



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

YAŞLILARDA DESFLURAN VE TOTAL İNTRAVENÖZ
ANESTEZİLERİNDE NEOSTİGMİN VE SUGAMMADEKSİN
KARŞILAŞTIRILMASI.

Dr. Özgür YETİZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat GÜNDÜZ

ADANA-2014



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

YAŞLILARDA DESFLURAN VE TOTAL İNTRAVENÖZ
ANESTEZİLERİNDE NEOSTİGMİN VE SUGAMMADEKSİN
KARŞILAŞTIRILMASI.

Dr. Özgür YETİZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat GÜNDÜZ

ADANA-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezini hazırlarken yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Murat GÜNDÜZ'e, Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli öğretim üyeleri, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Geylan IŞIK, Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ, Prof. Dr. Hayri ÖZBEK, Prof. Dr. Yasemin GÜNEŞ, Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ, Prof. Dr. Mehmet ÖZALEVLİ, Yrd. Doç. Dr. Mediha TÜRKTAN, Yrd. Doç. Dr. Ersel GÜLEÇ, Yrd. Doç. Dr. Zehra HATİPOĞLU ve Uzm Dr. Ebru BİRİCİK ve Uzm. Dr. Feride KARACAER'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı ve Ameliyathanede görevli teknisyen, personel arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Dr. Özgür YETİZ

Adana-2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nöromüsküler Kavşak ve Monitorizasyonu	3
2.1.1. Nöromüsküler İletinin Fizyolojisi.....	3
2.1.2. Nöromüsküler İletinin Blokajı	7
2.1.2.1. Nondepolarizan blokaj	7
2.1.2.2 Depolarizan Blokaj	7
2.1.3. Nöromüsküler İletinin Monitörizasyonu	7
2.1.4. Sinir Stimülasyonunun Prensipleri	8
2.1.5. Sinir Uyarı Yöntemleri	10
2.1.5.1. Tekli Uyarı (ST).....	10
2.1.5.2. Dörtlü Uyarı (TOF).....	11
2.1.5.3. Post Tetanik Sayım (PTC)	11
2.1.6. Uyarı Bölgesinin Seçimi	12
2.1.7. Kas Gruplarının Duyarlılıkları	13
2.1.8. Nöromüsküler Fonksiyonun Klinik Önemi ve Monitorizasyonu	13
2.2. Nondepolarizan Kas Gevşeticiler	14
2.2.1. Roküronyum Bromür	14
2.2.1.1 Farmakoloji.....	14
2.2.1.2. Kimyasal yapı	15
2.2.1.3. Etki mekanizması.....	15
2.2.1.4. Güç ve Etkileşim.....	16
2.2.1.5. Kardiyovasküler etkiler.....	16

2.2.1.6. Histamin salgılanması.....	17
2.2.1.7. Farmakokinetik	17
2.2.1.8. Eliminasyon ve birikim.....	17
2.2.1.9. Anestezi yönteminin etkileri	17
2.2.1.10. Yaşın Etkileri	18
2.2.1.11. Farmakodinamik	18
2.3. Total İntravenöz Anestezi (TIVA).....	18
2.3.1. Propofol	19
2.3.1.1. Fizikokimyasal özellikleri.....	19
2.3.1.2. Farmakokinetik özellikleri.....	19
2.3.1.3. Metabolizma ve atılım	20
2.3.1.4. Kardiyovasküler sisteme etkisi	20
2.3.1.5. Solunum sistemine etkisi	21
2.3.1.6. Serebral etkisi	21
2.3.1.7. Diğer özellikleri ve klinik kullanım.....	21
2.3.2. Remifentanil.....	22
2.4. İnhalasyon Anestezikleri.....	24
2.4.1 Desfluran.....	24
2.4.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler.....	25
2.4.1.2. Biyotransformasyon ve eliminasyon	26
2.4.1.3.Desfluranın farmakodinamisi	27
2.5. Sinir-Kas İleti Bloğunun Geri Döndürülmesi	28
2.5.1. Neostigmin.....	28
2.5.1.1. Neostigminin yan etkileri ve ilaç etkileşimleri	29
2.5.2. Sugammadex	30
2.6. Yaşlılık.....	31
2.6.1. Yaşa Bağlı Fizyolojik Değişiklikler	32
2.6.1.1. Farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler	32
2.6.2. Anestezi Sonrası Derlenme.....	34
2.6.2.1. Derlenme Odasında Görülen Komplikasyonlar.....	34
2.7.1. Anestezi Derinliğinin Ölçümü	35
2.7.1.1. Bispektral İndeks	36

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. İstatistik ve Verilerin Sunumu	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Demografik Özellikler	40
4.2. Derlenme Özellikleri.....	40
5.TARTIŞMA	45
6. SONUÇ.....	49
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Desfluranın minimal alveolar konsantrasyon (MAK) değerleri	26
Tablo 2. Desfluranın Partisyon Katsayıları	26
Tablo-3. Yaşlı vücutunda oluşan fizyolojik değişiklikler.....	33
Tablo-4.Yaşlıda organ sistemlerin fizyolojik değişiklikleri	33
Tablo 5. Modifiye Aldrete Skoru	34
Tablo 6. BIS ve Sedasyon Düzeyleri Arasındaki Korelasyon.....	36
Tablo 7. Gruplara Göre Demografik Dağılımlar	40
Tablo 8. Grup I ve Grup II karşılaştırması.	43
Tablo 9. Grup I ve Grup III karşılaştırması.....	43
Tablo 10. Grup I ve Grup IV karşılaştırması.	43
Tablo 11. Grup II ve Grup III karşılaştırması.	43
Tablo 12. Grup II ve Grup IV karşılaştırması.	44
Tablo 13. Grup III ve Grup IV karşılaştırması.....	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1.	Nöromüsküler ünite.....	3
Şekil 2.	Nöromüsküler ünite ve reseptörler	4
Şekil 3.	Nikotinik asetilkolin reseptörü ve altbirimleri	5
Şekil 4.	Roküronyum bromürün kimyasal yapısı	15
Şekil 5.	Remifentanilin kimyasal yapısı	23
Şekil 6.	Ach ve Neostigminin moleküler yapıları.....	29
Şekil 7.	Sugammadexin moleküler yapısı	30

KISALTMA LİSTESİ

TİVA	:	Total intravenöz anestezi
TOF	:	Train-o-four (Dörtlü uyarı)
BİS	:	Bispektral indeks skoru
MAS	:	Modifiye Aldrete Skoru
PORK	:	Postoperatif rekürarizasyon
Ach	:	Asetilkolin
ST	:	Single twitch (Tekli uyarı)
PTC	:	Posttetanic count (Posttetanik sayım)
DBS	:	Double Burst Stimulation (Çift patlamalı uyarı)
NMBA	:	Nöromüsküler blokör ajan
EEG	:	Elektroensefalografi
V	:	Voltaaj
R	:	Resistans
FDA	:	Food and Drug Administration

ÖZET

Yaşlılarda Desfluran ve Total intravenöz Anestezilerinde Neostigmin ve Sugammadexin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı, 65 yaş üzeri yaşlı hastalarda uygulanan desfluran ve total intravenöz anestezilerinde (TİVA) neostigmin ve sugammadexin anesteziden derlenme ve kas gücüne etkilerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Etik Kurul onayı ile hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınarak gerçekleştirildi. ASA I-III statüsünde olan, öngörülen cerrahi süresi 150 dakikayı aşmayan, 65 yaş üzeri 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Basit rasgele yöntemle randomize edilen hastalar dört gruba ayrıldı. Birinci grup TİVA+sugammadex grubu (Grup I), ikinci grup TİVA+neostigmin grubu (Grup II), üçüncü grup desfluran+sugammadex grubu (Grup III) ve dördüncü grup ise desfluran+neostigmin grubu (Grup IV) olarak isimlendirildi. TİVA solüsyonu, 100 ml izotonik içine 260 mg propofol, 1,3 mgr remifentanil ve 50 mg lidokain kullanılarak hazırlandı. Anestezi indüksiyonunda tüm hastalara tiyopental 5-7 mg/kg, rokuronyum 0,5 mg/kg intravenöz olarak uygulanarak endotrakeal entübasyon sağlandı. Grup I ve Grup II'ye oksijen (%33) + azot protoksit (%67) + TİVA ile anestezi idamesi sağlandı. Grup III ve Grup IV e oksijen (%33) + azot protoksit (%67) + desfluran ile anestezi idamesi sağlandı. Anestezi uygulamasının sonlandırılmasında son cilt dikişi atılırken dört grupta da TİVA, desfluran ve N₂O kesilerek %100 oksijene geçildi.

Nöromusküler blok seviyesi train-of-four (TOF) stimülasyon ile monitorize edildi. Ameliyat sırasında TOF ölçümleri yapılarak TOF 3 değeri elde edildiğinde 0.1-0.2 mg/kg ek rokuronyum yapıldı. Cerrahi sonunda TOF 2 değerine ulaşıldığında Grup I ve Grup III'e sugammadex (2 mg/kg) yapılırken, Grup II ve Grup IV'e ise neostigmin (50 µg/kg) ve atropin (20 µg/kg) uygulandı. Bütün gruplarda TOF oranının 0,9'a ulaşma süresi değerlendirildi.

Anestezi derinlik monitörizasyonu frontopariyetal bölgeye yerleştirilen Bispektral indeks (BİS) sensörünün bispektral indeks monitörü ile bağlantısı sağlanarak gerçekleştirildi. Anestezi süresince anestezik ajan konsantrasyonları BİS 40-60 olacak şekilde ayarlandı. Anesteziden derlenme Modifiye Aldrete Skoru (MAS) ile değerlendirildi.

Sonuç: Yaşlı hastalarda desfluran ya da TİVA ile oluşturulan genel anestezide deküarizasyon amacıyla kullanılan neostigmin ya da sugammadex uygulandığında anestezi tipiyle ilişkili olmaksızın sugammadexin sinir-kas ileti bloğunun derlenme süresini anlamlı şekilde azalttığı, ayrıca TİVA uygulanan olgularda solunumun geri döndüğü ve ekstübasyon sırasındaki BIS düzeylerinde daha yüksek değerlere yol açtığı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Desfluran, TİVA, neostigmin, sugammadex, geriatrik anestezi, kognitif fonksiyon.

ABSTRACT

Comparison of Neostigmine and Sugammadex Following Desflurane and Total Intravenous Anesthesia in the Elderly

Purpose: The aim of this study is to compare the effects of neostigmine and sugammadex on the post-anesthesia awakening and muscle strength following desflurane and TIVA anesthesia applied to patients older than 65 years of age.

Materials and Methods: This study is accomplished after obtaining informed consent forms from patients and with the approvals of the Ethics Committee and the Anesthesiology and Reanimation Department of the Cukurova University Medical Faculty. 80 patients above 65 years of age, having an ASA status between 1 to 3 and with a predicted operation time not exceeding 150 minutes were included to the study. Patients randomized with simple indiscriminate methodology were divided into four groups. The first group received TIVA+sugammadex (Group –I), the second group received TIVA+neostigmine (Group –II), the third group received desflurane+sugammadex (Group –III) and the fourth group received desflurane+neostigmine (Group –IV), respectively.

TIVA solution was prepared using 260 mg of propofol, 1.3 mg of remifentanyl and 50 mg of lidocaine dissolved in 100 ml's of isotonic solution. For anesthesia induction, all patients were applied thiopental (5-7 mg/kg) and rocuronium (0.5 mg/kg) intravenously and endotracheal intubation was provided. Perpetual stage of anesthesia was achieved with combination of oxygen (33%)+ nitrogen protoxide/nitrous oxide (67%) and TIVA in Group-I and Group-II. Perpetual anesthesia was achieved with combination of oxygen (33%)+ nitrogen protoxide/nitrous oxide (67%) and desflurane in Group-III and Group-IV. For terminating the anesthesia procedure, patients were switched to oxygen (100%) after cessation of TIVA, desflurane and N₂O while the last skin sutures were closed.

The neuromuscular block level was monitored by the train-of-four (TOF) stimulation. Additional rocuronium (0.1-0.2 mg per kg) was given when TOF value reached 3 during measurements of TOF throughout the operation. At the end of the surgery, when a TOF value of 2 was achieved, sugammadex was applied (2 mg/kg) to the Group-I and –III and neostigmine (50 µg/kg) and atropine (20 µg/kg) were applied to the Group-II and IV, respectively.

Monitorization of the depth of anesthesia was accomplished by providing the connection of the bispectral index (BIS) sensor positioned on the frontotemporal region with the bispectral index monitor. Anesthetic agent concentrations were adjusted to arrange BIS values between 40 to 60. Awakening from anesthesia was evaluated by the modified Aldrette Scor (MAS).

Conclusion: It is concluded that when neostigmine or sugammadex were applied for decurarization after general anesthesia with desflurane or TIVA in elderly patients, sugammadex significantly reduced the recovery time of the neuromuscular block independent of the anesthesia type, spontaneous respiration recovered in TIVA-applied cases and caused higher BIS levels during extubation.

Key Words: Desflurane, TIVA, neostigmine, sugammadex, geriatric anesthesia, cognitive functioning

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anesteziye erken derlenme ve kognitif fonksiyonların kısa sürede geri dönmesi, ilaç seçiminde en önemli kriterlerdendir. Ayrıca Anesteziyoloji bilim alanında farklı anestezi ajanlarının kognitif fonksiyonlara ve derlenmeye etkilerinin araştırılması hala ilgi çekicidir ve merak konusu olmaya devam etmektedir. Propofol özellikle gününbirlik girişimlerde oldukça sık kullanılan bir genel anesteziktir. Remifentanil ile kombine edilerek kullanıldığında hızla derlenme sağladığı bildirilmektedir.¹

Literatürde propofol-remifentanil kombinasyonu ile desfluran anestezisi karşılaştırılmış ve bazı çalışmalarda uyanma süreleri arasında fark olmadığı bildirilirken⁵⁻⁷, diğer bazı çalışmalarda ise bu uygulamanın desfluran anestezisine göre kognitif fonksiyonlarda daha hızlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir.¹

Geriatrik olgularda anestezi uygulanmasında, anestezi ile ilgili pek çok problem mevcuttur. Bu olgular, daha az kardiyopulmoner rezerve sahiptirler, genellikle dolaşım ve santral sinir sistemini etkileyen ilaç kullanım öyküleri mevcuttur. Sıklıkla, genel anestezi uygulamasının ve cerrahi stresin depresan etkilerinden daha fazla etkilenmelerine yol açacak ek bir hastalığa sahiptirler. Geriatrik olgular, kullanılan anestezi ilaçlarının depresan etkisine daha duyarlıdır ve kullanılan ilaçların redistribüsyonu ve eliminasyonu daha yavaştır. Bu yüzden, bu yaş grubunda anestezi sonrası derlenme genç olgulardan daha geç ve güç olmaktadır.²

Yaşa bağlı organ fonksiyonlarında azalma, anestezi ilaçlarının metabolizmasını ve atılımını değiştirmektedir. Bu yüzden klirensi hızlı olan anestezi ilaçları, yaşlı hastalarda daha hızlı derlenme ve erken nörolojik değerlendirmeye olanak sağlayabileceğinden, morbidite ve postoperatif kognitif disfonksiyon insidansını azaltabilir.¹

Kas gevşeticiler anestezi uygulamasında endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmasının yanı sıra cerrahi girişimin daha güvenli, rahat ve kısa sürede yapılmasını sağlarlar. Postoperatif Rezidüel Kürarizasyon (PORK) tanım olarak; postoperatif hastada halen bloke kalmış nikotinik reseptörlerin varlığıdır. Bu durumun herhangi bir semptoma yol açmadığı durumlarda dahi reseptörlerin %60-70'inin halen kürarize kalmış olabileceği bilinmektedir.²

Geleneksel deküarizasyon için kullanılan kolinesteraz inhibitörü ajanların birçok istenmeyen etkileri vardır. Özellikle bu ajanların tam nikotinik seçiciliklerinin olmayışından dolayı muskarinik sistemi de uyarmaları nedeniyle ciddi sayılabilecek birçok istenmeyen etki ile karşılaşılabilir. Bunlar arasında bradikardi, QT uzaması, bronkokonstriksiyon, hipersalivasyon, motilite artışı sayılabilir. Bu etkilerden sakınmak için deküarizasyon işlemi, genellikle bir antikolinerjik ajanın (atropin, glikopirolat vb.) birlikte kullanımı ile yapılır.²

Günümüzde kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan geleneksel deküarizasyon işlemine güncel bir alternatif sunulmaktadır. Aminosteroid yapılı nöromusküler blokörler olan rokuronyum ve vekuronyum'a selektif olarak geliştirilen sugammadeks, 8 adet glukoz monomerinin silindirik bir şekilde dizilmesiyle meydana gelmiş bir siklodekstrin'dir. Plazmada bir sugammadeks molekülü yine bir rokuronyum veya vekuronyum molekülünü mekanik olarak bağlar ve bu ajanların plazma konsantrasyonlarında düşüşe neden olur. Oluşan gradient ile tüm ekstravasküler bölgelerden kana doğru rokuronyum / vekuronyum geçisi olur. Bu yolla hızlı bir atılım ve deküarizasyon sağlanır. Bu mekanizma ile oluşan deküarizasyonda reküarizasyon ve muskarinik yan etkiler beklenmez.²

Elektrosefalogramın bispektral analizi, anestezi süresince hipnozun derinliğinin monitorizasyonunu sağlar. Genel anestezi süresince uyanıklık epizodlarını önlemek için kullanıma sunulmuştur. Yapılan çalışmalarda Bispektral İndeks Skoru'na göre anestezi titrasyonu yapılan olgularda, daha etkili ilaç kullanımı ve anestezi den derlenme gibi teorik avantajları bildirilmektedir.³

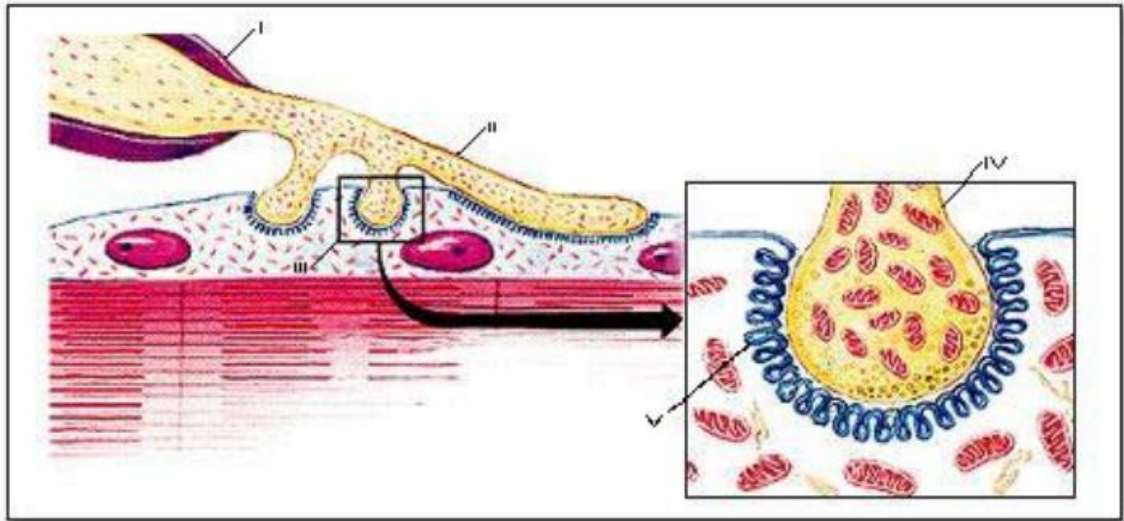
Bu çalışmada 65 yaş üzeri hastalarda desfluran ya da TİVA ile oluşturulan genel anestezide deküarizasyon amacıyla neostigmin ya da sugammadeks uygulanarak anesteziden derlenme ve kas gücüne etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöromüsküler Kavşak ve Monitorizasyonu

