

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

**SUGAMMADEKSİN STEROİDAL HORMONLAR
ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gülay GÜNDÜZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayşe Belin ÖZER**

**ELAZIĞ
2014**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr.Ömer Lütü ERHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ayşe Belin ÖZER
Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr.Ömer Lütü ERHAN

Prof. Dr.Musatafa Kemal BAYAR

Doç. Dr. Ayşe Belin ÖZER

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalındaki ihtisas sürecim boyunca her konuda sabır ve içtenlikle desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ömer L. ERHAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda yardımcı olan deneyimlerinden faydalandığım, desteğini her zaman yanımda bulduğum, bilgi ve becerilerimin artmasında büyük katkıları olan, tez çalışmamın her aşamasında sınırsız destek ve yardımlarını gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Ayşe Belin ÖZER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm yetişmemde emeği geçen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL, Prof. Dr. Mustafa K. BAYAR, Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ ve Yrd. Doç. Dr. İsmail DEMİREL'e sonsuz teşekkür ederim.

Öncelikle mesleğe ilk adım attığım günden beri yanımda olan kader arkadaşım, bu mesleği sevmemde büyük desteği olan meslektaşım ve sevgili dostum Dr. Serap ÜNLÜ başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca çalışma ortamını zevkle paylaştığım, dostluklarını daima yanımda hissettiğim ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerine, ameliyathane hemşireleri ve personellerine, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım ve Algoloji kliniği hemşireleri ve personellerine teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık eğitimim süresince hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime, aileme ve beni yetiştirerek bugünlere gelmemde çok büyük katkıları olan sevgili anne ve babama teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan geleneksel dekürrizasyon işlemine güncel bir alternatif olarak sunulan sugammadexin adrenal korteks hormonları üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya etik kurul onamı ve hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra elektif alt ekstremitte cerrahisi planlanan ve operasyon süresi 1-3 saat olması beklenen Amerikan Anestezi Derneği (ASA) I-II risk grubunda, yaşları 18-45 arasında değişen toplam 50 erkek hasta dahil edildi. Operasyon öncesi hastalar iki gruba (neostigmin grubu; Grup N, sugammadex grubu; Grup S) ayrıldı. Standart monitörizasyona ek olarak train-of-four (TOF) ile nöromusküler blokaj monitörize edildi. Hastaların anestezi indüksiyonu (propofol, rokuronyum, remifentanil) ve idamesi (sevoflurane, O₂) standart olarak uygulandı. Operasyon bitiminde nöromusküler blokajın antagonizması, Grup N'de; operasyon sonunda T2'nin yeniden ortaya çıkması ile spontan nöromusküler blokta geri dönüş meydana geldiği zaman 0.05 mg/kg neostigmin ve 0,01 mg/kg atropin ile Grup S'de ise; 4 mg/kg sugammadex ile sağlandı. Hastalardan, serum aldosteron, kortizol, progesteron ve serbest testosteron düzeylerini tespit etmek için antagonizmadan önce, kas gevşetici antagonisti uygulandıktan 15 dk sonra ve postoperatif 4. saatte olmak üzere 3 kez kan örneği alındı.

Hastaların demografik özellikleri, toplam cerrahi süreleri, total rokuronyum gereksinimleri ve peroperatif hemodinamik özellikleri açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. Serum progesteron düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmazken neostigmin uygulananlarda 15. dakikadaki serum kortizol düzeyinin bazal değere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Serum aldosteron ve testosteron düzeylerinin antagonizma yapıldıktan 15 dakika sonra sugammadex uygulananlarda neostigmin uygulananlardan anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Bu çalışma ile sugammadex kullanımının steroid yapılı hormonlardan progesteron ve kortizol üzerinde olumsuz etkiye sahip olmadığı desteklenirken aldosteron ve testosteron düzeyinde geçici artışa neden olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Sugammadex, kortizol, progesteron, aldosteron, serbest testosteron

ABSTRACT

The Effects of Sugammadex on Steroidal Hormone Levels

In this study, the effect of sugammadex, a recently introduced alternative to traditional decurarization by cholinesterase inhibitors, on adrenal cortical hormones has been examined.

After local ethics committee approval and written informed patient consent were obtained, a total of 50 male patients between 18 and 45 years of age with an ASA (American Anesthesiology Association) class of I or II undergoing elective lower extremity surgery with an expected surgery time of 1 to 3 hours were included in this study. Prior to surgery, patients were categorized into two groups (neostigmin group, Group N; and sugammadex group, Group S). In addition to standard monitorization, train-of-four (TOF) was also used to monitorize the level of neuromuscular blockade. Standard induction (propofol, rocuronium, remifentanyl) and maintenance (sevoflurane, O₂) of anesthesia were performed. At the termination of surgery, neuromuscular blockade was antagonised using 0.05 mg/kg of neostigmine and 0.01 mg/kg of atropine in Group N and using 4 mg/kg sugammadex in Group S when spontaneous recovery of neuromuscular blockade occurred with the reappearance of T2. A total of three blood samples, just before and 15 minutes and 4 hours after antagonism, were obtained in each patient to determine serum aldosterone, cortisol, progesterone, and free testosterone levels.

No significant differences were found in demographic characteristics, total surgery time, total rocuronium need, and perioperative hemodynamic parameters between the groups. While there were no differences in serum progesterone levels, patients in neostigmin group had significantly higher cortisol levels at 15 minutes as compared to baseline. Also, patients in sugammadex group had significantly higher serum aldosterone and testosterone levels 15 minutes after antagonism as compared to those in the neostigmine group.

Our findings suggest that sugammadex is not associated with adverse effects on steroid hormones progesterone and cortisol, while it may lead to a temporary increase in aldosterone and testosterone.

Keywords: Sugammadex, cortisol, progesterone, aldosterone, free testosterone

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Nöromusküler Blokerler	3
1.1.1.1. Nöromusküler Kavşağın Yapısı ve Fizyolojisi	4
1.1.1.1.2. Sinaptik Aralığın Yapısı ve Fonksiyonları	7
1.1.1.1.3. Postsinaptik Membranın Yapısı ve Fonksiyonları	7
1.1.1.1.4. Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri	7
1.1.1.2. Depolarizan Nöromusküler Blokerler	8
1.1.1.3. Nondepolarizan Nöromusküler Blokerler	9
1.1.1.3.1. Etki mekanizmaları	9
1.1.1.3.2. Sınıflama	9
1.1.1.3.3. Metabolizma ve Eliminasyon	10
1.1.1.3.4. Klinik Yönetim ve Dozlar	10
1.1.1.3.5. Pankuronyum Bromür	11
1.1.1.3.6. Pipekuronyum Bromid	12
1.1.1.3.7. Vekuronyum Bromid	12
1.1.1.3.8. Atrakuryum Besilat	13
1.1.1.3.9. Doksakuryum Klorid	13
1.1.1.3.10. Mivakuryum Klorid	13
1.1.1.3.11. Sisatrakuryum Besilat	13
1.1.1.3.12. Rokuronyum Bromid	14
1.1.2. Nöromusküler Kavşak İletiminin Ölçüm Yöntemleri	15

1.1.3. Nöromusküler Bloğun Antagonize Edilmesi	17
1.1.3.1. Antagonizmanın Mekanizması	18
1.1.3.2. Asetilkolinesteraz İnhibitörleri	18
1.1.3.3. Sugammadex (ORG 25969)	19
1.1.4. Steroid Yapılı Hormonlar	24
2. GEREÇ ve YÖNTEM	29
2.1. İstatistiksel Değerlendirme	31
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA	41
5. KAYNAKLAR	50
6. ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Kimyasal yapılarına göre nondepolarizan nöromusküler blokerler	9
Tablo 2.	Etki sürelerine göre nondepolarizan nöromusküler blokerler	10
Tablo 3.	Nondepolarizan nöromusküler blokerlerin metabolizma ve eliminasyonu	11
Tablo 4.	Nondepolarizan nöromusküler blokerlerin intübasyon dozları ve derlenme zamanlar	12
Tablo 5.	Grupların demografik verileri	33
Tablo 6.	Grupların TOF 0.7-0.8-0.9 olma zamanları	33
Tablo 8.	Postoperatif rezidüel bloğun klinik semptomlarının gruplara göre dağılımı	39
Tablo 9.	Gruplar arası postoperatif istenmeyen bulguların karşılaştırılması	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Nöromusküler kavşak	4
Şekil 2.	Presinaptik motor sinir terminalinin işleyişi	6
Şekil 3.	Asetilkolin ve kurarın son plak reseptörleri üzerine etkileri	8
Şekil 4.	Rokuronyum Bromür'ün moleküler yapısı	14
Şekil 5.	Nondepolarizan ve depolarizan nöromusküler bloğun TOF ile değerlendirilmesi	17
Şekil 6.	Sugammadeksin moleküler yapısı	20
Şekil 7.	Rokuronyum-Sugammadeks Kompleksi	21
Şekil 8.	Aldosteron, Kortizol, Progesteron ve Testosteron Sentezi	25
Şekil 9.	Hipotalamohipofizer-Adrenal Aks	26
Şekil 10.	TOF Watch	30
Şekil 11.	Grupların perioperatif kalp atım hızları	34
Şekil 12.	Grupların perioperatif ortalama arter basıncı	35
Şekil 13.	Grupların perioperatif SpO ₂ değerleri	35
Şekil 14.	Grupların serum aldosteron düzeylerinin karşılaştırılması	36
Şekil 15.	Grupların serum kortizol düzeyleri	37
Şekil 16.	Grupların serum progesteron düzeyleri	37
Şekil 17.	Grupların serum serbest testosteron düzeylerinin karşılaştırılması	38

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ASA	: Amerikan Anestezi Derneği
CRH	: Kortikotropin releasing hormon
DAB	: Diastolik arter basıncı
DBS	: Double burst stimülasyon
ED	: Etkin doz
EKG	: Elektrokardiografi
EtCO₂	: End tidal karbondioksit
FSH	: Folikül stimülan hormon
GH	: Growth hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
Hz	: Hertz
KAH	: Kalp atım hızı
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LH	: Lüteinizan hormon
MSH	: Melanin stimülan hormon
NDMB	: Nondepolarizan nöromusküler bloker
NİKB	: Noninvazif kan basıncı
OAB	: Ortalama arter basıncı
PORB	: Postoperatif reziduel blok
PTC	: Posttetanik sayım
RIA	: Radioimmunoassay
SAB	: Sistolik arter basıncı
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globülin
Sn	: Saniye
SpO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSS	: Santral sinir sistemi
Te-BG	: Testosterone-bağlayıcı globülin
TOF	: Train of four
TSH	: Tiroid stimülan hormon

1. GİRİŞ

Genel anestezi; vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı, refleks aktivitede azalma ve analjezi ile karakterizedir. Bu üç komponent birlikte genel anestezinin triadını oluşturmaktadır (1). Nöromusküler blokaj ise bu triadın dışında olup endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak ve cerrahi sırasında kas tonusunu azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (2). Nöromusküler blokerlerin oluşturduğu blok kendiliğinden sonlanabileceği gibi farmakolojik ajanlar yardımıyla da sonlandırılabilir. Nöromusküler blokerlerin etkileri spontan veya farmakolojik tedaviye rağmen yeterli düzeyde geri dönmezse rezidüel paralizi ve onun getirdiği istenmeyen etkilerden söz edilmektedir (3).

Postoperatif rezidüel blok (PORB) nondepolarizan nöromusküler blokerlerin etkilerinin tam olarak ortadan kalkmadığı durumlarda meydana gelmektedir (4). Bu olgulardaki klinik tablo iskelet kaslarında ve karotid cisimciğindeki nikotinik reseptörlerin kısmi bloğu nedeni ile ortaya çıkmaktadır (5, 6). Hastada herhangi bir semptom olmadığı durumlarda dahi reseptörlerin % 60-70'inin kürarize olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Geçmişte 0.7 oranında bir train of four (TOF) oranı nöromusküler kavşaktaki bloğun yeterli geri döndüğünün kanıtı olarak kabul edilmekteyken, günümüzde TOF ile 0.9'un altında bir değer elde edildiğinde postoperatif rezidüel blokdan söz edilmektedir. Normal vital kas fonksiyonlarının sağlandığının en önemli kanıtlarından biri de adduktor pollicis kasının TOF oranının ≥ 0.9 olmasıdır (7). TOF değeri 0.7'nin üzerinde olduğu durumlarda solunum kas fonksiyonu geri kazanılmış olsa da üst havayolu açıklığı sağlanamayabilmekte ve aspirasyon gelişebilmektedir. Bu nedenle PORB, hastaların geç derlenmesinden hipoksiye, metabolik bozulmalardan nadiren ölüme kadar problemlere yol açabilmektedir. Bu yüzden yakın takip ve önleyici tedbirlerin alınması gerekmektedir. PORB için Amerikan Birleşik Devletleri'ndeki genel insidansın % 30-50 arasında olduğu düşünülecek olursa, uyanma odalarına gelen her 2-3 hastadan birinin ciddi risk altında olduğu net olarak belirtilebilir. PORB riskini arttıran nedenler arasında yetersiz nöromusküler monitörizasyon ve yetersiz dekürarizasyon sıralanabilir. Ayrıca, ekstübasyon sonrası volatil gazların artık etkileri ve/veya postoperatif analjezide kullanılan opioidlerin solunumu deprese edici etkileri nedeniyle ortaya çıkan hipoventilasyon ve buna bağlı respiratuar asidoz da önemli

sebepler arasındadır. Diğer nedenler arasında ise derin nöromusküler blok, hipotermi, elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipokalsemi, hipermağnezemi), ilaç etkileşimleri (aminoglikozit grubu antibiyotikler) ve bazı yandaş hastalıkların varlığı sayılabilmektedir (8).

Nondepolarizan nöromusküler bloğun geri çevrilmesinde kolinesteraz inhibitörü ajanlar kullanılmaktadır (9). Ancak, bradikardi, bronkospazm ve havayolu sekresyonlarının artması gibi kolinerjik yan etkilerin giderilmesi için atropin veya benzeri bir antikolinerjik kullanılmaktadır (10).

Son yıllarda rokuronyum başta olmak üzere steroid yapılı nöromusküler blokerlerin etkileri modifiye γ -siklodekstrin yapısındaki sugammadeks ile başarılı olarak ortadan kaldırılmıştır. Böylece kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan geleneksel deküarizasyona güncel bir alternatif sunulmaktadır. Sugammadeks steroid yapılı nöromusküler blokerleri enkapsüle ederek etkilerini ortadan kaldırabilmektedir. Bu benzersiz etki mekanizması sayesinde entübasyon dozunda verilmiş nöromusküler blokerin etkisini dahi kısa sürede ortadan kaldırabilme özelliğine sahip bu ilaç, özellikle entübe ve ventile edilemeyen hastalarda kas paralizisini ortadan kaldırarak spontan solunumun hızla başlamasını sağlamaktadır (11-14).

Sugammadeksin bahsedilen avantajlarının yanısıra hormon tedavisi alan hastalarda sugammadeks öncesi veya sonrası doz arttırılmasına neden olan serum düzey azalmalarının olduğu yönünde sınırlı bir uyarı mevcuttur. Prospektüs bilgisi olarakta, cerrahi günü alınan toremifen (selektif östrojen reseptör modülatörü) ve bazı antibiyotikler (flukloksasilin, fusidik asit) ile etkileşim, sugammadeks etkisinin azalmasına yol açabileceği ve yine aynı gün alınan oral kontraseptif ilaçlar ile yakalama (capture) reaksiyonu gelişebileceği ve etkileşim olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca flukloksasilin ve progesteron alanlarda sugammadeks öncesi dozun atlanması önerilmektedir (15).

Bu çalışmada, sugammadeksin steroid yapılı başka maddeleri de enkapsüle edebileceği düşünülerek nöromusküler bloker olarak rokuronyum ve etkilerini geri çevirmek için sugammadeks kullanılan hastalarda; sugammadeksin steroid yapılı hormon düzeyleri üzerine olan etkilerini araştırmak amaçlandı.

1.1. Genel Bilgiler

Genel anestezi; vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı, refleks aktivitede azalma ve analjezi ile karakterizedir. Bu üç komponent birlikte genel anestezinin triadını oluşturmaktadır (1). Bu triadda yer almayan nöromusküler blokerler pratik uygulamada önemli yer tutmaktadır. Bu ajanların bilinçsizlik, amnezi veya analjezi oluşturmamaları nedeniyle tek başlarına kullanılmaları uygun olmamaktadır (16). Nöromusküler blokerler; endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak, cerrahi sırasında kas tonusunu azaltmak, yoğun bakımda özel durumlarda kontrollü ventilasyona destek olmak amacıyla kullanılmaktadır (2).

1.1.1. Nöromusküler Blokerler

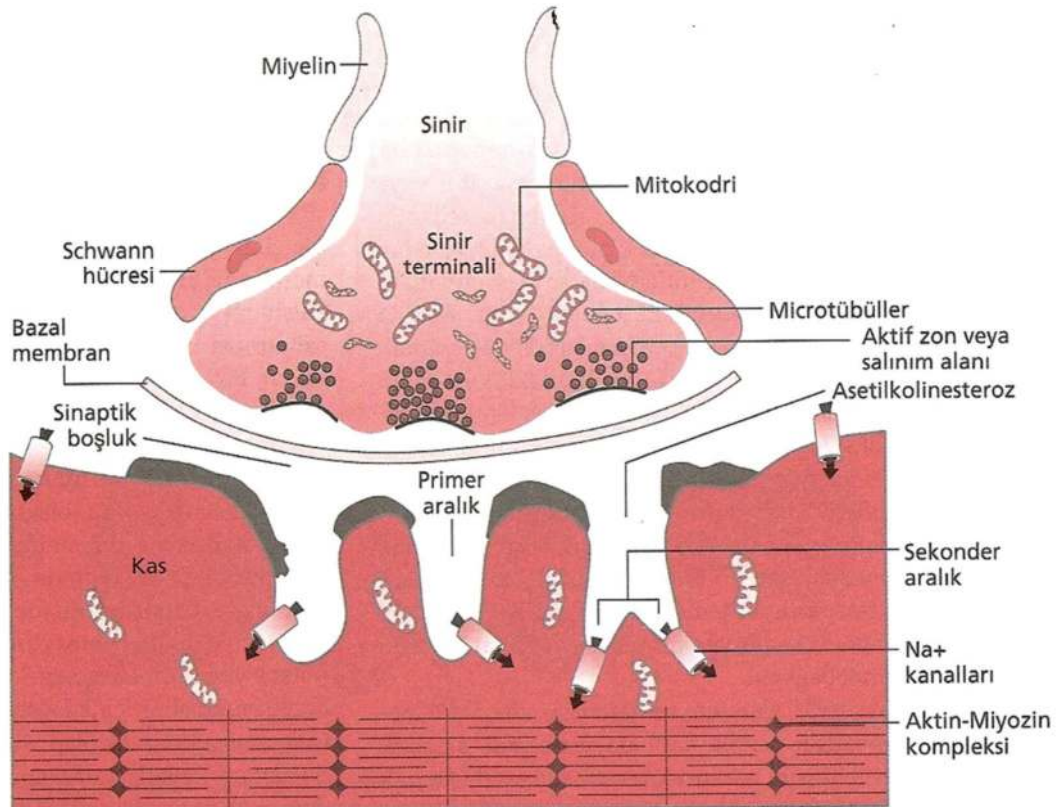
Modern anestezi 1846'da Morton'un eteri kullanması ile başlamasına rağmen nöromusküler blokerlerin klinik kullanıma girmesi yaklaşık 100 yıl sonra 1942'de Griffith ve Johnson tarafından gerçekleştirilmiştir (16).

Modern nöromusküler blokerlerin atası olan kürar Güney Amerika yerlileri tarafından yüzyıllarca avcılıkta kullanılmıştır. 16. yüzyılda İspanyol kaşifler tarafından eski dünyaya getirilmiştir (17). Claud Bernard 1846'da kurbağalarda kürar enjekte edilen bacakta kasılmaların engellendiğini belirtmiştir. İlerleyen dönemde Sir Henry Dale ve ark. (18) nöromusküler iletinin kimyasal temellerini ve asetilkolinin rolünü bulmuşlardır. Bu gelişmelerden sonra Harold King d-tubokurarini kürar örneğinden izole etmiştir. Wintersteiner ve Dutcher 1942 yılında "Chondrodendron tomentosum" bitkisinden d-tubokurarini alkaloidini biyolojik olarak izole etmiştir, 1948'de gallamin ve 1949'da dekametonyum kullanıma girmiştir. Thesleff 1951'de, Foldes 1952'de, McNall ve Borrego-Hinojosa anestezi pratiğini etkili bir şekilde değiştirmişlerdir; hızlı ve kısa etkili bir nöromusküler bloker olan suksinilkolini pratiğe eklemişlerdir, 1967'de pankuronyum, 1980'de vekuronyum, 1981'de atrakuryum ve 1990'larda ise mivakuryum geliştirilmiştir. Yine bu dönemde hızlı etki başlangıçlı rokuronyum sentezlenmiştir. Nöromusküler blokaj yanı sıra antagonizmada da yeni gelişmeler gerçekleşmiştir ve 2008 yılında ilk selektif nöromusküler bloker bağlayan ajan sugammadex kullanıma girmiştir (16).

