of temperature on a d-tubocurarine neuromuscular blockade and its antagonism by neostigmine. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 195: 237-41.

135. 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. *Br J Pharmacol* 1979; 66: 525-30.
136. Wilson IB, Harrison MA, Ginsberg S. Carbamyl derivatives of acetylcholinesterase. *J Biol Chem* 1961; 238: 1498-500.
137. Verotta D, Kitts J, Rodriguez R, Coldwell J, Miller RD, Sheiner LB. Reversal of neuromuscular blockade in humans by neostigmine and edrophonium. A mathematical model. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1991; 19: 713-29.
138. Roufogalis BD, Quist EE, Wickson VM. Effect of ligands on a discontinuous temperature dependence of the decarbamylation reaction of erythrocyte acetylcholinesterase. *Biochim Biophys Acta* 1973; 321: 536-45.
139. Marcel PH, van den Broek FG, Antoine CG, Egberts C, Rademaker MA. Effects of Hypothermia on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(6): 277-94.
140. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *International Anesthesia Research Society* 2007; 104(3): 575-81.
141. de Boer, van Egmond, van de Pol F. Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anesthetized Rhesus monkeys. *Anesthesiology* 2006; 104: 718-23.
142. Shielsd M, Giovannelli M, Mirakhur RK. Org 25969 (sugammadex) a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006; 96: 36-43.