

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**LAPARATOMİLERDE CİSATRAKÜRYUMUN
HİSTAMİN SALINIMI ÜZERİNE ETKİSİ VE
UYGULAMA YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MEHTAP SELÇUK SAKA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. BİLGE ÇELEBİOĞLU

ANKARA

2001

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı sağlayan Anabilim Dalı Başkanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ülkü Aypar'a, çalışmanın her aşamasında ilgisiyle beni destekleyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Bilge Çelebioğlu'na, İstatistik çalışmalarını yönlendiren ODTÜ İstatistik Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. A. Sevtap Selçuk'a, araştırmanın yapılması için gerekli maddi olanağı sağlayan Glaxo Wellcome Firmasına, yardımları için Sayın Serpil Tekin'e ve manevi destekleri için sevgili aileme içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Selçuk, M., Laparatomilerde Cisatraküryumun Bolus ve İnfüzyon Yönteminin Karşılaştırılması ve Histamin Salınımı Üzerine Etkileri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi. Ankara, 2001.

Bu çalışmanın amacı, Cisatraküryum Besilat (CB)'ın abdominal operasyonlarda infüzyon ve bolus yöntemi kullanıldığı durumdaki derlenme süreçlerini gözden geçirmek, 0.15 mg/kg ve 0.2 mg/kg dozlarında entübasyon kriterlerini değerlendirmek, histamin salınımı üzerine etkilerini araştırmaktır. Randomize, 58 hasta (ASA I-II), üç gruba ayrılarak, çift kör bir çalışma yapıldı. Fentanil ve propofol ile anestezi indüksiyonundan sonra, 0.15 mg/kg (Grup A, örneklem sayısı n= 20) ve 0.2 mg/kg (Grup B n=20), CB verilerek etkinin başlama süresi ve entübasyon koşulları araştırıldı. Grup C'de (n=18) ise hastalara propofol ve fentanil ile indüksiyon yapıldıktan sonra CB 0.15 mg/ kg verilerek, 0.18 mg/ kg /saat infüzyonuna devam edildi. Laparatomilerde devamlı kürarizasyonun, cerrahiye getireceği kolaylık ve derlenme açısından gruplar karşılaştırıldı. Etki başlangıcı ve derlenmenin değerlendirilmesi için TOF GUARD kullanıldı. Entübasyon koşulları; daha önceden tanımlanmış skala kullanılarak, verilen dozdan habersiz bir anesteziist tarafından yapıldı. Kalp hızı ve arteriyel kan basıncı noninvaziv yöntemle ölçüldü. Ortalama etki başlangıcı, Grup A 0.15 mg/kg CB için 3.9 dakika, Grup B 0.2 mg/kg cisatraküryum için 3.0 dakika bulundu. Entübasyon koşulları 0.2 mg/kg uygulanan grupta (Grup B) daha iyi olarak değerlendirildi. (p<0.02). Grup A, Grup B ve Grup C'de % 25-%75 spontan derlenme süreleri ortalama olarak sırasıyla ($\bar{X} \pm s$) 12.75± 4.52, 12.75± 4.79, 16.11± 9.20 dakika saptandı. % 70 TOF oranları ise aynı gruplar için ($\bar{X} \pm s$) 1.07±0.13, 1.06±0.25, 1.39±0.38 saatti. CB'ın klinik olarak önerilen dozu 0.15 mg/kg verilen hastalarda histamin salınımının kutanöz, sistemik, veya plasma düzeyinde artış şeklinde bulgusu olup olmadığı incelendi. Önerilen klinik dozda kullanıldığında histamin düzeylerinde anlamlı bir yükselmeye rastlanmadı. Gruplar arasında hemodinamik açıdan belirgin farklılık bulunamadı.

Yan etki oluşturmadan stabil k rarizasyon sağladığı ve derlenme sürelerinde belirgin farklılık göstermediği için laparatomilerde infüzyon metodunu klinik olarak önerebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Nöromüsküler nondepolarizan kasgevřeticiler, histamin, cisatraküryum, infüzyon,

ABSTRACT

Saka Selçuk, M., Comparison Between The Continuous Infusion And Bolus Injection Of Cisatracurium During Laparatomies, The Effects Of Plasma Histamin Levels Hacettepe University Faculty of Medicine Anesthesiology and Reanimation Thesis, Ankara, 2001.

The purpose of this study is to evaluate the usefulness of Cisatracurium Besilat (CB), as well as the method of administration, during laparatomic operations on adult patients, to determine whether CB caused cutaneous, systemic or chemical evidence of histamine release, to show it has a faster onset time under routine conditions and to show that it provides ease of intubation than previously reported. This study was conducted as a randomized, double-blind clinical trial on 58 patients (ASA I-II). After a standart anesthetic induction with fentanyl and propofol, patients received CB [0.15 mg/kg in GRUP A with sample size (n)=20 or 0.2 mg/kg in GRUP B n=20]. GRUP C (n= 18) patients anesthetized with the same method and CB 0.15 mg/kg administered and then, 0.18 mg/ kg /h infusion was started. Reaching stable muscle relaxations for intraabdominal operation and for recovery, GRUP A and GRUP C were compared. Train-of-four fade during onset and recovery of block were recorded after administration of CB 0.15 or 0.20 mg/kg. The scoring of intubating conditions has been done by an anesthesiologist blinded to the dose of CB with respect to a predefined interval scale. The heart rate and arterial blood pressure were monitored noninvasively. The mean onset times for GrupA, Grup B and infusion groups are 3.9, 3.0, 3.8 minutes, respectively. There were no significant hemodynamics differences among the groups. 25%-75% spontaneous recoveries were ($\bar{X} \pm s$) 12.75 ± 4.52 , 12.75 ± 4.79 , 16.11 ± 9.20 minutes for GRUP A, GRUP B and GRUP C. 70% TOF Ratios were ($\bar{X} \pm s$) 1.07 ± 0.13 , 1.06 ± 0.25 , 1.39 ± 0.38 hours for the same groups. There were no consistent correlation between hemodynamic changes, cutaneous manifestations and histamine concentrations.

We conclude that CB do not cause systemic or cutaneous histamine release. The infusion method of cisatracurium has a stable levels of curarization without side effect and there were no significant recovery times differences among the groups.

Key Words : Cisatracurium Besilat, neuromuscular blockers, histamine, infusion.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
GİRİŞ	1
1.1 Amaç	2
GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 İskelet Kasının Yapısı	3
2.3 Sinir-Kas İletiminin Anatomisi ve Fizyolojisi	4
2.4 Depolarizan Blok	5
2.5 Nondepolarizan Blok	5
2.6 Dual Blok	6
2.7 Antikolinesteraz Blok	6
2.8 Mikst Tip Blok	6
2.9 Nonasetilkolin Blok	6
2.10 Sinir Kas Bloğunu Etkileyen Faktörler	7
2.11 Sinir Kas Bloğun Antagonize Edilmesi	8
2.12 Antikolinesterazlar	8
2.13 Rekürarizasyon	9
2.14 Kas Gevşetici İlaçlar	10
2.15 Nondepolarizan Kas Gevşeticilerin Farmakolojisi	10
2.16 Cisatraküryum Besilat (CB)	13
2.17 Nöro Müsküler Monitorizasyon	16
2.18 Uyarı Şekilleri	18
2.19 Uyarılmış Yanıtların Değerlendirilmesi	21

2.20	Histamin	23
	GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1	Bireyler	25
3.2	Histaminin Determinasyonu	27
3.2.1	Ayırıcıların Hazırlanması	27
3.2.2	Test Prosedürü	28
3.2.3	Örneklerin Toplanması ve Saklanması	28
	İSTATİKSEL ANALİZ VE SONUÇLAR	29
4.1	Tanımlar	29
4.2	Yöntem	29
4.3	Bulgular	31
	TARTIŞMA	39
	SONUÇ VE ÖNERİLER	50
	KAYNAKLAR	51

SİMGELER ve KISALTMALAR

AB	:Atraküryum Besilat
Ark.	:Arkadaşları
ASA	:American Society of Anesthesiologist
CB	:Cisatraküryum Besilat
F	:F istatistiği
Grup A	:0.15 mg/kg doz verilen 20 hasta grubu
Grup B	:0.20 mg/kg doz verilen 20 hasta grubu
Grup C	:İnfüzyon verilen toplam 18 hasta grubu
G₁	:Mükemmel entübasyon
G₂	:İyi derecede entübasyon
G₃	:Orta derecede entübasyon
G₄	:Başarısız entübasyon
KH	:Kalp hızı
OAB	:Ortalama arter basıncı
N	:Gözlem sayısı
ng/mg	:nanogram/mikrogram
p	:p değeri
s	:Standart sapma
TA	:Sistolik kan basıncı
t	:t-istatistiği
$\bar{X}$	:Ortalama
VB	:Veküronyum Bromit
χ^2	:Ki-kare istatistiği
z	:standart normal test istatistiği

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. Kompartman Modeli	12
2. Hofman Eliminasyonu İçin Kompartman Modeli	12
3. Cisatraküryum Besilat'ın metabolik eliminasyonu	14
4. Cisatraküryum Besilat'ın formülü	16
5. Tekli Uyarı	18
6. Dörtlü Uyarı (Train of four)	19
7. Tetanik Uyarı	19
8. Post Tetanik Uyarı ve Post Tetanik Sayım	20
9. Çift Patlamalı Uyarı (DBS)	20
10. TOF-Guard	22

TABLolar

Tablo	Sayfa
1 Demografik veriler	31
2 Cisatraküryum sonrası hemodinamik parametreler ve değışimleri	32
3 Plazma Histamin düzeyleri	33
4 Plazma Histamin düzeyinin 1 ng/mg'dan büyük olan değeri	33
5 Entübasyon skorları	34
6 Olumsuzluk tablosu	34
7 Entübasyon skorlarının gruplara göre değeriendirilmesi	35
8 T ₁ %90 supresyon süresi	35
9 Etki başlangıç sürelerinin karşılaştırılması	36
10 T ₁ %25 derlenme süresi	36
11 T ₁ %50 derlenme süresi	37
12 T ₁ %75 derlenme süresi	37
13 T ₁ %25-75 derlenme indeksi	37
14 TOF %70 oranı süresi	38

LAPARATOMİLERDE CİSATRAKÜRYUMUN HİSTAMİN SALINIMI ÜZERİNE ETKİSİ VE UYGULAMA YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

1. GİRİŞ

Cisatraküryum Besilat (CB), orta etkili, nondepolarizan bir kas gevşetici ajandır. Atraküryum besilat'ın (AB) 10 izomerinden birisidir. Isı ve PH bağımlı Hofman eliminasyonu ile atılır. CB, AB'tan üç kez daha potenttir.

Yeterli kas gevşekliğini sağlamada, objektif monitorizasyonun yokluğunda tercih edilen teknik, kürarizan ilaçların klinik gözlemlere dayanarak bolus olarak tekrarlanmasıdır. Bu ilaçların yüksek dozları, cerrahın subjektif isteğini tatmin için sıklıkla dekürarizan ajanların kullanımını gerektirir (1). Bu da genellikle çok ciddi olmayan yan etkilerin ortaya çıkması ile sonuçlanır ama bu bazı dramatik durumların oluşmayacağını garanti sayılamaz. Daha önceki çalışmalarda, kas gevşeticiyi, bolus dozu izleyen infüzyon şeklinde kullanarak hızlı, stabil ve kaliteli kas gevşekliği sağlandığı gösterilmiştir. Eğer infüzyon için kullanılan kas gevşetici, rölatif olarak kısa süreli etkili ve belirgin kümülatif etkisi olmayan bir ajansa, dekürarizan ajan kullanımında azalma beklenilebilir (2). Bu çalışmanın amaçlarından birisi, kas gevşetici infüzyon yönteminin abdominal operasyon süresince uygulanması ve yararlılığının değerlendirilmesidir.

Kas gevşekliği sağlamak ve trakeal entübasyonu kolaylaştırmada nöromüsküler blokür seçerken, bir anesteziistin beklentisi; hızlı ve yeterli bir kas gevşekliği sağlaması, hemodinamik stabilite ve derlenme süresinin tahmin edilebilir olmasıdır (3).

CB, ticari atraküryum preparatlarının % 15'ini içerir. Atraküryumdan farklı olarak yüksek dozlarda bile CB hayvan deneyleri ve klinik bulgularda histamin salınımı olmaması ve belirgin kardiyovasküler yan etkiler göstermemesi nedeniyle tercih edilmektedir (4).

1.1 Amaç

Bu çalışmanın amacı; Cisatraküryum Besilat (CB)'ın 0.15 mg/kg ve 0.2 mg/kg dozlarında entübasyon kriterlerini değerlendirmek, 0.15 mg/kg klinik kullanım dozunda histamin salınımı üzerine etkilerini araştırmak, infüzyon ve bolus yöntemi ile kullanıldığında derlenme süreçlerini gözden geçirmektir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Primer ve spesifik olarak nöromüsküler ileti fizyolojisini etkileyen ilaçlar, kas gevşeticiler olarak sınıflandırılır. Kas gevşeticiler anestezi madde olmadığından anestezi derinliğinin yetersiz olduğu hastalarda iskelet kası hareketini maskelemek amacıyla kullanılmamalıdır.

1942'de Griffith ve Johnson, d-tubokürarinin kas gevşetici ajan olarak güvenli olacağını savunmuşlardır. Kontrollü mekanik ventilasyonun ve rezidüel nöromüsküler blokajın yeterince anlaşılammış olması, antagonizmanın önemini bilinmemesi, monitorizasyonun tam yapılamaması nedeniyle efektif kullanılamamıştır.

1952'de Thesleff ve Foldes süksinilkolini kullanmışlar, on yıl içinde sırasıyla gallamin, dimetiltübokürarin bulunmuştur.

1967'de Baird ve Reid, panküronyum klinik olarak kullanmışlar, 1980'lerde atraküryum ve veküronyum, 1990'larda ise pipeküronyum, doksaküryum, mivaküryum, roküronyum, atraküryum ve cisatraküryum klinik kullanıma girmişlerdir (5).

2.2 İskelet Kasının Yapısı

Miyofibril, sarkoplazma ve sarkolemma kas liflerini oluşturur. İskelet kasları da kas liflerinden oluşur. Miyofibriller, aktin ve miyozinden meydana gelir. Elektron mikroskopunda açık renkte görülen bant (I bandı) aktin filamentlerinden, koyu renkte görülen bant (A bandı) ise miyozin filamentlerinden oluşur. I bandında ayrıca tropomiyozin ve troponin proteinleri vardır. İki aktin filamentinin birleşme yerine Z bandı, iki Z bandı arasında kalan bölgeye ise sarkomer denir. Sarkoplazma miyofibrilli çevreler. Motor sinir lifi ve innerve ettiği kas lifleri bir motor üniteyi meydana getirirler. Kas lifine paralel olarak uzanan kas içcikleri ise kasılarak aferent liflerle spinal korda taşınan uyarılar oluşturur.

Aktin filamentleri, dinlenim halinde miyozin filamentlerinin arasına girmiştir. Depolarizasyonla oluşan aksiyon potansiyeli ile sarkoplazmik retikulum, sarkolemma ve mitokondriadan kalsiyum salınır. Bu kalsiyum iyonları, gevşetici protein olarak kabul edilen ve kontraksiyona karşı gelerek, kası dinlenim halinde tutan tropomiyozin ve troponin kompleksinin inhibitör etkisini bloke eder. Yani kalsiyum iyonları kontraksiyonu tetikleyen maddelerdir. Kontraksiyon oluştuktan sonra kalsiyum sarkoplazmik retikuluma geri absorblanmaya başlar ve kas gevşer. Gereken enerji ATP şeklinde depolanmış olup adenosin trifosfatazla ADP'a dönüşmesi reaksiyonu sırasında açığa çıkar. ADP tekrar fosforile olarak ATP'ye döner. Bu reaksiyon için gerekli enerji ise mitokondria ve kreatinin fosfokinaz etkisi ile kreatinin fosfattan sağlanan yüksek enerjili fosfat bağıdır. Kreatinin ise idrarla atılır.

60-90 mvolt'luk negatif gerilim, dinlenim durumunda, hücre zarında bulunmaktadır. Sinir aksonu bir noktasından uyarıldığında zar geçici olarak geçirgenliğini kaybeder. 100 mvolt'luk bir aksiyon potansiyeli oluşur. Ve hücre içi gerilimi (+) 40 mvolta ulaşır. Bu gerilimi oluşturan olayın tümüne 'depolarizasyon' denir. Membrandaki depolarizasyon alanı ile, kendinden sonra gelen alan arasında oluşan gerilim farkı, komşu alanda yeni bir depolarizasyona neden olur. Böylece depolarizasyon dalgası sinir boyunca iletilir. İletim miyelinsiz sinirlerde devamlı, miyelinli sinirlerde ise zardaki iyonik değişimlerin sadece ranvier düğümlerinde olması nedeniyle sıçrayıcı tiptedir.

2.3 Sinir Kas İletiminin Anatomi ve Fizyolojisi

Uyarı sinir sonuna geldiğinde kas hücresine geçişi bir kimyasal aracı ile sağlanır (depolarizasyon). Sinir kas iletimindeki temel olaylar; bir elektriksel uyarı izleyen sinir sonundan salınan asetilkolinin kolinoreseptörlerle etkileşmesi ve asetilkolinin, kolinesteraz tarafından yıkılarak, bu etkileşmenin sonlandırılmasıdır. Motor nöron ve kas hücresi arasındaki uyarıların iletilmesini sağlayan bu bölgeye sinir-kas kavşağı (sinaps) denir. Bu bölge pre ve post sinaptik olmak üzere iki membran ve aralarındaki sinaps aralığından oluşur. Presinaptik alan asetilkolinin sentez, depolanma, salınımından

sorumludur. Presinaptik membranda bine yakın aktif zon bulunur. Asetilkolin, kolinoasetiltransferaz ve asetilkoenzim-A aracılığı ile kolinin asetilasyonu sonucu meydana gelir. Asetilkolinin % 80'i aktif zona yakın veziküller içinde, %20'si de aksoplazmada erimiş halde bulunur. Asetilkolin veziküller içinde proteine bağlı olarak bulunur. Sinirsel bir uyarı geldiğinde, depolarize olan sinir sonu membranındaki kalsiyum kanalları açılır. Ve ekstraselüler bir iyon olan kalsiyum hücre içine girer. Asetilkolinin protein bağı çözülür ve kavşak aralığına geçer, postsinaptik membrana ulaşır. Postsinaptik zardaki kolinoreseptörlere bağlanır. Reseptör asetilkolin reaksiyonu sonucunda Na kanalları açılır. Na^+ ve Ca^{++} içeri girerken K^+ dışarı çıkar. Depolarizasyon meydana gelir ve kas lifi boyunca yayılan depolarizasyonda mekanik kasılmaya yol açar. Asetilkolin, asetilkolinesterazca kompetitif antagonizma ile parçalanır. Presinaptik reseptörler asetilkolin salınımı ve sentezi için gereken Na^+ 'un spesifik iyon kanallarını kontrol ederler.