Nöromusküler blokerler asetilkolin reseptörlerinde oluşturdıkları etkiye göre depolarizan ve nondepolarizan nöromusküler blokerler olarak iki grupta ele alınmaktadır. Bu ilaç grubunun etkin şekilde kullanılabilmesi için, kompleks bir yapıya sahip olan nöromusküler kavşak ve nöromusküler iletimin anlaşılması çok büyük önem taşımaktadır.

1.1.1.1. Nöromusküler Kavşağın Yapısı ve Fizyolojisi

Nöromusküler kavşak, üzerinde en çok araştırma yapılan ve elektriksel aktivitenin iletiminin anlaşılmasında örnek olan bir sinaptır. Bu sinaps sinir ve kas tarafından kimyasal mesajları almak ve iletmek üzere farklılaşmıştır. Motor nöronun sinir terminal bölgesindeki elektriksel aktivite sinaptik aralık yolu ile kas membranına ulaşır ve sonuçta kas kontraksiyonu gerçekleşir. Nöromusküler kavşak temel olarak 3 ana yapıdan oluşmaktadır: 1) Presinaptik motor sinir terminali, 2) Sinaptik bazal laminayı içeren sinaptik aralık ve 3) Postsinaptik kas membranı (19) (Şekil 1).



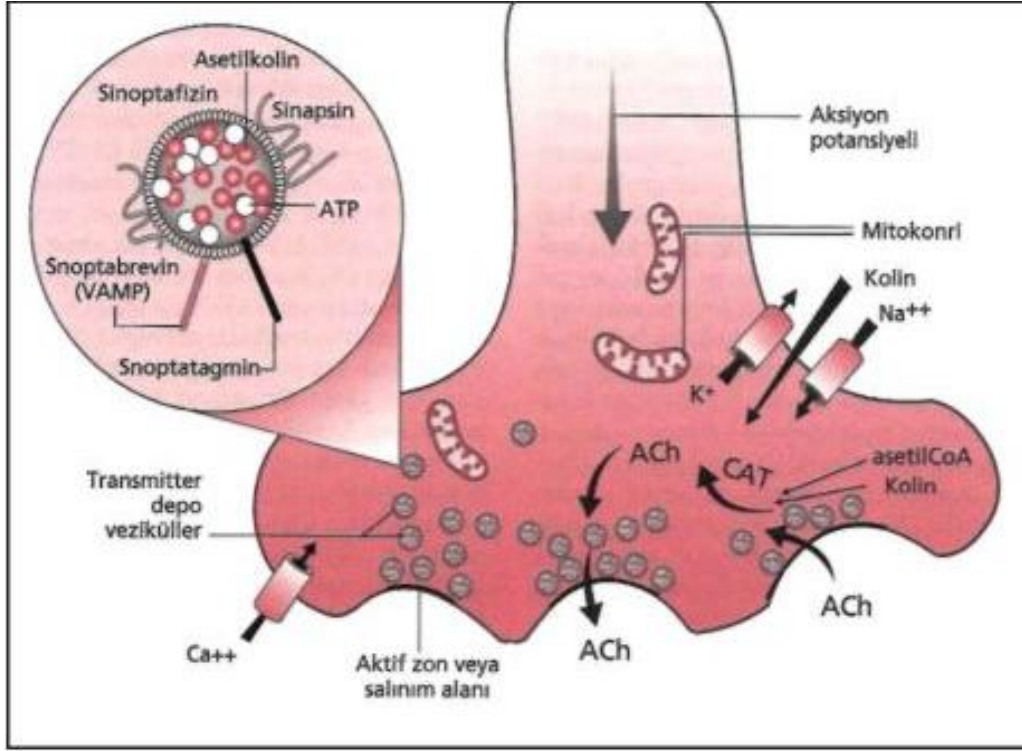
Şekil 1. Nöromusküler kavşak (20)

1.1.1.1.1. Presinaptik Motor Sinir Terminalinin Yapısı ve Fonksiyonları

Nöromusküler kavşak, uygun kas kontraksiyonları üretmek için sinirden kaynaklanan elektriksel uyarıların kimyasal iletiminden sorumludur. İskelet kası lifleri, medulla spinalisin ön boynuzundaki büyük motor nöronlardan köken alan, miyelinli bir akson olarak kesintisizce uzanan sinir lifleri tarafından innerve edilirler. Her sinir lifi kasın ortasına girdikten sonra birçok kas hücresi ile temas edecek şekilde miyelinsiz terminal dallara ayrılır (21). Bir motor nöron hücresi ve bu hücreden innerve olan kas liflerinin tümüne motor ünite denir. Kasın fonksiyonuna bağlı olarak tek bir motor sinir ile uyarılması gereken kas liflerinin sayısı 3-1000 arasında değişir. Hızlı hareket eden ve dikkatle kontrol edilmesi gereken ekstraoküler ve parmak kasları gibi küçük kaslarda her bir motor üniteye birkaç kas lifi bulunur. Oysa sıkı kontrole gerek duyulmayan gluteus ve soleus gibi büyük kaslarda her motor üniteye yüzlerce kas lifi bulunabilir (19). Terminal sinir bölgesi kas lifine ulaşınca myelinini kaybeder ve schwann hücresi ile kaplanır (Şekil 1). Terminal sinir bölgesinin içeriği homojen değildir. Asetilkolin vezikülleri presinaptik membranın aktif zon adı verilen bölümünde salınmaya hazır şekilde toplanırlar (Şekil 2). Sinir ucuna yayılan aksiyon potansiyeli, aktif zonun kenarlarında bulunan voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarının açılarak içeriye Ca^{++} girmesine izin verir (22).

Nöromusküler kavşak presinaptik bölümü; nörotransmitterin sentezi, veziküllere taşınması, salınımı, yeniden terminal bölgeye alınması ve sinir membranı boyunca iyon transportu için özelleşmiş yapıdadır. Bu işlemler için gerekli olan enerji mitokondrilerde üretilir (2) (Şekil 2).

Asetilkolin, presinaptik sinir terminallerinde sentezlenen, depo edilen ve salınan primer nörotransmitterdir. Ekstrasellüler sıvıdan alınan kolin ve mitokondride asetil koenzim A'dan sağlanan asetat, kolin asetiltransferaz enzimi ile asetilkoline dönüştürülür. Sitozolda sentezlenen asetilkolin, aksonlardaki golgi cisimlerinde yapılan salınımaya hazır veziküller ve depo veziküllerine taşınır (23). Presinaptik aksiyon potansiyeli; Ca^{++} girişini arttırarak veziküllerin sinir membranı ile kaynaşmasına ve asetilkolinin sinaptik aralığa boşalmasına yol açar (24).



Şekil 2. Presinaptik motor sinir terminalinin işleyişi (20)

Tek bir veziküldeki asetilkolin miktarına bir kuantum denir ve her kuantumda 10^4 molekül asetilkolin molekülü bulunur. Dinlenme durumunda sinir terminalinden bir kuantum asetilkolin molekülü salınımı nöromusküler kavşak postsinaptik alanında küçük, spontan son plak potansiyelleri oluşturur. Buna minyatür son plak potansiyeli denir ve birkaç milisaniye sürer. Minyatür son plak potansiyeli kasta kasılma oluşturmamaya kadar küçüktür. Sinir sonuna aksiyon potansiyeli ulaştığında yaklaşık 200-300 asetilkolin vezikülü sinaptik aralığa salınır ve bu kas membranında son plak potansiyeli oluşturur (25, 26). Son plak potansiyelinin amplitüdü yeterince büyük ise kas membranı depolarize olur. Normalde, kasta aksiyon potansiyelini başlatabilecek düzeyde son plak potansiyeli oluşturmak için sinir terminalinden yeterli asetilkolin salınımı olur (27). Kas hücresi membranı boyunca aksiyon potansiyelinin yayılması hücre içinde Ca^{++} konsantrasyonunun artmasına, bu da aktin ve miyozin arasındaki etkileşim ile kas kontraksiyonuna yol açar (28).

1.1.1.1.2. Sinaptik Aralığın Yapısı ve Fonksiyonları

Sinir, kas yüzeyinden sinaptik aralık veya sinaptik yarık adı verilen yaklaşık 50 nanometrelik genişlikte bir alan ile ayrılır. Presinaptik membranda aktif alandan sinaptik aralığa salınan yoğun asetilkolin molekülleri çok kısa mesafe katederek birkaç mikrosaniye içerisinde postsinaptik bölgedeki reseptörlere bağlanırlar (29). Sinirden salınan asetilkolinin % 50'si son plaktaki reseptörlerle reaksiyona girer ve kas kontraksiyonunu başlatır. Reseptörlerle reaksiyona girmeyen ve reseptörle bağlandıktan sonra ayrılan asetilkolin, sinaptik aralıkta hızlıca asetilkolinesteraz tarafından asetat ve koline yıkılır. Asetilkolinesterazlar kasta son plağın altında yapılır ve sinaptik aralığa geçerek bazal membrana tutunur. Asetilkolin güçlü bir haberci olmasına rağmen asetilkolinesterazlarla hemen yıkıldıkları için sinaptik aralıktaki etkileri 1 milisaniye kadardır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri sinaptik aralığa ulaştığında enzimi bloke ederek asetilkolin miktarının artmasına neden olurlar (30).

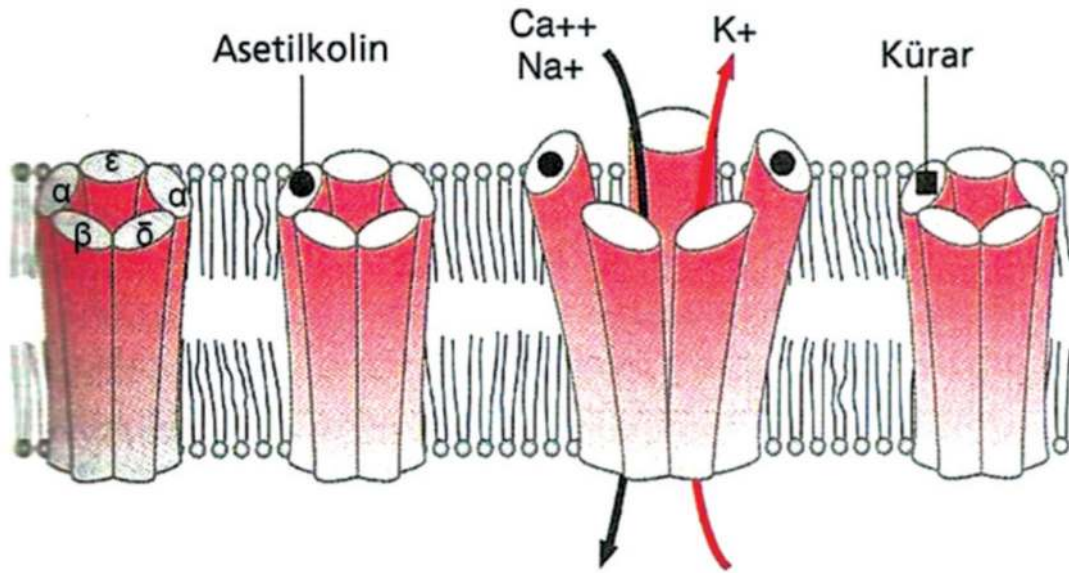
1.1.1.1.3. Postsinaptik Membranın Yapısı ve Fonksiyonları

Kas yüzeyinde çok sayıda derin kıvrımlar olduğundan son plak yüzey alanı oldukça geniştir. Bu kıvrımların tepesinde yoğun nikotinik asetilkolin reseptörleri bulunur ve nöromusküler iletimin güvenliğini sağlar. Kıvrımın derinliklerinde ise asetilkolin reseptör yoğunluğu azalırken, bunun yerine reseptör bağımlı Na^+ kanalları yer alır (Şekil 2). Motor son plak bölgesinde yer alan reseptör bağımlı Na^+ kanalları asetilkolin veya agonist bağlanmasına yanıt verir. Kavşak bölgesinin dışındaki kas alanı, kavşak dışı alan olarak tanımlanır. Bu bölgede de asetilkolin reseptör yoğunluğu az, Na^+ kanal yoğunluğu fazladır (22). Kas son plağının çevresindeki Na^+ kanalları depolarizasyon dalgasının kas membranı boyunca taşınmasını sağlar.

1.1.1.1.4. Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri

Nöromusküler kavşaktaki en önemli reseptörler nikotinik asetilkolin reseptörleridir. Nikotinik asetilkolin reseptörleri kas hücresinde sentezlenir ve rapsin adı verilen bir proteinle presinaptik ve postsinaptik membranlara bağlanır. Beş protein altbiriminden oluşan bu reseptörler ortasında iyon kanalı bulunan silindirik yapılardır. Kas hücresi membranının her iki tarafı arasında geçiş sağlayacak şekilde

yerleşmişlerdir. Dinlenme durumunda reseptörlerin iyon kanalları kapalıdır. Her iki α alt ünitesine asetilkolin bağlandığında iyon kanalları açılarak Na^+ ve Ca^{++} iyonları içeri girerken, K^+ dışarı çıkar ve hücre membranı depolarize olur. Her iki α alt birimi aynı zamanda asetilkolin ile tutulmalıdır, sadece bir tanesi tutulursa kanal kapalı kalır (Şekil 3). Kas lifi içine giren Na^+ iyonu kas lifi membranında son plak potansiyeli denen lokal bir potansiyel oluşturur. Postsinaptik son plakta yaklaşık 5 milyon asetilkolin reseptörü bulunmaktadır. Bunların % 5-10'u agonistlerle açıldığında oluşan son plak potansiyeli kas kontraksiyonlarını başlatmak için yeterli düzeye ulaşır (20).



Şekil 3. Asetilkolin ve kurarın son plak reseptörleri üzerine etkileri (20)

1.1.1.2. Depolarizan Nöromusküler Blokerler

Depolarizan bloker ajanlar; yapısal olarak asetilkoline benzerler ve kolayca asetilkolin reseptörüne bağlanabilirler. Asetikolinin aksine asetilkolinesterazla metabolize olmadıkları için depolarizasyonları uzun sürer. İyon kanalı sürekli açık olduğundan bir sonraki sinirsel uyarıya yanıt oluşamaz (31-33).

Süksinilkolin: Kısa etkili, pseudokolinesterazla plazmada hidrolize olan bir depolarizan bloker ajandır. Metaboliti olan süksinilmonokolinin nöromusküler bloker etkisi zayıftır. Motor son plakta, pseudokolinesteraz bulunmadığından, bloğun sona ermesi, süksinilkolinin son plaktan ekstrasellüler aralığa difüzyonu sonucu olur (9).

1.1.1.3. Nondepolarizan Nöromusküler Blokerler

Anestezi uygulamasında yer alacak ideal nöromusküler blokerin; yan etki içermeyen (histamin salımı, vagal blok, ganglion bloğu, bronkospazm, ven irritasyonu vb.), kolay kullanımlı, birikmeyen, metabolitleri olmayan, tüm yaş grupları ve organ yetersizliklerinde eşit etkin dozları olan, düşük maliyetli, kolay depolanıp saklanabilen özelliklere sahip olması istenir (34).

1.1.1.3.1. Etki mekanizmaları

Nondepolarizan nöromusküler blokerler (NDMB) asetilkolinin kompetitif antagonistidirler. Asetilkolin ile pentamerik reseptörün α alt birimine bağlanmak için yarışır. Postsinaptik asetilkolin reseptörünün α alt birimine bağlandıklarında iyon kanalının açılmasını ve depolarize olmasını engellerler. Tek tip α alt birimine bağlanmaları dahi iyon kanalını açılmaz duruma getirir. Asetilkolin, reseptöre bağlanamadığı için son plak potansiyeli oluşmaz ve kas kasılamaz. Sinaptik aralıkta ilaç konsantrasyonu arttıkça daha fazla reseptör alanı işgal edilerek blok derinleşir. Bloğun ortadan kalkması nöromusküler kavşaktaki ilaç miktarının azalması, asetilkolin miktarının artmasıyla mümkündür. Asetilkolini hızla parçalayan asetilkolinesterazı inhibe eden antikolinesterazlarla, asetilkolin konsantrasyonu artırılarak nondepolarizan blok antagonize edilir (35).

1.1.1.3.2. Sınıflama

Nondepolarizan nöromusküler blokerler kimyasal yapısal özelliklerine (Tablo 1) veya etki sürelerine (Tablo 2) göre sınıflandırılırlar (2).

Tablo 1. Kimyasal yapılarına göre nondepolarizan nöromusküler blokerler (2)

Steroid Yapılılar	Benzilizokinoliyum	Diğerleri
Pankuronyum	d-Tüboküarin	Mikst onyum klorofumarat
Vekuronyum	Atrakuryum	Biskubartern tropinil diester
Pipekuronyum	Doksakuryum	Fenolik asit derivesi
Rokuronyum	Mivakuryum	Gallamin
Rapakuronyum	Sisatrakuryum	Alkuronyum

Tablo 2. Etki sürelerine göre nondepolarizan nöromusküler blokerler (2)

Uzun Etkililer	Orta etkililer	Kısa Etkililer
Pankuronyum	Vekuronyum	Rapakuronyum
Pipekuronyum	Rokuronyum	Mivakuryum
d-Tübokürrarin	Atrakuryum	
Doksakuryum	Sisatrakuryum	

1.1.1.3.3. Metabolizma ve Eliminasyon

Hemen hemen tüm nondepolarizan nöromusküler blokerler ester bağları, asetil ester grupları, hidroksil veya metoksi grupları içerir. Özellikle kuvarterner nitrojen grupları suda yüksek, yağda ise çok düşük oranda eriyebilir. Moleküllerin hidrofilik yapısı glomerüler filtrasyonla reabsorbsiyona uğramadan idrarla atılmalarına neden olur. NDMB ajanların ana eliminasyonu böbreklerden gerçekleşir. Uzun etkili NDMB'lerin klirensi glomerüler filtrasyona bağlıdır (12 mL/kg/dk). Bu ilaçlar çok az metabolize olur veya hiç olmazlar. Pankuronyum, pipekuronyum, vekuronyum, atrakuryum, sisatrakuryum, mivakuryum ve rapakuronyum metabolize olur veya indirgenme yoluyla elimine edilir (35, 36). NDMB'lerin metabolizma ve eliminasyon yolları Tablo 3'te gösterilmektedir.

1.1.1.3.4. Klinik Yönetim ve Dozlar

Uygulamada dikkat edilmesi gereken noktalar, NDMB'in solunumsal ve kardiyovasküler yan etkileri ile yeterli nöromusküler derlenmenin gerçekleşmesidir. Her hasta için gereken dozun ayarlanması için periferik sinir stimülatörü kullanılması önemlidir (2).

Bir nöromusküler bloker ilacın gücü (potensi), seğirme yüksekliğinde % 50 (ED₅₀), % 90 (ED₉₀) veya % 95 (ED₉₅) depresyon oluşturan doz olarak ifade edilir. Geleneksel olarak intübasyon dozu ED₉₅'in iki katıdır. Trakeal intübasyon süksinilkolinle veya nondepolarizan kullanılmaksızın gerçekleştirilmiş ve yalnızca cerrahi gevşeme sağlanacaksa ED₉₅'in altında bir doz uygulanmalıdır. Ek dozlar başlangıç dozunun 1/10'u ile 1/4'ü arasında seçilmelidir (35, 36).

Tablo 3. Nondepolarizan nöromusküler blokerlerin metabolizma ve eliminasyonu (2)

İlaç	Metabolizma	Eliminasyon		Metabolitler
		Böbrek (%)	Karaciğer(%)	
Mivakuryum	Bütirikolinesteraz	(-)	<% 5	İnaktif
Rapakuronyum	3-deasetil metaboliti	?	% 20	3-OH derivesi
Atrakuryum	Hoffman eliminasyonu, nonspesifik ester hidrolizi	(-)	% 10-40	Laudanosin, akrilatlar
Sisatrakuryum	Hoffman eli.	%16'sı renal kl.		Laudanosin, akrilatlar
Vekuronyum	Karaciğer (% 30-40)	%40-50	% 50-60	3-OH metaboliti, %80 potent, böbrek yetm.
Rokuronyum	Yok	< % 10	> % 70	Yok
Pankuronyum	Karaciğer (%10-20)	% 85	% 15	3-OH metaboliti
Pipekuronyum	Yaklaşık %10	> % 90	< % 10	3-OH metaboliti
Doksakuryum	Yok	> %90	< % 10	Yok

1.1.1.3.5. Pankuronyum Bromür

Uzun etkili, biskuvarterner amonyum bileşiğidir. Kardiyak muskarinik M2 reseptörleri ve nöronal noradrenalin geri alımını bloke ederek vagolitik aktiviteyi artırır. Hastalarda taşikardi ve hipertansiyon oluşturma eğilimindedir (37). Histamin salınımı yapmaz. Trisiklik antidepresanlar ve halotan ile birlikte kullanımı disritmilere yol açabilir. Karaciğerde deasetilasyon yoluyla sınırlı bir kısmı metabolize edilerek safra yoluyla atılsa da esas eliminasyonu böbrekler yoluyla olur. Ciddi böbrek yetersizliği ve/veya karaciğer yetersizliğinde etki süresi belirgin olarak uzar (32, 35).