2.1.1. Nöromüsküler İletinin Fizyolojisi

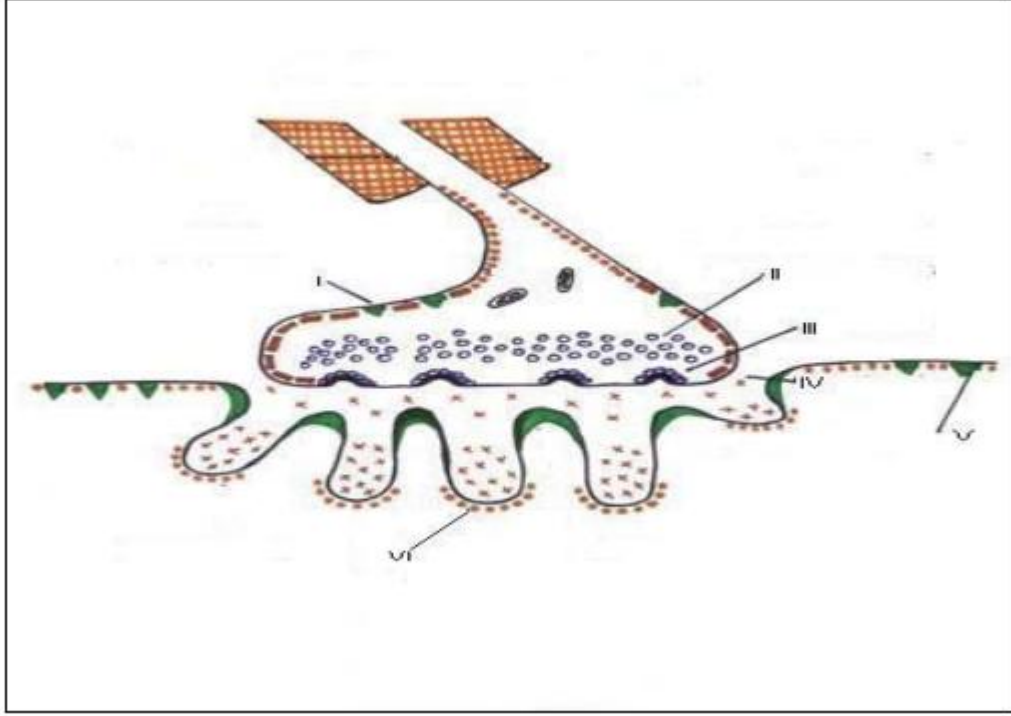
Çizgili kaslar hızlı iletimli alfa motor sinirler ile uyarılmaktadırlar. Miyelinli motor sinir lifi çok sayıda miyelinsiz dallara ayrılarak kas liflerine girer. Her bir sinir lifi ve uyardığı kas liflerine bir motor ünite denir. Sinir lifleri kas lifi yüzeyine gömülerek sinir kas kavşağını oluştururlar. Nöromüsküler ileti sinir kas kavşağı (motor son plak) aracılığı ile olmaktadır. Nöromüsküler kavşak; kavşak öncesi (presinaptik) ve kavşak sonrası (postsinaptik) olmak üzere iki membrandan oluşur, arada kavşak aralığı (sinaptik aralık) bulunur. Bu aralık 20-30 nanometre genişliğindedir (Şekil 1).^{3,8}



Şekil 1. Nöromüsküler Ünite (I-Miyelin, II-Serbest sinir ucu, III-Nöromüsküler kavşak, IV-Kavşak öncesi membran V-Kavşak sonrası membran)

Kavşak Reseptörleri: Langley 1907 yılında son plaklarda kürar ve nikotin ile reaksiyona girerek kaslarda bu ilaçlara karşı cevap oluşturan özel reseptif yapılarının olduğunu ileri sürmüştür.^{7,8,9} Nöromüsküler nikotinik reseptörlerin tanıma ve etki bölgeleri aynı moleküldedir. Nikotinik reseptörler, örneğin hem asetilkolini (Ach) bağlayan spesifik bölgeyi hem de katyonların hücre membranından geçişine izin veren

integral kanalları içerirler.^{8,9,10} Nöromusküler kavşak iki farklı nikotinik reseptörden oluşmaktadır. Bunların biri sinir ucunda (kavşak öncesi), diğeri kas membranında (kavşak sonrası) bulunmaktadır (Şekil 2).^{9,10,11}

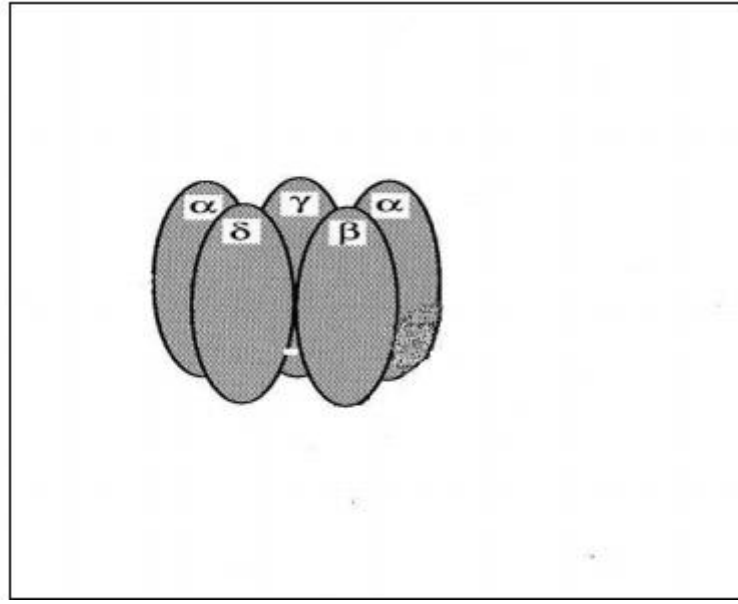


Şekil 2. Nöromusküler ünite ve reseptörler (I-Kavşak öncesi reseptör, II- Ach vezikülleri, III-Aktif bölgeler, IV-Kavşak aralığı, V-Kavşak dışı reseptör, VI-Son plak bölgesi ve Kavşak sonrası reseptörler)

Kavşak Öncesi Reseptörler: Kavşak öncesi reseptörlerin farmakolojisi kavşak sonrası reseptörlere çok benzemektedir. Aralarındaki en büyük fark, reseptör alt birimlerinden kaynaklanır. Sinir ucundaki reseptörler sadece Alfa ve Beta alt birimlerini içerirler farmakolojileri kavşak dışı reseptörden çok nöral reseptöre benzemektedir.¹⁰⁻¹⁴

Kavşak Sonrası Reseptörler: Depolarizan ve non depolarizan kas gevşeticilerin cevabında önemli rol alırlar. Bu reseptörler ile ilaç etkileşimi kas gevşeticilerinin etkilerinin temelini oluşturur. Elektron mikrografları, bu reseptörlerin son plakta yoğunlaştıklarını göstermektedir (Şekil 2). Bu alan $10.000-20.000/\mu m^2$ reseptör içerir.¹⁰⁻¹⁵ Her reseptörün kendi başına çalıştığı düşünülmektedir. Ancak bunlar ikisi bir çift oluşturur ve aynı işlem için birlikte etki gösterirler.^{5,7,10,15} Bunlar gerçekte Ach kapılı iyon kanallarıdır, beş alt birim içerir ve 250.000 dalton molekül ağırlığındadır. Alfa (2

adet), Beta, Delta, Epsilon olarak tanımlanan alt birimler paralel olarak dizilir (Şekil 3). Alfaya iki Ach (veya diğer agonistler) bağlanınca kanal açılır, sodyum ve kalsiyum iyonları kas içine girer, potasyum dışarıya çıkar. Bu açılan kanal fizyolojik katyonlar veya küçük organik katyonların geçişine izin verir, fakat anyon ve diğer büyük organik katyonların geçişine izin vermez.^{5,10,16,17}



Şekil 3. Nikotinik asetilkolin reseptörü ve altbirimleri

Her kanaldan geçen akım çok küçüktür. Ancak nöromusküler kavşakta milyonlarca reseptör bulunur ve bunların açılması ile akım aniden artar. Reseptör ve kanal birlikte kuvvetli bir yükseltici oluştururlar. İki Ach molekülü ile oluşan akım binlerce Na, K ve Ca^{+2} iyonunun taşıdığı akıma dönmektedir. Bunlar ayrıca bir anahtar gibi etki ederler. Dinlenme fazında kanal kapalıdır ve herhangi bir akım ve iyon geçişi yoktur. Ama iki Ach'nin reseptöre bağlanması ile iyon hareketi başlar. Ach kavşaktan uzaklaştırıldığında kanalın kapanmasıyla iyon akışı durur.^{5,9,11,14,18}

Kavşak Dışı Reseptörler: Bu reseptörler birbirlerine çok benzerler, ancak kas gevşeticilerin etkilerinin görüldüğü belli durumlarda farklıdır. Kas membranının farklı bir yerinde yerleşmişlerdir, sentez ve yıkım hızları, açık kanallardan dinamik iyon geçişine etkileri ve en önemlisi ilaçlara cevapları farklıdır.^{10,18,19,20,21}

Kavşak içi reseptörler normal erişkinlerdeki kas gevşeticilerin temelinde anlatılsa da kavşak dışı reseptörler çocuklarda ve anormal durumlarda bulunmaktadır. Kavşak dışı reseptörler yeni doğan ve bebeklerde baskın olarak bulunurlar. Denerve ve sinirsel stimülasyonunu kaybetmiş kasta, kas kasılması azaldıktan sonra saatler içerisinde ortaya çıkıp kasılma normale döndükten sonra birkaç gün içinde kaybolurlar. Bu reseptörler oluştuğunda sadece kavşakta sınırlı kalmayıp kasın bütün yüzeyine yayılırlar.^{7,11,21} Kavşak reseptörlerinden daha fazla kavşak dışı reseptörüne sahip bireylerde nondepolarizan ilaçlara karşı direnç vardır. Ters olarak, bu reseptörler Ach'e ve diğer agonistlere daha fazla cevaplı oldukları için depolarizan ajanlara karşı çok daha abartılı yanıt verirler ve bazen kontraktür oluşmasına sebep olurlar. Kavşak reseptörleri gibi kavşak dışı reseptörler de uyarıldığında potasyum hücre dışına çıkar ve bu durum bazen ciddi hiperpotasemi yapacak boyutta olabilir.^{5,10,18,21}

Reseptörlerin Biyosentezi: Kas hücreleri diğer hücrelerden farklı olarak yüzlerce nükleus içerirler. Bu nükleusların her birinde reseptör sentez edebilmesi mümkün iken sadece son plağa yakın olan birkaç tanesi senteze katılır.^{9,10,11,17,23} Sağlıklı erişkinde kavşağa yakın olan nükleus aktif olup kavşak reseptörü sentezinde rol alır. Diğerlerinin kavşak dışı reseptör sentez etkinlikleri, sinir aktivitesi kaybolduğu anda başlar. Eğer sinir aktivitesi azalmış ise kavşak dışı reseptörler yapılır ve son plak çevresindeki kas membranına yerleşir. Sinir aktivitesi uzun süreli kayıp ise (örn. yanık, amiotrofik lateral skleroz vb.) kavşak dışı reseptörler tüm membran boyunca yayılır. Sinir aktivitesi geri dönerse sentez normale döner ve sadece kavşak reseptörü yapılır. Kavşak dışı reseptör ile kaplı olan alan son plak bölgesine çekilir ve daha sonra da kaybolur.^{10,21,22,24} Fetal yaşamda, kas innerve olmadan önce nükleuslar sadece tek bir tip reseptör sentezini yönetirler, gamma alt birimini içeren kavşak dışı reseptör sentezi fetus olgunlaştıkça azalır ve yeni bir tip reseptör oluşur. Epsilon alt birimini içeren kavşak reseptörü sinirin temas ettiği bölgedeki kasın membranına yerleşir. Bebek doğduğunda, sinir-kas ilişkisi güçlenir, kavşak olgunlaşır ve kavşaktan uzak olan nükleus aktivitesi de azalır. Doğum ile iki yaş arası dönemde normal kas aktivitesine sahip olan çocuklarda kavşak dışı reseptör yapımı azalır.²²

Kavşak dışı reseptörler kas membranındaki herhangi bir yerde olabilir. Yarı ömürleri yaklaşık 18 saat, kavşak reseptörlerinin ise 8-10 gündür.^{10,23,25,26}

2.1.2 Nöromusküler İletinin Blokajı

2.1.2.1. Nondepolarizan blokaj

Alfa ünitelerinin üzerinde Ach'nin bağlandığı bölge kolinerjik agonist ile antagonistlerin yarışmaya girdikleri yerlerdir. İki alfa alt birim reseptörüne iki Ach molekülü bağlandığında kanal açılır.^{10,12,14}

Bağlanma bölgesini nondepolarizan bir kas gevşetici Ach'den önce kapatırsa Ach'nin bağlanmasını ve kanalın açılmasını engeller, Agonist ve antagonistler arasındaki bu yarışın sonucu, ilaçların göreceli yoğunluklarına ve bağlanma karakterlerine bağlıdır.^{9,14,27}

2.1.2.2. Depolarizan Blokaj

Depolarizan kas gevşeticiler Ach'e benzer ve Ach reseptörlerine bağlanır. Kasta aksiyon potansiyeli oluşturur. Asetilkolinesteraz bunları ayrıştıramaz. Bu nedenle motor plaktaki yoğunlukları kısa zamanda azalmaz. Uzun süreli depolarizasyon oluştururlar. Başlangıçta açılan sodyum kanalları kapanır ve bu depolarizasyon devam ettiği sürece tekrar açılmaz.^{5,9,14}

2.1.3. Nöromusküler İletinin Monitörizasyonu

Kürar'n 1942'de klinikte kullanılmaya başlanmasından bu yana devam eden çabalar sonucu kas gevşeticiler genel anestezinin ve yoğun bakımın ayrılmaz bir parçası olmuştur. Aynı zamanda kullanımlarıyla ilgili muhtemel komplikasyonlar ve ilaç etkileşimleri, bireysel yanıt farklılıkları bu ilaçların kullanılmasında bazı tereddütler doğurmuştur.^{4,5,12}

Hasta morbiditesini en aza indirmek, hasta konforunu artırmak ve de iyi cerrahi bakım sağlamak için perioperatif dönemde nöromusküler blok monitörizasyonu gereklidir.^{4,5,8}

Bugün klinik anestezide kullanılan tüm kas gevşeticiler, depolarizanlar ve nondepolarizanlar olarak iki grupta toplanabilir.⁷

Bir nondepolarizan blok esnasında reseptör inaktivasyonu gelişmiş olmasına rağmen, kas doğrudan elektriksel uyarılara (elektrokoterizasyon gibi) cevap vermeye devam edebilir.^{5,27}

Non depolarizan blok temel olarak;

Oluşturduğu yarışmalı blok, nöromusküler kavşaktaki Ach konsantrasyonu artırılarak ortadan kaldırılabilir. Nöromusküler iletide geniş bir güvenlik sınırı vardır. Örneğin reseptörlerin % 75'inden fazlası inaktive edilmedikçe kas yanıtlarında belirgin azalma görülmez. Uyarılmış kas cevaplarındaki değişikliklerin gözlenebileceği sadece küçük bir aralık vardır ve bu aralıkta %76-95 arası reseptör blokajı mevcuttur. Oluşan blok hızlı uyarıya yanıt olarak sürekli azalma gösteren uyarılmış kas kasılması amplitüdü ile karakterizedir. Bu durum sönme “fade” olarak adlandırılır. Hızlı sinir uyarılmasından sonra blok bir tetanus sonrası kolaylaştırma “posttetanik fasilitasyon” evresine girer. Bu dönemdeki kas yanıtları tetanik uyarı öncesinden daha büyüktür.^{5,9,27,28}

2.1.4. Sinir Stimülasyonunun Prensipleri

Bir sinir aksiyon potansiyeli elde etmek, stimülatörce uygulanan voltaja değil, akıma bağlıdır. Ohm kanununa göre bir kitleden geçen akım miktarı (I), uygulanan voltajın (V), elektriksel rezistans (R), oranına eşittir $I=V/R$. Dolayısıyla cilt direncindeki herhangi bir değişiklik, akımı sabit tutabilmek için aynı oranda bir voltaj değişikliğine ihtiyaç duyacaktır. Aynı zamanda sabit sinir depolarizasyonu sağlanması olacaktır. Klinik uygulamada, sinir uyarılması tipik olarak 9 volt ile akımı ayarlanabilir sinir stimülatörünün iletken Ag/AgCl jeli ile kaplanmış elektrodlar veya cilt altı iğnelerle uygulanmasından ibarettir. Sinir uyarısının gücü uyarı süresine ve sinir lifine ulaşan akımın amplitüdüne bağlıdır. Bir sinir stimülatörünün en önemli özelliği belirli bir zaman süresince eşit derecelerde sinir depolarizasyonu oluşturabilmesidir. Bu en iyi şekilde, sinir demetindeki tüm lifleri aktive edecek bir akım kullanarak olabilir. Yüzey elektrodları kullanıldığında maksimal uyarı için 30-70 mA'lık (miliamper) bir akım gerekir, subkütanöz elektrodlarda bu değer 10 Ma civarındadır.^{5,7,29,30}

Bir sinir stimülatörünün önemli özellikleri şunlardır:

1- Uyarının refraktör periyoda dek uzamasından kaynaklanan tekrarlayan sinir uyarısının önüne geçmek için uyarı atım süresi 0.5 mili saniyeden (msn) kısa olmalıdır (tipik olarak 0.1-0.2 msn).

2- Uyarı monofazik ve dikdörtgen şekilli olmalıdır, çünkü bifazik atımlar tekrarlayan aksiyon potansiyelleri oluşturabilir.

3- Uyarı kendi süresince sabit akımda olmalıdır, dolayısıyla stimülatör belli bir akıma göre ayarlandığı zaman değişen cilt direncine göre (5000 ohm'a kadar) kendi voltajını değiştirerek akımı sabit tutabilmelidir.

4- Stimülatör hafif, taşınabilir ve dayanıklı olmalıdır.

5- Tekli-Uyarı (Single Twitch: ST), Dörtlü Uyarı (Train of Four: TOF), Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimulation: DBS), Post Tetanik Sayım (Posttetaniccount: PTC) gibi pek çok uyarı modelini içermelidir.

