

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SEPTOPLASTİ AMELİYATLARINDA
NÖROMÜSKÜLER BLOĞUN GERİ DÖNDÜRÜLMESİ
İÇİN KULLANILAN NEOSTİGMİN VE
SUGAMMADEKSİN BİS DEĞERLERİ, POSTOPERATİF
BULANTI-KUSMA VE DERLENME ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Engin KESGİN

UZMANLIK TEZİ

Kasım 2016

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SEPTOPLASTİ AMELİYATLARINDA
NÖROMÜSKÜLER BLOĞUN GERİ DÖNDÜRÜLMESİ
İÇİN KULLANILAN NEOSTİGMİN VE
SUGAMMADEKSİN BİS DEĞERLERİ, POSTOPERATİF
BULANTI-KUSMA VE DERLENME ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Engin KESGİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Yrd.Doç.Dr. Hamit YOLDAŞ

Kasım 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, deneyimi, meslek sevgisi, azmi ve kişiliği ile örnek aldığım, mesleği sevmemde en büyük payı olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hasan KOÇOĞLU'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki ve hayat tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan, tez hazırlama dönemimde bana her konuda yardımını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanı Yrd. Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ hocama,

Eğitimim boyunca mesleki ve hayat bilgileriyle eğitimime destek olan, hep yanımda hissettiğim ve iyi bir anesteziist olmam için emek veren Doç. Dr. Abdullah DEMİRHAN, Doç. Dr. Akcan AKKAYA, , Doç. Dr. Murat BİLGİ ,Yrd. Doç. Dr. İsa YILDIZ ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim KARAGÖZ hocalarıma,

Asistanlık süresince beraber çalıştığım tüm asistan kardeşlerime,

Benim bugünlere gelmemde büyük emekleri olan anneme, babama, kardeşlerime,

Eğitimim sürecince ve hayatımın her anında yanımda olan eşim Özlem'e ve varlığı ile yaşama kaynağım ve mutluluğum olan kızım Eylül Ece'ye

Sonsuz sevgi, saygı, teşekkürlerimle...

Dr. Engin KESGİN

BOLU-2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Septoplasti	3
2.2 Nöromusküler Kavşak ve Nöromusküler İleti.....	3
2.2.1.İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi	3
2.2.1.1Miyofibriller; Aktin ve Miyozin Filamentleri:	4
2.2.2. Nöromusküler Kavşak Fizyolojisi	5
2.3 Nöromusküler Blokaj Tipleri	6
2.3.1 Depolarizan Nöromusküler Blok.....	6
2.3.2 Non-Depolarizan Nöromusküler Blok	8
2.4 Nöromusküler Bloker İlaçlar	8
2.4.1 Depolarizan Nöromusküler Bloker İlaçlar	9
2.4.2 Nondepolarizan Nöromusküler Bloker İlaçlar	12
2.5.Nöromusküler Monitörizasyon	17
2.5.1. Periferik Sinir Stimülasyonu İlkeleri.....	18
2.5.2. Stimülasyon Modelleri.....	20
2.6. Nöromusküler Blokajın Antagonize Edilmesi	22
2.6.1. Pridostigmin	23
2.6.2. Edrofonyum.....	24
2.6.3. Neostigmin	24
2.6.4. Sugammadex.....	25
2.7. Bispektral İndeks (BİS).....	27
2.8.Bulantı-Kusma Tanımı ve Fizyolojisi	28
2.9. Postoperatif Bulantı-Kusma (POBK)	29

2.9.1.Postoperatif Bulantı-Kusmanın Değerlendirilmesi	31
2.10. Nöromusküler Blokajın Geri Çevrilmesi ve Derlenme.....	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ.....	51
7. KAYNAKLAR:	52



ÖZET

Çalışmamızda septoplasti operasyonu olan hastalarda nöromüsküler blokajın geri döndürülmesi için kullanılan neostigmin ve sugammadexin Bispektral İndeks (BİS) değerleri, postoperatif bulantı-kusma (POBK) ve derlenme üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Etik kurul ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra septoplasti operasyonu olacak, 18-65 yaş aralığındaki, ASA I-II riskindeki 61 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar Grup N (Neostigmin Grubu) ve Grup S (Sugammadexs Grubu) olmak üzere rastgele 2 gruba ayrıldı. Grup N’de bulunan hastalara uyanma döneminde TOF %70 olduğunda 50 mcg/kg neostigmin ve 20 mcg/kg atropin verildi. Grup S’de bulunan hastalara uyanma döneminde TOF %70 olduğunda 2mg/kg sugammadexs verildi. İlaçların BİS değerleri üzerine etkilerini karşılaştırmak amacıyla hastaların geri dönüştürücü ajan öncesi BİS değeri, geri dönüştürücü ajan sonrası 1., 2., 3., 4., 5. dk BİS değerleri ile BİS değerinin 80 olma süresi ve TOF %90 olduğu andaki BİS değerleri kayıt edildi. Hastalar postoperatif dönemde ilk 1 saat içinde 5 dakika aralıklarla ve sonrasında ilk 24 saatlik sürede POBK yönünden değerlendirildi. Hastalar postanestezi bakım ünitesine (PABÜ) alındığında derlenme süreleri Modifiye Aldrete Skoru (MAS) kullanılarak değerlendirildi.

Demografik özellikleri ve anestezi verileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). POBK Grup S’de Grup N’ye göre postoperatif 1. saatte istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). BİS değerinde ilk 3 dakika içinde sugammadexs grubunda neostigmin grubuna göre daha fazla artış gözlemlendi. MAS 10 olma süresi Grup S’de Grup N’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$).

Sugammadexs kullanımının neostigmin kullanımına göre POBK'yı azalttığı, nöromüsküler derlenmeyi hızla geri döndürdüğü, beyin elektriksel aktivitesi üzerine erken dönemde daha hızlı artış sağlayarak santral sinir sistemini uyarıcı etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

ABSTRACT

At this study, we aimed to compare effects of neostigmin and sugammadex which us efor reversing neuromuscular blockade on BIS values, postoperative nausea and vomiting (PONV), and recovery in patients who are undergoing septoplasty surgery.

Following approval from the local ethics committee and written informed consent for study participation was obtained, 61 patients, aged between 18-65 years, ASA status of I-II and undergoing septoplasty surgery, were included in the study. Patients were randomly divided into 2 groups as Group N (Neostigmin Group) and Group S (Sugammadex Group). 50 mcg/kg neostigmin and 20 mcg/kg atropin were given patients in Group N and 2 mg/kg sugammadex were given patients in Group S at the time of recovery when TOF was %70. To compare these medicines's effect on BIS values were recorded before reverse and after 1., 2., 3., 4., 5. min. reverse. The term of BIS value needed to get 80 and BIS values when TOF was 90 were also recorded. Patients were asked a 5-minute during postoperative 1. hour to compare medicines's effect on PONV. Patients were sent to service were also asked at the postoperative 1., 2., 3., 6., 12., 18., and 24. hours about PONV. The term of Modified Aldrete Scoring System needed to get 10 was used for compare medicines's effect on recovery.

There was no statistically significant difference in demographic and anesthesia data between groups. PONV was statistically significant lower at the postoperative 1. hour in Group S compared with Group N. ($p < 0.05$) There were no statistically significant difference in the term of BIS value needed to get 80 and BIS values when TOF was %90. The term of MAS needed to get 10 was statistically significant lower in Group S compared with Group N ($p < 0.05$).

We think that, using sugammadex when compared to using neostigmine, decreases PONV, provides faster recovery from neuromuscular blockade, has stimulant effect on central nervous system by contributing faster increasing on brain electrical activity at early period.

SİMGELER ve KISALTMALAR

Ach:	Asetilkolin
ASA:	Amerikan Anestezistler Derneği
BİS	Bispektral İndeks Analizi
Ca:	Kalsiyum
DAB:	Diastolik Arter Basıncı
DBS:	İkili Tetanik Uyarı
EEG:	Elektroensefalogram
K:	Potasyum
KAH:	Kalp Atım Hızı
MAS:	Modifiye Aldrete Skoru
Na:	Sodyum
OAB:	Ortalama Arter Basıncı
PABÜ:	Post Anestezik Bakım Ünitesi
POBK:	Post Operatif Bulantı-Kusma
PTC:	Post Tetanik Sayım
SAB:	Sistolik Arter Basıncı
SpO2:	Periferik Oksijen Saturasyonu
ST:	Tekli Seğirme
TOF:	Dörtlü Uyarı
VAS:	Vizüel Analog Skala

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1.	Depolarizan ve Nondepolarizan Kas Gevşeticiler	9
Tablo 2.2.	BİS Algoritmi	28
Tablo 2.3.	Yetişkinlerde POBK risk skorlama sistemi	31
Tablo 4.1.	Grupların Demografik Verileri	37
Tablo 4.2.	Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerleri	38
Tablo 4.3.	Grupların Kalp Atım Hızı Değerlendirmesi	39
Tablo 4.4.	Grupların Revers Sonrası Ekstübasyon Süreleri Değerlendirilmesi	40
Tablo 4.5.	Grupların Revers Sonrası Bispektral İndeks Değerleri Karşılaştırılması	42
Tablo 4.6.	Grupların BİS Değerinin 80 Olma Süreleri ve TOF %90 İken Mevcut BİS Değerleri Karşılaştırılması	43
Tablo 4.7.	Grupların Post Operatif Bulantı-Kusma Oranlarının Karşılaştırılması	44
Tablo 4.8.	Grupların Modifiye Aldrete Skorlamasının Karşılaştırılması	45
Tablo 4.9.	Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerlendirmesi	46
Tablo 4.10.	Grupların Kalp Atım Hızı Değerlendirmesi	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	İskelet Kasının Yapısı	4
Şekil 2.2.	Nöromusküler Ünite	5
Şekil 2.3.	Periferik Sinir Stimülasyonu	19
Şekil 2.4.	Risk faktörleri ve POBK oranı ilişkisi	31
Şekil 4.1.	Ortalama Arter Basıncı	38
Şekil 4.2.	KAH Ortalamaları	40
Şekil 4.3.	Ekstübasyon Süresi Ortalamaları	41
Şekil 4.4.	BIS Değerleri Ortalamaları	42
Şekil 4.5.	POBK Oranlarının Karşılaştırılması	44
Şekil 4.6.	MAS 10 Olma Süresi Ortalamaları	45
Şekil 4.7.	PABÜ OAB Ortalamalar	46
Şekil 4.8.	PABÜ KAH Ortalamaları	47

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Septoplasti ameliyatı septum eğriliğinin düzeltilmesi için yapılmaktadır (1). Nazal septum deviasyonunun baş ağrısı, burun tıkanıklığı veya horlamaya yol açtığı durumlarda, nazoseptal deformite ve atrofik rinit varlığında, tekrarlayan sinüzit ataklarında, epistaksis olgularında ve kalp yetmezliği görülen hastalarda nazal direnci azaltmak amacıyla yapılmaktadır (2). Septoplasti ameliyatı lokal anestezi ya da genel anestezi altında yapılabilir (2).

Genel anestezi sonrası ilk 24 saat içerisinde kusma ile birlikte veya tek başına bulantı gelişmesi şeklinde tanımlanabilen postoperatif bulantı kusma (POBK) hastaların %20 ila % 30'unda görülen ciddi bir postoperatif sorundur (3-6). POBK genel anestezi sonrası sık görülen bir durumdur ve yüksek risk grubundaki hastalarda görülme sıklığı %70'e kadar yükselebilir (6). POBK morbiditede belirgin artışa neden olur. Bu durum hasta konforunu bozması, hastanede kalış süresini uzatması, derlenme zamanını uzatması ve aspirasyon pnömonisi gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açması sebebiyledir (7-10). Septoplasti de POBK insidansının yüksek olduğu operasyonlardan biridir (11). Daha önce yapılan çalışmalarda septum cerrahilerinde POBK insidansının % 34-65 arasında olduğu bildirilmiştir (12,13,14).

Genel anestezi sonrası kas gevşeticilerin etkilerini ortadan kaldırmak için kullanılan antikolinesteraz ilaçlar bulantı ve kusma yapma insidansı yüksek ajanlardır (15). Günümüzde klinik pratikte sıklıkla kullanılan reversal ajan neostigminin POBK yapıcı etkisi mevcuttur. Özellikle yüksek dozlarda kullanımı postoperatif dönemde bulantı ve kusmanın yüksek sıklıkta görülmesi ile ilişkilendirilmiştir (16). Sugammadex kullanıma yeni giren bir reversal ajandır. Sugammadexin nöromusküler bloğun reversinde kullanılan neostigmine göre daha hızlı ve etkin olduğu gösterilmiştir (17-21). Ancak hastalar için bazen postoperatif ağrının bile önüne geçebilen bir problem olan POBK ile ilgili sugammadexle yapılmış çalışmalar sınırlıdır (22). Bizim de bu nedenle çalışmamızdaki amaçlarımızdan bir tanesi sugammadexin POBK üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Elektroensefalogramın (EEG) Bispektral indeks analizi (BİS) uyku, sedasyon ve anestezi derinliğinin monitörizasyonunda kullanılan anestezik ve sedatiflerin uygulanması sırasında hasta yanıtını ölçmek için spesifik olarak geliştirilmiş bir EEG

parametresidir (23,24,25). BİS'e göre 100 uyanıklığı, 60 orta derecede hipnotik düzeyi, 40 derin hipnotik düzeyi, 0 izoelektrik EEG'yi göstermektedir (26). BİS kortikal derin yapılarıdaki aktiviteyi gösterdiği için dolaylı olarak anestezi derinliğini ölçmede kullanılabilir. Özellikle uyanma döneminde anestezi derinliğinin fazla oluşu derlenmeyi uzatmakta ve apne gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir (23-25).

Bu bilgiler ışığında, biz de yaptığımız çalışmada septoplasti ameliyatlarında nöromüsküler bloğun geri döndürülmesi için kullanılan neostigmin ve sugammadexin BİS değerleri, postoperatif bulantı-kusma ve derlenme üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Septoplasti

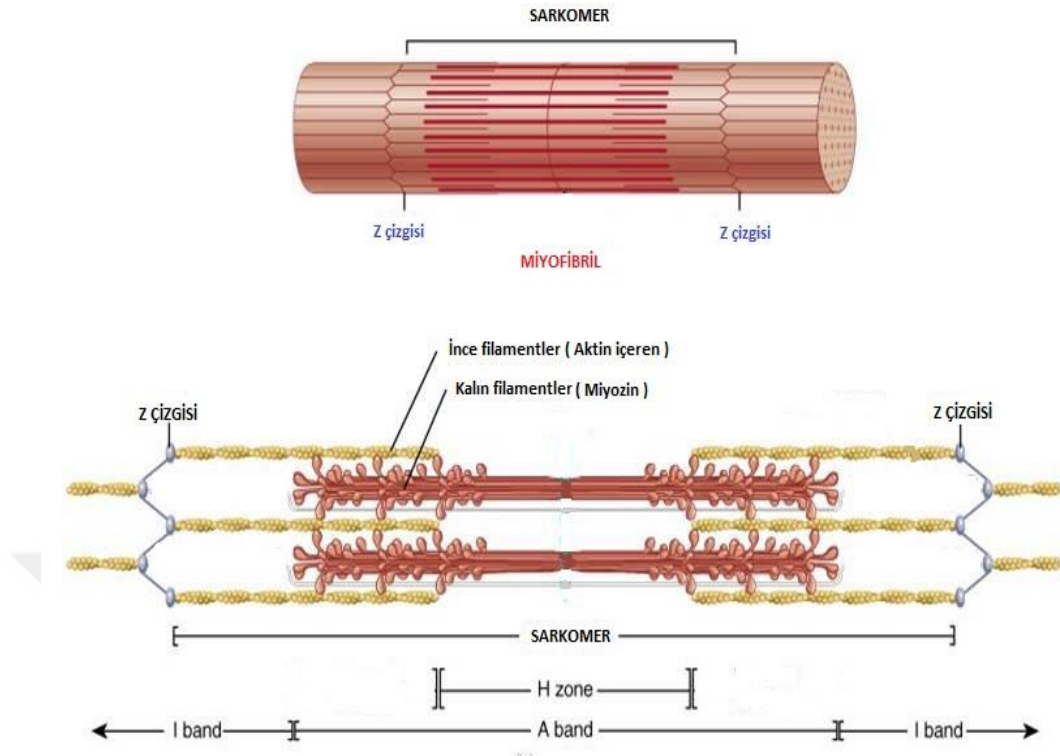
Nazal septum eğriliğinin düzeltilmesi için yapılan ameliyata septoplasti denir (1). Nazal septum deviasyonunun baş ağrısı, burun tıkanıklığı veya horlamaya yol açtığı durumlarda, nazoseptal deformite ve atrofik rinit varlığında, tekrarlayan sinüzit ataklarında, epistaksis olgularında ve kalp yetmezliği görülen hastalarda nazal direnci azaltmak amacıyla septoplasti prosedürü uygulanır (2). Günümüzde yapılan çağdaş septum cerrahisinin mimarları Goldman, Smith ve Cottle çalışmalarıyla sınırlı doku eksizyonunun yapıldığı, destekleyici septal bölümlerin korunmasının veya yeniden yapılandırılmasının amaçlandığı septoplasti yöntemiyle gündeme gelmişlerdir (27,28).

Septoplasti lokal, genel veya intravenöz sedasyon anestezisi altında yapılabilir. Çocuk hastalarda, ağrı eşiği düşük hastalarda, posterior yerleşimli ciddi deviasyonlarda, eksternal deformitenin de düzeltilmesi planlanan hallerde ve hastanın veya cerrahın tercih ettiği durumlarda genel anestezi tercih edilir (29,30). Genel anestezi cerrahi suresince güvenli bir hava yolu sağlanması, hasta kooperasyonuna ihtiyaç duyulmaması, hasta güvenliği ve cerrahi işlemin konforlu olması gibi avantajlara sahiptir (1). Genel anestezinin dezavantajları arasında genel anestezi komplikasyonları, postoperatif dönemde bulantı ve kusma gözlenmesi, derlenmenin geç olması ve postanestezik bakım ünitesinde gözlenen komplikasyonlar vardır (2). Septoplasti ameliyatlarının genel anestezi yönetimi esnasında kontrollü hipotansiyonun uygulanması, hasta başının ayaklarından yaklaşık 40 cm yüksekte olacak şekilde ters trendelenburg pozisyonuna getirilmesi kanamayı azaltarak ameliyatın başarısını arttırmaktadır (30).

2.2 Nöromüsküler Kavşak ve Nöromüsküler İleti

2.2.1.İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi

Vücudun yaklaşık %40'ını istemli çalışan iskelet kası, %10'unu ise istemsiz çalışan düz kas ve kalp kası oluşturur. İskelet kasları düz kaslara göre uzunluk olarak binlerce kat, çap olarak da yaklaşık 20 kat daha büyüktür. İskelet kası, çapları 10-80 mikron arasında değişen çok sayıda kas liflerinden oluşmaktadır. Kas liflerinin yapısında ise miyofibril, sarkoplazma ve sarkoplazmik retikulum bulunmaktadır (31,32).



Şekil 2.1 İskelet Kasının Yapısı (31)

2.2.1.1 Miyofibriller; Aktin ve Miyozin Filamentleri:

Kas liflerinin her biri birkaç yüzden birkaç bine kadar miyofibril içerir. Her miyofibrilde yan yana dizilmiş yaklaşık 1500 miyozin filamenti ile 3000 aktin filamenti bulunur. Kas kasılmasından büyük polimerize protein moleküllerinden ibaret bu filamentler sorumludur. Elektron mikroskopunda açık renkte görülen bant (I bandı) aktin filamentlerinden, koyu renkte görülen bant (A bandı) ise miyozin filamentlerden oluşur. I bandında ayrıca tropomiyozin ve troponin proteinleri vardır. İki aktin filamentinin birleşme yerine Z diski denir. Birbirini izleyen her iki Z diski arasında kalan miyofibril bölümü (A ve I bandı) ise sarkomeri meydana getirir (31, 32).