2.4 Depolarizan Blok

Asetilkolini taklit ederek agonist etki gösterirler. Na^+ kanalları blok süresince açıktır ve kas lifi diğer uyarılara yanıt vermez. Depolarizasyon nedeniyle fasikülasyonlar görülür. Antikolinesterazlarla antagonize edilemezler. Kısmi paralizde tek uyarıya alınan yanıtta depresyon olur. Dörtlü uyarılara alınan yanıtlar deprese ancak eşit yüksekliktedir. Blok etkisi geçtikten sonraki seğirme yanıtının yüksekliği, kontrol yanıttan daha fazladır. Uzun süreli uygulamalarda, aynı etkiyi sağlamak için giderek artan dozlarda gevşetici verilmesi gerekir, yani taşıfilaksi oluşur. İnfüzyon veya tekrarlayan dozlarda Faz-II blok gelişimine yol açar. Asetilkolin, izofluran, enfluran, solunumsal alkaloz, hipotermi ve Mg^{++} etkisi ile potansiyalize olur. Depolarizan blok yapan en önemli ajan süksinilkolindir.

2.5 Nondepolarizan Blok

Asetilkolinin reseptöre ulaşmasını önleyerek, motor son plağın depolarizasyonuna engel olurlar. Bloktan önce fasikülasyon ve seğirme yüksekliğinde

artma görülmez. Antikolinesterazlarla antagonize olur. Depolarizan kas gevşeticilerle kısmen antagonize olur. Kısmi paralizde, tek uyarıya alınan yanıtta depresyon, tetanik sönme, post tetanik fasilitasyon ve bitkinlik görülür. Dörtlü uyarılara yanıtlar giderek azalır. Volatil anestezipler, Mg^{++} ve hipotermi etkisi ile potansiyalize olurlar. Asidoz bloğun derinlik ve süresini artırır. Adrenalin, süksinilkolin ve asetilkolin bloğu azaltır.

2.6. Dual Blok

(Faz II , bifazik, desensitizasyon bloğu)

Depolarizan kas gevşeticinin tekrarlanan dozlarda uzun süre kullanımı ile non depolarizan kas gevşeticinin özellikleri gözlenmeye başlar. Geliştikten sonra nondepolarizan blok kadar sürebilir, tanı konduktan sonra antagonize edilerek düzelebilir.

2.7 Antikolinesteraz Blok

Antikolinesterazlarda esas olarak asetilkolin birikimi ve kendi depolarizan etkileri ile blok yapabilirler.

2.8 Mikst Tip Blok

İki ayrı kas gevşetici tipi kullanıldığında görülür. Reseptörlerin bir kısmı depolarizan, diğerleri nondepolarizan kas gevşeticinin etkisi altındadır.

2.9. Nonasetilkolin Blok

Asetilkolinin yapılmasını, salınması veya taşınmasının engellendiği durumlarda görülür. Örneğin hemikolinium, prokain, botulinus toksini, ağır Ca^{++} eksikliği, K^+ ve Mg^{++} fazlalığı bu tip bloğa neden olur.

2.10. Sinir Kas Bloğunu Etkileyen Faktörler

1. Yaş: Yeni doğanda güvenlik sınırı dardır. Yaşlılarda ise kan akımının yavaşlamış olması, plazma protein düzeyi ve sıvı kompartmanlarındaki değişikliklerle, yaşın kas gevşeticilerle dolaylı bir etkileşimi söz konusu olabilir.
2. Sinir ve Kas hastalıkları: Miyastenia gravisli hastalar depolarizantlara duyarlıdır. Miyotonik distrofide fasikülasyon olmadan miyotonik kasılma olabilir.
3. Karaciğer Hastalıkları: Bloğun süresi, azalmış metabolizmaya bağlı olarak uzar.
4. Böbrek Yetmezliği: Bloğun döndürülmesinde güçlük çekilebilir, hidrasyon, diürez, veya gerekirse hemodializ bu konuda yardımcıdır.
5. Kollojen doku hastalığı veya nörofibromatozis: Böyle hastalar, nondepolarizantlara duyarlıdır.
6. Elektrolitler: Hipermağnezemide ve hipokalsemide bütün kas gevşeticilerine ve hiponatremide nondepolarizant ajanlara duyarlılık söz konusudur.
7. Plazma proteinleri: Artışları ile kas gevşetici gereksinimi artar.
8. İlaçlar: Aminoglikozit grubu antibiyotikler ile sinir-kas bloğu olur. Hem asetilkolin salınımını azaltarak, hemde Mg^{++} 'a benzer şekilde postsinaptik membranı stabilize ederek etkili olurlar.
9. İnhalasyon anestezikleri: Santral sinir sisteminde kas tonusunun korunmasından sorumlu refleks yolların doza bağımlı inhibisyonu ile iskelet kasında gevşeme yaparlar. Kas gevşeticilerin etkisini doza bağımlı olarak artırır.
10. Ganglion Blokürleri : Sinir-kas kavşağında blok etkisi yaparlar.
11. Lokal anestezikler ve antiaritmikler: Kinidin, prokainamid, lidokain, beta blokürler nondepolarizanların etkisini arttırırlar.
12. Lityum: Nondepolarizanların etkisini uzatır.
13. Mg^{++} : Asetilkolin salınımını ve postsinaptik membranın asetilkoline olan duyarlılığı ile kas lifinin uyarılabilirliğini azaltır, kas gevşeticilerin etkisini uzatır.
14. Hipotermi : Kas gevşeticilerin etkisini uzatır.
15. Kan akımı: Akım ne kadar fazla ise blok o kadar hızlı başlar ve kısa sürer. Kan akımının yavaşladığı durumlarda hipoksi ve asidozdan da etkilenecek blokta uzama olur.

2.11. Sinir Kas Bloğunun Antagonize Edilmesi

Depolarizan ajanların etkisini ortadan kaldırmak için konsantre insan plazma kolinesterazı veya taze kan verilerek süksinilkolin yıkımı hızlandırılabilir. Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini ortadan kaldırmak için asetilkolinin yıkımının önlenmesi, salınmasının artırılması, reseptördeki engelin kaldırılması, asetilkolin veya yapımı hızlandırmak için kolinasetilaz verilmesi uygulanabilirse de en sık kullanılan yol antikolinesterazların kullanımıdır. Asetilkolinesterazın inhibisyonu ile asetilkolin birikimi sağlanır.

İdeal olarak bloğun derinliği bir sinir stimülatörü ile belirlenmelidir. Antagonize etmek için tekli uyarıya, kontrol değerin %20'si yükseklikte, dörtlü uyarıya da üç yanıt alınması uygun olur, ya da spontan solunumun dönmesi beklenir.

2.12. Antikolinesterazlar

Neostigmin: Erişkin intravenöz dozu, 0.05 mg/kg'dır, etkisi 2-5 dk'da başlar ve 30-45 dk sürer, total doz 5 mg'a kadar çıkılabilir. Muskarinik etkilerini önlemek için neostigminden önce veya birlikte 0.015mg/kg atropin sülfat verilir. Kısmen serum kolinesterazı tarafından parçalanır, kısmende böbreklerden atılır. Neostigmin de depolarizan tipte blok yapar, bu asetilkolin birikimi ile olur. Muskarinik etki ile tükürük ve bronş salgılarında artma, pupilde daralma, bronkospazm, intestinal motilitede artma, mesanede kontraksiyon, bradikardi, kalpte iletim gecikmesine neden olur.

Edrofonyum: Etkisi neostigminden daha hızlı ve kısadır. 10-70 mg, dozda intravenöz yoldan kullanılır.

Fizostigmin: Kan beyin bariyerini geçebilir, antikolinerjik sendrom tedavisinde kullanılır. Morfinin sedatif ve solunum depresyonu yapıcı etkisini antagonize eder. Ketamin anestezisinden uyanmayı hızlandırır.

Pridostigmin: Etkisi neostigminden daha zayıf, yavaş ve uzundur. Kan beyin bariyerini geçer, 10 mg dozda intravenöz olarak kullanılır.

Aminopridin: Antikoliesteraz değildir. Sinir sonundan asetilkolin salınmasını artırır, potasyum kanallarını bloke eder. Muskarinik etkisi yoktur. Santral sinir sistemi uyarılması ile postoperatif huzursuzluk ve konfüzyon yapar.

Hastada, yüzeysel solunum ile birlikte trakeal çekilme, huzursuzluk, diplopi, ajitasyonun yanı sıra, hastanın soluyamadığını ifade etmesi, başını kaldıramaması, gibi belirtiler varsa; pO_2 ve pCO_2 normal ve asidoz yoksa, şu olasılıklar düşünülmelidir;

- A. Antagonist verildikten sonra yeteri kadar beklenilmemiştir. Antagonist verildiğinde blok çok derindir.
- B. Antagonist dozu yetersiz kalmıştır.
- C. Asit-baz ve elektrolit dengesizliği vardır.
- D. Hipotermi olabilir.
- E. Renal yetmezlik veya sinir kas iletimini etkileyen bir hastalık söz konusudur.

2.13. Rekürarizasyon

Hasta, klinik olarak kas gevşeticinin etkisinden kurtulmuş görünse ve tekli sinir uyarısına alınan seğirme yanıtı normal olsa da, sinir kas kavşağında reseptörlerin önemli bir kısmı halen bloke olabilir. Postoperatif dönemde, hastada kas gücünü azaltan bir neden ortaya çıkabilir ya da antagonistin etkisinin geçmesi ile, rekürarizasyon oluşabilir.

Farklı kas gruplarının, kas gevşetici ajanlara yanıtı değişkendir. Diyafram, kas gevşeticilere en dirençli kastır, kas gevşetici ajanın etkisinden de çabuk kurtulur. Kas gevşetici ajanlara duyarlılık açısından sırasıyla; abdominal kaslar sonra, ekstremitelerin periferik kasları, masseter ve üst hava yolu kasları, yüz kasları, larenks kasları, interkostal kaslar, diyafram etkilenir. Bu yüzden orbikülarisoküli kasından alınan yanıt, diyaframın durumuna, el kaslarından alınan yanıtla daha yakın olacaktır.

Sinir stimülatörü kullanma endikasyonları arasında genel durumda bozukluk, ağır böbrek ve karaciğer yetmezliği, ağır pulmoner hastalık, antikolinesteraz kullanmanın sakıncalı olduğu kalp hastalığı veya bronşial astma, sinir kas hastalığı, ileri derecede şişmanlık, çok uzun süreli cerrahi girişim, süksinilkolin infüzyonu kullanılması ve yoğun bakımda uzun süreli kas gevşetici kullanılması sayılabilir(6).

2.14 Kas Gevşetici İlaçlar

İdeal bir kas gevşeticinin, yüksek etkinliğe sahip olması, hızlı ve kısa etkili olması, birikici olmaması, kısa sürede etkisinin ortadan kalkması, kardiyovasküler yan etkilerinin olmaması, histamini serbestleştirmemesi, antikolinesterazlarca antagonize edilebilmesi, farmakolojik olarak inaktif metabolitlere yıkılması ve nondepolarizan etki mekanizma özelliğinde olması istenir.

Nondepolarizan kas gevşeticiler

A. Kimyasal yapılarına göre:

a. Steroid yapıllılar

Panküronyum, pipeküronyum, veküronyum, roküronyum,

b. Benzilisokinolinum yapıllılar:

d-tübaküarin, metokürin, doksaküryum, atraküryum, cisatraküryum, mivaküryum, bu son grubun vagolitik etkisi yoktur.

B. Etki sürelerine göre:

a. Uzun etkililer: Panküronyum, pipeküronyum, d-tübaküarin, metokürin, doksaküryum, gallamin, alküronyum,

b. Orta etkililer: Atraküryum, cisatraküryum, veküronyum, roküronyum

c. Kısa etkililer: Mivaküryum, olarak sınıflanabilirler.

2.15 Nondepolarizan Kasgevşeticilerin Farmakolojisi

Nondepolarizan kas gevşetici ajanlar etkilerini, sinir-kas kavşağının post sinaptik membrandaki nikotinik reseptörlerde, asetilkolin ile kompetitif antagonizma yaparak gösterirler. Kas gevşetici ajan verildikten sonra, kas gevşeticinin konsantrasyonu, plazmada hızlıca azalır, distrübisyon ve eliminasyon olur. İlaç distrübisyonu, iki veya üç kompartmanlı modellerle açıklanmaktadır. İlaç intravenöz verildikten sonra, santral kompartmanda ($\text{Volüm}_1 = V_1$) bulunur. Distrübisyon ve eliminasyon, sadece bu kompartmandan olur ve ilaç santral kompartmandan hızlıca distribüsyona uğrar, plazma volümü ve organ eliminasyonunu içerir. Periferik kompartmanlar (Volüm_2 ve Volüm_3)

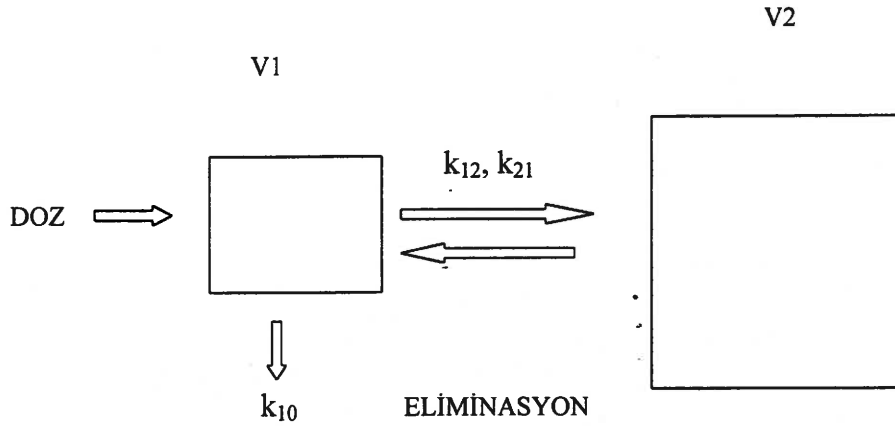
dokulardaki volümlerdir. Başlangıçta plazma ilaç konsantrasyonu (V1'deki), doku konsantrasyonundan fazladır. İlaç plazmadan dokulara geçer, plazma konsantrasyonu düşer ve daha sonra da dokulardan plazmaya ilaç geçişi olur. Bu model atraküryum, cisatraküryum, süksinilkolin, mivaküryum için farklıdır, eliminasyonları dokularda olur. Eliminasyon plazma klirensine bağlıdır. Pek çok kas gevşetici ajanın distribüsyonu, eliminasyonundan daha hızlıdır. Baştaki plazma konsantrasyonundaki hızlı düşüş, primer olarak ilacın dokulara distribüsyonuna bağlıdır. Baştaki dokulara olan ilaç distribüsyonunu izleyerek, plazma konsantrasyonu daha yavaş olarak azalır (terminal faz). Bu terminal fazdaki plazma konsantrasyonundaki azalmanın hızı, eliminasyon yarılanma ömrünün son dönemine denk gelmektedir. Terminal faz, dokulardan plazmaya dönen ilacın hızı ve plazmadan ilacın ayrılmasından etkilenmektedir. Proteine az bağlanan ilaçların distribüsyon volümü daha geniştir. Kas gevşetici ajanın proteine bağlanma derecesi küçükse, plazma protein değişiklikleri distribüsyonunu çok etkilemeyecektir. Kan akımı yavaş olan dokularda kas gevşeticiler daha fazla distribüsyona uğrar. Bu yüzden dokulardan geri hareketide daha yavaş olacak bu ise derlenmenin uzamasına neden olacaktır. Kas gevşetici ajanların yüksek dozajından iki nedenle kaçınılmalıdır: Birincisi ilacın etki süresi ile cerrahi prosedür süresinin ayarlanmasında problem, ikincisi ise; istenmeyen kardiyovasküler yan etkileri önlemek amacıyla (5).

Hofman Eliminasyonu:

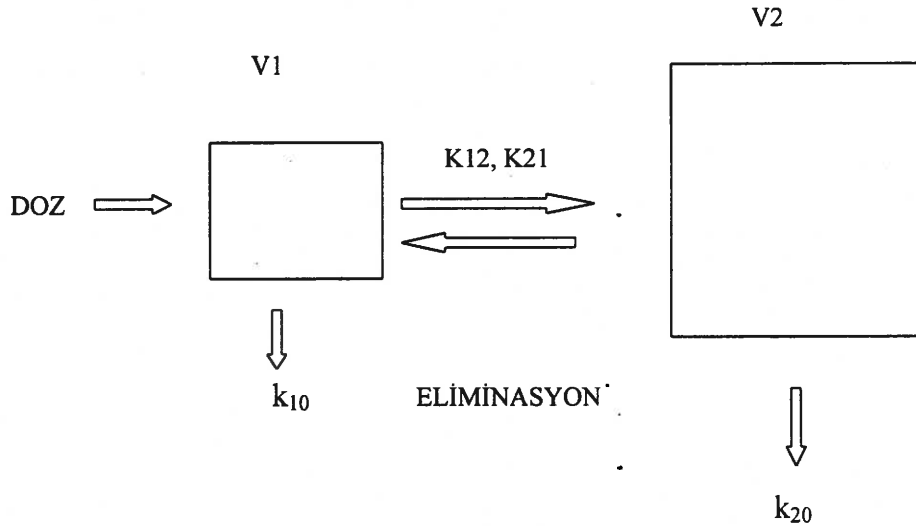
Atraküryum ve cisatraküryum bu yolla elimine olmaktadır. Metabolizasyonları sonucunda, bir tersiyer amin olan laudanozin ve monokuaternerakrilat oluşur. Bu metabolitlerinin nöromüsküler ve kardiyovasküler etkileri yoktur. Hofman eliminasyonu nonbiyolojik bir yoldur ve renal, hepatik, enzimatik fonksiyona bağımlı değildir, fizyolojik pH'da ve ısıda oluşur, pH ve ısıнын düşmesi ile eliminasyon yavaşlar.

İki kompartman modeli Greeblatt ve Koch-Wesser (1975) tarafından tanımlanmıştır ve Şekil 1'de gösterilmektedir (7). Bu modelde santral kompartmandan tüm eliminasyon ve mikrokinetik değişiklikler (k_{12} , k_{21}) tanımlanabilmektedir.

Enzimatik olmayan Hofman Eliminasyonu predominant olarak santral kompartmanla sınırlanmamıştır. (Şekil 2). Burada, k_{10} santral kompartmanın eliminasyon oran sabiti ve k_{20} periferik kompartmanın eliminasyon sabiti olarak tanımlanmaktadır. Bu modelle mikrokinetik parametreleri açıklamak mümkün değildir (7).



Şekil 1. Kompartman Modeli (7)



Şekil 2. Hofman Eliminasyonu için Kompartman Modeli (7)

Burada V1: Santral Kompartman, V2: Periferik Kompartman, k_{10} , k_{20} : Eliminasyon oran sabiti, k_{21} , k_{12} : Mikrokinetik değişiklikleri tanımlamaktadır.

2.16. Cisatraküryum Besilat (CB)

Nondepolarizan orta etki süreli bir kas gevşetici ajandır. Atraküryum besilatın (AB) 10 izomerinden birisidir, ısı ve pH bağımlı Hofman eliminasyonu ile vücuttan atılır. CB, AB'tan üç kez daha potenttir, eşdeğer dozlarında daha geç başlangıç süresine sahiptir. CB, 0.1-0.4 mg/kg (ED_{95} 'in 2 katı ile 8 katı) dozlarında, doza bağımlı olarak histamin salınımına neden olmamaktadır (8,9).