6- Stimülatörün akım çıkışı 10 mA'den 60-80 mA'e kadar ayarlanabilmelidir.^{5,7,9,29,30}

Sinire ulaşacak akım amplitüdün en önemli belirleyicilerinden biri elektrodla cilt arasındaki dirençtir. Paslanmaz çelik iğne elektrodları kullanıldığında doku direnci 500-2000 ohm arasındadır. Cilt uygun olarak hazırlandığında yüzey elektrodları kullanarak da, buna yakın değerler elde edilebilir. Doku direnci cilde bir elektrolit solüsyonu sürülerek azaltılabilir. Cildi hafifçe temizlemek ve/veya bir krem sürüp osmoz için birkaç dakika beklemek de etkilidir. Böylesi bir hazırlık yapıldığında, uyarılmış cevap eşiği genellikle 15 mA'den azdır. Ancak uygun bir cilt hazırlığına rağmen klinik uygulamada sabit bir akım her zaman elde edilemeyebilir. Bazı stimülatörler cilt direnci 500-1000 ohm arası olsa bile sabit bir akım sağlayamaz veya bir supramaksimal akım amplitüdüne ulaşamazlar. İdeal olarak bir sinir stimülatörü, gelen akım şiddeti ile çalışabilmeli ve önceden ayarlanmış belli bir akımın altında alarm verebilmelidir.^{5,29-32}

Stimülatörlerce oluşturulan impulsun başka önemli bir özelliği de sinirde alevlenmeye (firing) yol açacak uyarı şiddetidir (mA olarak). Uyarının atım süresi ve eksternal direncin her ikisi de sabitken, tüm sinir liflerinde etkili depolarizasyona yol açacak akım 'maksimal akım' olarak adlandırılır. Uyarı ya kasın yanıtını monitörize ederken cilt direncindeki küçük değişikliklerde tüm liflerin buna uyum sağlayabilmelerini garanti edebilmek için uyarı şiddeti supramaksimal (maksimal akımdan %10-20 fazla) olmalıdır.^{31,32}

Cilt direnci ve akım amplitüdünün yanı sıra, uyarılmış nöromusküler cevap amplitüdünü belirlemede uyarının süresi (atım genişliği) de önemlidir. Atım süresi ve uyarılmış cevap amplitüdlere, eğer akım şiddeti sabit tutulursa, 0.15 milisaniyenin üzerindeki uyarı sürelerinde çok az değişiklik gösterir. Klinik uygulamada 0.1-0.3 milisaniyeler arası uyarı genişliği kullanılır. Çünkü bu aralık nöromusküler blok derinliğini belirlemede idealdir.^{9,31-32} Stimulan elektrodların yerleşimleri de nöromusküler uyarılmış cevapları etkiler. Şart olmamakla birlikte negatif elektrodu sinire daha yakın yerleştirmek tercih edilmelidir. Diğer pozitif elektrod ise başka bir sinirde depolarizasyona yol açmayacak bir yere yerleştirilmelidir. Cilt sıcaklığının etkisi de göz ardı edilmemelidir. Periferik soğutma uyarılmış cevapları düşürür. Lokal ısıtma ise elektrod direncini, elektrod-cilt direncini ve doku direncini azaltır. Buna zıt olarak ısıtma, sinyal kaynağını etkileyerek ve cilt kan akımını artırarak elektro miyografik cevaplarda azalmaya yol açabilir.^{5,32-34} Sinire uygulanan uyarının sıklığı da cevabı etkileyen bir faktördür. Bloke olmayan bir nöromusküler kavşakta suprafizyolojik uyarı sıklığı (70-200 Hz üzeri) kasta yorgunluğa yol açar. Ancak daha fizyolojik sınırlarda örneğin 50-70 arası frekanslardaki tetanusta, normal bir nöromusküler iletide yorgunluk gözlenmeksizin sürekli kasılmalar izlenebilir. Bu kasılmalardan yararlanılarak Dörtlü uyarı, Çift Patlamalı uyarı ve tetanik uyarı tipleri nöromusküler bloğun sınırlarını göstermede kullanılır. Nöromusküler kavşakta yorgunluğa yol açmasının yanı sıra yüksek frekanslı uyarı lokal kan akımını beş-altı kat artırır ve uyarılan kasa ulaşan kas gevşetici miktarını da dolaylı olarak arttırmış olur. Klinik uygulamada sinir uyarısı frekansı ile depolarizan-nondepolarizan blok etkisinin başlama hızı doğru orantılıdır. Uyarı hızındaki artış yanlış olarak etki başlama hızında artışa yol açacaktır.^{7,33,34}

2.1.5. Sinir Uyarı Yöntemleri

Burada anlatılacak uyarı yöntemleri Tekli Uyarı, Dörtlü uyarı ve Post Tetanik sayımı içermektedir.

2.1.5.1. Tekli Uyarı (ST)

Bir sinire, kas gevşetici uygulanmasından önce bir supramaksimal uyarı verilirse, bir temel değerde kas cevabı (sarsı) elde edilir. Herhangi bir kas gevşeticinin

oluşturduğu bloğun derecesini, elde edilen cevapların bu temel değerlerle karşılaştırılması ile belirlemek mümkündür. Uygun uyarı frekansı, kasın tekli uyarıya verdiği cevabı etkiler. En sık kullanılan ST tekniği 0.2 ms (milisaniye) süren 0.1 Hz'lik (her 10 saniyede bir tekrarlayan) bir supramaksimal uyarıdır. Aslında 0.1-1.0 Hz arası herhangi bir frekans seçilebilir. Ancak sinir uyarı frekansının blok başlama hızı üzerindeki etkisi göz ardı edilmemelidir.^{5,33,34}

2.1.5.2. Dörtlü Uyarı (TOF)

Bu yöntem 1970'den beri kullanılmaya başlanmış ve giderek nöromusküler blok için standart hale gelmiştir. TOF yönteminde 4 supramaksimal uyarı 2 Hz frekanslı verilir. Nondepolarizan kas gevşetici varlığında kasın verdiği cevap amplitüdü giderek azalmaktadır, bu azalmanın derecesi nondepolarizan kas gevşeticinin miktarı ile doğru orantılıdır. Buna göre 4. uyarının amplitüdünün (T4), 1. uyarıya (T1) oranı nondepolarizan bloğun derecesini göstermektedir. Bu oran "T4/T1 oranı" veya "TOF oranı" olarak bilinmektedir.^{5,33} Bloke olmayan nöromusküler kavşakta T4/T1 oranı 1'e yakındır. Parsiyel depolarizan blokta uyarının boyu her 4 uyarı için amplitüdü eşit derecede kısalmakta ve sönme (fade) olayı görülmemektedir.^{5,33}

Parsiyel nondepolarizan blokta reseptörlerin %70-75'inin tutulması ile T4 amplitüdü düşmeye başlar, T4/T1 oranı 0.7'nin altına düşmeden T1 cevabı azalmamaktadır. Ancak T4 cevabı kaybolduğunda reseptörlerin %80'i bloke olmuştur. T3 ve T2 kaybı %85-90 reseptörlerin blokajını gösterir, %90-95 reseptör blokajı ile T1 kaybı olur. Amplitüd, reseptörlerin blokajı ile giderek azalmaktadır.^{5,7,9,33,34}

TOF perioperatif dönemde nöromusküler iletinin monitörizasyonu ile beraber, tetanik stimülasyondan daha az ağırlı olduğu için uyanık hastada rezidüel blok için ve yoğun bakım ünitesinde kullanılmaktadır.^{9,34} TOF'da bir kontrol değerine gerek yoktur, Tetanusun tersine TOF'da nöromusküler yanıtların kolaylaştırılması (posttetanik fasiliteasyon) görülmemektedir.^{5,9}

2.1.5.3. Post Tetanik Sayım (PTC)

Non depolarizan blok esnasında uygulanan tetanik uyarı, bunu izleyen cevap amplitüdlerinde birkaç dakika süren bir yükselmeye yol açar; bunu 3 saniye sonra

başlayan ve her saniye tekrarlayan bir supramaksimal uyarı izler. Cevap olarak elde edilen sarsı sayısı bloğun derinliği ile ters orantılı ve PTC olarak adlandırılır. Nondepolarizan bloğun oturduğu klinik vakalarda TOF veya ST uyarıya nöromusküler cevap alınamaz, dolayısıyla bu uyarı tipleri bloğun derecesini ölçmede etkin olamazlar. Ancak oturmuş nondepolarizan blok esnasında tetanik uyarı sonrası nöromusküler iletinin şiddetlenmesi tek bir uyarının cevap oluşturmasını engelleyebilir. PTC bu dönemde önem kazanır, ST, TOF ve DBS'ye hiçbir yanıt alınmazken, nöromusküler fonksiyonun geri dönüşüne kadarki latent periyodun belirlenmesinde işe yarar. PTC genellikle ileri derecede kas gevşemesinin gerektiği oftalmik cerrahide ve mikrocerrahide kullanılır.^{5,7,9,33,34}

TOF'a yeniden bir cevap alınıncaya kadar geçen süre her nondepolarizan ajan için değişiktir. Her non depolarizan kas gevşetici için PTC, derin bir bloktan çıkış zamanı hakkında bilgi verir ve antikolinesterazlarla desteklemeyi kolaylaştırır. Ek olarak yukarıda belirtildiği gibi tekrarlayan tetanik uyarı nöromusküler bloğu antagonize edebilir. Dolayısıyla bazı araştırmacılar tetanik stimülasyonun 4-6 dakika aralıklardan daha sık tekrarlanmaması gerektiğini belirtmişlerdir.^{5,9,31,33,34}

2.1.6. Uyarı Bölgesinin Seçimi

Uyarı bölgesinin seçimi birçok faktöre bağlıdır. Esas olarak herhangi bir yüzeyel sinir uyarılabilir. Ulnar sinir en çok kullanılan sinirdir ve “adductor pollicis” kasının cevabı monitörize edilir. Bu alan görsel, dokunsal ve mekanomiyografik tespit açısından uygundur. Bu kasın diğer özelliği de kolun lateral kısmında olmasıdır, uyarının yapıldığı yer medialdedir, böylece kasın doğrudan uyarılması ve yanılğı ihtimali çok aza inmektedir.^{5,31,33,34,35}. Ulnar siniri uyarmak için bir elektrod bileğin 1 cm proksimalinde “flexor carpi ulnaris” tendonunun radial tarafına yerleştirilir. Diğer elektrod 3 veya 4 cm proksimale yerleştirilir veya dirsekte medial epikondilde ulnar oluğun üstüne yerleştirilebilir. İkinci şekilde yerleştirilirse “flexor carpi ulnaris” kası kasılabilir ve baş parmak adduksiyonu artar. Diğer stimulus alanları arasında (a) Medial malleus önünde posteror tibial sinir, (b) Peroneal ve lateral popliteal sinirler, (c) Fasyal sinir uyarılarak oküler kaslar ve de rekküren laringeal sinir stimülasyonu ile vokal kord kasılması monitörize edilebilir.^{2,4,28-34}

2.1.7. Kas Gruplarının Duyarlılıkları

Kas grupları, kas gevşeticilere duyarlılıklarıyla farklı gruplara ayrılır. Bu farklılığın birçok nedeni vardır. Değişken yerel kan akımları, kas sıcaklık değişiklikleri, reseptör yoğunluk farkı, nöromusküler kavşakta güvenlik sınırı farkı, kas içciklerinin kompozisyonundaki değişiklikler. “Musculus adductor pollicis” ile karşılaştırınca diafragmanın, depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilere daha dirençli olduğu ve aynı düzeyde gevşeme oluşması için iki katı kas gevşetici gerektiği bilinmektedir. Ancak diafragma ve laringeal kasların depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilere göreceli dirençleri, daha hızlı bolus yaparak başlangıç ve uyanma fazlarında hızlanma ve direnci ortadan kaldırma olanağı mevcuttur. Diafragma ve üst havayolu kasları, periferik kaslardan daha çabuk gevşerler, bu kasların yüksek kanlanma seviyeleriyle açıklanabilir. Kas gevşeticilere duyarlılık ve başlama zamanındaki fark, periferik bölgeler monitörize edildiğinde klinik olarak anlamlıdır. Yüksek dozda kas gevşetici kullanıldığında gevşeme başlangıç zamanı diafragmada hızlıdır ve yeterli gevşeme “musculus adductor pollicis”ten önce oluşur. Bununla beraber düşük doz uygulanınca diafragma daha az duyarlıdır ve “adductor pollicis”in cevabı diafragmadan 30-60 saniye önce oluşur.^{5,7,34,35,36}

2.1.8. Nöromusküler Fonksiyonun Klinik Önemi ve Monitorizasyonu

Nöromusküler bütünlüğün klinik testlerle değerlendirilmesi (5 saniye başı yukarıda tutabilme, göz açma, yutkunabilme gibi) bloğun derecesini ortaya koymakta yararlı olmakla birlikte, hastanın şuurunun açık olmasını gerektirir ve dolayısıyla şuuru kapalı hastalarda uygulanamaz. Kas gevşeticilerin kullanımından sonra nöromusküler bütünlüğün göstergeleri olarak tidal volüm, vital kapasite, inspiratuar basınç ve solunum tipine bakılabilir. Yine de bazı hastalarda normal tidal volümle yeterli ventilasyona rağmen, havayolu refleksleri ve öksürme işlevi yetersiz kalmış olabilir. Hatta perioperatif solunum depresyonuna sadece kas gevşeticilerin kalan etkileri değil solunumun santral uyarımının baskılanması opiyoidler, anestezi ajanları ve düşük arteriyel CO₂ seviyeleri de yol açar. Sonuçta rezidüel blok, respiratuar depresyon sebeplerinden biridir ve ancak nöromusküler ileti bozukluğunun objektif yöntemlerle ortaya konulmasıyla tespit edilebilir.^{4,5,29,31,32,37}

Bu çalışmada akselerografik monitörözasyon kullanıldığından sadece bu metoddan bahsedilecektir. Akselerografi şu esasa dayanır. Kütle sabit tutulursa, sinir uyarısına yanıt olarak baş parmağın açısal hızlanması, kasılma gücüyle doğru orantılıdır. İnce bir piezoelektrik transduser başparmağı yerleştirilir, baş parmak oynadıkça voltaj üretir ve voltajın amplitüdü başparmak kasılma ve gevşeme derecesiyle doğru orantılıdır. Akselerografik ve mekanomiyografik uyarılmış yanıtlar supramaksimalde olduğu kadar değişen akım güçleriyle de karşılaştırılabilir. İzotonik kas kontraksiyonunu ölçtüğü için, akselerometri “adductor pollicis” kasına bir önyük gerektirmez. Ancak cevapların netliği başparmak hareketi ve başparmağın bir kasılma sonrası başlangıç pozisyonuna gelmemesi nedeniyle bozulabilir.^{5,7,33,34,36}

2.2. Nondepolarizan Kas Gevşeticiler

Etki sürelerine göre üç gruba ayrılırlar;

1- Kısa Etkili: Mivakuryum klorür

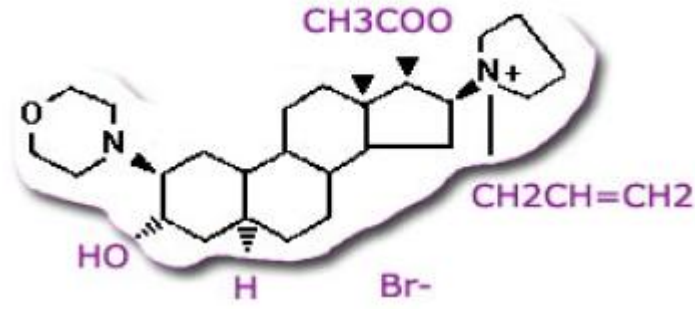
2- Orta Etkili: Vekuronyum bromür, atrakuryum besilat, rokuronyum bromür

3-Uzun Etkili: Pankuronyum bromür, alkuronyum bromür, metakurin, tubokürrarin, gallamin, doksakuryum, piperkuronyum.^{38,39}

2.2.1. Rokuronyum Bromür

2.2.1..1. Farmakoloji

Rokuronyum bromür, monokuarterneraminosteroid yapısında, nondepolarizan kas gevşeticidir. Etkinliğini koruyabilmesi için 2-8 C’de stabil solüsyon olarak saklanmalıdır. ED 95 dozu 0.3 mg/kg’dır.⁴²



Şekil 4. Roküronyum bromürün kimyasal yapısı

Roküronyum otonomik gangliyon blokajı yapmaz, başlangıç etki zamanı kısa, etki süresi orta ve uyanma veya eliminasyonu hızlıdır. Bir aminosteroid nöromüsküler kas gevşetici olduğu için histamin salgılanma oranı düşüktür.^{42,43,44}

2.2.1.2. Kimyasal yapı

Roküronyum, vekuronyumun 2-morpholino 3-desacetyl, 16-N-allylyrollidino türevidir. Vekuronyumdan farkı steroid nükleuslarının 3'lü pozisyonlarındadır (Şekil4).

Roküronyumun ilginç moleküler karakteristiği pankuronyum ve vekuronyumda A-halkasında bulunan steroid nükleusların Ach'e benzer kısmın olmayışıdır. D-halkasındaki Ach'e benzer kısmın nöromüsküler kavşakta reseptöre bağlanmada uygun bir yer olduğu genellikle gücü yüksek nöromüsküler kas gevşeticilerde bulunduğu düşünülmektedir.^{40,42,43,45}

Pankuronyum ve vekuronyumda bulunan kuarterner nitrojene bağlı metil ve allil gruplarının yer değiştirmesi ve roküronyumda Ach'e benzer kısmın yokluğu roküronyumun gücünün azalmasından kısmen sorumludur.^{40,43,44,45}

A-halkasındaki asetate grubunun yerine hidroksil grubun bağlanması, roküronyumun kararlı solüsyon halinde bulunmasını sağlar.^{45,46}

2.2.1.3.Etki mekanizması

Roküronyum klinik dozlarda Ach ile antagonist olarak yarışarak etki gösterir. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir.^{40,43,44,45}

Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragmada son bulur. Larinksin adduktor kasları,” adductorpollicis” kasından daha önce etkilenir.

Roküronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine dönmesi ile son bulur. Roküronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabilir.^{40,43,44}

2.2.1.4. Güç ve Etkileşim

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sonucu roküronyumun vekuronyumun %10-20’si kadar potent olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar insanlarda vekuronyumun %15’i kadar etkin olduğunu göstermiştir.⁴⁷⁻⁴⁹

Enfluran ve isofluran, roküronyumun etkisini potansiyalize ederler. Halotanin etkisi diğer iki inhalasyon anestetikine göre daha azdır.^{44,45}

Bazı intravenöz anestezipler, droperidol, midazolam, etomidat, tiyopental ve propofolün roküronyumun etkisi üzerinde herhangi bir klinik etki değişimi yapmadıkları bildirilmiştir. Buna rağmen bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı etkiyi hafif potansiyelize eder.^{45,46}

Tek doz antibiyotiklerin (Metronidazol, netilmisin, sefuroksim ve aminoglikozitler) roküronyumun yaptığı nöromüsküler blok üzerinde önemli bir etkileri olmadığı gösterilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁷

2.2.1.5. Kardiyovasküler etkiler

Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkileri muskarinik reseptör blokajı, gangliyon blokajı, noradrenalin salgısının artışı ve geri alınımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekleşir.⁴⁶⁻⁴⁹

Pankuronyumda A-halkasına bağlı Ach’e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Vekuronyum ve roküronyumda bu bölge modifiye edilmiştir ve bu sebepten bunların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır.^{47,48}

Klinik dozlarda roküronyumun iskelet kasındaki nikotinik reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur.⁴⁷⁻⁴⁹

2.2.1.6. Histamin salgılanması

Roküronyum bir aminosteroidal kas gevşetici olup klinik olarak anlamlı histamin salgılanmasına neden olmaz.^{40,42}

2.2.1.7. Farmakokinetik

Roküronyumun farmakokinetiği vekuronyuma benzer, yalnız dağılım hacminde küçük bir fark vardır. Roküronyumun eliminasyonu ilk olarak hepatobiliyer yoldan olmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon uzamaktadır. Anestezi teknik roküronyumun farmakokinetiğini etkilememektedir. Ancak yaş farmakokinetik üzerinde etkili olmaktadır.^{43,46,49}

Vekuronyum ve roküronyum farmakokinetik açıdan dağılım volümleri hariç birbirlerine benzerlik gösterirler, roküronyum vekuronyuma göre daha az lipofilik olduğundan dağılım volümü daha azdır.^{40,42,47,48}

2.2.1.8. Eliminasyon ve birikim

Birikim, ilacın eliminasyonu azaldığında ortaya çıkmaktadır. İlk olarak plazmadan temizlenmesi iki şekilde olmaktadır: Dağılım (distribüsyon) ve atılım (eliminasyon). Birikici özelliği yoktur, plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır. İlacın büyük bir kısmı hepatobiliyer yol ile elimine olmaktadır. Böbrek atılımı %10 kadardır. Roküronyumun metabolitleri 17-desasetilroküronyum ve 16 N-desalilroküronyumdur ve bunlar farmakodinamik açıdan aktif değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda, roküronyumun plazma klirensi değişmemekte, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artmaktadır. Bunun sonucu etki süresi uzayabilir.⁴⁹⁻⁵⁷