2.2.1.2 Sarkoplazma:

Miyofibrili çevreleyen yapı olup içinde çekirdek, çok sayıda mitokondri, sarkoplazmik retikulum ve sıvı vardır. Sarkoplazma sıvısı çok büyük miktarlarda potasyum, magnezyum, fosfat ve protein yapıları içerir. Çok sayıda

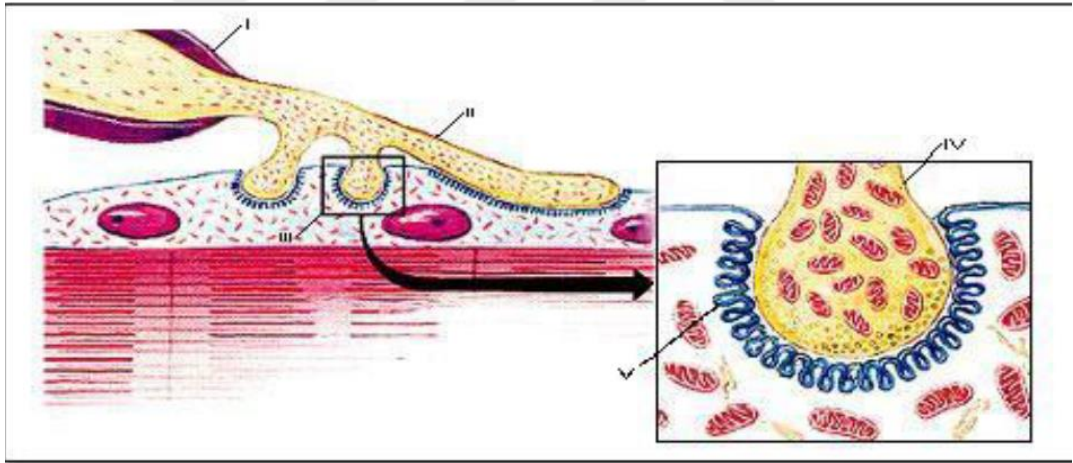
mitokondri bulunması kontraktıl miyofibrillerin mitokondride yapılan ATP'ye gereksinimlerinin ne kadar fazla olduğunu da göstergesidir (31,32).

2.2.1.3 Sarkoplazmik Retikulum

Birbiri ile bağlantılı T tübüllerden oluşan bir ağ sistemidir (31,32).

2.2.2. Nöromüsküler Kavşak Fizyolojisi

Motor nöron, spinal kordun ön boynuzundan nöromüsküler aralığa büyük bir miyelinli akson olarak devam eder. Kasa ulaştığı zaman pek çok kas hücresiyle temas kurmak için dallara ayrılır. Çizgili kaslar hızlı iletimli alfa motor nöronlar ile innerve olmaktadır (32-36). İskelet kas lifleri omuriliğin ön boynuzundaki motor nöronlardan başlayan miyelinli sinir lifleri ile innerve edilir (34,37,38). Miyelinli sinir lifi kas liflerine yaklaşırken çok sayıda miyelinsiz sinir liflere ayrılır (32-35,37-40). İskelet kası ve sinirsel elemanın oluşturduğu, uyarıların iletilmesi ile ilgili bölgeye “sinir-kas kavşağı” (sinaps) denir (32,33,37,39).



Şekil 2.2 Nöromüsküler Ünite (I-Miyelin, II- Serbest sinir ucu, III-Nöromüsküler kavşak, IV-Kavşak öncesi membran V-Kavşak sonrası membran) (40)

Asetilkolin (Ach) sinir lifi son ucunda sitozolde sentezlenir ve veziküller içinde proteine bağlı olarak depo edilir (32,33,40,41). Sinirin aksiyon potansiyeli depolarize olunca membrana penetre olarak burada bulunan voltaja bağımlı Kalsiyum (Ca^{+2}) kanalları açılır ve hücreye giren Ca^{+2} iyonları depo veziküllerinin terminal membranla kaynaşarak içlerindeki Ach'i serbest bırakmasını sağlar (32,33,37,40,42).

Ach kas membranının bir özel bölümünü oluşturan miyonöral plaktaki nikotinik kolinerjik reseptörlerle birleşir (42). Postsinaptik membrana "motor son plak" adı da verilir (33). Kavşak sonu membran (motor son plak) sarkolemmadan oluşur ve Ach için reseptör protein taşır. Bu protein fosfat içeren polipeptid yapısında olup kas hücresi tarafından sentezlenir ve iki alfa bir beta bir delta ve bir epsilon tipinde olan beş protomerden oluşur (32,37,42). İki alfa alt birim proteinine iki Ach molekülü bağlanıncaya kadar kanal kapalı kalır (37). Ach, reseptör-Ach reaksiyonu sonucu doku ve kavşaklarda yüksek yoğunlukta bulunan kolin-o-asetil transferaz ve asetilko-enzim A aracılığı ile kolininden sentezlenir. Ach % 80'i presinaptik membranın iç kısımlarında veziküller içinde proteine bağlı olarak depo edilir. Hepsi en az bin olmak üzere değişik sayıda Ach kolin molekülü içerir ve %20'si de aksoplazmada erimiş halde bulunur (32). Ach molekülleri reseptörlerle birleşip impuls iletimini sağladıktan sonra kavşakta bulunan asetilkolinesteraz enzimi tarafından hızla kolin ve asetata parçalanır (43). Ach sinaptik aralıktaki asetilkolinesteraz tarafından hızla metabolize edildiğinden Ach'ın reseptördeki ömrü yalnızca 1 msn kadardır. Sinaptik aralıktaki ortaya çıkan yıkılım ürünleri olan kolin ve asetatin bir bölümü sinir ucu tarafından geri alınır ve burada tekrar Ach sentezinde kullanılır (43). Sodyum (Na^+) ve kalsiyum (Ca^{+2}) hücre içine girerken, potasyum (K^+) hücre dışına çıkar (40,44,45). Sinir aksonu bir noktasından uyarıldığında zar geçici olarak seçici geçirgenliğini kaybeder ve iyonlar zardan yoğunluk farklılıklarına göre serbestçe geçer. Büyük miktarda pozitif yüklü Na^+ iyonu akson içine sızar. Bu gerilimi oluşturan olayların tümüne "depolarizasyon" denir (33). Yeteri kadar Ach molekülleri reseptörü işgal edince membranda depolarizasyon oluşur. Kas membranının içindeki Na^+ kanalları voltaj farkı oluşunca açılır (40). Aksiyon potansiyeli kas hücresi boyunca Na^+ kanallarını açar ve sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{+2} serbestleşir (33,40,45). Bu Ca^{+2} kontraktil proteinlerin (aktin ve miyozin) etkileşimini sağlar ve kasılma oluşur (33,36,40,45).

2.3 Nöromusküler Blokaj Tipleri

2.3.1 Depolarizan Nöromusküler Blok

Faz I Blok: Depolarizan blokerler Ach'ı taklit ederek etki ederler. Ach gibi iki α alt birimine bağlanır ve iyon kanalı açılır. Ach normalde reseptörde kısa süre (1 msn)

etki ederken depolarizan blokerler reseptöre uzun süre bağlı kalarak persistan depolarizasyon ve blokaja neden olurlar (37,39,46,47).

Günümüzde mevcut olan tek depolarizan bloker süksinilkolin (süksametonyum)'dir. Ach gibi süksinilkolin de son plak bölgesinde bulunan kimyasal olarak uyarılabilir membranda depolarizasyona yol açar ve bu şekilde aksiyon potansiyellerine ya da depolarizasyon dalgalarına neden olur. Bunların yayılması yakındaki elektriksel olarak uyarılabilen kas membranını depolarize eder ve bu olay kas liflerinin kasılması ile sonuçlanır. Süksinilkolinin oluşturduğu bu tekrarlayan deşarjlar kas felci öncesinde görülen fasikülasyonların nedenidir. Süksinilkolin Ach gibi asetilkolinesteraz ile hidrolize edilemez. Plazmada bulunan kolinesteraz ile hidroliz olur. Plazma kolinesterazı ya da butiril-kolinesteraz olarak da adlandırılan psödokolinesteraz karaciğerde sentezlenir ve plazma, karaciğer, beyin, pankreas ve böbreklerde bulunur. Enzimin yeterli düzeyde bulunmaması depolarizan ilaçların etkisinin uzamasına neden olur. Psödokolinesteraz enzimi bütün insanlarda aynı düzeyde bulunmamaktadır. Düzey farklılıklarının nedenleri; atipik enzim varlığı, enzim yetersizliği ve enzim fazlalığıdır (37,39,46,47).

Süksinilkolinin atılması için kavşaktan plazmaya difüze olması gereklidir ve bu da zaman gerektirir (süksinilkolinin eliminasyonu Ach'ın eliminasyonu kadar hızlı değildir). Bu süre içinde süksinilkolin, reseptör ile tekrarlayan şekilde etkileşir ve motor son plakta uzamış depolarizasyona neden olur. Kas membranındaki motor son uca yakın voltaj bağımlı Na^+ kanallarını inaktive eder ve aksiyon potansiyeli oluşamaz (37,39,46,47).

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

Faz II blok desensitizasyon gibi açıklanmaktadır yani ilaç hala reseptörü tutmakta ancak depolarizasyona yol açmamaktadır. Faz II bloğun geri çevrilmesi kolinesteraz aktivitesine ve genotipe bağlıdır. Genetik olarak normale süksinilkolinin kesilmesinden birkaç dakika sonra kolinesteraz inhibitörü verilerek

faz II blok antagonize edilebilir. Hasta genetik olarak anormal enzime sahipse blok kolinesteraz inhibitörü ile potansiyalize olabilir (48).

2.3.2 Non-Depolarizan Nöromusküler Blok

Non-depolarizan ajanlar, Ach ile alfa alt birimine bağlanmak için yarışır ve Ach'ın reseptör ile bağlanarak iyon kanalını açmasını ve depolarizasyonunu önlerler. Membran depolarize olamaz ve kas kasılamaz (33,37,47,49,50). Blokajın ortadan kalkması kavşaktaki bloker miktarının azalmasıyla Ach miktarının artışıyla mümkün olur. Bu nedenle bloğun kalkmasında Ach'ı hızla parçalayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaçlar kullanarak kavşaktaki Ach konsantrasyonu artırılır (33,37,49,51). Bağlanma bölgesini nondepolarizan bir kas gevşetici Ach'den önce kapatırsa Ach'nın bağlanmasını ve kanalın açılmasını engeller. Agonist ve antagonistler arasındaki bu yarışın sonucu ilaçların göreceli yoğunluklarına ve bağlanma karakterlerine bağlıdır (37,39,46,47).

2.4 Nöromusküler Bloker İlaçlar

Nöromusküler bloker ilaçlar nöromusküler bileşkede sinir uyarılarının iletilmesini engeller ve böylece iskelet kasında paralizi veya pareziye yol açarlar. Etki mekanizmaları ve etki sürelerindeki elektrofizyolojik farklar göz önüne alınarak depolarizan ve nondepolarizan olarak ikiye ayrılabilir ve son kategori olarak kendi için kısa, orta ve uzun etkili ilaçlar olarak ayrılabilir. Temel klinik kullanımları trakeal entübasyon için iskelet kası gevşemesini sağlamak ve optimal cerrahi çalışma koşulları sağlamaktır. Bununla birlikte solunumun metabolik gereksinimlerini azaltmak, status epileptikus (santral sinir sistemi aktivitesini azaltmamakla birlikte aşırı kasılmalara bağlı rabdomiyolizis önlenmesi amacı ile) veya tetanusu kontrol etmek için kullanılırlar. Bu ilaçlar tüm iskelet kaslarının ve diyafragmanın fonksiyonunu inhibe eder. Bu nedenle sadece havayolu girişimi konusunda deneyimli biri tarafından kullanılmalıdır (52). Depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticiler Tablo I'de gösterilmiştir (52).

Tablo 2.1. Depolarizan ve Nondepolarizan Kas Gevşeticiler

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

2.4.1 Depolarizan Nöromusküler Bloker İlaçlar

Günümüzde klinik kullanımda olan tek depolarizan kas gevşetici süksinilkolindir. Diğer depolarizan kas gevşetici olan dekametonyum iyodür artık yalnızca laboratuvar çalışmalarında kullanılmaktadır (43,45).

2.4.1.1 Süksinilkolin

Tüm kas gevşetici ajanlar yapısal olarak Ach molekülü ile ilişkili olup kuarterner amonyum bileşikleridir. Bu ilaçlar Ach molekülünü taklit ederek sinir kas kavşağında kolinerjik nikotinik reseptörlere bağlanırlar. Bu reseptörler organizmada Ach'ın fizyolojik olarak bulunduğu her yerde bulunur. Süksinilkolin iki adet Ach molekülünün birbirine bağlanmış şeklindedir. Süksinilkolinin kuarterner amonyum radikallerinden her biri Ach reseptörünün α ünitesine bağlanma kapasitesine sahiptir. Bağlandıktan sonra reseptör aktive olur ve iyon kanalı açılır; Na^+ ve Ca^{+2} çıkışı, K^+ girişi ile kasların depolarizasyonu gerçekleşir. Bu durumda fasikülasyonlar gözlenir. Ancak bu bağlanma Ach'ın bağlı kalma süresinden daha uzun olduğundan fasikülasyon sonrası repolarize olamayan kas hücresinde gevşeme durumu ortaya çıkar. Trakeal entübasyon için gereken doz 1,0-1,5 mg/kg'dır. Bu doz aralığında süksinilkolin 1 dk içinde derin blok oluşturduğundan tüm kas gevşeticiler arasında en

hızlı etki başlangıç süresine sahiptir. Bu nedenle özellikle tok hasta veya obstetrik hasta gibi trakeal entübasyonun hızlı gerçekleştirilmesi gereken durumlarda süksinilkolin tercih edilir. Bununla birlikte en uygun entübasyon şartlarını sağladığı ve etkisi hızlı geri döndüğü için anatomik nedenlerle zor entübasyon düşünülen olgularda da endikedir. Genotipik olarak normal psödokolinesteraz aktivitesine sahip hastalarda 1 mg/kg süksinilkolin verilmesi sonrası kas gücünün %90 derlenmesi için 9-13 dk kadar zaman gereklidir (43,45). Süksinilkolinin kısa etki süresinin nedeni büyük oranda plazmada çok hızlı olarak plazma kolinesteraz enzimi (psödokolinesteraz, bütirilkolinesteraz) ile metabolize olmasıdır. Süksinilkolin süksinilmonokolin ile koline hidrolize olur. Verilen ilacın yalnızca %10'u sinir kas kavşağına ulaşabilir. Psödokolinesteraz nöromusküler kavşakta çok az bulunduğundan ya da hiç bulunmadığından buraya ulaşan süksinilkolinin eliminasyonu ise difüzyon yolu ile olmaktadır. İlacın serum düzeyi düştükçe kavşaktan plazmaya difüze olmakta bu da etki süresini sınırlamaktadır. Karaciğerde çok düşük oranda metabolize olurken plazmadaki non-spesifik esterazlar ile biraz metabolize edilir ve %10'u idrarla atılır. Plazma kolinesteraz enziminin genetik olarak yapısal anormalliği veya edinsel nedenlerle azalması durumunda süksinilkolinin etki süresi uzayabilir. Neostigmin gibi antikolinesteraz etkiye sahip ilaçlar bu enzimi de inhibe edeceğinden süksinilkolinin etki süresi uzayabilir. Her ne kadar süksinilkolin hızlı trakeal entübasyon için çok kullanışlı olsa da kullanımını sınırlayan ciddi istenmeyen yan etkileri mevcuttur (53).

Kardiyovasküler etkiler: Süksinilkolin tüm kolinerjik reseptörleri stimüle eder. Süksinilkolin uygulamasından sonra sempatik ve parasempatik gangliyonlardaki nikotinik reseptörleri ve kalpte sinoatriyal noddaki muskarinik reseptörlerin stimülasyonu ile sinüs bradikardisi, nodal ritimler ve ventriküler aritmiler görülebilir (54,55).

Kas Ağrıları: Bu ağrıların blok başlangıcında görülen fasikülasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Daha çok boyun, sırt ve karın kaslarında kendini belli eder. Bu kas hasarının en önemli bulgusu miyoglobinemide ve serum kreatin kinaz değerlerinde yükselmedir. Prekürarizasyon olarak adlandırılan ve süksinilkolin öncesi düşük dozlarda nondepolarizan kas gevşetici uygulanması ile ağrı azaltılabilir

ancak aynı etki için daha yüksek dozlarda süksinilkolin gereksinimi ortaya çıkar (56).

Hiperkalemi: K^+ düzeyindeki artışın nedeni süksinilkolinin Ach kanallarını uyarması sonucunda Na^+ nın hücre içine geçmesi, K^+ un hücre dışına çıkmasına bağlanmıştır. Süksinilkolin kullanımı serum K^+ düzeyini 0,5 mEq/L artırır ve bu artış normal kişilerde tolere edilebilir. Kas hücrelerinde hasar veya kavşak dışı reseptörlerin artmış olduğu durumlarda K^+ salınımı ileri derecede artmıştır. Yanık, sinir hasarı veya nöromusküler hastalık (musküler distrofiler, distrofiya miyotonika, parapleji) varlığında süksinilkoline hiperkalemik yanıt artmıştır (53). Ender olarak uzamış immobilizasyonda (örneğin yoğun bakım ünitesinde acil havayolu sağlanması amaçlı kullanıldığında), batin içi enfeksiyon, ağır travma ve kapalı kafa travması olan hastalarda da süksinilkolin sonrası hiperkalemi bildirilmiştir (57,58).

İntraoküler Basınç Artışı: Süksinilkolin uygulaması ile genellikle göz içi basıncında artış olur. Bu artış süksinilkolin enjeksiyonundan 1 dakika sonra ortaya çıkar. Bu durum 2-4 dakikada pik yapar ve yaklaşık 6 dakikada kaybolur. Göz içi basıncı artışına ait mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte miyofibrillerin tonik kasılmaları ya da koroidal kan damarlarının geçici dilatasyonu ya da her ikisinin de sonucu olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda sublingual nifedipinin bu basınç artışını önlediği gösterilmiştir (59).

İntragastrik Basınç Artışı: Abdominal iskelet kaslarının fasikülasyonları intragastrik basıncı artırır. Alt özefagus sfinkter tonusu da bu artışla denge içindedir. Bu nedenle gastrik reflü ve pulmoner aspirasyon riskini artırmaz. Ancak hamilelik, hiatus hernisi veya asit mevcut ise sfinkter yetersizliği söz konusu olabilir ve regürjitasyon görülebilir (60).

İntrakraniyal Basınç Artışı: Süksinilkolin intrakraniyal basıncı arttırma potansiyeline sahiptir (61). Bu artışın mekanizması ve klinik önemi bilinmemektedir fakat önceden nondepolarizan nöromusküler bloker ilaç uygulanırsa kafa içi basıncında artış görülmemektedir (62).

Masseter Spazmı: Masseter kasının tonusundaki artış hem yetişkinlerde hem de çocuklarda sık görülebilen bir yanıttır (63). Bu durum genellikle nöromusküler kavşakta abartılı bir kontraktıl yanıt olup malign hipertermi tanısı konulmasını gerektirmez. Bununla birlikte kas biyopsisi materyaline uygulanan kafein-halotan

kontraktür testi ile masseter spazmı gelişen hastaların %25'inde malign hipertermiye yatkınlık olduğu bildirilmiştir (63,64).