Metabolizma ve eliminasyon: Isı ve PH bağımlı Hofmann eliminasyonu ile CB, laudanosine ve mono-kuaterner akrilat metabolitine dönüşür (Şekil 3) (9).

CB, AB'ın R-cis.R'-cis isomeridir. Kimyasal dizaynı (1R,2R)-2-2'-[pentametilenebis (oksikarbonil ethilen)] bis- (1,2,3,4- tetrahidro -6,7- dimethobi 2 metil-1 veratril isokinolinyum) dibenzenesulfonatdır, moleküler formülü $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$, molekül ağırlığı ise 1243.49 olarak bilinmektedir (9,10,11) (Şekil 4).

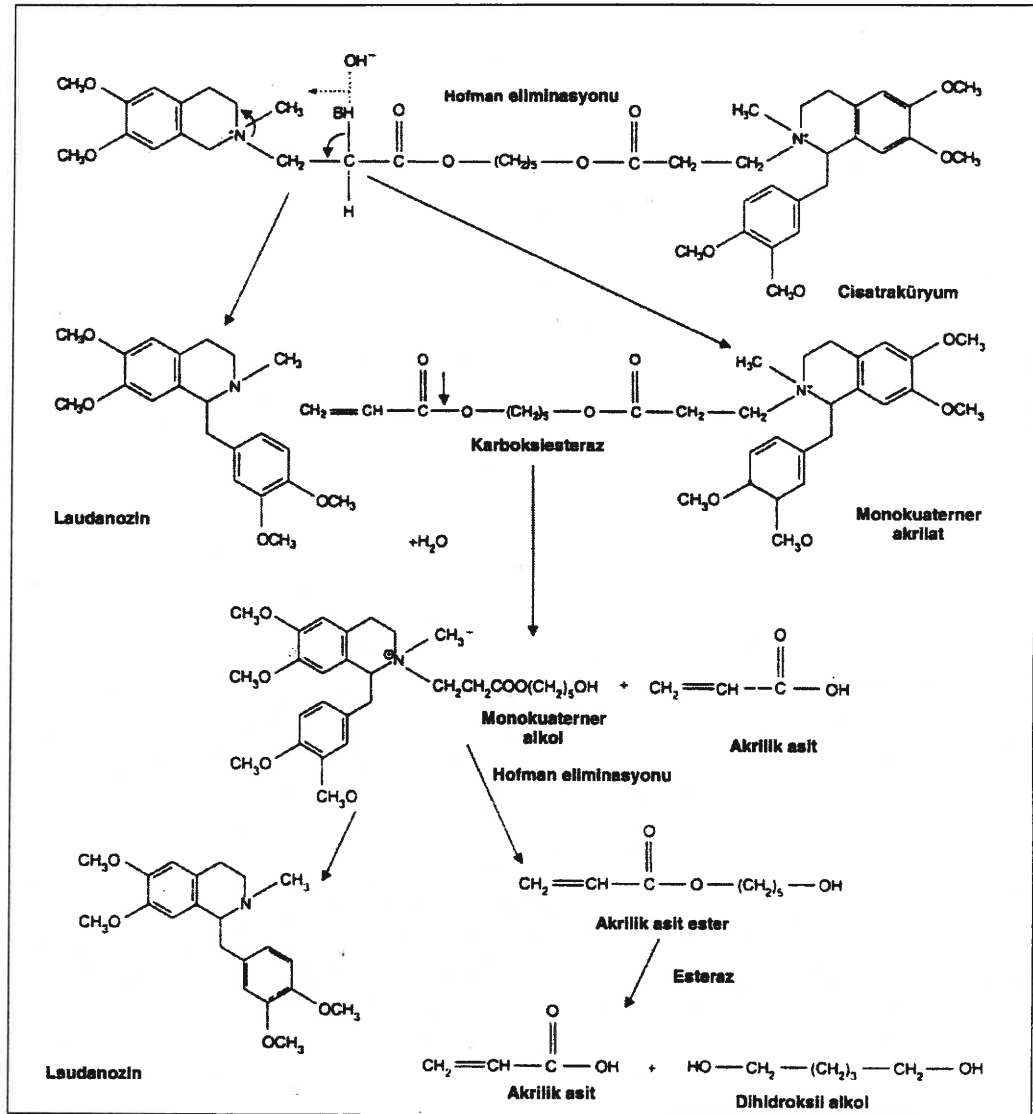
ED_{95} (sinir stimülasyonuna seğirme cevabı yüksekliğinin % 95'inin supresyonu için gereken doz miktarı) CB için azot protoksit, oksijen, opioid anestezisinde 0.05 mg/kg dır. AB'da olduğu gibi CB'nda eliminasyon yolu spontan degradasyondur(9).

Klinik kullanımda CB $ED_{95} \times 2-4$ dozlarda kolaylıkla entübasyona olanak vermektedir ve yoğun bakım ve cerrahi boyunca tercih edilmektedir. Veküronyum'a (VB) oranla, yoğun bakım hastalarında, devamlı infüzyon sonrası derlenme, belirgin olarak daha hızlıdır. Atraküryuma göre CB daha potenttir ve daha düşük düzeyde histamin salınımına neden olmaktadır. Yoğun bakım hastalarındaki uzamış kullanımdan sonra VB daha tahmin edilebilir derlenme profiline sahiptir (12,13,14).

Farmakodinamik Özellikleri: CB'nin artan dozlarında, etkinin başlangıç süresi kısılırken, nöromüsküler blok derecesi artar. CB için 0.1mg/kg ($2 \times ED_{95}$) dozunda %100 seğirme supresyonu 4.6-5.8 dakika, 0.15 mg/kg ($3 \times ED_{95}$) için 2.4-3.7 dakika ve 0.2 mg/kg ($4 \times ED_{95}$) 2.7-3.8 dakika olarak bulunmuştur (10,11).

Nöromüsküler blok süresi (ilaç enjeksiyonundan, % 25 seğirme yanıtı derlenmesine kadar geçen süre) 0.1 mg/kg CB için 33-45 dakikadır(1,2). 0.15 mg/kg CB için 55 dakika ve 0.2 mg/kg'da bu süre 16-23 dakika kadar uzar. Derlenme başladığında ise %25-%75 derlenme indeksi dozdan bağımsızdır, bu AB ın 0.5 mg/kg dozuyla aynı sonucu göstermektedir. Derlenme hızı yaş, renal yetmezlik veya son dönem

karaciğer hastalığından etkilenmez. Diğer nondepolarizan ajanlarda olduğu gibi antikolinesterazlar ile derlenme hızlandırılabilir (15,16).



Şekil 3. Cisatracuriumun metabolik eliminasyonu yolu ,

CB ED₉₅ in 8 kat daha fazla dozlarında dahi ortalama kan basıncı veya kalp hızında belirgin değişiklik yapmamaktadır(2). Koroner arter hastalığı olanlarda ED₉₅ in 6 kat fazla dozunda ortalama kan basıncı > %20'den fazla azalmamakta ve CB ED₉₅ in 8 kat fazla dozunda bile plazma histamin düzeylerinde değişikliğe, neden olmamaktadır(8).

Farmakokinetik Özellikler: CB, ısı ve pH bağımlı Hofman eliminasyonuna uğrar, total klerensin %77'si bu yolla olur. CB, laudanozin ve monokuaterner akrilat metabolitlerini oluşturur. CB'nin atılımında karaciğer ve böbrekler küçük bir rol oynarlar. Asıl laudanozin metabolitinin üriner ve hepatik eliminasyonu önemlidir. Laudanozin, santral sinir sistemi stimülanıdır, bu kandaki konsantrasyonu ile ilgilidir (5). Laudanozin >4.4 µg/ml plazma konsantrasyonlarında, kedilerde elektroensefalografik değişikliklere, 17 µg/ml konsantrasyonlarında, ratlarda ve köpeklerde konvülziyonlara neden olduğu bildirilmiştir (17,18,19). Yoğun bakımda, sabit infüzyonla atraküryum verilen, hastalarda yapılan çalışmalarda, laudanozin >5 µg/ml plazma konsantrasyonları bulunmuştur (20). Laudanozinin atraküryumdan farklı olarak karaciğer ve böbrek bağımlı eliminasyonu ve daha uzun yarılanma ömrü vardır. Karaciğer hastalığı olanlarda ve yoğunbakım hastalarında laudanozin konsantrasyonları artar, kan beyin bariyerini kolayca geçebilir. Ancak halen multiorgan yetmezlikli hastalarda laudanozinin epileptojenik etkisi olduğunu gösterir kanıt yoktur (17).(Şekil 3)

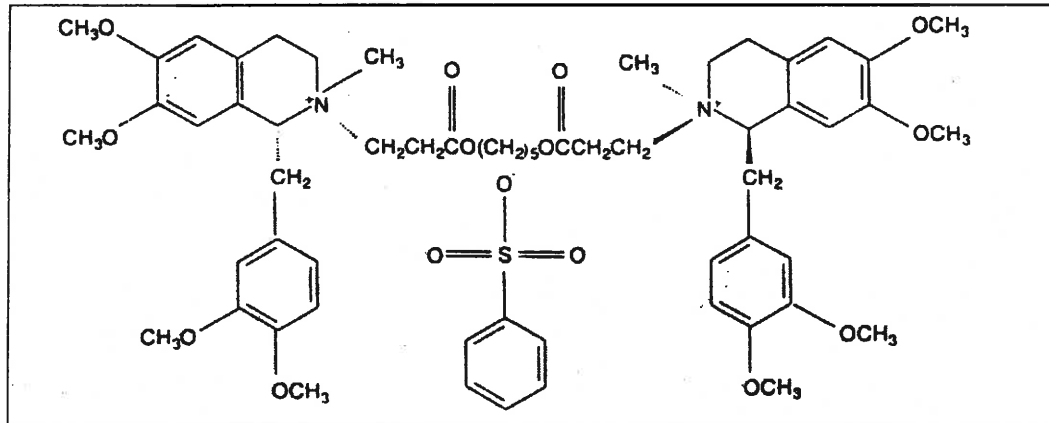
Sağlıklı kişilerde CB'nin volüm distrübisyonu 0.11-0.16 L/kg dır, vücuttan 0.27-0.34 L/kg/ saat hızda temizlenir, eliminasyon yarılanma ömrü 22-35 dakikadır (8).

Klinik Potansiyel: Barbitürat- N₂O/O₂ anestezisinde 0.15 mg/ kg dozda, mükemmel veya iyi entübasyon koşullarının 120 sn.sürede sağlanabildiği bildirilmiştir. Bu atraküryum besilatın 0.5 mg/kg dozuyla aynı sonucu göstermektedir. 4 × ED₉₅ dozda ise mükemmel veya iyi entübasyon süresi 90sn'dir (8,9).

Elektif cerrahiye alınan yetişkinlerde CB'nin ortalama infüzyon hızı % 95 blok sağlanması için, azot protoksit, oksijen, opioid anestezisinde 1.2- 1.5 µg/kg /dk bulunmuştur(9). Çocuklar için gereken ortalama infüzyon dozu ise (2-12yaş) 1.6-1.8 µg/kg /dk ve %25 - % 75 derlenme indeksi ise 15-18 dakika olarak bildirilmiştir (8,9).

Yetişkin yoğun bakım hastalarındaki ortalama infüzyon hızı 2.6- 3.2 µg/kg /dk tesbit edilmiş olup, TOF- ratio için % 70 derlenme zamanı, bu hastalarda veküronyuma oranla belirgin olarak daha kısa (68-387 dakika) süreli bulunmuştur (9,11).

Tolerabilite: 946 hastayla yapılan bir çalışmada ; bradikardi % 0.4, hipotansiyon %0.2, flushing %0.2, bronkospazm % 0.2, rash % 0.1 olarak gösterilmiştir (9).



Şekil 4. Cisatracüryum Besilat'ın formülü

2.15 Nöromüsküler Monitorizasyon

Nöromüsküler monitorizasyon, kas gevşetici ajanların vücuttaki kaslar üzerindeki etkisinin sürekli olarak ölçülmesidir (21).

Motor sinir, genişlemiş bir motor son plak aracılığıyla bir kas lifine bağlanmıştır. Bu motor son plakta transmitter olarak asetilkolin bulunur. Asetilkolin veziküllerde depolanır ve motor sinirin uyarılması durumunda salgılanmaya hazırdır. Son plağın bu bölümü karşısında asetilkoline duyarlı olan spesifik reseptörlerin bulunduğu eşit derecede genişlemiş ve bölünerek parçalanmış kavşak sonrası bir kas membranı yer alır. Bu reseptörlere kolinerjik reseptörler veya kolinoreseptörler adı verilir. Reseptörlerin % 20 –80 kadarı kas gevşetici moleküllerce bloke edildiğinde kas paralizisinin klinik belirtileri ortaya çıkar. Her motor sinir başlattıkları kas hareketinin inceliğine bağlı olarak 5 ile 500 arasında motor son plağına sahiptir. Motor son plaklarının sayısı ne kadar az ise, meydana gelen hareketler o ölçüde zayıftır(21,22,23).

Bir seğirme yanıtı, kası innerve eden sinirin tek bir supramaksimal elektriksel uyarısının neden olduğu ileri derecede yapay maksimal bir kontraksiyondur. Supra maksimal uyarı elektriksel uyarının nöromüsküler monitorizasyonu boyunca

maksimal düzeyde olması gerekir. Bu nedenle uygulanan uyarının maksimal yanıt için başlangıçta gerekli akımdan % 20-25 daha yüksek olması gerekmektedir. Bu supramaksimal uyarıdır. Cerrahi girişim sırasında kas gevşemesinin amacı, operasyon alanı çevresinde kas tonusunu azaltmak ve ameliyattan kaynaklanan ağırlı uyaranlara yanıt olarak ortaya çıkan istemli kas hareketlerini ve refleksleri ortadan kaldırmaktır. Kas gevşeticinin etkisi, indirekt kas kontraksiyonunun, yapay bir formunun ölçümüyle tahmin edilir (23).

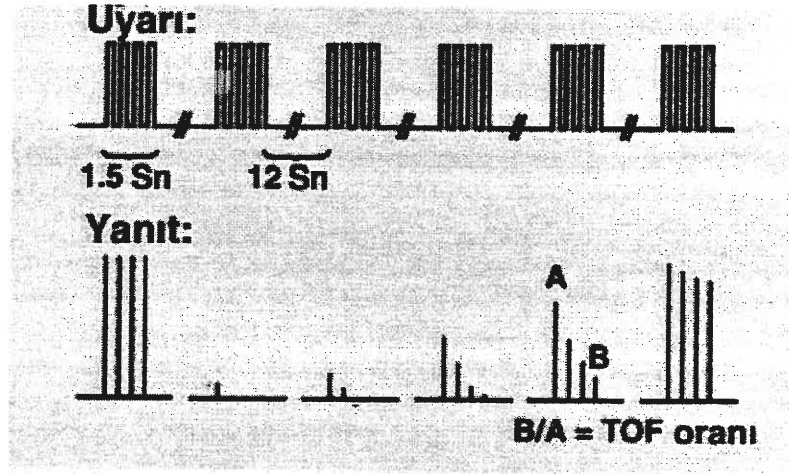
Sönme, bir dizi uyarıyı izleyen kas kontraksiyonlarının azalması anlamına gelir. Bunun nedeni 4 saniyede 1'den daha sık yinelenen sinir uyarısından sonra motor son plakta asetilkolinin tükenmesidir. Non depolarizan kas gevşeticilerin, presinaptik kolinerjik reseptörler üzerindeki deprese edici etkisidir. Bu reseptörler asetilkolinin depolanma yerlerinden presinaptik membrana yakın, salınabilir forma doğru mobilizasyonundan sorumludur. Sönmenin derecesi uyarının frekansı ile doğru orantılıdır. 50 Hz frekansındaki bir tetanik patlamada en güçlüdür. Depolarizan kas gevşeticiler kavşak öncesi bölgede asetilkolin salınmasını etkilemediklerinden hızlı uyarı modlarında sönme neden olmazlar (22).

Kas kontraksiyonlarında hızlı uyarı modlarına yanıt olarak sönme depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticiler arasındaki karakteristik bir farktır. TOF sırasında sönmenin kaybolması, nöromüsküler bloğun sonunda nöromüsküler iletinin tam olarak düzelmesinin en iyi kanıtıdır (21).

Depolarizasyon yapan ve yapmayan kas gevşeticiler arasında etkinin başlangıcı, duyarlılık ve süresi yönünden kesin farklar vardır. Motor son plak yapısı ve kolinerjik reseptörler üzerindeki etkinin farklılığı muhtemelen aradaki bu farkın temelini oluşturmaktadır (21,22).

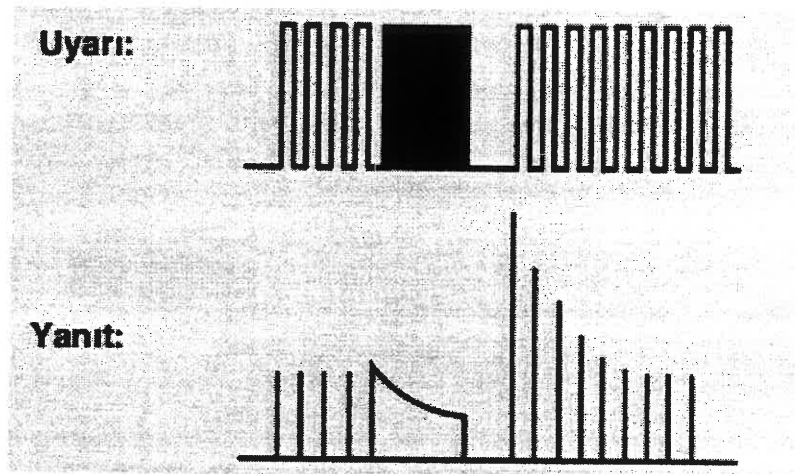
Bir kas grubunun kas gevşeticisi verilmesine karşı oluşan yanıtında iki faktör önemli rol oynar. Birincisi kasın kas gevşeticisine karşı duyarlılığıdır. İkincisi kasa olan kan akımı hızının anlamlı bir etkisi olabilir. Nöromüsküler bloğun etkilerinin görülmesinden önce bir kas gevşeticisi tarafından bloke edilmesi gereken kolinoseptörlerin yüzdesi bir kastan diğerine ve bir kas gevşeticiden diğerine göre %20-80 arasında değişmektedir. Kas gevşeme derecesinin bilinmesiyle, indüksiyonda iyi entübasyon koşulları sağlanabilir. Ameliyat süresince iyi operasyon koşullarının mevcut olduğunun ve anestezi sonunda nöromüsküler bloğun iyi

uyarılardır. (Şekil 6). Uyarılara alınan dördüncü yanıtın yüksekliğinin birinci yanıt oranıdır. Normalde dört yanıt eşit yükseklikte ve iletim % 100'dür. Nondepolarizan kas gevşeticilerle ise sırasıyla 4, 3, 2 ve 1. uyarılar eşik üstü potansiyel oluşturmaya yetmeyerek, yanıtlar sırasıyla kaybolur ve tam blok oluşur. Bloğun düzelmesi sırasında da önce 1. olmak üzere 2, 3, 4. yanıtlar alınmaya başlar. Tüm yanıtlar eşitlenir (22,23,24).