Tablo 4. Nondepolarizan nöromusküler blokerlerin intübasyon dozları ve derlenme zamanları (2)

İlaç	İntübasyon dozu (mg/kg)	ED ₉₅ (mg/kg)	Derlenme zamanı (dk)
Steroid Yapılılar			
Rokuronyum	0.6	0.3	36-37
Vekuronyum	0.1	0.05	41-44
Pankuronyum	0.1	0.06	86-100
Pipekuronyum	0.1	0.05	74-94
Benzilizokinolin Yapılılar			
Atrakuryum	0.5	0.25	46
Sisatrakuryum	0.1	0.05	45-46
Mivakuryum	0.15	0.08	15-18
Doksakuryum	0.05	0.025	77-12

1.1.1.3.6. Pipekuronyum Bromid

Pankuronyumdan % 25 daha potent, pankuronyum derivativesidir. Vagolitik etkisi yoktur. Histamin salınımı yapmaz. Uzun sürecek ve kardiyak stabilizasyon gerektiren olgularda tercih edilir. Çok az metabolize olur. % 85'i böbreklerden atılır, böbrek yetmezliğinde uygulanması kontrendikedir (35, 37).

1.1.1.3.7. Vekuronyum Bromid

Demetile olmuş, monokuvarterner steroid yapılı pankuronyum derivativesidir. 1980'de klinik uygulamaya girmiştir. Eliminasyon yarı ömrü pankuronyumun yarısı kadardır. Bu nedenle orta etki sürelidir. Fenitoin ve diğer antikonvülzanlar enzim indüksiyonuyla vekuronyumun etkinliğini azaltırlar.

Yoğun bakımda infüzyon şeklinde kullanılması özellikle böbrek yetersizliği varlığında uzamış kas güçsüzlüğüne neden olabilir. Vagolitik etkisi pankuronyumun 1/20'si kadardır (32, 35).

1.1.1.3.8. Atrakuryum Besilat

Biskuvarterner izokinolin grubu, orta etkili NDMB ajandır. Nonspesifik esterazlar ve Hoffman eliminasyonu ile yıkılır. Hoffman eliminasyonu ile ortaya çıkan metaboliti laudanosinin hayvan çalışmalrında kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemini uyardığı gösterilmiştir. Atrakuryum histamin salınımı, taşikardi ve bronkospazma yol açabilir. Eliminasyonu böbreklerden bağımsız olduğundan böbrek yetersizliğinde güvenle kullanılabilir (32, 35).

1.1.1.3.9. Doksakuryum Klorid

Mevcut en potent ve uzun etkili, kardiyovasküler ve histaminerjik yan etkileri olmayan bir benzilizokinolon grubu NDMB'dir. Entübasyon dozu 0.05 mg/kg olup ancak 5 dk içinde uygun entubasyon koşulları sağlar. Genelde tekrar dozlara gereksinim olmaz. Metabolize olmadan büyük oranda idrarla atılır (35, 37).

1.1.1.3.10. Mivakuryum Klorid

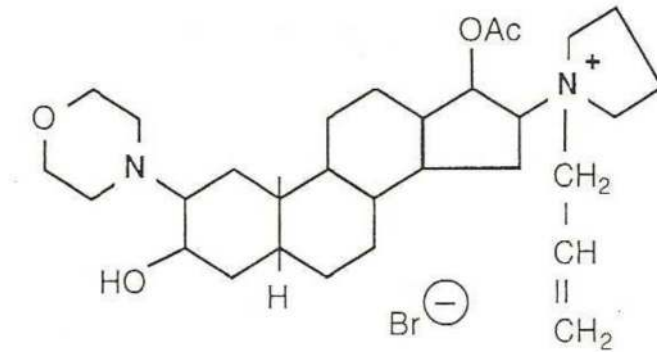
Plazma kolinesterazlarıyla metabolize olan kısa etkili benzilizokinolin grubu NDMB'dir. Yavaş verilmesi halinde 0.2 mg/kg doza kadar histamin salınımı ve hipotansif etki izlenmez. Etki süresi süksinikolinden uzun, vekuronyum ve atrakuryumdan kısadır (10-30 dk). Atipik veya azalmış plazma kolinesteraz düzeylerinde etki süresi uzayabilir (32,35,37).

1.1.1.3.11. Sisatrakuryum Besilat

Atrakuryum izomeri, atrakuryumdan 4 kez potent ve histamin salınımı yapmayan orta etkili bir NDMB'dir. İntübasyon dozu 0.1-0.15 mg/kg olup etki süresi yaklaşık 30 dk'dır. Hoffman eliminasyonuna uğrar ancak atrakuryumdan 5 kez düşük *laudanosin* seviyeleri oluşur. Bu nedenle yoğun bakımda kullanılmaya uygun bir ajandır (38).

1.1.1.3.12. Rokuronyum Bromid

Rokuronyum, orta etkili monokuarternal yapıda aminosteroidal nondepolarizan noromüsküler bloker ajandır. Vekuronyum'un 6-8'de biri kadar güce sahiptir. Rokuronyum, vekuronyuma göre dört farklı özelliğe sahiptir. Bunlar; rokuronyum bir tane 2 beta morfolino grubu, 3 alfa hidroksi grubu içermesi ve 16 pirrolidino fonksiyonunu 16-N Alil grubuna bağlı olarak göstermesidir. Rokuronyumun kimyasal formülü 1-(17 beta (asetiloxo)-3ahidroksil 2 beta-(4-moronil)-5a andostan-16 betayl)-1-(2- propenyl) prolidinum bromid. Moleküler formülü $C_{32}H_{53}BrN_2O_2$ 'dir (31, 32, 36, 39).



Şekil 4. Rokuronyum Bromür'ün moleküler yapısı (9)

Rokuronyumun etkisi iskelet kasında nikotinik kolinerjik reseptörlerin kompetitif antagonizmasıyla oluşur. Sadece kavşak sonrası değil kavşak öncesi nikotinik reseptörleri de etkiler, etkisi antikolinesteraz ilaçlarla reverse edilebilir (36,40). Plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır ve plazma düzeyleri üç kompartman modeline uyar. Hızlı dağılım zamanı 1-2 dk ve yavaş dağılım zamanı 14-18 dk'dır (32,36). Karaciğerde metabolize olarak safra ile atılır. Ayrıca % 10 kadarı değişmeden idrarla atılır. Eliminasyon klirensi, büyük oranda proteine bağlanmaya ve hepatik enzim aktivitesine (intrensek klirens) dayanmaktadır. Hepatik disfonksiyon etki başlama süresini değiştirmemekte, ancak etki süresini uzatmaktadır. Böbrek atılımının 24 saatte % 30 olduğu saptanmıştır, etki süresi böbrek yetmezliğinde önemli derecede etkilenmez. Metabolizması sonucu ortaya çıkan metabolitleri "17-deasetil-rokuronyum" ve "16 N deasetil-rokuronyum" insanlarda plazmada nadiren tespit edilmiştir, ancak bunlar farmakolojik olarak aktif değildir (32, 36, 39-41).

Stabil solüsyon halinde 50 ve 100 mg'lık ampüller içinde bulunur. ED₉₅ dozu 0.3-0.4 mg/kg'dır. Dozu arttırıldığında etki başlangıç süresi hızlanır, ancak etki süresi doza bağımlı olarak uzamaktadır. Çocuklarda 0.6 mg/kg dozda, erişkinlerde 0.6-1 mg/kg dozun 60-90 saniye içinde klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları sağlamaktadır. 0.9-1.2 mg/kg (ortalama 1 mg/kg) dozda kullanıldığında 60 sn içinde süksinilkoline benzer hızlı entübasyon koşullarını sağlayabilmektedir (42). Tek bolus uygulama yanında infüzyon (5-12 µg/kg/dk) şeklinde de uygulanabilen rokuronyumun birikici özelliği bulunmamaktadır (32, 40, 43, 44).

Klinik kullanım dozlarında kardiyovasküler yan etkileri belirgin değildir, 1.2 mg/kg dozlarda da kardiyovasküler yan etkiler gözlenmemekle birlikte hafif vagolitik etkisinden dolayı kalp atım hızında artışa neden olduğu bildirilmektedir. Histamin salınımına neden olan güvenlik marjı çok yüksektir ve 1.2 mg/kg dozlarda bile belirgin bir histamin salınımına neden olmaz. İntraoküler ve intrakraniyal basınç üzerine anlamlı bir etkisi yoktur (32, 36, 40, 43). Yaşlı hastalarda 0.6 mg/kg dozunda uygulanan rokuronyumun etki başlangıç süresi değişmezken etki süresi belirgin olarak artar. Plazma klirensinde ve dağılım hacminde belirgin bir düşme görülür, eliminasyon yarı ömrü genç hastalara oranla artar. Bu farklılıklar, yaşlı hastalarda azalmış total vücut sıvısı ve karaciğer kitlesindeki azalmadan kaynaklanan farmakokinetik etkilere bağlıdır (32, 36, 41).

İntravenöz enjeksiyonu ağrılı olup bu sorunu azaltmak veya ortadan kaldırmak için sulandırılarak konsantrasyonunun azaltılması (45), enjeksiyon öncesi lidokain uygulanması önerilmektedir (46).

Türkiye'de yeni piyasaya çıkarılan ve nöromusküler bloğu hızla geri döndüren sugammadeks aminosteroid yapılı rokuronyumun artık etkisini ortadan kaldıran önemli bir antagonist olarak dikkat çekmektedir.

1.1.2. Nöromusküler Kavşak İletiminin Ölçüm Yöntemleri

Nöromusküler blokerlerin klinik anestezide uygulanmaya başladığından beri nöromusküler iletimin gözlenmesi için yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Anestezi başlangıcından sonuna kadar nöromusküler blok düzeyinin izlenmesi hastaların en uygun anestezi bakımını almalarını sağlar. Rezidüel postoperatif nöromusküler blok çok ciddi olayların ortaya çıkmasına neden olabilir. Klinik

gözlemlerle bu olayların önlenmesinin mümkün olmadığı kanıtlanmıştır. Anesteziistlerin nöromusküler iletimin ölçüm yöntemlerini ayrıntıları ile bilmesi ve uygulaması gerekmektedir (47).

Nöromusküler blokaj düzeyinin entübasyon işlemi sırasında ve cerrahi alan için hareketsizlik sağlamak için derin olması istenirken, ekstübasyondan hemen sonra solunum fonksiyonunun tamamen normale dönmesi beklenmektedir. Hastaların nöromusküler blokerlere duyarlılığı farklı olabilmektedir. Günümüzde kısa etkili nöromusküler blokerler kullanılmasına karşın anestezi sonrasında hâlâ rezidüel nöromusküler blokla karşılaşılmalıdır (48). Kas gücü, klinik gözlemlerle ve objektif olarak değerlendirilebilir. Ancak özellikle klinik gözlemler nöromusküler blok dışındaki faktörlerden daha fazla etkilenebilirler. Anestezi sırasında ve sonrasında nöromusküler bloğun derecesinin objektif ölçüm yöntemleri ile değerlendirilmesi olabilecek sorunları azaltırken, kişiye uygun nöromusküler blok elde edilmesine olanak sağlar (48,49).

Nöromusküler iletimin değerlendirilebilmesi için farklı stimülasyon yöntemleri tanımlanmaktadır.

1. Tekli Uyarı: Bu modda, periferik motor bir sinire, 1 Hz ile 0.1 Hz arasında değişken frekanslarda tek bir uyarı uygulanır. Bu uyarı tipi klinik uygulamada sık kullanılmaz (50,51).

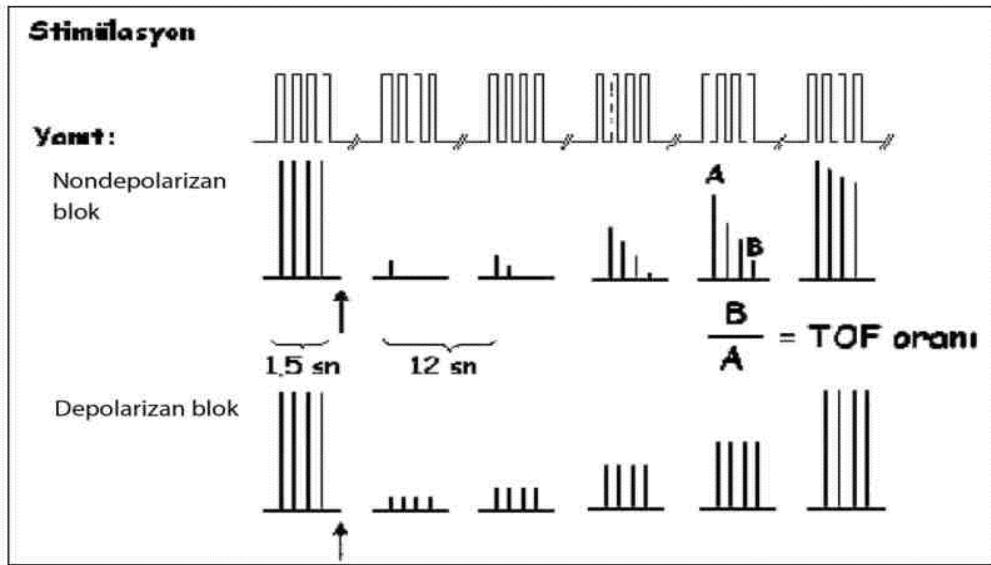
2. Tetanik Uyarı: Çok hızlı elektriksel stimülasyonlardan oluşur. En sık kullanılan, 5 saniye süreyle 50 Hz'lik tetanik uyarıdır. Uyarının başlangıcında, depolardan büyük miktarda asetilkolin salgılanır. Postsinaptik membrandaki serbest kolinerjik reseptör sayısı, nondepolarizan bir nöromusküler ajan tarafından azaltıldığında tetanik stimülasyon sırasında asetilkolin salınımında azalma, sönmeyi oluşturur. Klinik uygulamada sık kullanılmaz (51-53).

3. Posttetanik Sayım: Başlıca kullanım alanı, derin nöromusküler bloklarda, tek veya dörtlü uyarıya yanıt alınamadığı durumlarda blokajın değerlendirilmesidir (51, 52).

4. Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimülasyon, DBS): 50 Hz'lik çok kısa süreli iki tetanik uyarının 750 msn ara ile verilmesinden oluşur. Rezidüel nöromusküler blokajın değerlendirilmesinde kullanılır (50-54).

5. Dörtlü Uyarı Dizisi (Train of four, TOF):

Ali ve ark. (55) tarafından tanımlanan TOF, klinikte en çok kullanılan yöntemdir. TOF sinir stimülasyonunda her 0.5 sn'de bir (2 Hz) dört supramaksimal uyarı uygulanır. Devamlı ölçüm amacıyla kullanıldığında her 10 ila 15 saniyede bir tekrarlanır. Dizideki her bir uyarı kas kontraksiyonuna neden olur ve birbirini izleyen kas yanıtlarındaki sönme değerlendirmenin temelini oluşturur. Dördüncü uyarıya alınan kas yanıtının yüksekliğinin, ilk uyarıya alınan kas yanıtının yüksekliğine bölünmesi ile TOF oranı elde edilir. Kontrol yanıtta ideal olarak dört yanıt da aynı olur; yani TOF oranı 1.0'dır. Parsiyel nondepolarizan blokta oran azalır ve bu bloğun derecesi ile ters orantılıdır. Depolarizan blokta ise TOF yanıtında sönme görülmez, TOF 1.0'dır. Sönme görülmesi faz II bloğun geliştiğine işaret eder (Şekil 5) (54, 56).



Şekil 5. Nondepolarizan ve depolarizan nöromusküler bloğun TOF ile değerlendirilmesi (54)

Nondepolarizan blok değerlendirmesinde TOF çok yararlıdır. Kontrol değere gerek kalmadan TOF yanıtından bloğun düzeyi görülebilir. Tetanik uyarı kadar hassas olmasına karşın daha az ağırlıdır (56).

1.1.3. Nöromusküler Bloğun Antagonize Edilmesi

Anestezi sonrası, hastanın ameliyathaneden yeterli kas gücü ile çıkması sağlanmalıdır. Özellikle solunum ve üst hava yolu kaslarının fonksiyonları normal olmalı; hasta soluyabilir, öksürebilir, sekresyonlarını yutabilir ve hava yolunu açık tutabilir olmalıdır (57).

1.1.3.1. Antagonizmanın Mekanizması

Nondepolarizan nöromusküler blokerler kavşak sonrası reseptörlerde asetilkolinin yarıya dayalı antagonizması ile nöromusküler iletimi bloke ederler. Etkilerini ortadan kaldırmanın en açık yolu asetilkolinin yarıştaki pozisyonunu arttırmaktır. Burada iki faktör önemlidir: Birincisi asetilkolin konsantrasyonu: konsantrasyon artınca bağlanan reseptör sayısı artar. İkincisi asetilkolinin kavşakta kalış süresi: NDMB'ler reseptörden ayrılmadan önce asetilkolin yıkılır. Nöromusküler blokerlerin reseptörden ayrıldığı zaman asetilkolinin reseptöre bağlanabilmesi için kavşakta bulunma süresinin uzaması gerekir. Ayrıca, presinaptik asetilkolin salınımının artması ve NDMB klirensinde artış ile postsinaptik reseptörlerin serbest kalması bloğun ortadan kalkmasına katkı sağlayacaktır (20,56).

1.1.3.2. Asetilkolinesteraz İnhibitörleri

Kolinesteraz inhibitörleri indirekt olarak nöromusküler kavşaktaki sinaptik aralıkta bulunan asetilkolinesteraz enzimini inaktive ederler. Asetilkolin konsantrasyonları dramatik olarak artar, postsinaptik nikotinik reseptörlerde NDMB ile yarışır. Plazmada ve kavşakta, kolinesteraz inhibitörünün konsantrasyonu, yeniden dağılım, metabolizma ve salınımın sonucu olarak azaldığı için asetilkolinesteraz aktivitesi zamanla normale gelir. NDMB kolinesteraz inhibitörleri ile inaktive olmazlar veya yıkılmazlar (58).

En yaygın kullanılan nöromusküler blok antagonistleri, asetilkolinesterazı inhibe eden neostigmin, pridostigmin ve edrofonyumdur. Neostigmin ve pridostigmin anyonik tarafa bağlanır, enzimi karbamile ederek etkisiz hale getirir, ayrıca esteratik tarafta kovalent bağlar oluşturur. Edrofonyum hem enzime anyonik taraftan bağlanır, hem de sinir ucundan asetilkolin salınımını artırır. Enzimle etkileşime girince neostigmin ve pridostigminin aksine inaktive olmaz, enzimle kovalent bağlar oluşturmaz. Antikolinesterazlar myastenia gravis tedavisinde ve sinir gazı zehirlenmesinde profilakside kullanılır. Ancak uzun süreli kullanımları miyasteni benzeri kas zayıflığı yapabilir (20).

Kolinesteraz inhibitörleri aynı transmitteri kullanan diğer sinapslarda da (örneğin; muskarinik reseptörler) etki gösterir. Bronşlar, sindirim ve kardiyovasküler sistemdeki muskarinik sinapslarda biriken asetilkolinin etkilerini azaltmak için

kolinesteraz inhibitörü ile birlikte antikolinergik bir ilaç (atropin veya glikopirolat) verilmelidir. Ancak antikolinesteraz ilaçlara bağlı yan etkiler gelişebilmektedir. Bu üç antikolinesteraz inhibitörü kuaterner amonyum iyonları olduğu için kan beyin bariyerini geçemez ve santral sinir sistemini etkilemez. Yine kuaterner amonyum türevi olan glikopirolatın antikolinergik etkileri periferde sınırlı kalır. Fakat atropine bağlı santral antikolinergik sendrom gelişebilir. Özellikle yaşlı hastalarda, hafıza kaybı ve hallusinasyonlarla birlikte postoperatif kognitif fonksiyonlarda azalma olur. Uyanmada gecikme, ajitasyon, hipertansiyon, taşikardi, midriyazis ve üriner retansiyon görülür (59). Antikolinesterazların kavşak öncesi ve sonrası da etkileri vardır. Nöromusküler bloker kullanılmadığında suksinilkoline benzer yolla normal seğirme yanıtını artırır. Yine enzim etkilerinden bağımsız olarak nöromusküler iletimi arttırmaları (58, 59).