Malign Hipertermi: Herediter miyopatik bir bozukluk olan malign hipertermi akut hipermetabolik duruma neden olur. İskelet kasında Ca^{+2} kanalı olan ryanodin reseptöründe mutasyon mevcuttur. Malign hipertermi geni varlığında tetikleyici ajanlar ile etkileşim sonrası sarkoplazmik retikulumdan sitoplazmaya anormal Ca^{+2} salınımı gerçekleşir ve bunu miyofibriler kasılma ile yüksek enerjili fosfat depolarının tüketimi izler. Metabolik hızın artışı, artmış karbondioksit ve ısı üretimi ile artmış oksijen tüketimi ve metabolik asidoza sebep olur. Tetikleyici ajanlar arasında süksinilkolin ve volatil anestezikler bulunur. Musküler distrofilerde, santral kor hastalığında, osteogenesis imperfektada malign hipertermi insidansı göreceli yüksek olduğundan süksinilkolin kullanımından kaçınmak gerekir (37,48).

Anaflaktik reaksiyonlar: Süksinilkoline anaflaktik reaksiyonlar ender olsa da diğer nöromusküler bloker ajanlardan daha sıktır ve özellikle ilacın tekrar kullanımında gözlenir (37,48).

2.4.2 Nondepolarizan Nöromusküler Bloker İlaçlar

Nondepolarizan kas gevşetici ilaçlar Ach ile reseptörün iki α ünitesinden birine reversibl olarak bağlanmak için yarışır. Bu ilaçlar bağlandıkları reseptörlerle herhangi bir kimyasal etkileşime girmeksizin Ach'in reseptöre ulaşmasını engelleyerek işlevini gerçekleştirirler (kompetitif blok). Kas gevşemesi postsinaptik reseptörlerin ancak %75'i bloke olduğunda görülür. Nondepolarizan kas gevşetici ilaçların hiçbirisi nöromusküler kavşakta metabolize olmaz. Bu ilaçların son plaktaki konsantrasyonu plazmaya difüze olarak azalır ve plazmadan temizlenir. Böylece Ach'in reseptörlere ulaşma şansı artar. Bu dönemde antikolinesteraz etkili ilaçların kullanımı ile Ach'in sinaptik aralıkta yıkılması engellenirse sinaptik aralıkta yoğunluğu artan Ach'in depolarizasyon gerçekleştirmesi kolaylaştırılmış olur. Nondepolarizan kas gevşeticiler daha çok plazma ve hücre dışı sıvıda dağılım gösteren iyi iyonize ve suda çözünen ilaçlardır. Bu nedenle dağılım hacimleri düşüktür. Kimyasal yapı olarak benzilizokinolinyum yapısında olanlar (tubokürrarin, atrakürryum, mivakürryum ve sisatrakürryum) ve aminosteroid yapıda olanlar (pankürronyum, vekürronyum, pipekürronyum, rokürronyum) olarak iki gruba ayrılırlar. Tümünün yapısında postsinaptik Ach reseptörünün α ünitesine bağlanmak için en az

bir kuarterner amonyum grubu $[N^+(CH_3)_3]$ mevcuttur. Nondepolarizan kas gevşeticiler %95 oranında nöromusküler blok gerçekleştiren efektif dozun (ED95) katları halinde uygulanır. Uygun trakeal entübasyon şartlarının sağlanması için en az 2xED95 doz gereklidir. Roküronyum etkisinin hızlı başlaması, yüksek dozlarında bile minimal yan etki göstermesi ve orta etki süreli olması nedeniyle nondepolarizan kas gevşetici ilaçlar içinde indüksiyon için iyi bir seçimdir (37,48).

2.4.2.1 Atrakuryum

Atrakuryum intravenöz uygulanan orta etkili bir kas gevşeticidir. Klinik pratiğe 1981 yılında girmiş bir biskuarterner izokinolonyum bileşiğidir (65,66). Erişkinde 0,3–0,6 mg/kg intravenöz atrakuryum 2 dakika içerisinde yeterli trakeal entübasyon koşullarını oluşturur ve 15–35 dk süre ile yeterli gevşeme sağlar (66). Tam blok süresi, gerektiğinde 0,1–0,2 mg/kg'lık ek dozların uygulanması ile uzatılabilir. Ardarda uygulanan ek dozlar birikmeye neden olmazlar. Atrakuryum metabolizmasının mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Atrakuryumun büyük kısmı fizyolojik pH ve ısıda enzimatik olmayan parçalanma şeklinde kendiliğinden yıkılır (Hofmann eliminasyonu). Atraküryumun küçük kısmı ise spesifik olmayan esterazlarla katalize edilen ester hidrolizi ile laudanosin ve monoquerterner akrilata yıkılarak inaktif olur. Hofmann eliminasyonu metabolizma için enzim ya da organ gerektirmediğinden böbrek ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluklarını takiben tek doz ya da devamlı infüzyon uygulanan atrakuryumun etkisinde belirgin bir uzama olmaz (66,67,68).

Laudanosin bir merkezi sinir sistemi stümülanıdır. Laudanosin miktarı Hofmann eliminasyonu oranına bağlıdır. Laudanosin proteine bağlandığı ve dağılım hacmi çok yüksek olduğu için hemodiyaliz ile serum seviyesi düşürülemez (67). Laudanosin böbreklerle atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda uzun süre atrakuryum infüzyonu kullanırken dikkatli olunmalıdır (69). Hızlı bolus uygulama hipotansiyona sebep olan histamin salınımına neden olacağı için özellikle hipotansif, hipovolemik veya yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (67).

2.4.2.2 Sisatrakuryum

Atraküryumun bir stereoziomeri olan sisatrakuryum atrakuryumdan 4 kat daha potenttir. Atrakuryum yaklaşık olarak %15 sisatrakuryum içerir. Atrakuryum gibi sisatrakuryum da plazmada fizyolojik pH ve ısıda organ bağımsız Hoffman eliminasyonuna uğrar. Sisatrakuryumun yüksek potenti nedeni ile nöromusküler

blokajın aynı boyut ve süresi için oluşan laudanosin miktarı atraküryumla oluşandan daha azdır. Metabolizma ve eliminasyonu böbrek ve karaciğer yetersizliğinden bağımsızdır. Farmokinetik özelliklerde yaşa bağlı küçük değişiklikler etki süresinde klinik olarak önemli değişikliklerle sonuçlanmaz. Sisatrakuryum 0,1-0,15 mg/kg'lık bir dozu takiben 2 dakika içinde iyi entübasyon koşulları oluşturur. Genel idame infüzyon hızı 1,0-2,0 µg/kg/dk aralığındadır. Bu nedenle atrakuryumdan daha güçlüdür (35,66,67).

2.4.2.3 Mivaküryum

Mivaküryum atraküryumdan metillenmiş bir fenol grubu içermesiyle ayrılır. Süksinilkoline benzer şekilde bütirilkolinesteraz tarafından metabolize edilir. Bu yüzden psödokolinesteraz seviyeleri düşük olan hastalarda etkisinin uzaması görülebilir. Edrofonyum mivaküryum bloğunu neostigmine kıyasla daha etkin bir şekilde geri çevirir (70).

Metabolizması ve atılımı doğrudan karaciğer ve böbreklere bağlı olmasa da böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda, hamilelerde veya postpartum dönemde plazma psödokolinesteraz seviyesindeki düşüşe bağlı olarak etki süresi uzayabilir. Mivaküryumun entübasyon dozu 0,15-0,2 mg/kg'dır. Vücut ağırlığına göre hesaplama yapılırsa çocuklar erişkinlerden daha yüksek doza ihtiyaç duyarlar fakat vücut yüzey alanına göre hesaplama yapılırsa ihtiyaç miktarı aynıdır. Mivaküryumun etkisi 2-3 dk'da başlar. Atraküryumla aynı derecede histamin salınımına neden olur. Etki süresi 20-30 dakika civarındadır. Etki çocuklarda daha hızlı başlar ve daha uzun sürme eğilimindedir (71).

2.4.2.4 Pipeküronyum

Pipeküronyum panküronyum gibi bikuarterner yapıya sahiptir. Pipeküronyum panküronyumun vagolitik olmayan bir türevidir. Pipeküronyum çok az metabolize edilir. Pipeküronyumun %70'i böbreklerle atılırken %30'u ise safra ile atılır. 0,1 mg/kg iv doz uygulamasıyla entübasyon için gerekli kas gevşemesi sağlanabilir. Etki süresi 80-120 dk arasındadır (70).

2.4.2.5 Doksaküryum

Güçlü uzun etkili bir kas gevşeticidir. Plazma kolinesterazlarıyla yavaş bir hızda hidrolize uğrasa da esas eliminasyon yolu böbreklerdir. Hepatobilier atılımın doksaküryumun metabolizmasında çok az rolü vardır. 0,05 mg/kg iv doksaküryum 5

dakika içinde entübasyon için yeterli seviyede kas gevşemesi sağlar. Doksaküryum histamin salınımına neden olmaz ve kardiyovasküler yan etkileri yoktur. Etki süresi 60-90 dk civarındadır (70).

2.4.2.6 Panküronyum

Steroid yapılı bir non-depolarizan nöromüsküler bloker olan panküronyumun steroid molekülünün A ve D halkalarında birer adet asetil ester grubu bulunmaktadır. Panküronyum vagolitiktir. Panküronyum bütirilkolinesteraz inhibe edici özelliklere sahip güçlü bir nöromüsküler blokerdir. 3-OH veya 17-OH gruplarının deasetilasyonu gücünü daha da artırır . Panküronyum 0,01 mg/kg intravenöz dozda 2-3 dk içinde entübasyon için elverişli kas gevşemesi sağlar. Karaciğerde metabolize olur ve böbrekler ile atılır. Sirozlu hastalarda artan dağılım hacmi nedeniyle daha yüksek başlangıç dozu gerekir fakat ilacın yıkımının azalması dolayısıyla idamede düşük dozaj gereklidir. Adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salınımı ve katekolamin geri alınmasını önlemesinden dolayı sempatik aktivasyon yapar. Vagal blok yapması ve sempatik uyarıyı tetiklemesi sebebiyle panküronyum hipertansiyon, taşikardi ve aritmiye sebep olur (70).

Kalp hızı artışının tehlikeli olacağı düşünülen veya kardiyak aritmiye yatkın hastalarda panküronyum tercih edilmemelidir. Bromidlere karşı alerjisi olduğu bilinen hastalarda panküronyuma karşı alerjik reaksiyon da gelişebilir (70).

2.4.2.7 Veküronyum

Veküronyum ilk kez 1980 yılında klinik kullanıma giren orta etki süreli aminosteroid yapılı nondepolarizan bir kas gevşeticidir (72,73). Sadece motor son-plağa selektif olan bu ajan orta etki sürelidir (37). Veküronyum %30-40 oranında safra ile atılır (73). Yaklaşık %20'si değişmeden idrarla atılır. Atılımı renal yolla olduğu için dolayı yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda, renal yetersizliklerde, 1 yaşın altındaki çocuklarda atılımı gecikeceğinden etkisinde uzama saptanmıştır (49,74,75). Etkinliği pankuronyuma eşittir ancak etkisi panküronyumdan 2–3 kat daha hızlı başlar ve daha çabuk biter (37). 0,08–0,1 mg/kg düzeyinde bir dozun intravenöz uygulanması sonrasında 90–120 sn içerisinde endotrakeal entübasyon için iyi ya da mükemmel koşullar oluşmakta ve bu dozun uygulanmasını takiben 3–4 dakika içerisinde her türlü cerrahi tipi için uygun jeneralize müsküler paralizi gelişmektedir. İdame dozu 0,02–0,03 mg/kg'dır (75). Süksinilkolin ve inhalasyon

ajanları ile etkisi potansiyalize olur ve etki süresi uzar. Yeterli süre geçtiğinde blok etkisi spontan olarak kalkabilir (72,74).

Veküronyum intrakranial basıncı azaltır. Malign hipertermiyi tetiklemediği gösterilmiştir (76). Etki süresinin kolelitiazisli hastalarda da uzadığı görülmüştür (34). Veküronyum vagolitik veya ganglion bloke edici aktiviteye sahip değildir ve yüksek dozlarda bile histamin salınımına neden olmamıştır (76).

2.4.2.8 Roküronyum

Veküronyuma benzeyen monokuarternal aminosteroidal yapıda doza bağımlı olarak hızlı etkiyen orta etkili bir non-depolarizan kas gevşeticidir (37,47,51,53,77). Klinik anestezide kullanımı 1990'da başlamıştır (77). Motor son-plaktaki nikotinik kolinoseptörlere kompetitif bağlanarak etki gösterir (51,77). 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 salınımına yol açma oranı düşüktür (49,77).

Roküronyum klinik dozlarda Ach ile antagonist olarak yarışarak etki gösterir. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir (37,49,50). Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragmada 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 (78,79).

Roküronyum hızlı etki başlangıcı ve orta etki süresi sayesinde hızlı trakeal entübasyon gereken durumlarda süksinilkolin için iyi bir alternatif olmuştur. Birçok ülkede etki başlangıç hızının daha hızlı olması nedeniyle veküronyumun yerini roküronyum almıştır (59, 80). Roküronyum ile 0,6 mg/kg dozda 60-90 saniyede iyi entübasyon koşulları elde edilebilir (47,49). Tek bolus uygulama yanında infüzyon (5-12 µg/kg/dk) şeklinde de uygulanabilen roküronyumun birikici özelliği yoktur (51, 77).

Kas gevşeticilerin farmakodinamiklerinin tersine farmakokinetiklerinde yaşa bağlı değişiklikler meydana gelir. Roküronyum için 40 yaş altı ile 60 yaş üzeri hastalarda bloğun klinik etki süresi ve ortadan kalkma süresi uzamıştır (47).

Roküronyum karaciğerde metabolize olarak safra ile, %10 kadarı değişmeden idrarla atılır. Eliminasyon büyük oranda proteine bağlanmaya ve hepatik enzim aktivitesine (intrensek klirens) dayanmaktadır. Hepatik disfonksiyon etki başlama süresi değiştirmemekte ancak etki süresini uzatmaktadır. Böbrek atılımının 24 saatte %30 olduğu saptanmıştır. Etki süresi böbrek yetersizliğinde önemli derecede etkilenmez (81).

İnhalasyon anestezikleri roküronyumun etkisini potansiyalize eder (enfluran> isofluran> halotan> TiVA). Roküronyumun oluşturduğu nöromusküler bloğu volatil ajanların varlığının uzattığı ve bu etkinin sevofloran ile daha belirgin olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (82).

Roküronyum acil hızlı entübasyon gereken ve süksinilkolin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda seçilecek en uygun nondepolarizan kas gevşeticidir. Hızlı entübasyon için roküronyumun 1 mg/kg uygulanması 45 saniye içinde paralizi sağlar. Roküronyumla disritmi gelişmediği gibi yapılan çalışmalarda 3.derece Atrioventriküler (AV) bloklı hastalarda roküronyum uygulanması ile ciddi hemodinamik değişikliklerin olmadığı da gösterilmiştir (51).

2.5.Nöromusküler Monitörizasyon

Kürrar'ın 1942'de klinikte kullanılmaya başlanmasından bu yana devam eden çabalar sonucu kas gevşeticiler genel anestezinin ve yoğun bakımın ayrılmaz bir parçası olmuştur. Aynı zamanda kullanımlarıyla ilgili muhtemel komplikasyonlar, ilaç etkileşimleri ve bireysel yanıt farklılıkları bu ilaçların kullanılmasında bazı tereddütler doğurmuştur (39,47,70). Klinik anestezide tekrarlanan veya infüze edilen kas gevşetici dozlarının getirebileceği sorunlar sinir kas iletimi monitorizasyonu ile önlenabilir (33,83). Sinir stimülasyonuna kas yanıtının bilinmesi cerrahi sırasında önemli bilgi sağlamaktadır. Entübasyon ve ekstübasyon için en uygun zamanın belirlenmesini, sinir-kas bloğu için gerekli ilacın tam dozunun bilinmesini ve bloğun antagonize edilmesinde en uygun zamanın saptanmasını sağlar. Postoperatif olarak da antagonizasyonun yeterli olup olmadığını değerlendirir (83).

Sinir stimülatörlerinin anesteziistler tarafından rutin olarak kullanılmaya başlanması yenidir. İlk kez 1958 yılında Christie ve Churchill–Davidson nöromusküler blokerlerin klinik uygulama için önerilen dozlarına hastaların bireysel farklılıklarla yanıt verdikleri ve bunun için perioperatif dönemde nöromusküler

fonksiyonun objektif olarak değeriendirilmesinin önemini vurgulamışlar. Bu amaçla periferik sinir stimülatörünün kullanılmasını önermişlerdir (68,83). Hasta morbiditesini en aza indirmek, hasta konforunu artırmak ve iyi cerrahi bakım sağlamak için perioperatif dönemde nöromüsküler blok monitörizasyonu gereklidir (32,39). Kas gevşeme derecesinin bilinmesi ile bilinçsiz doz ayarlamaları engellenecektir. Cerrahi girişim sonunda kas gevşetici etkisinin sorunsuz kaldırılması, yoğun bakım ünitelerinde ilaç etkileşimi, miyopati ve toksisite gibi sorunların azalması iyi bir sinir-kas iletim monitörizasyonu ile sağlanabilir (33). Sinir stimülasyonuna kas yanıtı nöromüsküler fonksiyonun durumu hakkında kesin bilgiler verir. Postoperatif dönemde sinir stimülasyonu rezidüel kas zayıflığının tespitinde önemli bir tanı yöntemidir (68).

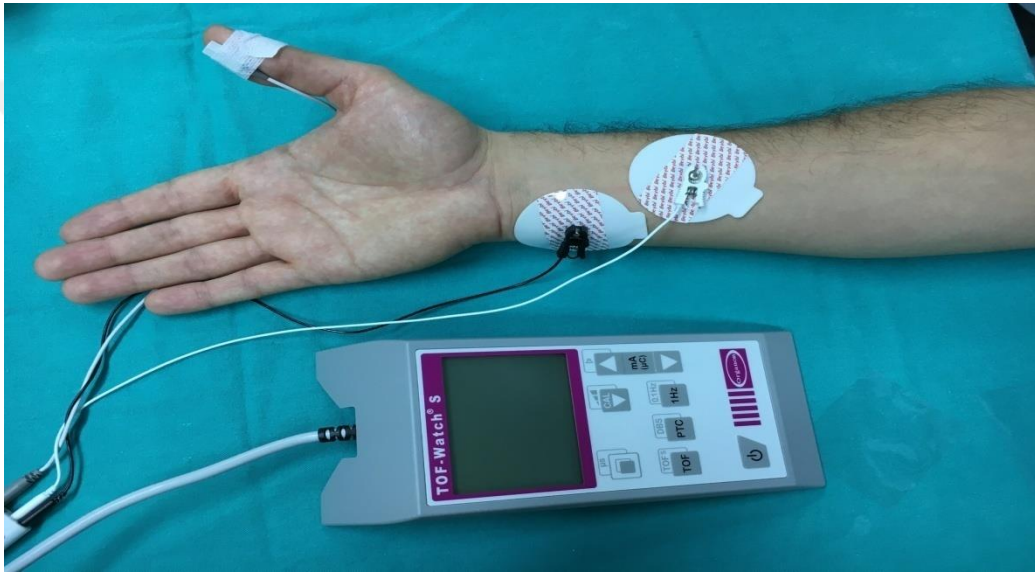
2.5.1. Periferik Sinir Stimülasyonu İlkeleri

Nöromüsküler fonksiyon bir periferik motor sinirin maksimal elektriksel uyarıya verilen kas yanıtının monitörizasyonu ile değeriendirilir. Sinir stimülatörü ile uygulanan elektriksel uyarının %20–25 fazlası “supramaksimal uyarı” olarak adlandırılır (68,83).