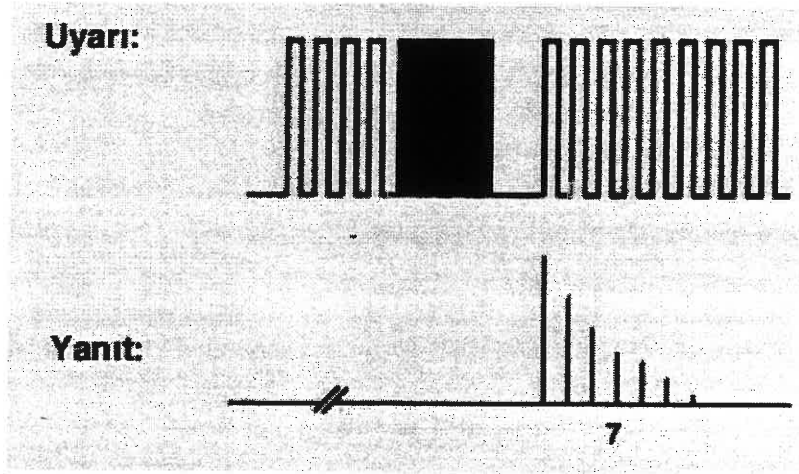
Şekil 6. Dörtlü Uyarı (Train-of-four)

3. **Tetanik Uyarılar:** Bloğun derecesini göstermede tekli uyarılara göre daha duyarlıdır. Nondepolarizan ilaç kullanımında tekrarlanan uyarılar sırasında asetilkolin miktarında meydana gelen azalma sonucu tetanik uyarılara alınan yanıtların yüksekliği giderek azalır. 5 sn süreli 50 veya 100 Hz hızda uyarılar kullanılmaktadır (Şekil 7) (23).

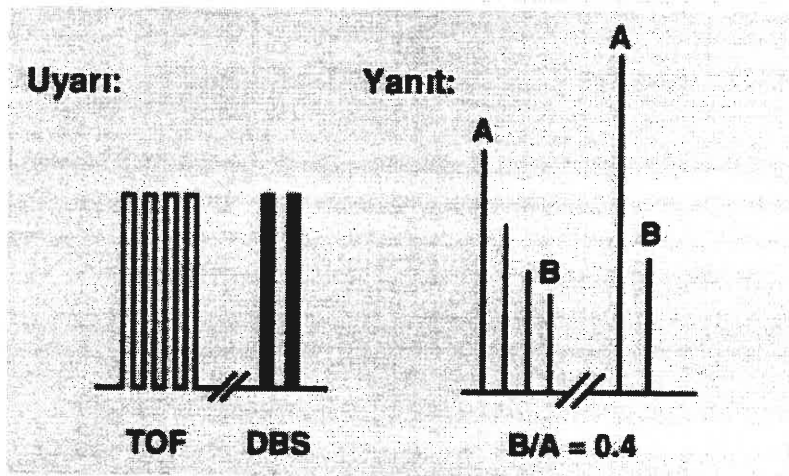


Şekil 7. Tetanik Uyarı

4. **Post tetanik uyarılar ve post tetanik potansiyasyon:** Kavşakta güvenlik sınırı daralmışsa, tetanik uyarıları izleyen tek uyarıya alınan yanıt, tetanik uyarıdan önceki yanıtın en az 2 misli yükseklikte olur. Bu uyarıyı izleyen 1-2 sn.yede en belirgin olur, 10 sn içinde giderek azalır. Tetanik uyarıyı izleyen süre içinde artan asetilkolin salınımı nedeniyle potansiyasyon olduğu ancak, asetilkolinin post tetanik potansiyasyon ile tükenmesi ile post tetanik bitkinlik gelişmektedir (Şekil 8) (23).



Şekil 8. Post Tetanik Sayım (Post Tetanic Count)



Şekil 9. Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimulation)

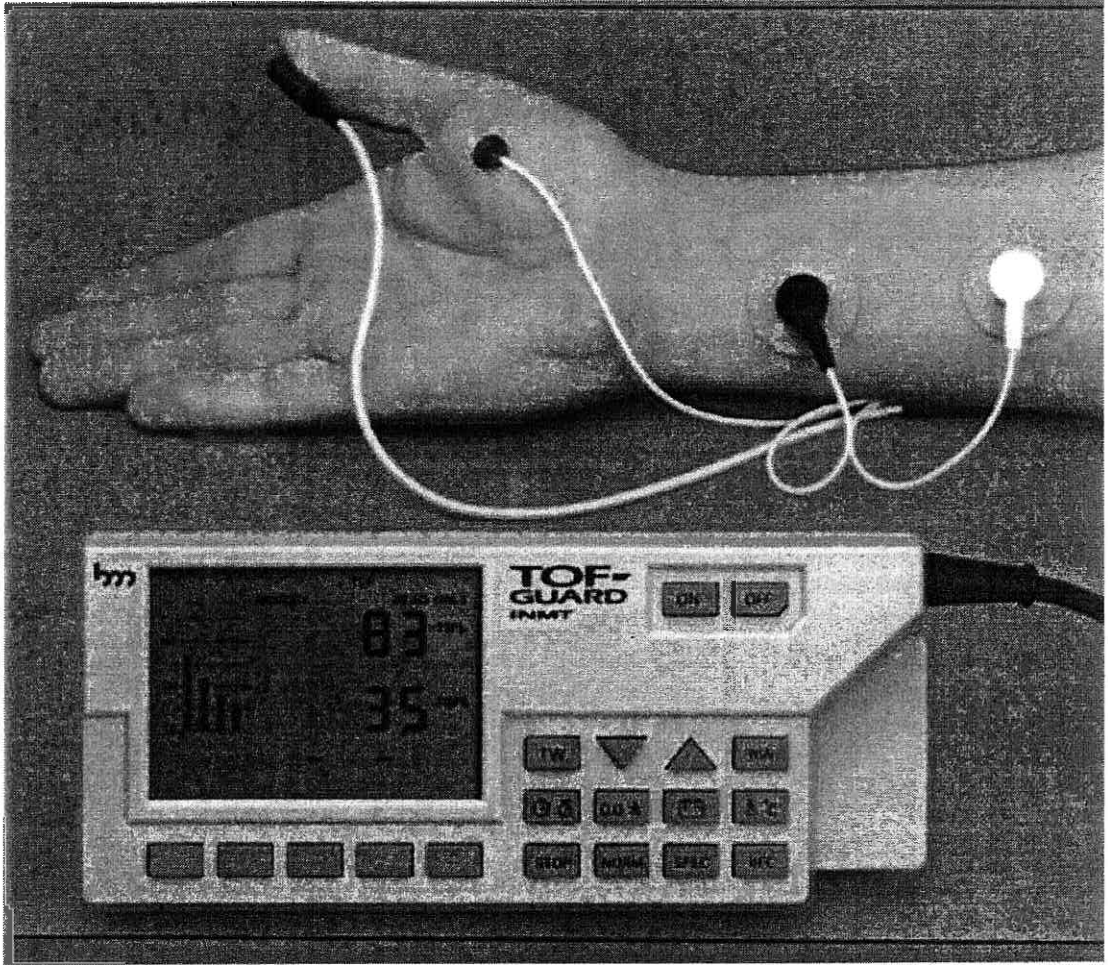
5. **Post tetanik sayım (PTC):** Derin nondepolarizan bloğun değerlendirilmesinde kullanılır. Dörtlü uyarılara yanıt alınamadığı dönemde 5 sn süreli 50 Hz hızda tetanik

uyarıdan en az 3 sn sonra 1 Hz hızda uygulanan uyarılara alınan yanıtların sayısıdır (Şekil 8).

6. Çift Patlamalı Uyarı (DBS): 50Hz hızda çok kısa süre ile uygulanan tetanik uyarıya toplu halde tek yanıt alınması ve bu yanıtın tek uyarıya alınan yanıttan daha yüksek olmasına dayanır (Şekil 9).

2.19 Uyarılmış Yanıtların Değerlendirilmesi

1. **Vizüel Yöntem:** Adduktör pollisis kası yanıtının gözle değerlendirilmesi, eş zamanlı bir elektromiyografik ölçüme göre, kas yanıtının % 30 daha fazla tahmin edilmesine yol açar.
2. **Taktil Yöntem:** Değerlendiren kişi elini hastanın baş parmağı ile işaret parmağı arasına koyar ve baş parmağa abdüksiyon yaptırır. Adduktör pollisis kasında uyarılmış kontraksiyon kuvvetinin değerlendirilmesini kolaylaştırır.
3. **Mekanik Yöntem (Mekanomiyografi)** Kasın sinir uyarısına verdiği kontraksiyon yanıtı bir transducer aracılığı ile elektrik sinyale dönüştürülüp, amplifiye edilip, trase şeklinde görülmekte ve ölçülmektedir. Genelde ulnar sinir uyarılmakta ve adduktör pollisis kasının yanıtı başparmakta gözlenmektedir.
4. **Elektriksel Yöntem(Elektromiyografi,EMG):** Bir periferik sinir aracılığı ile uyarılan kasta meydana gelen aksiyon potansiyeli bir monitörden izlenebilir ve yazdırılabilir. En sık ulnar ve median sinirlerin uyarılması ile elin tenar ve hipotenar bölgelerindeki kasların yanıtı izlenmektedir.
5. **Akseleromiyografi:** Sinirin uyarılmasından sonra başparmak hareketlerinin ivmesini ölçen bir yöntemdir. Kas kitlesi sabit olduğuna göre ivme doğrudan kasın kasılma gücünü gösterir. Bu şekilde sinirin uyarılması ile sağlanan kas yanıtının hem gücü hem de ivmesi ölçülebilecektir (6).



Şekil 10. TOF -Guard

TOF Guard :

Bu monitör, uyandırılmış kas kontraksiyonlarının ivmesini analiz eder. Dörtlü uyarıya alınan yanıt, aletin ekranında sütunlar şeklinde yer alır. T_1 yanıtı ve TOF oranı, dijital olarak gösterilir. Bağlantı kablosunda ivme sensörü, vücut sıcaklığını ölçen sonda ve sinir uyarısı için gereken iki elektrot bulunur. Düzgün sinyal alınması elin Şekil 10'da gösterilen konumda tesbit edilmesi ile mümkündür.

TOF'un Mekanizması:

Non depolarizan kas gevşeticiler kullanıldığında bir kasın elektrik uyarısına yanıtı belirgin şekilde sönmekte ve dört seğirmeden sonra maksimum sönme meydana gelmektedir. Bundan sonra kas kontraksiyonları bir platoya erişmektedir.

Bu seğirmelerin sayılmasıyla (train of four count) veya dördüncü seğirmenin yüksekliğinin birinci ile karşılaştırılarak (train of four ratio) değerlendirme yapılır (21).

2.20 Histamin

Histamin (beta imidazol etilamin) insanlardaki en önemli mediyatörlerdendir ve anafilaktik reaksiyonun başlangıç fazında etkilidir. Histidinin enzimatik dekarboksilasyonu sonucu oluşur. Organizmadaki tüm dokularda bulunur ancak asıl mast hücrelerinin metakromatik granüllerinde ve bazofilik lökositlerde mevcuttur. İnaktif bağlı formda bulunur ve gerektiğinde salgılanır. Predominant olarak düz kaslarda ve kan damarlarında etkilidir. Akut fazda bronkokonstriksiyona neden olur. Arterioller dilate olurken venlerde vazokonstriksiyon oluşur. Vasküler endotelyum hücrelerinde kontraksiyon meydana gelir, vasküler geçirgenlik artar. Anafilaksinin klinik semptomlarının tek sorumlu mediyatörü, histamin değildir. Histaminin dokulardaki biyolojik etkisi üç farklı yüzey reseptörü ile oluşur. Bunlar, H1, H2, H3 reseptörleridir. Erken tip anafilaktik reaksiyonlarda bazofilik lökositlerden salınan histaminin serum idrar gibi vücut sıvılarından determinasyonu yapılabilir. Allerjenle ilk karşılaşmada histamin salınımı görülmez. İlk önce mast hücre veya bazofillerin yüzeyinde bulunan IgE reseptörlerine antijen bağlanır. Antikorlar oluşur. İkinci karşılaşmada B hücreleri plazma hücrelerine dönüşür. Mast hücrelerinden histamin, lökotrienler ve prostaglandin gibi güçlü mediyatörler salınır. Histaminin plazma, idrar, supernatan hücre kültürlerinden determinasyonu için RIA veya ELISA yöntemleri kullanılabilir. Bizim çalışmamızda hastalardaki cisatraküryum uygulanmadan önce ve sonraki plazma histamin düzeylerini (Kit no:RE 592 21, IBL-Hamburg) kullanılarak ELISA yöntemi ile araştırılmıştır.

ELISA (Enzym-Linked-Immuno-sorbent Assay) yöntemi antijen -antikor ilişkisini, bunlardan birine bağlanmış bir enzim aktivitesini izlemekle, araştırma temeline dayanır. Yöntem 0.05-5 ng/ml arasında doğrusallık gösterir. Normal değerler: Plazma için: 0.3-1.0 ng/ml, kan için: 20-200 ng/ml, idrar için: 3-10 ng/ml'dir.

Antikor veya antijen aramak için aşağıdaki yöntem izlenir:

Bilinen antijen (veya antijen için ise antikorlu serum), plastik bir yüzeye yapıştırılır. Serum veya hastalık materyali eklenir, yıkanır. Antijen antikorla bağlanacağından yıkama ile gitmez. Bir enzim ile işaretlenmiş insan globulini anti serumu veya enzim ile işaretlenmiş antikor (antijen aramada) eklenir. Enzim substratı ilave edilir. Sisteme yapışmış enzim, substratı parçaladığında ortaya çıkan renk kalorimetrik olarak ölçülerek, bağlanmış enzim, antikor veya antijen hakkında da bilgi edinilebilir (25).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Bireyler

Çalışma için, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun, 11 / Mayıs / 2000 tarih, B.30.2.HAC.0.01.00.05 sayılı yazısı ve Lut 00/3 Proje numarası ile onay alınmıştır.

Çalışmaya 20-60 yaşları arasında, 58 hasta (ASA I, II) dahil edilmiştir. Hastalar iki saati aşmayan jinekolojik laparotomi uygulanan gebe olmayan, psikiyatrik, nöromüsküler, hepatik, renal hastalığı olmayan ve antidepresan, antihistaminik, antikonvülzan ilaç kullanmayan, hastalardan seçilmişlerdir.

Çalışmaya katılan bireylere çalışmanın amacı ve kullanılacak yöntem anlatılarak onayları alınmış ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu doldurulmuştur. Operasyondan bir saat önce 5 mg. Diazepam ile premedike edilmişlerdir. Operasyon odasına alındıktan sonra; elektrokardiyogram ile kalp hızı ve osilometre ile kan basıncı değerleri her dakika kas gevşetici verilmeden 5 dakika önceden 15 dakika sonraya dek kayıt edilmiştir. Her iki kola 20 gauge IV kanül takılmış (biri ilaç ve mayi verebilmek, diğeri kan örnekleri almak amacıyla açılmıştır). İndüksiyondan önce nöromüsküler bloğun kesin belirlenmesi için TOF GUARD (Akseleromiyografi, Organon-Teknika) kullanılmıştır. Kutanoz elektrodlar bileğe yerleştirilip, hastanın önkoluna kol tahtasında pozisyonu verilip, periferik sinir stimülatörünün stimüle edici elektrodları konnekte edilmiştir. Tekrarlayan TOF stimulusuna ilk yanıtın yüksekliği T_1 olarak tanımlanmış, $T_4:T_1$ ratio ise TOF stimulusundaki dördüncü seğirmenin birinci seğirmeye oranı olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda etki başlangıç süresi, T_1 yanıtına maksimum supresyon süresi ve T_1 yanıtının % 25 derlenmesine kadar geçen süre nöromüsküler bloğun klinik efektif süresi olarak tanımlanmıştır. Derlenme hızı yani derlenme indeksi ise T_1 % 25 'den % 75'e derlenme süresi olarak belirlenmiştir.

Olgularda, lidokain (1 mg/kg), propofol (2.5 mg /kg), fentanil (1µg / kg) ile indüksiyon yapılmış, anesteziye propofol (10 mg / kg / saat), % 35 O₂, % 65 N₂O ile devam edilmiştir. Potent inhalasyon ajanları, sonuçları yanıltmamak amacıyla ve bu

ajanların kas gevşeticilerini potansiyalize etmeleri nedeniyle indüksiyon ve idamede kullanılmamışlardır. Hastanın refleksleri ve bilinci kaybolduktan sonra ulnar siniri gerekli supramaksimal stimulusu elde etmek için uyarılmış ve seğirme yüksekliği 5 s tetanik patlama ile stabilize edilmiştir. Nöromüsküler stimülasyona dörtlü uyarı olarak devam edilmiş ve her 12 sn de tekrarlanmıştır. Hastaların ilk 40 tanesi ile entübasyon koşullarını değerlendirmek amacıyla çalışılmış ve bu 40 hastaya 0.15 mg/kg (GRUP A, n=20) ve 0.20 mg/kg (GRUP B, n=20) CB verilmiştir. Diğer 18 hastada ise, 0.15 mg /kg kas gevşetici enjeksiyonundan sonra, 0.18 mg/ kg/ saat şeklinde kas gevşetici infüzyonuna fasya kapatılana dek devam edilmiştir (GRUP C, n=18). 90 saniye sonra ilk entübasyon denemesi kas gevşeticinin verilme süre ve dozundan habersiz ve hastadan primer sorumlu anesteziist tarafından yapılmıştır.

Entübasyon koşulları daha önceden belirtilen 4 basamaklı skalaya göre skorlanmıştır (26). Bu skalada 1 değeri mükemmel (trakeal tübün pasajı kolay, öksürük yok vokal kordlar relaks), 2 değeri iyi (hafif öksürük, vokal kordlar gevşek), 3 değeri zayıf (trakeal tüpün pasajı ılımlı öksürük, ıkınma ve kordlarda hafif hareketler ve 4 değeri ise imkansız (vokal kordlar kapalı) entübasyonu göstermektedir. Laringoskopide başarısız olduğunda ventilasyona devam edilmiş, 120. sn'de entübasyon tekrar denenmiştir.

Daha önceki klinik çalışmalar ile belirlenen kriterler baz alınarak, çalışmadan habersiz bir araştırmacı tarafından histamin salınımının belirtileri gözlenerek kaydedilmiştir. Deri değişiklikleri, flaş (kırmızılık 120 saniyeden fazla kalırsa), eritem, kızarıklık, şeklinde derecelendirilmiştir. Histamin ölçümü için kan örnekleri 10 dk. önce ve kas gevşetici verildikten 3 ve 5 dk. sonra alınmış, kan örnekleri hızlı bir şekilde soğuk ve disodyum EDTA içeren tüplere konulmuştur. 1500 devirle 10 dakika santrifüj edilen plazma örnekleri analiz edilene kadar, -20 derecede, 1 aylık süre için saklanmıştır. Plazma örneklerindeki histamin konsantrasyonu ELİSA metodu ile değerlendirilmiştir. (Kit , RE 592 21 -IBL-Hamburg). Kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri, bazal değer $> \% 20$ sinden fazla değişiklik varsa anlamlı kabul edilmiştir. İki farklı dozdaki etki başlangıç süreleri varyans analizi ile, entübasyon skorları olumsuzluk tabloları ve t-testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Histamin düzeyleri, 1 ng/ml'den büyük olan değerler, Fisher exact test kullanılarak karşılaştırılmıştır.