2.2.1.9. Anestezi yönteminin etkileri

Değişik anestezi tekniklerde roküronyumun farmakokinetiği farklılık gösterir. Entübasyonda 0.6 mg/kg roküronyum kullanılarak TIVA ile volatil anestezi verilen gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında farmakokinetik açıdan herhangi bir fark görülmediği, 12 saatlik idrarda çıkan roküronyum miktarının verilen dozun % 16'sı

olduğu tespit edilmiş. Bu da roküronyumun farmakokinetiğinin anestezi tekniğinden etkilenmediğini göstermektedir.^{49-51,56,57}

Isofluran ile roküronyumun nöromüsküler blok etkisinin artırılması, kasın gevşeticiye sensitivitesinin artırmak esasına dayanır.⁴⁸

2.2.1.10. Yaşın Etkileri

Yaşın ilerlemesi ile vücut sıvısındaki azalma (özellikle ekstraselüler hacim azalması) ve fonksiyonel organların yetersizliği sonucu roküronyumun farmakokinetiği etkilenir ve ilacın eliminasyonu yaş arttıkça azalır.^{7,51,52}

Neonatal ve infantlarda dağılım hacmi artar ve plazma klirensi azalır, bunun sonucu ilacın yarılanma ömrü uzar. Çocuklarda dağılım hacmi artmaz ama klirens artar ilacın yarı ömrü kısalır ve vücutta kalış süresi azalır.^{7,9,51}

2.2.1.11. Farmakodinamik

Roküronyumun potansi vektorunyumdan 6-8 kat daha azdır. Etki başlama zamanı vektorunyumdan iki kat hızlıdır. Roküronyum ile 0.6mg/kg dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir.^{40,42}

İnhalasyon anestezikleri ile beraber kullanıldığında intravenöz anesteziklere kıyasla başlangıç etki zamanı daha hızlı ve etki süresinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. İntraoküler ve intrakraniyal basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.^{9,48,52,58}

2.3. Total İntravenöz Anestezi (TIVA)

Total intravenöz anestezi; anestezi maddelerin intravenöz yoldan infüzyon şeklinde verilmesiyle hipnotik ve analjezik etkinin sağlandığı dengeli bir anestezi şeklidir. İnhalasyon anesteziklerinin toksik etkileri, tekrarlanan uygulamalarının sakıncalı olması, ortam havasını kirleterek çalışanları etkilemeleri gibi zararları dikkate alınarak, büyük ve uzun süreli cerrahi girişimlerde de ağırlıklı olarak intravenöz anestezi kullanımı yaygınlaşmaktadır.⁵⁹

2.3.1. Propofol

2.3.1.1. Fizikokimyasal özellikleri

Propofolun kimyasal yapısı 2-6-diizopropilfenoldür (ICI 35868). Propofol barbitürat, steroid veya eugenol gibi aromatik ajanlara benzemeyen alkil fenol grubundan anestezik bir ajandır. İlk kez 1977’de Kay ve Relly tarafından Cremophor EL içindeki solüsyonu kullanılmıştır. Ancak histamin deşarjı ile anafilaktik reaksiyon oluşturma oranı fazla olduğundan ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için kullanımı fazla yaygınlaşmamıştır. 1983’de Adam ve arkadaşları, bugün kullanılan %10 soya yağı, %2.25 gliserol, %1.2 yumurta lesitini ve izotonik sıvı içeren sütbeyazı görünümlü %1’lik emülsiyonu üretmişlerdir (pH 7.0-8.5). Emülsiyonu izotoniktir, tek kullanımlıktır ve antibakteriyel koruyucu içermez.^{60,61}

2.3.1.2. Farmakokinetik özellikleri

Propofolun intravenöz hızlı tek bir bolus dozu takiben iki dağılım fazı gözlenir; hızlı fazın yarı ömrü 1.8-8.3 dakika, yavaş fazın yarı ömrü ise 34-64 dakika arasındadır. Bu dağılım fazları çok kanlanan dokulardan az kanlanan dokulara doğru propofolun hareketi ile ilgilidir. 50-150µg kg/dk dozunda iki saatin üzerinde infüzyon şeklinde kullanımında farmakokinetik özellikleri dozdan bağımsız gibi görünmektedir ve iv bolus farmakokinetiğine benzerlik göstermektedir. Propofol hızlı metabolik klirens ve geniş dağılım hacmine sahiptir. 70 kg’lık sağlıklı bir kişide metabolik klirensi 1.6-3.4 L/dk, dağılım hacmi ise 150- 1000 L arasında değerlere sahiptir. Terminal eliminasyon yarı ömrü 300-700 dk arasında değişir. Sürekli infüzyonda, terminal eliminasyon yarı ömrü 700 dakikanın üzerine çıkabilir. Propofolün anestezik veya sedatif etkilerinin sonlanması, santral sinir sisteminden diğer dokulara redistribüsyonuna ve hızlı metabolik klirensine bağlıdır. Her ikisi birden kan konsantrasyonunu azaltacaktır. Böylece derlenme hızlı olur. Yaşlılarda anestezik etkiyi sağlamak için gerekli propofol dozu daha azdır. Bu beyin sensitivitesi veya yaşla ilgili farmakokinetik değişimlere bağlı gibi görünmektedir. Propofol, santral sinir sistemi depresyonuna yol açan diğer ilaçların etkisini artırır. Yağda erirliği yüksek olan propofol etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde gösterir. Yaygın dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle, tek

doz bolus enjeksiyondan sonra kandaki konsantrasyonu hızla düşer. Hipnozün süresi 3-10 dakika arasında değişir. Hasta sakin olarak uyanır ve 4-8 dakika içinde oryante olur. Propofol %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır.^{62,63,64}

2.3.1.3. Metabolizma ve atılım

Propofol karaciğer tarafından metabolize edilir.⁶¹ Metabolitleri suda eriyen propofol glukuronid ile 2-6 diisopropil ve 1,4 kinolün, glukronid ve sülfatla konjugasyonlu hidroksile deriveleridir. %0.3'den az kısmı değişmeden idrarla atılır. Propofolün plazma klirensi hızlıdır. Bu metabolik klirens hepatik kan akımını aştığı için muhtemel bir ekstrahepatik metabolizma düşünülmektedir. Metabolitleri böbrekler tarafından atılır. Hiçbir metabolitin aktivitesi yoktur.^{60,65}

2.3.1.4. Kardiyovasküler sisteme etkisi

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Doza ve uygulama hızına bağlı olarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında %15-25'e varan düşüşler olabilir. Bu azalma opioidlerle premedike edilmiş hastalarda ve hipertansif olgularda daha da belirgindir. Bu kişilerde kan basıncında % 40 civarında bir azalma meydana gelebilir.

Eğer anestezi propofol infüzyonu ile devam ediyorsa endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarı arteriyel kan basıncını normale döndürebilir. Propofol anestezi idamesi veya indüksiyon için kullanıldığında kardiyak debi ve vasküler rezistans %10-20 oranında azalır.⁶¹

Arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızında genellikle artış görülmez. Bunun nedeni barorefleks aktivitenin bozulması değil, ilacın sempatotolitik etkisidir. Propofol barorefleks duyarlılığını bozmaz.⁶⁶ Propofolle anestezi sırasında bradikardi görülebilir.^{67,68} Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, cerrahi yöntemle bağlı vagal tonusta artmaya ya da narkotik ve kas gevşetici kullanımına bağlı olduğu sanılmaktadır. İndüksiyondan önce atropin veya glikopirolat verilmesi bu bradikardiyi önleyebilir.⁶⁹ Propofolle anestezi sırasında genellikle kardiyak ritm bozukluğu görülmez. Entübasyon sırasında geçici supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopik ve nodal atımlar bildirilmiştir.⁷⁰ Sol ventriküler O₂ tüketiminde %31 ve

miyokardiyal kan akımında %26 azalmaya neden olur.^{60,64} Güçlü bir opioidle birlikte kullanıldığında güvenli bir uygulama sağlar. Aynı zamanda otonomik sempatik yanıt azalır.⁶⁰

2.3.1.5. Solunum sistemine etkisi

Propofol; doz ve enjeksiyon hızına bağlı olarak, tiopental ve metoheksitale göre daha uzun süreli bir apne meydana getirir. Anestezi indüksiyonu için propofol verilen hastaların %70'inde apne 60 saniyeden uzun sürmekte iken, tiopental verilen hastalarda bu oran sadece %28.6'dır.⁶¹

Propofol solunum merkezinin CO₂'ye duyarlılığını deprese eder. Tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Bronkomotor tonusu etkilemez.^{60,61}

2.3.1.6. Serebral etkisi

Propofol, serebral kan akımını azaltır. Bunun sonucunda intrakraniyal basınç ve serebral O₂ tüketimi azalır. Propofol anestezisi sırasında pCO₂'deki değişimlere serebral damarların yanıtı arzu edilen şekildedir. EEG aktivitesi deprese olur.⁷³ Fakat daha önceden hiç nöbet geçirmemiş hastalarda propofol ile anesteziden sonra epileptik nöbetler rapor edilmiştir.⁷⁴

2.3.1.7. Diğer özellikleri ve klinik kullanım

Propofol nadiren de olsa plazma histamin düzeyini yükseltebilir. Anaflaktoid reaksiyon oranı propofol için yaklaşık 1/60000 iken, tiopental için 1/30000, kas gevşeticiler için 1/6000'dir.⁷⁵

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi yoktur.^{71,72}

Küçük venlere enjeksiyon sırasında ağrı olabilir. Büyük venler kullanıldığında ağrı görülme sıklığı azalır. Yanlışlıkla arter içine propofol enjekte edilen hastalarda majör sekel bildirilmemiştir.

Akut porfria ve diğer porfria türlerinde güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir.⁷⁶ Genetik olarak malign hipertermiye yatkın olan kişilerde güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir.⁷⁷ Mevcut intravenöz ajanların içinde eliminasyon yarı

ömrü en kısa olandır. Hızlı hepatik metabolizma ve eliminasyona bağlı olarak derlenme hızlıdır. Bulantı, kusma, öksürük, laringospazm, bronkospazm görülme sıklığı azdır. Ameliyat sonrası analjezi ihtiyacı azdır. Erken mobilizasyon önemli bir özelliğidir. Ajitasyon, huzursuzluk %2 oranında görülebilir.^{41,44}

İntravenöz indüksiyon dozu 2-2.5 mg/kg'dır. Yaşlılarda doz azaltılmalı, klinik yanıtı göre titre edilmelidir. Anestezi idamesinde bolus veya infüzyon halinde kullanılabilir. Bolus enjeksiyonlar klinik gereksinime göre 25-50 mg arasındaki dozlarda verilebilir. İnfüzyon halinde klinik gereksinime göre 4-12 mg kg/saat arasındaki dozlarda verilebilir.^{41,53}

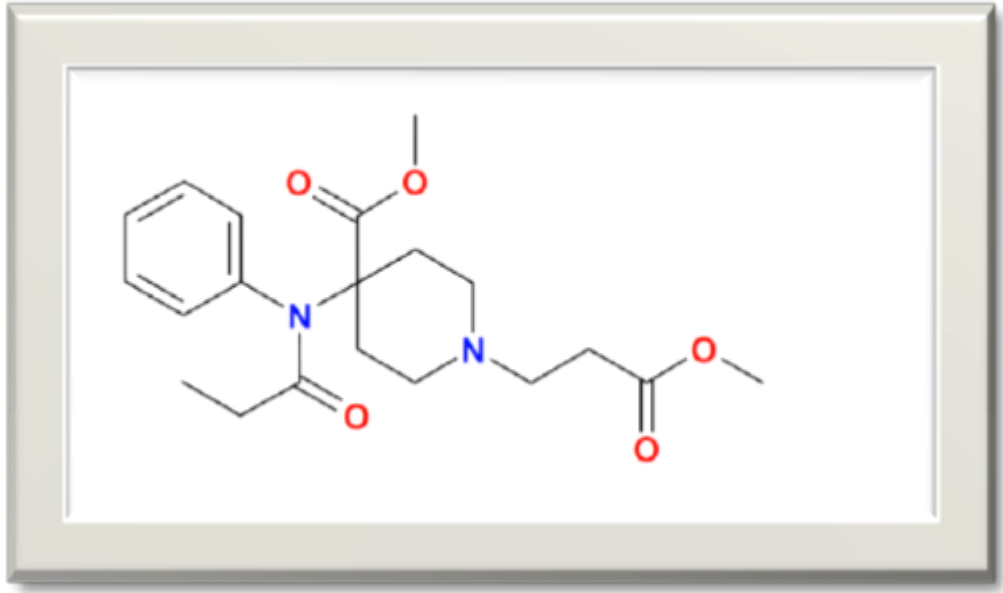
2.3.2. Remifentanil

1996 yılından itibaren klinik kullanıma giren remifentanilin farmakodinamik özellikleri; fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ reseptör agonisti olmasıdır.

Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır.

Klinik üstünlüğü; vücuttan atılımı sağlayan organların işlevine bağlı olmaksızın klirensinin çok hızlı olması ve dolayısıyla etkisinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasıdır.⁷⁹

Remifentanil; bir ester bağı olan fentanil türevidir (3-[4-methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl) phenylamino]-1-piperidine]propanoic acid,methyl ester) .



Şekil 5. Remifentanilin kimyasal yapısı

μ opioid reseptör selektivite profili, etki süresinin kısa oluşu, tekrarlayan dozlarda birikim olmaması, eliminasyonunda non-hepatik bir mekanizmanın rol oynaması, histamin salınımının olmaması ve kardiyovasküler stabiliteyi sağlaması belirgin özellikleridir. Remifentanilin metabolizması plazma kolinesteraz seviyesinden bağımsızdır. Bu durum enzim defekti olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermektedir.⁸⁰

Remifentanil ile ilişkili en yaygın yan etkiler μ opioid reseptör agonist farmakolojisinin karakteristiğidir. Genel anestezinin indüksiyonunda veya idamesinde önerilen dozlarla görülen yan etkiler; bradikardi, hipotansiyon ve iskelet kası rijiditesidir. Diğer opioidlerde olduğu gibi kas rijiditesi hızlı intravenöz infüzyona bağlıdır. Postoperatif dönemde titreme, bulantı, kusma ve ateş de remifentanilin yan etkilerindendir. Remifentanil infüzyonunun durdurulmasından sonra görülen yan etkiler ise; solunum depresyonu, baş dönmesi, bulanık görme, hipotansiyon, baş ağrısı ve kaşıntıyı içermektedir.⁸⁰

Remifentanili klinikte uygularken dikkat edilmesi gereken nokta; hastanın yaşı ve patolojisine ilacın farmakokinetik etkisidir. Karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları ve yaş remifentanilin klirensini önemli boyutta değiştirmiyor olması hastalara uzun süreli infüzyon şeklinde güvenle verilebileceği anlamına gelmektedir. Ancak remifentanilin yoğun bakım ünitelerinde kullanımı hakkındaki yayınlar kısıtlıdır.⁷⁸

Glass ve arkadaşlarının⁸¹ belirttikleri gibi remifentanilin birincil üstünlüğü, farmakokinetik değişkenliğinin daha az olmasıdır. İlaç vücuttan, enzimatik hidrolizle atılır. Remifentanil, kan ve dokularda bulunan çok etkin bir enzim olan nonspesifik esteraz tarafından metabolize edilir. Bu hidroliz büyük olasılıkla iskelet kasında gerçekleşir ve total remifentanil klirensi kalp debisinin % 30-50'sidir. Ayrıca bu metabolizmada, plazma esterazı gibi özgün esterazlarda görülen genetik değişkenlik tipleri ve ilaç etkileşimleri de söz konusu değildir.⁸²

İlacın yarılanma ömrü 3-5 dakika gibi oldukça kısa bir süredir. Ayrıca remifentanilin etkisi, plazma konsantrasyonunun %50 azalmasına kadar geçen zaman (yarılanma ömrü) içerisinde sabit ve kısarken diğer opioidlerin infüzyon süresi uzadıkça eliminasyon ömrü uzamaktadır. Dolayısıyla remifentanil uzun süre birikme korkusu olmadan verilebilir.⁸²

Özellikle acil durumlarda renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu olanlarda güvenle uygulanabilir. Yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda remifentanil ve hipnotik ajan kombinasyonları ile analjezi ve sedasyon sağlanabildiği görülmüştür.⁸²

Özellikle remifentanil kullanımının durdurulmasından birkaç dakika sonra ilacın etkinliğinin ortadan kalktığı saptanmıştır.⁸²

2.4. İnhalasyon Anestezikleri

İnhalasyon anestezikleri, 1950'li yıllarda halotanın keşfi ile modern anestezik kavramına kavuşmuş, cerrahi alanda bir yeni çağın başlamasına sağlamıştır. İlk modern anestezik olan halotandan sonra devam eden yeni volatil anestezik arayışları sürecinde enfluran 347. sırada, isofluran ise 469. olarak sentezlenmiştir. Bu süreçte keşfedilen pek çok volatil anestezik içinde sadece bu ikisi klinikte kullanım alanı bulmuştur. Diğerlerinin ya anestezi indüksiyonları yeterli olmamış ya da sistemik toksisite gözlenmiş ve klinik olarak kullanılamamıştır.⁸³

2.4.1 Desfluran

Desfluran (CF₂H-O-CFH-CF₃) serinin 653. bileşimidir.