Bir stimulusa tek bir kas lifinin yanıtı ya hep ya hiç kuralına göre işler. Bir kasın yanıtı aktive olmuş kas liflerinin sayısına bağlıdır. Eğer bir sinir yeterli derecede stimüle edilirse o sinirin innerve ettiği bütün kas lifleri uyarılır ve maksimum yanıt başlar. Bir nöromüsküler bloker ilacın tekrarlayan uygulaması bloke olmuş liflerin sayısına paralel olarak kas yanıtını azaltır. Sabit stimülasyon sırasında yanıtta azalma nöromüsküler blokajın derecesini yansıtır (68,83). Bu prensiplerin geçerli olması için uyarı monitörizasyon boyunca maksimal olmalıdır. Elektriksel impulsun uzunluğu ile oluşan dalga şeklinin karakteri de önemlidir. İmpuls monofazik ve dik açılı olmalıdır. Bifazik bir dalga tekrarlayan uyarılarla sinirde aksiyon potansiyellerinde bir artışa sebep olur. Bu da stimülasyona yanıtı arttırır. Optimal dalga süresi 0,2–0,3 msn olmalıdır. 0,5 ms'n'i aşan bir uyarı direkt olarak kası uyarabilir veya tekrarlayan uyarıya neden olur. Genellikle uyarı amplitüdü 0 miliamper (mA) ile 80 mA arasında değışir (68,84).

Sinir-kas iletiminin değeriendirilmesinde periferik motor sinire verilen uyarı periferik sinir stimülatörü yardımıyla yapılmaktadır. Uyarı izole bir sinire iletilir ve sonuçta kas kontraksiyonu oluşur. Elektrik akımı yüzeyel bir sinir üzerine

yerleştirilen iki elektrod aracılığıyla verilir. Küre, iğne ve jelli olmak üzere üç tip elektrod bulunmaktadır. Bunlardan jelli olanlar en çok kullanılanlardır. Uyarının negatif (aktif) çıkışı (çoğunlukla siyah işaretlidir) distal uyarı elektroduna; pozitif (inaktif) çıkışı da (çoğunlukla kırmızı veya beyaz renkte işaretlidir) proksimal elektroda bağlanır. Negatif elektrod pozitif olandan daha etkilidir ve mümkün olabildiğince sinirin yüzeyelleştiği yerde sinire yakın yerleştirilmelidir. Elektrodları birbirine yakın ve sinir boyunca yerleştirmek artefaktları azaltmakta ve uyarı etkinliğini artırmaktadır (33,83).



Şekil 2.3 Periferik Sinir Stimülasyonu

Uyarı bölgesinin seçimi birçok faktöre bağlıdır. Esas olarak herhangi bir yüzeyel sinir uyarılabilir. Ulnar sinir en çok kullanılan sinirdir ve “adductor pollicis” kasının cevabı monitörize edilir. Bu alan görsel, dokunsal ve mekanomiyografik tespit açısından uygundur. Bu kasın diğer özelliği de kolun lateral kısmında olmasıdır. Kasa uyarının yapıldığı yer medialdedir. Bu durum kasın doğrudan uyarılması ve yanılğı ihtimalini çok aza indirmektedir (39,45,85,86). Ayrıca adduktor pollicis kasının sadece dolaylı yoldan uyarılabilmesi nedeniyle bu kas motor son plağın deprese edilmesinin ölçümünde iyi bir tercihtir. Ulnar sinir ön kolun volar yüzünde el bileği ekleminin biraz proksimalinden uyarılır. Distal elektrod bileğin proksimal cilt kıvrımının fleksor karpi ulnaris tendonu ile kesiştiği noktanın 1 cm proksimaline yerleştirilir. Proksimal elektrod ise sinir çizgisi üzerinde distal elektrodun 2-3 cm proksimaline yerleştirilmelidir (83).

Diğer uyarı alanları arasında (a) Medial malleus önünde posteror tibial sinir, (b) Peroneal ve lateral popliteal sinirler, (c) Fasyal sinir (d) Rekürren laringeal sinir sayılabilir (70,79,87).

2.5.2. Stimülasyon Modelleri

Nöromusküler fonksiyonun değerlendirilmesinde alışılmış olarak üç elektriksel stimülasyon modeli kullanılmaktadır; Tekli seğirme (Single twitch, ST), dörtlü uyarı (Train-of-four, TOF) ve tetanik uyarılar. Daha sonraki yıllarda post-tetanik sayım (PTC) ve ikili tetanik uyarılar (double-burst stimülasyon DBS) olmak üzere iki yeni model geliştirilmiştir (68, 88).

2.5.2.1. Tekli Seğirme (Single twitch, ST)

Bir sinire kas gevşetici uygulanmasından önce bir supramaksimal uyarı verilirse bir temel değerde kas cevabı (sarsı) elde edilir. Herhangi bir kas gevşeticinin oluşturduğu bloğun derecesini elde edilen cevapların bu temel değerlerle karşılaştırılması ile belirlemek mümkündür. Uygun uyarı frekansı kasın tekli uyarıya verdiği cevabı etkiler. En sık kullanılan ST tekniği 0,2 msn süren 0,1 Hertz (Hz)'lik (her 10 saniyede bir tekrarlayan) bir supramaksimal uyarıdır. Aslında 0,1-1 Hz arası herhangi bir frekans seçilebilir. Ancak sinir uyarı frekansının blok başlama hızı üzerindeki etkisi göz ardı edilmemelidir (39).

Klinikte ST'nin kullanımı sınırlıdır. Bu uyarı şekli sinir-kas bloğunun düzeyinin saptanmasında, anestezi başlangıcında sinirin doğru yerinin belirlenmesinde, ilaçların karşılaştırılmalı incelenmesinde ve diğer uyarı modlarının değerlendirilmesinde kullanılır (33,45).

2.5.2.2. Dörtlü Uyarı (Train of four stimülasyonu-TOF)

1970'lerde ilk defa Ali ve ark. tarafından tanımlanmıştır (39,45,64,89). TOF yönteminde 4 supramaksimal uyarı 2 Hz frekanslı verilir (33,37,39,45,68). TOF sinir stimülasyonunda her 0,5 saniyede dört supramaksimal uyarı verilmektedir. 2 Hz'lik bu uyarı her 10-12 saniyede bir tekrar edilir (39,68). Zincirdeki her uyarı kasın kontrakte olmasına neden olur ve yanıtta "sönme" değerlendirmenin temelini oluşturur (39,68).

Bloke olmayan nöromusküler kavşakta T4/T1 oranı 1'e yakındır. Parsiyel depolarizan blokta uyarının boyu her 4 uyarı için amplitüdü eşit derecede kısalmakta ve sönme (fade) olayı görülmemektedir (33,39). Nondepolarizan kas gevşetici

varlığında kasın verdiği cevap amplitüdü giderek azalmaktadır. Bu azalmanın derecesi nondepolarizan kas gevşeticinin miktarı ile doğru orantılıdır. Buna göre 4. uyarının amplitüdünün (T4) 1. uyarıya (T1) oranı nondepolarizan bloğun derecesini göstermektedir. Bu oran “T4/T1 oranı” veya “TOF oranı” olarak bilinmektedir (39,68).

Sırasıyla 4, 3, 2 ve son olarak 1. uyarılar eşik üstü potansiyel oluşturmazlar ve yanıtlar bu sırayla kaybolur. Blok düzelirken de önce 1 sonra 2, 3 ve 4. yanıtlar alınmaya başlanır. T4/T1 oranı reseptörler %70-75 oranında bloke edildiğinde düşmeye başlar. TOF oranının 0,15 ila 0,25 arasında olması cerrahi gevşemenin genellikle yeterli olduğunu gösterir. Güvenli ekstübasyon için TOF oranının 0,90 ve üzerinde olmasının nöromusküler iletinin yeterli derlenmesini gösterdiği bildirilmiştir (65,68,90). Parsiyel bir depolarizan blok sırasında TOF yanıtında sönme görülmez. Bu blokta ideal olarak TOF oranı yaklaşık 1'dir (45,84,90).

Parsiyel nondepolarizan blokta reseptörlerin %70-75'inin tutulması ile T4 amplitüdü düşmeye başlar ve T4/T1 oranı 0,7'nin altına düşmeden T1 cevabı azalmamaktadır. Ancak T4 cevabı kaybolduğunda reseptörlerin %80'i bloke olmuştur. T3 ve T2 kaybı %85-90 reseptörlerin blokajını gösterirken, T1 kaybı %90-95 reseptör blokajını gösterir. Amplitüd reseptörlerin blokajı ile giderek azalmaktadır (39,45,47,90).

Nondepolarizan blok sırasında bloğun derecesi preoperatif kontrol değerleri olmasa bile TOF yanıtından doğrudan okunabilir. TOF stimülasyonu tetanik stimülasyona göre daha az ağırlı oluşu ve nöromusküler blokajın derecesini değiştirmemesi ile daha avantajlıdır (45,47,90).

2.5.2.3. Tetanik uyarı

Tetanik uyarı sinirin 5 saniye süre ile 30, 50 veya 100 Hz frekansta uyarılmasıdır. Klinik pratikte en sık kullanılan model 5 saniye süre ile verilen 50 Hz'lik uyarıdır. Normal bir nöromusküler iletim ve saf bir depolarizan blok sırasında 5 saniye süreyle verilen 50 Hz'lik tetanik uyarıya kas yanıtı aynı seviyede devam eder. Nondepolarizan bir blok ve süksinilkolin enjeksiyonu sonrası bir faz II blok sırasında yanıt aynı seviyede devam etmeyerek sönme oluşur. Tetanik uyarıya yanıtın sönmesi presinaptik bir olay olarak kabul edilir (33,45).

Tetanik uyarının bazı dezavantajları vardır. Çok ağırlı olduğu için anestezi altında olmayan hastalarda kullanılması uygun değildir. Ayrıca tetanik uyarılar özellikle nöromusküler derlenmenin geç evresinde stimüle edilen kasta nöromusküler blokajı antagonize ediyor olabilirler ve bu sırada test edilen bölgenin yanıtları diğer kas gruplarını temsil edemez (33,90).

2.5.2.4. Çift patlamalı uyarı (Double burst stimulation-DBS)

İlk defa Engbaek ve ark. ile gündeme gelen bu uyarı şekli ile küçük rezidüel sinir-kas bloğu taktik olarak değerlendirilir (91). DBS 750 msn ara ile bölünmüş 50 Hz'lik tetanik stimülasyonlu iki kısa patlamadan oluşur. Patlamadaki her dik açılı impuls süresi 0,2 ms'dir. Her impuls arasında 20 msn vardır (91) .

Kas gevşetici uygulanmamış normal kasta bu uyarı şekli eşit yükseklikte iki kontraksiyona neden olurken non-depolarizan bir kas gevşetici verildiğinde kasta ikinci gruba alınan yanıtta depresyon sonucu sönme görülür (33).

2.5.2.5. Post-tetanik Sayım (PTC)

Yumuşak bir trakeal entübasyonu garanti edecek yeterlikte bir nondepolarizan nöromusküler bloker ilaç enjeksiyonu periferik kasların yoğun nöromusküler blokajına neden olur. Bu şartlarda TOF veya tek uyarıya yanıt oluşmadığı için blokaj derecesini saptamak amaçlı bu stimülasyon modelleri kullanılamaz. Fakat tetanik uyarı verip (5 saniye süre ile 50 Hz) bu tetanik uyarının bitiminden 3 saniye sonra verilen 1 Hz'lik tekli uyarıya verilen posttetanik yanıt gözlemleyerek periferik kasların derin nöromusküler blokajını ölçmek mümkün olabilir (37). Çok derin blokaj sırasında ne tetanik ne de post-tetanik uyarıya yanıt vardır. Ancak derin nöromusküler blokaj yüzeyelleşince TOF uyarısına ilk yanıt oluşmadan önce post-tetanik uyarıya ilk yanıt ortaya çıkar (38,39).

PTC metodunun esas kullanım alanı nondepolarizan bir nöromusküler ilacın yüksek dozda enjeksiyonu sonrası olabileceği gibi, tekli uyarıya veya TOF uyarısına yanıt olmayan durumlarda nöromusküler blokajın derinliğini değerlendirmedir (39,47,90).

2.6. Nöromusküler Blokajın Antagonize Edilmesi

Depolarizan kas gevşeticilerin etkisini kaldırmak için klinik uygulamada yararlı bir antagonist yoktur. Konsantre insan plazma kolinesterazı veya taze kan verilerek süksinilkolin yıkımı hızlandırılabilir. Nondepolarizan kas gevşeticilerin

etkisini ortadan kaldırmak için çeşitli yollar vardır. Bunlar Ach yıkımının engellenmesi, salınımının artırılması ve reseptörlerdeki engelin kaldırılması gibi yollardır. Ach yıkımının engellenmesi için en yaygın kullanılan antikolinesteraz ilaç uygulanmasıdır. Antikolinesteraz Ach'ı parçalayan enzim olan asetilkolinesterazı inhibe ederek sinaps aralığında nöromusküler iletimi ve normal kas fonksiyonunu sağlayacak düzeyde Ach birikmesine olanak tanır (37,51,92,93).

Asetilkolinesteraz molekül ağırlığı 240.000 dalton olan polimerik bir enzimdir. Ach'in ester bağının hidrolizi bu enzim tarafından kolaylaştırılır. Antikolinesterazlar yüksek dozda paradoksal olarak nondepolarizan bloğu potansiyalize eder ve süksinilkolin ile olan depolarizan bloğu uzatırlar. Buna hem Ach'ı artırmaları hem de plazma kolinesterazı bloke etmeleri etkindir. Bu enzimin yüzeyindeki aktif bölge, anyonik ve esterik olmak üzere iki bölümdür. Asetilkolinesteraz enziminin anyonik bölgesini tutan ajanlar reversibl (Fizostigmin, Edrofonyum, Neostigmin, Pridostigmin), esterik bölgesini tutanlar irreversibl (Organofosfatlar, Ekotiyofat, İzotiyofat) blokaj yaparlar (37,51,93).

Geri döndürmeye ne zaman başlanacağı konusu tartışmalıdır. Ancak pek çok araştırmacı spontan derlenme belirtilerinin ortaya çıkması ile (tekli uyararan yüksekliği normalin %20'sine ve TOF stimülasyonuna en az üç cevap alındığında) başlanmasını uygun görürler. Geri döndürmede ulaşılmak istenen düzey yeterli nöromusküler fonksiyonun sağlandığının düşünüldüğü TOF cevabının %70 üzeri veya buna karşılık gelen cevabın (baş kaldırabilmenin 5 saniye sürmesi) gözlenmesidir (37).

2.6.1. Pridostigmin

Pridostigmin kimyasal yapı olarak neostigmine çok benzer. Asetilkolinesteraza kovalent bağ ile bağlanır. Pridostigmin yağda çözünmez. Etkisi 10-15 dakikada başlar ve uzun sürer (>2 saat). Pridostigminin eliminasyon yarı ömrü diğer antikolinesterazlara göre daha uzundur. Bu sebepten dolayı Miyastenia Gravis'li hastaların kronik tedavisinde kullanımı yaygındır. Pridostigmin kaynaklı bradikardiyi önlemek için atropin (1 mg pridostigmin için 0,1 mg atropin) veya glikopirolat (1mg pridostigmin için 0,05 mg glikopirolat) ile birlikte uygulanması gereklidir. Neostigminin %20'si kadar güçlüdür. Pridostigmin totalde 0,4 mg/kg doza kadar çıkılabilir. Maksimum toplam doz 20 mg'ı aşmamalıdır (94,95).

2.6.2. Edrofonyum

Edrofonyumun önerilen dozu 0,5-1 mg/kg'dır. Kolinesteraz inhibitörleri arasında etkisi en hızlı başlayan ve en kısa sürendir. Etkisi 1-2 dakikada başlar ve yüksek dozda uygulandığında 1 saate yakın sürer. Düşük potensi nedeniyle edrofonyum derin nöromüsküler blokajların geri çevrilmesinde tercih edilmez. Edrofonyumun günümüz klinik uygulamalarında en sık kullanıldığı durum Miyastenia Gravis hastalarında miyastenik kriz ile kolinerjik krizi ayırt etme testidir (95).

2.6.3. Neostigmin

Neostigmin nondepolarizan bloğun giderilmesinde en sık kullanılan antikolinesterazdır. Ortalama erişkin dozu 2,5 mg'dır (1 satte 5 mg aşılmamalıdır) (37,51,93). Neostigminin kimyasal yapısında iki önemli grup vardır. Karbamat grubu ilacın asetilkolinesteraz enzimine kovalent bağ ile bağlanabilmesini sağlar. Amonyum grubu ise yağda çözünmesini engeller bu yüzden neostigmin kan-beyin bariyerini geçemez (95). Neostigminin klinik etkisi genellikle 5 dakikada görülmeye başlanır. Etkisi 10. dakikada en yüksek seviyesine ulaşır ve 1 saatten biraz daha fazla sürer. Neostigminin önerilen maksimum dozu 0,08 mg/kg'dır. Ancak genellikle daha düşük dozlar yeterli olur. Klinik uygulamada çoğu hekim hafif-orta blok için 0,04 mg/kg'lık bir dozu derin blokta ise 0,08 mg/kg'lık bir dozu uygun görür (95). Çocuklarda ve yaşlı hasta popülasyonunda etki daha hızlı başlar ve daha düşük doz gereksinimi mevcuttur (96). İntraoperatif genellikle görülen hafif hipotermi (34-35°C) neostigminin farmakokinetiğini etkiler. Neostigmin klirensi 36,5°C'de 16,2 ml/kg/dk iken 34,5°C'de 13,5 ml/kg/dk'ya iner (97). Ayrıca hipotermide etki gücünün zirveye çıkış süresi 4,2 dakikadan 5,5 dakikaya çıkar. Bir antikolinerjik ilaç olması dolayısıyla neostigminin sekresyon artışı, bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm gibi parasempatomimetik yan etkileri mevcuttur. Özellikle hemodinamik veya solunumsal olarak kritik durumdaki hastalarda bu yan etkilerin klinik sonuçları dramatik olabilir. Yan etkilerini önlemek için neostigminin yanında bir antikolinerjik de verilmesi çok yaygın bir uygulamadır. Bu amaçla genellikle glikopirolat (1 mg neostigmin için 0,2 mg glikopirolat) ve atropin (1 mg neostigmin için 0,4 mg atropin) gibi antikolinerjik ajanlar kullanılır. Glikopirolat kan-beyin bariyerini geçemediğinden Santral Antikolinerjik Sendrom'a sebep olmaması dolayısıyla

atropine üstünlük sağlar (93,98). Ayrıca glikopirolatın etkisi neostigminle aynı zamanda başlar. Atropinin vagolitik etkisi glikopirolattan önce başlar ve neostigminle aynı anda verilirse taşikardiye sebep olabilir. Kardiyak aritmili hastada glikopirolat atropinden daha iyi bir tercihtir (98).

Nöromusküler bloğun derinliği kas gevşeticinin etki süresi ve kullanılan neostigmin dozuna bağlıdır. Blok derinliği az ise verilen neostigminin dozu arttırıldığında geri dönme hızlanır. Kısa ve orta etkili kas gevşeticilerde geri dönüş bu ilaçların eliminasyon kinetiklerine bağlı olarak uzun etkili olanlardan daha hızlıdır (37,93).

2.6.4. Sugammadeks

Sugammadeks anestezi uygulamasına dahil olan son yıllardaki en heyecan verici ilaçlardan biridir. Hızlı anestezi indüksiyonu ve rezidüel paralizinin tam olarak ortadan kalkması amacı için rokuronyum-sugammadeks kombinasyonu süksinilkolinin yerini alabilir (99). Sugammadeks nöromusküler bloker ilaçlara selektif olarak bağlanarak etki gösteren ilk ilaçtır. Yapısında gamma-klordextrin bulunur (100). Sugammadeks adı 'sugar' ve 'gamma-klordekstrin' kelimelerinden türetilmiştir. Doğada mevcut üç tip siklodekstrin vardır. Kimyasal yapılarında 6, 7 ve 8 siklik oligosakkarit içerirler ve sırasıyla alfa, beta ve gamma siklodekstrin olarak adlandırılırlar. Üç boyutlu yapıları içi boş huniye benzer. Yapılarında hidrofobik bir kavite ve hidrofilik bir dış yüzey bulunur. Hidrofobik etkileşim steroid yapılı nöromusküler blokerleri siklodekstrin kavite içine hapseder ve bir misafir-ev sahibi kompleksi oluşur. Bu kompleks suda çözünebilir özelliktedir. Saf haldeki gamma siklodekstrin molekülü diğer siklodekstrinlere göre daha büyük bir hidrofobik kavite içermesine rağmen rokuronyum molekülünü kapsayacak kadar büyük bir kaviteye sahip değildir. Bu yüzden 8 yan zincirine negatif yüklü karboksil grupları eklenerek kavite modifiye edilir ve kavite büyüklüğü arttırılır. Bu sayede rokuronyumun 4 hidrofobik steroid grubu daha iyi zapt edilir. Rokuronyum-sugammadeks kompleksinin stabilitesinde moleküller arası kuvvetlerin etkileşimleri (van der Waals bağları), termodinamik (hidrojen bağları) ve hidrofobik etkileşimler rol oynar (70,99).