Neostigmin klinik dozların üzerinde blok yapabilir (paradoksal zayıflık). Etkinin başlangıcı neostigmin için 7-11 dakikadır. Dağılım volümü 0.7-1.4 L/kg ve eliminasyon yarı ömrü 60-120 dakikadır. Suda çözünen, iyonize bileşiklerdir ve esas atılım yolu böbrektir. Klirens, tübüler lümene aktif olarak salgılandıkları için glomerüler filtrasyon hızından daha yüksektir (8-16 mL/kg/dk) (56).

Tüm antikolinesterazlar tavan etkisi gösterir. Neostigmini 0.07 mg/kg, edrofonyumu 1.0 mg/kg üzerinde dozlarda vermenin ek faydası yoktur (56, 58).

Kolinergik stimülasyon ile bronkokonstrüksiyon gelişebilir, hava yolu direnci artar. Antikolinergiklerin birlikte kullanımı solunum etkilerini azaltmaktadır. KOAH' ta kullanımlarında ciddi yan etki saptanmamakla birlikte, geri döndürücü ajanlar bronkospazmın tetiklendiği (trakeal tüp, ağrı ve yüzeysel anestezi) cerrahi sonundaki periyotta verilmektedir (60).

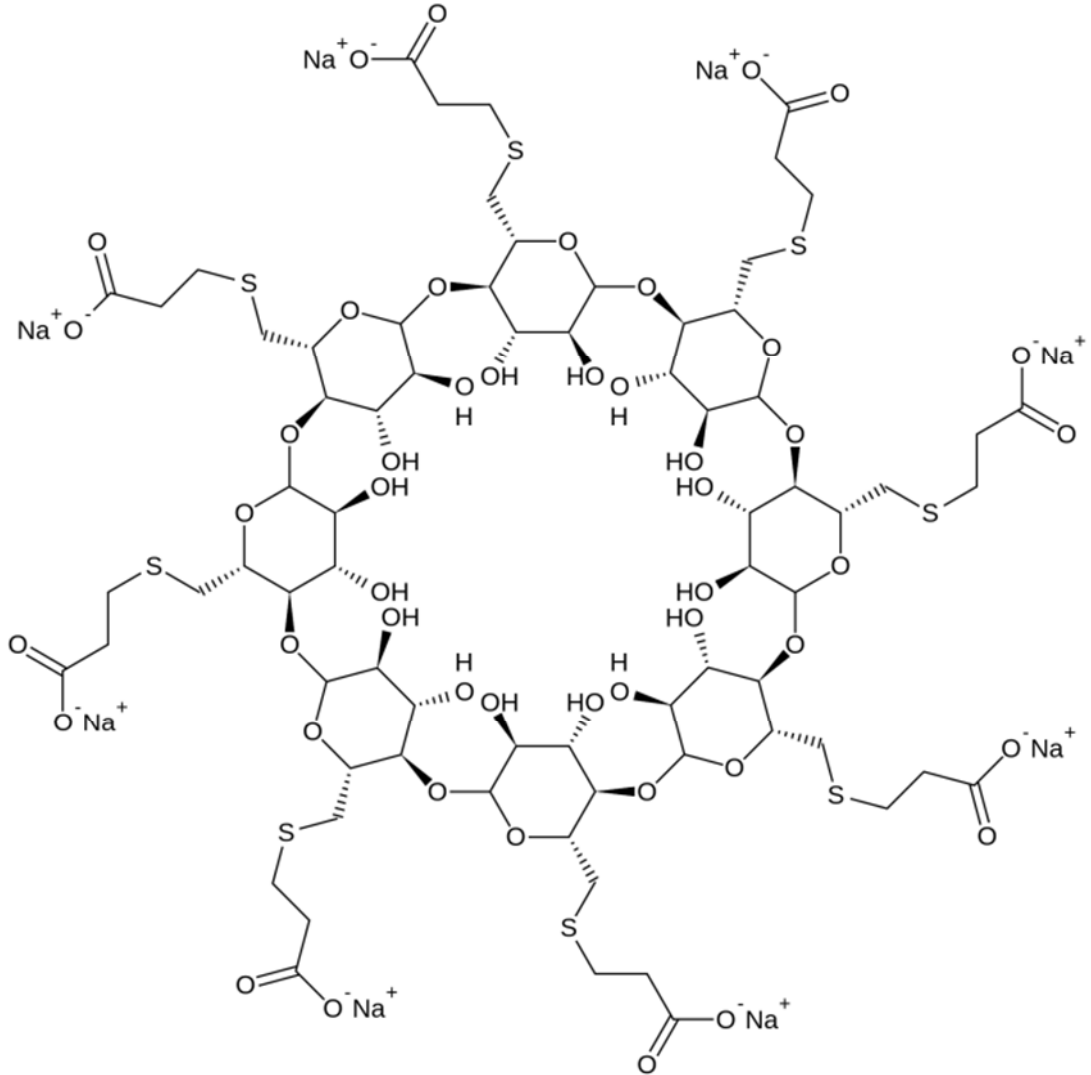
Antikolinesterazlar salivasyonda, mesane tonusunda ve bağırsak motilitesinde artışa, abdominal kramp, bulantı, kusma ve miyozise neden olurlar (60, 61).

1.1.3.3. Sugammadex (ORG 25969)

Siklodekstrinler (sikloamilozlar) küçük siklik polisakkaridlerdir, 1891'lerin başında nişastadan bakteri (*Bacillus amylobacter*) ile üretilmiştir. İçerdikleri şeker halkaları (D-glukopiranoz üniteleri) ile hidrofobik kavitesi ve hidrofilik dış yapısı olan bir halkaya benzer. Böylece suda çözünür molekül lipofilik çekirdeği çevreler. Bu yapı ile uygun boyuttaki lipofilik ilaçları enkapsüle eder ve suda çözünürlük artar.

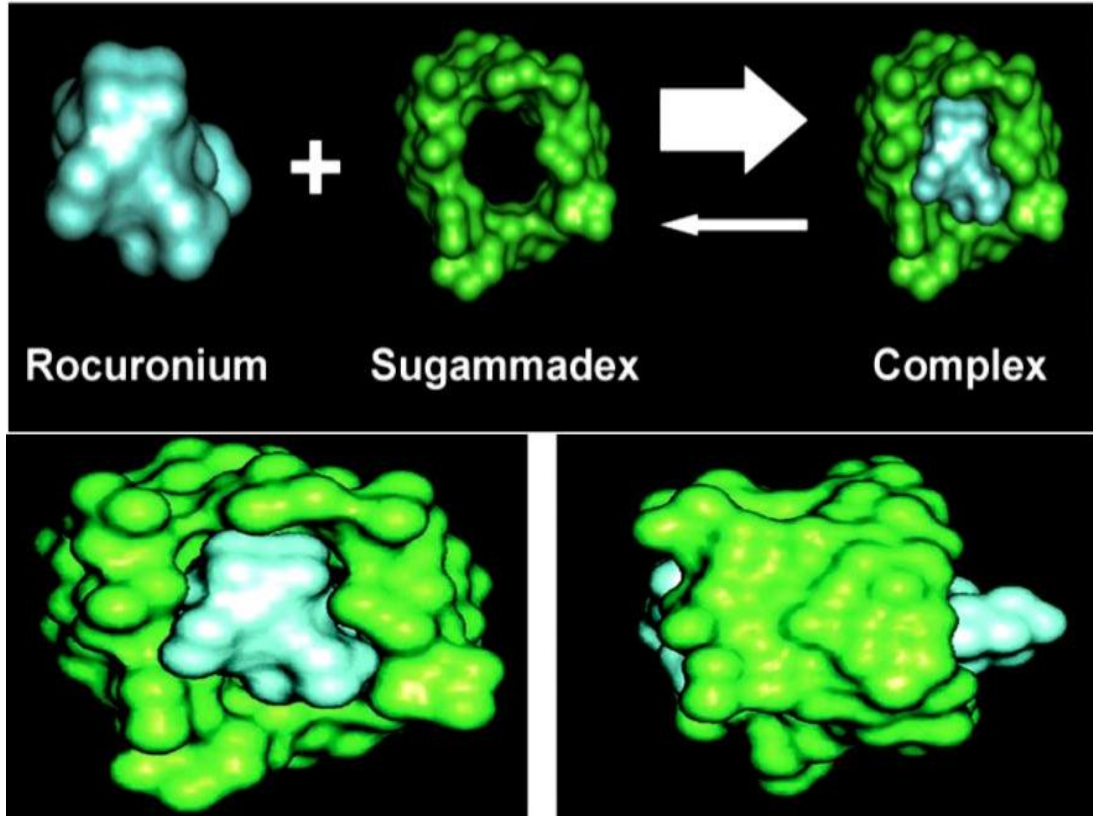
Nonkovalent termodinamik etkileşim ile inklüzyon kompleksleri (moleküler enkapsülasyon) oluşur. Inklüzyon kompleksi enkapsüle edilmiş bir lipofilik moleküldür (11, 58).

Gamasiklodekstrin türevi olan sugammadeks yüksek afinite ile steroid yapıdaki NDKG'e bağlanır, nöromusküler blokerleri inaktif hale getirir (20,56). Sugammadeks Bom ve ark. (12) tarafından bulunmuştur. Rokuronyum için uygun solvent aranırken etkisi fark edilmiştir. Rokuronyuma affinitesi vekuronyum ve pankuronyumdan fazladır. Benzilizokinolin tipteki nöromusküler blokerlere bağlanmaz. Derin seviyelerde paralizi olsa bile seğirme boyutunda hızlı dönüş yapar, yan etkileri azdır (20, 56).



Şekil 6. Sugammadexin moleküler yapısı (62)

Sugammadeks modifiye ve en güçlü siklodekstrindir. Rokuronyum, sugammadeksin lipofilik kavitesi içerisinde enkapsüle edilir (58).



Şekil 7. Rokuronyum-Sugammadeks Kompleksi (63)

Sugammadeksin dağılım volümü 10-15 litre olup ekstra selüler sıvıya yakındır. Plazma yarı ömrü 2.2 saattir. Klerensi glomerüler filtrasyon hızına yakındır (91 ml/dk). Vücutta metabolize olmaz, % 80'i değişmeden 24 saat içinde böbrekle atılır. Ağır böbrek yetmezliği olanlarda sugammadeks kullanımı tavsiye edilmemektedir. Plazma proteinlerine ya da eritrositlere bağlanmamaktadır. Kan beyin bariyerini geçişi ve plasental geçişi minimaldir. Sugammadeks-rokuronyum kompleksinin farmakokinetiği sugammadekse benzer. Kompleksin ayrışım hızı çok düşüktür. İntrensek farmakolojik aktivitesi yoktur. Hayvanlarda üreme sistemi üzerine toksisite, teratojenite veya genotoksisite göstermemektedir (58).

Steroid yapıdaki nöromusküler blokerler ile 1:1 inklüzyon kompleksi oluşturarak etkilerini sonlandırır (rokuronyum>vekuronyum>pankronyum).

İki binden fazla hastada kullanımına yönelik veriler iyi tolere edildiğini göstermektedir. Güvenlik profili diğer siklodekstrinlere benzemektedir. Yaygın yan etkileri; ağrı, bulantı, kusma, ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, sırt ağrısı, öksürük ve

konstipasyondur. Bu yan etkilerin bazıları anestezide kullanılan diğer ilaçlara bağlı da olabilmektedir. Ağızda metalik ya da acı tat daha çok yüksek dozlarda görülmektedir. Yaş, cinsiyet, ırk sugammadeksin güvenliğini etkilememektedir (58).

Hipertansiyonun yanı sıra hipotansiyon ve QT uzaması görülebilir. Yanlışlıkla yüksek doz uygulanan sugammadeks (40 mg/kg) sonrası kardiyovasküler sistemde hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Allerjik reaksiyonlara rastlanabilmektedir. Düşük doz sugammadeks sonrası bloğun kalkmasında yetersizlikler olabilmektedir (58).

Derin blokta ve "entübe edilemez, ventile edilemez" durumlarında kullanımı anestezi pratiğinde büyük avantajdır (20). Hızlı seri indüksiyonda 1 mg/kg süksinilkolin ile karşılaştırıldığında (1.2 mg/kg rokuronyumdan 3 dakika sonra 16 mg/kg sugammadeks uygulanması) düzelme zamanının süksinilkolinden kısa bulunması nedeniyle "entübe edilemez, ventile edilemez" durumlarında süksinilkolin yerine kullanılabileceği belirtilmektedir (15). Fiyatı ve aminosteroid olmayan ajanlarda bloğu kaldırmaması dezavantajlarıdır.

Sugammadeks, rokuronyum veya vekuronyumun neden olduğu farklı seviyelerdeki nöromusküler bloğun geriye döndürülmesi için kullanılabilir. Rutin geriye döndürmede, eğer nöromusküler blokta geri dönüş rokuronyum veya vekuronyumun neden olduğu bloğu takiben 1-2 post-tetanik sayım (PTC) değerine ulaşmışsa 4.0 mg/kg'lık sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir. 0.9'luk T4/T1 oranının geri kazanımı için geçen ortalama süre 3 dk civarındadır (64).

Rokuronyum veya vekuronyum kaynaklı bloğu takiben T2' nin yeniden ortaya çıkması ile spontan nöromusküler blokta geri dönüş meydana gelmişse, 2.0 mg/kg'lık sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir. 0.9'luk T4/T1 oranının geri kazanımına kadar geçen ortalama süre 2 dk civarındadır (65).

Rokuronyum uygulamasını takiben, hızlı geriye döndürmeye yönelik klinik olarak ihtiyaç varsa (entübe ve ventile edilemeyen durumlarda) 16 mg/kg sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir. 1.2 mg/kg rokuronyum bromürün bolus dozunun uygulanmasından 3 dk sonra 16 mg/kg sugammadeks dozunun uygulanması, 0.9'luk T4/T1 oranının geri kazanımına kadar geçen ortalama sürenin yaklaşık 1.5 dk olmasını sağlamaktadır (3).

Çocuklar ve adolesanlarda (2-17 yaş), T2'nin yeniden ortaya çıkması durumunda rokuronyum kaynaklı bloğun rutin geriye döndürülmesi için yetişkinler ile aynı doz (2 mg/kg) tavsiye edilmektedir. Diğer rutin geriye döndürme durumları (hızlı geriye döndürme) araştırılmadığı için daha yüksek dozların kullanılması tavsiye edilmemektedir (66, 67).

Sugammadexin rokuronyuma olan affinitesi vekuronyumdan daha fazladır. Ancak yeterli bir nöromusküler blok sağlamak için gerekli olan vekuronyum dozu (ED₅₀) rokuronyumdan 10 kat daha azdır. Bunun anlamı nöromusküler blokerler için daha az sayıda vekuronyum molekülünün yeterli olmasıdır. Bu nedenle vekuronyumun neden olduğu nöromusküler blokaj geri çevrileceği zaman rokuronyuma nazaran daha düşük dozda sugammadexse ihtiyaç duyulmaktadır (68).

Uygulama dozları;

Yüzeyel blok; 2 mg/kg

Derin blok; 4 mg/kg

Başarısız hızlı seri indüksiyon ve entübasyon (4 x ED₉₅) sonrası "rescue" durumunda; 8-16 mg/kg şeklindedir.

Sugammadexin steroid ve nonsteroidler ile kompleks oluşturması, rokuronyumdan 120-700 kat daha azdır. Endojen steroidler ve steroid yapıdaki ilaçlarda, nöromusküler blokerlerin amonyum gruplarında olan, sugammadexin negatif yüklü karboksietil kısmına bağlanan, yüklü kuvaterner nitrojenleri yoktur. Ayrıca steroid yapıdaki hormonların protein taşıyıcılara çok sıkı bağlanmaları (örneğin seks hormonlarının globuline bağlanması) sugammadexse erişebilirliği azaltmaktadır (58).

Sugammadex depolarizan ajanlara ve benzilizokinolinlere karşı etkisizdir. Sugammadex sonrası nöromusküler bloker kullanmak gerektiğinde 24 saat beklenmesi önerilmektedir. Daha erken uygulama gerekirse steroid olmayan nöromusküler bloker yapılmalıdır. Sugammadex sonrası sisatrakuryum bloğu yoğundur, süksinilkolinde ise etki geç başlamasına rağmen tam blok oluşur (58).

Bloğun geri dönüşünü intravenöz veya volatil (sevofluran) ajan uygulanması etkilememektedir (15).

Cerrahi günü alınan toremifen (selektif östrojen reseptör modülatörü) ve bazı antibiyotikler (flukloksasilin, fusidik asit) ile etkileşim, sugammadex etkisinin azalmasına yol açacaktır. Yine aynı gün alınan oral kontraseptif ilaçlar ile yakalama

(capture) reaksiyonu gelişebilmekte ve etkileşim olabilmektedir. Flukloksasilin ve progesteron alanlarda sugammadex öncesi dozun atlanması önerilmektedir (15).

1.1.4. Steroid Yapılı Hormonlar

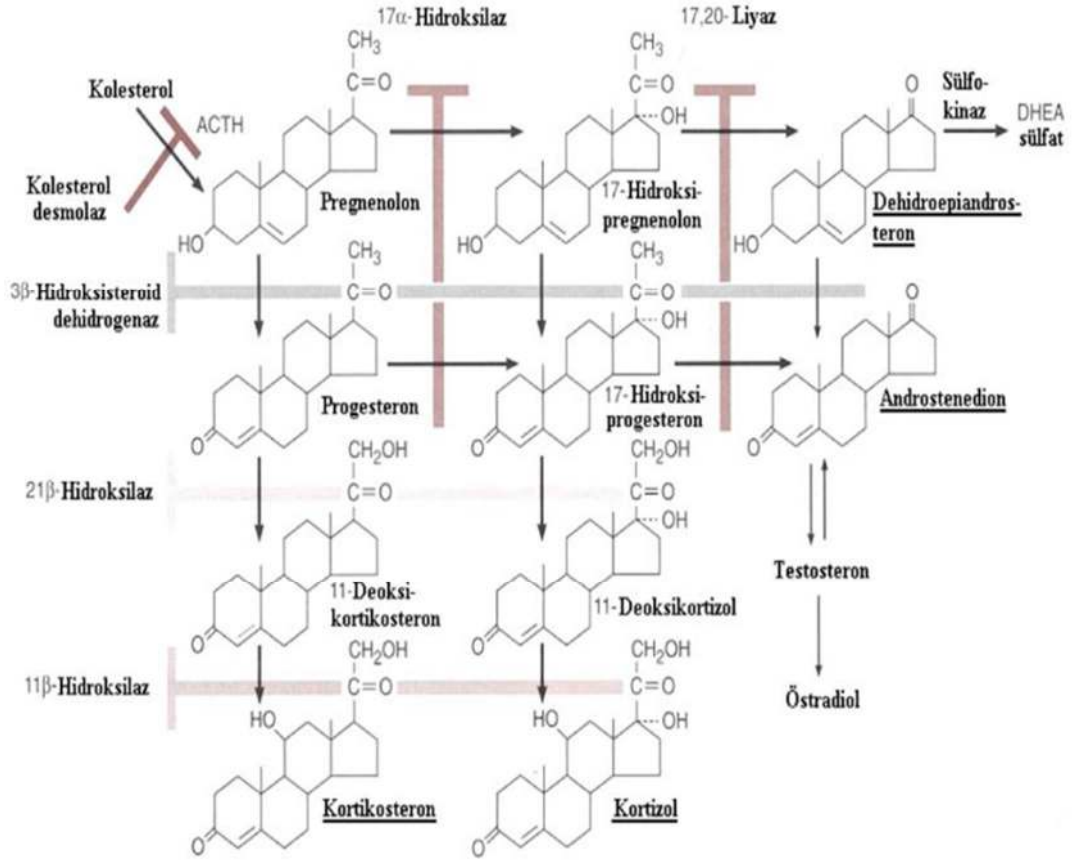
Endokrin sistem ile sinir sistemi arasındaki integrasyonu sağlayan en önemli santral sinir sistemi (SSS) bölümü hipotalamustur. İç ve dış ortamdan SSS'ne gelen veya bu sistem içinde oluşan çeşitli uyarılar, endokrin sisteme yansıtılmak üzere hipotalamusa integre edilirler. Hipotalamus, hipofizi etkileyen hormonların salınımını kontrol eden bir merkezdir. Stimülatör ve inhibitör uyarılar medial bazal hipotalamustan releasing faktörleri açığa çıkarır ve bu da hipofiz bezinden hormonların salgılanmasını sağlar (69, 70)

Nörohipofiz, doğrudan hipotalamusta yapılan bazı kimyasal maddeleri depolar ve dolaşıma verir. Yani kendisi herhangi bir madde üretmez. Adenohipofiz ise yapı olarak bir bezdir ve hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamohipofizer traktustan portal sistem kanalıyla hipofizin ön lobunun pars distalis kısmına releasing faktörler olarak bazı kimyasal maddeler ulaşır ve ön hipofizden tiroid hormonunun salınımı için tiroid bezini etkileyen tiroid stimulan hormon (TSH), steroidlerin salınımı için adrenal korteksi etkileyen adrenokortikotropik hormon (ACTH), testis ve ovaryumları etkileyen folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin, somatotropin, melanosit stimulan hormon (MSH) salgılanır (71, 72).

Adrenal korteks, kapsülden medüllaya doğru sıralanan ve zona glomerüloza, zona fasikulata ve zona retikularis olarak adlandırılan 3 tabakadan oluşur. Adrenal kortekste aldosteron, kortizol, progesteron ve testosteron kolesterolün bir dizi enzimatik reaksiyonu sonucu sentezlenir (Şekil 8) (73, 74).

Adrenal korteks steroidlerinin yarısını kortizol oluşturur. Kalan yarının büyük bir bölümü adrenal androjenlerdir. Mineralokortikoidler küçük bir miktarda bulunurlar. Adrenal korteks başlıca iki sistemin kontrolüyle fonksiyonlarını yürütür. Bunlardan biri mineralokortikoid sekresyonunda etkin olan renin-anjiyotensin sistemi, diğeri ise hipotalamohipofizer kortikotropin releasing hormon (CRH)-ACTH etkinliğidir (Şekil 9) (73, 74).

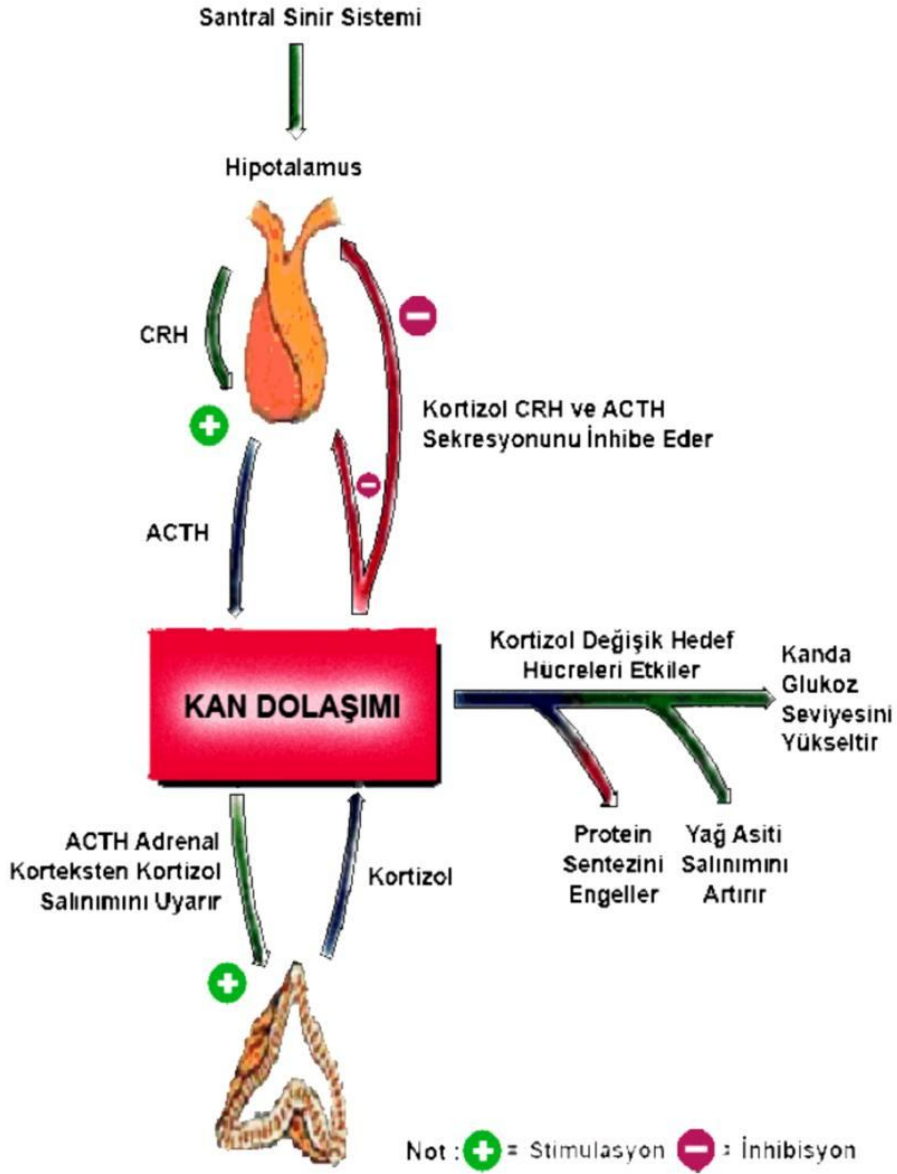
Aldosteron, renal tübülüs epitel hücrelerinde, özellikle toplayıcı kanallardaki esas hücrelerde ve daha az olarak distal tübüllerde, sodyumun geri emilmesini ve potasyumun atılmasını sağlar. Toplayıcı tübüllerin interkale hücrelerinde sodyumla değişmeli olarak hidrojenin atılımına yol açar (73).



Şekil 8. Aldosteron, Kortizol, Progesteron ve Testosteron Sentezi (73, 74)

Renin-anjiotensin sistemi, aldosteron salgılanmasında dominant etkiye sahiptir. Sodyum kaybı, ekstraselüler volüm azalması ve sempatik sistemin etkisiyle renin salgısı artar. Renin, anjiotensinojenden anjiotensin-I oluşumu sağlar. Anjiotensin-I, anjiotensin-II'ye dönüşür. Bu vazodaktif madde zona glomeruloza üzerinde de uyarıcı etkiye sahip olduğu için aldosteron salgısını artırır. Cerrahi müdahaleler, anksiyete, fiziksel travma ve kanamalarda aldosteron salgısını arttıran faktörlerdendir. Aldosteron, sodyum ve su tutulumunu sağlayıp potasyum atılımını artırarak homeostaza katkıda bulunmaktadır (73, 74).

Atriyal natriüretik peptidin de aldosteron sekresyonu üzerindeki etkisi tartışılmakta, deney hayvanlarında bu peptidin verilmesiyle aldosteron konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiş durumdadır (74).



Şekil 9. Hipotalamohipofizer-Adrenal Aks (63)

Kortizol, adrenal korteksin zona fasikulatasından salgılanan steroid yapıda katabolik bir hormondur. Kortizol, adenohipofiz üzerinden ACTH uyarısı ile adrenal korteksten salınmakta ve bu salınım gün içinde değişiklikler göstermektedir. Plazmada transkortine bağlı olarak taşınmakta, en yüksek düzeyine sabahın erken saatlerinde ulaşmaktadır. Akşamın geç vaktinde ise düşüktür. Buna diüurnal ritim

denmektedir. Cerrahi travma sonrası ilk altı saatte bu ritim değişebilir fakat tamamen ortadan kalkmaz. Kortizol düzeyi cerrahi veya travma sonrası ilk yarım saatte artmaya başlar, ikinci saatte maksimum düzeye ulaşır ve yirmi dört saatten sonra normale döner (71, 75, 76).

Kortizol salınımı CRH-ACTH üzerinden olmakta ve negatif feed-back etkisiyle kontrol edilmektedir. Plazmada kortizol düzeyi artınca hipotalamustan CRH yapımı ve dolayısıyla adenohipofizden ACTH yapımı azalmakta ve kortizol üretimi de düşmektedir (71, 77).

Kortizol, metabolizmanın önemli uyarıcılarından biridir. Glukagon ve epinefrinin etkilerini potansiyelize ederek kan şekerinin yükselmesine yol açar. Karaciğerde glukoneogenezi aktive ederken periferde ve yağ dokusunda, insülinin reseptörlere bağlanmasını inhibe eder. Kaslarda proteoliz ve laktat üretimini artırır. Açığa çıkan asit ve laktat karaciğerde glukoneogenez için kullanılır. Kortizolün yağ dokusundaki net etkisi lipoliz ve glukoz alınıminin baskılanmasıdır (77, 78). Ayrıca ACTH, epinefrin ve glukagonun lipolitik etkilerini de güçlendirir. Adipoz dokuda lipolitik hormonların (GH, katekolaminler) etkisi artar ve periferik insülin rezistansına neden olur. Tüm bu süreçlerin sonucunda kan glukozu yükselerek hayati organlara gerekli enerjiyi sağlamaya çalışır. Kortizol ayrıca katekolaminlerin salınım ve etkisini artırarak kardiyovasküler stabiliteyi sağlamaya yardımcı olur (75). Glukokortikoidlerin bir diğer etkisi de bağışıklık sistemini baskılamalarıdır. Kortizol verilmesiyle lenfopeni, nötrofili, monositopeni ve eozinopeni gelişir (77, 78- 80).

Progesteronun biyosentezi kolesterolden başlar. Progesteron erkeklerde az miktarda testislerde ve ayrıca her iki cinste adrenal kortekste sentezlenir. Adrenal kortekste sentezlenen hormonun önemli miktarı dolaşıma verilmeyip diğer steroidlerin sentezi için prekürsör olarak kullanılır (81). Progesteron plazmada bir transport proteini olan transkortine kısmen bağlanmış olarak bulunur (82). Steroid hormon olduğu için depolanmaz (83). Progesteron, yarı ömrü çok kısa (birkaç dakika) olan bir hormondur. İnaktivasyonda en önemli organ karaciğerdir (81). Başlıca metaboliti pregnandiol (5β -pregnandiol)'dür. Progesteronun yaklaşık % 30'u bu maddeye dönüşür. Diğer metabolitleri ise 5α -pregnandion ve 20α -dihidroksiprogesterondur. Bunlar zayıf progesteron benzeri etkinlik gösterir. Vücutta

progesteron sentez hızının ölçüsü günde idrarla çıkarılan pregnandiol miktarıdır. Bu miktar güne ve kişiye göre farklılık gösterir (82).

Testosteron potent androjenik steroid hormondur. Vücutta ana yapım yeri adrenal bez ve testistir. Testiste interstiyel (leyding) hücreler tarafından yapılır. Yapımında hipotalamustan gonadotropin releasing hormon (GnRH), ve ön hipofizden salgılanan lüteinizan hormon (LH) etkilidir. Günlük testosteron salgılanması sağlıklı yetişkin erkek bireyde ortalama 6-7 mg (17-20 μ mol)'dır (84). Kandaki testosteron konsantrasyonu 10-35 nmol/L'dir. Testosteronun biyoyararlanımının yarısı seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) ve albumin düzeyine bağlıdır. SHBG'nin çoğunluğunu da bir varyantı olan testosteron-bağlayıcı globülin (Te-BG) oluşturmaktadır. Testosteronun sadece % 1-2'si, herhangi bir proteine bağlanmadan serbest halde bulunur. Testosteronun biyoyararlanımı denildiğinde, serbest testosteron düzeyi (total testosteronun % 1-2'si) ve albumine gevşek bağlanan kısmından (total T'nin % 30'u) bahsedilir (85). Böylece, biyoyararlanımlı testosteron miktarı denildiğinde, sadece androjen yapım ve sekresyon miktarına bağlı değil, kandaki SHBG'e de bağlıdır (86). SHBG'e bağlanan androjen miktarındaki artış, testosteron biyoyararlanımını downregülasyon olarak etkileyecektir. Testosteronun ve LH'nin plazmadaki konsantrasyonu gün içinde değişiklik gösterir. Kandaki miktarı sabah saatlerinde, geceye oranla % 25-30 artmıştır. Kişinin vücut yapısına ve kilosuna göre de miktarı farklılıklar gösterir. Plazma testosteronun ve aktif metabolitleri karaciğerde yıkılır. Çoğu idrarla vücuttan uzaklaştırılır. Yapılan araştırmalar, erkek popülasyonunda, yaşla birlikte testosteron düzeyinin azaldığını göz önüne sermiştir. Otuz yaşından itibaren testosteron ve androjen konsantrasyonları düşmektedir. Erkeklerde androjen eksikliği kemik ve kas kitlesinde azalma, yağ kütlesinde artma, libidoda azalma gibi birçok klinik semptomlarla birlikte görülür (86).

Biz de bu çalışma ile sugammadexin avantajları yanında yapılan çalışmalarda bahsedilen progesteron alanlarda sugammadex öncesi dozun azaltılması yönünde kısıtlı çalışmalar bulunmasından dolayı sugammadexin aldosteron, kortizol, progesteron ve serbest testosteron gibi steroidler üzerine olası etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 10.01.2013 - 01/07 tarih ve sayılı etik kurul onayı alındı. Hastalardan sözel/yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra elektif alt ekstremitte cerrahisi planlanan ve operasyon süresi 1-3 saat olması beklenen, Amerikan Anestezi Derneği fiziksel durum sınıfı I-II risk grubunda, yaşları 18-45 arasında değişen toplam 50 erkek hasta dahil edildi. Hastaların preoperatif dönemde Fırat Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon polikliniğinde ayrıntılı anamnezleri alındı ve sistemik muayeneleri yapıldı. Çalışmada dışlanma kriterleri olarak ASA III ve üzeri olanlar, kas hastalığı, nörolojik, psikiyatrik, karaciğer, böbrek, kalp ve endokrin hastalığı, diabetes mellitus ve periferik nöropatik hastalık, kooperasyon güçlüğü, zor entübasyon ihtimali, steroid veya hormon tedavisi, obezite (vücut kitle indeksi >30 kg/m²), nöromusküler bloker ile etkileşen ilaç kullanımı (mağnezyum, antikonvülzan, aminoglikozid kullananlar), genel anesteziye kullanılan nöromusküler bloker, opioid ve diğer ilaçlara allerji öyküsü, alkol ve ilaç bağımlılığı belirlendi.

Hastalar kapalı zarf usulüne göre rastgele iki gruba ayrıldı;

Grup S: Sugammadeks grubu (n=25)

Grup N: Neostigmin grubu (n=25)

Operasyon masasına alınan hastalar elektrokardiyografi (EKG), noninvazif kan basıncı (NİKB), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) ile monitorize edildi. Nöromusküler monitorizasyon yapılmayan kollarından 20 G'lik kanül ile damar yolu açıldı ve % 0.9'luk NaCl infüzyonu başlandı.

Tüm olgularda anestezi indüksiyonundan önce TOF (TOF-Watch[®]S, Organon, İrlanda) cihazı ile nöromusküler monitorizasyon için elektrotların yerleştirileceği cilt bölgesi alkol ile silindikten sonra, önkol ulnar sinir trasesine iki adet elektrod yerleştirildi, akselerasyon transdüseri başparmağa yapıştırıldı ve diğer dört parmak kol tahtasına tespit edilerek başparmağın serbest hareketi sağlandı. Monitorize edilen kolun cilt sıcaklığının 33°C'nin üzerinde tutulabilmesi için kol pamuk ile sarıldı. TOF cihazı 2 Hz, 0,2 msn olacak şekilde ayarlanarak 10 sn ara ile uyarı verecek şekilde ayarlandı.

Hastaların tümüne 3 dakika % 100 O₂ ile preoksijenizasyon yapıldıktan sonra 2 mg/kg propofol (Propofol Fresenius %1 20 ml, Fresenius Kabi, Almanya) ve 0.6

mg/kg rokuronyum (Esmeron 5 ml, MSD, Organon, Hollanda), 1 µgr/kg/dk remifentanil (Ultiva 2 mg, GlaxoSmithKline, Finlandiya) ile sağlanan indüksiyondan sonra TOF stimülasyonuna yanıt alınamadığında endotrakeal entübasyon gerçekleştirilerek ventilasyon mekanik olarak devam ettirildi ve end tidal karbondioksit düzeyi (ETCO₂) 35-40 mmHg arasında tutulmaya çalışıldı.



Şekil 10. TOF Watch

Anestezi idamesi % 50 O₂ - % 50 kuru hava içerisinde % 2-2.5 sevofluran ile sağlandı. Nöromusküler monitörizasyona göre TOF stimülasyonuna 2 yanıt alındığında (T2 yeniden ortaya çıktığı zaman) 0.15 mg/kg rokuronyum ek dozları uygulandı. Analjezi ise remifetanilin 0.5-20 µgr/kg/dk doz aralığında infüzyonu ile sağlandı.

Operasyon bitiminde sevofluran (Sevorane Likid % 100, Abbott, İngiltere) uygulaması sonlandırılarak, olgulara % 100 O₂ solutulmaya başlandı. TOF stimülasyonuna en az 2 yanıt alındığında, nöromusküler blokajın geri döndürülmesi amacıyla Grup N'ye 0.05 mg/kg neostigmin (Neostigmine 0.5 mg/ml amp, Adeka, Türkiye) ve 0.01 mg/kg atropin sülfat (Atropin sülfat 0.5 mg/ ml amp, Biofarma İlaç Sanayi Ltd. Şti., Türkiye), Grup S'ye 4 mg/kg sugammadex (Bridion 200 mg/2 mL, Organon, Hollanda) intravenöz olarak uygulandı. Uyandırma esnasında her iki grup için antagonizma yapılan TOF değerleri ve süreleri, antagonizmadan sonraki TOF

değerinin sırayla 0.7-0.8-0.9 olma süreleri kaydedildi. Spontan solunumu ve kas gücü yeterli olan ve TOF oranı 0.9'dan yüksek olan hastalar ekstübe edildi. Ekstübe edilen hastalar derlenme odasına alındı.

Hastaların kalp atım hızı (KAH), sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları (SAB, DAB, OAB) ve SpO₂ değerleri anestezi indüksiyonundan hemen önce ve hemen sonra, intraoperatif 5 dakika aralıklarla, ekstübasyondan hemen önce ve hemen sonra kaydedildi. Aynı hemodinamik değişkenler derlenme odasına kabulden itibaren 5 dakika aralıklarla kaydedildi.

Steroid yapılı hormonların serum düzeylerinin tespiti için sugammadex/neostigmin uygulamasından hemen önce, uygulandıktan 15 dakika ve 4 saat sonra olmak üzere toplam 3 dönemde kan örneği alındı. Alınan örneklerde serum aldosteron, kortizol, progesteron, serbest testosteron düzeyleri çalışıldı. Alınan kan örnekleri 15 dk dinlendirildikten sonra ameliyathanede santrifüj edildi, serumları ayrılarak biyokimya laboratuvarına gönderildi. Her numune günlük çalışıldı. Serum kortizol, serbest testosteron ve progesteron ölçümleri "Advia Centaur XP "(İrlanda, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2011) cihazı ile "immunoassay" yöntemi kullanılarak yine Advia Centaur (Ireland) kitleri ile yapıldı. Serum aldosteron düzeyleri ise "Triturus Grifols"(Diagnostic Grifols, S.A., İspanya, 2005) cihazı ile "RIA (radioimmunoassay)" yöntemi kullanılarak ve Diametra (Diametra S.A., İtalya) kitleri kullanılarak ölçüldü. Aynı zamanda postoperatif dönemde hipotansiyon, öksürük, bulantı, kusma, ağız kuruluğu ve anormal koku hissinin varlığı derlenme odasından servise transfer edilmeden hemen önce "var/yok" şeklinde sorgulandı.

Hastalar postoperatif rezidüel bloğun klinik semptom ve bulguları (başı 5 sn yukarıda tutabilme, bacağı 5 sn yukarıda tutabilme, eli 5 sn sıkabilme ve dil basacağı testini yapabilme) açısından da derlenmeden servise transfer edilmeden önce değerlendirildi.

2.1. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada sample size'ın belirlenmesi için G Power 3.0.10 programı kullanıldı. İki bağımsız ortalamanın karşılaştırıldığı, t testi kullanıldı. Literatüre göre sugammadexin neostigminin neredeyse yarısı kadar zamanda reverz sağladığı gösterildiğinden bu çalışmada effect size 0.5 olarak kabul edildi ve 0.80 power elde etmek için 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

İstatistiki değerlendirme için IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20 programı kullanıldı. Verilerin dağılımı varyans analizi ile değerlendirildi. Parametrik veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak alındı. Hastaların yaşı, ağırlığı, operasyon süresi, intraoperatif dönemde kullanılan rokuronyum miktarı, TOF 0.7-0.8-0.9 olma süreleri, KAH, OAB, SpO₂ değerleri, serum kortizol, progesteron, aldosteron ve testesteron düzeyleri varyans analizi ile değerlendirildikten sonra gruplar arası karşılaştırma için independent t testi kullanıldı. Grup içi değerlendirme için ise paired sample t test kullanıldı. Grupların ASA risk sınıfı, postoperatif rezidüel bloğun klinik semptomları, postoperatif öksürük, bulantı-kusma, ağız kuruluğu ve anormal koku hissinin varlığı chi-square testi ile değerlendirildi.