2.4.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler

Desfluran ve isofluran sentezi benzerlik gösterir. Her iki bileşimde florinlenmiş metiletil eter içerir. Desfluran isoflurandan alfa etil karbona klor yerine flor atomu bağlanmış olması ile ayrılır. Desfluran sentezi isofluranın bromin triflorid ile karıştırılmasıyla başarılmıştır. İn vitro ve in vivo çalışmalar desfluranın diğer inhalasyon anesteziklerine göre daha stabil olduğunu göstermiştir. Respiratuar, kardiyovasküler, nöromusküler ve elektroensefalografik etkileri isofluran ile benzerdir. Ancak bu “küçük” değişiklik desfluranın fiziksel özellikleri üzerinde derin etkiler yaratır. Örneğin, desfluranın buhar basıncı 20 C’de 681 mmHg olduğu için yüksek irtifalarda oda sıcaklığında kaynar. Bu özellik desflurana özgü vaporizatör geliştirilmesiyle çözülmüştür. Ayrıca desfluranın kandaki ve vücut dokularındaki düşük eriyebilirliği bu anestetikğin çok iyi dağılmasına ve çözülmesine yol açar. Bu yüzden desfluranın alveolar konsantrasyonu diğer volatil ajanlara göre inspire edilen konsantrasyona daha hızlı ulaşma eğilimindedir. Bu da anesteziste anestezi düzeyi hakkında daha sıkı kontrol olanağı sağlar. Uyanma süresi isofluranın yaklaşık yarısı kadar daha kısa bir sürede olmaktadır. Bu etki azot protoksitten (0,47) bile daha düşük olan kan/gaz partisyon katsayısına (0,42) bağlıdır.⁸⁴⁻⁸⁶

Desfluran, diğer volatil ajanların kabaca ¼’ü kadar potent iken, azot protoksit’ten 17 kat daha potenttir. Yüksek buhar basıncı, çok kısa etki başlangıç süresi ve orta derecede potent olması desfluranın en karakteristik özellikleridir. Desfluranın MAC değerleri diğer potent inhalasyon anesteziklerde olduğu gibi yaş arttıkça düşer. İnfant ve çocuklarda Taylor ve Lerman’ın % 50-60 nitroz oksit ile bildirdikleri desfluran için MAC değerleri aşağıdaki gibidir.⁸⁶

Tablo 1. Desfluranın minimal alveolar konsantrasyon (MAK) değerleri⁸⁶

Yaş	MAK (Oksijen ile)	MAK (% 50-60 N ₂ O ile)
0.03	9,16±0,02	
0.72	9,96±0,67	7,15±0,82
2.1	9,05±0,61	
3.0		6,35±0,41
25	7,25±0,00	4,0±0,29
45	6,0±0,29	2,83±0,58
70	5,17±0,58	1,67±0,38

Tablo 2. Desfluranın Partisyon Katsayıları⁸⁶

Kan/Gaz	0,42 ± 0.02
Beyin/Kan	1,3 ± 0,1
Kalp/Kan	1,3 ± 0,2
Karaciğer/Kan	1,3 ± 0,1
Böbrek/Kan	1,0 ± 0,1
Kas/Kan	2,0 ± 0,6
Yağ/Kan	27 ± 3,0

2.4.1.2. Biyotransformasyon ve eliminasyon

Desfluranın biyotransformasyonu karaciğerde gerçekleşir. Yıkımı isofluran ile paralellik gösterir. Sitokrom P450 sisteminde gerçekleşen yıkım sonrası trifloro asetik asit, karbondioksit ve su ortaya çıkar. Oluşan metabolitlerin % 0,02'den azı üriner metabolit olarak absorbe edilerek tekrar kullanılabilir. Desfluran anestezisi sonrası serum ve idrarda inorganik flor seviyeleri preanestezik seviyeye yakındır.⁸⁸

2.4.1.3.Desfluranın farmakodinamisi

Kardiyovasküler Etkileri: Desfluranın kardiyovasküler etkileri isofluranınkine benzerdir. Minimal kardiyak depresyon, kalp hızında artış olarak özetlenebilir.Yüksek konsantrasyonları sistemik vasküler rezistansta düşüşe ve böylece kan basıncında azalmaya yol açar. 1-2 MAC değerinde kardiyak output değişmez veya hafifçe deprese olur. Kalp hızı,santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncında orta derecede bir artışa yol açar (düşük dozlarında genellikle ortaya çıkmaz).^{89,90}

Desfluran konsantrasyonlarında hızlı artışlar kalp hızı,kan basıncı ve katekolamin seviyelerinde geçici yükselmelere neden olur. Bu artış aynı konsantrasyonlardaki izoflurana göre daha fazla bildirilmiştir. İzofluranın tersine desfluran koroner arter akımını artırmaz.⁹¹

Respiratuar Etkileri: Desfluran tidal volümde düşmeye ve solunum sayısında artışa yol açar. Alveolar ventilasyonda bir azalmaya neden olur ve bu da PaCO_2 'yi artırır. Diğer modern volatil anestetik ajanlar gibi desfluran da artmış PaCO_2 'ye ventilatuar cevabı deprese eder. Desfluran indüksiyonu sırasında oluşan keskin koku ve hava yolu irritasyonu, sekresyon artışı,nefes tutma,öksürük ve laringospazma neden olabilir.^{90,92,93}

Serebral Etkileri: Diğer volatil anestetikler gibi,desfluran serebral vasküler rezistansı azaltır, serebral kan akımını artırır ve intrakranial basınçta artışa neden olur. Fakat serebral damarlar PaCO_2 'deki değişikliklere cevap verebilir durumda kalır. Bu nedenle intrakranial basınç hiperventilasyon ile azaltılabilir. Desfluran anestezisi sırasında serebral oksijen tüketimi azalır. Böylece desfluranın neden olduğu hipotansiyon sırasında (ortalama arter basınc. 60 mmHg) serebral perfüzyon basıncı düşük olmasına rağmen serebral kan akımı aerobik metabolizmayı sağlayacak düzeyde kalır. EEG üzerine etkisi isofluranınkine benzer şekilde supresyon olarak görülür.^{94,95}

Nöromüsküler etkileri: Desfluran, periferik sinir stimülasyonuna yanıtı doza bağlı olarak azaltır.

Renal etkileri: Desfluran ile nefrotoksik etki bildirilmemiştir.⁸⁹

2.5. Sinir-Kas İleti Bloğunun Geri Döndürülmesi

İki faktör önemlidir; birincisi Ach konsantrasyonudur. Kavşak aralığında Ach sayısını artırmak agonist/antagonist oranını değiştirir ve agonist moleküllerin reseptörü tanıma alanını işgal etme olasılığını artırır. İkinci faktör; Ach'nin aralıkta bulunduğu sürenin uzunluğudur. Nondepolarizan nöromüsküler blokör ajanlar (NMBA) reseptöre Ach normal yaşam süresinden (1 msn) biraz daha kısa süre bağlanırlar. Ach yıkımı o kadar hızlı olur ki anlamlı sayıda antagonist molekülün reseptörden ayrılincaya kadar çoğu yıkılmış olur. Ach'nin kavşakta bulunduğu süreyi artırmak, antagonist reseptörden ayrılınca mevcut Ach'nin reseptöre bağlanması için zaman sağlar.⁹⁶

Antagonizma için 3 sınıf ilaç kullanılır:

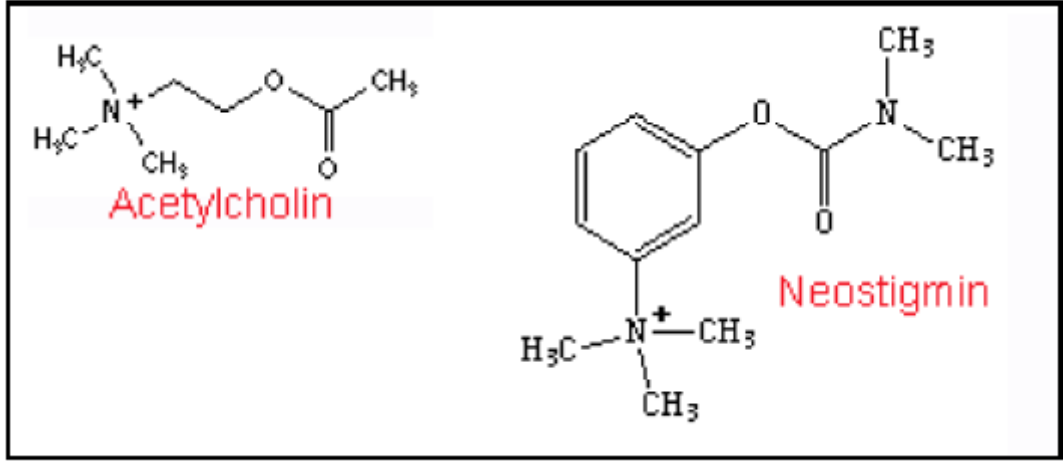
K⁺ kanal blokeri ilaçlar: Kavşak öncesi sinir ucundan potasyumun dışa akışına engel olur. K⁺'un dışa akışı normalde sinir ucu aksiyon potansiyelini sonlandırdığı için, bu etki sinirin depolarizasyonunu hızlandırır. Depolarizasyon sonlanana kadar sinire girişi Ca⁺² devam ettiği için, bu ilaçlar indirekt olarak sinir ucuna Ca⁺² girişini artırır. En bilineni, 4-Aminopiridin'dir.

Ach esteraz inhibitörleri: Ach'nin kavşak aralığında yıkımını sağlayan enzimi inhibe ederek Ach'nin yıkımını engelleyip miktarını artırır. Ach'nin postsinaptik reseptöre bağlanma ihtimalini artırır. Neostigmin, piridostigmin, edrofonyum örnekleridir.

Yeni geri döndürücü ilaçlar: İnsan pseudokolinesterazı (Atipik plazma kolinesterazına bağlı süksinilkolin ve mivaküryum bloğunda etkili); Gama siklodekstrin türevi olan sugammadex klinik kullanımdadırlar. Suramin ve sisteinin klinik kullanımları yoktur.^{96,97}

2.5.1. Neostigmin

Neostigmin 1931 yılında sentezlenmiştir. Bir karbamat, bir kuaterner amonyum grubundan oluşur. İndirekt olarak sinir kas kavşağında bulunan Ach Esteraz enzimine kovalent bağlanarak, enzimi inaktive eder. Böylece Ach yıkılamaz; ve miktarı dramatik olarak artar. Postsinaptik reseptörler için NMBA'larla yarışır ve reseptöre ulaşan Ach miktarı artar. Sinaptik yarıktaki Ach, daha uzun süre kalır. Bu, son plak potansiyeli süresinin ve büyüklüğünün artmasına neden olur.⁹⁸



Şekil 6. Ach ve Neostigminin moleküler yapıları

Yalnızca nikotinik reseptörlerde değil, muskarinik reseptörlerde de indirekt stimülasyona neden olur. Bronşlarda, sindirim, kardiyovasküler sistemdeki sinapslarda Ach birikimini ve bundan dolayı oluşan yan etkileri azaltmak için antikolinerjik ajanlar (atropin, glikopirolat gibi) ile kombine edilir.

Doz: 40-80 µg /kg. Erişkinlerde 0.5-2.5 mg, 5 mg'ı geçmemelidir. Çocuklarda 25-80 µg /kg; bebeklerde 25-100 µg /kg Etki başlama süresi: IV kullanımda 5-15 dk. Etki süresi: 1-2 saattir.⁹⁹

2.5.1.1. Neostigminin yan etkileri ve ilaç etkileşimleri

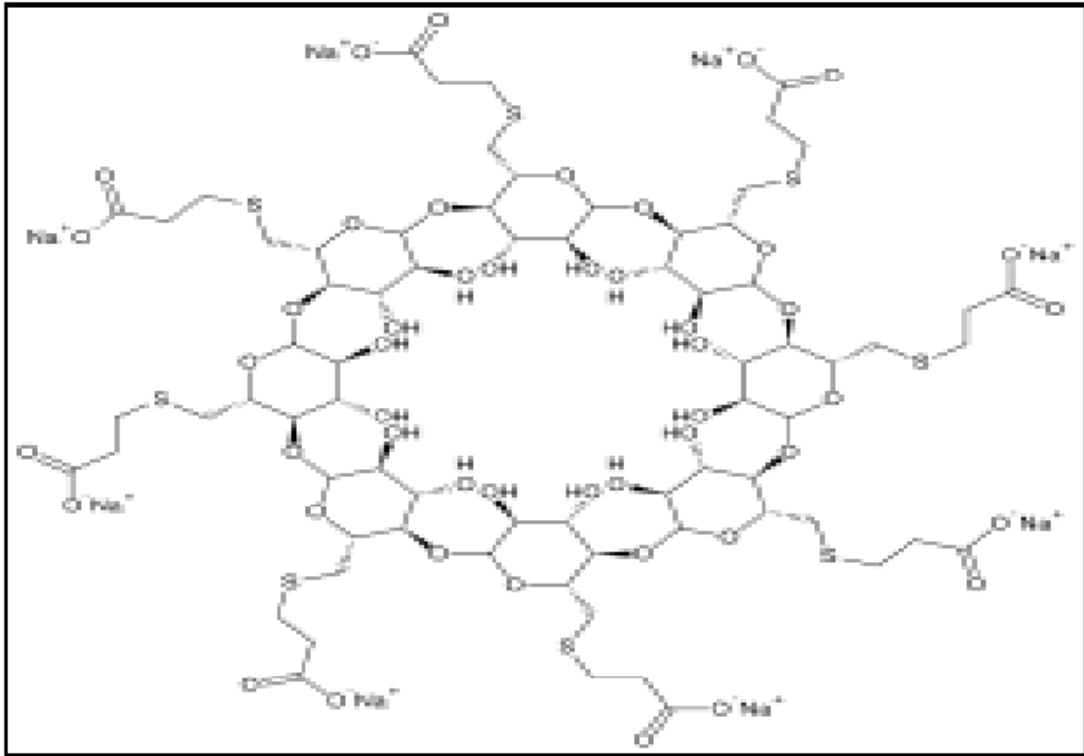
Çocuklarda rezidüel blok daha az görülür. Yaşlılarda eliminasyonun azalması nedeniyle sinir-kas ileti bloğu daha yavaş geri döner. Halojenli ajanlar (özellikle sevofluran) tam düzelmeyi geciktirir. Propofolün etkisi daha azdır. Aminoglikozid grubu antibiyotikler, magnezyum diğer etkileştiği ilaçlardır.

Neostigminin yan etkisi olarak bradikardi ve bradiaritmiler sıktır; ancak antikolinerik ajanlarla bu yan etkiler önlenabilir. Atropinin etkisi 1 dk.'da başlar; 30-60 dk sürer. Neostigmin+atropin başlangıçta taşikardi yapabilir. QT uzaması, hayatı tehdit eden aritmiler görülebilir. Torsades de pointesi başlatabilir. Düşük K⁺ ve Mg⁺² seviyelerinde, morbid obezite gibi durumlarda neostigmin sonrası ventriküler fibrilasyon ve kardiyak arrest görülebilir. Neostigminin koroner arter vazospazmı

yaptığını bildiren yayınlar mevcuttur.^{97,100,101} Neostigminin diğer yan etkileri arasında kolinerjik stimülasyon ile bronkokonstrüksiyon, salivasyonda, mesane tonusunda ve barsak motilitesinde artma, abdominal kramp, bulantı, kusma ve miyozis bulunmaktadır.

2.5.2. Sugammadexs

Siklodekstrin türevi yeni jenerasyon bir sinir-kas ileti bloğunu geri döndürücü ajandır. 1891’de nişastadan bakteri (*Bacillus amylobacter*) aracılığıyla üretildi. İç yüzü lipofilik dış yüzü hidrofilik siklik oligosakkaridlerdir. Bu yapı sayesinde yüksek affinite ile lipofilik yapıdaki NMBA’ları içine alarak (moleküler enkapsülasyon) inklüzyon kompleksleri oluşturur. Böylece NMBA’nın reseptörle bağlanmasını engeller. Suda çözünen bu kompleksin plazmaya difüzyonla geçişi olur ve sinir kas kavşağındaki NMBA konsantrasyonu azalır.^{97,99,102} Sugammadexs, steroidal yapıdaki NMBA’lara etki gösterir. Rokuronyuma etkisi, vekuronyum ve pankuronyumdan daha fazladır (rokuronyum > vekuronyum > pankuronyum). Benzilizokinolin grubuna etkisizdir. Derin blokta dahi hızlı bir geri döndürme sağlar.



Şekil 7. Sugammadexin moleküler yapısı⁹⁹

Doz: IV kullanılır. Derin blokta 4 mg/kg (PTC 1-2 görüldüğünde); Yüzeysel blokta 2 mg/kg (TOF sayısı 2 olduğunda); Acil geri döndürme dozu (PTC 1-2): 8- 16 mg/kg dozlarda kullanılır. Doza bağlı olarak etki başlama süresi 1-3 dk.'dır. Eliminasyon yarı ömrü 100 dk.'dır. Vücutta metabolize olmaz. %80'i değişmeden 24 saat içinde böbreklerden atılır. Ağır böbrek yetmezliği olanlarda kullanımı tavsiye edilmemektedir. Plazma ya da eritrositlere bağlanmaz. Kan beyin bariyerinden ve plasentadan geçişi minimaldir. Hayvan çalışmalarında toksisite, genotoksisite veya teratojenite bildirilmemektedir.^{97,99,100}

İlaç etkileşimleri: Sugammadeks sonrası 24 saat içinde steroidal yapıdaki NMBA'ların verilmesi önerilmez. Verilmesi gerekirse nonsteroidal NMBA'ların verilmesi uygundur. Sugammadeks sonrası cisatraküryum bloğu yoğundur; süksinilkolinde ise etki geç başlasa bile tam blok oluşur.⁹⁷ Cerrahi gününde alınan toremifen (selektif oksijen reseptör modülatörü) ve bazı antibiyotikler (flukloksasilin, fusidik asit) ile sugammadeks etkisi azalmaktadır. Yine aynı gün alınan oral kontraseptif ilaçlarla yakalama (capture) reaksiyonu gelişmektedir. Flukloksasilin ve progesteron alanlarda sugammadeks sonrası dozun atlanması önerilmektedir.^{97,99,103}

Yan etkileri: Ağrı, bulantı, kusma, baş ağrısı, boğaz ağrısı, sırt ağrısı, öksürük, konstipasyon yaygın yan etkilerdir. Çok yüksek dozlarda ağızda metalik ya da acı tat görülmektedir. Yüksek dozlarda 24 saat içinde normale dönen idrar kreatinin, β_2 mikroglobulin, mikroalbumin ve N-asetil beta glukozaminidaz saptanır ancak bunun klinik önemi bilinmemektedir.¹⁰⁰ Hipertansiyon, hipotansiyon ve QT uzaması bildirilmiştir. Allerjik reaksiyonlar görülebilmektedir.^{97,100} Özellikle günübirlik cerrahide PORK etkisi göz ardı edilmemelidir.⁹⁷

Avantajları: Derin blokta ve 'entübe edilemez, ventile edilemez' zor hava yolu durumlarında ideal bir ajandır. Hızlı seri indüksiyonda 1.2 mg/kg rokuronyumdan 3 dk sonra 16 mg/kg sugammadeks kullanılması sonrası düzelme, 1 mg/kg dozda süksinilkolin uygulamasına göre daha kısadır ve dolayısı ile acil durumlarda süksinilkoline alternatiftir.^{97,103}

2.6. Yaşlılık

Yaşlılık, kronolojik olarak 65 yaş üstü dönemdir^{104,105} Dünya Sağlık Örgütü psikogeriatik yaşlılık dönemini 65 yaş ve üstünü yaşlı, 85 yaş ve üzerini çok yaşlı

olarak tanımlamıştır. Geriatrikler ise yaşlılığı 65-74 yaş arası genç yaşlı, 75-84 yaş arası orta yaşlı ve 85 yaş üzerini ileri yaşlılık (ihtiyarlık) devri olarak sınıflamışlardır¹⁰⁶ 2040 yılına kadar ise dünya nüfusunun %24'ünün 65 yaş ve üzerinde olacağı ve bunların yarısının cerrahi müdahale geçirmelerinin muhtemel olduğu öngörülmektedir.¹⁰⁵

2.6.1. Yaşa Bağlı Fizyolojik Değişiklikler

2.6.1.1. Farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler

Dokulardaki reseptör sayısı ve/veya nörotransmitterlerin bu reseptörlere afiniteleri yaşla birlikte azalır. Ayrıca otonom sinir sistemi disfonksiyonu, termoregulasyonun bozulması, kognitif disfonksiyon gibi fizyolojik ve hemostatik değişiklikler ilaç yanıtlarını etkilemektedirler.^{107,108} Kas kütlesindeki ve total vücut suyundaki azalma veya yağ dokudaki artış ilaç dağılımını etkileyebilir. Yağda eriyen ilaçların dağılım volümleri artarken, suda çözünen ilaçların dağılım volümleri azalır; böylece bunların plazma konsantrasyonlarında değişimler olur. Yaşla birlikte karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının azalması ile klirensin azalması, ilaçların etki süresinin uzamasına yol açar.¹⁰⁹ Oral yoldan alınan birçok ilaç yaştan etkilenmeyerek pasif difüzyon ile absorbe olurken, bazı ilaçlar ise yaşla birlikte azalan aktif transport ile absorbe olur. En önemli azalma barsak duvarındaki ilk geçişte ve hepatik ekskresyonda olur. Asidik ilaçları bağlayan (Barbitüratlar, Benzodiazepinler, Opioidler gibi) albümin azalır; bazik ilaçları bağlayan (lokal anestezikler gibi) alfa1 asid-glikoprotein artar. Plazma proteinlerine bağlanmada değişiklikler olur.¹⁰⁹ İlaçlar 2 tip reaksiyon ile metabolize olurlar. Faz 1 (oksidatif reaksiyon), faz 2 (hidroliz, redüksiyon, glukronid konjugasyon) dir. Faz 1 yaşla birlikte azalırken, faz 2'de bir değişiklik olmaz.^{107,110} İnhalasyon anesteziklerinde yaşlanmaya eşlik eden temel değişiklik; Minimum alveoler konsantrasyonun (MAC'in) azalmasıdır. 40 yaşından sonra MAC değeri dekad başına %6 azalır.^{104,107,110}