Sugammadeks etkisini steroidal nöromusküler bloker ajanlarla 1:1 oranında çok sıkı kompleksler oluşturarak gösterir (rokuronyum>vekuronyum>pankuronyum)

(100). Roküronyum ile uygulanan nöromüsküler blokajı takiben sugammadeks verilmesi serbest roküronyum moleküllerinin plazma düzeyinin hızla azalmasına sebep olur. Bunun takibinde nöromüsküler kavşakta mevcut olan serbest roküronyum molekülleri de konsantrasyon oranı farkına bağlı olarak plazmaya geçerler ve sugammadeks tarafından tutuklanırlar. Bu durum plazma roküronyum konsantrasyonunda geçici bir artışa sebep olabilir. Sugammadeks molekülleri dokulara da geçerek roküronyum ile kompleksler oluştururlar. Sonuçta nöromüsküler kavşakta roküronyum miktarı hızla azalır ve blokaj sonlanır. Sugammadeks molekül bağlayıcı bir ajandır ve asetilkolinesteraz veya herhangi başka bir reseptör sistemi üzerine etkisi yoktur. Bu sayede rezidüel nöromüsküler blokajın geri çevrilmesi amacıyla antikolinerjik ilaç kullanımına gerek kalmaz ve bu ilaçların yan etki ihtimalleri ortadan kalkmış olur (70).

Yapılan bir çalışmada 0,6 mg/kg roküronyumdan 3 dakika sonra 8 mg/kg sugammadeks uygulanmasının TOF oranını 2 dakika içinde %90'a yükselttiği gösterilmiştir. Sugammadeks dozu 4 mg/kg'a düşürüldüğünde ise TOF oranı 4 dakikadan kısa bir süre içinde 90'a çıkmıştır (101).

Antikolinesterazların birer tavan etkileri mevcuttur ve bu yüzden derin nöromüsküler blokajı antagonize edemezler. Sugammadeks ise bunu başarabilir. Sugammadeksin etki gücü doz bağımlıdır. Literatürde 0,6 mg/kg roküronyum ve 0,1 mg vekuronyumu takiben uygulanan 4 mg/kg sugammadeks ardından derlenme süresi sırasıyla ortalama 1,1 dk ve 1,5 dk bulunmuştur (74).

Sugammadeksi farmakodinami açısından diğer antikolinesterazlardan oldukça farklı kılan özelliklerinden birisi de etkisinin neostigmin ve edrofonyuma nazaran çok hızlı başlaması ve kuvvetli oluşudur. Sacan ve ark'ın (143) yaptıkları çalışmada 4 mg/kg sugammadeksin 70 µg/kg neostigmine veya 1 mg/kg edrofonyuma göre roküronyum blokajını daha hızlı antagonize ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada TOF'un %90 olma süresi neostigmin grubunda ortalama 1044 sn edrofonyum grubunda 331 sn sugammadeks grubunda ise 107 sn bulunmuştur (102).

Sugammadeks süksinilkolin ve benzilizokinolon grubu non-depolarizan nöromüsküler blokerlere karşı etkisizdir. Çünkü bu ilaçlar ile birleşme kompleksleri oluşturamaz (101). Bu yüzden eğer nöromüsküler blok sugammadeks ile geri

döndürülmüşse ve yeniden bir nöromüsküler blokaj sağlanması ihtiyacı ortaya çıkmışsa benzilizokinolon grubu bir bloker kullanılması önerilir (70).

2.7. Bispektral İndeks (BİS)

Anestezi derinliği ve anestezi altındayken farkında olma ihtimali çeşitli yöntemlerle izlenebilir. Farkında olma potansiyeli kan basıncı ve kalp hızındaki değişiklikler gibi temel parametrelerle belirlenebilir. Bu amaçla kullanılan fakat artık yaygın olmayan yöntemlerden bazıları spontan veya uyarılmış özofagus sfinkter kontraktilesi, alın galvanometresi ve hızlı göz hareketleri takibidir (103).

EEG bir skalp elektrodu vasıtasıyla beyin dokusunda gri cevherde spontan olarak üretilen elektriksel dalgalarının toplamının eş zamanlı olarak grafiksel bir sunumudur (104). EEG hastanın bilinç durumunun takip edilmesi amacıyla beynin elektriksel faaliyetlerini değerlendirme çalışmasıdır (103). Genel anestezi altındaki hastalarda EEG değişiklikleri olduğu ve bu değişikliklerin anestezi derinliğiyle korelasyon gösterdiği bir çok klasik yayında bildirilmiştir (105). EEG'nin çeşitli varyasyonları bulunmaktadır. Son 15-20 yılda anestezi yönetimine klavuzluk etmek amacıyla bir kaç çeşit EEG bazlı teknoloji ticari olarak ulaşılabilir hale gelmiştir. Bunlar genellikle hastanın alnına yerleştirilen reseptörler sayesinde düz EEG verileri elde ederler ve matematiksel bir algoritma kullanarak bu verileri işlerler. Esasında düz EEG sinyallerini yorumlaması zordur bu yüzden çoğu cihaz verileri sonuç olarak 0 ile 100 arasında sayısal bir değere dönüştürür. EEG verilerini farklı algoritmalarla işleyen cihazlar vardır. Bunlar Bispektral İndeks, E-Entropi, Narcotrend, Serebral Durum İndeksi, Hasta Durum İndeksi ve Neurosense'tir (103).

BİS klinik etkinliği gösterilen hipnotik monitörizasyonu için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan ilk beyin fonksiyon monitörizasyonudur. Bispektral İndeks (BİS, Covidien, Mansfield, MA, USA) sistemi 1994 yılında kullanıma başlanılmıştır. Hastanın alnına yerleştirilen elektrodlar vasıtasıyla beynin elektriksel faaliyetlerini ölçer ve algoritmik analiz vasıtasıyla EEG verilerini işleyerek 0 ile 100 arasında sayısal değere dönüştürür. 0 değeri beynin elektriksel aktivitesinin tam kaybını ifade ederken 100 değeri tam uyanıklık manasına gelir. Bu sayede anestezi ilaç dozuna göre beynin faaliyet durumu değerlendirilebilir. Genel anestezi altındayken hastanın BİS değerinin 40-60 arasında olması önerilir (105). Bu sayede

farkında olma ihtimali minimaldir. Düşük BİS değerleri ile seyreden anesteziik süreçlerin yüksek mortaliteye sahip olduğuna dair tartışmalı görüşler mevcuttur.

Tablo 2.2.BİS Algoritmi

BİS	
80-100	Uyanık
60-80	Sedasyon
40-60	Genel Anestezi, Derin Hipnoz
20-40	Yakın Supresyon, Burst Supresyonunda Artış
0-20	Kortikal Sessizlik

BİS monitörisasyonunun potansiyel yararları:

- Uyanma riskinin azalması
- Kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimallerinin ortadan kalkması
- Daha iyi derlenme ve derlenme süresinin kısılması
- Anesteziik ilaçların daha rasyonel seçilmesi (106)

BİS teknolojisi ameliyathane dışına taşınmakta bilinçli ve derin sedasyon sağlandığı durumlarda yer almaktadır. Anesteziistlere hasta güvenliğinin arttırılmasında etkin olarak ve diğer klinisyenlere de sedasyon konusunda klavuzluk eder (107).

2.8.Bulantı-Kusma Tanımı ve Fizyolojisi

Emezis sıklığı % 30-80 arasında değişmektedir. Sıklığın bu kadar değişken olmasında tanımdaki farklılıklar da rol oynamaktadır. Bulantı rahatsız edici bir his olup kusma ile birlikte veya tek başına olabilir. Öğürme genellikle kusmadan önce gelişen solunum kaslarının ritmik kasılması ile karakterize bir durumdur. Kusma mide-barsak içeriğinin kuvvetli bir şekilde ağızdan atılması şeklinde tanımlanabilir.

Emezis ise bu üç durumun tamamını ifade etmekte kullanılır ve nöbetler halinde geldiğinde de emetik epizod olarak adlandırılır (108).

Emetik epizodlar kusma merkezinin çeşitli bölgelerden kalkan uyarılara yanıtı olarak ortaya çıkar. Bu uyarılar arasında gastrointestinal sistemden kalkan uyarılar; vestibüler, vizüel ve kortikal uyarılar ile kemoreseptör trigger zon (KRTZ) ‘dan kalkan uyarılar olarak sayılabilir. KRTZ 4.ventrikül tabanında yer alır ve kusma merkezi ile yakından ilgilidir. Burada ilaçlara ve metabolik değişikliklere duyarlı bol miktarda dopaminerjik reseptör vardır. Buradan kalkan uyarılar da kusma merkezine iletilerek kusma refleksini başlatır (108).

Kusma merkezi medullada, retiküler formasyonun lateralinde yer alan kesin anatomik sınırları olmayan fonksiyonel bir bölgedir. Vazomotor aktivite, tükürük sekresyonu, solunum ve bulber kontrol merkezleri ile yakın komşuluktadır. Bu yakınlık kusma ile birlikte gelişen fizyolojik reaksiyonlardan sorumludur. Kusma merkezinin uyarılması sonucu gelişen efferent yanıtlar 5., 7., 9., 10. ve 12. kranial sinirler ile diyafram ve solunum kaslarını innerve eden spinal sinirler boyunca iletilir. Sonuçta fizyolojik olmakla birlikte izledikleri sıra ve şiddetleri nedeniyle belirli bir tablo oluşturan reaksiyonlar zinciri gelişir. Bu merkezler dışında bir de antiemetik merkez varlığı ileri sürülmüştür (108).

Kusma refleksinde rolü olan bazı mediatörler vardır. KRTZ’da Ach, dopamin, histamin, noradrenalin, adrenalin ve serotonin bulunmakta ve emeziste değişik şekillerde rol oynamaktadır. Bu nedenle antikolinerjikler, antihistaminikler, dopamin antagonistleri ve son olarak da serotonin antagonisti gibi birbirinden farklı gruplardaki ilaçlar antiemetik olarak kullanılabilir (108).

2.9. Postoperatif Bulantı-Kusma (POBK)

Genel anestezi sonrası ilk 24 saat içerisinde kusma ile birlikte veya tek başına bulantı gelişmesi şeklinde tanımlanabilen POBK hastaların %20 ila % 30’unda görülen ciddi bir postoperatif sorundur (3-6).

POBK hastaya verdiği rahatsızlığın yanında, hastanede kalış süresini, hastalığın düzelmesini ve derlenme zamanını da uzatır (7-10). Aynı zamanda şiddetli olduğunda sıvı-elektrolit kaybı, hava yollarına aspirasyon, ameliyat sahasının kirlenmesi, dikiş hattının zorlanması ve intraoküler-intraabdominal basıncı artırması nedeniyle de arzu edilmeyen bir durumdur (108).

POBK için risk faktörleri üç ana başlıkta toplanabilir (16).

1- Hasta ile ilgili faktörler

Kadın cinsiyet

Sigara kullanmama

Taşıt tutması hikayesi/POBK hikayesi

2- Anestezi ile ilgili faktörler

Volatil anesteziklerin kullanılması

Nitroz oksit kullanılması

İntraoperatif ve/veya postoperatif opioidlerin kullanılması

Yüksek doz neostigmin kullanılması

Dil kökü veya farenksin airway vs. ile irritasyonu

Derin ve uzun süren anestezi

Hipotansiyon veya hipoksi

Özellikle indüksiyon esnasında mideye gaz kaçması

Bazı ameliyatlarda mideye kan gitmesi

3- Cerrahi ile ilgili faktörler

Cerrahi süresi (sürenin her 30 dk artışı ile POBK riski % 6 artmaktadır; POBK için %10 kabul edilen referans risk oranı 30 dk sonra %16'ya yükselmektedir)

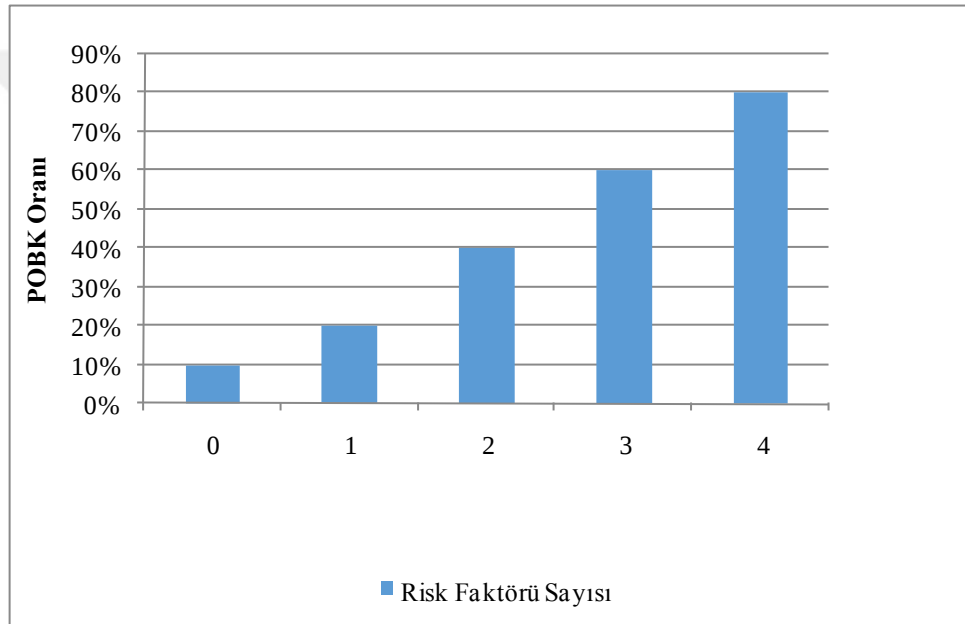
Cerrahinin tipi (baş-oyun ameliyatları, laparoskopi, laparotomi, göz, jinekolojik, ürolojik ameliyatlar ve intraabdominal girişimler)

Postoperatif ağrı, hipotansiyon, hareket ve sıvı alımı POBK'yı predispoze edebilir (109).

Yetişkin hastanın POBK riskinin hesaplanabilmesi için basitleştirilmiş risk modelleri geliştirilmiştir. Herhangi bir risk faktörü olmaması durumunda POBK riskinin %10 olduğu varsayılmaktadır. Kadın cinsiyet, sigara kullanmama, POBK/taşıt tutması öyküsü, postoperatif opioid kullanılması olarak belirlenen dört risk faktöründen birinin bulunması POBK için % 20 risk ile ilişkili iken her bir risk faktörünün eklenmesi ile riskin %20 arttığı dört faktörün de bulunması durumunda %80'e ulaştığı kabul edilmektedir (7-10).

Tablo 2.3.Yetişkinlerde POBK risk skorumlama sistemi

RİSK FAKTÖRÜ	PUANLAMA
Kadın cinsiyet	1
Sigara kullanmama	1
POBK/Taşıt tutması hikayesi	1
Postoperatif opioid kullanımı	1
TOPLAM	0-4



Şekil 2.4. Risk faktörleri ve POBK oranı ilişkisi

2.9.1.Postoperatif Bulantı-Kusmanın Değerlendirilmesi

Postoperatif bulantı-kusma subjektif bir bulgu olduğundan değerlendirilmesi oldukça güçtür. Verbal Deskriptif Skala (VDS) ve Vizüel Analog Skala (VAS=0-10) bu amaçla kullanılabilir. VDS ile değerlendirme için hastalardan bulantı şiddetini 0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli olarak derecelendirmeleri istenir. VAS’da ise 0-10 arası bir ölçekte 0:bulantı yok, 10:olabilecek en şiddetli bulantıyı gösterir ve hasta bulantı şiddetini bu ölçekte gösterir. Genellikle 1-4:hafif, 4-7:orta 7-10:şiddetli olarak değerlendirilir (110).

POBK' nın önlenmesi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar; Antikolinerjikler (atropin, hiyosin, skopolamin), antihistaminikler (siklizin, prometazin, dramamin, dimenhidrinat), fenotiazinler (klorpromazin, prometazin, proklorperazin, perfenazin), butirofenonlar (droperidol, haloperidol), dopamin antagonistleri (metoklopramid, domperidon), serotonin reseptör antagonistleri (ondansetron, dolasetron, granisetron, tropisetron) ve deksametazondur (10, 108).

Emezis başladıktan sonra hastanın rahatsızlığını azaltacak bazı işlemler arasında; hastanın sıvı kaybını karşılamak, hipotansiyona fırsat vermemek, ağrısını kontrol etmek olarak sayılabilir. Ağrının öğürme sırasında daha da artacağı durumlarda ağrı kontrolü çok önemlidir. Mekanizması bilinmemekle beraber derin nefesler almanın bulantıyı azaltıcı etkisi görülmektedir (108).

2.10. Nöromusküler Blokajın Geri Döndürülmesi ve Derlenme

Nondepolarizan nöromusküler blokerlerin neden olduğu kas gevşemesinin geri döndürülmesi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunun için kolinerjik reseptörlerde kas gevşeticilerle yarışabilecek kadar Ach konsantrasyonunun oluşması gerekir. Ach konsantrasyonundaki rölatif artış ilk olarak kas gevşeticinin motor son plaktan kan dolaşımına doğru hareketine sonrasında ise dolaşımdaki kan hacminden eliminasyonuna bağlıdır. Nöromusküler blokerler vücuttan değişmeksizin idrarla atılım, karaciğerde metabolizasyon, enzimatik hidroliz ve kimyasal yıkılım gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla elimine olurlar. Birçok faktör nöromusküler fonksiyonun geri dönme hızı üzerine etki eder. Volatil anestezipler varolan nöromusküler bloğu potansiyalize ederler. Asidoz, hipopotasemi, hipotermi ve birtakım ilaçlar rezidüel nöromusküler blokajı potansiyalize eder ve farmakolojik antagonizmayı daha zor hale getirirler (111).

Kas grupları kas gevşeticilere duyarlılıklarıyla farklı gruplara ayrılır. Bu farklılığın birçok nedeni vardır. Bu nedenlerden bazıları değişken yerel kan akımları, kas sıcaklık değişiklikleri, reseptör yoğunluk farkı, nöromusküler kavşakta güvenlik sınırı farkı ve kas iğciklerinin kompozisyonundaki değişikliklerdir. Musculus adductor pollicis ile karşılaştırınca diafragmanın depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilere daha dirençli olduğu ve aynı düzeyde gevşeme oluşması için iki katı kas gevşetici gerektiği bilinmektedir. Ancak diafragma ve laringeal kasların depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilere göreceli dirençleri, daha hızlı bolus yaparak

başlangıç ve uyanma fazlarında hızlanma ve direnci ortadan kaldırma olanağı mevcuttur. Diafragma ve üst havayolu kaslarının periferik kaslardan daha çabuk gevşemesi bu kasların yüksek kanlanma seviyeleriyle açıklanabilir. Kas gevşeticilere duyarlılık ve etki zamanındaki fark periferik bölgeler monitörize edildiğinde klinik olarak anlamlıdır. Yüksek dozda kas gevşetici kullanıldığında gevşeme başlangıç zamanı diafragma hızlıdır ve yeterli gevşeme musculus adductor pollicisten önce oluşur. Bununla beraber düşük doz uygulanınca diafragma daha az duyarlıdır ve adductor pollicisin cevabı diafragmadan 30-60 sn önce oluşur (39,45,50,85,112).