3. BULGULAR

Hastaların yaşı, ağırlığı, ASA fiziksel durum sınıfı, operasyon süresi ve intraoperatif dönemde kullanılan rokuronyum miktarı açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların demografik verileri (ortalama $\pm$ SD)

	Grup N (n=25)	Grup S (n=25)
Yaş (yıl)	28.96 $\pm$ 8.32	33.04 $\pm$ 9.15
Ağırlık (kg)	76.04 $\pm$ 9.77	76.08 $\pm$ 11.10
ASA (I/II)	16/9	19/6
Operasyon süresi (dk)	103.80 $\pm$ 38.27	102.60 $\pm$ 39.45
Rokuronyum miktarı (mg)	56.64 $\pm$ 13.28	58.60 $\pm$ 15.91

Grup N’de dörtlü uyarıya (TOF 0.7, TOF 0.8, TOF 0.9) yanıt alınma zamanları Grup S’den anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0.001$) (Tablo 6).

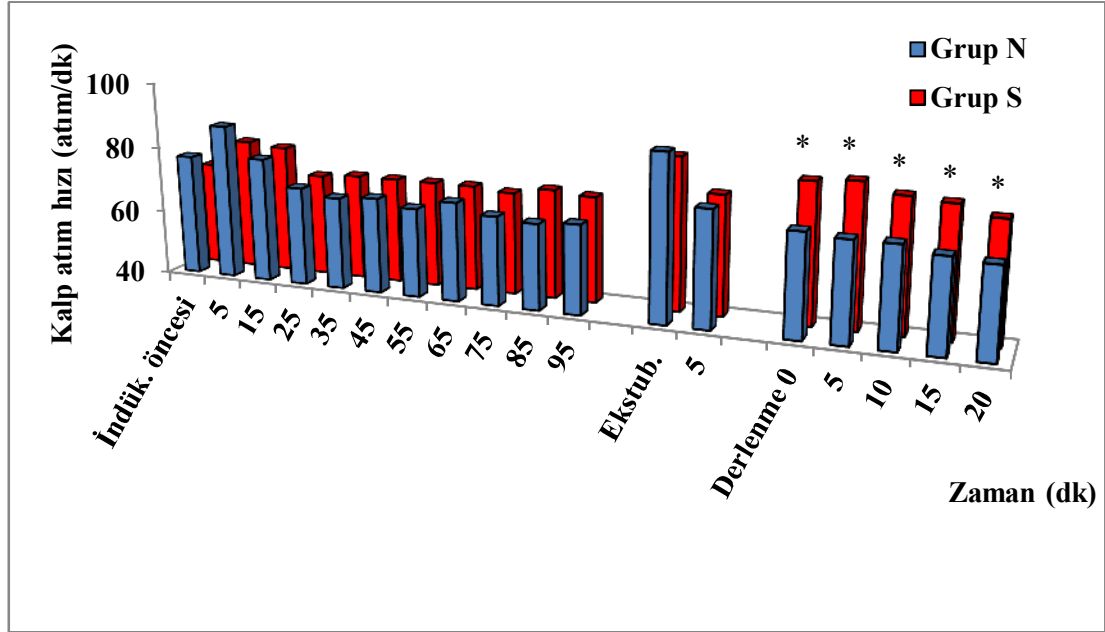
Tablo 6. Grupların TOF 0.7-0.8-0.9 olma zamanları (ortalama $\pm$ SD)

	Grup N (n=25)	Grup S (n=25)
TOF 0.7 (sn)	5.84 $\pm$ 3.37	2.80 $\pm$ 1.58*
TOF 0.8 (sn)	7.76 $\pm$ 3.84	3.64 $\pm$ 2.05*
TOF 0.9 (sn)	9.84 $\pm$ 4.04	4.08 $\pm$ 2.03*

*: $p<0.001$, Grup N ile Grup S karşılaştırıldığında

Perioperatif dönemde hemodinamik parametreler olarak, kalp atım hızı, ortalama arter basıncı ve periferik oksijen saturasyonu değerlendirildi. Kalp atım hızı gruplar arasında karşılaştırıldığında intraoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, hastalar derlenmeye alındıktan hemen sonra, 5, 10, 15. ve

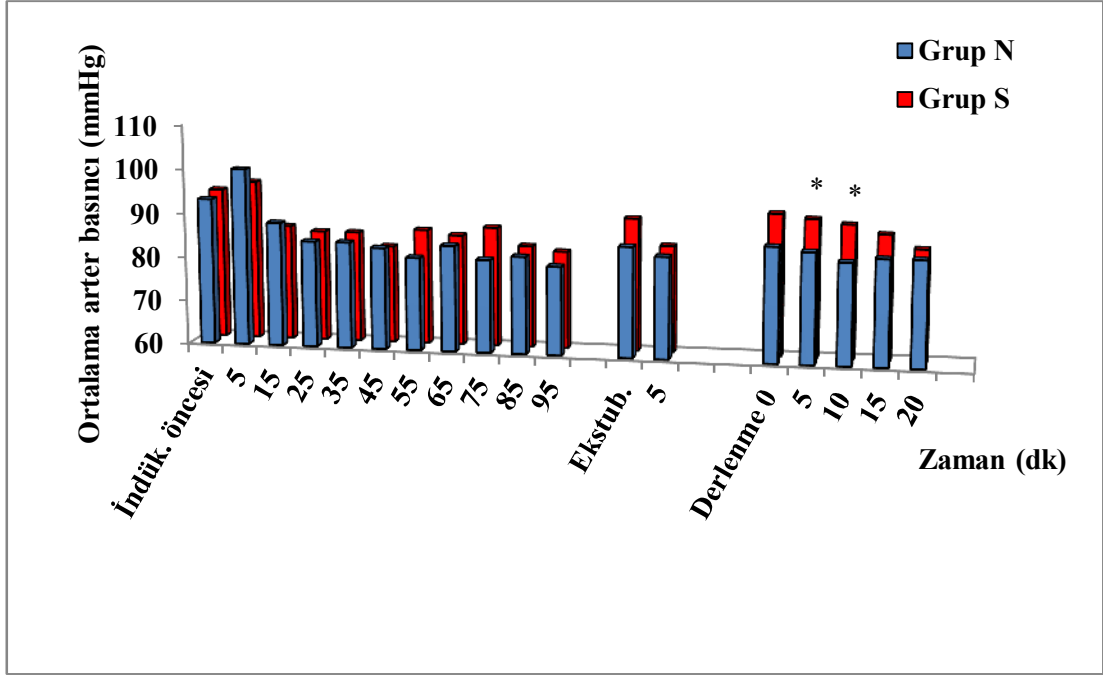
20.dakikalarda, Grup N’de Grup S’den anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.001$, $p=0.003$, $p=0.001$ ve $p=0.001$) (Şekil 11).



*: $p<0.01$, Grup N, Grup S ile derlenmeye kabul, 5, 10, 15. ve 20. dakikalarda karşılaştırıldığında

Şekil 11. Grupların perioperatif kalp atım hızları

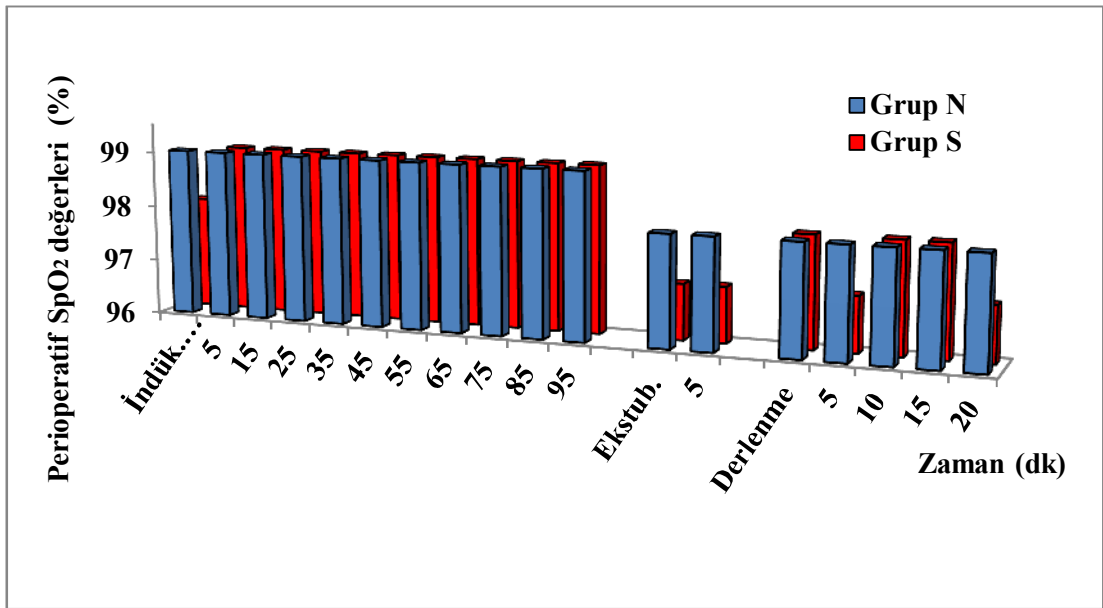
Hastaların ortalama arteriyel basıncı gruplar arasında karşılaştırıldığında, intraoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, hastalar derlenmeye alındıktan sonra 5. ve 10. dakikalarda, Grup N’de Grup S’den anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.046$ ve $p=0.035$) (Şekil 12).



*: $p < 0.01$, Grup N, Grup S ile derlenmenin 5. ve 10. dakikalarda karşılaştırıldığında

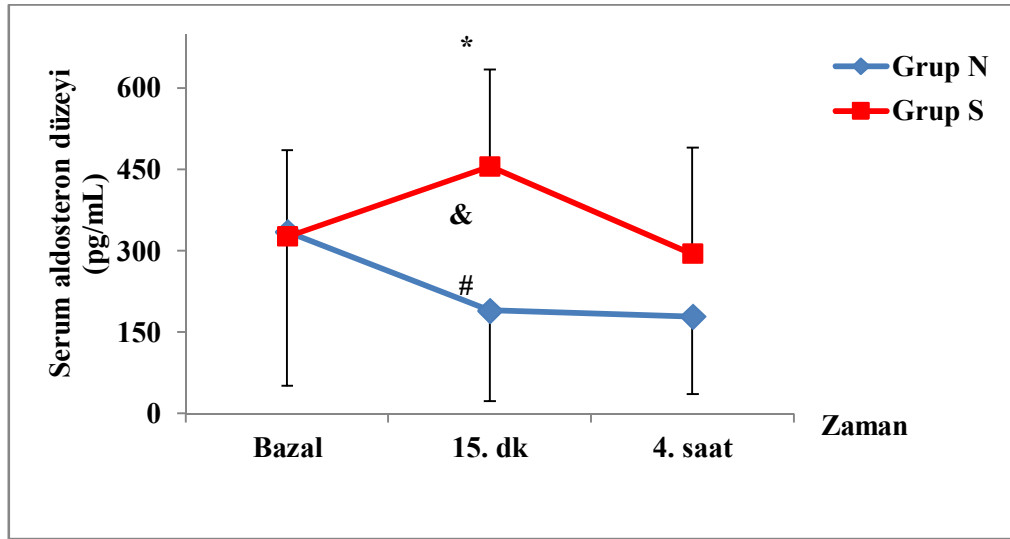
Şekil 12. Grupların perioperatif ortalama arter basıncı

Perioperatif SpO_2 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 13).



Şekil 13. Grupların perioperatif SpO_2 değerleri

Antagonizma yapıldıktan 15 dakika sonra alınan kan örneklerinde serum aldosteron düzeylerinin Grup S’de Grup N’den istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). Grup içi karşılaştırmada ise Grup N’de bazale göre 15. dakikada istatistiksel olarak azaldığı ($p=0.021$), Grup S’de ise 15. dakikada bazal ve 4. saate göre istatistiksel olarak arttığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.039$ ve $p=0.026$) (Şekil 14).



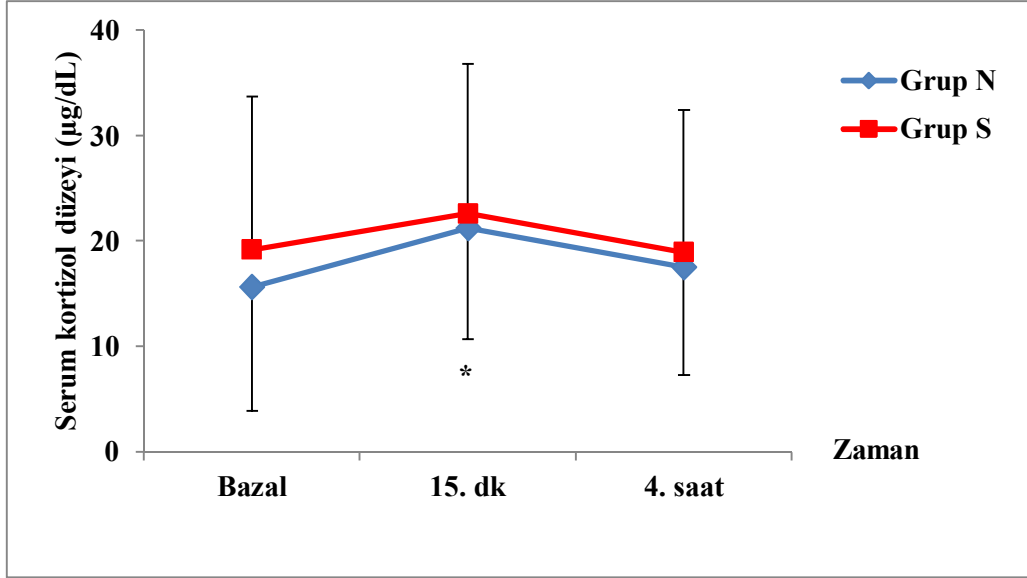
*: $p<0.001$, Grup S ile Grup N 15. dakikada karşılaştırıldığında

#: $p<0.05$, Grup N’de 15. dakika bazal ile karşılaştırıldığında

&: $p<0.05$, Grup S’de 15.dakika, bazal ve 4. saat ile karşılaştırıldığında

Şekil 14. Grupların serum aldosteron düzeylerinin karşılaştırılması

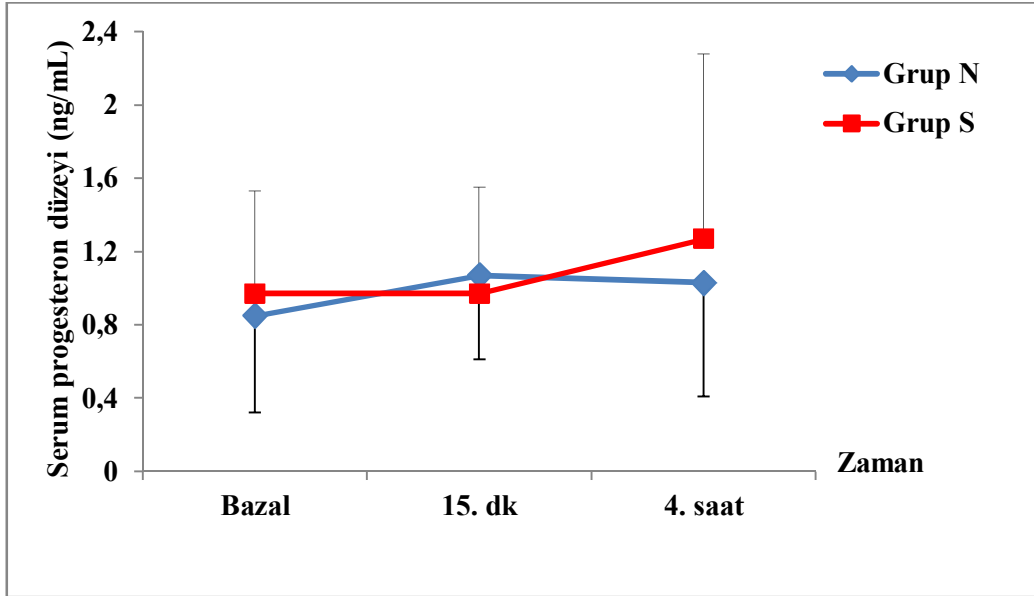
Serum kortizol düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok iken grup içi karşılaştırmada Grup N’de 15. dakikadaki serum kortizol düzeyinin bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0.003$) (Şekil 15).



*: $p < 0.01$, Grup N’de, 15. dakika bazal değeri ile karşılaştırıldığında

Şekil 15. Grupların serum kortizol düzeyleri

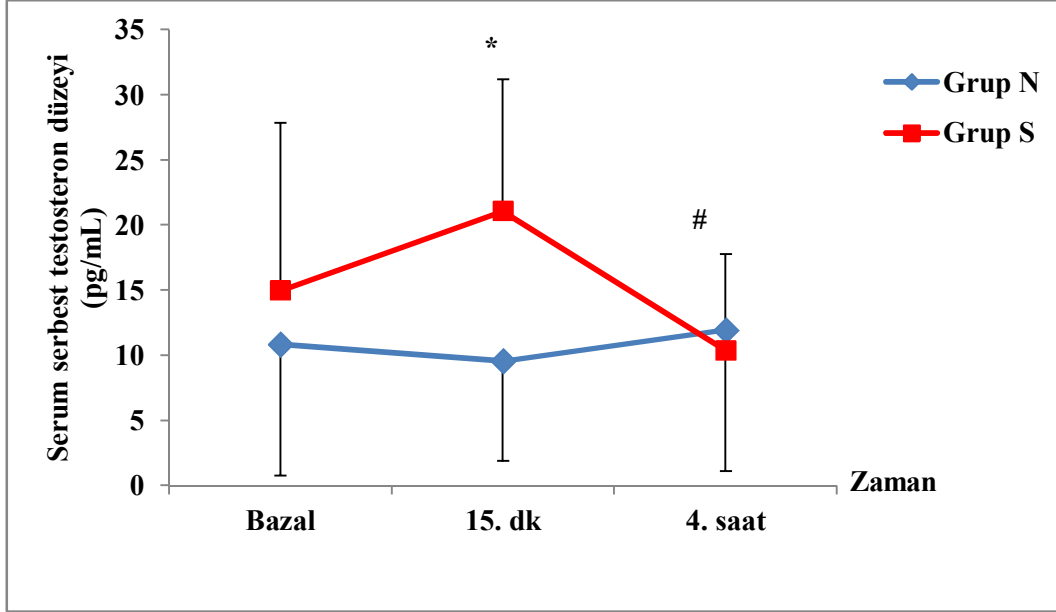
Serum progesteron düzeylerinin grup içi ve gruplar arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Şekil 16).



Şekil 16. Grupların serum progesteron düzeyleri

Antagonizma yapıldıktan 15 dk. sonra alınan kan örneklerinde serum testosteron düzeylerinin antagonizma yapıldıktan 15 dk. sonra alınan kan örneklerinde, Grup S’de Grup N’den istatistiki olarak daha yüksek olduğu saptandı

($p=0.002$). Grup içi karşılaştırmada, Grup S’de serum testesteron düzeyleri, antagonistadan sonra 4. saatte, 15. dk.’ya göre istatistiki olarak anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p=0.001$) (Şekil 17).



*: $p<0.001$, Grup S ile Grup N 15. dakikada karşılaştırıldığında

#: $p<0.05$, Grup S’de 15. dakika ile 4. saat karşılaştırıldığında

Şekil 17. Grupların serum serbest testosteron düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Serum hormon düzeylerinin zaman içerisinde gruplara göre dağılımı

	Grup N	Grup S
Aldosteron (pg/mL)		
Bazal	335.09 ± 233.68	326.05 ± 209.15
15. dakika	189.82 ± 216.86	455.48 ± 278.71
4. saat	178.68 ± 182.92	294.68 ± 265.45
Kortizol (ug/mL)		
Bazal	15.66 ± 11.7	19.18 ± 14.49
15. dakika	21.24 ± 10.57	22.62 ± 14.16
4. saat	17.56 ± 10.29	18.97 ± 13.47
Progesteron (ng/mL)		
Bazal	0.85 ± 0.53	0.97 ± 0.56
15. dakika	0.07 ± 0.46	0.97 ± 0.58
4. saat	1.03 ± 0.62	1.27 ± 1.21
S.Testosteron (pg/mL)		
Bazal	10.83 ± 10.07	14.96 ± 12.88
15. dakika	9.57 ± 9.68	21.07 ± 14.10
4. saat	11.94 ± 10.86	10.78 ± 7.40

Başı beş saniye dik tutabilme, bacağı kaldırabilme, dil basacağı testi ve eli sıkabilme açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Postoperatif rezidüel bloğun klinik semptomlarının gruplara göre dağılımı

	Grup N (n=25)		Grup S (n=25)	
	Var	Yok	Var	Yok
Başı 5 sn tutabilme	23	2	25	0
Bacağı kaldırabilme	21	4	24	1
Dil basacağı testini yapabilme	24	1	25	0
El sıkabilme	25	0	25	0

Postoperatif öksürük, bulantı-kusma, ağız kuruluğu ve anormal koku hissi sıklığı gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar arası postoperatif istenmeyen bulguların karşılaştırılması

	Grup N (n=25)		Grup S (n=25)	
	Var	Yok	Var	Yok
Öksürük	11	14	5	20
Bulantı	9	16	5	20
Kusma	1	24	0	25
Ağız kuruluğu	4	21	3	22
Anormal koku	0	25	0	25

4. TARTIŞMA

Nondepolarizan nöromusküler blokerin etkilerinin uzamasına bağlı olarak gelişen postoperatif rezidüel kürarizasyon, modern anesteziye halen yaygın görülen ve hasta güvenliğine ciddi tehdit oluşturan önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Günümüzde geleneksel deküarizasyon için kolinesteraz inhibitörü ajanlar muskarinik antagonistlerle kombine edilerek yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte derin nöromusküler bloğun döndürülmesinde kolinesteraz inhibitörlerinin etkisi kısıtlı olmaktadır. Ayrıca bu ilaçların istenmeyen kardiyovasküler, solunumsal ve kolinerjik yan etkileri sık görülmektedir. Son yıllarda steroid yapıdaki nöromusküler bloker ajan kullanımında, modifiye γ -siklodekstrin yapısındaki sugammadeks kullanılarak, kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan geleneksel deküarizasyon işlemine güncel bir alternatif sunulmaktadır.

Şiddetli ve süregelen cerrahi travma, yaş, cinsiyet, uygulanan anestezi yöntemi ve cerrahi teknik, endokrin-metabolik cevaba etki edebilecek bazı önemli faktörlerden bazılarıdır (87, 88). Uygulanan farklı anestezi yöntemlerinin hormonal otonom yanıtta farklı etkileri olabileceği gibi anesteziğin farklı plazma konsantrasyonları da endokrin yanıtta farklılığa neden olabilmektedir. Bu nedenle anestezi ve cerrahinin neden olduğu hormonal yanıtın yorumlanması ve diğer çalışmalarla karşılaştırılmasında güçlük olabilmektedir. Prospektüs bilgisi olarak, sugammadeksin cerrahi günü alınan toremifen (selektif östrojen reseptör modülatörü) ve bazı antibiyotikler (flukloksasilin, fusidik asit) ile etkileşerek etkisinin azalmasına neden olabileceği belirtilmektedir. Yine aynı gün alınan oral kontraseptif ilaçlar ile yakalama reaksiyonu gelişebilmekte ve etkileşim olabilmektedir. Sugammadeks öncesi flukloksasilin ve progesteron alanlarda dozun atlanması önerilmektedir (15).

Bizim çalışmamızda da amaç bu bilgilerden yola çıkarak spesifik bir mekanizmayla nöromusküler blokaj antagonizması yapan ve anestezi pratiğine nispeten yeni girmiş olan sugammadeksin steroid yapılı adrenal korteks hormonları üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak sugammadeksin ve neostigminin tüm gruplarda iyi tolere edildiğini ve sugammadeksin neostigmine göre daha potent ve daha hızlı geri döndürme sağladığı saptandı.

Gijzenberg ve ark. (89) “Sugammadex kullanılması” adını verdikleri çalışmalarında 29 sağlıklı yetişkin gönüllü üzerinde ilacın güvenilirliğini, farmakokinetiğini ve etkinliğini araştırmışlardır. İnsanlar üzerinde ilk kez yapılan bu çalışma 3 aşamada gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ilk bölümünde 19 hasta alınarak rastgele Org 25969 veya plasebo verilmiştir, ikinci aşamada ise kalan 10 kişiye iki farklı günde genel anestezi uygulanmıştır. Genel anestezi uygulaması sırasında nöromusküler blokaj 0.6 mg/kg rokuronyum ile sağlandıktan 3 dk sonra 0.1-8 mg/kg serum fizyolojik veya 0.1-8 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Sugammadex ve 8 mg/kg sugammadex uygulanan grupta TOF’un 2 dk içerisinde 0.9 olduğu gözlenmiştir.

Illman ve ark. (62) 50 hasta üzerine yaptığı bir çalışmada, neostigmin ve sugammadexin etkinliği TOF kullanılarak karşılaştırılmış ve sugammadexin rokuronyumla oluşmuş nöromusküler blokajı neostigmine göre daha güvenli ve hızlı bir şekilde geri çevirdiği gözlenmiştir.

Flockton ve ark. (90) 84 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada cis-atraküryuma bağlı nöromusküler blok için neostigmin ve rokuronyuma bağlı nöromusküler blok için sugammadex kullanılmış ve sugammadex ile TOF oranının 0.9 olma süresi neostigminden 4.7 kat hızlı bulunmuştur. Sugammadex ve neostigminin her ikisinin güvenilir ve iyi tolere edilebilir olduğu da yine bu çalışmada ifade edilmiştir.

Rex ve ark. (91) propofol veya sevofluran anestezisi verilen hastalara rokuronyum 0.6 mg/kg yükleme dozundan sonra 7 µg/kg/dk hızında infüzyon olarak uygulanmıştır. Operasyon bitiminde 4 mg/kg dozunda uygulanan sugammadexin her iki grupta iyi tolere edildiğini ve TOF 0.9 değerini kazanma açısından anlamlı bir fark görülmediğini göstermişlerdir.

Nöromusküler blokaj geri döndürülmesinde TOF oranının 0.9’a ulaşması altın standarttır (92). Bundan dolayı bu tür çalışmalarda belirlendiği şekilde bizim çalışmamızda da TOF oranında 0.9’a ulaşma süresi göz önünde bulundurulmuştur. Çalışmamızda anestezi indüksiyonu propofol, idamesi ise sevofluran ve remifentanil ile sağlandı. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda TOF 0.9 oranına ulaşma süresi Grup N’de ortalama 9,48 sn iken, Grup S’ de 4.08 sn olarak gözlemlendi. Sonuç olarak, sugammadex uygulananlarda TOF 0.9 olma süresi anlamlı olarak kısa bulundu.

Rokuronyum ile oluşturulan nöromusküler blokajın sugammadeks ile reverz edildiği deneysel (93) ve klinik çalışmalarda (94) sugammadeksin kalp atım hızı ve kan basıncında değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir.

Lock ve ark. (95) TOF değeri 0.2 ile 0.7 arasında olan hastalara 0.04 mg/kg ve 0.7-0.9 arasında olanlara ise 0.02 mg/kg neostigmin ve 0.01 mg/kg atropin uyguladıkları çalışmalarında her iki hasta grubunda kalp atım hızında artış olduğunu kaydetmişlerdir. Ancak kardiyak yan etki olmadığı gibi QT veya QTc intervalinde değişiklik de saptanmamıştır. Neostigmin-atropin birlikteliğinin her ne kadar proaritmik özellikleri bilinse de güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Khuenl-Brady ve ark. (92) yaptığı çok merkezli, prospektif ve randomize bir çalışmada, sugammadeks veküronyumun oluşturduğu nöromusküler blokajı geri döndürmede neostigminden 7 kat hızlı olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada antagonistmanın hemodinami üzerine etkileri de değerlendirilmiş ve sugammadeksin (2 mg/kg) neostigmin (50 µg/kg) glikopirolat (10 µg/kg) kombinasyonuna göre daha düşük kalp atım hızı ve ortalama arter basıncına neden olduğu gösterilmiştir.

Saçan ve ark. (96)'nın rokuronyumla oluşturulan nöromusküler blokaj üzerine, neostigmin (70 µg/kg)–glikopirolat (14 µg/kg) ve edrofonyum (1 mg/kg) – atropin (10 µg/kg) kombinasyonları ile sugammadeksin (4 mg/kg) etkilerini karşılaştıran çalışmalarında, neostigmin kullanılan grubun daha yüksek kalp atım hızına sahip olduğu belirtilmiştir.

Lemmens ve ark. (97)'nin sevofluran anestezisi altında vekuronyumla oluşturulan derin nöromusküler blokta sugammadeks ve neostigmin (70 µg/kg) – glikopirolat (14 µg/kg) kombinasyonunun etkilerini karşılaştırdığı çalışmalarında neostigmin kullanılan grupta kalp atım hızının sugammadeks grubuna göre daha yüksek seyrettiği saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarla benzer olarak çalışmamızda sugammadeksin anlamlı bir hemodinamik yanıtı neden olmadığı, ancak farklı olarak hastalar derlenmeye alındıktan hemen sonra, 5., 10., 15. ve 20. dakikalarda kalp atım hızının Grup N'de Grup S'den anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Hastalar derlenmeye alındıktan sonra ortalama arteriyel basınçları değerlendirildiğinde 5. ve 10. dakikalarda Grup N'de Grup S'den anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Derlenmede bahsedilen dönemlerde kalp atım hızı ve ortalama arteriyel basınçta istatistiksel olarak anlamlı

değişiklikler saptanmasına rağmen klinik olarak her iki grubun ortalama değerleri normal sınırlar içerisindeydi.

Nöromusküler bloğun geri döndürülmesinde, neostigmin sıklıkla kullanılır. Ancak neostigminin yüksek dozlarda atropine dirençli bradikardi yapması, atriyoventriküler blok ve nodal ritmi de içeren kardiyak aritmi, spesifik olmayan EKG değişimleri ve hipotansiyon gibi yan etkileri mevcuttur. Muskarinik etkilerin önlenmesi için neostigminin önce veya birlikte antikolinergik olan glikopirolat (1 mg neostigmin için 0.2 mg) veya atropin (1 mg neostigmin için 0.4 mg) kullanılması önerilmektedir (31, 35). Çalışmamızda neostigmin ve atropin sırasıyla 0.05 mg/kg ve 0.01 mg/kg dozlarında kullanıldı. Bahsi geçen çalışmalarda kullanılan atropin dozu, neostigmin dozu ile oranlandığında çalışmamıza göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu nedenle hastaların hemodinamik durumu atropinden çok neostigminin etkisinde olduğundan Grup N'deki hastalarda diğer çalışmaların aksine kalp atım hızı ve ortalama arteriyel basıncında azalma saptandı.

Sugammadex steroid yapılı nöromusküler blokerleri enkapsüle ederek etkisini gösterdiğinden steroidal yapıya sahip diğer molekül, hormon ve ilaçların plazma düzeyleri üzerindeki etkisi bazı çalışmalara araştırma konusu olmuştur.

Endojen steroidler ve steroid yapıdaki ilaçlar, steroid yapılı nöromusküler blokerlerdeki (rokuronyum, vekuronyum) gibi kuarterner amonyum iyonları içermedikleri için sugammadex'e düşük affinite gösterdikleri belirtilmiştir. Ayrıca steroid yapıdaki hormonların plazmadaki spesifik protein taşıyıcılarına sıkıca bağlanmaları da bu düşük affinitenin bir diğer sebebi olarak gösterilmiştir (11).

Sugammadex, hidrofobik özelliği ve aminosteroid yapıdaki bileşiklerin pozitif yüklü nitrojenleriyle elektrostatik etkileşimi artırmak için lipofilik grupların eklendiği geniş bir lipofilik iç kaviteye sahiptir. Asidik fonksiyonel grupların birbirlerini karşılıklı olarak itmeleri sayesinde sugammadexin iç kavitesi açık tutulur. Rokuronyumun steroid yapıdaki çekirdeği sugammadexin kavitesi içine girdiği zaman bu negatif yüklü karboksil grupların birbirlerini itici etkisi kesintiye uğrar, aynı zamanda rokuronyumun pozitif yüklü nitrojen molekülleriyle bu karboksil grupları etkileşime geçerek sıkı bir bağ oluşturur. Bu sıkı bağlanma sayesinde rokuronyumla sugammadex kompleks oluşturduğunda, diğer steroid

yapıdaki bileşiklerin rokuronyumla yer değiştirmesi de pek mümkün olmadığı sunulmuştur (98, 99).

Özdemirkan ve ark.'nın (63) sugammadexsin postoperatif stres hormonları üzerine etkisini inceleyen çalışmalarında serum kortizol, insülin, aldosteron ve glukoz düzeyleri çalışılmıştır. Hem neostigmin hem de sugammadex kullanılan hastalarda cerrahiye stres cevabın ortaya çıktığı, sugammadex kullanımının bu stres cevabı ve stres hormonlarının düzeylerini etkilemediği belirtilmiştir.

Zhang ve ark. (100), sugammadexsin diğer moleküllerle etkileşimini izotermal titrasyon mikrokalorimetri yöntemi ile test ettikleri çalışmalarında sugammadexsin, kortizon, atropin ve verapamil gibi steroid ve steroid olmayan bileşiklerle kompleks oluşturma eğilimini incelemişlerdir. Sugammadexsin bu bileşiklerle kompleks oluşturma eğiliminin klinik olarak önemsiz olduğunu ve bu eğilimin rokuronyumla kompleks oluşturma eğiliminden yaklaşık 120-700 kat daha az olduğunu bildirmişlerdir. Steroid yapıdaki moleküller ile sugammadex bir kompleks oluşturabileceği ancak oldukça düşük bir affinitenin söz konusu olduğunu belirtmişlerdir. Çünkü sugammadexsin rokuronyum ve vekuronyuma olan yüksek affinitesinden, sugammadexsin negatif yüklü karboksietil yan zincirleri ile vekuronyum ve rokuronyumun pozitif yüklü kuarterner nitrojenleri arasındaki kuvvetli etkileşimin sorumlu olduğu vurgulanmıştır (11, 100).

Çalışmamızda, sugammadexsin steroid yapıları endojen hormon düzeyleri üzerine etkileri araştırıldı. Bu amaçla sugammadex uygulanan hastalarda uygulamadan 15 dakika ve 4 saat sonra örnekleme yapılarak serum aldosteron, kortizol, progesteron ve serbest testosteron düzeyleri ölçüldü. Sugammadexsin eliminasyon yarı ömrü 1.8-2.2 saat olduğundan iki eliminasyon yarı ömrü olan 4. saatte serum düzeyine bakıldı. Çalışmamız sugammadex ile tüm steroid yapıları hormonların düzeylerinin ilişkisini inceleyen ilk klinik çalışma özelliği göstermektedir. Sınırlı sayıdaki literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, sugammadex ve neostigmin uygulanan gruplarda serum kortizol ve progesteron düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grupta serum kortizol düzeyinin 15. dakikadaki artışı, ciddi bir artıştan olmaktan ziyade normal değerlerden (6.2-19.4 µg/dL) hafif yüksektir (Grup N'de 21.24 ± 10.57 ve Grup S'de 22.62 ± 14.16) ve anestezi uygulaması ile kortizol düzeylerinin artışı bilinen

durumdur. Ayrıca ekstübasyon, anestezinin ortadan kalkması, ağrının ortaya çıkması ile stresin arttığı bir durumdur ve stres hormonu olarak kabul edilen kortizolün artması beklenmeyen bir durum değildir.

Nguyen ve ark. (101), laparoskopik gastrik bypass cerrahi sonrası, epinefrin, dopamin ve kortizol gibi stres hormonlarının plazma konsantrasyonlarının arttığını rapor etmişlerdir. Yine benzer şekilde Marana ve ark. (88), laparoskopik jinekolojik cerrahi uygulanan hastalarda operasyon sonu plazma kortizol düzeylerinin başlangıç değerlere göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Neostigmin uygulananlarda serum kortizol düzeylerinde bazale göre 15. dakikada anlamlı artış saptanırken sugammadeks uygulananlarda bazale göre anlamsız bir artış olduğu saptandı.

Gebe ratların progesteron seviyesi üzerine sugammadeksin etkilerini inceleyen deneysel bir çalışmada sugammadeks uygulanan grupta progesteron seviyesinin azaldığı ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı klinik seyri etkilemediği ve ratların gebeliklerini sorunsuz tamamladığı, ölü doğum ve abortus görülmediğini belirtmişlerdir (102). Çalışmamızda da sugammadeksin progesteron düzeylerinde bir etkisinin olmadığı görüldü. Hem rokuronyum ile sugammadeksin kompleks oluşturması sırasında oluşan sıkı bağlanma, hem düşük affinite (rokuronyuma oranla 120-700 kat daha az) hem de plazma proteinlerine sıkı bir şekilde bağlanmaları, sugammadeks grubunda progesteron ve kısmen kortizol düzeylerinin kontrol grubu ile benzer bir seyir göstermesini açıklamaktadır.

Literatürde sugammadeks ile aldosteron ve testosteron düzeylerinin ilişkisi ile ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmazken sadece prospektüs bilgisinde progesteron düzeyinin azalabileceğinden bahsedildiği, testosteron ile ilişkisinden ise hiç bahsedilmediği görülmektedir. Çalışmamızın 15. dakikada serum aldosteron ve testosteron düzeylerinin neostigmin uygulananlarda azalması yanında sugammadeks uygulananlarda ise arttığı saptandı. Ancak her iki grubun tüm dönemlerdeki serbest serum testosteron düzeylerinin laboratuvar sınırlarında (4.5-42 pg/ml) olduğu da dikkat çekiciydi. Serum aldosteron düzeylerinin ise sugammadeks uygulandıktan 15 dakika sonra (455.48 ± 278.71) normal değerlerin (30-400 pg/ml) hafif üzerine çıktığı belirlenmiştir. Testosteronun serbest fraksiyonunun total testosteron düzeyinin sadece % 1-2'sini oluşturması ve total testosteronun % 30'unun albumine gevşek olarak bağlanması ve sugammadeks kullanımı ile albümine gevşek bağlı fraksiyonda

küçük azalmaların serbest fraksiyonda istatistiki açıdan anlamlı farklılığa neden olduğu düşünüldü (85).

Anestezi esnasında ortaya çıkan allerjik reaksiyonlar, çoğunlukla NMBA'ların neden olduğu ve hayatı tehdit edebilecek düzeye ulaşabilen komplikasyonlardır. Aminosteroid yapıdaki NMBA'ların kuartern amonyum iyonlarının allerjik bir epitop gibi davrandığı bildirilmektedir (103, 104).

Takashi ve ark. (105) yaptıkları bir invitro araştırmada, kuartern amonyum indikatörü olan spesifik striplerle rokuronyum, vekuronyum ve sugammadeksin reaksiyon özelliklerini incelemişlerdir. Rokuronyum ve vekuronyuma sugammadeks ilave edilmesiyle striplerdeki pozitif sonucun doza bağlı olarak değişen miktarda negatife doğru döndüğünü tespit etmişlerdir. Bunu, sugammadeks ile kompleks yapan rokuronyum ve vekuronyumda bulunan kuartern amonyum iyonlarının sugammadekste bulunan karboksietil gruplarla etkileşime geçmesine bağlamışlardır. Bu sayede kuartern amonyum iyonlarının allerjik özelliklerinin ortadan kalkabileceğini bildirmişlerdir. Bu bulguları destekleyen, aminosteroid yapıdaki rokuronyuma bağlı gelişen allerjik reaksiyonların sugammadeks ile tedavi edildiğini bildiren olgu sunumları bulunmaktadır (106, 107). Bu bulguların yanı sıra sugammadekse bağlı gelişen allerji ve hipersensitivite reaksiyonlarını bildiren olgu sunumları da bulunmaktadır. Godai ve ark. (108), sugammadekse bağlı hipersensitivite gelişen ve üç olgudan oluşan bir olgu serisi yayınlamışlardır. Ekstübasyon öncesi 100 mg bolus sugammadeks uygulanmasından ortalama 4 dk sonra olgularda değişen derecelerde hipersensitivite reaksiyonlarının geliştiğini bildirmişlerdir. Olgulardan iki tanesinin postoperatif dönemde sugammadeks ile yapılan cilt testlerinin pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, gerek rokuronyuma gerekse sugammadekse karşı herhangi bir allerjik ya da hipersensitivite reaksiyonu tespit edilmedi.

Postoperatif rezidüel blok açısından sugammadeks ile yapılan çalışmada, plasebo grubu ile yapılan birleştirilmiş faz I-III çalışmalarda, nöromusküler izleme ile ölçüldüğü gibi bloğun yeniden meydana gelme insidansı, sugammadeks grubunda % 2 ve plasebo grubunda % 0 bulunmuştur. Aslında bu olguların tamamının, normalin altında doz (2 mg/kg'dan az) uygulanan doz aralığı bulma çalışmalarının ürünü olduğu görülmüştür (109). Yine daha önce yapılan bir faz II çalışmasında

sugammadeks dozu yetersiz olduğu zaman rekürarizasyon riski olduğu belirtilmiştir (110). Rekürarizasyon riski son zamanlarda yapılan bir çalışmada da teyit edilmiştir, nöromusküler derlenmeyi değerlendirmeksizin rokuronyumun son dozundan 15 dk sonra 1 mg/kg sugammadeks uygulanan 30 hastanın, üçünde (% 10) tam olmayan nöromusküler derlenme tespit edilmiştir ve diğerk dört hastada (% 13) rekürarizasyon tespit edilmiştir (111, 112).

Bizim çalışmamızda ise başı beş saniye dik tutabilme, bacağı kaldırabilme, dil basacağı testi ve eli sıkabilme gibi postoperatif rezidüel blok açısından hastalar değerlendirildi ve gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun nedeni olarak bu değerlendirmenin derlenmeden servise transfer edilmeden hemen önce yapılmasından kaynaklanmış olabileceğı düşünöldü.

Faz I çalışmalarında gönüllülerin % 12'sinde disgezi (metal tadı ya da acı tat alma) bildirilmiştir (plasebo grubunda % 4). Disgezi çoğunlukla, 32 mg/kg ya da daha yüksek sugammadeks dozlarından sonra görölmüştür (109). Çalışmamızda daha düşük dozlarda (4 mg/kg) uygulandığı için hastalar tarafından disgezi bildirimine rastlanılmadığı göröldü.

Yine faz çalışmalarında yapılan değerlendirmelerde sugammadeks uygulamasından sonra disgezi yanında en sık görölen yan etkiler; bulantı, baş ağrısı, karın ağrısı, ağız kuruluğı, baş dönmesi ve hipersalivasyon olarak belirtilmiştir (113).

Çalışmamızda postoperatif öksürük, bulantı-kusma, ağız kuruluğı ve anormal koku hissi sıklığı gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak; genel anestezi altında elektif alt ekstremite cerrahisi planlanan ve 50 erkek hasta üzerinde, sugammadeks kullanımının, steroidall yapıda olan adrenal korteks hormonları üzerine etkilerini ortaya koymayı amaçladığımız çalışmamızda; uygulanan total rokuronyum miktarı ve toplam cerrahi süre bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Kalp atım sayısı, kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu gibi hemodinamik parametreler açısından da her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Sugammadeks uygulananlarda dörtlü uyarıya (TOF 0.7, TOF 0.8 ve TOF 0.9) yanıt alınma zamanları anlamlı olarak daha kısa bulundu. Serum progesteron düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmazken neostigmin uygulananlarda uygulamadan sonra 15.

dakikada alınan kan örneklerinde serum kortizol düzeyinin bazal değere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Serum aldosteron ve testosteron düzeylerinin antagonizma yapıldıktan 15 dakika sonra sugammadeks uygulananlarda neostigmin uygulananlarda anlamlı olarak yüksek olduğu, 4. saatte ise bazal değerlerine tekrar yaklaştığı gözlemlendi.

Çalışmamız sugammadeks ile steroid yapıları hormonların ilişkisini inceleyen ilk klinik çalışma olma özelliğine sahiptir. Sugammadeksin rokuronyumun etkilerini neostigminden daha hızlı reverz ettiği saptandı. Ayrıca sugammadeks kullanımının steroid yapıları hormonlardan progesteron ve kortizol üzerinde olumsuz etkiye sahip olmadığı çalışmamızın sonuçlarıyla desteklenirken, aldosteron ve testosteron düzeyinde geçici artışa neden olduğu saptandı. Ancak bu artışın çalışmamızda sugammadeksin nispeten düşük dozda (4 mg/kg) kullanılmasından dolayı geçici ve genelde normal sınırlarda veya normal sınırın hafif üzerinde olması nedeniyle steroid yapıları hormonlar üzerine etkilerinin önemsiz olabileceği, daha yüksek dozlarda kullanımının oluşturacağı etki ve klinik sonucu araştırmak için başka çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

5. KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Anesteziye giriş. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık, 2007: 1-15.
2. Sağır Ö. Sinir ve kas kavşağı ve nöromusküler iletim. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics 2011; 4: 1-7.
3. Jones, RK, Cadwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. Anesthesiology 2008; 109: 816-824.
4. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis. Br J Anaesth 2007; 98: 302–316.
5. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. Anesthesiology 1993; 78: 693–699.
6. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Anesth Analg 2008; 107: 130–137.
7. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. Anesthesiology 1997; 87: 1035–1043.
8. Alkış N, Meço BC. Postoperatif Rezidüel Blok ve Komplikasyonları. Journal of Anesthesia 2011; 19: 73-78.
9. Yavaşcaoglu B. Nöromusküler ileti ve kas gevşetici ilaçlar. Korfalı G (ed). Anesteziye Temel Konular. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003: 37-45.
10. Welliver M, Mc Donough J, Kalynych N, Redfern R. Discovery, development and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. Drug Des Devel Ther 2009; 2: 49-59.

11. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007; 104: 575-581.
12. Bom A, Epemolu O, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Selective relaxant binding agents for reversal of neuromuscular blockade. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 298-302.
13. Lidia G, Dariusz O, Pawet S, Artur K. Sugammadex - two years in clinical practice. *Anaest Int Ther* 2010; 42: 139-143.
14. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia* 2009; 64: 45-54.
15. Hogg RMG, Mirakhur RK. Reversal of neuromuscular blockade: current concepts and future developments. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2009; 24: 403-412.
16. Sayın M. Kas Gevşeticiler. Keçik Y (ed). *Temel Anestezi*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi. 2012: 131-151.
17. Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *J R Soc Med* 2002; 95: 363-367.
18. Dale HH. Chemical transmission of the effects of nerve impulses. *BMJ* 1934; 46: 835-841.
19. Guyton AC, Hall JE. İskelet Kasının Uyarılması: Sinir Kas İletimi ve Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi. Açıkgöz O. *Tıbbi Fizyoloji*. 11. Baskı İstanbul. Nobel Basımevi 2007: 85-91.
20. Martyn JAJ. Nöromusküler fizyoloji ve farmakoloji. İnanoğlu K. *Miller Anestezi*. 6. Baskı. İzmir. Güven Kitabevi 2010: 859-881.
21. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaest* 2009; 103: 108-114.
22. Martyn JAJ, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia* 2009; 64: 1-9.
23. Rizzoli SO, Betz WJ. The structural organization of the readily releasable pool of synaptic vesicles. *Science* 2004; 303: 2037-2039.

24. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: Structure and function the rape uticutility. Trends Biochem Sci 2002; 27: 552-558.
25. Miledi R, Molenaar PC, Polak RL. Electrophysiological and chemical determination of acetylcholine release at the frog neuromuscular junction. J Physiol 1983; 334: 245-254.
26. Ruff RL. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. Ann N Y Acad Sci 2003; 998: 1-10.
27. Martin RA. Current concepts of pre-and post-junctional mechanisms in neuromuscular transmission. Ann N Y Acad Sci 1976; 274: 3-5.
28. Katz B, Miledi R. Further study of the role of calcium in synaptic transmission. J Physiol 1970; 207: 789-801.
29. Burden SJ. The formation of neuromuscular synapses. Genes Dev 1998; 12: 133-148.
30. Katz B, Miledi R. The binding of acetylcholine to receptors and its removal from the synaptic cleft. J Physiol 1973; 231: 549-74.
31. Kayhan Z. Sinir kas iletimi ve kas gevşeticiler. Klinik Anestezi 3.Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık 2007: 151-180.
32. Morgan G, Edward JR, Michael MS. Nöromusküler bloke edici ajanlar. Orbey BC, Cuhruk H. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş Kitabevleri 2008: 205-227.
33. Harvey, Champe Mycek. Kolinerjik antagonistler. Lippincott's illustrated reviews-farmakoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1998: 45-55.
34. Lee C, Katz RL. Clinical implications of new neuromuscular concepts and agents: So long, neostigmine, so long, sux. J Crit Care 2009; 24: 439.
35. Demirel E, Ünal N. Kas gevşeticiler ve klinik kullanımları. Özatamer O, editör. Anestezi Güncel Konular. Birinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2002: 140-57.
36. Naguib M, Lien AC. Kas gevşeticiler ve antagonistlerin farmakolojisi. İnanoğlu K. . Miller Anestezi, 6. Baskı. İzmir: Güven Kitabevi 2010: 481-572.

37. Turan ÖI. Kas gevşeticiler. Lee's Synopsis of Anesthesia. Davies NJH, Cashman JN, (eds) 13. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 2008: 175-200.
38. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot- Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2010; 363: 1107-1116.
39. Bevan DR, Donati F. Muscle Relaxants. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds). Clin Anaesth. 4th edition Newyork, Lippincot Williams &Wilkins 2001: 419-447.
40. Hunter JM. Rocuronium the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. Br J Anaesth 1996; 76: 481-483.
41. Della RG, Pompei L, Coccia C, Costa MG, Cecchini V, Vilardi V, Pietropaoli P. Atracurium, cisatracurium, vecuronium and rocuronium in patients with renal failure. Minerva Anesthesiol 2003; 69: 605-615.
42. Koroğlu N, İyilikçi L, Koroğlu L, Altay L, Gökel E. Sezaryen olgularında hızlı endotrakeal entübasyonda rocuronyum ve süksinilkolinin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2002; 30: 273-280,
43. Baykara N, Solak M, Toker K. Predicting from deep neuromuscular block by rocuronium in the elderly. J Clin Anaesth 2003; 15: 328-333.
44. Baykara N, Woelfel S, MD, Fine GF, MD, Solak M, Toker K, Brandom BW. Predicting recovery from deep neuromuscular block by rocuronium in children and adults. J Clin Anesth 2002; 14: 214 –217.
45. Tuncali B, Karci A, Tuncali BE, Mavioglu O, Olguner CG, Ayhan S, Dilution of rocuronium to 0,5 mg/mL with 0.9% NaCl eliminates the pain during intravenous injection in awake patients. Anesth Analg 2004; 99: 740-743.
46. Singh M, Chauhan H, Rath GP, Prabhakar H, Bithal PK, Dash HH. Effect of narcotic pretreatment on pain after rocuronium injection: a randomized, double-blind controlled comparison with lidocaine. J Anesth 2007; 21: 510-512.
47. Sağır Ö. Sinir ve kas kavşağı ve nöromusküler iletim. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics 2011; 4: 8-16.

48. Mogensen JV. Postoperative residual curarization and evidence based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 30-13.
49. Wood SJ, Slater CR. Safety factor at the neuromuscular junction. *Prog Neurobiol* 2001; 64: 393-429
50. Hemmerling TM, Le N. Brief Review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Canadian J Anest* 2007; 54: 58-72.
51. Alver F, Evren Ç. Nöromusküler monitorizasyon. *Anestezi Güncel Konular*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 105-125.
52. Padjama D, Mantha S. Monitoring of neuromuscular junction. *Indian Journal Anaesthesia* 2002; 46: 179-288.
53. Alver F, Demiralp S. Sinir kas kavşağı monitorizasyonu ve uyarılmış yanıtlar. *Türkiye Klinikleri Journal Anesthesiology and Reanimation* 2005; 3: 136-147.
54. Mogensen JV. Nöromusküler monitorizasyon. İnanoğlu K. *Miller Anestezi*. İzmir Güven Kitabevi 2010: 1551-1569.
55. Ali HH, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular blocks in humans. *Br J Anaesth* 1970; 42: 96-778.
56. Donati F, Bevan DR. Neuromuscular blocking agents. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds). *Clinical Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 42-152.
57. Büyükkoçak Ü, Sağır Ö. Sinir ve Kas Kavşağı ve Nöromusküler İletim, *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2011; 4: 58-66.
58. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009; 103: 11-529.
59. Savarese JJ, McGilvra JD, Sunaga H, Belmont MR, Van Omum SG, Savard PM, et al. Rapid chemical antagonism of neuromuscular blockade by l-cysteine adduction to and inactivation of the olefinic (double bonded) isoquinolinium diester compounds gantacurium (AV430A), CW 002 and CW 011. *Anesthesiology* 2010; 113: 58-73.

60. Lien CA, Savard P, Belmont M, Sunaga H, Savarese JJ. Fumarates: unique nondepolarizing neuromuscular blocking agents that are antagonized by cysteine. *J Crit Care* 2009; 24: 507.
61. Caldwell JE. Clinical limitations of acetylcholinesterase antagonists. *J Crit Care* 2009; 24: 2-18.
62. Illman HL, Laurila P, Antila H, Meretoja OA, Alahuhta S, Olkkola KT. The Duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. *Anesth Analg* 2011; 112: 63–68.
63. Özdemirkıran İ. Sugammadex kullanımının postoperatif stres hormonları üzerine etkisi, Uzmanlık tezi, İstanbul: GATA Tıp Fak Anest ve Rean ABD, 2012
64. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, Viby-Mogensen J. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study, *Anesthesiology* 2006; 104: 667-674.
65. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia* 2009; 64: 45-54.
66. Plaud B, Meretoja O, Pohl B, Mirakhur RK, Raft J. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in paediatric and adult patients. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 124.
67. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, Van Kuijk JH, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110: 284-294.
68. Akha AS, Rosa J, Jahr JS, Li A, Kiai K. Sugammadex: cyclodextrins, development of selective binding agents; pharmacology, clinical development and future directions. *Anesthesiology Clin* 2010; 28: 691-708.
69. Netter FH. The Ciba Collection of Medical Illustrations Endocrine System and Selected Metabolic Diseases, 2nd printing, Color Engravings by Embassy Photo Engraving Co NewYork, 1970: 77-80.

70. Warwick R, Williams PL. Gray's Anatomy, 35th edition, Edinburgh: Longman Group Ltd, 1973: 904-912.
71. Guyton AC. Böbrek Bezi Korteks Hormonları. Doğan A. Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2007: 944-960
72. Kim EB, Susan MB, Scott B, Heddwen B. Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd Edition. Lange Basic Science 2009.
73. Arslan M. Stresin insanda prolaktin ve kortizol salgısı üzerine etkisi. Gazi Tıp Fakültesi Dergisi 1989; 5: 9-15.
74. Rose RM. Psychoendocrinology. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co, 7th Edition, 1985: 653-681.
75. Weissman C. The metabolic response to stres: An overview and update. Anaesthesiology 1990; 73: 308-327.
76. Lin E, Lowry, SF, Calvano, SE. The systemic response to injury, In: Principles of surgery. 9th edition, NewYork: Mc-Graw-Hill Inc 2009: 17-21.
77. Malazgirt Z. Travmaya nöroendokrin, immün ve metabolik cevaplar. Ankara: Türkiye Klinikleri 2003; 25: 305-330.
78. Bessey PQ, Walters JM, Aoki TT, Wilmore DW. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. Ann Surg 1984; 200-264.
79. Carpenter A, Plum B. Diabetic disorders, Cecil Essentials of Medicine, 4th edition. London: WB Saunders Company, 2008; 533-545.
80. Naygren J, Thorell A, Jacobsson H, Larsson S, Schnell P, Haylen L, Ljungqvist O. Preoperative gastric emptying effects of anxiety and oral carbohydrate administration. Ann Surg 1995; 222: 728-734.
81. Akgün H, Balkan A, Bilgin A, Çalış Ü, Dalkara S, Erdoğan H, et al. Farmasötik Kimya 1. Cilt, Ankara: Irmak Matbaası 2000: 607-676.
82. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 3. Cilt, Yedinci Baskı Ankara: Hacettepe Taş 1997: 2331-2430.

83. Guyton AC, Hall EJ. Endokrinoloji ve Üreme. Pehlivanoglu B. Tıbbi Fizyoloji. 11 Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevleri 2007:907-930.
84. Klee GG, Heser DW. Techniques to measure testosterone in elderly. Mayo Clin Proc 2000; 75: 19-25.
85. Morley JE, Patric P, Perry HM. Evaluation of assays available to measure free testosterone. Metabolism 2002; 51: 554-559.
86. Gyllenburg J, Rasmussen SL, Borch-Johnsen K, Heitman BL, Skakkebaek NE, Juul A. Cardiovascular risk factors in men: the role of gonadal steroids and sex hormone binding globulin. Metabolism 2001; 50: 882-888.
87. Nicholson G, Bryant AE, Macdonald IA, Hail GM. Osteocalcin and the hormonal, inflammatory and metabolic response to major orthopaedic surgery. Anaesthesia 2002; 57: 319-325.
88. Marana R, Margutti F, Catalano GF, Marana E. Stress responses to endoscopic surgery. Curr Opin Obstet Gynecol 2000; 12: 303-307.
89. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, Van Iersel T. First Human Exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. Anesth Analg 2005; 103: 695-703.
90. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium induced block with neostigmine. Br J Anaesth 2008; 100: 622-630.
91. Rex C, Wagner S, Spies C, Scholz J, Rietbergen H, Heeringa M, Wulf H. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients randomized to sevoflurane or propofol maintenance. Anesth Analg 2009; 111: 30-35.
92. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. Anesth Analg 2010; 110: 64-73.

93. De Boer HD, van Egmond J. Reversal of profound rocuronium neuromuscular blockade by sugammadex in anesthetized rhesus monkeys. *Anesthesiology* 2006; 104: 718–723.
94. Kızılay D. Non-kardiyak cerrahi geçirecek kardiyak hastalarda neostigmin–sugammadex kullanımı ve hemodinamik fonksiyonlar. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Marmara Üniv. Tıp Fak Anest ve Rean ABD, 2012.
95. Lock G, Fialho G, Lima DC, Almeida MC. Electrocardiographic changes after neostigmine-atropine mixture. *J Anest Clin Res* 2012; 3: 1-4.
96. Saçan Ö, White P, Tufanogulları B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesthesia-Analgesia* 2006; 104: 569-574.
97. Lemmens H, El-Orbany M, Berry J, Ben Morte J, Martin G. Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: sugammadex versus neostigmine. *BMC Anesthesiology* 2010; 10: 15.
98. Adam JM, Bennett DJ, Bom A. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 2002; 45: 1806-1816.
99. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, Drover DR, Brister NW, Morte JB, Monk TG. Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. *Anesthesiology* 2011; 114: 318-329.
100. Zhang, MQ, Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal? *Drugs Future* 2003; 28: 347-354.
101. Nguyen NT, Goldman CD, Ho HS, Gosselin RC, Singh A, Wolfe BM. Systemic stress response after laparoscopic and open gastric bypass. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 557-567.
102. Et T. Gebe ratlarda sugammadexin progesteron seviyesi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, Konya: Necmettin Erbakan Üniv Tıp Fak Anest ve Rean ABD 2012.

103. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights, *Anesthesiology* 2009; 111: 50.
104. Metres PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-545.
105. Kawano T, Yokoyama M. Can sugammadex encapsulation eliminate the antigenic activity of aminosteroidal neuromuscular blocking agent ? *J Anesth* 2011; 25: 953-954.
106. Motamed C, Baguenard P, Bourgain JL. Possible mitigation of rocuronium-induced anaphylaxis after administration of sugammadex. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012; 28: 127-128.
107. Kawano T, Tamura T, Hamaguchi M, Yatabe T, Yamashita K, Yokoyama M. Successful management of rocuronium-induced anaphylactic reactions with sugammadex: a case report. *J Clin Anesth* 2012; 24: 62-64.
108. Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kuniyoshi T, Kakoi T, Ikoma K, Isowaki S, et al. Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reactions, *Br J Anaesth* 2011; 109 (2): 216–218.
109. http://www.msd.com.tr/Style%20Library/CountrySite/Turkey/Turkish/pdfs/BRIDION%20500%20mg_5ml%20IV%20enjeksiyonluk%20cozelti%20iceren%20flakon_K%C3%9CB.pdf
110. Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda JM. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesth Analg* 2007; 104: 582-584.
111. Drobnik L, Sparr HJ, Thorn SE. A randomized simultaneous comparison of acceleromyography with a peripheral nerve stimulator for assessing reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 866-873.
112. Fuchs-Buder T. Less is not always more: sugammadex and the risk of under-dosing. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 849-850.

113. European Medicines Agency. Assessment report for Bridion.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR___Public_assessment_report/human/000885/WC500052309.pdf. Accessed 20 June 2011

6. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Malatya’da doğdum. İlkokulu Atatürk İlkokulu’nda, ortaokulu İnönü Ortaokulu’nda, liseyi Hacı Ahmet Akıncı Lisesi’nde tamamladıktan sonra 2000 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. 2007 yılında mezun olduktan sonra mecburi hizmetimi Şanlıurfa Beykapısı Sağlık Ocağı’nda tamamladıktan sonra Malatya’da özel bir kuruluştaki acil hekimi olarak görev yaptım. 2010 yılında araştırma görevlisi olarak başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’ndaki görevime halen devam etmekteyim.