Yaşlı vücutunda oluşan fizyolojik değişiklikler tablodaki gibidir:

Tablo-3. Yaşlı vücutunda oluşan fizyolojik değişiklikler.^{110,111}

Yaşlıda oluşan fizyolojik değişiklikler	
	Ortalama Değişiklik
Vücut Sıvısı	%15 azalma
Yağsız Vücut Kitlesi	%35 azalma
Vücut Yağı	%50 (kadın) artma %100 (erkek) artma
Serum Albumini	%20 azalma
Böbrek Ağırlığı	%20 azalma
Hepatik Kan Akımı	%40 azalma

Yaşlıda organ sistemlerin fizyolojik değişiklikleri tablodaki gibidir. (Tablo-4)

Tablo-4. Yaşlıda organ sistemlerin fizyolojik değişiklikleri.^{111,112}

Yaşın organ ve sistemler üzerinde fizyolojik etkileri	
Otonom Sinir Sistemi	Ortostatik Hipotansiyon Sıklığında Artma Stabilizasyon Yeteneğinde Azalma Katekolamin Düzeyinde Artma
Kardiyovasküler Sistem	Baroreseptör Cevabında Azalma Kalp Hızını Arttırma Yeteneğinde Azalma Beta Stimülasyon Cevabında Azalma Katekolamin Cevabında Azalma Dolaşım Zamanında Uzama Maksimum Egzersiz Performansında Azalma
Pulmoner Sistem	Sistolik Basınçta Artma Hipoksiye Cevapta Azalma Hiperkarbiye Cevapta Azalma Havayolu Reflekslerinde Azalma Siliyer Fonksiyonda Bozulma Solunum Düzensizliğinde Artma Opioid Uygulamasına Bağlı Apne Periyodunda Uzama
Santral Sinir Sistemi	Serebral Kan Akımında Azalma Beyin Kütlesinde Azalma Reaksiyon Zamanında Uzama
Hepatik Sistem	Kütlerde Azalma İlk Geçiş Etkisinde Azalma Proteine Bağlanmada Azalma Kan Akımında Azalma Metabolik Kapasitede Azalma
Boşaltım Sistemi	Konsantre Etme Yeteneğinde Azalma Sodyum Düzeyi Ayarlama Bozulma Kütlerde Azalma Glomerüler Filtrasyon Hızında Azalma

2.6.2. Anestezi Sonrası Derlenme

Derlenme odasında hastanın uyanıklığını göstermede bazı fiziksel ve mental testler yapılır. Hastaların derlenme odasından servise gönderilmesinde sıklıkla Modifiye Aldrete Skoru (MAS) kullanılır. MAS ile kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu, bilinç, motor aktivite ve solunum olmak üzere 5 kriter değerlendirilir. Skoru 9 ve üzerinde ise güvenli olarak kliniğe gönderilebilir.^{113,114,115}

Tablo 5. Modifiye Aldrete Skoru

Anestezi Sonrası Derlenme Skorlaması (Modifiye Aldrete Skorlaması)

Kategori	Tanımlama	Puan
Bilinç durumu	Tamamen uyanık ve oryante (isim, yer, zaman)	2
	Sesli uyarana yanıt mevcut	1
	Yanıt yok	0
Aktivite	Tüm ekstremitelerini istemli olarak ve emirlere uygun hareket ettiriyor	2
	Sadece iki ekstremitayı hareket ettiriyor	1
	Hareket yok	0
Solunum	Derin soluyabiliyor ve öksürebiliyor	2
	Dispne, kısıtlı solunum veya takipne	1
	Apneik veya mekanik ventilasyon desteğinde	0
Dolaşım	Kan basıncının preanestezik ölçümün $\pm$ %20'si seviyesinde olanlar	2
	Kan basıncının preanestezik ölçümün $\pm$ %20-49'u seviyesinde olanlar	1
	Kan basıncının preanestezik ölçümün $\pm$ %50'si seviyesinde olanlar	0
Oksijen Satürasyonu	Oda havasında SpO ₂ >%92	2
	SpO ₂ > %90 düzeyinde tutmak için O ₂ desteğine ihtiyaç duyanlar	1
	O ₂ desteğine rağmen SpO ₂ < %90 olması	0
Toplam skor 10		

2.6.2.1. Derlenme Odasında Görülen Komplikasyonlar

Derlenme odasında anesteziye bağlı komplikasyon görülme sıklığının yaklaşık olarak % 24 olduğu ileri sürülmektedir.¹¹³ ASA durumunun yüksek olması, anestezinin 2-4 saat arası sürmesi, acil cerrahi müdahale yapılması, abdominal ve ortopedik cerrahiler komplikasyon insidansını önemli ölçüde artırmaktadır. Anesteziye bağlı mortalite, ameliyat sonrası ilk 30 gün içerisinde oluşan ölüm oranı olarak tanımlanır. Tüm popülasyonda mortalite oranı %1.2 iken 60-69 yaş arası %2.2, 70-79 yaş arası %2.9, 80 yaş üzerinde %5.8, 90 yaş üstü %8.4'dür.¹¹⁴ Derlenme odasında en yaygın

görülen komplikasyonlar arasında bulantı-kusma (%9.8; en sık karşılaşılan komplikasyon), hipotermi, titreme, postoperatif ağrı, mental durum değişiklikleri (% 0.6), kardiyovasküler sistem ve hava yolu komplikasyonları (% 6.9) ile rezidüel sinir-kas ileti bloğu görülmektedir.^{113,114,115}

Kardiyovasküler komplikasyonlar: Yaşlı hastalarda kas kitlesinin azalmasından dolayı termoregülasyon bozulur ve bu nedenle oluşan hipotermiye bağlı olarak norepinefrin konsantrasyonu artar, periferik vazokonstriksiyon olur ve arteriyel kan basıncı artarak kardiyovasküler iskemi ve aritmiler meydana gelebilir. Normotermi kardiyak morbiditeyi % 55 oranında azaltır. Derlenme odasında en sık karşılaşılan kardiyovasküler komplikasyonlar, hipotansiyon (% 2.7), disritmi (% 1.4), hipertansiyon (% 1.1), MI gibi kardiyak durumlardır (%0.3).^{113,114,115}

Hava yolu komplikasyonları: Anesteziye bağlı en önemli solunum sistemi komplikasyonları hava yolu obstrüksiyonları, hipoksemi, hipoventilasyon, hiperkarbi ve pulmoner aspirasyonlardır. Komplikasyon riskini artıran durumlar 60 yaş üstü olmak, erkek cinsiyet, diyabetes mellitus, obezite, acil cerrahi müdahale, 4 saatten uzun süren cerrahi, opioid ve sedatif premedikasyon yapılmış olması olarak sayılabilir. Nonkardiyak cerrahi sonrası morbiditenin en sık nedeni solunum sisteminde gözlenen komplikasyonlardır. Ağrı, anestezi ajanları ve NMBA'lara bağlı gözlenen klinik olaylar, ateletazi, sıvı şiftleri gibi durumlar solunum mekaniği ve kontrolünde gözlenen yaşa bağlı değişiklikleri arttırarak komplikasyonlara zemin hazırlar. Ameliyat sonrası solunum sistemi komplikasyon oranı yaşlılarda % 2.1-10.2 dir. En sık rastlanan hava yolu komplikasyonları hipoksemi (% 0.9), hipoventilasyon (% 0.2), hava yolu obstrüksiyonları (% 0.2), pnömoni, hiperkarbi, pulmoner aspirasyonlar ve ateletazidir. Anestezi ajanları ve NMBA'lar, üst abdominal veya baş-boyun cerrahisi sonrası faringeal fonksiyonlarda ve öksürük refleksinde yaşa bağlı gözlenen değişiklikleri daha fazla arttırmaktadır.^{113,114,115}

2.7.1. Anestezi Derinliğinin Ölçümü

Vücudun ağırlı uyaranlara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Genel anestezi esnasında uyanıklık hali psikolojik travmaya neden olabilecek düzeyde korkunç bir deneyim olabilir. Genel anestezi uygulaması sırasında anestezi derinliğinin değerlendirilmesi süregelen bir problemdir ve

oldukça kompleks bir konudur.^{117,118} Geleneksel yaklaşımda, anestezi derinliğine kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupil büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan kardiyovasküler ve solunumsal yanıt, terleme, gözyaşı salgılanması, solunumun düzeni ve derinliği gibi klinik belirtiler ile karar verilir.¹¹⁶

Son yıllarda Elektroensefalografi (EEG) nin bu amaçla kullanımına olan ilgi artmıştır EEG, subkortikal talamik çekirdekler tarafından kontrol edilen kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. Bu elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile doğrudan değişim gösterir.¹¹⁹

2.7.1.1. Bispektral İndeks

Bispektral indeks EEG sinyalinin bileşenleri arasında akut faz çiftleşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir. Nörolojik hastalıklar, serebral iskemi ve anestezik etkinliğin izlenmesi gibi çeşitli durumlarda EEG'yi basit ve güvenilir bir şekilde değerlendirmek amacıyla harcanan çabalar sonucunda bulunmuştur.¹²⁰

Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile, BIS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. 100 değeri uyanıklık durumunu, 80 hafif sedasyonu, 60 orta hipnotik seviyeyi, 40 ise derin hipnotik seviyeyi yansıtmaktadır.¹²¹ Tablo-6'da BIS ve sedasyon düzeyi arasındaki korelasyon görülmektedir.¹²⁴

Tablo 6. BIS ve Sedasyon Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

BIS	Sedasyon Düzeyi
86-100	Uyanık
66-85	Yüksek sesli uyarana cevap var
41-85	Uyaranlara minimal cevap, Hatırlama düşük olasılık
20-40	Ağrılı uyarana cevapsız derin sedasyon
<20	EEG'de supresyon
0	Beyin aktivitesi yok

BIS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değeri olup, bu değeri 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir. Bu bilgiler, ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BIS indeksindeki gereksiz dalgalanmalar önlenmektedir. Aynı zamanda hipnotik durumda ani değerişiklikler olduğunda da BIS indeks değeri hastadaki klinik değerişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir.¹²²

BIS 1985’den bu yana geliştirilmekte olup; ticari olarak elde edilebilir versiyonu, 1996’da “Food and Drug Administration” (FDA) tarafından onaylanmıştır.¹²³

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Etik Kurul onayı ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınarak ASA I-III statüsünde olan, öngörülen cerrahi süresi 150 dakikayı aşmayan, 65 yaş üzeri 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kas hastalığı, kullanılan ilaçlara karşı bilinen bir allerjisi olanlar ve morbid obez hastalar çalışmaya alınmadı. Anestezi indüksiyonunda tüm hastalara intravenöz tiyopental 5-7 mg/kg, rokuronyum 0,5 mg/kg uygulanarak endotrakeal entübasyon sağlandı. Basit rasgele yöntemle randomize edilen hastalar dört gruba ayrıldı;

Gr I: TİVA+sugammadeks grubu,

Gr II: TİVA+neostigmin grubu

Gr III: Desfluran+ sugammadeks grubu

Gr IV: Desfluran+neostigmin grubu olarak isimlendirildi.

TİVA, 100 ml izotonik içine 260 mg propofol, 1,3 mgr remifentanil ve 50 mg lidokain kullanılarak hazırlandı. Grup I ve Grup II'de oksijen(%33) + azot protoksit(%67) + desfluran ile anestezi idamesi sağlandı. Grup III ve Grup IV'de oksijen (%33) + azot protoksit (%67) + TİVA ile anestezi idamesi sağlandı.

Nöromusküler blok seviyesi akselomyografi metoduyla train-of-four (TOF) stimülasyon ile monitorize edildi. TOF elektrotları ön kol distali ulnar kenara ve transducer baş parmak iç yüze sabitlendi. El ve ön kol pamukla sarılarak periferik ısının 32 °C altına düşmesi engellendi. Ameliyat sırasında TOF ölçümleri yapılarak TOF 3 değeri elde edildiğinde 0.1-0.2 mg/kg ek rokuronyum yapıldı.

Cerrahi sonunda TOF 2 değerine ulaşıldığında Grup I ve Grup III'e sugammadeks (2 mg/kg) yapılırken, Grup II ve Grup IV'e ise neostigmin (50 µg/kg) ve atropin (20 µg/kg) uygulandı. Bütün gruplarda TOF oranının 0,9'a ulaşma süresi değerlendirildi. Anestezi uygulamasının sonlandırılmasında son cilt dikişi atılırken her iki grupta da TİVA, desfluran ve N₂O gazları kesilerek %100 oksijene geçildi. Tüm olgularda Solunum zamanı, ekstübasyon zamanı ve T_{≥0.9} olma zamanı kaydedildi. Solunum zamanı olarak reverse veya sugammadex yapıldıktan solunum başlayana kadar olan zamanlar kaydedildi. Ekstübasyon zamanı olarak reverse veya sugammadeks yapıldıktan ekstübasyon yapılana kadar olan zamanlar kaydedildi. T_{≥0.9} olma zamanı

olarak reverse veya sugammadek yapıldıktan $T \geq 0.9$ olana kadar olan zamanlar kaydedildi.

Anestezi derinlik monitörizasyonu frontopariyetal bölgeye yerleştirilen BİS sensörünün bispektral indeks monitörü ile bağlantısı sağlanarak gerçekleştirildi. Anestezi süresince anestezi ajan konsantrasyonları BİS 40-60 olacak şekilde ayarlandı. Aynı zamanda endotrakeal entübasyon sonrası BİS değeri, spontan solunum süresi içindeki BİS değeri, ekstübasyon sonrası BİS değeri tespit edildi ve kaydedildi.

Anestezi denetlenen Modifiye Aldrete Skoru(MAS) ile değerlendirildi. $MAS \geq 9$ olma süresi kaydedildi.

Anestezinin sonlandırılmasından sonra spontan solunum süresi, ekstübasyon süresi ve $MAS \geq 9$ olana kadar geçen süreler kaydedildi.

3.1. İstatistik ve Verilerin Sunumu

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında One-Way Anova ve Descriptive statics'den CrossTab analizi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametreler normal dağılım gösterdiği için Student T Testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya 80 olgu alındı. Olguların 42'si erkek, 38'i kadınlardan oluşmaktaydı. Yaş ortalamaları Grup I'de $68,7 \pm 4,7$ yıl, Grup II'de $71,15 \pm 7,5$ yıl, Grup III'de $73,40 \pm 9,6$ yıl ve Grup IV'de $71,7 \pm 6,3$ yıl olarak saptandı. Olguların gruplara göre ağırlıkları karşılaştırıldığında; Grup I'in $75,35 \pm 8,8$ kg, Grup II'nin $77,35 \pm 8,6$ kg, Grup III'ün $75 \pm 10,9$ kg ve Grup IV'ün $76,45 \pm 11,3$ kg olduğu saptandı. Grupların yaş, cinsiyet, kilo ve ASA skorları arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Grupların demografik özellikleri tablo 7'de gösterildi.

Tablo 7. Gruplara Göre Demografik Dağılımlar

	Grup1 (n=20)	Grup2 (n=20)	Grup3 (n=20)	Grup4 (n=20)	Toplam (n=80)	F-Testi	P
Cinsiyet (E/K)	11/9	11/9	10/10	10/10	42/38	0,064	0,979
Yaş	$68,70 \pm 4,747$	$71,15 \pm 7,595$	$73,40 \pm 9,659$	$71,70 \pm 6,342$	$71,24 \pm 7,318$	1,435	0,239
Kilo	$75,35 \pm 8,845$	$77,35 \pm 8,683$	$75,00 \pm 10,959$	$76,45 \pm 11,321$	$76,04 \pm 9,876$	0,228	0,876
ASA	$1,95 \pm 0,510$	$1,95 \pm 0,605$	$2,35 \pm 0,671$	$2,05 \pm 0,686$	$2,08 \pm 0,632$	1,853	0,145

4.2. Derlenme Özellikleri

4.2.1. Solunumun Başlama Zamanı

Kas gevşetici ajanlar sugammadeks veya neostigmin ile revers edildikten sonra spontan solunumunun başlama zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$, Tablo 8-13).

4.2.3. Ekstübasyon zamanı

Ekstübasyon zamanı açısından gruplar karşılaştırıldığında ise Grup IV'de ekstübasyon zamanının Grup II ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

olduğu belirlendi ($p=0.016$, Tablo 12). Diğer gruplar arasında ekstübasyon zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 8-13).

TOF oranı $\geq 0,9$ olma zamanı:

TOF $\geq 0,9$ olma zamanı açısından gruplar karşılaştırıldığında sugammadeks uygulanan Grup I ve Grup III'de neostigmin uygulanan grup II ve IV'e göre TOF $\geq 0,9$ olma zamanının oldukça kısa olduğu belirlendi.

Grup I'de TOF $\geq 0,9$ olma zamanı $162,5 \pm 70$ sn iken gr II'de $479,8$ sn idi. Grup I ve II karşılaştırıldığında grup I'de grup II'ye göre anlamlı olarak kısa olduğu saptandı ($p=0$). Grup I ve Grup IV arasındaki karşılaştırmada Grup I istatistiksel olarak anlamlı şekilde erken TOF ≥ 0.9 'a ulaştı($p=0$, Tablo) Benzer olarak Grup II ve Grup III karşılaştırıldığında Grup III istatistiksel olarak anlamlı düzeyde erken TOF ≥ 0.9 'a ulaştı ($p=0$, Tablo)

Sugammadeks uygulanan Grup I ($162,5 \pm 70$ sn) ve Grup III ($153,2$ sn) arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p=0.754$, Tablo 9). Nestigmin uygulanan Grup II ve Grup IV karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0.219$, Tablo 12)

MAS ≥ 9 olma zamanı: Gruplar birbiriyle kıyaslandı. Grup I ve Grup II arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.869$, Tablo 8)

Grup I ve Grup III arasındaki karşılaştırmada Grup I istatistiksel olarak anlamlı şekilde erken MAS ≥ 9 'a ulaştı($p=0.032$, Tablo 9)

Grup I ve Grup IV karşılaştırıldığında Grup I istatistiksel olarak anlamlı düzeyde erken MAS ≥ 9 'a ulaştı($p=0$ Tablo 10)

Grup II ve Grup III karşılaştırıldığında Grup II istatistiksel olarak anlamlı düzeyde erken MAS ≥ 9 'a ulaştı($p=0.041$, Tablo 11)

Grup II ve Grup IV karşılaştırıldığında yine Grup II istatistiksel olarak anlamlı derecede erken MAS ≥ 9 'a ulaştı ($p=0.001$, Tablo 12)

Grup III ve Grup IV arasındaysa istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı($p=0.201$, Tablo 13)

Solunum zamanı BIS değeri: Grup I ve Grup II arasında solunum zamanı BIS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0.603$ Tablo 8)

Grup I'in solunum zamanı BIS değeri Grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$, Tablo 9)

Grup I'in solunum zamanı BIS değeri Grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,003$, Tablo 10)

Grup II'nin solunum zamanı BIS değeri Grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0$, Tablo11)

Grup II'nin solunum zamanı BIS değeri Grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0$, Tablo 12)

Grup III ve Grup IV arasında solunum zamanı BIS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0.837$, Tablo 13)

Ekstübasyon sonrası BIS değeri: Grup I ve Grup II arasında ekstübasyon sonrası BIS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0.844$ Tablo 8)

Grup I'in ekstübasyon sonrası BIS değeri Grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0$, Tablo 9)

Grup I'in ekstübasyon sonrası BIS değeri Grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,005$, Tablo 10)

Grup II'nin ekstübasyon sonrası BIS değeri Grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0$, Tablo11)

Grup II'nin ekstübasyon sonrası BIS değeri Grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,002$, Tablo 12)

Grup III ve Grup IV arasında ekstübasyon sonrası BIS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0.585$, Tablo 13)

MAS ≥ 9 olma zamanı bis değeri: 4 grup birbiriyle karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 8-13).