Klinik olarak non-depolarizan bloğun spontan olarak veya antagonize edildikten sonra kalktığına karar verilip uyanma odasına alınan hastada bloğun yetersiz olarak düzelmesi sonucu solunum güçlüğü gelişebilir. Kliniğe yansması hastanın ekstremitelerinde kas güçsüzlüğü olması, etkin yutamamaya bağlı aspirasyon, ciddi solunum sıkıntısı, hipoksi ve hatta kardiyopulmoner arrest tablosuna kadar geniş ve mortal bir yelpazede gözlenebilir (33,93). Tek sinir uyarısına alınan seğirme yanıtı normale dönse ve hasta klinik olarak kas gevşetici etkisinden kurtulmuş görünse de sinir-kas kavşağında reseptörlerin önemli bir kısmı halen bloke olabilir (93). Postoperatif dönemde hastada kas gücünü azaltan bir neden sinir kas bloğunu derinleştiren veya antagonize edilmesini güçleştiren pek çok etkenden bir ya da birkaçının varlığı veya antagonist etkisinin geçmesi ile rekürarizasyon olabilir. Bu nedenle iletimin spontan olarak düzeldiği bir stimülatörle gösterilmedikçe bloğun antagonize edilmesi ve residüel kürarizasyon yönünden hastanın postoperatif dönemde yakından izlenmesi gerekir (37).

Postoperatif derlenmeyi değerlendirmek için günümüzde yaygın olarak çeşitli derlenme skorlamaları kullanılmaktadır. Modifiye Aldrete Skorlaması (MAS) yaygın kullanılan skorlamadır. MAS ile kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu, bilinç, motor aktivite ve solunum olmak üzere 5 kriter değerlendirilir. MAS 10 olduğunda hasta güvenli bir şekilde klinik servise gönderilebilir (113).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif ve randomize çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan 24/03/2016 tarihinde ve 2016/06 Etik Kurul numarası ile etik onayı alındı.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonunda belirlenmiş etik prensiplere uygun şekilde tasarlanarak Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Ameliyathanesinde gerçekleştirildi. Elektif septoplasti operasyonu planlanan, 18-65 yaş arasında, fiziksel durumu American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II sınıfında olan hastalar araştırma hakkında bilgi verilerek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı reddedenler, nöromusküler hastalığı olanlar, çalışmadaki ilaçlardan herhangi birine karşı allerjisi olanlar, sugammadeks veya neostigmin ile etkileşen ilaç kullanımı olanlar, GİS problemlerinden dolayı antiemetik kullananlar, ciddi renal disfonksiyonu ve karaciğer yetmezliği olanlar, daha önceki ameliyatlarında genel anestezi komplikasyonu gelişenler çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar bilgisayar bazlı randomizasyon sistemi kullanılarak her grupta 30 kişi olmak üzere, Grup S (Sugammadeks Grubu) ve Grup N (Neostigmin Grubu) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Hastalar ameliyat odasına alındığında standart olarak EKG, noninvaziv kan basıncı ölçümü ve pulse oksimetri ile monitörize edildi. Hastalara anestezi indüksiyonu için el sırtından 20 G intraket ile damar yolu açılarak 2 mg/kg propofol (Propofol Lipuro %1 ampul, B.Braun, Almanya), 1mcq/kg fentanil (Fentanyl amp 0,05 mg/ml, Jansenn, Belçika), 0.5 mg/kg rokuronyum (Myocron flk 50 mg/5 ml, Vem ilaç, Türkiye) uygulanarak bilinç kaybı ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra orotrakeal yolla entübe edildi. Tidal hacim 6-8 ml/kg, solunum sayısı 12-16 soluk/dk ve EtCO₂ 30-35 mmHg arasında tutulacak şekilde ventilasyon ayarlandı. Anestezi idamesinde 2 Lt/dk akım içinde %1.5-2.5 Sevofluran (Sevorane Likid, Abbott, ABD) + %50 Oksijen/Azot protoksit uygulandı.

Kalp atım hızı (KAH) ve ortalama arter basıncı (OAB) indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası 5., 10., 15., 20., 30. ve 60. dakikalarda, ekstübasyon sonrası ve postoperatif dönemde Post Anestezik Bakım Ünitesi'nde (PABÜ) 0., 15., 30., 45. ve

60. dakikalarda ölçülerek kayıt edildi. Hastalara peroperatif dönemde analjezi için iv 1 gr parasetamol uygulandı.

Ekstübasyon için nöromusküler ileti monitorize edildi. Nöromusküler iletinin monitörizasyonu TOF Watch S (Organon, Hollanda) cihazı ile yapıldı. Hastanın sağ kolu supinasyonda ameliyat masasına yerleştirildi. Başparmak serbest kalacak şekilde diğer parmaklar kol tahtasına flaster ile sabitlendi. Cilt alkol ile temizlendikten sonra EKG elektrodları ulnar sinir üzerine bileğin hemen üzerinden negatif elektrot pozitif elektrotun distalinde aralarında 2 cm olacak şekilde yerleştirildi. Akselerasyon transduseri başparmak distal falanksının palmar yüzeyine yerleştirildi. Son transseptal sütürün atılmasının ardından anestezi ajanlar kapatılarak anestezi yüzeyleştirildi. Hastalar %100 oksijen ile manuel ventile edilmeye başlandı ve hastalara BİS monitörizasyonu uygulandı. İşlem bitiminde her 15 saniyede bir TOF monitörizasyonu yapıldı. TOF'un %70'e ulaşması için beklendi. TOF %70'e ulaştığı andaki BİS değeri kayıt edilip Grup S'ye iv 2 mg/kg sugammadex (Bridion flk 200 mg/2 ml, Organon, Oss, Hollanda) , Grup N'ye iv 50 µg/kg neostigmin (Neostigmine, 0.5mg/ml ampul, Adeka İlaç, Türkiye) ile 20 µg/ kg atropin (Atropin 0.5 mg/ml ampul, Osel İlaç, Türkiye) uygulandı. TOF % 90 olduğunda hastalar ekstübe edildi ve ekstübasyon zamanları kayıt altına alındı. Bu dönemde ilaçlar verildikten sonraki 1., 2., 3., 4. ve 5. dk BİS değerleri kayıt edildi. Ayrıca revers verildikten sonra BİS değerinin 80 olma süresi ve TOF %90 olduğu andaki BİS değeri tespit edildi. Hastanın yeterli spontan solunum (yeterli tidal volüm, yeterli ve düzenli solunum sayısı), havayolunu koruma kabiliyetine (havayolu reflekslerinin dönmesi, ağlama, öksürme, yutkunma vb.) ve hemodinamik stabilizasyona sahip olduğu (normal değerlerin ± 20) veriler tespit edildiğinde PABÜ'ye nakil edildi. Hastalar PABÜ'de 60 dk gözetim altında tutuldu.

Hastaların ekstübasyondan sonra bulantısı olup olmadığı sorgulandı. Operasyon sonrasında görülen bulantı ve kusma epizodları kayıt edilip hastaların subjektif olarak tecrübe ettikleri bulantı dereceleri vizuel analog skala ile (0 - hiç bulantı yok, 10 - ciddi bulantı) değerlendirildi. Bulantı-kusma takibi postoperatif dönemde 1. saat içinde her 5 dk'da bir ve sonrasında Kulak Burun Boğaz servisinde 1., 2., 3., 6., 12., 18., 24. saatlerde yapıldı. Takip sırasında 15 dk'dan daha uzun süren şiddetli bulantı (1-3 hafif derecede bulantı, 4-6 orta derecede bulantı, 7-10 şiddetli

derecede bulantı olarak kabul edilecek) veya kusması olan hastalara intravenöz 0,10-0,15 mg/kg metoklopramid (Primsel ampul 10mg/2ml OSEL) uygulandı. Metoklopramid uygulanmasının ardından ikinci kez 15 dk'dan uzun süren şiddetli bulantı veya kusması olan hastalara 4 mg ondansetron uygulanması planlandı. Hastalar 1 saatin sonunda servise çıkartılarak yan etkiler açısından 24 saat gözlemlendi. Hastalara serviste 24 saatlik takip esnasında analjezik olarak rutin diclofenak sodyum tb 2x1 uygulandı.

PABÜ' de Modifiye Aldrete Skoru (MAS) 10 olma zamanı, PABÜ'de oluşan yan etkiler (titreme, hipoksi, öksürük, laringospazm, kusma vb.), KAH ve OAB 60 dakika boyunca kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Demografik Veriler

Gruplar arasında demografik özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1:Grupların Demografik Verileri

	Grup N (Ort $\pm$ SS)	Grup S (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Yaş (yıl)	29,55 $\pm$ 7,39	28,27 $\pm$ 11,31	0,602
Kilo (kg)	73,23 $\pm$ 16,92	71,93 $\pm$ 14,37	0,749
Boy (cm)	171,52 $\pm$ 9,86	172,93 $\pm$ 8,61	0,553
ASA I / II	28 / 3	27 / 3	0,967
Cinsiyet E / K	21 / 10	21 / 9	0,840
Operasyon Süresi (dk)	53,81 $\pm$ 14,97	46,20 $\pm$ 11,56	0,056

Hemodinamik Veriler

Ortalama Arter Basıncı

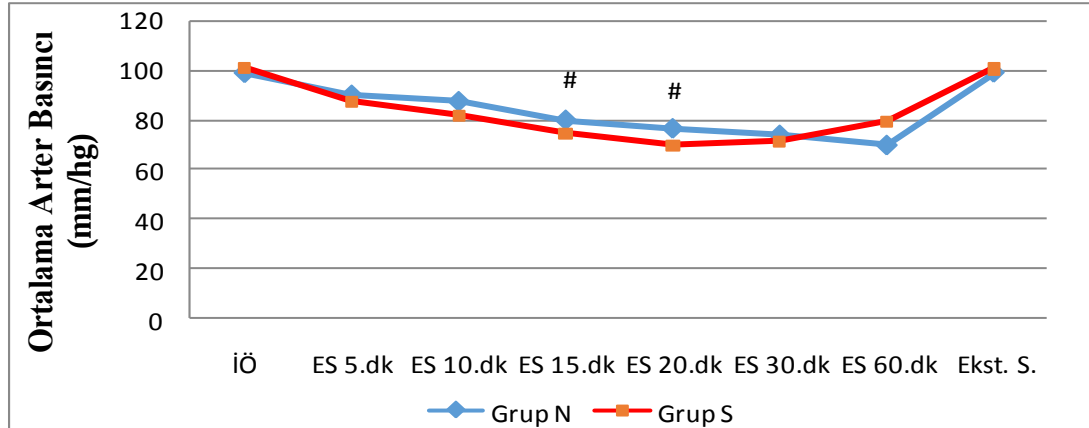
OAB değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında entübasyon sonrası 15. ve 20. dk Grup S’de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.2) (Şekil 4.1).

Tablo 4.2: Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerleri

	Grup N (Ort $\pm$ SS)	Grup S (Ort $\pm$ SS)	p değeri
İÖ	98,81 $\pm$ 12,98	101,17 $\pm$ 11,16	0,450
ES 5. dk	90,07 $\pm$ 15,27	87,57 $\pm$ 14,93	0,532
ES 10. dk	87,54 $\pm$ 13,05	82,10 $\pm$ 13,16	0,104
ES 15. dk	80,19 $\pm$ 9,66	74,40 $\pm$ 12,18	0,044*
ES 20. dk	76,84 $\pm$ 14,01	69,93 $\pm$ 11,24	0,038*
ES 30. dk	74,23 $\pm$ 7,79	71,28 $\pm$ 11,99	0,260
ES 60. dk	70,23 $\pm$ 7,55	79,33 $\pm$ 14,19	0,082
Ekst. S.	98,97 $\pm$ 11,22	100,87 $\pm$ 7,61	0,444

ES: Entübasyon sonrası, *Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$, İÖ: İndüksiyon Öncesi,

Ekst. S: Ekstübasyon Sonrası



ES:Entübasyon Sonrası , İÖ:İndüksiyon Öncesi, # Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$,

Ekst S: Ekstübasyon Sonrası

Şekil 4.1. Ortalama Arter Basıncı

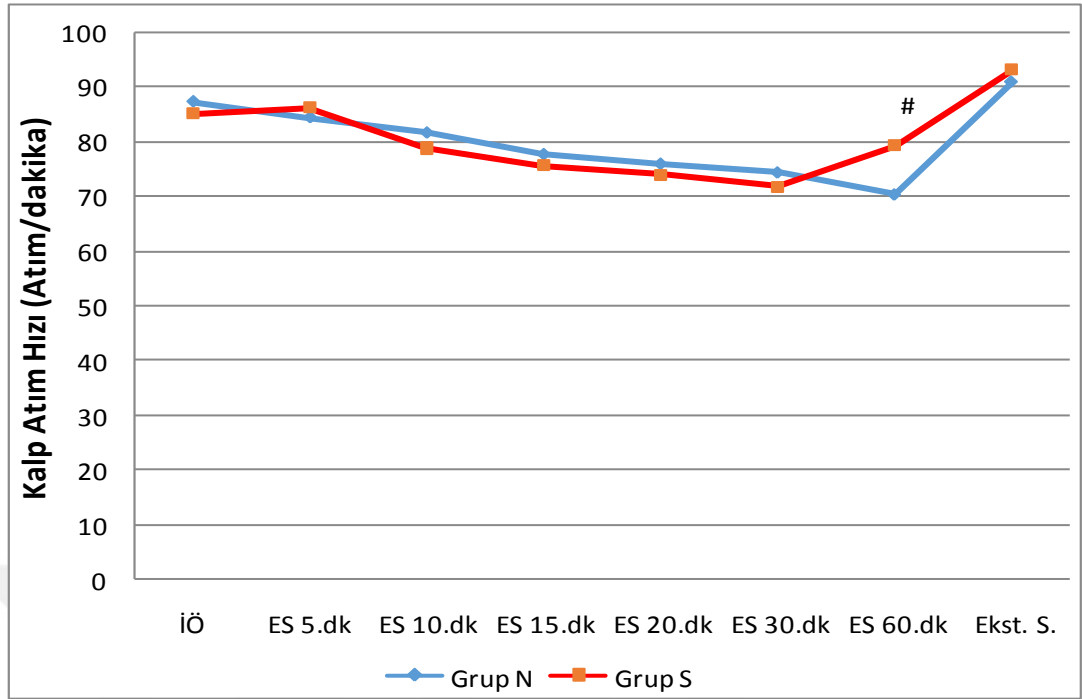
Kalp Atım Hızı

KAH değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında entübasyon sonrası 60. dk Grup N’de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu($p<0,05$) (Tablo 4.3) (Şekil 4.2).

Tablo 4.3: Grupların Kalp Atım Hızı Değerleri

	Grup N (Ort $\pm$ SS)	Grup S (Ort $\pm$ SS)	p değeri
İ.Ö	87,39 $\pm$ 15,28	85,17 $\pm$ 13,78	0,554
ES 5. dk	84,52 $\pm$ 13,02	86,30 $\pm$ 14,90	0,620
ES 10. dk	81,74 $\pm$ 13,88	78,80 $\pm$ 12,26	0,385
ES 15. dk	77,84 $\pm$ 12,04	75,70 $\pm$ 9,41	0,444
ES 20. dk	76,10 $\pm$ 11,16	74,03 $\pm$ 10,02	0,451
ES 30. dk	74,52 $\pm$ 9,89	71,86 $\pm$ 10,53	0,318
ES 60. dk	70,54 $\pm$ 6,57	79,33 $\pm$ 8,66	0,025*
Ekst. S.	90,94 $\pm$ 13,38	93,13 $\pm$ 13,98	0,533

ES: Entübasyon Sonrası, İÖ: İndüksiyon Öncesi , * Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$



ES:Entübasyon Sonrası, İÖ: İndüksiyon Öncesi, Ekst S: Ekstübasyon Sonrası ,

Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$

Şekil 4.2.KAH Ortalamaları

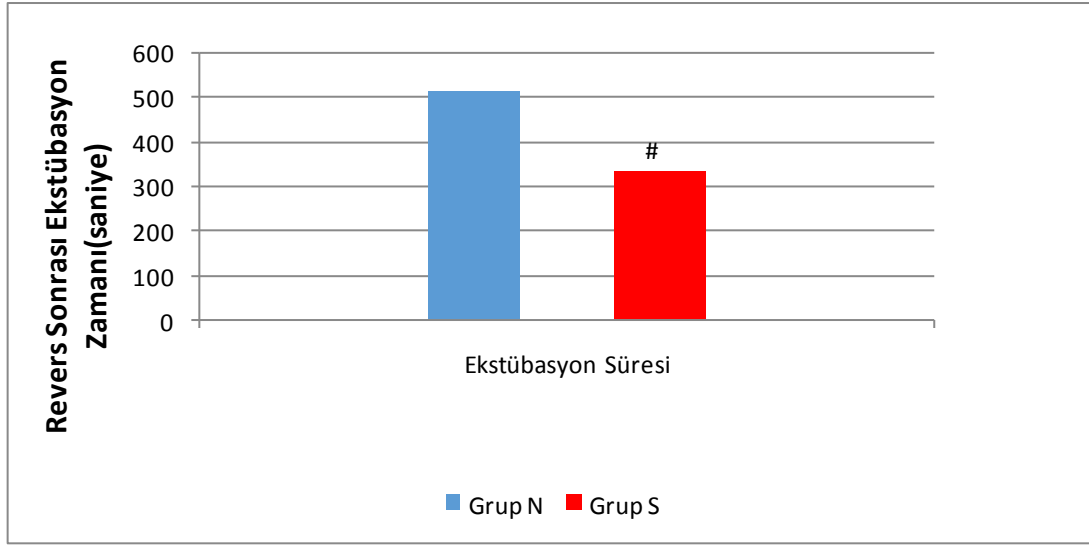
Revers Sonrası Ekstübasyon Süresi

Revers sonrası ekstübasyon süresi gruplar arası karşılaştırıldığında, Grup S'de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.3).