İnfüzyon gurubundaki hastalarda (Grup C, n= 18) ilk iki grup gibi indüksiyonları gerçekleştirildikten sonra 0.15 mg/kg cisatraküryum sonrası, 0.18 mg/kg saat hızla kas gevşetici infüzyonuna devam edilmiştir. Fasia kapatılırken infüzyon sonlandırılmış ve T₁ % 25- %50- %75 derlenme süreleri ve TOF % 70 oranı, ve T₁ % 25- %75 derlenme indeksi kaydedilerek, Student's-t test ile bolus ve infüzyon yöntemlerinin derlenme farklılıkları karşılaştırılmıştır.

3.2. Histaminin Determinasyonu, ELISA Yöntemi

3.2.1 Ayraçların Hazırlanması

Kit no:RE 592 21

- a. Assay Buffer: 20 ml Assay buffer, bidist. Su ile 100 ml'ye tamamlandıktan sonra 2-8 derecede saklanmalıdır.
- b. Asilasyon ayırıcı: Dimetilformamid
- c. İndikatör buffer:
- d. Histamin –Antiserum
- e. Plazma standartları A-G / Kontrol plazma :0.4 ml bidist . su eklenilip, 15 dk. beklenilir. Yavaşça döndürülerek karıştırılır. Plazmalar -20 derecede dondurulmalıdır.
- f. U/Z Standart
- g. Kontrol Plazma 1 ve 2: Plazma standartı gibi hazırlanır.
- h.Yıkama Buffer : 15 ml yıkama buffer konsantratu 1:20 bidist. Su ile 300 ml'ye dilüe edilir ve 2-8 °C saklanır.
- i. Enzim Konjugat: 10 µlt. Enzim konjugat konsantratu 2 ml assay buffer içinde dilüe edilir. Her test için yeni hazırlanmalı ve bir kez kullanılmalıdır.
- j.TMB Substurat Solüsyon : 9 ml TMB(Tetrametilbenzidin) substurat buffer ile 300 µlt TBM substurat konsantratu dilüe edilir. Hazırlandıktan hemen sonra ve sadece bir kez kullanılmalıdır.

3.2.2 Test Prosedürü

1. 50 µlt asile edilmiş standart, asile edilmiş kontrol, asile edilmiş örnek ayrı ayrı konulur.
2. Her birine 50 µlt enzim konjugat ve aynı miktarda antiserum konularak karıştırılır. 3 saat inkübe edilir.
3. Her örnek 4 kez 250 µlt yıkama buffer'ı ile yıkanır.
4. 200 µlt Substrat solusyonu eklenir. 40 dk. inkübe edilir.
5. Optik dansitesi 450 nm'de ölçülür.

3.2.3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

EDTA-Plazma , 8 saat için 2-8 derecede, daha uzun periyotlar için -20 veya daha düşük derecelerde saklanmalıdır.

Plazma Örneğinin Hazırlanması

Asilasyon

100'er µlt plazma standartı, kontrol plazma ve hasta plazması cam test tüplerine konur.

1. 100 µlt İndikatör buffer her tüpe eklenir.
2. 20 µlt Asilasyon ayırıcı her tüpe konulur, karıştırılır, 30 dk. inkübe edilir.
3. 0.75 ml Assay buffer eklenerek karıştırılır.

Assay Prosedür

1. Asile edilmiş standart, kontrol ve örneklerden 50 µlt özel kaplara konulur.
2. Enzim konjugattan 50 µlt ve aynı miktar antiserum herbirine eklenir.
3. Kaplar folyo ile kapatılır ve 3 saat inkübe edilir oda ısısında.
4. Herbiri 4 kez yıkama buffer'ı ile yıkanır.
5. Substrat solüsyonundan 200 µlt eklenir. Kapatılarak 40 dk oda ısısında inkübe edilir.
6. Durdurma solusyonu ile reaksiyon durdurulur. 60 dk. sonra 450 nm optik dansitede okunur.

Normal Histamin değerleri

Plazma:0.3-1.0 ng/ml, kan:20-200 ng/ml, idrar:3-10 ng/ml'dir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE SONUÇLAR

Bu uygulamaların sonucunda ortaya çıkan veriler, istatistik yöntemleriyle değerlendirilerek anlamlılık ve belirginlik testleri yapılmıştır. Kullanılan istatistik yazılım programı SPSS 9.0 olup, analizler Pentium III PC ortamında yapılmıştır.

4.1 Tanımlar

Bu kısımda yapılan analizler sonucunda ortaya çıkartılan tablolarda kullanılan kısaltmalar ve tanımlar şöyle sıralanabilir:

Grup A: 0.15 mg/kg dozda CB verilen 20 hastadan oluşmaktadır.

Grup B: 0.20 mg/kg CB verilen 20 hasta bulunmaktadır.

Grup C: 0.18 mg/kg/saat infüzyon uygulanan toplam 18 hastanın değerlerini içermektedir.

TA: Tansiyon

OAB: Ortalama arter basıncı

KH: Kalp hızı

n: gözlem sayısı

G₁: Mükemmel entübasyon

G₂: İyi derecede entübasyon

G₃: Orta derecede entübasyon

G₄: Başarısız entübasyon

4.2 Yöntem

İstatistik analizlerinde kullanılan metodların geçerliliği için öncelikle gözlemlerin normal dağılıma sahip olup olmadıkları araştırılmıştır. Gözlem sayısının büyük örneklem yaklaşımlarını sağlayacak kadar çok olmamasına rağmen ampirik yaklaşımla normal dağılıma sahip oldukları ve bunun sonucunda da parametrik testlerin kullanılabileceği anlaşılmıştır.

Farklı dozlar hastalara rasgele olarak verilmiştir. Gözlemlerin birbirlerinden bağımsız olarak meydana gelip gelmediğini anlamak için Runs test yapılmıştır (27).

Parametrik testlerin yanısıra, öncelikle gözlemlerin betimsel istatistikleri özetlenmiştir (28). Örneklem ortalaması ($\bar{X}$), örneklem standart sapması (s), oransal değerler, %95 güven aralığı tablolar halinde sunulmaktadır. Bu bölümde yapılan her analizin betimsel istatistiklerle sunulması nedeniyle yorumları tabloların sırasına göre yapılmaktadır.

Biyoistatistik analizlerinde sıkça kullanılan istatistiklerden birisi olan t-testi, gözlem sayısı düşük olan, bağımsız normal populasyonlardan gelen gözlem setlerinin ortalamalarının karşılaştırmalarını yapan bir analiz çeşitidir. Bu test çalışmamızda da gruplar arasındaki belirginlikleri bulmak üzere kullanılmıştır.

İki ve ikiden fazla bağımsız grupların ortalamaları arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla kullanılan diğer bir test ise Varyans Analizidir (ANOVA) (29). Rasgele olarak farklı gruplara yönlendirilmiş hastaların belirli karakteristikleri arasındaki farklılığı araştıran bu test analizlerde kullanılmıştır.

Sınıflandırılmış yapıda sunulan veri setinin alt kategorileri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere Fisher's exact test kullanılmıştır. Olumsuzluk tabloları kapsamı altında sıra ve kolonlarda yer alan alt karakteristiklerin birbirleriyle olan bağlantılarının test edildiği bu metodla entübasyon skorları test edilmiştir. Bu test Ki-kare istatistiğini kullanarak kolonlarla sıralar arasında bağımlılık olup olmadığına dair analizi yapmaktadır.

Parametrik test yaklaşımlarının yanısıra, Kruskal Wallis testi ise, yapılan parametrik yaklaşımın doğruluğunun kontrol edilmesi amacıyla, bazı veri setine uygulanmıştır. İki bağımsız populasyondan gelen örneklem gruplarının ortalamalarının veya medyanlarının farklarının test edildiği bu yöntemde, parametrik testlere uyumlu sonuçlar vermiştir.

4.3 Bulgular

Tablo-1’de görüldüğü gibi hastalar yaş ve ağırlık bakımından benzerdi. Yaş ortalamaları Grup A, B, C için sırasıyla 52 ± 11 , 48 ± 9 , 46 ± 12 , iken; vücut ağırlığı ortalamaları; 65 ± 10 , 62 ± 11 , 67 ± 8 kg.’dır. İlaç dozları hastaların vücut ağırlıklarına göre verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

	GRUP A, n=20	GRUP B, n=20	GRUP C, n=18
Yaş (yıl)	52 ± 11	48 ± 9	46 ± 12
Ağırlık (kg)	65 ± 10	62 ± 11	67 ± 8
ASA I/II	17/3	16/4	15/3

Bölüm 4.2’de belirtilen yöntemlere dayanılarak, CB’ın hemodinamik parametrelere olan etkisi, etki başlama süresi, derlenme indeksi, klinik etkinlik süresi, histamin düzeyleri, verilerinin analizleri tablolarda sunulduğu gibi değerlendirilmiştir.

Tablo-2’de indüksiyon öncesi ve sonrası hemodinamik parametre değerleri görülmektedir. Bu tablodan da anlaşılacağı üzere tansiyon, ortalama arter basıncı ve kalp hızının Grup A’daki değerleri Grup C’deki değerlere çok yakın çıkmıştır ve Grup B’deki değerler diğer her iki grubun değerlerinden daha düşüktür. Hemodinamik değerlerin CB verilmesinden önce ve sonraki değerler arasında, bazal değerden $\geq \% 20$ lik varyasyonlar anlamlı kabul edilmiştir. Bu değişimin izlenmesi amacıyla yüzde değişim yöntemi kullanılmıştır. Tablo-2’in en son kolonunda hesaplanarak sunulan bu değerlerin en küçük yüzde 0.88 en yüksek $\%17$ ’dir. Bu nedenle gruplar arasında hemodinamik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 2. Cisatraküryum sonrası hemodinamik parametreler ve değişimleri

Doz (mg/kg)			$\bar{X}$	s	% 95 Güven Aralığı	Yüzde Değişim
0.15 (Grup A)	TA	Önce 15dk	146.70 123.20	20.75 23.53	136.99, 156.41 112.19, 134.21	16.01
	OAB	Önce 15dk	106.65 93.55	13.42 14.38	100.37, 112.93 86.82, 100.28	14.00
	KH	Önce 15dk	85.45 80.65	85.45 80.65	75.30, 86.00 77.41, 93.49	5.61
0.20 (Grup B)	TA	Önce 15dk	134.50 116.30	18.38 19.35	125.89, 143.10 107.24, 125.35	13.53
	OAB	Önce 15dk	100.55 91.60	14.19 16.22	93.91, 107.19 84.00, 99.19	8.90
	KH	Önce 15dk	73.85 74.50	10.94 11.68	68.73, 78.97 69.03, 79.97	0.88
İnfüzyon (Grup C)	TA	Önce 15dk	146.33 121.44	26.79 19.99	133.01, 159.66 111.90, 139.99	17.00
	OAB	Önce 15dk	108.33 92.11	21.97 18.61	97.41, 119.26 82.86, 101.37	14.97
	KH	Önce 15dk	89.56 75.44	11.57 17.74	83.30, 94.31 66.62, 84.27	15.29

* TA: Tansiyon; OAB: Ortalama Arter Basıncı; KH: Kalp Hızı; $\bar{X}$:Örneklem ortalaması, s:örneklem standart sapması,

0.15 mg/kg CB verilmesinden sonra hastalardaki histamin düzeyleri Tablo-3’de gösterilmiştir. Grup A’daki hastalarda, klinik kullanım dozundaki histamin düzeylerine bakılmıştır. Bu 20 hastadan sadece üçünde histamin düzeylerinde artma görülmüştür. Histamin değeri yükselen üç hastanın hiç birinde hemodinamik parametrelerde >%20 değişiklik olmamıştır.

Plazma histamin düzeyinin ölçümleri iki ayrı süre ve baz değer alınarak yapılmıştır. Ortalama değerin 3. dakikada en yüksek değere ulaştığı ve 5. dakika itibariyle düştüğü gözlenmektedir. Bu üç farklı grup arasında yapılan değerlendirme sonucunda grup ortalamaları arasında belirgin bir farklılığın olmadığı ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmektedir ($p<0.05$) (Tablo-3). Ancak 3 hastada 3. veya 5. Dakikada plazma histamin değerinin 1.00’in üzerine çıktığı belirlenmiştir. Bu beklenmeyen değerin süreler bazında değerlendirmesi z-testi ile yapılmıştır. Tablo- 4’de de görüleceği üzere CB’ın 0.15mg/kg olduğu durumda 3. dakikada %13.79 oranında, 5.

dakikada ise %6.89 oranında normal değerin üzerine (1.00) çıktığı belirlenmiştir. Bu iki süre dilimi arasında belirgin farklılık testinde sürenin artışı ile değerin 1.00'ın üzerine çıkması arasında belirgin bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$).

Tablo 3. Plazma Histamin düzeyleri

	n	$\bar{X}$	s	% 95 Güven Aralığı	Varyans Analizi	
					F	p
Baz değer	20	0.2540	0.0902	0.2118, 0.2962	4.937	0.010*
I	20	0.6505	0.5889	0.3174, 0.8686		
II	20	0.6115	0.4504	0.4397, 0.8613		

* n :Hasta sayısı, $\bar{X}$:Örneklem ortalaması, s:örneklem standart sapması, , p: p değeri
I:İndüksiyondan sonra 3. dk,II:İndüksiyondan sonra 5.dk

Tablo 4. Plazma Histamin düzeyinin 1 ng/mg'dan büyük olan değerleri

	Baz değer	Dakika 3	Dakika 5
0.15 mg/kg	0	%15 (3 hasta)	%10 (2 hasta)
Dak. 3 ve Dak. 5 oran karşılaştırması			z=0.4807 p>0.05

* z-standart normal test istatistiği, p: p değeri.

Hastaların entübasyon durumları ve etki başlangıç süresi sonuçları aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir:

Entübasyon skorlarında iki yönlü gruplandırma yapılmıştır. Gruplara (A, B), süreye (90, 120 sn) ve entübasyon kalitesine (mükemmel, iyi, orta, kötü) göre sınıflandırılan bu gözlemlerin genel değerleri Tablo-5'da sunulmaktadır. Grup A'da bulunan 20 hastanın %30'u 90.sn içinde entübe edilmiştir. %30'u oluşturan bu altı hastanın %16.7'si mükemmel , %33.3'ü iyi ve diğer % 50'si orta derecede entübe edilmişlerdir. Geri kalan 14 hasta ise 120. sn içinde entübe edilmiştir. Bu hastaların %42.9'u mükemmel, %35.7'si iyi ve % 21.4'ü orta derecede entübe edilmişlerdir. Grup B için yapılan değerlendirmede ise hastaların yarısı 90 sn. içinde mükemmel, % 35'i iyi, % 15'i ise orta dereceli entübe edilmişlerdir. Bu gözlemlerin değerlendirmeleri için iki

boyutlu Olumsuzluk Tabloları yönteminden yararlanılmıştır. Bu değerlendirme Tablo-6'da sunulmuştur. Bu tablodaki değerler A grubu için süre ile entübasyon tipleri arasında herhangi bir bağımlılığın olup olmadığı test edilmiştir. Olumluluk testi B grubunda tüm hastalar 90 dk.da entübe edildiği için anlamlı olmamaktadır. Yeterli sayıda gözlemin bulunmaması ve bu her hücreye yeterli sayıda gözlem düşmemesi sebebiyle entübasyon tipi ile gruplar arasındaki bağıntı sağlıklı bir şekilde belirlenememiştir.

Tablo 5. Entübasyon skorları

İlaç: CB	Doz*	Süre (sn)	N	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
Grup A	0.15x3	90	6	1	2	3	0
		120	14	6	5	3	0
Grup B	0.20x4	90	20	10	7	3	0

* (mg/kg)xED₉₅; G₁: Mükemmel entübasyon, G₂: İyi derecede entübasyon, G₃: Orta derecede entübasyon, G₄: Başarısız entübasyon

Tablo 6. Olumsuzluk tablosu

			Entübasyon tipi (ET)			Toplam1
			G1	G2	G3	
Grup A	90dk	Sayı	1	2	3	6
		%(ET/Toplam1)	16.7	33.3	50.0	
		% (A/Toplam2)	14.3	28.6	50.0	
	120dk	Sayı	6	5	3	14
		%(ET/Toplam1)	42.9	35.7	21.4	
		% ET	85.7	71.4	50.0	
Toplam2		Sayı	7	7	6	20
		% ET	35.0	35.0	30.0	
Grup B	90dk	Sayı	10	7	3	20
		%(ET/Toplam1)	50.0	35.0	15.0	

A ve B gruplarının, entübasyon tipine göre yapılan karşılaştırmalarında t-testi kullanılmıştır. A ve B grubundaki değerlerin G1, G2 ve G3 Entübasyon tiplerine göre ayrı ayrı karşılaştırmalar t-testi ile yapılmıştır. Bu testlerin sonucuna göre mükemmel (G1) ve orta entübasyonda (G3) doz değerlerinin A ve B grupları arasında belirgin farklılığının olmadığı belirlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo-7). Süreler arası yapılan karşılaştırmada ise Grup B'de 90. dakikada tüm hasta grubu entübe edildiğinden dolayı

istatistiksel anlamlılık analizine gerek kalmamıştır. Çünkü, hastaların %50'si mükemmel entübe edilmiştir.

Tablo 7. Entübasyon skorlarının gruplara göre değerlendirilmesi

Ent. Süresi=90sn	G ₁		G ₂		G ₃	
Gruplar	T	p	T	P	t	p
A(0.15mg)x B(0.20 mg)	-1.454	0.042*	-0.0776	0.478	-1.905	0.037*

* t: t-istatistiği, p: p değeri

Etki başlangıç sürelerinin değerlendirilmesi için yapılan varyans analizi, Tablo-9'da sunulmaktadır. Grup A ve C ortalama değerleri, Grup B ortalama değerinden farklılık göstermektedir. Gruplar arasındaki ortalama etki başlama süreleri arasında fark olmadığı hipotezinin, yapılan değerlendirme sonucunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiş ve hipotez kabul edilmiştir. Buna göre gruplar arasında ortalama olarak belirgin fark göstermemektedir. Testin etkinliğinin kontrolü için, aynı gözlem setine parametrik olmayan Kruskal Wallis testi uygulanmıştır ve aynı sonuca varılmıştır. Yine (Tablo-8) T₁ %90 supresyon süreleri tüm grup ortalama değerleri gözönüne alındığında belirgin bir farklılık göstermemektedir. (p>0.05)

Tablo 8. T₁ %90 supresyon süreleri

Doz (mg/kg)	n	$\bar{X}$	s	% 95 Güven Aralığı	Varyans Analizi	
					F	p
0.15	20	0.0285	0.00587	0.0258, 0.0313	1.005	0.373
0.20	20	0.0250	0.00761	0.0214, 0.0285		
İnfüzyon	18	0.0267	0.00970	0.0218, 0.0315		
Kruskal Wallis testi					$\chi^2=1.957$	0.376

* n :Hasta sayısı, $\bar{X}$:Örneklem ortalaması, s:örneklem standart sapması, F: F-istatistiği, p: p değeri, χ^2 : Ki-kare istatistiği

Grup A , Grup B, Grup C derlenme süreleri açısından değerlendirilmiştir. Her grup için ayrı ayrı maksimum supresyon, %25, %50, %75 derlenme süreleri ve %25-75 derlenme indeksi, % 70 TOF oranı incelenmiştir. Bu değerlerin gruplar arasındaki

farklılıklarının değerlendirilmesi için varyans analizi ve ikili karşılaştırmalar için t-testi kullanılmıştır. Her tabloda ayrıca betimsel istatistik değerleri ve güven aralığı sunulmaktadır. Bunların yanısıra, TOF %70 oranı değerlerinin de karşılaştırmalı analizi yapılmıştır.