Tablo 8. Grup I ve Grup II karşılaştırması.

	G1 (n=20)	G2 (n=20)	t	p
Solunum Zamanı (sn)	230,9±139,764	237,7±84,240	-0,186	0,853
Ekstübasyon Zamanı (sn)	325,0±178,992	307,35±86,620	0,397	0,694
Modifiye Aldrette Skalası ≥9 (sn)	457,40±205,728	468,05±200,694	-0,166	0,869
TOF ≥0.9 zamanı (sn)	162,50±70,912	479,80±180,150	-7,329	0
BIS Solunum Zamanı (BIS-1)	70,40±9,533	71,80±7,201	-0,524	0,603
BIS Ekst. Sonrası (BIS-2)	81,75±8,926	82,25±6,912	-0,198	0,844
BIS Modifiye A. Skalası ≥ 9 (BIS-3)	89,90±5,261	90,50±3,649	-0,419	0,677

Tablo 9. Grup I ve Grup III karşılaştırması.

	G1 (n=20)	G3 (n=20)	t	p
Solunum Zamanı (sn)	230,9±139,764	175,3±122,880	1,336	0,189
Ekstübasyon Zamanı (sn)	325,0±178,992	368,55±228,990	-0,67	0,507
Modifiye Aldrette Skalası ≥9 (sn)	457,40±205,728	637,95±298,046	-2,23	0,032
TOF ≥0.9 zamanı (sn)	162,50±70,912	153,256±105,256	0,315	0,754
BIS Solunum Zamanı (BIS-1)	70,40±9,533	59,40±9,150	3,723	0,001
BIS Ekst. Sonrası (BIS-2)	81,75±8,926	68,75±11,424	4,01	0
BIS Modifiye A. Skalası ≥ 9 (BIS-3)	89,90±5,261	89,65±4,716	0,158	0,875

Tablo 10. Grup I ve Grup IV karşılaştırması.

	G1 (n=20)	G4 (n=20)	t	p
Solunum Zamanı (sn)	230,9±139,764	245,9±190,715	-0,284	0,778
Ekstübasyon Zamanı (sn)	325,0±178,992	431,40±201,764	-1,764	0,086
Modifiye Aldrette Skalası ≥9 (sn)	457,40±205,728	756,00±274,790	-3,89	0
TOF ≥0.9 zamanı (sn)	162,50±70,912	617,50±458,180	-4,389	0
BIS Solunum Zamanı (BIS-1)	70,40±9,533	58,65±13,378	3,199	0,003
BIS Ekst. Sonrası (BIS-2)	81,75±8,926	70,95±13,705	2,953	0,005
BIS Modifiye A. Skalası ≥ 9 (BIS-3)	89,90±5,261	90,25±3,959	-0,238	0,813

Tablo 11. Grup II ve Grup III karşılaştırması.

	G2 (n=20)	G3 (n=20)	t	p
Solunum Zamanı (sn)	237,7±84,240	175,3±122,880	1,873	0,69
Ekstübasyon Zamanı (sn)	307,35±86,620	368,55±228,990	-1,118	0,271
Modifiye Aldrette Skalası ≥9 (sn)	468,05±200,694	637,95±298,046	-2,115	0,041
TOF ≥0.9 zamanı (sn)	479,80±180,150	153,256±105,256	6,993	0
BIS Solunum Zamanı (BIS-1)	71,80±7,201	59,40±9,150	4,763	0
BIS Ekst. Sonrası (BIS-2)	82,25±6,912	68,75±11,424	4,522	0
BIS Modifiye A. Skalası ≥ 9 (BIS-3)	90,50±3,649	89,65±4,716	0,638	0,528

Tablo 12. Grup II ve Grup IV karşılaştırması.

	G2 (n=20)	G4 (n=20)	t	p
Solunum Zamanı (sn)	237,7±84,240	245,9±190,715	-0,176	0,861
Ekstübasyon Zamanı (sn)	307,35±86,620	431,40±201,764	-2,527	0,016
Modifiye Aldrette Skalası ≥9 (sn)	468,05±200,694	756,00±274,790	-3,784	0,001
TOF ≥0.9 zamanı (sn)	479,80±180,150	617,50±458,180	-1,251	0,219
BIS Solunum Zamanı (BIS-1)	71,80±7,201	58,65±13,378	3,871	0
BIS Ekst. Sonrası (BIS-2)	82,25±6,912	70,95±13,705	3,292	0,002
BIS Modifiye A. Skalası ≥ 9 (BIS-3)	90,50±3,649	90,25±3,959	0,208	0,837

Tablo 13. Grup III ve Grup IV karşılaştırması.

	G3 (n=20)	G4 (n=20)	t	p
Solunum Zamanı (sn)	175,3±122,880	245,9±190,715	-1,392	0,172
Ekstübasyon Zamanı (sn)	368,55±228,990	431,40±201,764	-0,921	0,363
Modifiye Aldrette Skalası ≥9 (sn)	637,95±298,046	756,00±274,790	-1,302	0,201
TOF ≥0.9 zamanı (sn)	153,256±105,256	617,50±458,180	-4,413	0
BIS Solunum Zamanı (BIS-1)	59,40±9,150	58,65±13,378	0,207	0,837
BIS Ekst. Sonrası (BIS-2)	68,75±11,424	70,95±13,705	-0,551	0,585
BIS Modifiye A. Skalası ≥ 9 (BIS-3)	89,65±4,716	90,25±3,959	-0,436	0,665

TARTIşMA

Bu çalışmada total intravenöz anestezi ve desfluran anestezisinde steroid yapıda bir kas gevşetici olan rokuronyumun etkisinin antagonizmasında halen günümüzde rutin olarak kullanılan neostigmin ile sugammadeks uygulamasının spontan solunumun başlama zamanı, ekstübasyon zamanı ve TOF ≥ 0.9 olma zamanları ile BIS düzeyi ve derlenme üzerine etkisi değeriendirilmiştir.

Sugammadeks, steroid yapıdaki NMBA'ların etkisinin geri döndürölmesinde kullanılan siklodekstrin türevi yeni jenerasyon bir geri döndürücü ajandır. Yüksek affinite ile lipofilik yapıdaki NMBA'ları içine alarak (moleküler enkapsölasyon) inklüzyon kompleksleri oluşturur. Böylece steroidal yapıdaki NMBA'nın reseptöre bağlanması engellenir. Suda çözönen bu kompleksin plazmaya geçişi difüzyonla olur ve SKK'daki NMBA konsantrasyonu azalır.^{134,135,136} Sorgenfrei IF ve ark.yaptıkları çalışmada rokuronyumla sağlanan nöromusküler bloğu geri çevirmede sugammadeksin doz cevap ilişkisini, güvenliğini ve farmakokinetigini incelemişler, 2 mg/kg ve üstündeki sugammadeks dozunun güvenli olduğunu bulmuşlardır.¹³⁷ Shields M ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, rokuronyumla sağlanan nöromusküler bloğun kaldırılmasında farklı dozlarda sugammadeks karşılaştırılmıştır. Otuz hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalara başlangıçta 0,6 mg/kg rokuronyum verilmiş, en az iki saat boyunca PTC <10 olacak şekilde derin blok sağlanmış, sonrasında TOF 2 olması beklenerek 0,5mg/kg, 1mg/kg, 2mg/kg, 4mg/kg, 6mg/kg sugammadeks verilmiş, TOF oranı 0,9'a ulaşma süreleri sırasıyla 6.4, 2.4, 2.3, 1.4, 1.2, dk bulunmuştur.¹³⁸

Yaşlı hastalarda total vücut sıvısında azalma, total vücut yağında artma, hepatik ve renal kan akımı azalması nedeniyle NMBA'ların farmakodinamikleri ve farmakokinetikleri değışmektedir. NMBA'ların hepatik ve renal metabolizma ve eliminasyonlarının azalması da etki süresinin uzamasına neden olmaktadır.^{132,133} Yaş artışıyla birlikte sugammadeksle TOF oranının 0,9'a ulaşma süresi de artmasına rağmen ilacın kullanım dozunda yaşa bağlı değışiklik önerilmemektedir.¹³⁹ Suzuki ve arkadaşları 30 kadın hastada (15 kişi 20-50 yaş arası, 15 kişi 70 yaş ve üzeri) yaptıkları çalışmada; akseleromiyografi ile monitörize ettikleri hastalarda PTC 1-2 iken 4 mg/kg sugammadeksin sinir kas ileti bloğunu geri döndürme etkisini araştırmışlar ve sugammadeksin etki süresinin yaşlı hastalarda (3.6 dk) genç hastalara (1.3 dk) göre

yaklaşık 3 kat daha uzamış olduğunu bulmuşlardır.¹⁴⁰ Bu durum yaşlılardaki kardiyak debinin ve kas kan akımının azalmasına bağlı olarak sugammadexin etki başlama süresinin gecikmesine bağlanmıştır. Kan akımının azalması, yaşla ilgili vasküler iletkenliğin azalması ve kas volüm kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Azalmış kan akımı; sugammadexin plazma konsantrasyonunun daha yavaş artmasına ve sinir kas kavşağından serbest rokuronyum moleküllerinin plazmaya geçiş hızının azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca sevofluranın periferel doku kan akımı üzerine etkisi, sugammadexin yaşa bağlı değişikliklerine katkıda bulunabilmektedir.¹⁴¹

Mc Donagh ve ark. rokuronyumla oluşturdukları sinir-kas ileti bloğunu geri döndürmede 2 mg/kg sugammadex kullandıkları çalışmalarında; sugammadexin yaşlılardaki etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmışlardır. T2'den TOF oranı 0.9'a ulaşma süresi erişkin yaş grubunda (18-64 yas) 2.3 dk, genç yaşlı grupta (65-74 yas) 2.6 dk, ileri yaşlı grupta (>75 yas) 3.6 dk. olarak bulunmuştur. Derlenme süresinin yaşlı grupta genç gruba göre 1.3 dk daha uzadığını tespit etmişlerdir. Bu durum yaşlı hastalardaki dinamik sirkülasyonun daha az olmasına bağlı olarak sugammadexin daha yavaş dağılımına bağlanmıştır. Ayrıca yaşlı hastalardaki kas kan akımı değişikliklerine bağlı olarak rokuronyum, sugammadex ve rokuronyum-sugammadex kompleksinin distribüsyon ve redistribüsyon oranlarındaki değişikliklerin de etkili olabileceği ifade edilmiştir.¹⁴²

Antikolinesterazlardan neostigmin kas gevşeticilerin etkisinin revers edilmesinde rutin olarak uygulanmaktadır. Hanna ve ark. 18-70 yas arası 50 hastayı dâhil ettikleri çalışmalarında, geri döndürmenin potansiyel olarak güvenilir olmayan periyodunu (görsel sönmenin olduğu an ile TOF oranı 0.9'a ulaşma anına kadar olan süre) araştırmışlardır. T2 olduğu dönemde randomize olarak grupların birine 50 µg/kg doz ile neostigmin, diğerine 2 mg/kg dozda sugammadex verdikleri çalışmada TOF 0.9'a ulaşma süresini neostigmin ile 13.3±5.7 dk (min 3.5, maks 28.9) iken sugammadex ile 1.7±0.7 dk (min 0.7, maks. 1.0) dk olarak bulunmuştur. Potansiyel olarak güvenilir olmayan periyodu, neostigminde ortalama 10 dk (maks. 26 dk), sugammadex ile ise <20 sn (maks 1.0 dk) olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada sugammadexin neostigmine göre daha güvenli ve hızlı derlenme sağladığı, potansiyel olarak güvenli olmayan periyodu anlamlı olarak kısalttığı vurgulanmıştır.¹⁴³ Rokuronyum uygulanan ve 359 hastanın katıldığı bir başka çalışmada ise yüzeyel blokta sugammadex ile

bloğun geri dönme süresi 2.32 dk iken neostigminle 6.9 dk olarak bulunmuştur. Aynı şekilde derin blokta ise sugammadex ile bloğun geri dönme süresinin 2.7 olduğu, neostigminle ise bu sürenin 16.2 dk olduğu belirtilmiştir.¹⁴⁶

Çalışmamızda desfluran ve TİVA’de rokuronyumla oluşturulan sinir-kas ileti bloğunun derlenmesinde, geri döndürücü ajan olarak sugammadex ve neostigmin 65 yaş üzeri kişilerde karşılaştırılmış, sugammadex kullanılan grupların (Grup I ve Grup III) derlenme süresinin (T 2 -TOF 0.9) neostigmin kullanılan gruplara göre (Grup II ve Grup IV) istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. TİVA veya desfluran uygulanmasıyla sugammadexin kas sinir bloğunun geri dönme süresini etkilememiştir ve bloğun geri dönme süresi benzer saptanmıştır. Sugammadex ile TİVA uygulanan olgularda bloğun geri dönme süresi 167 sn iken desfluran anestezinde 153 sn olarak belirlenmiştir. Neostigminle ise bu süre TİVA’da 479 sn iken desfluranla 671 sn olarak saptanmıştır. Anestezi tipi ne olursa olsun yaşlı olgularda neostigminle bloğun geri dönme süresi sugammadex ile elde edilenin yaklaşık olarak 3-4 katı artmıştır. Bununla birlikte çalışmamızda spontan solunumun geri dönme zamanı ve ekstübasyon zamanı gruplar arasında fark göstermemiştir.

Bispektral indeks (BIS) elektroensefalografi (EEG) sinyalinin bileşenleri arasında akut faz çiftleşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir. Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile, BIS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. Song ve ark. yaptığı çalışmada propofol ve desfluran uygulamasının derlenmeye olan etkileri araştırılmış, anestezi sonlandırıldığında BIS değerlerinde anlamlı bir farklılık olmasa da desfluran grubunda derlenme, propofole göre daha kısa sürede gerçekleşmiştir.¹²⁶ Sevofluran ve desfluran uygulamalarının derlenmeye etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada anestezi sonlandırılmasında BIS değerleri benzerken desfluran grubunun daha erken derlendiği gösterilmiştir.¹²⁷

Çalışmamızda anestezi derinliği ve sedasyon derecesini standardize etmek amacıyla BIS monitörizasyonu kullanılmıştır. Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda da solunumun geri döndüğü andaki BIS değeri ve ekstübasyon sırasındaki BIS değeri TİVA kullanılan gruplarda (grup I ve grup II), desfluran kullanılan gruplara (grup III ve grup IV) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yani TİVA ile hastalar desfluran anestezisine göre daha kısa sürede uyanıklığa geçmiştir.

Anestezi sonrası derlenmede Modifiye Aldrete Skorlaması sıklıkla kullanılmaktadır. MAS ile kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu, bilinç, motor aktivite ve solunum olmak üzere 5 kriter değerlendirilir. Skoru 9 ve üzerinde ise güvenli olarak kliniğe gönderilebilir.^{113,114,115} Çalışmamızda MAS ≥ 9 olduğunda ise BIS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tüm gruplarda MAS ≥ 9 olduğunda BIS değeri ortalama ≥ 89 tespit edilmiştir ve ardından hastalar derlenme odasına alınmıştır. Yapılan çalışmalarda benzer BIS değerlerinde uyanma ve ekstübasyon sürelerinin farklı olmasında, anesteziklerin farmakodinamik özelliklerinin etkili olduğu görüşü desteklenmiştir.

Anestezinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerinin incelendiği araştırmalarda, remifentanil-propofol uygulamasının hızlı derlenme ve normal aktivitelere daha hızlı dönüş sağlayarak kognitif sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir.^{128,129} Anestezi sonrası kognitif fonksiyonlar Kısa Kognitif Muayene ile değerlendirilebilir. Biz çalışmamızda Kısa Kognitif Muayeneyi kullanmadık. Ancak Modifiye Aldrete Skorlamasında bilinç durumunu tayin etmede isim, yer ve zaman olarak hastaları sorguladık.

Yapılan birçok çalışmada da desfluran anestezisinde derlenmenin, diğer anestezi uygulamalarına göre daha hızlı olduğu vurgulanmıştır.^{129,130} Ancak bu iki anestezi uygulaması arasında taburculuk süresi bakımından ise herhangi bir fark saptanmamıştır. Röhm ve ark. da uzun süreli cerrahi uygulamalarda desfluran- fentanil ve TİVA (propofol-remifentanil) uygulamalarını karşılaştırmış ve hastanın ismini ve doğum tarihini söylemesi açısından desfluranın TİVA'ya üstün olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızın tersine ekstübasyon süresinin de desfluran grubunda kısa olduğu dikkati çekmiştir.¹⁴⁷

6. SONUÇ

Yaşlı hastalarda desfluran ya da TİVA ile oluşturulan genel anesteziye dekürrarizasyon amacıyla kullanılan neostigmin ya da sugammadeks uygulandığında anestezi tipiyle ilişkili olmaksızın sugammadeksin sinir-kas ileti bloğunun derlenme süresini anlamlı şekilde azalttığı, ayrıca TİVA uygulanan olgularda solunumun geri döndüğü ve ekstübasyon sırasındaki BIS düzeylerinde daha yüksek değerlere yol açtığı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Baran, Hatice; ve diğerleri (2011)** Total İntravenöz ve Desfluran Anestezilerinin Erken Derlenme Ve Kognitif Fonksiyonlara Etkisi, Türk Anest Rean Der Dergisi, 39(1):25-32
2. **Erkal, Hakan ve diğerleri(2004)** Genel anestezi uygulanan geriatric olgularda sevofluran ve desfluranın derlenmeye etkileri, Türk geriatric dergisi **2004**, Cilt: 7, Sayı: 3, Sayfa: 123
3. **Koç, Fatih ve diğerleri(2012)** Comparison of Sugammadex and Neostigmine in Short Term Surgery, Journal of Clinical and Analytical Medicine 1(1):1-3
4. **İşçimen, Remzi; ve diğerleri (2008)** Pediatric Olgularda Bispektral İndeks Monitorizasyonun Hemodinami, Derlenme ve Kullanım Maliyeti Üzerine Etkileri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 34 (3) 115-121
5. **Miller RD, Staendaert FG.** Neuromuscular physiology and pharmacology. Anesthesia 4. Edition, **1994**: 735-53.
6. Diefenbach C: Anestezi ve cerrahi girişim sırasında nöromusküler monitörizasyon. 2. Baskı. İstanbul, Turgut yayıncılık **1999**: 118-22.
7. **Bağrıaçık N.** Diyabet ve metabolizma hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul, TDO Vakfı yayınlar., **1999**: 63-5.
8. **Özatamer O.** Anesteziye güncel konular. Nobel T.p Kitapevi, **2002**: 105- 23.
9. **Esener Z.** Klinik anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık, **1991**: 103-16.
10. **Morgan GE, Mikhail MS.** Clinical Anesthesiology. 3.Ed. Appleton-Lange, **2002**:178-92.
11. **Dreyer F.** Acetylcholine receptor. Br J Anaesth **1982**; 54:115-30.
12. **Guyton & Hall.** T.bbi Fizyoloji. 10. bask., Nobel TK, **2001**: 67-87.
13. **Bowman WC.** Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. Anesth Analg **1980**; 59: 935-43.
14. **Luetje CW, Patrick J.** Both alpha and beta subunits contribute to the agonist sensitivity of neuronal nicotinic receptors. J Neurosci **1991**;11:837-45.