Tablo 4.4: Grupların Revers Sonrası Ekstübasyon Süreleri

	Grup N (Ort $\pm$ SS)	Grup S (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Ekstübasyon süresi (sn)	513,87 $\pm$ 84,35	336,23 $\pm$ 13,92	<0,001*

*Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$



Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$

Şekil 4.3. Ekstübasyon Süresi Ortalamaları

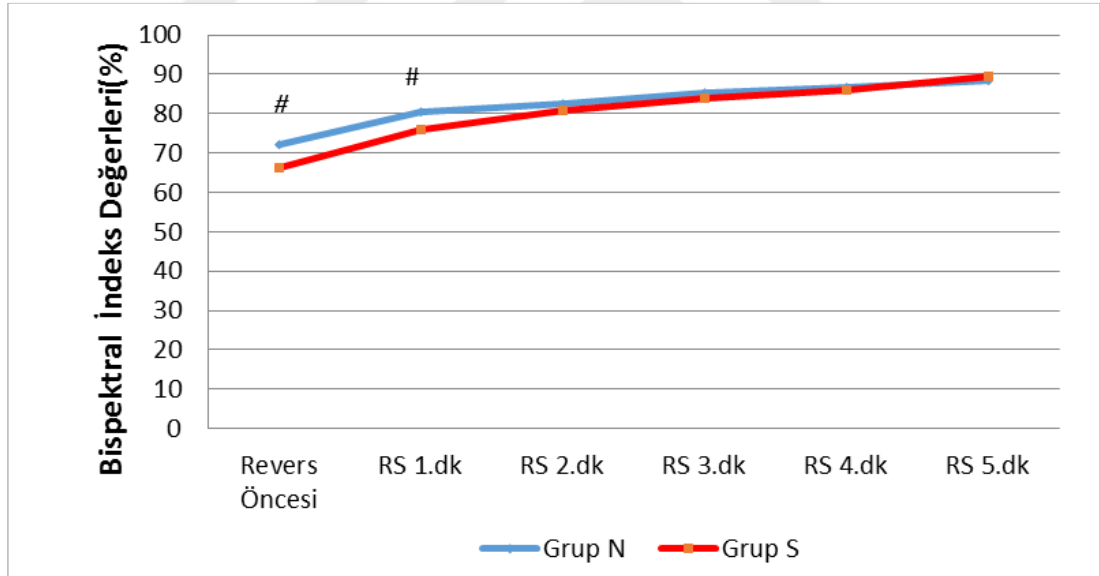
Bispektral İndeks Değerleri (BİS)

BİS değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, revers öncesinde ve revers sonrası 1. dk'da Grup S'de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.4). BİS değerlerinin 80 olma süresi açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.6). Ayrıca TOF %90 iken mevcut BİS değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.5 :Grupların Revers Sonrası Bispektral İndeks Değerleri

	Grup N (Ort ± SS)	Grup S (Ort ± SS)	p değeri
Revers Öncesi	72,19± 7,16	64,40 ± 5,56	0,001*
RS 1. dk	74,55 ± 7,48	71,87 ± 5,92	0,009*
RS 2. dk	76,61 ± 7,83	76,70 ± 5,94	0,271
RS 3. dk	79,35 ± 6,91	79,97 ± 5,53	0,391
RS 4. dk	86,52 ± 6,23	86,07 ± 5,407	0,765
RS 5. dk	88,35 ± 5,63	89,43 ± 5,28	0,444

*Gruplar arası karşılaştırma p < 0,05, RS: Revers Sonrası



RS:Revers Sonrası, # Gruplar arası karşılaştırma p < 0,05

Şekil 4.4. BIS Değerleri Ortalamaları

Tablo 4.6 :Grupların BİS Değerinin 80 Olma Süreleri ve TOF %90 İken Mevcut BİS Değerleri

	Grup N (Ort $\pm$ SS)	Grup S (Ort $\pm$ SS)	p değeri
BİS değerinin 80 olma süresi (sn)	197,48 $\pm$ 2,33	199,10 $\pm$ 3,23	0,058
TOF %90 iken mevcut BİS değeri (%)	91,12 $\pm$ 5,59	91,16 $\pm$ 4,82	0,232

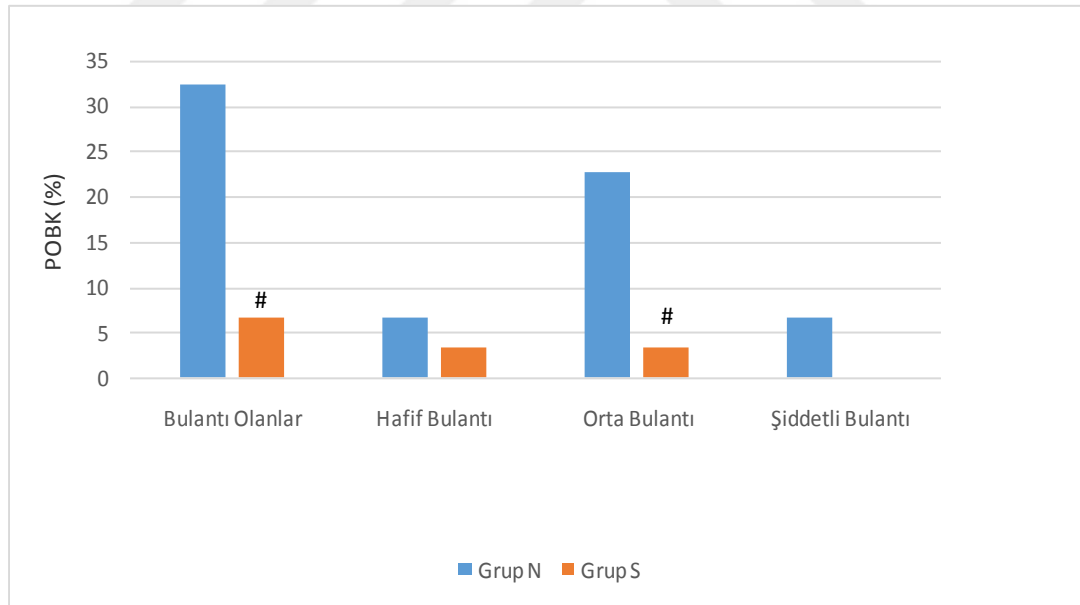
POBK

Postoperatif 1. Saatte POBK Grup S’de Grup N’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Grup S’de iki hastada POBK gözlenirken, Grup N’de 11 hastada POBK gözlendi. POBK şiddeti açısından bakıldığında, orta derecede POBK Grup S’de Grup N’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Grup S’de bir hastada orta derecede POBK gözlenirken, Grup N’de yedi hastada orta derecede POBK gözlendi (Tablo 4.7). Postoperatif 24 saatlik takipte iki grup arasında POBK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Şiddetli bulantısı gözlenen iki hastaya metoklopramid uygulandı.

Tablo 4.7 :Grupların Post Operatif Bulantı-Kusma İnsidansı ve Şiddeti

	Grup N	Grup S	p değeri
Bulantı Görülen Hasta Sayısı	11 (%32,3)	2 (%6,7)	0,022*
Şiddeti			
Hafif	2 (%6,5)	1 (%3,3)	0,513
Orta	7 (%22,6)	1 (%3,3)	0,029*
Şiddetli	2 (%6,5)	0 (%0)	0,254

*Gruplar arası karşılaştırma p < 0,05



#Gruplar arası karşılaştırma p < 0,05

Şekil 4.5. POBK İnsidansı ve Şiddeti

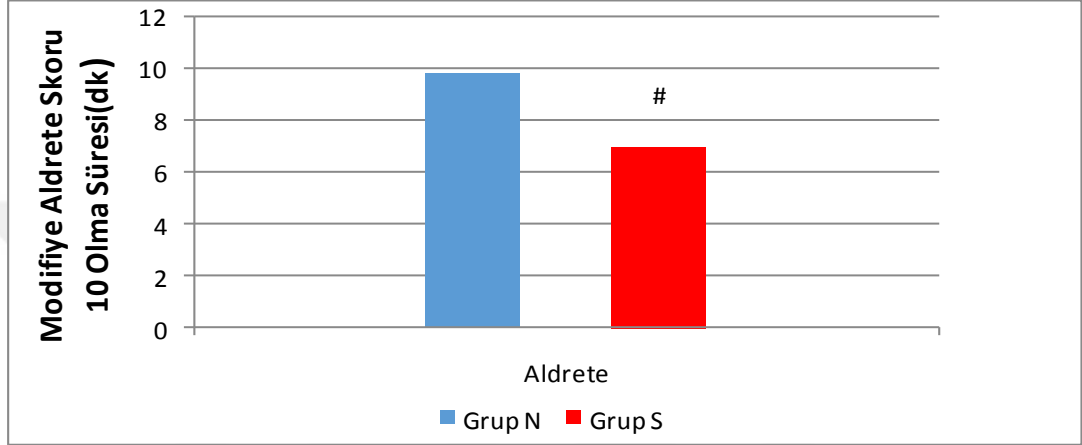
Modifiye Aldrete Skorlaması (MAS)

MAS 10 olma süresi Grup S’de Grup N’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,05) (Tablo 4.8) (Şekil 4.6).

Tablo 4.8 :Grupların Modifiye Aldrete Skorlamaları

	Grup N (Ort $\pm$ SS)	Grup S (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Zaman(dk)	9,87 $\pm$ 3,81	7,03 $\pm$ 2,17	0,001*

*Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$



Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$

Şekil 4.6. MAS 10 Olma Süresi

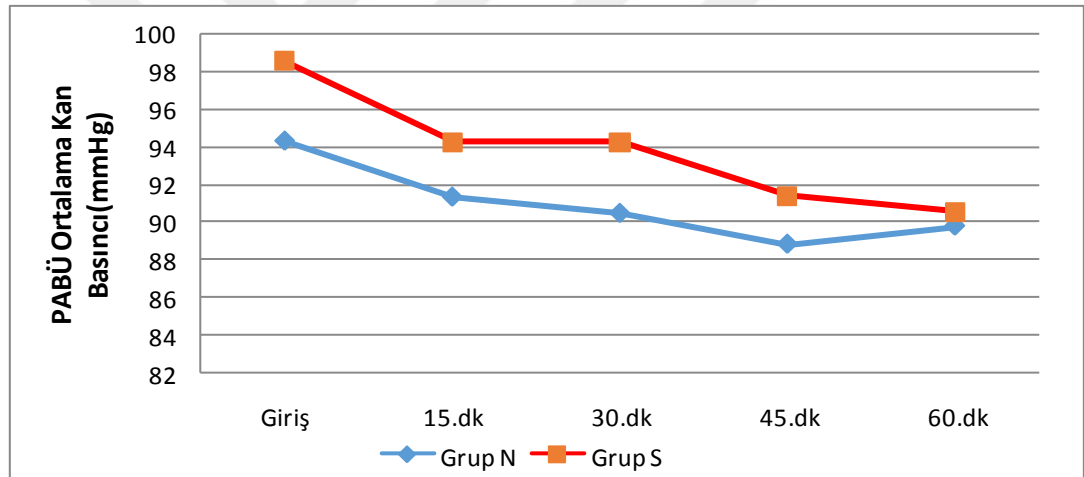
Postanesteziyik Bakım Ünitesinde Hemodinamik Veriler

Ortalama Arter Basıncı

PABÜ’de OAB değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.7).

Tablo 4.9: Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerleri

	Grup N (Ort $\pm$ SS)	Grup S (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Giriş	94,32 $\pm$ 12,68	98,57 $\pm$ 7,11	0,114
15. dk	91,32 $\pm$ 11,19	94,27 $\pm$ 8,74	0,214
30. dk	90,45 $\pm$ 10,81	94,27 $\pm$ 8,74	0,136
45. dk	88,80 $\pm$ 9,31	91,40 $\pm$ 9,23	0,282
60.dk	89,77 $\pm$ 8,78	90,60 $\pm$ 11,25	0,750



Şekil 4.7. PABÜ OAB Değerleri

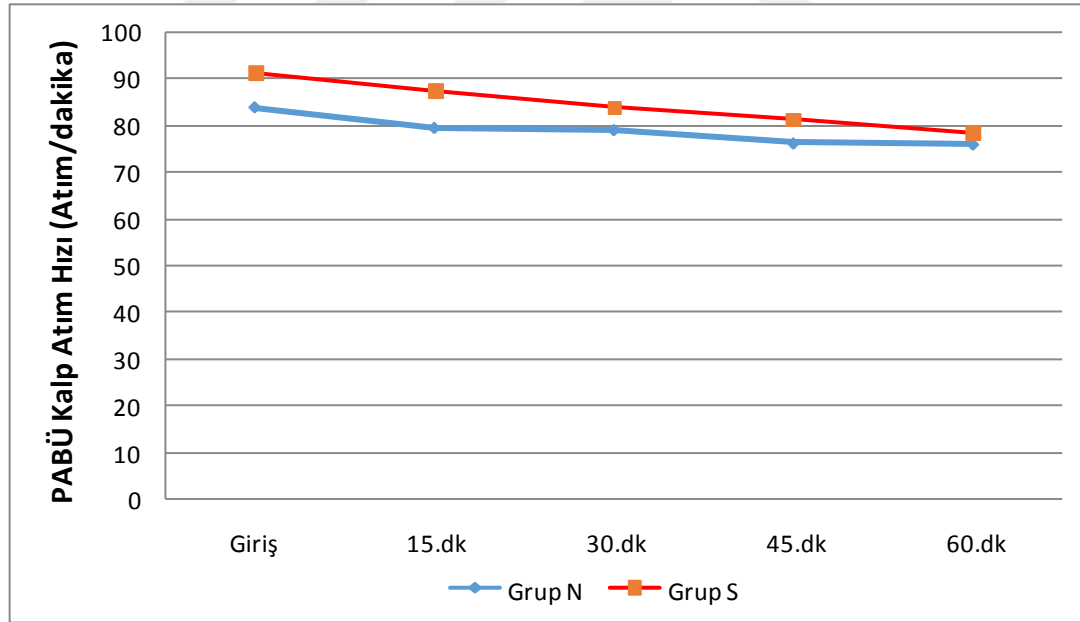
Kalp Atım Hızı

PABÜ’de KAH değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında; giriş, 15. ve 45. dk Grup N’de istatistiksel olarak düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.10) (Şekil 4.8).

Tablo 4.10: Grupların Kalp Atım Hızı Değerleri

	Grup N (Ort $\pm$ SS)	Grup S (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Giriş	84,03 $\pm$ 12,04	91,23 $\pm$ 13,49	0,032*
15. dk	79,58 $\pm$ 10,38	87,53 $\pm$ 10,22	0,004*
30. dk	79,10 $\pm$ 10,85	83,87 $\pm$ 9,99	0,080
45. dk	76,23 $\pm$ 10,53	81,30 $\pm$ 8,14	0,042*
60. dk	76,00 $\pm$ 10,19	78,53 $\pm$ 8,31	0,296

*Gruplar arası karşılaştırma p < 0.05



Gruplar arası karşılaştırma p < 0,05

Şekil 4.8. PABÜ KAH Değerleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışma; sugammadeks kullanımının neostigmin kullanımına göre daha az POBK'ya yol açtığını, nöromusküler derlenmeyi daha hızlı sağladığını ve erken dönemde beynin elektriksel aktivitesini arttırarak santral sinir sistemi üzerine uyarıcı etkisinin olduğunu göstermiştir.

Postoperatif bulantı-kusma aspirasyon pnömonisi gibi hayatı tehdit eden komplikasyona neden olabilen, hasta konforunu bozmanın yanında hastanede yatış süresini uzatan ciddi bir durumdur. Bu nedenle POBK engellenmeye çalışılmalıdır (7-10). Daha önce septoplasti hastaları ile yapılan çalışmalarda POBK insidansının %34-65 arasında olduğu bildirilmiştir (12-14). Bizim çalışmamızda POBK insidansını %20 (n=60) olarak bulduk. Bu sonucun literatüre göre biraz daha düşük bulunmasını hastalarımızın bir kısmında sugammadeks kullanımına bağlı olduğunu düşündük. Literatürde POBK ile ilgili yapılmış çalışmaları incelediğimizde Yağan ve ark. (22) genel anestezi alması planlanan hastalara neostigmin ile sugammadeks uygulamış ve postoperatif 1. saatte sugammadeks kullanılan grupta daha az POBK gözlemlemişlerdir. Koyuncu ve ark. (114) ekstremitte cerrahisi geçiren hastalara sugammadeks ile neostigmin uygulamış ve sugammadeks grubunda daha az POBK gözlemlemişlerdir. Ledowski ve ark. (115) 1440 hastada yaptıkları çalışmada neostigmin ve sugammadeksi kullanmış ve sugammadeks kullanımının daha az POBK 'ya yol açtığını bildirmişlerdir. Kolinesteraz inhibitörü olan pridostigmin ile sugammadeksin karşılaştırıldığı bir çalışmada sugammadeksin pridostigmin-glikopirolat kombinasyonuna karşı POBK açısından daha yararlı olduğu belirtilmiştir (116). Bizim çalışmamızda ise literatürdeki çalışmalara benzer olarak sugammadeks kullanımının daha az POBK'ya yol açtığını gözlemledik ve bunu neostigminde mevcut olan muskarinik etkilerden yoksun olmasına bağladık.

Genel anesteziye bağlı komplikasyonların daha çok anestezi indüksiyonu veya anesteziden derlenme esnasında gerçekleştiği göz önünde bulundurulduğunda anesteziden derlenmeyi hızlandıracak ve hasta sağlığı için daha güvenli hale getirecek yöntemler veya ilaçların kullanılmasının gerekliliği artmaktadır (104). Woo ve ark. (117) yaptıkları çalışmada sugammadeksin neostigmine göre daha hızlı nöromusküler derlenme sağladığını göstermişlerdir. Geldner ve Niskanen'in (118) yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Kurçaloğlu ve ark. (119)

intrakranial kitle operasyonlarında sugammadexin çok daha hızlı nöromusküler derlenme sağladığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürdekilere benzer şekilde sugammadexin neostigmine göre daha hızlı nöromusküler derlenme sağladığını gözlemledik.

Geniş çaplı çalışmalarla kesin kanıtlanmış olmasa da sugammadexle derlenme sağlanan hastaların kolinesterazla derlenen hastalara nazaran kooperasyonlarının daha hızlı geri gelmesi, derlenmelerinin daha hızlı oluşu gibi klinik gözlemler sugammadexin santral sinir sistemi üzerine de uyarıcı etkisi olup olmadığı konusunda merak uyandırmıştır (119). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında Dahaba ve ark. (120) yaptıkları çalışmada sugammadex veya neostigminin BIS değerleri üzerine etkileri arasında fark tespit etmemişlerdir. Aho ve Kamata (121) yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmada bazı hastalarda sugammadex ve neostigminin ölçülen BIS değerlerinde belirgin bir yükselişe sebep olduğu fakat bu durumun büyük ihtimalle EMG aktivitesindeki yükselmeye bağlı olduğu vurgulamışlardır. Kurçaloğlu ve ark. (120) intrakranial operasyonlarda neostigmin ve sugammadexin BIS değerleri üzerine etkileri arasında fark tespit etmeyip sugammadexin beyin elektriksel aktivitesi üzerine arttırıcı etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada ise BIS'in 80'e ulaşma süresi ve TOF %90 iken mevcut BIS değerleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Ancak çalışmamızda revers uygulaması sonrasında ilk 3 dakika içinde sugammadex grubunda %15 artış olurken neostigmin grubunda %7 artış olmuştur. BIS değerlerindeki bu artıştan dolayı sugammadexin santral sinir sistemi üzerine uyarıcı etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Genel anestezi sonrası derlenme esnasında apne gibi hayatı tehdit eden birçok komplikasyon gözlenebilir (104). Bu nedenle postoperatif dönemde iyi bir derlenme sağlanmalı ve hasta klinik servise bu şekilde gönderilmelidir (104). Postoperatif derlenmeyi değerlendirmek için günümüzde yaygın olarak derlenme skorlamaları kullanılmaktadır (35,48,103). Literatürde derlenme üzerine bulunan çalışmaları incelediğimizde Kurçaloğlu ve ark. (119) intrakranial operasyonlarda kas gevşemesinin geri döndürülmesinde neostigmin ve sugammadex kullanarak postoperatif derlenme üzerine etkilerini araştırmak için MAS'ı kullanmışlardır. Çalışma sonucunda MAS'da ilk 10 dk'da sugammadex lehine sonuçlar alınırken, 10.

dk'dan sonraki takiplerde gruplar arasında fark olmadığını gözlemlemişlerdir. Sugammadexin ilk 10 dk'da gözlenen olumlu etkilerini daha hızlı nöromüsküler derlenme sağlamasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda MAS 10 olma süresi sugammadex grubunda daha kısaydı. Bunun sebebini literatürdeki benzer çalışmaların da gösterdiği gibi daha hızlı nöromüsküler derlenme sağlamasına bağlamaktayız.



6. SONUÇ

Septoplasti ameliyatlarında nöromüsküler bloğun geri döndürülmesi için kullanılan sugammadexin neostigmin kullanımına göre daha az POBK'ya yol açtığını, nöromüsküler derlenmeyi daha hızlı sağladığını, erken dönemde beynin elektriksel aktivitesini daha fazla arttırdığından dolayı santral sinir sistemi üzerine uyarıcı etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Ridenour BD, Ed Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. The nasal septum. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 1998; 7(5) 921-48
2. Kubilay U. Septoplasti Operasyonu Uygulanmış Hastalarda Postoperatif Dönemde Göz Kültürü Değişiklikleri. SB Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul. 2005;S:9-15
3. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*. 2000; 59(2); 213-43.
4. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology*, 1992; 77(1); 162-84
5. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 1992; 69 (7): 24-32
6. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview; assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1994; 78(1): 7-16
7. Çekmen N, Akçabay M, Mahlı A, Arslan M. Postoperatif Bulantı Kusmada Deksametazon ve Metoklopramid'in Etkilerinin Karşılaştırılması. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2003; 25(3): 137-43.
8. Tolasov KR, Ostreykov IF, Babaev BD, Shishkov MV. Causes and Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting After Adenotonsillectomy in Children in The Genel Anesthesia. *Anesteziol Reanimatol*. 2016; 61(1):15-8.
9. Fetzer SJ, Hand MC, Bouchard PA, Smith H, Jenkins MB. Evaluation of the Rhodes Index and Nausea and Vomiting for Ambulatory Surgery Patient. *J Adv. Nurs*. 2004; 47(1):74-80.
10. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M, Chung F, Angus S, Apfel CC, Bergese SD, Candiotti KA, Chan MT, Davis PJ, Hooper VD, Lagoo-Deenadayalan S, Myles P, Nezat G, Philip BK, Tramèr MR. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118(1):85-113
11. Barash Paul G. Barash Klinik Anestezi MD. Management of Anaesthesia. 5th Ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia USA. 2006; P:1238-40
12. Van den Berg AA. The prophylactic antiemetic efficacy of prochlorperazine and ondansetron in nasal septal surgery: A randomized double-blind comparison. *Anaesth Intensive Care*. 1996;24(5):538 – 45.
13. Elhakim M. A comparison of intravenous ketoprofen with pethidine for postoperative pain relief following nasal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1991;35(4):279 – 82.
14. Korkut AY, Erkalp K, Erden V, Teker AM, Demirel A, Gedikli O, Saidoglu L. Effect of pharyngeal packing during nasal surgery on postoperative nausea and vomiting. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 ;143(6):831-6.
15. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Sammama CM. Postoperative residual neuromuscular block: A survey of management. *Br J Anaesth*. 2005; 95(5):622-6.

16. Pavoni V, Giancesello L, Martinelli C, Horton A, Nella A, Gori G, Simonelli M, D Scisciolo G. Recovery of laryngeal nerve function with sugammadex after rocuronium-induced profound neuromuscular block. *J Clin Anesth.* 2016;33(9):14-9.
17. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk R, Mirakhur R. K, Raft J. Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade with Sugammadex in Pediatric and Adult Surgical Patients, *Anesthesiology*, 2009; 110(1):284-94.
18. Gijzenberg F, Ramael S, Houwing N, Van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology.* 2005; 103(4):695-703.
19. Won YJ, Lim BG, Lee DK, Kim H, Kong MH, Lee IO. Sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine Baltimore.* 2016; 95(34): 4678-80.
20. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice, *Anaesthesia.* 2009; 64(1):45-54.
21. Meretoja OA. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Pediatric Anesthesia.* 2010; 20(7):591-604.
22. Yağın Ö, Taş N, Mutlu T, Hancı V. Comparison of the effects of sugammadex and neostigmine on postoperative nausea and vomiting. *Rev Bras Anesthesiol*, 2012 62(2):281-4.
23. Tosun Z, Esmaoğlu A, Boyacı A. Genel anestezi uygulanan elektif sezaryen operasyonlarında Bispektral İndeks. *Spektral Edge Frekansı ve Pupil çapı ilişkisi. Anestezi Dergisi.* 2003; 11 (1):18-22.
24. Balcı C, Akbulut G, İbiş AH, Derlenme sürelerinde Bispektral indeks değerlerine karşılık gelen entropi değerlerinin belirlenmesi, *Anestezi Dergisi.* 2006;14(4):264-8.
25. Aksun M, Aydın Ö, Aran G. Sevofluran ve desfluranın titrasyonunda bispektral indeks (BİS) kullanımının postoperatif derlenme üzerine etkileri. *Anestezi Dergisi.* 2007; 15 (1):14-9.
26. Shopiro BA. Bispectral index: Better information for sedation in the intensive care unit? *Crit Care Med.* 1999;27(8):1663-4
27. Brain D. The nasal septum. In: Kerr AG, ed. *Scott-Brown's Otolaryngology.* Oxford: Butterworth-Heinemann. 1997; 4(11): 1-27.
28. Katırcıoğlu OS. Estetik Septorinoplasti. 1. Baskı, Nobel, İstanbul, 1997; S: 32-7.
29. Günaydın RÖ, Aygenc E, Karakullukcu S, Fidan F, Celikkanat S., Nasal packing and transseptal suturing techniques: surgical and anaesthetic perspectives., *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268(8): 1151-6.
30. Flint P.W, Haughey B.H, Robbins KT, Thomas JR, Niparo J, Lesperance M. Cummings *Otolaryngology- Head and Neck Surgery.* 6.th Ed. Saunders, Philadelphia, 2014; P:256-68.
31. Guyton C. *Textbook of Medical Physiology*, 7.th Ed., Elsevier, Philadelphia, 1986; P: 178-180.
32. Kayhan Z. *Sinir Kas İletimi, Klinik Anestezi.* 3. Baskı, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., İstanbul. 2004; S:151-68.

33. Alver F, Demiralp S. Sinir kas kavsağı monitorizasyonu ve uyarılmış yanıtlar. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim. 2005; 3(3): 136–147.
34. Hall Z, Merlie JR. Synaptic structure and devolepment. The neuromuscular junction. 1993; 72(10):99- 121.
35. K Barash Paul G. Barash Klinik Anestezi MD: Neuromuscular physiology. 6th Ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2010;P:421-26.
36. Kayhan Z. Kas Gevşeticiler, Klinik Anestezi, 3.Baskı. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş, İstanbul 2004;S:168-81.
37. Demirel E, Ünal N. Kas gevşeticiler ve klinik kullanımları: Anesteziye Güncel Konular, 1.Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. 2002; S:125-58.
38. Viby-Mogensen J. Neuromuscular Monitoring. In: Miller R.D. 4th Ed. Churchill Livingstone Inc., London. 1994; P:1345-61.
39. Diefenbach C. Anestezi ve cerrahi girişim sırasında nöromüsküler monitörizasyon, 2. Baskı Turgut Yayıncılık, İstanbul 1999: 118-122.
40. Murphy GS, Szokol JW. Monitoring neuromuscular blockade. International Anesthesiology Clinics. 2004;42(2): 25-40.
41. Ruff RL. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. Ann N Y Acad Sci 2003; 998(1): 1–10.
42. Özcengiz D. Nueromuscular Blockers. Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology & Reanimation 2005;3(3): 116-8.
43. Morgan GE, Mikhail MS. Muscle Relaxants. Clinical Anesthesiology, 5th Ed. McGraw Hill. Stamford. 2015;P:199-222.
44. Jones RM. The priming principle: How does it work and should we be using it? Br J Anaesth. 1989; 63(1): 1-3.
45. Padmaja D, Mantha S. Monitöring of neuromuscular junction. Indian J Anaesth. 2002; 46(4): 179-288.
46. Chinmuh L, Katz RL. Muscle relexant clinical and basic science update and commentary. Peroperative Medicine And Pain. 2005; 24(3): 154-64.
47. Morgan GE, Mikhail MS. Nonvolatile Anesthetic Agents. Clinical Anestheisology. 3.th Ed. McGraw Hill, Stamford 2002; P:178-92.
48. Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA, Miller RD. Pharmacology Of Muscle Relaxants And Their Antagonists. In: Miller RD Anesthesia, 5th Ed. Churchill-Livingstone, Philadelphia.2000;P: 412-90.
49. Dragne A, Varin F, Plaud B, Donati F. Rocuronium pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship under stable propofol or isoflurane anesthesia. Can J Anaesth. 2002; 49(4): 353-60.
50. Özatamer O. Anesteziye Güncel Konular. 1.Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 2002; S:105-23.

51. Takagi S, Presynaptic inhibitory effects of rocuronium and SZ1677 on [3H] acetylcholine release from the mouse hemidiaphragm preparation. *Neurochemistry international*. 2002;40(7) 655-9.
52. Keçik Y., Temel Anestezi. 1.Baskı Güneş Tıp Kitapevleri Ankara.2012; S:475-488.
53. Sparr HJ, Vermeyen K.M, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 2007; 156(5): 935-43.
54. Galindo AHF, Davis TB. Succinylcholine and cardiac excitability. *Anesthesiology*. 1962; 23(1): 32-40.
55. Goat VA, Feldman SA. The dual action of suxamethonium on the isolated rabbit heart. *Anaesthesia*. 1972; 27(2): 149-53.
56. Water DJ, Mapleson WW. Suxamethonium Pains: Hypothesis And Observation. *Anesthesia*. 1971; 26(2): 127-41.
57. Kohlschütter B, Baur H, Roth F. Suxamethonium-induced hyperkalemia in patients with severe intra-abdominal infections. *Br J Anaesth*. 1976; 48(6): 557-62.
58. Stevenson PH, Birch AA. Succinylcholine-induced hyperkalemia in a patient with a closed head injury. *Anesthesiology*. 1979; 51(1): 89-90.
59. Indu B, Batra YK, Puri GD, Singh H. Nifedipine attenuates the intraocular pressure response to intubation following succinylcholine. *Can J Anaesth*. 1989; 36(3): 269-72.
60. Miller RD, Way WL. Inhibition of succinylcholine-induced increased intragastric pressure by nondepolarizing muscle relaxants and lidocaine. *Anesthesiology*. 1971; 34(2): 185-88.
61. Stirt JA, Grosslight KR, Bedford RF, Vollmer D. "Defasciculation" with metocurine prevents succinylcholine-induced increases in intracranial pressure. *Anesthesiology*. 1987; 67(1):50-3.
62. Minton MD, Grosslight K, Stirt JA, Bedford RF. Increases in intracranial pressure from succinylcholine: prevention by prior nondepolarizing blockade. *Anesthesiology*. 1986; 65(2): 165-9.
63. Meistelman C, Donati F. Do we really need sugammadex as an antagonist of muscle relaxants in anesthesia ? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(4):462-7.
64. Hopkins, P. M. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *British journal of Anaesthesia*. 2000; 85(1): 118-28.
65. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, Wierda R.K, Brady M, Fitzpatrick K. 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): 222-6.
66. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS. Histamine release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesthesia*. 1995; 75(5): 588-92.

67. Sharpe M.D. The use of muscle relaxants in the intensive care unit. *Can J Anaesth.* 1992; 39(9): 949-62.
68. Unterbuchner C. Monitoring recovery from neuromuscular block using acceleromyography at the trapezius muscle: Problems that must be considered. *Can J. Anaesth.* 2016; 63(12): 1378-9
69. Caldwell MD, James E. *Muscle Relaxants: American Society Of Anesthesiology.* 2003; 67(9): 212-17.
70. Lien CA, Schmith VD, Embree PB, Belmont MR, Wargin WA, Savarese JJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the stereoisomers of mivacurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology.* 1994; 80(6):1296-302.
71. Morgan E, Mikhail MS, Murray MJ. *Pediatric Anestezi.Klinik Anesteziyoloji, 5. Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri. Ankara 2014; S:877-905.*
72. Magorian T, Wood P, Paul MB, Cadwell J, Fisher D, Segredo V, Sharma M, Gruenke L, Miller R. The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesthesia And Analgesia.* 1995; 80(4):23-47.
73. Bencim AF, Scaf AHJ, Shohn YJ. Hepatobiliary disposition of vecuronium bromide in man. *Br J Anaesthesia.* 1986; 59(8): 988-95.
74. Saitoh Y, Hattori H, Sanbe N, Nakajima H, Akatu M, Murakawa M,. Delayed recovery of vecuronium neuromuscular block in diabetic patients during sevoflurane anesthesia. *Can J Anaesth.* 2005; 52(5): 467-73.
75. Saitoh Y. Recovery from vecuronium is delayed in patients with hypercholesterolemia. *Can J Anaesth.* 2006; 53(6): 556-61.
76. Scramm WM, Strasser K, Bartunek A, Gilly H, Spiss C.K. Effects of rocuronium and vecuronium on intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate in neurosurgical patients. *Br J Anaesthesia.* 1996; 77(5): 607-11.
77. Taivainen T, Meretoja OA, Erkola O, Rautoma O, Juvakovski M. Rocuronium in infants, children and adults during balanced anaesthesia. *Paediatr Anaesth.* 1996; 6(4): 271-5.
78. McCoy E, Maddineni V, Cooper R, Elliot P, Mirakhur M, Carson I. Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anesthesia: Comparison with vecuronium. *Can J. Anesth.* 1993; 40(8): 703-8.
79. Meistelman D, Plaud B. Donati F. Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anesth.* 1992; 39(7): 665-9.
80. Ledowski T. Sugammadex: What do we know and what do we still need to know? A review of the recent (2013 to 2014) literature. *Anaesth Intensive Care.* 2015; 43(1): 14-22.
81. Robertson EN, Driensen JJ, Booj LHDJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure, *Eur J Anaesth.* 2005; 22(1): 4-10.

82. Reid JE, Breslin SD, Mirakhur KR, Hayes A.H. Neostigmine antagonism of rocuronium block during anesthesia with sevoflurane, isoflurane or propofol. *Can J Anaesth.* 2001; 48(4): 351-5.
83. Mogensen JV. Neuromuscular Monitoring. Miller RD 5th Ed. Anaesthesia, Churchill Livingstone Philadelphia, 2000; 1351-66.
84. Alkaya F, Demiralp S. Sinir kas kavşağı monitörizasyonu ve uyarılmış yanıtlar. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim.* 2005; 3(4): 136-47.
85. Thomas M, Hemmerling MD, Donati F. Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercili muscle. *Can J Anesth.* 2003; 50(8): 779-94.
86. Viby Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard L, Chraammer B. Tactile and visual evaluation of the response to train of four stimulation. *Anesthesiology.* 1985; 63(4): 440-2.
87. Robert K, Ronald D, Nöromüsküler Bloke Edici İlaçlar. *Temel Anestezi*, 5th Ed. Güneş Tıp Kitapevleri Ankara 2011; S:135-56.
88. Eriksson LI. The effects of residual neuromuscular blockade and volatile anesthetics on the control of ventilation. *Anesth Analg.* 1999; 89(1): 243-51.
89. Ali HH, Utting JE, Gray C, Chir B. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular blocks in humans. *Br J Anaesth.* 1970; 42(11): 967-77.
90. Viby-Mogensen, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Koscielniak-Nielsen Z, Skovgaard L.T, Osteogard T. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996; 40(1): 59-74.
91. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (dbs): A new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 1989; 62(3): 274-8.
92. Karşlı B, Bigat Z. Sinir-Kas Blok Çeşitleri. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim.* 2005; 3(3): 131-5.
93. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 2. Baskı, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. Ankara 1997; S:135-60.
94. Stoelting RK. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 4th Ed. Lipincott, William And Wilkins. 2005; P:860-98
95. Taylor P. Anticholinesterase Agents, In Goodman And Gilman's *Pharmacological Basis Of Therapeutics*, 12th Ed. Mcgraw-Hill, Stamford. 2011;P: 201-17.
96. Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM, Posner KL, Domino KB, Haberkern CM, Morray JP. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. *Anesthesia & Analgesia.* 2007; 105(2): 344-50.
97. Heier T, Clough D, Wright PM, Sarma M.L, Sesler D, Cadwell J.E. The influence of mild hypothermia on the pharmacokinetics and time course of action of neostigmine in anesthetized volunteers. *Anesthesiology.* 2002; 97(1): 90-5.

98. Hovorka J, Korttila K, Nelskylä K, Soikkeli A, Sarvela J, Paatero H, Halonen P, Yli-Hankala A. Reversal of neuromuscular blockade with neostigmine has no effect on the incidence or severity of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia and Analgesia*. 1997; 85(6): 1359-61.
99. De Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerkamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose finding and safety study. *Anesthesiology*. 2007; 107(2): 239-44.
100. Bom A, Bradley M, Cameron K, Klark J, Egmond J, Feilden H, Maclean E, Muir A, Palin R, Rees D, Zhang M. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angewandte Chemie*. 2002; 114(2): 275-80.
101. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stansballe J, Ostergaard D, Prins M, Viby-Morgensen J. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. 2006; 104(4): 667-74.
102. Sacan O, White PF, Klein K, Tufanoğulları B. Sugammadex reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine- glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesthesia and Analgesia*. 2007; 104(3): 569-74.
103. Thomas G, Morgan M. Monitoring neuromuscular blockade and depth of anaesthesia. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2011;12(6): 271-4.
104. Leslie K, Skrzpek H, Paech M, Kurowski I, Whybrow T. Dreaming during anesthesia and anesthetic depth in elective surgery patients: A prospective cohort study. *Anesthesiology*. 2007; 106(1): 33-42.
105. Glass P, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997; 86(4): 836-47.
106. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesth Clin N Am*. 1998; 2(3):89-107.
107. Johansen JW. Update on Bispectral Index monitoring. *Clinical Anaesthesiology*. 2006; 20(1):81-99
108. Wiesmann T, Kranke P, Eberhart L. Postoperative nausea and vomiting- anarrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(7):1069-77.
109. Özatamer O: Anesteziye Güncel Konular II. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2010; S: 428-31
110. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke M, Meyer T, Chung F. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118(1):85-113.

111. Baurain MJ, D'Hollander AA, Melot C, Dernovoi B, Barvais L. Effect of residual concentrations of isoflurane on the reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 1991; 74(3): 474-8.
112. Fucks-Buder T, Schreiber J, Meistelman C. Update on neuromuscular monitoring. *Anaesthesia*. 2009; 60(1): 82-9.
113. Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Patient, surgical and anesthetic factors. *Anesthesiology*. 1994;81(2):410-8.
114. Koyuncu O, Turhanoglu S, Ozbakis C, Karcioğlu M, Ozkan M, Ozer C, Sessler D, Turan A . Comparison of sugammadex and conventional reversal on postoperative nausea and vomiting: a randomized, blinded trial. *J Clin Anesth*. 2015; 27(1): 51-6.
115. Ledowski T, Falke L, Johnston F, Gillies E, Greenaway M, De Mel A, Tiong W, Philips M. Retrospective investigation of postoperative outcome after reversal of residual neuromuscular blockade: Sugammadex, neostigmine or no reversal. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(8): 423-9.
116. Lee OH, Choi GJ, Kang H, Baek CW, Jung YH, Woo YC, Oh J, Park YH. Effects of sugammadex vs. pyridostigmine-glycopyrrolate on post-operative nausea and vomiting: Propensity score matching. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;4(2):256-65
117. Woo T, Kim K, Shim Y, Kim M, Yoon K, Lim S, Chon Y. Sugammadex versus neostigmine reversal of moderate rocuronium-induced neuromuscular blockade in Korean patients. *Korean Journal of Anesthesiologists*, 2013; 65(6): 501-7.
118. Geldner G, Niskanen M, Laurila P, Mizikov M, Hübner M, Beck G, Rietbergen H, Nicolayenko E, A randomised controlled trial comparing sugammadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery. *Anaesthesia*, 2012; 67(9): 991-8.
119. Kurçaloğlu M. İntrakranial Kitle Operasyonlarında Sugammadex ve Neostigminin Nöromusküler blok ve BIS Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, T.C Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Samsun. 2015.
120. Dahaba A, Bornemahn H, Hopfgartner E, Ohan M, Kocher K, Liebmann M, Wilfinger G, Metzler H. Effect of sugammadex or neostigmine neuromuscular block reversal on bispectral index monitoring of propofol/remifentanyl anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2012; 108(3): 602.
121. Aho A, Kamata K, Yli-Hankala A, Lyytikäinen L, Kulkas A, Jantti V. Elevated BIS and Entropy values after sugammadex or neostigmine: an electroencephalographic or electromyographic phenomenon? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2012; 56(4): 465-73