Tablo 9,10,11,12 ve 13’de sunulan ortalama değerlerine bakıldığında, tüm gruplarda değerlerin derlenme süresi ile doğru orantıda arttığı gözlenmektedir. Aynı zamanda sürenin artışı ile infüzyon ortalama değerlerinin, diğer iki gruptan daha yüksek değer alma eğilimi görülmektedir. Grup A ile Grup B arasındaki karşılaştırmada bu sonucu desteklemektedir.

Tablo 9. T₁ Etki Başlangıç Süresi

Doz (mg/kg)	n	$\bar{X}$	s	% 95 Güven Aralığı	Varyans Analizi F	p
0.15	20	0.0390	0.00788	0.0353, 0.0427	1.016	0.369
0.20	20	0.0300	0.00827	0.0281, 0.0389		
İnfüzyon	18	0.0383	0.00120	0.0324, 0.0443		
0.15 ve İnfüzyon değerlerinin karşılaştırması					0.042	0.839

* n :Hasta sayısı, $\bar{X}$:Örnekleme ortalaması, s:örnekleme standart sapması, F: F-istatistiği, p: p değeri.

Derlenme süresi %25 olduğunda gruplar arası ve infüzyon grubu ile grup A’nın ortalama değerleri arasında, istatistiksel anlamda belirgin bir farklılık olduğu belirlenmiştir. Yani, derlenme süresi %25 iken grupların ortalama değerleri birbirinden farklılıklar göstermektedir. Bu değerler Tablo- 10’da sunulmaktadır.

Tablo 10. T₁ %25 derlenme süresi

Doz (mg/kg)	n	$\bar{X}$	s	% 95 Güven Aralığı	Varyans Analizi F	p
0.15	20	0.5740	0.2029	0.4790, 0.6690	6.701	0.002*
0.20	20	0.6675	0.2624	0.5447, 0.7903		
İnfüzyon	18	0.9217	0.4116	0.7170, 1.1264		
0.15 ve İnfüzyon değerlerinin karşılaştırması					11.254	0002*

* n :Hasta sayısı, $\bar{X}$:Örnekleme ortalaması, s:örnekleme standart sapması, F: F-istatistiği, p: p değeri.

Derlenme süreleri %25'ten %50 ve %75 değerlerine çıkartıldığında durumda değişiklik olmamakta, ikili gruplar ve tüm gruplar arasında yapılan analizler istatistiksel olarak anlamlı çıkmaktadır. p değerlerinin derlenme süreleri için aldığı değer sırasıyla Tablo-11 ve 12'de sunulmaktadır. Tablo-13'de %25-75 derlenme indeksi için yapılan analiz de anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Derlenme indeksi %25-75 arasında olduğu durumda gruplar arasındaki ortalama değerlerindeki farklılıklar ortadan kalkmaktadır.

Tablo 11. T₁ %50 derlenme indeksi

Doz (mg/kg)	n	$\bar{X}$	s	% 95 Güven Aralığı	Varyans Analizi	
					F	p
0.15	20	0.7580	0.2769	0.6284, 0.8876	6.440	0.003*
0.20	20	0.7800	0.2807	0.6486, 0.9114		
İnfüzyon	18	1.1256	0.4732	0.8902, 1.3609		
0.15 ve İnfüzyon değerlerinin karşılaştırması					8.754	0.005*

* n :Hasta sayısı, $\bar{X}$:Örneklem ortalaması, s:örneklem standart sapması, F: F-istatistiği, p: p değeri, χ^2 : Ki-kare istatistiği

Tablo 12.T₁ %75 derlenme süresi

Doz (mg/kg)	n	$\bar{X}$	s	% 95 Güven Aralığı	Varyans Analizi	
					F	p
0.15	20	0.8765	0.3154	0.7289, 1.0241	7.197	0.002*
0.20	20	0.9400	0.2863	0.8060, 1.0740		
İnfüzyon	18	1.2900	0.4614	1.0605, 1.5196		
0.15 ve İnfüzyon değerlerinin karşılaştırması					10.585	0.002*

* n :Hasta sayısı, $\bar{X}$:Örneklem ortalaması, s:örneklem standart sapması, F: F-istatistiği, p: p değeri, χ^2 : Ki-kare istatistiği

Tablo 13. T₁ %25-75 derlenme indeksi

Doz (mg/kg)	n	$\bar{X}$	s	% 95 Güven Aralığı	Varyans Analizi	
					F	p
0.15	20	12.7500	4.5175	10.6357, 14.8643	1.705	0.191
0.20	20	12.7500	4.7890	10.5087, 14.9913		
İnfüzyon	18	16.1111	9.1965	11.5378, 20.6844		
0.15 ve İnfüzyon değerlerinin karşılaştırması					2.111	0.155

* n :Hasta sayısı, $\bar{X}$:Örneklem ortalaması, s:örneklem standart sapması, F: F-istatistiği, p: p değeri, χ^2 : Ki-kare istatistiği

TOF %70 oranı sonuçları Tablo-14'de sunulmaktadır. Diğer analizlerde de gözlemlenen durum bu değişken içinde geçerlidir. İnfüzyon grubu (GrupC), en yüksek TOF %70 oranına değerine sahip olmuştur ve üç gruba ait ortalama değerlerinin istatistik analizi, her üç grubunda birbirlerinden farklı gözlemlere sahip olduğunu göstermektedir ($p=0.0$). Bu sonuç ikili karşılaştırmalarda da sunulmuştur ($p<0.01$).

Tablo 14. TOF %70 Oranı Süresi

Doz (mg/kg)	n	$\bar{X}$	s	% 95 Güven Aralığı	Varyans Analizi	
					F	p
0.15	20	1.0715	0.1305	1.0104, 1.1326	9.293	0.00*
0.20	20	1.0685	0.2539	0.9497, 1.1873		
İnfüzyon	18	1.3989	0.3777	1.2110, 1.2462		
0.15 ve İnfüzyon değerlerinin karşılaştırması					13.297	0.001*

* n :Hasta sayısı, $\bar{X}$:Örneklem ortalaması, s:örneklem standart sapması, F: F-istatistiği, p: p değeri

TARTIŞMA

Nöromüsküler monitorizasyon yapılmayan cerrahilerde, yeterli kas gevşekliği sağlamada tercih edilen yöntem, kas gevşeticilerin klinik gözlemlere dayanılarak bolus olarak tekrarlanmasıdır (1,30). Özellikle abdominal cerrahilerde stabil kas gevşekliği sağlanması gerekmektedir. Operasyon süresinin uzaması ile uygulanan kas gevşeticinin bolus yöntemi ile kullanılması maliyeti arttırmakta, derlenmenin uzamasına ve ilaca bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İnfüzyon yöntemi ile bu problemler ortadan kaldırılacağı gibi, ilaç konsantrasyonu açısından da stabilite sağlanmaktadır. Daha önceki çalışmalarda, kas gevşeticiyi bolus dozu izleyen infüzyon şeklinde kullanarak hızlı, stabil ve kaliteli kas gevşekliği sağlandığı gösterilmiştir (2).

Bu çalışmadaki amaçlardan birisi abdominal operasyon süresince CB'nin erişkin hastalarda uygulanma yöntemini ve yararlılığını değerlendirmektir. Literatürde yakın zamanda yapılan çalışmalarda CB'nin etki başlangıç süresi, entübasyon koşulları histamin salınımına etkileri farklı dozlarda araştırılmıştır (31).

Nöromüsküler blokür seçiminde bir anesteziistin kas gevşekliği sağlamak ve trakeal entübasyonu kolaylaştırmak için beklentisi hızlı ve yeterli kas gevşekliği sağlaması, hemodinamik stabilite ve derlenme süresinin tahmin edilebilir olmasıdır (3).

Bizim çalışmamızda CB'nin farklı dozlarda yukarıdaki özelliklerini araştırdık. Entübasyon koşullarını, daha önceden belirlenmiş olan entübasyon skorlamasına (3,32) göre değerlendirdik .

Daha önceki çalışmalarda, CB 'ın nöromüsküler blokaj için etki başlama süresinin, 3.1-5.2 dk ($2 \times ED_{95}$) olduğu gösterilmiştir (31,33). Yine CB'un yavaş etki başlangıç süresi nedeniyle yararlılığını ve kullanılabilirliğini kısıtlayıcı sonuçlara varılmıştır (34,35). Ancak Doenicke ve ark. 0.25 mg/kg CB için etki başlama süresini 68 sn saptamışlardır (31).

Bu çalışmada CB'nin 0.15 mg/kg ($3 \times ED_{95}$) ve 0.2 mg/kg ($4 \times ED_{95}$) dozları için entübasyon koşulları değerlendirilmiştir. Sonuçlar Grup A [0.15 mg/kg ($3 \times ED_{95}$)] için 3.9 dk, Grup B [0.2 mg/kg ($4 \times ED_{95}$)] için 3.0 dakika idi. Bu değerler Bluestein ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur (3).

Bizim verilerimizde vokal kordlar relaks ve tüm hastalar 0.15 ve 0.2 mg/kg CB sonrası 90 saniyede entübe edildiler. Mükemmel ve iyi entübasyon skorları arasındaki fark, hafif öksürük veya endotrakeal tüp pasajı geçerken oluşan ıkınmadır. Mükemmel veya iyi entübasyon skorları klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşullarının göstergesidir. Entübasyon koşulları entübe eden kişinin yeteneği ve anestezinin derinliğine bağlı olduğu kadar nöromüsküler bloğun derecesine de bağlıdır. Nöromüsküler ajanın kalitesini sadece entübasyon skorlamasına göre değerlendirmek zordur. Bu nedenle bu çalışmada nöromüsküler blok verileri TOF-GUARD ile ölçüldü.

CB'ın entübasyon koşullarını değerlendiren çalışmalarında Pavlin ve ark. CB'ın 0.15 mg/kg ($3 \times ED_{95}$) dozunda veya 0.2 mg/kg dozunda ($4 \times ED_{95}$) optimal trakeal entübasyonun 120 sn içinde olduğunu (36,37,38,39), ancak, 90 sn gibi daha hızlı bir sürede bunun gerçekleşebilmesi için midazolam (1-2mg) gibi ek bir anesteziğe ajana gereksinim duyulduğunu belirtmişlerdir (40,41,42,43).

Lepage ve ark ise 0.25 mg/kg dozda 2 dk, 0.1 mg/kg iken 5.2 dk ve 0.4 mg/kg dozda 1.9 dk etki başlangıç sürelerini saptamışlardır (34). Bu çalışmada TOF-GUARD ile ölçülen etki başlangıç süreleri, entübasyon sürelerinden uzun bulunmuştur. Diğer araştırmacıların belirttiği gibi (44,45,46), etki başlangıç süresinin daha uzun bulunmasının nedeni metodolojik farklılıklara bağlı olabilir. Sonuçlarımızda pek çok hastada entübasyon skorları ve nöromüsküler blok derecesi arasında zayıf bir korelasyon vardır. Bu nöromüsküler bloğa duyarlılıktaki farklılığa ve addüktör polllis ve vokal kordlar veya diyaframdaki kas kan akımına bağlı olabilir (47,48). Santral motor son plaktaki iletimi çabucak suprese etmek için doz yeterli artırılırsa, laringoskopi ve trakeal entübasyon periferel seğıirme yok olmadan önce başarılı bir şekilde yapılabilir (49).

Çalışmamızda anestezi indüksiyonundan sonra CB'ı vermede gecikme olmuştur, bu gecikme nöromüsküler fonksiyonu değerlendirmek amacıyla harcanan 3-5 dakikalık bazal kalibrasyon değerlendirilmesi için gerekli olan zamandan kaynaklandı. Bu da çalışmada zayıf entübasyon koşullarına neden olmuş olabilir.

Plazma klirens hızı, intrinsek reseptör afinitesi, nöromüsküler blokürün mekanizması (nondepolarizan-depolarizan), etki başlangıç süresini etkileyen parametrelerdir (50).

İndüksiyonda yüksek doz nöromüsküler blokür ile daha hızlı etki başlangıç süresi klinik olarak sağlanmasına rağmen düşük doz nöromüsküler blokür ile de daha kısa etki süresi ve daha hızlı derlenme oluşmaktadır (51). Etki başlangıç süresinin hızındaki değişiklikler ilacın dozuna bağlı olabilir veya indüksiyon ajanlarına, ölçme metoduna ve çalışılan kas grubuna bağlı olabilir. Etkinlik süresi, anestezi idame ajanlarına ve yöntemine, stimüle edilen kasın ısısına bağlı değişik ölçülebilir. Metodolojik farklılıklar da çalışmalardaki karşılaştırmaları zorlaştırmaktadır (52).

Santral ve periferik ısı normal ve stabil korunduğu sürece , uyarılmış mekanik TOF yanıtı uzamış sinir stimülasyonu boyunca stabildir. Periferik cilt ısı 32°C'ın altında ise mekanik seyirme yüksekliğinde ve TOF ratio'da azalmaya neden olur. Kor ısı normal olsa bile periferik cilt ısı 32°C'ın altında ise TOF sinir stimülasyonu kullanılarak yapılan nöromüsküler fonksiyon değerlendirmesi hatalı sonuç verebilir. Bu yüzden kor ve periferik cilt ısı beraber normal korunmalıdır (53). Bizim vakalarımızda da periferik deri ısı 32°C'ın altına düşmedi.

TOF'da sönme, nöromüsküler kavşaktaki presinaptik reseptörlerin bloğunun sonucu oluşur. Normalde bu reseptörlerin stimülasyonu asetilkolinin veziküllerden transferine neden olur (54). Presinaptik blok varlığında hızlıca tekrarlayan stimulus salınan asetilkolinin azalmasına neden olur. Yapılan çalışmalar, sönmenin nöromüsküler blokür ajanları arasında, farklı olduğunu göstermiştir (51). Nöromüsküler blokür bolus verildikten sonra kanda ilaç konsantrasyonu ve etki yerleri hızla değişmektedir. İlacın penetre olması için geçen süre ve farklı reseptörlere bağlanması, bloğun erken eşitlenme fazı boyunca farklı farmakodinamik etkilere neden olabilir. Bu yüzden nöromüsküler blokürün presinaptik reseptörlere daha fazla afinitesi olması veya presinaptik reseptör bölgesine ulaşma ve ayrılmadaki farklılıklar etki başlangıç süresi ile etkinin sonlanma süresindeki değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır (51). CB'ın ise spontan degradasyonu, presinaptik reseptör bölgesi dışında ilacın difüze olması durumunu bypass ederek etkinliğini belirler.

Bowman ve Webb nöromüsküler blokür ajanların presinaptik ve postsinaptik bölgelere farklı afiniteleri olduğunu belirtmişlerdir (55).

Stanec ve Bacer'da pik tetanik yüksekliğin depresyonunun ve tetanik sönmenin nöromüsküler blokaj için farklı derecelerde olduğunu göstermişlerdir (56).

Nöromüsküler blokürler arasındaki sönme farklılıklarını inceleyen araştırmalarda, derlenme sırasındaki küçük değişikliklerle, asıl farklılıkların etki başlangıç süresinde görüldüğü belirtilmiştir (57,58,59).

Pears ve arkadaşları atraküryumun düşük ve yüksek dozlarını karşılaştırmada, düşük dozlarda daha büyük sönme göstermişlerdir. Düşük dozda daha yavaş bloğun etki başlangıç süresi daha yavaş olacaktır. Presinaptik reseptörlere bağlanmada (sönme) daha uzun süre alacaktır (58).

CB'ın etki başlangıç süresi eşit dozlardaki mivaküryum, atraküryum, roküronyuma göre daha yavaştır (60,61,62). Yavaş etkinlik süresi belki yüksek potensine bağlı olabilir. Bu nöromüsküler blokürlerin, etki başlangıç sürelerindeki farklılıkları açıklamadaki teorilerle uyumludur (63,64). TOF sönmesi CB'ı izleyen doz bağımlı ve düşük dozlarda yüksek sönme oluşturmakta bu da etki başlangıç süresinin uzun olmasını açıklamaktadır.

Wulf ve ark. (65) desfluran, sevofluran, isofluran ve propofol ile TİVA uygulanan hastalarda CB'ın klinik etki ve derlenmesini araştırmışlar TİVA'ya göre sevofluran ve desfluran grubundaki derlenme indeksi ile TOF ratio % 70 oranının belirgin uzadığı, isofluranla farklılık görülmediğini göstermişlerdir. Uygulanan balans anestezide diğer çalışmalardan farklı sonuçlara ulaşılmasına neden olabilir. Bu çalışmada TİVA, desfluran, isofluran, sevofluran için sırasıyla derlenme indeksi ve TOF oranı % 70 ; 12, 18, 14, 19 dakika ile 35, 43, 41, 44 dakika bulunmuştur . Bizim çalışmamızda balans anestezisi propofol, TİVA ile sağlanmış ve Grup A, Grup B ve Grup C'de sırası ile derlenme indeksi ile TOF oranı %70 ; 12.75 ± 4.52 , 12.75 ± 4.79 , 16.11 ± 9.20 dakika ve 1.07 ± 0.10 , 1.06 ± 0.25 , 1.39 ± 0.37 saat bulunmuştur.

Bizim sonuçlarımızda ise Grup A, Grup B, Grup C arasında, TOF-GUARD ile belirlenen etki başlangıç süresi açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Klinik etki süresi açısından (%25 T₁'e dek olan derlenme süresi) Grup A'da 57 ± 4.5 dakika iken Grup B 'de 66 ± 4.8 dakika, Grup C de ise 92 ± 9.2 dakika bulunmuştur. T₁ %25 derlenme açısından gruplar arası belirgin farklılık varken, derlenme indeksleri karşılaştırıldığında, gruplar arası belirgin farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Daha önce yapılan çalışmalarda, artan dozlarda tüm

nondepolarizan kas gevşeticiler için etki başlangıç süresi azalmış ve spontan derlenme süresi artmıştır (66,67,68).

Atraküryum başlangıç etki süresini hızlandırmak için verilen yüksek doza bağlı, histamin salınımı ile oluşan hipotansiyona neden olur. Lenon ve ark. H_1 ve H_2 reseptörlerini birlikte bloke ederek bu kardiyovasküler etkileri önlediklerini belirtmişlerdir. Veküronyum ($8-10 \times ED_{95}$) dozda hemodinamik stabiliteyi koruyarak hızlı etki başlama süresi sağlayabilir. Ancak istenmeyen aşırı uzamış nöromusküler bloğa neden olur (215 dakikaya kadar uzayabilir). Bloğun döndürülmesinde de sorun çıkabilir (39,69).

Yine aynı araştırmacılar nöromusküler derlenme profilini CB ve atraküryum besilat için benzer bulmuşlar. CB'nin dozdan bağımsız derlenmesinin veküronyum ve roküronyuma göre avantaj olabileceğini göstermişlerdir. CB'un atraküryuma göre ise histamin salınımına neden olmaması, avantaj olarak kabul edilmiştir (70,71). Bizim çalışmamızda da CB sonrası belirgin hemodinamik farklılık görülmemiştir.

Bluestein ve Lawrence çalışmalarında sırasıyla 0.1 mg/kg , 0.2mg/kg, 0.15 mg/kg CB dozları için etki başlangıç süresi, 4.6, 2.8, 3.4 ; T_1 % 25 derlenmeye kadar olan süre (klinik etkinlik) 45.2, 61.4, 54.4 dakika ve derlenme indeksini ve 13.4, 13.3, 13.0 dakika ortalama değerinde bulmuşlardır. CB'ın $3 \times ED_{95}$ ve $4 \times ED_{95}$ dozları için entübasyon koşullarını çoğu hastada mükemmel veya iyi ve entübasyon süresini 1.5 dakika bulmuşlardır (3,72). Bizim çalışmamızda da mükemmel ve iyi entübasyon süresi 1.5 dakika olarak saptanmıştır ve 0.15 mg/kg, 0.2mg/kg, cisatratküryum dozları ve infüzyon grubu için etki başlangıç süresi 3.9 ve 3.0, 3.8 dakika; klinik etkinlik süresi, 57 ± 4.5 , 66 ± 4.8 , 92 ± 9.2 dakika ve derlenme indeksini ise, 12.75 ± 4.52 , 12.75 ± 4.79 , 16.11 ± 9.20 dakika olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamız da CB'ın derlenmesinin dozdan bağımsız olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Pek çok anestetik ilaç ve adjuvan histamin salınımına kimyasal (anafilaktoid) veya immünolojik (anafilaktik) mekanizma ile neden olur. Her iki tip reaksiyon klinik olarak ayırt edilemez. Mekanizmaları farklıdır. Anafilaktoid reaksiyonda klinik olarak önemli olan histamin gibi mediyatörler direkt veya kompleman aktivasyonu ile salınır. Anafilaktik reaksiyonda ise mast hücre degranülasyonu oluşur ve Ig E rol oynar. Histamin dahil vazoaktif maddeler salınır. Her iki reaksiyonda da klinik bulgu hipotansiyon (en sık), taşikardi, bronkospazm ve deri

döküntüleridir. Anafilaktoid reaksiyon pek çok ilaca bağlı olarak anestezi altında sık görülür. İndüksiyon ajanları, bazı opioidler, plazma genişleticileri ve kürarize edici ajanlar ile oluşabilir. Anafilaktik reaksiyonlar, anafilaktoidlerden daha az sıklıkla görülür. Süksinilkolin en sık anestezi sırasında anafilaktik reaksiyona neden olan ajandır. Veküronyum gibi belirgin kimyasal histamin salınımına neden olmayan ilaçlarla da anafilaktik reaksiyonlar görülmüştür (73).

Nöromüsküler blokaja bağlı anafilaktik reaksiyonlarda daha önceden ajanla karşılaşmak her zaman gerekli değildir. % 30 nöromüsküler blokür ile oluşan anafilaktik reaksiyonda hastalar daha önce ilaçla karşılaşmamışlardır. Daha önceki ajanla karşılaşma kuaterner amonyum iyonlarının bulunduğu ürünler (ilaçlar, yiyecekler ve kozmetikler, gibi) ile çapraz reaksiyon sonucu, oluşabilir. Nöromüsküler blokürlere karşı oluşan anafilaktik reaksiyonların yüksek insidansla kadınlarda görülmesi, kadınların kozmetikler ve temizleme ürünleri ile daha sık karşılaşmasına bağlanılabilir (74).

Yakın çalışmalardaki tüm histamin salınımı saptanan hastaların genç kadın hastalar olduğu görülmüştür. Bu cinsiyet dağılımının farklı olmadığı gruplar için de aynı saptanmıştır (75). Anafilaktoid reaksiyonların kadın hastalarda daha sık görüldüğü daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (100). Bizim hastalarımızda jinekolojik operasyon geçiren kadınlar olduğu için, CB'a bağlı histamin salınma olasılığının daha yüksek olacağını tahmin ediyorduk, ancak 20 hastadan sadece 3 ünde histamin düzeyinde artma oluşmuştur.

Stellato ve dePaulis insan mast hücre ve bazofillerinin kas gevşeticilere yanıtındaki heterojeniteyi incelemişler, veküronyumun konsantrasyon bağımlı, deri ve akciğer mast hücrelerinden histamin salınımına neden olduğu ve atraküryumun konsantrasyon bağımlı olarak deri, akciğer ve kalp mast hücrelerinden belirgin histamin salınımına neden olduğunu göstermişlerdir. Akciğer ve deri mast hücrelerinden atraküryum ve veküronyuma bağlı histamin salınımı oldukça hızlı oluşmaktadır ($t_{1/2}=1$ dakikadan kısa) (76).

CB, ticari atraküryum preparatlarının % 15'ini içerir. Atraküryumdan farklı olarak yüksek dozlarda bile CB hayvan deneyleri ve klinik bulgularda histamin salınımı olmaması ve belirgin kardiyovasküler yan etkiler göstermemesi nedeniyle tercih edilmektedir (77). Ancak Hunzelman ve arkadaşları, 5 hastada anestezi

sırasında anafilaktik reaksiyon ve CB'a karşı bu hastalarda pozitif deri test bulguları ile atraküryuma karşı çapraz sensitizasyon bildirmişlerdir. Vakalarda hipotansiyon, generalize ürtiker, bronkospazm ve şok gelişmiştir (4,77).

Diğer bir bildiride bir hastada CB verilmesinden sonra ciddi bradikardi, trunkal kızarıklık rapor edilmiştir (78). Daha önceki çalışmalarda CB verildikten sonra plazma histamin düzeyleri >1 ng/ml olarak belirtilmiştir (34,79,80). Yine immün anafilaksi rapor edilmiştir (81, 82,83). Toh ve Deacock CB'a bağlı ciddi anafilaktik reaksiyon bildirmişlerdir (84).

Khay ve arkadaşları tanısal laparaskopi yapılan CB kullanılan bir hastada ciddi anafilaktik reaksiyon tanımlamışlardır ve hastaya kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) uygulanmıştır (74).

Doenike ve Moss, CB'ın sistemik veya kutanöz histamin salınımına neden olmadığını ve triptaz düzeylerinin mast hücre degranülasyonuna ait bulgu göstermediğini savunmaktadırlar (79). Triptaz mast hücrelerinden histaminle birlikte salınan bir proteazdır. Normalde yükselmesi beklenmez, immünolojik reaksiyonlarda yükselir (85,86). Aynı çalışmada triptaz düzeyleri normal bulunmuştur.

75 hastaya CB ve atraküryum ile intradermal test uygulanmış, bir hasta dışında sonuçlar aynı bulunmuş. Allerjinin stereoizomere bağlı olduğu ve nöromusküler ilaç allerjisini araştırmak için yapılacak deri testinde, atraküryum ve CB kullanılması ve tercih edilen ajanın CB olması gerektiği Fisher, tarafından belirtilmiştir (87).

Bu çalışmada 20 hastadan 3'ünde plazma histamin düzeyleri kas gevşetici verildikten sonra >1 ng/ml olarak bulunmuştur. Hastalara CB verildikten sonra histamin düzeylerinde yükselme olan üç hastada klinik semptomlara rastlanmamış, belirgin hemodinamik değişiklikler gözlenmemiştir. Hastalarda deri bulgularına rastlanmamıştır.

7. hastada histamin düzeyi CB öncesi 0.13 ng/ml iken 3. ve 5. dakikalarda ise 1.86 ile 1.00 değerlerine yükselmiştir.

12. hastada 0.50 iken bazal değer 1.64 ve 2.21 değerlerine yükselmiştir.

14. hastada 0.29 baz değer ise 2.17 ile 0.68 bulunmuştur. Hastaların hiçbirinde belirgin hemodinamik değişim gözlenmemiştir.

Histamin düzeylerinde bu artma ve azalma, belirgin deri ve hemodinamik değişikliklerin görülmemesine rağmen, düşük düzeyde histamin salınımıyla uyumludur. Yalnız bu entübasyon koşulları altında, entübasyon yanıtı, histamin salınımına bağlı oluşacak geçici hipotansiyonu maskeleyebilir. Bununla beraber verilerimizde istatistiksel olarak CB verilmesinden sonra belirgin histamin salınımı saptanmamıştır. Hastalarımızdan hiçbirinde cilt bulgusuna rastlanmamıştır. CB'ya bağlı olarak düşük düzeyde histamin salınımı oluşabilir ancak bunun, bizim çalışma hastalarımızda klinik değeri bulunamamıştır. Sonuçlarımızı Doenicke ve Moss 'un çalışmaları da destekler niteliktedir (31).

Bizim sonuçlarımıza rağmen histamin düzeyinin daha büyük gruplarda bakılması gerektiğini düşünüyoruz. CB belirgin kardiyovasküler stabilitesi, renal ve hepatik yetmezliği olanlarda iyi bir tercih olabilir. Ancak idiosenkratik veya allerjik reaksiyonlar kimyasal histamin salınımına neden olduğu için görülebilir. CB'ın spesifik olmayan histamin salınımı aktivitesi çok az bile olsa, indüksiyonda anafilaktik reaksiyon için önemli potansiyel olabileceği unutulmamalıdır.

Programlanabilen infüzyon pompalarının yaygınlaşması ile orta etkili nöromüsküler blokörlerin intraoperatif kullanımda devamlı infüzyon yöntemi tercih edilir duruma gelmiştir. Bir veya iki saatten uzun sürecek cerrahi operasyonlar için, aralıklı bolus enjeksiyonlara göre nöromüsküler blokörlerin infüzyonu ilaç konsantrasyonu açısından daha iyi stabilize sağlamaktadır. Infüzyon yöntemi, ayrıca maliyetin azalmasını ve derlenme hızının daha hızlı ve güvenli olmasını sağlamaktadır. Daha önceki çalışmalarda veküronyumun, T_1 cevabının % 90-95 deprese olduğu stabil blok düzeyini korumada, ikinci saat infüzyonundan sonra birikmeye başladığı gözlenmiştir (88). Tersine atraküryumun infüzyonunda, aynı sabit blok düzeyini sağlamada, kümülasyon görülmemiş ve bu yarılanma ömrünün kısa oluşuna bağlanmıştır. ($t_{1/2}$ atraküryum için 20-25 dk. ve veküronyum için 60-70 dk'dır). Uzun süre verildiğinde ilacın etkisinin spontan sonlanmasında en önemli faktörlerden biri eliminasyon yarılanma ömrünün süresidir. Roküronyum $t_{1/2}$ 60-70 dakika iken, CB için bu süre 22-26 dakikadır (89,90). CB'ın farklı farmakokinetik karakteri ilaç birikici etki durumunu göstermede yol gösterici olabilir. İstenen klinik etki düzeyini sağlamada, ilaç titre edildiğinde, hastalar arası farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler klinik uygulamadaki farklılıklara neden olabilir. İlaç distrübisyon

volümü, veriliş hızı, eliminasyon yarı ömrü, fizyolojik yöntemdeki değişiklikler ve ilaç etkilişimleri, ilaç gereksinimindeki daha sonraki değişiklikleri etkilemektedir. CB Hofman eliminasyonu ile elimine olmaktadır. CB'nin dispozisyonunu açıklamadaki farmakokinetik modelde, plazma ve non-organ yollarının her ikisi içinde hız sabiti tanımlanmalıdır (91).

Kisor ve ark. CB'nin %23'ünün eliminasyonunun organ bağımlı olduğunu göstermişlerdir (92). Roküronyumun eliminasyonunun % 90-95'i organ bağımlıdır. Bu yüzden uzun süreli infüzyonunda sinir kas kavşağında birikme eğiliminde olabilir. Veküronyum ve roküronyumun plazma klirens hızı yaşlılarda belirgin azalırken CB'nin farmakokinetik profili ilerleyen yaştan bağımsızdır (93,94,88).

İnfüzyon yönteminde standart uygulama, yükleme dozu verildikten sonra devamlı infüzyona geçilmesidir. Genelde bolus verildikten sonra infüzyona başlanması ile gittikçe artan bir plazma konsantrasyonu sağlanmaktadır. Oysaki sadece bolus uygulandığında plazma konsantrasyonu üstel olarak azalmaktadır. Yükleme ile infüzyonun arasındaki interval arttıkça eklenen kas gevşeticinin dozu artmaktadır (94).

Kas gevşetici ilaçlar, pek çok hastanenin anestezi ilaç harcamasında önemli yer tutmaktadırlar (95). Miller ve ark. çalışmalarında 2-3 saat ve üstündeki operasyonlarda CB infüzyonunun maliyetinin, roküronyum infüzyonuna göre % 40 daha hesaplı olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada CB ve roküronyum için üç saate dek infüzyonda kümülasyon saptamamışlardır (94).

Buzello ve Noeldge (1982) veküronyum infüzyon ve aralıklı bolus dozlarında vererek yaptıkları çalışmalarında, belirli düzeyde nöromusküler blokaj sağlamada infüzyon metodunu önermektedirler (96).

Aynı araştırmacıların yaptıkları başka bir çalışmada, veküronyum devamlı infüzyonu ile kümülasyon bulgusu olmadan peroperatif sürenin her periyodunda yeterli cerrahi relaksasyonun sağlandığı ve en tatmin edici sonuçların bu yöntemle sağlandığını göstermişlerdir. Bununla beraber veküronyum infüzyonundan sonra derlenme, aynı ilacın tekrarlayan dozlar şeklinde kullanılmasına göre daha uzun sürede bulunmuştur (97).

D'Hollander ve arkadaşlarının, atraküryum bolus ve infüzyon metodlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında Buzello ve arkadaşlarının veküronyum çalışmasına

benzer sonuçlar bulmuşlardır. Yalnız atraküryumun derlenme süreci veküronyum infüzyonunun derlenmesinden 7 dk. daha kısa bulunmuştur. Bunun nedeni atraküryumun farklı metabolik dispozisyonuna bağlıdır. Atraküryum için Hofmann eliminasyonu majör metabolik yoldur (2,98).

Devamlı infüzyonla uygulandığında atraküryumun metabolik yolu nöromüsküler iletimin derlenmesinde daha hızlı ve efektiftir. CB içinde aynı durum geçerlidir.

Atraküryumun bolus verilmesiyle sık görülen histamin salınımı ve buna bağlı gelişen hipotansiyon, bronkospazm olası problemlerdir (88). CB kardiyovasküler etkilerinin olmaması, organ bağımlı olmayan eliminasyonu, minimal histamin salınım eğilimi ile yoğun bakım hastaları için çok uygun bir ajandır. Bizim hastalarımızda da hemodinamik değişim oluşmamıştır.

Joseph, hipotermiye CB infüzyon gereksinimini hastalarında azalttığını göstermiştir. Nedeni Hofmann eliminasyonunun hızının hipotermi sırasında azalması olarak belirtilmiştir (99).

Mellinghoff ve arkadaşları (35) CB ve atraküryumu bolus ve infüzyon metodlarıyla karşılaştırmışlardır. Infüzyon süresince CB, atraküryumdan 3.3 kez daha potent olduğunu, atraküryuma göre 1 dakika daha kısa etki başlangıç süresi olduğunu göstermişler ve bunu da atraküryumun rölatif olarak daha fazla dozda veriliyor olmasına bağlamışlardır. Klinik koşullarda ve eşit dozlarda CB'ın atraküryumla farmakodinamiklerinin aynı olduğunu belirtmişlerdir. Etki başlangıç süresini 3.1 ± 1.0 dk CB ve 2.3 ± 1.1 dk atraküryum için bulmuşlar. Bizim çalışmamızda ise etki başlangıç süresi, Grup A, Grup B ve Grup C için sırası ile 3.9, 3.0, 3.8 dakika bulunmuştur. %25-%75 spontan derlenme indeksi, 18 ± 11 dk ve 18 ± 8 dk CB ve atraküryum için bulmuşlar. Bu sonuçlar bizim gruplarımız için 12.75 ± 4.52 , 12.75 ± 4.79 , 16.11 ± 9.20 dakika bulunmuştur. CB'ın, diğer kas gevşetici ajanlara göre sağladığı cerrahi memnuniyet, stabil kas gevşekliği, daha düşük maliyet, derlenmenin daha hızlı ve güvenli olması, infüzyon yöntemi ile kullanımını, tercih edilir konuma sokmaktadır. Yine CB, organ bağımsız eliminasyonu ve farmakokinetiğinin yaşla ilgili olmaması, yaş sınırlaması getirmeden kullanımını olanaklı kılmaktadır. Bizim çalışmamızda CB için cerrahi memnuniyet, stabil kas gevşekliği, hızlı derlenme özelliklerini destekler niteliktedir.

Prielipp ve Coursin yoğun bakım hastalarında CB ve veküronyum infüzyonları sonucu nöromüsküler fonksiyon derlenmesi bakımından veküronyum gurubunun belirgin uzun olduğunu göstermişlerdir (100).

Mellinghoff ve arkadaşları CB için 20 cerrahi hastada spontan derlenme zamanını 40 ± 1 dk. (TOF ratio > %70) belirtmişlerdir (101).

Yoğun bakım hastalarında ise CB ın spontan derlenme süreci Prielipp ve ark. tarafından 68 ± 13 dk. olarak belirtilmiştir. Bu süre cerrahi hastalardan belirgin uzun bulunmuştur. Bunun nedeni olarakta çalışmalarında TOF sayımına CB infüzyonunun sonlandırılmasından sonra başlanması ve derlenme başladıktan sonra monitörize edilmesi gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada yoğun bakım hastalarında veküronyuma oranla CB ın daha hızlı derlenme sağladığı gösterilmiştir (100).

Boyd ve arkadaşları CB infüzyonu sonrası TOF ratio için >%70 ortalama derlenme süresini 60 dk bulmuşlardır. Aynı çalışmada CB ın etkisine tolerans gelişmemiştir (17).

Bizim çalışmamızda ise TOF ratio % 70 için sırasıyla gruplarımızda, 1.07 ± 0.10 , 1.06 ± 0.25 , 1.39 ± 0.37 saat bulunmuştur .

Bu çalışmada belirttiğimiz entübasyon koşulları, tahmin edilebilir nöromüsküler derlenme süreci ve hemodinamik stabilitesi, CB'ı klinik kullanımda tercih edilen kas gevşeticilerden biri yapmaktadır. Rutinde kullanılan klinik doz olan 0.15 mg/kg dozunda CB'nin histamin deşarjı yapmadığı sonucuna varılmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

CB etki başlangıcı yavaş olan nondepolarizan bir kas gevşeticidir. Prospektif, randomize, 58 klinik hastada (ASA I-II), çift kör bir çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada Cisatracirium Besilat (CB)'ın 0.15 mg/kg ve 0.2 mg/kg dozlarında entübasyon kriterleri değerlendirilmiş, 0.15 mg/kg dozunda CB'ın 20 hasta serumundaki histamin düzeyleri ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. İnfüzyon ve bolus yöntemi kullanıldığındaki derlenme süreçleri gözden geçirilmiştir.

Trakeal entubasyon 0.15- 0.2 mg / kg doz sonrası 1.5 dakika sürede yeterli kas gevşekliği ile yapılabilir. TOF-GUARD ile belirlenen etki başlangıç süreleri Grup A, Grup B ve Grup C için sırası ile 3.9, 3.0, 3.8 dakika bulunmuştur. %25-%75 spontan derlenme indeksi 12.75 ± 4.52 , 12.75 ± 4.79 , 16.11 ± 9.20 dakika bulunmuştur.

TOF ratio %70 için sırasıyla gruplarımızda, 1.07 ± 0.10 , 1.06 ± 0.25 , 1.39 ± 0.37 saat bulunmuştur.

CB belirgin kardiyovasküler stabilitesi nedeniyle kardiyak problemlili; eliminasyon yolu nedeniyle de renal ve hepatik yetmezlikli hastalarda iyi bir tercih olabilir. Rutinde kullanılan klinik doz olan 0.15 mg/kg dozunda CB'nin histamin deşarjı yapmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak CB'ın klinik kullanım dozunda, rapor edilen anafilaktik reaksiyon vakaları bildirilmiştir. Bu idiosenkratik veya allerjik reaksiyonlara bağlı olarak, kimyasal histamin salınımı nedeniyle görülebilir. CB'ın spesifik olmayan histamin salınımı aktivitesi çok az bile olsa, indüksiyonda anafilaktik reaksiyon için önemli potansiyel olabileceği unutulmamalıdır.

Belirtilen entübasyon sonuçları, nöromüsküler blokdan tahmin edilebilir derlenme ve değişmeyen hemodinamik stabilite nedeniyle cisatraküryum klinik kullanım için uygun bir ajandır. 1-3 saatlik, prosedürlerde kas gevşeticinin tekrarlayan dozlarda verilmesine göre, infüzyon yöntemi stabil düzeyde cerrahi relaksasyon sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Miller RD, Antagonism of neuromuscular blokage, *Anesthesiology*, (1976); 44: 318-20.
2. D'Hollander AA, Czerucki R, Deville A ve Cuvelier F, Stable muscle relaxation during abdominal surgery using combined intravenous bolus and demand infusion: Clinical appraisal with ORG NC45, *Can. Anaesth.*, (1982), 29, 2, 136-141.
3. Bluestein L, Lawrence W, Robert L ve ark. Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation *Can. J. Anaesth.* (1996); 43:8 925-31 .
4. Wastila WB, Maehr RB ve ark. Comparative pharmacology of cisatracurium, atracurium and five isomers in in cats. *Anesthesiology* , (1996); 85:169-177
5. Miller RD, *Anesthesia pharmacology of muscle relaxants and their antagonists* Savarese JJ, Miller RD, Lien CA, Caldwell E, (1994);14:417-475.
6. Esener KZ, *Klinik anestezi* ,(1997), V:135-50.
7. Neill EAM, Chapple DJ, Thompson CW, Metabolism and kinetics of atracurium: An overview, *Br. J. Anaesth.*,(1983);55,23S
8. Bryson HM, Faulds D,Cisatracurium besilat, *Drugs* (1997); 53: (5) 846-866.
9. Kisor DF, Schmith DV, Clinical Pharmacokinetics of Cisatracurium Besilat, *Clin. Pharmacokinet* (1999); 36:(1) 27-40.

10. Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, Lien CA, Importance of the Organ Independent Elimination of Cisatracurium, *Anesthesia Analg* (1996);83:1065-71 .
11. Wolf DE, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA, Kisor DF, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end stage liver disease undergoing liver transplantation, *Br. J. Anaesth.* (1996); 76:5, 624-628.
12. Savarese J, Deriaz JH, Mellinghoff H, Pavlin GE, The Pharmacodynamics of cisatracurium in healthy adults, *Anesthesiology*, (1996); 9: S16-S22.
13. Schramm WM, Jesenko R., Bartunek A, Effects of cisatracurium on cerebral and cardiovascular hemodynamics in patients with severe brain injury, *Acta Anaesth Scand*, (1997), (1997);41:1319-1323.
14. Schmith VD, Phillips L, Kisor D, Pharmacokinetics, pharmacodynamics of cisatracurium in healthy adult patients, *Anesthesiology*. (1996); 9: S9-S15.
15. Hunter M, Wolf A, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics of cisatracurium in patients with renal or hepatic failure. *Anesthesiology* (1996) ;9: S9-S15.
16. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR Pharmacodynamics of the 1R cis-1'R cis isomer of atracurium (51W89) in health and chronic renal failure, *Br. J. Anesth.* (1995);74:4, 400-404.
17. Boyd A H, Eastwood BN, Parker CJR, Hunter JM, Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of and infusion of cisatracurium of atracurium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation in an intensive therapy unit, *B. J. Anaesth.*, (1996);76: 382-8.

18. Ingram MD, Sclabassi RJ, Stiller RL, Cook DR, Bennet MH, Cardiovascular and electroencephalographic effects of laudanosine in nephrectomized cats. *Anesthesia and Analgesia*; 64:232 .
19. Chaple DJ, Miller AA, Ward JB, Wheatley PL, Cardiovascular and neurological effects of laudanosine. *British Journal of Anaesthesia* , (1987);59: 218-225 .
20. Parker CJR, Jones JE, Hunter JM., Disposition of infusions of atracurium and its metabolite, laudanosine, in patients in renal and respiratory failure in an ITU. *British Journal of Anaesthesia*, (1988);61:531-540.
21. Crul JF ve ark., Nöromusküler monitorizasyon (1996); 7-65.
22. Diefenbach C, Anestezi ve cerrahi sırasında nöromusküler monitorizasyon, (1999);3:23-33.
23. Jorgen, Viby, Mogensen, Neuromuscular monitoring , *Anesthesia*:36,1209-1225.
24. Morgan E,Maged SM, Muscle Relaxants, *Clinical Anesthesia*, (1996); 9:149-164.
25. Hakkı Bilgehan, Genel mikrobiyoloji ve bağışıklık bilmi, *ELISA*, 1981; 403-4.
26. Goldberg ME, Larijani GE, et al. Comparison of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride or succinylcholine in surgical outpatients. *Anesth. Analg.* (1989); 69: 93-9.
27. Daniel WW, *Applied Nonparametric Statistics*, (1978), Houghton Mifflin Company, USA.
28. Daniel WW, *Biostatistics-A foundation for analysis in the health sciences*, sixth edition, John Wiley and Sons, (1995) .

29. Montgomery DC, Design and Analysis of Experiments, (1997), Library of Congress Cataloging-in Publication Data, USA.
30. De Jong RH., Controlled relaxation. I. Quantification of electromyogram with abdominal relaxation. J.A.M.A. (1966); 197:113 –7.
31. Doenicke AW, Czeslick E, Moss J, ve Hoernecke R, Onset time, endotracheal intubating conditions and plasma histamine after cisatracurium and vecuronium administration, Anesth. Analg., (1998); 87, 434-438.
32. Tsui D, Graham GG, Torda TA, The pharmacokinetics of atracurium isomers invitro and humans. Anesthesiology (1987);67:722-8.
33. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia, Anesthesiology, (1995);82, 1139-45.
34. Lepage JY, Malinovsky JM, Malinge M, Pharmacodynamic dose-response and safety study of cisatracurium in adult surgical patients during N₂O-O₂-opioid anesthesia, Anesth. Analg., (1996);83, 823-9.
35. Mellinghoff H, Radbruch L, Dieffenbach C, Buzello W,. A comparison of cisatracurium and atracurium: Onset of neuro muscular block after bolus injection and recovery after subsequent infusion, Anesth. Analg., (1999) 83, 1072-5.
36. Pavlin EG, Duvaldestin P, Belmont MR, and Flynn PJ, The use of cisatracurium for tracheal intubation Curr. Opin. Anaesth , (1996);9:23-26.

37. Stout RG, Belmont MR, Pavlin ve ark. Evaluation of intubation at 90 and 120 seconds following 51W89 administrations. *Anesthesiology* .(1994) ; 81-A1078
38. Lien CA, Pavlin EG, Belmont MR, Visco E, McClung, A two center study to evaluate cisatracurium for tracheal intubation in patients receiving propofol or thiopental anesthesia, *Anesthesiology*(1995); 50:428-32.
39. Littlejohn IH, Abhay K, Sayed A, Broomhead CJ, Duvaldestin P, Flynn PJ, Intubating conditions following 51W89 Anesthesia (1995);50:499-502.
40. Lien CA, Belmont MR, Abalos M ve ark. The cardiovascular effects and histamine releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide,opioid, barbiturate, anesthesia. *Anesthesiology*.(1995); 82:1131-1138 .
41. Deriaz H, Schmautz E, Vrillon M, Lienhart A, Pharmacodynamics of repeated doses of 51W89 during surgery , *Anesthesiology* (1994);81:A1092.
42. Schmautz E, Deriaz H, Vrillon M, Lienhart A, Evaluation of 51W89 for endotracheal intubation in surgical patients during N₂O/O₂/propofol anaesthesia *Anesthesiology*,(1994);81:3A-A1081-85.
43. Bluestein LS, Stinson LW, Wilson RM, Lennon RL, Quessy SN, Evaluation of 51W89 for endotracheal intubation in patients anesthetized with propofol and nitrous oxide *Anesthesiology* (1993);79:A920-24.
44. Schamautz E, Deriaz H, Vrillon M, Lienhart A, Evaluation of 51 W89 for endotracheal inthubation in surgical patients during N₂O/O₂/Propofol anesthesia, *Anesthesiology*, (1994);81, A, 1081.

45. Littlejon IH, Abhay K, El Sayed A ve ark. Intubating conditions following IR CIS, I'R CIS atracurium: A comparison with atracurium, *Anesthesia*, (1995);50, 499-502.
46. Pavlin EG, Duvaldestin P, Belmont MR, Flynn RJ, The use of cisatracurium for tracheal intubation, *Curr. Opin. Anaesthesiol*, (1996); 9: 23-6.
47. Donati F, Meistelman C, Plaud B, Vecuroniumneuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. *Anesthesiology*, (1991);74:833-7
48. Pansard JL, Chauvin M, Lebrault C, Gauneau P, Duvaldestin P, Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaohragm and the adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology*, (1987) ;67 :326-30.
49. Scott RPF, Savarese JJ, Basta SJ ve ark. ,Clinical pharmacology of atracurium given in high dose. *Br. J. Anaesth.*, (1986); 58:834-8.
50. Aaron F Kopman, Monica M Klewicka, David J Kopman ve ark, Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate , short, and ultrashort duration. *Anesthesiology* .(1999);90:425-31 .
51. JE Fletcher, PS Sebel, SA Mick, J Van Duys , K Ryan ,Comparison of the train of four fade profiles produced by vecuronium and atracurium *Br. J. Anaesth*, (1992); 68: 207-208.
52. Power SJ, Pearce AC, Jones RM, Fade profiles during spontaneous offset of neuromuscular blockade: vecuronium and gallamine compared. *British Journal of Anaesthesia*, (1988); 60;486-490 .
53. Eriksson LI, Lennmarken C, Jensen E , Viby-Mogensen J, Twitch tension and train-of-four ratio during prolonged neuromuscular monitoring at

different peripheral temperatures. *Acta. Anaesth. Scand.*, (1991);35:247-252.

54. Cashman JN, Jones RM, Vella LM, Fade characteristics and onset times following administration of pancuronium, tubocurarine, and a mixture of both agents. *British Journal of Anaesth.*, (1985); 57:488-492 .
55. Bowman WC, Webb SN, Tetanic fade during partial transmission failure produced by non-depolarising NMBing drugs in cats *Clinical and experimental pharmacology and physiology* (1976); 3:545-55 .
56. Stanec A, Bacer T, Prejunctional and postjunctional effects of tubacurarine and pancuronium in man *BR.J.Anaesth.*(1984);56 :607-11 .
57. Caroll MT, Mirakhur RK, Lowry DW ve ark. Neuromuscular blocking effects and train of four fade with cisatracurium:comparison with other nondepolarising relaxants, *Anaesthesia* .(1998) ;53 :1169-1173 .
58. Pears AC, Casson WR, Jones RM, Factors affecting train of four fade *Br. J. Anaesth.* (1985); 57:602-6 .
59. Gibson FM, Mirachur RK, Train of four fade during onset of neuromuscular block with nondepolarising NMBing agents.*Acta Anaesth Scan.* (1989);33:204-6 .
60. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR, Hunter JM, Pharmacodynamics of the 1R cis-1R'cis isomer of atracurium in health and chronic renal failure, *Br.J.Anaesth.* (1995);74:400-4 .
61. Mellinghoff H, Radbruch L, Diefenbach C, Buzello WA, comparison of cisatracurium and atracurium ,onset of NMB after bolus injection and recovery after subsequent infusion, *Anesth. Analgesia* (1996) ;83:1972-5 .

62. Lepage JY, Malinovsky M ve ark. Pharmacodynamics dosen response and safety of cisatracurium in adult surgical patients during N₂O-O₂-Opioid anesthesia, *Anesthesia Analgesia* (1996);83:823-9 .
63. Bowman WC Rodger, Marshal RJ, Mcindewar I, Structure –action relationships among some desacetoxy analogues of pancuronium and vecuronium in anesthetized cat., *Anesthesiology* (1988);69:57-62 .
64. Kopman AF, Pancuronium, gallamine and d-tubocurarine compared :is speed of onset inversly related to drug potency? *Anesthesiology* (1989);70:915-20 .
65. Wulf H, Kahl M, Ledowski T, Augmentation of the neuromuscular blocking effects of cisatracuium during desflurane, sevoflurane, isoflurane, or total i.v. anaesthesia, *Br.J. Anaesth.* (1998); 80:308-312.
66. Lennon RL ve ark. Atracurium or vecuronium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesthesiology* .(1986) ;510-3.
67. Miller RD, Rupp SM, Fisher DM ve ark. Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. *Anesthesiology*, (1984) ;61:444-53.
68. Tullock WC, Diana P, Cook DR ve ark. Neuromuscular and cardiovascular effects of high dose vecuronium. *Anesth. Analg.* .(1990) ;70:86-90.
69. Hosking MP, Lennon RL, Gronert GA, Combined and receptor blockade attenuates the cardiovascular effects of high-dose atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesthesia Analgesia*(1988) ;67:1089-92.

70. Ginsberg B, Glass PS, Quill T, Shafron D, Ossey KD, Onset and duration of neuromuscular blockade following high-dose vecuronium administration. *Anesthesiology* (1989) ;71:201-5.
71. Casson WR, Jones RM, Vecuronium induced neuromuscular blockade. The effect of increasing dose on speed of onset. *Anesthesia*. (1986), 41:354-7.
72. Wastila WB, Maehr RB, The pharmacological profile of 51W89, the R,Cis-R', Cis isomer of atracurium in cats. *Anesthesiology* (1993);79:A 946 –50.
73. Moss J, Muscle relaxants and histamine release, *Acta Anaesth Scan* (1995);106:7-12.
74. Khay W Toh, Sarah J Deacock, Severe anaphylactic reaction to cisatracurium. *Anesth. Analg.*, (1999); 88, 462-4 .
75. Flacke WJ, Flacke WE, Bloor BC ve ark. Histamine release by four narcotics. *Anesth. Analg.*, (1987);66:723-30 .
76. Stellato C , dePaulis A, Cirillo R, Mastronardi P, Heterogeneity of human mast cells and basophils in response to muscle relaxants, *Anesthesiology*. (1991); 74(6): 1078-86.
77. Hunzelman N, Kopner R, Hani N ve ark. Immeddiate- type reactions to cisatracurium *Allergy*, (1999);54; 1224-1232 .
78. Clendanan SR, Harper JV, Wharen RE, Anaphylactic reaction after cisatracurium *Anesthesiology*, (1997) ; 87: 690-692.
79. Doenicke A, Soukup J, Hernecke R ve Moss J The lack of histamine release with cisatracurium:A double blind comparison with vecuronium, *Anesth. Analg.*, (1997); 84,623-8.

80. Lien CA, Belmont BR ve ark. The cardiovascular effects and histamine releasing properties of 51 W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia, *Anesthesiology*, (1995);82, 1131-8.
81. Clendenen SR, Harper JV ve ark. Anaphylactic reaction after cisatracurium, *Anesthesiology*, (1997);87, 690-2.
82. Savarese JJ, Viby-Mogensen J, Reich D, Van Aken H, The haemodynamic profile of cisatracurium. *Curr Opin Anesthesiol* ,(1996) ; 9:36-41.
83. Doenicke A, Moss J, Lorenz W ve ark. Are hypotension and rash after atracurium caused by histamine release? *Anesth Analg* , (1994) ;78:967-72.
84. Toh KW, Deacock SJ, Fawcett WT, Severe anaphylactic reactions to cisatracurium *Anesth Analg* ,(1999) ; 88 (2):462-4.
85. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. *Anesthesiology* (1991);75:945-9.
86. Laroche D, Lefrancois C, Gerard JL , Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs .*Br. J. Anaesth.* ,(1992); 69:611-4.
87. Fisher MM, Cisatracurium and atracurium as antigens , *Anaesth. Intensive Care* (1999) ;27(4):369-70.
88. Martineau RJ, St.-Jean B, Kitts JB ve ark.Cumulation and reversal with prolonged infusion of atracurium and vecuronium. *Can. J. Anaesth*, (1992);76:29-33.

89. Lien CA, Schmith VD, Belmont MR, Abalos A, Kisor DF, Savarese JJ, Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/ opioid/ barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* , (1996);84:300-8.
90. Van den Broek L, Wierda JMKH ve ark. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of ORG 9487, a new short- acting steroidal neuromuscular blocking agent.*Br. J. Anaesth.* .(1994) ;73:331-5 .
91. Fisher DM, Everything you learned about pharmacokinetics was (somewhat) wrong, *Anaesth. Analg.* ,83: 901-3.
92. Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, Lien CA Importance of the organ independent elimination of cisatracurium *Anesth Analg.* , (1996) ;83:1065-71 .
93. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE ve ark. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in elderly surgical patients. .(1993);77: 1193-7 .
94. Miller DR, Wherrett C, Hull K ve ark. , Cumulation characteristics of cisatracurium and rocuronium during continuous infusion.*Can. J. Anesth* , .(2000) 47:10, 943-9 .
95. Miller DR, Intravenous infusion anaesthesia and delivery devices. *Can. J. Anaesth*; (1994); 41: 639-52.
96. Buzello, W. ve Noeldge, G. Repetitive administration of pancuronium and vecuronium in patients undergoing long lasting operations, *Br. J. Anaesth.*, (1982); 54, 1151.

97. Noeldge G, Hinsken H ve Buzello W, Comparison between the continuous infusion of vecuronium and the intermittent administration of pancuronium and vecuronium, *Br. J. Anaesth.*, (1984);56, 473-7.
98. Hughes R ve Chapple D The pharmacology of atracurium, a new competitive neuro muscular blocking agent, *Br. J. Anaesth.*, (1981); 63:31.
99. Joseph DT, Changes in cisatracurium infusion requirements during induced hypothermia to treat increased intracranial pressure in a child, *J. Intensive care Med.*, (1997);12: 261-3.
100. Prielipp R, Coursin D, ve ark. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51 W89 in ICU patients, *Anesth. Analg.*, (1995); 81, 3-12.
- 101 Mellinghoff H, Pipiri P ve ark., Comparison of 51 W89 and atracurium administered by continuous infusion, *Anaesth. Analg.*, (1994); 78, S 283.