15. **Chinmuh L, Katz RL.** Muscle relaxant clinical and basic science update and commentary. *Peroperative Medicine and Pain* **2005**; 24: 154-64.
16. **Stroud RM.** Acetylcholine receptor structure . *Neuroscience Commentaries* **1983**; 1:111-22.
17. **Hirokawa N, Heuser JE, et al.** Internal and external differentiations of the postsynaptic membrane at the neuromuscular junction. *J Neurocytol* **1982**; 11: 478-510.
18. **Karlin A.** The anatomy of a receptor. *Neuroscience Commentaries.* **1983**; 1:111-22.
19. **Standaert FG.** Release of Transmitter at the Neuromuscular Junction. *Br J Anesthesiology* **1982**; 54: 131-43.
20. **Edwards C.** The effects of innervation on the properties of acetylcholine receptors in muscle. *Neuroscience* **1979**; 4: 566-84.
21. **Pumplin DW, Fambrough DM.** Turnover of acetylcholine receptors in skeletal muscle. *Ann Rev Physiol* **1982**; 44:319-35.
22. **Stya M, Axelrod D.** Mobility of extrajunctional acetylcholine receptors on denervated adult muscle fibers. *J Neursci* **1984**; 4:7-74.
23. **Martyn JAJ, White DA, et al.** Up and down regulation skelatal muscle acetylcholine receptors. *Anesthesiology* **1992**; 76:822-30.
24. **Pavalath GK, Rick K, et al.** Localization of muscle gene products in nuclear domains. *Nature* **1989**; 337:570-73.
25. **Hal ZW; Ralston E.** Nuclear domains in muscle cells. *Cell* **1989**; 59: 771-2.
26. **Fumagalli G, Blabi S, et al.** Regulation of turnover and number of acetylcholine receptors at neuromuscular junctions. *Neuron* **1990**; 4:563-69.
27. **Salpeter MM, Cooper DL, et al.** Degradaiton rates of acetylcholine receptors can be modified in the postjunctional plazma membrane of the vertebrate neuromuscular junction. *J Cell Biol* **1986**;103: 1399-403.
28. **Hull CJ.** Pharmacodynamics of non-depolarizing neuromuscular bloking agents. *Br J Anaesth* **1982**; 54:169-82.
29. **Bowman WC.** Non-relaxant properties of neuromuscular blocking dugs. *Br J Anaesth* **1982**; 54:147-60.

30. **Viby-Mogensen J.** Clinical assesment of neuromuscular blockade. Br J Anaseth **1982**; 54:209-23.
31. **Lam HS, Cass NM.** Electromyographic monitöring of neuromuscular blockade. Br J Anaesth **1981**;53: 1351-57.
32. **Viby Mogensen J, Jensen NH, et al.** Tactile and visual evaluation of the response to train of four stimulation. Anesthesiology **1985**; 63:440-42.
33. **Bevan DR.** Neuromuscular monitöring after surgery. Can J Anesth **1990**;37:395-6.
34. **Viby-Mogensen, Engbaet L, et al.** Good Clinical Research Practice in Pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. Acta Anaesthesiol Scand **1996**; 40:59-74.
35. **Padmaja D, Mantha S.** Monitöring of neuromuscular junction. Indian J Anaesth **2002**; 46(4):279-88.
36. **Thomas M, Hemmerling MD, Donati F.** Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercili muscle. Can J Anesth **2003**; 50(8):779-94.
37. **Thomas Fb.** Update on neuromuscular monitöring. Refresher Courses. ESA, **2002**.
38. **Kopman AF.** Tactile evaluation of train of four count as an indicator of reliability of antagonism from vecuronium or atracurium induced neuromuscular blockade. . Anesthesiology **1991**;75:588-93.
39. **Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ.** Neuromuscular blocking agent. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ ed(s). Clinical Anaesthesiology. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division **2002**: 179–98.
40. **Bevan DR, Donati F. Muscle Relaxants.** In: **Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK ed(s).** Clinical Anaesthesia. 4th edition Newyork, Lippincott Williams & Wilkins 2001: 419–47. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division **2002**: 179-98
41. **Özatamer O.** Anestezide güncel konular. Nobel Tıp Kitapevi, **2002**: 105-23.
42. **Esener Z.** Klinik anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık, **1991**: 103-16.
43. **Morgan GE, Mikhail MS.** Clinical Anesthesiology. 3.Ed. Appleton-Lange, **2002**: 178-92.
44. **Eamon P, Venkat R, et al.** Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia, comparison with vecuronium. Can J Anesth **1993**; 40(8):703-5.

45. **Shirashi K, et al.** Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. *Can J Anesth* **1992**;39: 216-22.
46. **Meistelman D, et al.** Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anesth* **1992**;39(7):665-8.
47. **Naguip M, Samarkand. AH, et al.** Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth* **1995**;75(1): 113-34.
48. **Appadu BL, Lambert DG.** Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. *Br J Anaesth* **1994**;72(1):214-23.
49. **Cooper RA, Maddineneni VR, et al.** Time Course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* **1993**; 71(2):222-4.
50. **Cooper Ra, Maddineneni VR, et al.** Effect of rocuronium and vecuronium in patients with and without impaired renal functions. *Br J Anaesth* **1993**; 70(4):482-6.
51. **NaguipM, et al.** Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered alone and in combination. *Anesthesiology* **1994**; 81(2):1145-52.
52. **Vuksanaj D, et al.** Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. *Anesthesiology* **1995**; 82(5):1104-10.
53. **Hull JM, Robertson EN, et al.** Effect of rocuronium and vecuronium on intraocular pressure. *Br J Anaesth* **1992**; 69(5): 534-6.
54. **Khalil MD, et al.** Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* **1994**;80(6):326-34.
55. **Szenohradzky J, Caldwell JE, et al.** Interaction of rocuronium and phenytoin in a patient undergoing cadaver renal transplantation, a possible pharmacokinetic mechanism. *Anesthesiology* **1994**; 80(5): 125-34.
56. **Szenohradzky J, Dennis M. et al.** Pharmacokinetics of rocuronium bromide in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* **1992**; 77(5):122-34.
57. **Miller RD.** Pharmacokinetics of competitive muscle relaxant. *Br J Anaesth* **1982**; 54:161-75.
58. **Magorian T, Waad P, et al.** The Pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* **1995**; 80(4):23-47.

59. **Morthy S, Dierdorf SF.** Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* **1995**; 80(5):234-7
60. **Kayhan Z.** Intravenöz Anestezi. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık. 2. Bask. **1997** sf. 82
61. **Sebel PS, Lowdon JD.** Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*; **1989**;71:260-277
62. **Collins JV.** Principles of Anesthesiology. Intravenous anesthesia; nonbarbiturates-non narcotics. 3rd edition. Lea and Febiger, Philadelphia **1983**;734-786
63. **Servin F, Desmonds JM, Haberer JM.** Pharmacodynamics and protein binding of propofol in patients with Cirrhosis. *Anesthesiology* **1988**;69:887-891
64. **Kay B.** Recovery from diprivan (propofol). European experience seminars in anesthesia **1988**;7:1,91:127-130
65. **White PF.** Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics seminars in anesthesia **1988**;7:1,91:4-20
66. **Vree TB, Baars AM.** High performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine. *Chromatogr. Biomed Appl.* **1987**;417:458-464
67. **Cullen PM, Turte M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J.** Effect propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth. Analg.* **1987**;66:1115-1120
68. **Thomson SJ, Yale P.** Bradycardia after propofol infusion. *Anesthesia* **1987**;42:430
69. **Foex P, Sear JW.** Cardiovascular effect of propofol. Focus on infusion, intravenous anesthesia. Prys-Roberts(ed). Current Medical Literature, London. **1991**;1-9
70. **Skues MA, Richards MS.** Preinduction atropin or glycopyrolate and hemodynamic changes associated with induction and maintenance of anesthesia with propofol and alfentanil. *Anesth. Analg.* **1989**;69:386-390
71. **Harrie CE, Murray AN.** Effect of thiopentone, etomidate and propofol on the hemodynamic response of tracheal intubation. *Anesthesia* **1985**;43(suppl.):32-36
72. **Servin F, Haberer JP.** Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis (abstract). *Anesthesiology* **1986**;65:A554
73. **Marcos WE, Payne JP.** The induction of anesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. *Postgrad. Med. Jour. (suppl 3)* **1985**;61-62

74. **Stephan H, Sonntag H.** Effect of propofol on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesthesist* **1987**;36:60-65
75. **Shearer ES.** Convulsion and propofol. *Anaesthesia* **1990**;45:255-256
76. **Evans JM, Keagh JAM.** Adverse reaction to intravenous anesthetic induction agents. *Br Med J* **1977**;2:235-236
77. **Mittershiltale G, Themer A.** Safe use of propofol, a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* **1988**;60:109-111
78. **Gallens JS.** Propofol does not trigger malignant hyperthermia. *Anaesth Analg* **1991**;72:413-414
79. **Gottardis M, Muntz N, Fill H:** Serum concentrations of free thyroxine and triiodothyronine after short term balanced inhalation anaesthesia. *Anaesthesist*, 36:132-136,1987
80. **Thomson J. P., Rowbotham D. J. :** Remifentanyl-an opioid for the 21 st century. *Br. Journal of Anesthesia*. 76: 341-343, **1996**.
81. **Burns TW, Carlsin HE:** Fizyopatoloji. 1.bask., Türkiye Klinikleri Kitabevi,Ankara, sayfa 1092-1148,**1992**.
82. **Glass P. S. A., Gan T. J., Howell S:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics properties of remifentanil. *Anesthesia and Analgesia* 89: 7-14, **1999**.
83. **Patel S. S., Spenser C. M. :** Remifentanil. *Drugs*, 52: 417-427, **1996**.
84. **Vitcha JF.** A history of forane. *Anesthesiology* **1971**; 35:4-7.
85. **Eger EI 2nd.** New inhaled anesthetics.*Anesthesiology*. **1994**; 80(4):906-22.
86. **Tsai SK, Lee C, Kwan WF, Chen BJ.** Recovery of cognitive functions after anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide.*Br J Anaesth*. **1992** Sep;69(3):255-8
87. **Taylor RH, Lerman J.** Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants, and children. *Anesthesiology*. **1991** Dec;75(6):975-9.
88. **Fisher DM, Zwass MS.** MAC of desflurane in 60% nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology*. **1992** Mar;76(3):354-6.
89. **Jones RM.** Desflurane and sevoflurane: inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth*. **1990** Oct;65(4):527-36.

90. Jones RM, Koblin DD, Cashman JN, Eger EI 2nd, Johnson BH, Damask MC. Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br J Anaesth.* **1990** Apr;64(4):482-7.
91. Jones RM, Cashman JN, Mant TG. Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I-653), in volunteers. *Br J Anaesth.* **1990** Jan;64(1):11-5.
92. Hartman JC, Kampine JP, Scheling WT, Waritier DC. Influence of desflurane on regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. *Anaesth and Analg* **1991**; 72:289-299
93. Jones RM, Cashman JN, Mant TG. Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I-653), in volunteers. *Br J Anaesth.* **1990** Jan;64(1):11-5.
94. Lockhart SH, Rampil IJ, Yasuda N, Eger EI 2nd, Weiskopf RB. Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology.* **1991** Mar;74(3):484-8.
95. Ornstein E, Young WL, Fleischer LH, Ostapkovich N. Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology.* **1993** Sep;79(3):498-502.
96. Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI 2nd, Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK. The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology.* **1991** Mar;74(3):434-9.
97. Jeevandra JM, Çev. İnanoğlu K. Fizyoloji ve farmakoloji. Klinik anesteziyoloji; Miller R. (ed). Türkçe Çeviri 6. Basım. Güven Bilimsel; **2010**. 859-79.
98. Büyükköçak Ü. Sinir Kas Bloğunun Antagonize Edilmesi ve Sugammadex. *Türkiye Klinikleri J. Anest Reanim-Special Topics* **2011**; 4(2):58-66.
99. Fiekers JF: Concentration-dependent effects of neostigmine on the endplate acetylcholine receptor channel complex. *J Neurosci* **1985**; 5(2):502-14.
100. Sayın M. Kas Gevşeticiler. Temel Anestezi. Keçik Y (Ed). Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. **2012**. 145-51.
101. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* **2009**; 103(1):115-29.
102. Caldwell JE. Clinical limitations of acetylcholinesterase antagonists. *J Crit Care* **2009**; 24(1):21-8.
103. Rex C, Bergner UA, Pühringer FK. Sugammadex: selective relaxant- binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol* **2010**; 23(4):461-5.

- 104. Hogg RMG, Mirakhur RK.** Reversal of neuromuscular blockage: current concepts and future developments. *J Anaesth Clin Pharmacol* **2009**; 24(4);403-12.
- 105. Hepaguslar H.** Geriatrik Anestezi. Temel Anestezi. Keçik Y (Ed). Güneş Tıp Kitabevleri Ltd.Sti. **2012.** 489-501.
- 106. Aging and drugs. In: Midlöv P, Eriksson T, Kragh A, eds.** Drug- related problems in the elderly. New York: Springer Science+Business Media; **2009.** 1-8.
- 107. Beger T, Yavuzer H.** Yaslılık ve Yaslılık Epidemiyolojisi. *Geriatri dergisi* **2012**; 25:13.
- 108. Sieber EF, Pauldine R.** Anesthesia for the elderly. In: Miller RD (ed). *Anaesthesia*, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone **2006**; 2435-49.
- 109. Shafer SL.** The pharmacology of anaesthetic drugs in the elderly patients. *Anaesthesiol Clin N Am* **2000**; 18(1):1-29.
- 110. Morgan GE, Mikhail MS.** Lange Klinik Anesteziyoloji. Melek Tulunay (Çev.Ed.); 4.Baskı. 951-958.
- 111. Öztürk L, İzdes S.** Geriatrik Hastada Anestezik, Kas Gevşetici ve Kas Gevşeticilerin Etkisini Geri Döndüren İlaçların Güvenli Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* **2011**; 4(1):25-34.
- 112. Rivera R, Antognin JF.** Perioperative Drug Therapy in Elderly Patients. *Anesthesiology* **2009**; 110(5):1176-81.
- 113. Çakar KS, Denker ÇE.** Geriatrik anestezi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* **2006**; 2(6):126-36.
- 114. Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP:** Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Patient, surgical and anesthetic factors. *Anesthesiology* **1994**; 81(2):410-8.
- 115. Çakar KS, Denker ÇE.** Geriatrik anestezi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* **2006**; 2(6):126-36.
- 116. Thomas WF, Macario A.** The postanaesthesia care unit. In: Miller RD. (ed) *Anaesthesia*. 6th ed Philadelphia, Churchill Livingstone **2006**: 2703-2.
- 117. Coloma M, Chiu JW, White PF.** The Use of Esmolol as an Alternative to Remifentanyl During Desflurane Anesthesia for Fast-Track Outpatient Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg* **2001**; 92(2): 352-7.
- 118. Kissin I.** General anesthetic action: An absolute notion. *Anesth Analg* **1993**; 76: 215-8.

119. **Glass PSA.** Anesthetic drug interactions. *Anesthesiology*. **1998**; 88: 5-6.

120. **Sleigh JW, Donovan J.** Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* **1999**; 82: 666-71.

121. **Sigl JC, Chamoun NG.** An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* **1994**; 10: 392-404.

122. **Tempe KD.** In search of reliable awareness monitor. *Anesth Analg* **2001**; 92: 802-4.

123. **Goto T, Nakata Y.** Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br J Anaesth* **2000**; 85: 359-63-68

124. **Kreuer S, Bruhn J.** Narcotrend or Bispectral Index Monitoring During Desflurane-Remifentanyl Anesthesia: A Comparison with a Standard Practice Protocol. *Anesth Analg* **2005**; 101: 427-34.

125. **Trope RM, Silver PC, Sagy M.** Concomitant assessment of depth of sedation by changes in BIS and changes in autonomic variables (heart rate and/or BP) in pediatric critically ill patients receiving neuromuscular blockade. *Chest* **2005**; 128: 303-307.

- 126 **Song D, Vlymen J, White PF, et al.** Is the Bispectral index useful in predicting fast- tracking after ambulatory anaesthesia with propofol and desflurane? *Anesth Analg* **1998**;87:20-3.

- 127 **Song D, Girish PJ, White PF.** Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* **1997**;87:842-8.

128. **Hogue CW Jr, Bowdle TA, O'Leary C, et al.** A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for elective inpatient surgery, *Anesth Analg* **1996**;83:279-85.

129. **Dexter F, Tinker JH.** Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge. A metaanalysis, *Anesthesiology* **1995**;83:77-82.

- 130 **Nathanson MH, Fredman B, Smith I, White PF.** Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: A comparison of maintenance and recovery profiles, *Anesth Analg* **1995**;81:1186-90.

131. **Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, Ruttimann E, Callan CM.** Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients, *Anesth Analg* **1996**;83:917-20.

132. **Ancelin ML, De Roquefeuil, Ritchie K.** Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly: A review of clinical and epidemiological observations, *Rev Epidemiol Sante Publique* **2000**;48:459-72. PMID:11084526
133. **Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, et al.** Cognitive dysfunction 1-2 years after noncardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction, *Acta Anaesthesiol Scand* **2000**;44:1246-51.
134. **Öztürk L, İzdeş S.** Geriatrik Hastada Anestezik, Kas Gevşetici ve Kas Gevşeticilerin Etkisini Geri Döndüren İlaçların Güvenli Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* **2011**; 4(1):25-34.
135. **58. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapovich N, Stone JG.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium Org 9426 in elderly surgical patients. *Anesth Analg* **1993**; 77(6):1193-7.
136. **Büyükoçak Ü.** Sinir Kas Bloğunun Antagonize Edilmesi ve Sugammadex. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* **2011**; 4(2):58-66.
137. **Sayın M.** Kas Gevşeticiler. *Temel Anestezi*. Keçik Y (Ed). Güneş Tıp Kitabeleri Ltd. Şti. **2012**. 145-51.
138. **Rex C, Bergner UA, Pühringer FK.** Sugammadex: selective relaxant- binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol* **2010**; 23(4):461-5.
139. **5. de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH.** Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anaesthetized Rhesus monkeys. *Br J Anaesth* **2006**;96:201-6. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aei306> PMID:16377646
140. **8. Nitahara K, Sugi Y, Higa K, Shono S, Hamada T.** Neuromuscular effects of sevoflurane in myasthenia gravis patients. *Br J Anaesth* 2007;98:337-41. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/ael368> PMID:17251207
141. **12. van Vlymen JM, Parlow JL.** The effects of reversal of neuromuscular blockade on autonomic control in the perioperative period. *Anesth Analg* **1997**;84:148-54. PMID:8989016
142. **Suzuki T, Kitajima O, Ueda K, Kondo Y, Kato J, Ogawa S.** Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients. *Br J Anaesth* **2011**; 106(6):823-6.
143. **Pühringer FK, Gordon M, Demeyer I, Sparr HJ, Ingimarsson J, Klarin B, van Duijnhoven W, Heeringa M.** Sugammadex rapidly reverses moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia: a dose-response relationship. *Br J Anaesth* **2010**; 105(5):610-9.

144. **McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, Drover DR, Brister NW, Morte JB et al.** Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. *Anesthesiology* **2011**; 114(2):318-29.
145. **Hanna I, Pauvi L, Heikki M, Olli A, Seppo A, Klaus O:** 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(1):63-8
146. **Della Rocca G1, Pompei L, Pagan DE Paganis C, Tesoro S, Mendola C, Boninsegni P, Tempia A, Manstretta S, Zamidei L, Gratarola A, Murabito P, Fuggiano L, DI Marco P** Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex or neostigmine: a large observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* **2013** Oct;57(9):1138-45.
147. **Röhm KD1, Piper SN, Suttner S, Schuler S, Boldt J.** Early recovery, cognitive function and costs of a desflurane inhalational vs. a total intravenous anaesthesia regimen in long-term surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* **2006** Jan;50(1):14-8

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özgür YETİZ

Doğum Tarihi ve Yeri : 29.7.1977

Medeni Durumu : Bekar

Adres : Güzelyalı Mah. 81100 Sok. Burak Apt. No: 13
Çukurova / Adana

Telefon : 0 (555) 2271791

e-mail : ozguryetiz@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD