



T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

**BATIN CERRAHİSİ GEÇİREN HASTALARDA
VÜCUT SICAKLIĞI İLE NEOSTİGMİN VE
SUGAMMADEKS KULLANIMININ
EKSTÜBASYON SÜRELERİ AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Hasret Pişmişoğlu

İSTANBUL- 2015



T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

**BATIN CERRAHİSİ GEÇİREN HASTALARDA
VÜCUT SICAKLIĞI İLE NEOSTİGMİN VE
SUGAMMADEKS KULLANIMININ
EKSTÜBASYON SÜRELERİ AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Hasret Pişmişoğlu

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Güniz M. Köksal

İSTANBUL- 2015



Bu tez Prof. Dr. Güniz M. Köksal' ın denetiminde hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı' ndaki asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı *Prof. Dr. FatıŐ ALTINDAŐ*' a,

Asistanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında bilgi, düşünce ve tecrübelerinden yararlandığım *Prof. Dr. Güniz M. KÖKSAL*' a,

Bilgi ve becerileri geliŐtirmemde emeklerini esirgemeyen tez danışman yardımcılarım *Uzm. Dr. Birsal EKİCİ* ve *Uzm. Dr. Șafak Emre ERBABACAN*' a,

Asistanlığım boyunca eğitimime katkısı bulunan tüm değerli *hocalarıma*, *uzmanlarıma* ve *asistan arkadaşlarıma*,

Eğitimimin her aşamasında benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen ve hep yanımda olan *Annem*, *Babam* ve *kardeşlerime*,

Sevgisi ve desteğıyle hep yanımda olan eşim *Kemal Pişmişoğlu*' na teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasret PİŞMİŞOğLU

İSTANBUL- 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.SİNİR KAS KAVŞAĞI VE AKSİYON POTANSİYELİ İLETİMİ.....	3
2.2. NÖROMÜSKÜLER BLOK TIPLERİ VE NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER .	4
2.3.NONDEPOLARİZAN NÖROMÜSKÜLER BLOK.....	5
2.4.NONDEPOLARİZAN NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER.....	5
2.5. ROKÜRONYUM BROMÜR.....	6
2.6. NÖROMÜSKÜLER MONİTORİZASYON	7
2.6.1. Nöromüsküler Fonksiyonu Değerlendirmede Kullanılan Klinik Testler.....	9
2.7. UYARILMIŞ KAS YANITININ ÖLÇÜLMESİ.....	10
2.7.1. Tekli Uyarı (single twitch-ST).....	11
2.7.2. Dörtlü Uyarı (“train of four”) (TOF)	11
2.7.3. Tetanik Uyarı	13
2.7.4. Post Tetanik Sayım (“Post-Tetanic Count”-PTC).....	13
2.8. NÖROMÜSKÜLER BLOKAJDAN DERLENME	13
2.9. NÖROMÜSKÜLER BLOĞUN ANTAGONİZE EDİLMESİ	14
2.9.1. ASETİLKOLİNESTERAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ (NEOSTİGMİN)	14
2.9.2. SUGAMMADEKS (ORG25969) (Sugar-gamma-cyclodextrine).....	16
2.10. PERİOPERATİF İSTENMEYEN HİPOTERMİ VE HİPOTERMİNİN NÖROMÜSKÜLER BLOKAJDAN DERLENMEYE ETKİSİ	17
2.10.1. Perioperatif Hipoterminin Evreleri	17
2.10.2. İstenmeyen Perioperatif Hipoterminin Önlenmesinde Kullanılacak Teknikler	18
2.11. HİPOTERMİDEKİ HASTADA NEOSTİGMİN VE SUGAMMADEKS	20
3. MATERYAL VE METOD	21
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
5. BULGULAR.....	25
6. TARTIŞMA.....	37
7.SONUÇ.....	43

8. ÖZET	44
9. ABSTRACT.....	45
10. KAYNAKLAR	46



1. GİRİŞ

Nöromüsküler blokerler, anestezi uygulamasında atravmatik endotrakeal entübasyonun yanında cerrahi girişimin daha güvenli, rahat ve kısa sürede yapılmasını sağlarlar. Ameliyatın sonunda bu ilaçların etkilerinin tersine çevrilmesi postoperatif solunumsal komplikasyonlara bağlı ölümleri önlemek açısından son derece önemlidir.

Postoperatif rezidüel nöromüsküler bloker etkisi tanım olarak; postoperatif hastada halen bloke kalmış “nikotik reseptörlerin” varlığıdır. Bu durumun herhangi bir semptomu yol açmadığı durumlarda dahi reseptörlere %60-70 oranında nöromüskler bloker ilaçların bağlı olabileceği bilinmektedir. “Train of Four” (TOF) >0,7 olduğunda solunum kasları fonksiyonlarını tam kazanmış olsalar da üst havayolu açıklığı tam sağlanamayabilir ve buna bağlı komplikasyonlar görülebilir.

Nondepolarizan nöromüsküler blokerlerin etkisinin tersine dönmesi redüstribyona, kademeli metabolizmaya, vücuttan blokerin atılmasına ya da asetilkolinesteraz enziminin aktivitesini inhibe eden antikolinesteraz ajanların uygulanmasına bağlıdır. Ameliyatın sonunda nöromüsküler blokerlerin etkisini geri çeviren ajanların kullanımı, postoperatif rezidüel nöromüsküler etkinin oluşmasına engel olarak postoperatif morbiditeyi önemli ölçüde azaltır.

Perioperatif istenmeyen hipotermi de nöromüsküler blokerlerin etki süresini değiştiren önemli faktörlerden biridir. Hipotermi, gerek metabolizmanın yavaşlaması, gerekse nöromüsküler kavşakta asetilkolin salınımının azalması sonucu nondepolarizan kas gevşeticilerin reseptörden ayrılmalarını yavaşlatır, etki sürelerinde uzamaya neden olur.

Perioperatif istenmeyen hipotermi, uzun süreli cerrahi işlemlerden sonra sık rastlanan bir durumdur. Anestezik ilaçların vasodilatör etkisi, kullanılan antiseptik solüsyonlar, düşük ortam sıcaklığı, hastanın üzerindeki örtülerin ıslak olması, soğuk intravenöz sıvıların infüzyonu, doku ve iç organların düşük ortam ısısına maruz kalması gibi faktörlere bağlı olarak termoregülasyonun bozulması sonucu gelişmektedir.

Biz, bu çalışmamızı kolorektal cerrahi geçiren 30-70 yaş arası ASA I-III kategorisinde yer alan 160 hasta üzerinde gerçekleştirdik. Nöromüsküler blok oluşturmak amacıyla roküronyum bromür; deküarizasyon amacıyla ise neostigmin ve

sugammadeks kullandık. Bu iki ajanın vücut sıcaklığı ile ilişkisini göz önünde bulundurarak ekstübasyon süresine etkisini, sinir kas kavşağı monitorizasyon yöntemlerini kullanarak karşılaştırmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.SİNİR KAS KAVŞAĞI VE AKSİYON POTANSİYELİ İLETİMİ

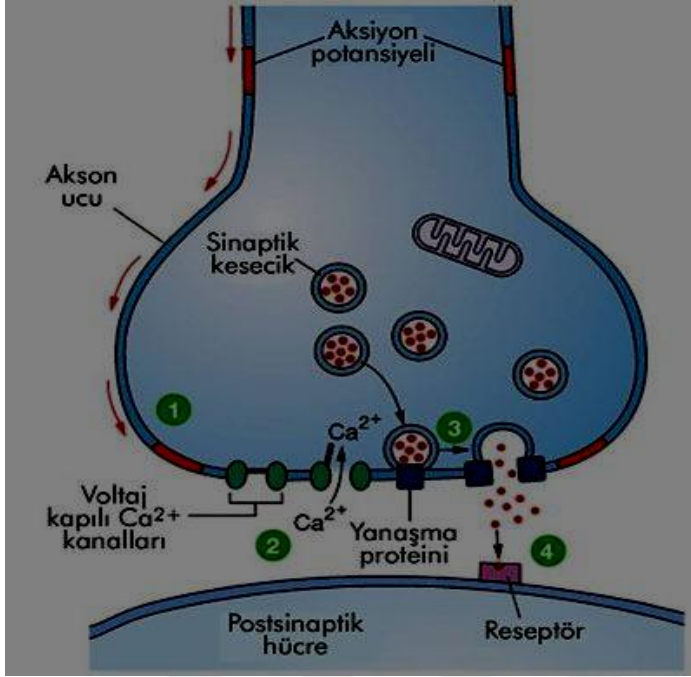
İskelet kası lifleri, omuriliğin ön boynuzunun motor nöronlarından başlayan miyelinli sinir lifleri ile inerve edilir. Her sinir lifi birçok kez dallanır ve birden fazla iskelet kas lifini uyarır. Sinir ucu, kas lifiyle lifin ortasına yakın bir yerde, '*sinir kas kavşağı*' olarak adlandırılan bir bağlantı yapar (Şekil 1). Kas lifine iletilen aksiyon potansiyeli buradan kas lifinin her iki ucuna doğru yayılır. Her sinir lifi uç kısmında terminal dallara ayrılır ve kas lifinin içine doğru girer. Bu yapının tamamına ise '*motor son plak*' denir. Bu yapı, kendisini etraftaki sıvılardan ayıran bir veya daha fazla *schwann hücresi* ile çevrilmiştir. Sinir kas kavşağı, presinaptik ve postsinaptik olarak iki membrandan ve aralarındaki sinaptik aralıktan oluşur.

Sinir hücresi stoplazmasında sentezlenip veziküllerde depolanmış halde bulunan asetilkolin, sinir uyarısına yanıt olarak sinaptik aralığa boşalır. Veziküllerden asetilkolin salınımına neden olan uyarının kalsiyum iyonlarının girişi olduğu bilinmektedir. "Ach" molekülleri motor son plak (postsinaptik membran) üzerinde bulunan nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanmak üzere sinaptik yarıktan difüze olurlar.

Fosfat içeren polipeptid yapıdaki "Ach" reseptörü, iki alfa, beta, delta ve epsilon tipinde beş protomerden oluşur. "Ach" alfa alt birimlerine bağlanır ve reseptör iyon kanalları açılır. Sodyum ve kalsiyum hücre içine girerken potasyum hücre dışına çıkar. Yeteri kadar reseptör "Ach" ile birleştiğinde son plak potansiyeli kavşak çevresindeki membranı depolarize edebilecek kadar güçlü olur. Depolarizasyon ile voltaj farkı oluştuğunda kas membranındaki sodyum kanalları ve sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum kanalları açılır. Stoplazmaya salınan kalsiyum aktin ve myozin etkileşimini sağlar böylece kas kasılması gerçekleşir.

Aksiyon potansiyeli üretimi kesildiğinde, kas membranındaki sodyum kanalları kapanır, sarkoplazmik retikulumda yeniden kalsiyum birikir ve kas gevşemesi gerçekleşmiş olur.

“Ach” daha sonra, motor son plak membranı içinde reseptörün hemen yanında gömülü halde bulunan substrata özgül bir enzim olan “asetilkolin esteraaz” ile asetat ve koline hidroliz edilir.



ŞEKİL 1. Sinir kas kavşağı

2.2. NÖROMÜSKÜLER BLOK TIPLERİ VE NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER

Anestezide nöromüsküler bloker ilaçların kullanılması, Güney Amerika yerlilerinin ok zehirlerinden yani “kürardan” köken alır. Bu ajanların klinik uygulamaya girmesi ise ilk kez 1942 de Harold Griffith in anestezi sırasında rafine edilmiş kürar kullandığı araştırmasının sonuçlarını yayınlamasıyla gerçekleşmiştir.

Nöromüsküler bloke edici ilaçlar nöromüsküler bileşkede sinir uyarılarının iletilmesini engelleyerek iskelet kasında paralizi veya pareziye yol açarlar (1).

Nöromüsküler blokerler, trakeal entübasyonu kolaylaştırmak ve cerrahi relaksasyon sağlamak amacıyla kullanılırlar. İstenen nöromüsküler blokaj yoğunluğu cerrahi işleme göre değişir (1).

Nöromüsküler blok; motor son plakta depolarizasyon oluşturan ajanlarla oluşan *depolarizan blok* ve kompetitif antagonizma benzeri etki ile “Ach” reseptörleri ile etkileşerek oluşan *non-depolarizan blok* olarak ikiye ayrılır.

İdeal bir nöromüsküler bloker ajan; yüksek etkinlikte, hızlı ve kısa etkili, birikici olmayan, histamin serbestleştirmeyen, antikolinesterazlarca antagonize edilebilen, farmakolojik olarak inaktif metabolitlere yıkılan, kardiyovasküler yan etkileri olmayan, nondepolarizan etki mekanizmasına sahip özelliklerde olmalıdır.

Pratikte nöromüsküler blokerler için en önemli güvenlik konuları; kardiyovasküler ve respiratuar yan etkiler ile normal nöromüsküler fonksiyonun yeterli derlenmesidir.

2.3.NONDEPOLARİZAN NÖROMÜSKÜLER BLOK

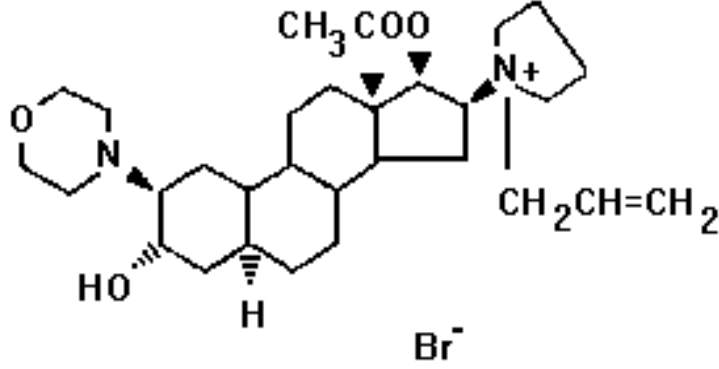
“Ach” reseptörünün iyon kanalı istirahat durumunda fonksiyonel olarak kapalıdır. Alfa alt ünitesine iki “Ach” molekülünün eş zamanlı bağlanması, kanalı açan değişiklikleri başlatır (2,3). Nondepolarizan nöromüsküler blokerlerin (kompetitif antagonist) bir molekülünün bir alt üniteye bağlanması blok için yeterli olmaktadır (4).

Nondepolarizan ajanlar alfa alt birimine bağlanmak için “Ach” ile yarışır ve asetilkolin reseptörüne bağlanarak iyon kanalının açılmasını ve depolarizasyonu önlerler. Böylelikle kas kasılmasını bloke ederler. Nondepolarizan nöromüsküler bloker ajan ile “Ach” arasındaki yarışma her ikisinin konsantrasyonlarına ve reseptör afinitelerine bağlıdır. Blokajın ortadan kalkması ise kavşaktaki ilacın miktarının azalarak “Ach” miktarının artmasıyla olur. Bu nedenle bloğun ortadan kaldırılmasında, asetilkolini hızla parçalayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaçlar kullanılarak kavşaktaki asetilkolin miktarı artırılır (2, 3).

2.4.NONDEPOLARİZAN NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER

Nondepolarizan nöromüsküler blokerler, kimyasal yapılarına göre (steroid, benzilzokinolinyum veya diğer bileşikler) ve etki başlangıcı veya etki sürelerine göre (uzun, orta ve kısa etkili) sınıflandırılırlar. Roküronyum bromür; steroid yapıda, hızlı etki başlangıcı ve orta etki süresine sahip bir nondepolarizan nöromüsküler blokerdir (1).

2.5. ROKÜRONYUM BROMÜR



ŞEKİL 2. Roküronyum bromürün kimyasal yapısı

Klinik anestezide 1990 yılında kullanılmaya başlamıştır. Orta etki süresine sahip bir nondepolarizan nöromüsküler bloker ajandır. Vekuronyumun monokuarterner analogudur. Roküronyum, pankuronyum ve vekuronyuma benzer kimyasal yapıya sahiptir. Pankuronyum ve veküronyumun steroid nükleusunun “A” halkasındaki asetil ester roküronyumda bulunmaz. 2 ve 16 pozisyonlarında piperidinin yerine geçen diğer siklik yapılar ise hızlı başlangıçlı bir bileşiğin oluşmasına neden olur. Vekuronyum ve pankuronyumda bulunan kuaterner nitrojene ilişik metil grubu yerine roküronyumda “alil grubu” bulunur. Bunun sonucunda roküronyum, vekuronyumun altıda biri kadar potentdir (5). İlaç potensi genellikle doz-yanıt ilişkisi ile gösterilir. Bir nöromüsküler bloker ilacın etki yaratabilecek dozu ile twitch yüksekliğinde meydana getirdiği %50, %90 veya %95 depresyon, sırasıyla ED50, ED90 veya ED95 şeklinde gösterilir (6). Roküronyumun potensi diğer steroid yapıdaki nöromüsküler blokerlere göre daha azdır. ED95 değeri 0.3 mg/kg dır. Bu durum hızlı etki başlangıcı ile ilişkili bulunmuştur.

Roküronyumun çocuklarda 0.6 mg/kg IV, erişkinlerde 0.6-1 mg/kg IV uygulanması 60-90 saniye içinde klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları sağlar (7).

Roküronyum %30 oranında plazma proteinlerine bağlanır. İntravenöz uygulanmasından sonra yarılanma ömrü yaklaşık 97 (±49) dakikadır. Plazma klirensi

3.9 mg/kg/dk dır (8). Roküronyumun eliminasyonunda ilk güzergah karaciğere alınma ve safraya salgılanma şeklindedir. Roküronyumun %26 kadarı (48 saatte) idrar ile, % 7 si (48 saatte) safra ile ve %31 i (7 günde) dışkı ile vücuttan atılır. Roküronyumun iki metaboliti bulunmuştur. 17-desasetilroküronyum plazmada, idrarda, safrada ve dışkıda çok az miktarda (%10 dan az) bulunur. Diğer metabolit N-desallylroküronyum dur ve yalnızca safrada çok az miktarda bulunmuştur. Bununla birlikte bu metabolitin yokluğunu gösteren çalışmalar da vardır (9). Hepatik yetersizliği olanlarda roküronyumun dağılım hacmi artmış ve klirensi azalmış olabilir. Etki süresi ve etki başlangıcında uzama görülebilir (10).

Nöromüsküler bloker ajanların farmakodinamiklerinin tersine farmakokinetiklerinde yaşa bağlı değişiklikler meydana gelir. Roküronyum için 40 yaş altı ile 60 yaş üzeri hastalarda bloğun klinik etki süresi ve ortadan kalkma süresi uzamıştır. Aynı şekilde infant ve çocuklarda da uzundur. İnhalasyon anesteziikleri roküronyumun etkisini potansiyalize eder (11).

Hipotermi, roküronyumun plazma klirensini azaltır ve etki süresini uzatır (12).

2.6. NÖROMÜSKÜLER MONİTORİZASYON

Uyanık hastalarda kas gücü, istemli kas hareketleri test edilerek değerlendirilebilir. Anestezi sırasında ve derlenme döneminde bu mümkün değildir. Bunun yerine anesteziist nöromüsküler fonksiyon hakkında dolaylı olarak fikir edinmek için kas tonusu, pulmoner kompliyansın indirekt bir ölçümü olan solunumun anestezi kesesine yansması, tidal volüm ve inspiratuar güç gibi klinik testleri kullanır. Bu testlerin hepsi nöromüsküler blokajın derecesinden etkilendiği gibi anestezinin derinliği gibi başka faktörlerden de etkilenebilir. Vücuttaki tüm kasların NMB ajanlara hassasiyeti aynı değildir (13). Nöromüsküler blok etki başlama süresi, kasın maksimum blok ve etki sürelerindeki farklılık, kas kan akımı ve/veya kasların ilaçlara farklı hassasiyetlerine bağlıdır (14).

Klinik açıdan faydalanmak için kasları fizyolojilerine göre üç gruba ayırabiliriz (Tablo1).

TABLO 1. Fizyolojilerine Göre Kaslar

KASLAR	ETKİ BAŞLAMA ZAMANI	MAKSİMUM BLOK	İYİLEŞME
<i>Diyafram</i>	HIZLI	YÜZEYSEL	ERKEN
<i>Laringeal Adductorler</i>			
<i>Corrugator Supercilii</i>			
<i>Üst Solunum Yolları</i>	HIZLI	DERİN	GEÇ
<i>Orbicularis Oculi</i>			
<i>Adductor Pollicis</i>	YAVAŞ	DERİN	GEÇ
<i>Diğer El Kasları</i>			

2.6.1. Nöromusküler Fonksiyonu Değerlendirmede Kullanılan Klinik Testler

A) Subjektif Testler

- 5 saniye süreyle başı yukarıda tutabilmek
- Elle kavramayı devam ettirebilmek
- Gözleri açık tutabilmek
- Dili ağız dışına çıkarabilmek
- Etkili şekilde öksürebilmek
- Konuşabilmek

B) Objektif Testler

- Yeterli tidal volüm
- Yeterli vital kapasite (en az 15-20 mL/kg)
- İspirasyon gücü (20-25 cm/H₂O değerinde negatif basınç sağlayan)

C) Uyarılmış Kas Yanıtının Ölçülmesi

- Tekli uyarının değerlendirilmesi
- “Train of Four” yanıtının değerlendirilmesi (TOF)
- Tetanik sönmenin değerlendirilmesi

2.7. UYARILMIŞ KAS YANITININ ÖLÇÜLMESİ

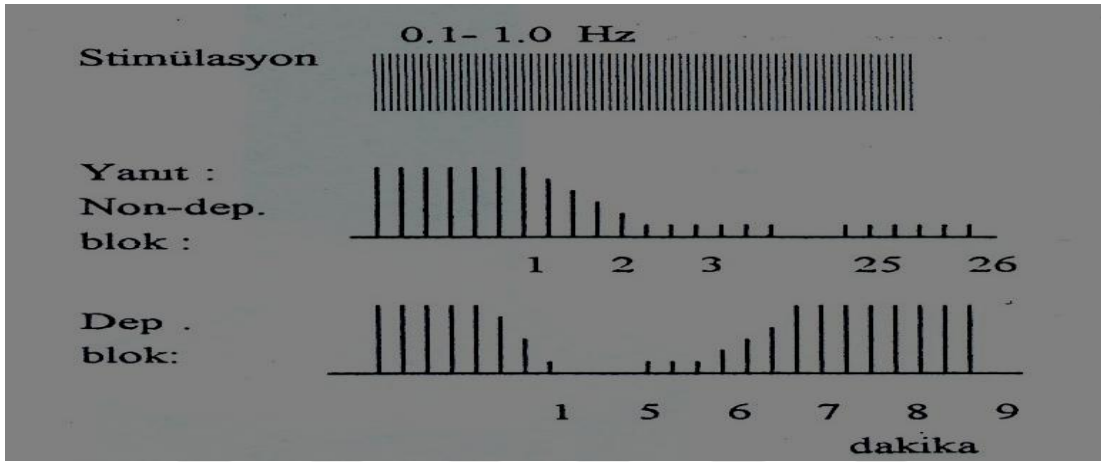
Nöromusküler fonksiyon, bir periferik motor sinirin supramaksimal elektriksel uyarıya karşı oluşan kas yanıtının değerlendirilmesi ile monitorize edilir. Bir elektriksel uyarıya tek bir kas fibrili “hep ya da hiç” biçiminde yanıt verir. Buna karşılık, uyarılan bir kasın yanıtı aktive edilen kas fibrillerinin sayısına bağlıdır. Eğer bir sinir yeterli yoğunlukta stimüle edilirse, bu sinirin innerve ettiği tüm kas fibrilleri reaksiyon gösterir ve maksimum yanıt tetiklenir. Bir nöromusküler bloker ajan uygulandıktan sonra kasın stimülasyona yanıtı, deprese olan fibril sayısı ile paralel olarak azalır. Sabit stimülasyon koşullarında yanıtta azalma nöromusküler blokajın derecesini gösterir. Değerlendirmenin doğru olması için stimulusun supramaksimal olması gerekmektedir. Supramaksimal uyarı, maksimal bir yanıt için gereken uyarının en az %20-25 üzerinde olan uyarıdır (15).

Elektriksel impulsun süresi ve dalga boyunun karakteri de önemlidir. Impuls, monofazik ve rektangüler (dikdörtgen dalga) olmalıdır. Bifazik bir uyarı sinirde aksiyon potansiyeli patlamasına neden olacağından stimülasyona yanıtı artıracaktır. Optimal uyarı süresi 0.2-0.3 msn dir. 0.5msn’yi aşan bir impuls kası doğrudan stimüle edebilir ya da yineleyen tetiklemeye neden olabilir. Sinir stimülasyonunun belirleyicisi akım olduğu için, sabit akımlı stimülasyon ve sabit voltajlı stimülasyon tercih edilir. Elektriksel uyarılar, stimülatörden sinire yüzey ya da iğne tipi elektrodlar ile iletilir. Pratikte, ulnar, fasial, posterior tibial ve peroneal sinirler kullanılmaktadır (15).

Sinir stimülasyonu aracılığı ile en sık kullanılan paternler, “single twitch” stimülasyon, “train of four” (TOF), tetanik stimülasyon, “post tetanic count” (PTC) ve “double burst” stimülasyon (DBS) dur (15).

2.7.1. Tekli Uyarı (single twitch-ST)

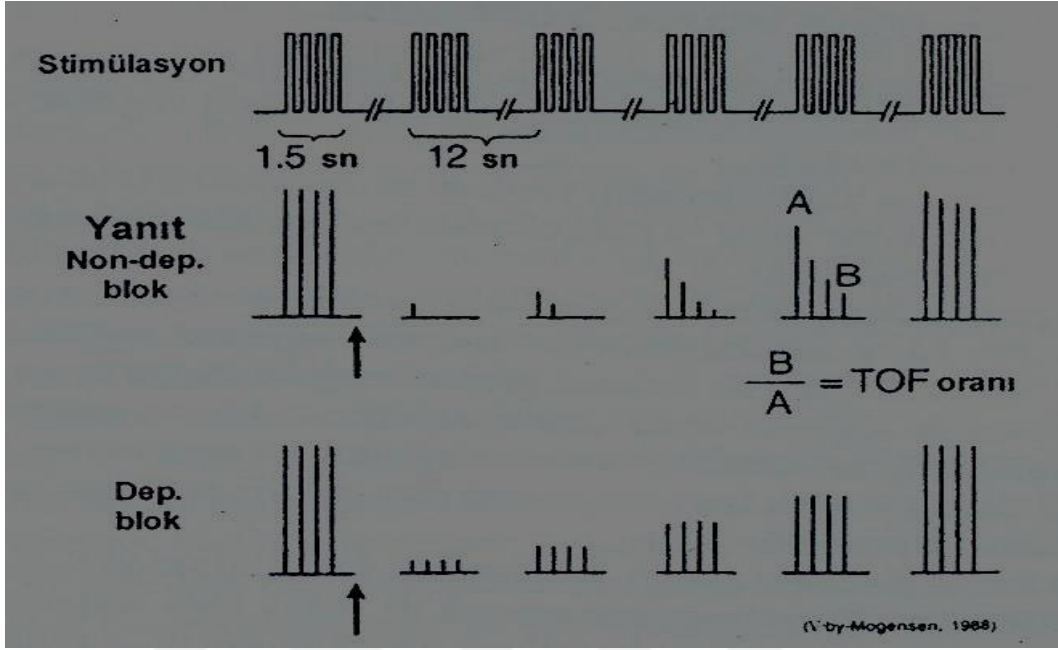
Tekli seyirme uyarı tipinde, periferik motor sinire 1 Hz (saniyede 1) ile 0.1 Hz (10 saniyede 1) arasında değişen frekansta tek bir supramaksimal elektrik uyarısı verilir. 1 Hz lik uyarı supramaksimal uyarı eşiğini saptama süresini kısalttığından anestezi indüksiyonu sırasında, sinir kas bloğunun düzeyinin saptanmasında ve sinirin doğru yerinin belirlenmesinde kullanılır (15).



ŞEKİL 3: Tekli seğirmeler

2.7.2. Dörtlü Uyarı ("train of four") (TOF)

1970 lerin başında ilk defa Ali ve ark.'nın (16) ortaya koyduğu bu uyarı, şeklinde dört supramaksimal uyarı 0.5 sn aralıklarla verilmektedir. İki Hz lik bu dörtlü uyarı her 10-12 saniyede bir tekrarlanmaktadır. Uyarı 10 saniyeden daha kısa bir sürede tekrarlanacak olursa sinir kas kavşağında daha düzelme oluşmadan ikinci uyarı verilmiş olur. Uyarılara alınan dördüncü yanıtın yüksekliğinin birinci yanıtın yüksekliğine oranı (T_4/T_1 , TOF oranı) yüzde olarak belirtilir. Değerlendirmede yanıtların birbirine oranı kullanıldığı için, kontrol değere gereksinim duyulmaz. Normal iletimde ya da kontrol yanıtlarda ise dört yanıt eşit yüksekliktedir ve TOF oranı 1 dir. Parsiyel bir non-depolarizan blok sırasında ise oran azalır (sönme). Bu azalma, blok derecesi ile ters orantılıdır. Sırasıyla 4., 3., 2. ve son olarak 1. uyarılar eşiğ üstü potansiyel oluşturamazlar ve yanıtlar bu sırayla kaybolur. Blok düzelirken, önce 1. sonra 2., 3., ve 4. yanıtlar alınmaya başlanır. T_4/T_1 oranı reseptörler %70-75 oranında bloke edildiğinde düşmeye başlar (15).



Şekil 4: Dörtlü uyarılar



Resim 1: Ulnar sinir stimülasyonu

2.7.3. Tetanik Uyarı

Tetanik uyarı, sinirin 5 sn süreyle 50 ya da 100 Hz frekansla uyarılmasıdır. Pratikte genellikle 50 Hz lik frekans kullanılır. Non-depolarizan blok sırasında 50 Hz lik bir tetanik uyarıya kas yanıtında depolarizan blokta olduğunun aksine sönme olur (15).

2.7.4. Post Tetanik Sayım (“Post-Tetanic Count”-PTC)

Bir nondepolarizan nöromusküler blokerin enjeksiyonundan sonra sinir kas bloğu, geçici bir süre öylesine derin olabilir ki, tek ya da seri uyarılara ya hiç kas yanıtı alınmaz ya da alınan yanıt düşük olur (yanıtsızlık dönemi). Bu dönemde tetanik uyarı sonrası uygulanan tekli seğirme uyarılara geçici bir süre, tetanik uyarıdan öncekine göre belirgin bir biçimde daha yüksek amplitüdümlü kontraksiyon yanıtları oluşur. Bu durum, *tetani sonrası potansiyalizasyon* ya da *tetani sonrası sakinleşme* olarak adlandırılır (post-tetanik fasilitasyon). Bu olayın nedeni, tetanik uyarının neden olduğu asetilkolin sentez ve mobilizasyonundaki artışın, uyarı durdurulduktan sonra bir süre daha devam etmesidir. PTC'un süresi ve derecesi, sinir kas bloğunun derecesine bağlıdır ve genellikle tetanik uyarıdan sonra 60 sn içinde kaybolur (15).

2.8. NÖROMÜSKÜLER BLOKAJDAN DERLENME

Ali ve ark. (17, 18) 1970 lerde, 0.60 oranında bir TOF'un nöromusküler gücün yeterli derlenmesinin bir göstergesi olduğunu tariflemişlerdir. 0.60- 0.70 oranında bir TOF ile hastalar ortalama olarak 55 ml/kg lik bir vital kapasiteye, 70 cmH₂O luk bir negatif inspiratuar güce ve kontrol değerlerinin %95'i oranında bir pik ekspiratuar akıma sahip olabilmektedirler. Ancak daha sonraki yıllarda anestezi altında olmayan gönüllülerde 0.70 oranında bir TOF, konuşma ve yutmada güçlük, yüz kaslarında güçsüzlük, görme bozuklukları ve yardım olmadan dik oturamama ile ilişkilendirilmiştir (19). Son yıllardaki gönüllüler üstünde yapılan çalışmalar, 0.60-0.70 oranındaki TOF değerlerinin üst ösofajiyal gerilimde ve yutma sırasında ösofajiyal kasların koordinasyonunda azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bireylerin floroskopik incelemesinde, aspirasyon riskini 4-5 kat artıran anlamlı faringeal disfonksiyon gösterilmiştir. TOF oranının 0.90 olduğu bir derlenme ile, ösofajiyal gerilim ve faringeal koordinasyon normale döner (20, 21).

Nondepolarizan nöromusküler blokerlerin neden olduğu kas gevşekliğinden derlenme çeşitli faktörlere bağlıdır. Deküarizasyon esas olarak kompetitif

nöromusküler bloğun üstesinden gelebilecek şekilde asetilkolin konsantrasyonundaki artışa bağlıdır. Asetilkolin konsantrasyonundaki rölatif artış ise ilk olarak nöromusküler blokerin motor son uçtan merkezi dolaşıma doğru hareketine, ikinci olarak da sinaptik boşlukta serbest hareketine izin vermeyecek şekilde dolaşan kan hacminden eliminasyonuna bağlıdır (20).

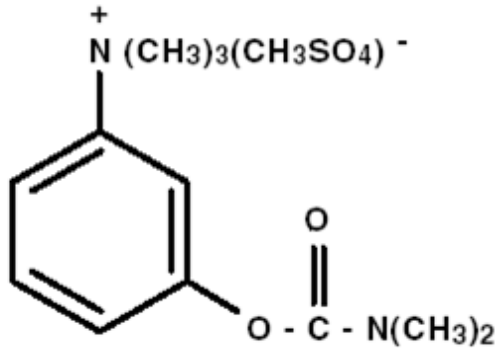
Nöromusküler blokerler vücuttan, değişmeksizin idrarla atılım, karaciğerde metabolizma, enzimatik hidroliz ve kimyasal yıkılım gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla elimine olurlar (22).

Nöromusküler fonksiyonun spontan derlenme hızını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Volatil anesteziğin varlığı oluşmuş herhangi bir nöromusküler bloğu potansiyalize eder ve olasılıkla derlenmeyi geciktirir (23).

2.9. NÖROMÜSKÜLER BLOĞUN ANTAGONİZE EDİLMESİ

İdeal bir nöromusküler bloker antagonisti hızlı derlenme sağlamalıdır. Nöromusküler bloker uygulandıktan sonraki herhangi bir zamanda, her seviyedeki bloğu (yüzeysel ya da derin) tamamen ortadan kaldırabilmelidir. Yan etkisi olmamalıdır. Nondepolarizan nöromusküler blokerlerin etkisini ortadan kaldırmak için kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Bunlar, "Ach" yıkımının engellenmesi, salınımının artırılması ya da nöromusküler bloker ilacın kimyasal yolla bağlanarak etkisizleştirilmesi gibi yollardır.

2.9.1. ASETİLKOLİNESTERAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ (NEOSTİGMİN)



ŞEKİL 5. Neostigminin kimyasal yapısı

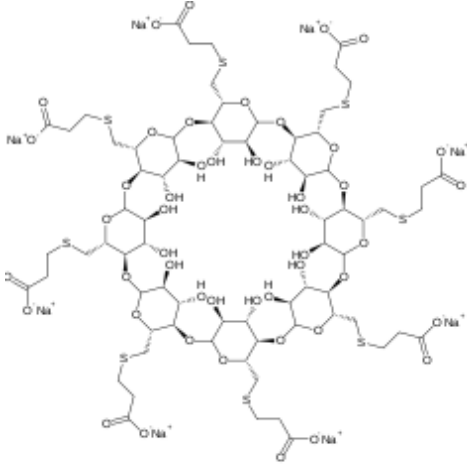
Molekül ağırlığı 240000 dalton olan polimerik bir enzimdir. Bu enzimin yüzeyindeki aktif bölge, anyonik ve sterazik bölümlerden oluşur. Bu bölümler enzimin substratı olan asetilkolini tanımlayan niteliktedir. Asetilkolinin pozitif yüklü quarterner azotu anyonik bölüme, ester bağının karbonil atomu ise esterazik bölüme bağlanır. Ester bağının hidrolizi enzim tarafından kolaylaştırılır (24).

Neostigmin nondepolarizan nöromusküler bloğun ortadan kaldırılmasında en sık kullanılan antikolinesterazdır. 0.04-0.08 mg/kg IV dozda kullanılır. Ortalama erişkin dozu 2.5 mg'dır. Orta etkili bir nondepolarizan ajandan sonra 0.04 mg/kg IV dozda verilmesi ile etkisi 5 dk içinde başlar ve bir saatten uzun sürer. Çocuk ve yaşlılar daha duyarlıdır. Etki süresi yaşlılarda uzundur. Antikolinesterazların eliminasyonu %25-50 hepatik ve %50-75 renaldir. Böylece, renal ve hepatik yetersizliği olanlarda da etki sürelerinde uzama olur (24).

Asetilkolin, parasempatik sinir sistemi (gangliyon ve efektör hücrelerinde) mediatörüdür. Kolinerjik (parasempatik) reseptörler muskarinik ve nikotinik olarak ikiye ayrılır. Nikotinik reseptörler, parasempatik ve sempatik otonom gangliyonlarda ve motor sinir ucunda bulunurken, muskarinik reseptörler, parasempatik son uçta bulunurlar. Muskarinik reseptörler, bronş düz kası, salgı bezi ve sinoatriyal nod etkilerinden sorumludurlar. Nikotinik reseptörler nondepolarizanlarla, muskarinik reseptörlerle atropin ile antagonize olurlar. Her iki reseptör de "Ach" cevap verir. Kolinesteraz inhibitörleri ile "Ach" in kavşakta artışı motor sinir kavşağındaki nikotinik reseptörler üzerinden blokajı kaldırırken, diğer reseptörler üzerindeki etkisi muskarinik yan etkilerden sorumludur. Bu yan etkiler; kardiyovasküler reseptörler üzerinden bradikardi, pulmoner reseptörler üzerinden bronkospazm, gastrointestinal sistemde peristaltizm artması ve glandüler sekresyon artışıdır.

Muskarinik yan etkilerin önlenmesi için neostigminden önce ya da birlikte **glikopirolat** (1 mg neostigmin için 0.2 mg) ya da **atropin** (1 mg neostigmine için 0.4 mg) kullanılır (24, 25)

2.9.2. SUGAMMADEKS (ORG25969) (Sugar-gamma-cyclodextrine)



ŞEKİL 6. Sugammadexin kimyasal yapısı

Kimyasal olarak, γ -siklodekstrinden modifiye edilmiştir. Lipofilik kavitenin etrafında negatif yüklü karboksil yüzeyleri ile pozitif yüklü N grubu içeren nöromusküler blokerleri içine çeker. Nöromusküler blokeri etki yerindeki reseptörden uzaklaştırır. Plazmada “van der Waals”, “hidrofobik” ve “elektrostatik” etkileşim ile “host-guest” kompleksi (inaktif) oluşur. In vivo çalışmalarda roküroniyuma afinitesi fazladır. Aminosteroid bloker ajanların aksine benzyliisoquilonilium grubu nöromusküler blokerler ve süksinilkolin ile olan bloğu antagonize etmez, pH değişikliklerinden etkilenmez (26, 27).

Sugammadexin %59-77’si 16 saat içinde değişmeden idrarla atılır. Doz bağımlı olarak roküroniyumun idrarla atılımını artırır. Ancak sugammadex ile roküroniyumun total klirensi azalır. Sugammadex-roküroniyum kompleksinin biliyer atılımı yoktur. Kompleks değişmeden idrarla atılır. Tek doz uygulamada derlenme eliminasyonla değil redistribüsyon ile olduğundan böbrek yetersizliğinde ilacın etkisi değişmez. Ancak kompleksin atılımı belirsizdir (26, 27). Siklodekstrin suda eriyen düşük molekül ağırlıklı bir şekerdir. Biyolojik aktivitesi yoktur ve iyi tolere edilir. Yüksek dozlarda geçici hipotansiyon dışında kardiyovasküler yan etki görülmez. EKG’de QT uzaması tam olarak kanıtlanamamıştır. Diğer steroid yapıdaki ilaçları ve endojen steroidleri (100 kat daha az), atropin ve verapamili de (700 kat daha az) enkapsüle eder. Kolinerjik transmisyonla direk etkileri yoktur, bu yüzden antimuskarinik gerekmez (26).

2.10. PERİOPERATİF İSTENMEYEN HİPOTERMİ VE HİPOTERMINİN NÖROMÜSKÜLER BLOKAJDAN DERLENMEYE ETKİSİ

Vücut sıcaklığı normal olarak, hipotalamusta, dokuların çoğundan gelen termal uyarılarla negatif feed-back yoluyla kontrol edilir. Bu termal girdilerin yaklaşık %80'i iç ("core") vücut sıcaklığından uyarı alır ki, bu da distal ösofagus, nasofarenks, timpanik membrandan ölçülebilir. Termal sabit durum, çevreye ısı kaybı ile metabolik ısı üretiminin eşit olmasını gerektirir. Hipotermi, ısı kaybı, ısı üretimini geçerse ortaya çıkar. Hafif iç hipotermi cerrahi ve anestezi esnasında yaygındır. Başlangıçta vücut sıcaklığının merkezden periferik dokulara redistribüsyonuna bağlıdır. Daha sonraları ise sıcaklık kaybının metabolik ısı üretiminden fazla olmasının sonucudur.

Isı hastadan çevreye dört yolla transfer olur:

- 1) Radyasyon
- 2) Kondüksiyon
- 3) Konveksiyon
- 4) Buharlaşma ("evaporation")

Bu mekanizmalar içinde radyasyon ve konveksiyon sıcaklık kaybından en çok sorumlu olanlardır (1).

Genel anesteziklerin klinik dozları, hipotermiye cevabın eşliğini 37°C'den 33°C ile 35°C'e düşürürler. O nedenle iç sıcaklıkları bu sıcaklıkların üzerinde olan anestezi altındaki hastalar genellikle poikilotermiktir ve termal karışıklıklara aktif tepki vermezler. Hipotermik hale gelen hastalarda vazokonstriksiyon tetiklenir ve vazokonstriksiyon iç sıcaklığı daha da azaltmada oldukça etkilidir (1).

2.10.1. Perioperatif Hipoterminin Evreleri

Evre 1: İlk 60 dakikada "termal redistribüsyon" ile vücut merkez sıcaklığı 0.5-1.5°C kaybedilir.

Evre 2: İnternal redistribüsyon sonrası periferden çevreye sıcaklık kaybı devam eder. Bu dönem anestezinin 2-4. saatine denk gelir. Vücut sıcaklığı 35°C'nin altına iner.

Evre 3: Anestezinin 3-4. saatleridir. Bu dönemde periferik vazokonstriksiyon

oluşur. Merkez sıcaklık 33-35°C de sabitlenir (28).

İntraoperatif hipotermi, metabolik ısı üretimindeki azalmaya, sıcaklık kaybına ve kompensasyon mekanizmalarının (termoregülasyon) kaybına bağlıdır (29). Sıklıkla vücut sıcaklığının 35°C'nin altına düştüğü görülür (30). Vücut sıcaklığındaki değişikliklerin ilaçların etkilerini değiştirmesi anestezi pratiğinde önemli bir problemdir. Son 10-15 yıldır vücut sıcaklığındaki değişikliklerin nöromusküler blokerlerin etkilerini değiştirdiğine dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Cerrahi süresince nöromusküler fonksiyonun sinir stimulatörleri ile monitorizasyonuna rağmen anestezi sonrası halen rezidüel paralizisi gelişmesi seyrek değildir ve intraoperatif hipotermi bu yan etkiye katkıda bulunan önemli bir faktördür (31, 32).

İlaç metabolizması, peroperatif hipotermide anlamlı ölçüde azalır. Hipotermi karaciğer kan akımını ve ilaçların "Sitokrom P450" geçişini azaltır. Böylece, karaciğerde metabolize olan tüm ilaçların metabolizmaları yavaşlar. Vekuronyumun etki süresi vücut ısısında 2°C azalma sonucu 2 katından daha fazla uzar. Uzama farmakodinamik değil farmakokinetik etkiden kaynaklanır (33). Atraküryumun etki süresi iç sıcaklığa daha az bağlıdır: İç sıcaklıktaki 3⁰C azalma ilacın süresini yalnızca %60 artırır (34). Her iki ilaçla da derlenme indeksi (%25 ten %75'e twitch derlenme zamanı) hipotermi süresince normal kalır. İlginç olarak iç hipotermi, kendiliğinden hatta nöromusküler bloker olmadan twitch şiddetini %10-15'e azaltır (35, 36).

2.10.2. İstenmeyen Perioperatif Hipotermimin Önlenmesinde Kullanılacak Teknikler

a) Pasif Yalıtım: Vücut sıcaklığı 36°C ve üzerinde olan hastalarda hipotermiyi önlemek amacıyla uygulanır. Pamuklu-yünlü battaniyeler, çoraplar ve başlıklar servislerde, derlenme ünitelerinde kullanılabilir. Cerrahi örtüler, metal katkılı plastik örtüler de ameliyathanelerde kullanılabilir. Pasif yalıtım ile ısı kaybı %30 kadar azaltılabilir. Etkisi doğrudan örtülen alan ile orantılıdır (37).

b) Aktif Isıtma Teknikleri:

1. "Forced-air" (sıcak hava üfleme) sistemler: Bu sistemler radyasyon ile ısı kaybını azaltırlarken, konveksiyon yoluyla da sıcaklık atışı sağlarlar. İntraoperatif dönemde vücut sıcaklığını yaklaşık olarak 0.75°C/saat arttırabilirler. Isıtma cihazlarının

özel, uygun battaniler ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Preoperatif hipotermi saptanan hastaların aktif olarak ısıtılmasında etkindirler. Bu battanilerin vücudun olabildiğince geniş yüzeylerini kaplaması gerekmektedir (38).

2. Elektrikli örtüler (Rezistif Sistemler): Sıcak hava üfleyenler kadar etkindir. Vücudun birbirinden bağımsız pek çok bölgesi ısıtılabilir. Tek kullanımlık örtülere ihtiyaç yoktur. Bu yönüyle daha ekonomiktir. Elektrikli örtülerin içlerinde su veya özel jeller bulunur. İçinden elektrik telleri geçen örtülerin kullanılması uygun değildir. Uzun süre aynı pozisyonda yatan hastalarda, obez ve pediyatrik hasta gruplarında uzun süreli aynı pozisyonda kalmasalar bile lokal cilt yanıkları oluşabilmektedir (39).

3. Radyant ısıtıcılar: Konveksiyon yoluyla ısı kaybını engellemez. Çoğunlukla pediatrik vakalarda kullanılır. Etkinlikleri yerleştirildikleri yerin ameliyat masasına uzaklığı ile değişir (40).

4. İntravenöz sıvı, kan, kan-ürünü ısıtıcıları: Tek başına etkin bir ısıtma tekniği değildir. Hastalara oda sıcaklığında, bir litrenin üzerinde sıvı verilecek ise kullanılmalıdır.

5. Isı-nem değiştirici filtreler: Başka ısıtma tekniklerine eklenebilir. Hasta konforunu arttırır.

6. Negatif basınçlı ısıtma: Ekstremiteler özel örtüler ile kapatılır, 30-40 mmHg'lik negatif basınçla birlikte battaniye 44-46°C'e kadar ısıtılır. Halen geliştirilmekte olan bir tekniktir (41).

İntraoperatif dönem anestezi indüksiyonu ile başlar, hastaların derlenme ünitesine alınmasına kadar devam eder. Anestezi indüksiyonu öncesi hipotermi saptanan hastalar için "kritik olay formu" doldurulmalıdır. Ayrıca intraoperatif istenmeyen hipotermiyi önlemek için:

1. Anestezi indüksiyonu öncesi vücut sıcaklığı ölçülen hastanın indüksiyon sonrası, yapılabiliyorsa özofagus alt ucundan vücudun merkez sıcaklığı takip edilmelidir.

2. Özofagustan sıcaklık monitörizasyonu mümkün değilse 15 dk aralıklar ile "timpanik" sıcaklık ölçülmelidir.

3. Ameliyathanede hastaların çıplak oldukları unutulmamalı, ortam sıcaklığının

21°C'nin üzerinde olmasına özen gösterilmelidir.

4. Hastaların üzerleri cerrahi örtüler ile örtüldükten sonra aktif ısıtmaya başlamak kaydıyla, ortam sıcaklığı cerrahi ekip için çalışmaya elverişli daha düşük sıcaklıklara indirilebilir.

5. Hastalara 1000 mL'nin üzerinde intravenöz sıvı, kan, kan-ürünü uygulanacak ise özel ısıtıcılar kullanılarak sıcaklıkları 37°C'ye çıkarılmalıdır.

6. Riskli hastalar 30 dk'dan daha kısa girişim geçirecek dahi olsalar aktif olarak mutlaka ısıtılmalıdırlar.

7. Sıcak hava üfleme sistemleri kullanırken sıcaklık maksimum olmalı, vücut sıcaklığının 36°C ve üzerinde kalması sağlanmalıdır. Vücut sıcaklığı 37°C ve üzerine çıktığında aktif ısıtmaya son verilmelidir.

8. Hastalara kullanılacak olan yıkama sıvılarının hepsi 38-40°C'ye kadar ısıtılmalıdır (42).

2.11. HİPOTERMİDEKİ HASTADA NEOSTİGMİN VE SUGAMMADEKS

Hipotermideki hastada neostigminin santral dağılımı %38'e kadar düşer. Hipotermi; neostigminin klirensinde, etki gücünde ve etki süresinde değişikliğe neden olmaz. Bununla birlikte azalan kas kan akımına bağlı etki başlangıç süresinde uzama olur (43). Bu da postoperatif dönemde geç derlenme ve postoperatif rekürarizasyona zemin hazırlayan bir durumdur.

Sugammadeks'in dağılım hacmi yaklaşık 12-15 litredir. Bu, sugammadeksin ekstraselüler vücut sıvısında dağıldığının bir göstergesidir. Plazma proteinlerine ve eritrositlere önemli ölçüde bağlanmaz. Sağlıklı insanlarda sugammadeks'in klirensi glomeruler filtrasyon hızına yakındır (%70'den fazlası ilk 6 saatte, %90'ın üzerinde bir kısmı ise 24 saatte idrarla değişmeden atılır) (44).

Yapılan birçok çalışma derin blokta sugammadeks'in neostigmine üstünlüğünü göstermektedir. Hipoterminin sugammadeks'in etkinliği üzerine etkisi ile ilgili çalışmalarda halen devam etmektedir.

3. MATERİYAL VE METOD

Çalışma, fakültemiz etik kurul onayı alındıktan sonra, kolorektal cerrahi (150-180 dakika) geçiren, 30-70 yaş aralığındaki, ASA I-III olan 160 hasta üzerinde yapıldı. Çalışma öncesi hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

Bilinen kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, nöromusküler hastalığı olanlar, ameliyat sonrasında entübe halde yoğun bakıma transfer edilen hastalar ve kullanılacak ilaçlara bilinen duyarlılığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma sırasında vital bulgulara bozulma, oksijenizasyon veya ventilasyonda bozulma, ameliyat öncesi vücut sıcaklığı 35⁰C nin altında olan, intraoperatif herhangi bir nedenle (örn: masif kanama, hemodinamik instabilite, pulmoner emboli) ameliyat sonrasında yoğun bakıma transferi uygun görülen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışma prospektif, randomize klinik olarak gerçekleştirildi. Randomizasyon torbadan zarf çekme yöntemiyle yapıldı. Zarfların içine “neositigmin “ve “sugamadeks” olmak üzere iki seçenek yazıldı. Böylelikle hastalar randomize olarak öncelikle iki gruba ayrıldı. Toplam 160 hasta (n:40) sayısına ulaşmak için toplam 250 hasta takip edildi.

Derlenme odasına alınan tüm hastalara 20 G kanülle damar yolu açılıp premedikasyon olarak 0.03mg/kg midazolam intravenöz (iv) yolla yapıldı. Rutin pratiğimizde yaptığımız gibi yalnızca vücut sıcaklığı 36⁰C ve üstü olan (timpanik) hastalar ameliyat odasına alındı. Çalışma süresince dahil edilen olgular ortam sıcaklığı 20-22⁰C olan ameliyathanelerde takip edildiler.

Hastalar ameliyat masasına alındığında Datex Ohmeda Dash 5000 cihazı ile standart monitorizasyon (EKG, noninvaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu “SpO₂”) yapıldı. SpO₂ ve kalp atım hızı (KAH) sürekli monitörize edilirken, kan basıncı (sistolik, diyastolik) 5'er dakikalık aralıklar ile ölçülüp kayıt edildi. Anestezi indüksiyonu ve entübasyonu vücut kor sıcaklığı timpanik sıcaklık ölçer ile monitorize edildi. Kor sıcaklığı hastalar ekstübe edilene dek 15 dakika aralıklar ile santigrat derece olarak kaydedildi. Hastalar Warm Touch (NELLCOR Warm Touch 5300A convective air warm system) cihazıyla yüzeysel olarak ısıtılırken hastalara verilen tüm intravenöz sıvılar, kan ve kan ürünleri kan/sıvı ısıtma cihazı (enFlow IV Blood/Fluid Warmer, Vital

Signs, Inc. a GE Healthcare Company 20 Campus Road Totowa, NJ 07512 ,USA) ile ısıtıldı.

Anestezi indüksiyonu intravenöz 2 mg/kg propofol, 0.6 mg/kg rokuronyum ve 1µg/kg fentanil ile yapılıp, kadın hastalar ID: 7.5 ve erkek hastalar ID: 8.0 numaralı entübasyon tüpüyle orotrakeal entübe edildi. Anestezi idamesinde inhalasyon yoluyla % 6-8 desfluran ve remifentanil (0.1 µg/kg/dk, iv) infüzyonu kullanıldı. Nöromusküler bloker idame dozu gereksinimi olduğunda 0.15 mg/kg rokuronyum IV yapıldı. Tüm hastalara intraoperatif “Datex Ohmeda S/5 Avance” anestezi cihazında “basınç kontrollü” modda, solunum frekansı: 12 soluk/dk, FiO₂:%40, 4/Lt taze gaz akımı, basınç desteği tidal volüm 8 mL/kg olacak şekilde, I:E 1/2, PEEP:6-8 cmH₂O parametreleriyle mekanik ventilasyon uygulandı.

Hastalara ameliyat süresince 500mL Voluven (Voluven, Fresenius Kabi İlaç Sanayi ve Tic.Ltd.Şti., Türkiye) 5mL/kg/saat dengeli elektrolit süspansiyonu (Isolyte S, Eczacıbaşı Baxter İlaç, Türkiye) infüzyonu yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalara ortalama 1İÜ eritrosit süspansiyonu verildi. Kan transfüzyonu sırasında kan ısıtma cihazı kullanıldı.

İntraoperatif analjezik olarak remifentanil kullanıldı. Postoperatif analjezi amaçlı ekstübasyon öncesi tramadol (Contramal, Abdi İbrahim İlaç, Türkiye) 100 mg ve metamizol sodyum (Novalgin, Sanofi Aventis İlaç, Türkiye) 3gr, % 0.9 NaCl 100 mL içinde yarım saatte infüzyon olarak verildi. İnsizyon bölgesine bupivakain (% 0.5 Marcaine, Astra Zeneca İlaç, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı.

Neostigmin ve bridion kullanılacak gruplar intraoperatif vücut sıcaklıklarına göre kendi aralarında vücut sıcaklığı 36⁰C ve üzeri ile 36⁰C altında olmak üzere tekrar ikişerli gruplara ayrıldı. Böylelikle 160 hasta n:40 olarak 4 gruba ayrıldı.

Grup 1: Warm touch cihazıyla yüzeysel ısıtma yapılıp, verilen tüm sıvı, kan ve kan ürünlerinin enFlow kan/sıvı ısıtma cihazı ile ısıtılarak vücut sıcaklığı 36⁰C üstüne ulaşan hastalar ameliyatın sonunda intravenöz 0.015 mg/kg atropin (Atropin sulfat ampul, Galen, Türkiye) sonrasında intravenöz 0.03 mg/kg neostigmin (Neostigmine ampul, Adeka, Türkiye) yapılarak ekstübe edildi.

Grup 2: Warm touch cihazıyla yüzeysel ısıtma yapılıp, verilen tüm sıvı, kan ve kan ürünlerinin enFlow kan/sıvı ısıtma cihazı ısıtma yapılmasına rağmen vücut sıcaklığı

36⁰C altında kalan hastalar ameliyatın sonunda intravenöz 0.015 mg/kg atropine (Atropin sulfat ampul, Galen, Türkiye) sonrası intravenöz 0.03 mg/kg neostigmin (Neostigmine ampul, Adeka, Türkiye) yapılarak ekstübe edildi.

Grup 3: Warm touch cihazıyla yüzeysel ısıtma yapıp, verilen tüm sıvı, kan ve kan ürünlerinin enFlow kan/sıvı ısıtma cihazı ile ısıtılarak vücut sıcaklığı 36⁰C üstüne ulaşan hastalar ameliyatın sonunda intravenöz 2 mg/kg sugammadeks (Bridion 200mg/2mL flakon, MSD, USA) yapılarak ekstübe edildi.

Grup 4: Warm touch cihazıyla yüzeysel ısıtma yapıp, verilen tüm sıvı, kan ve kan ürünlerinin enFlow kan/sıvı ısıtma cihazı ile ısıtma yapılmasına rağmen vücut sıcaklığı 36⁰C altında kalan hastalar ameliyatın sonunda intravenöz 2 mg/kg sugammadeks (Bridion 2mg/2mL flakon, MSD, USA) yapılarak ekstübe edildi.

Cerrahi sona erdiğinde anestezi idamesi için verilen inhalasyon ajanı ve remifentanil infüzyonu kesildi, Ekstübasyon öncesi tüm hastalara akseleromyografi cihazı (TOF Watch SX, Organon (Ireland) Ltd., Drynam Road, Swords, Co.Dublin, Ireland) ile ulnar sinir trasesi üzerinden, deküarizasyon sonrası 20.dk'ya kadar 5 dk aralıklarla TOF ölçümleri (her bir uyarı 50 mA akım, 2 Hz frekans ve 0.5 msn aralıklarla olacak şekilde) yapıp kaydedildi. %80 FiO₂ desteği ve 8 L/dk taze gaz akımı ile hastaların spontan solunumunun başlaması rezervuar kese ile anestezi tarafından kontrol edildi. Solunum eforu başlayan hastalarda "TOF Watch" cihazı ile "TOF skoru" ölçülüp (TOF 1.dk) hemen ardından hastanın grubuna uygun ilaç kullanılarak deküarizasyon sağlandı. Deküarizasyon işlemi sonrası hastalar, nöromüsküler bloker etkisinin geri dönmesi subjektif kriterler ile (göz açma, başı 5 sn havada tutabilme, yeterli tidal volüm) değerlendirilerek ve en az TOF %90 olunca ekstübe edildi. Göz açma süreleri ile ekstübasyon süreleri kaydedildi. Hastalar derlenme ünitesinde rezidüel blok açısından takip edildi.

Gruplar arasında demografik veriler (yaş, kilo, boy, cinsiyet), kullanılan toplam nöromüsküler bloker dozu, ölçülen TOF değerleri ve vücut sıcaklığı da göz önünde bulundurularak ekstübasyon süreleri ve göz açma süreleri karşılaştırıldı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda istatistiksel veriler değerlendirilirken SPSS version 12.0 programı kullanılmıştır. Sayısal parametrelerin özetlenmesinde ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık sınırı (p) 0.05 olarak belirlenmiştir. Karşılaştırmalarda değişkenin normal dağılıp dağılmamasına göre parametrik veya non parametrik istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal parametrelerde ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarda “Oneway ANOVA”, “post-hoc test” olarak “Tukey HSD”, normal dışı dağılım gösteren sayısal parametrelerde ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarda “Kruskal-Wallis”, “post-hoc test” olarak “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır. Normal dağılan sayısal parametreler için iki grup arası karşılaştırmalarda Student t testi, normal dışı dağılan sayısal parametreler için iki grup arası karşılaştırmalarda “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare).

5. BULGULAR

Gruplar **demografik bulgular** (yaş, cinsiyet, boy, vücut kilosu) açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında demografik bulgular açısından anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında **ASA sınıflaması ve ameliyat süreleri** açısından da anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 2. Demografik Verilerin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
YAŞ (yıl)	55.3 ±10.3	55.7 ±12.2	53.6 ±16.7	56.7 ±11.7
CİNSİYET	15	16	23	16
K/E	25	24	17	24
KİLO (kg)	75.5 ±16.8	69.4 ±13.6	74.6 ±15.5	77.3 ±25.3
BOY (cm)	165.1 ±12.0	164.8 ±7.8	165.2 ±10.0	165.1 ±7.5

Gruplar, **ameliyatın sonunda ölçülen vücut sıcaklığı** açısından karşılaştırıldığında vücut sıcaklıkları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü. Vücut kor sıcaklıklarının grup 1 ve grup 3'te yüksek, grup 2 ve grup 4 te düşük olduğu görüldü.

Tablo 3. Ameliyatın Sonunda Ölçülen Vücut Sıcaklıklarının Karşılaştırılması (°C)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
Ort.±SD	36.6±0.4	35.4±0.4*	36.5±0.3 β	35.4±0.3 α#

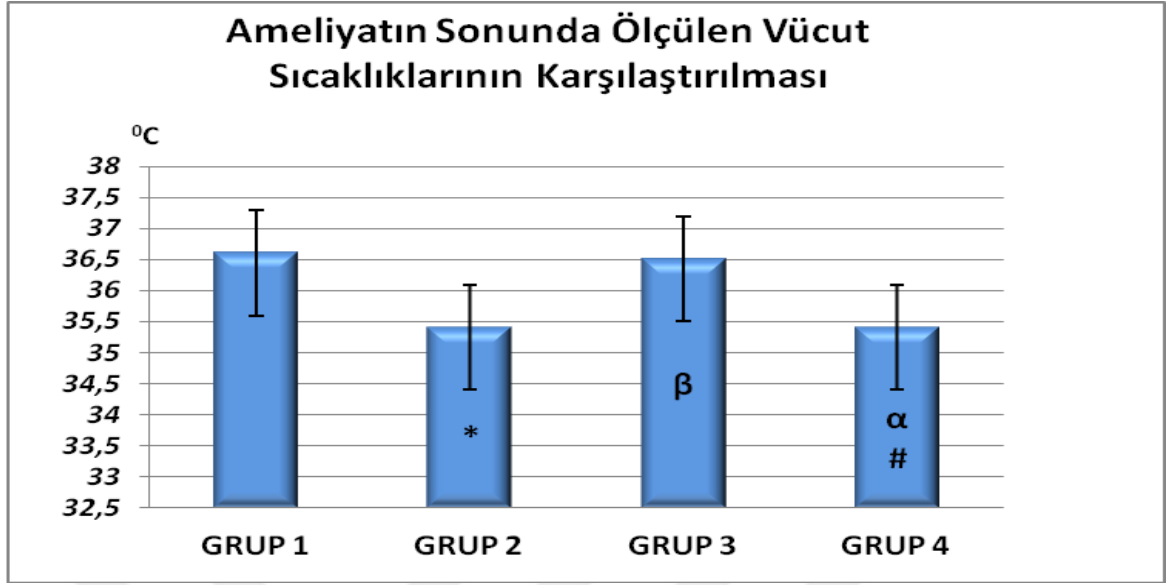
* 1 ile 2 p< 0,001

β 2 ile 3 p< 0,001

α 1 ile 4 p< 0,001

3 ile 4 p< 0,001

Grafik 1. Ameliyatın sonunda ölçülen vücut sıcaklıklarının karşılaştırılması (°C)



* 1 ile 2 p< 0,001 β 2 ile 3 p< 0,001
α 1 ile 4 p< 0,001 # 3 ile 4 p< 0,001

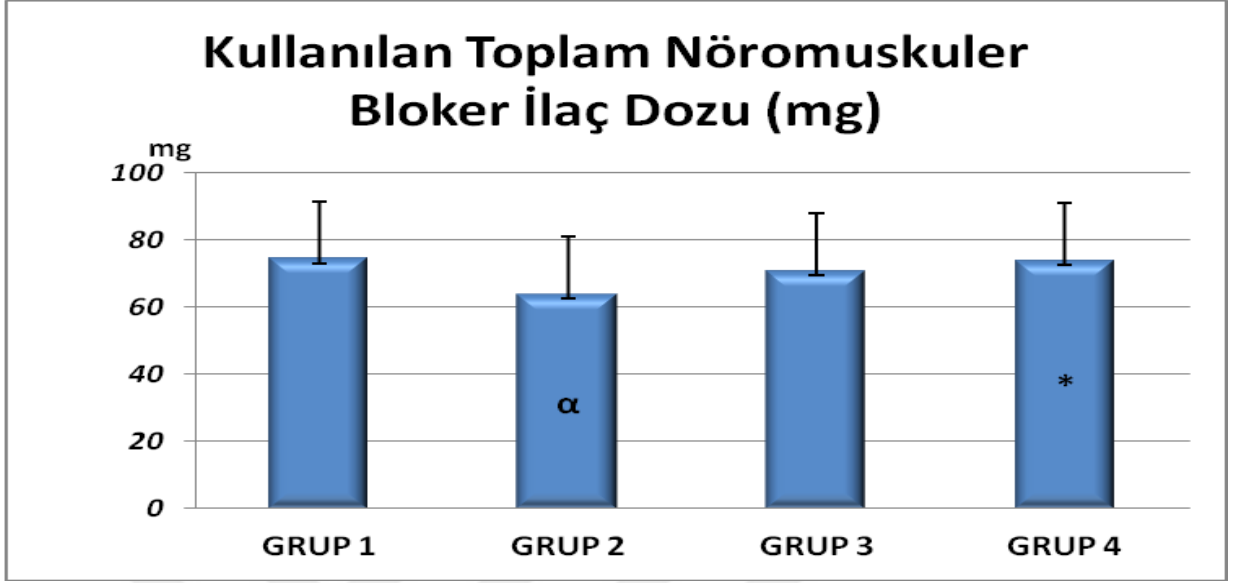
Hastalar yapılan **toplam nöromüsküler bloker dozları** açısından karşılaştırıldığında; yapılan toplam nöromüsküler ilaç dozu grup 2’de grup 1 ve grup 4’e göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. İlaç dozları açısından diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4. Kullanılan Toplam Nöromüsküler Bloker İlaç Dozlarının Karşılaştırılması (mg)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
Ort.±SD	74.1±16.2	63.4±14.2 α	70.6±18.7	73.6±18.7*

α 1 ile 2 p=0,027
* 2 ile 4 p=0,039

Grafik 2. Kullanılan Toplam Nöromusküler Bloker İlaç Dozlarının Karşılaştırılması (mg)



α 1 ile 2 p=0,027

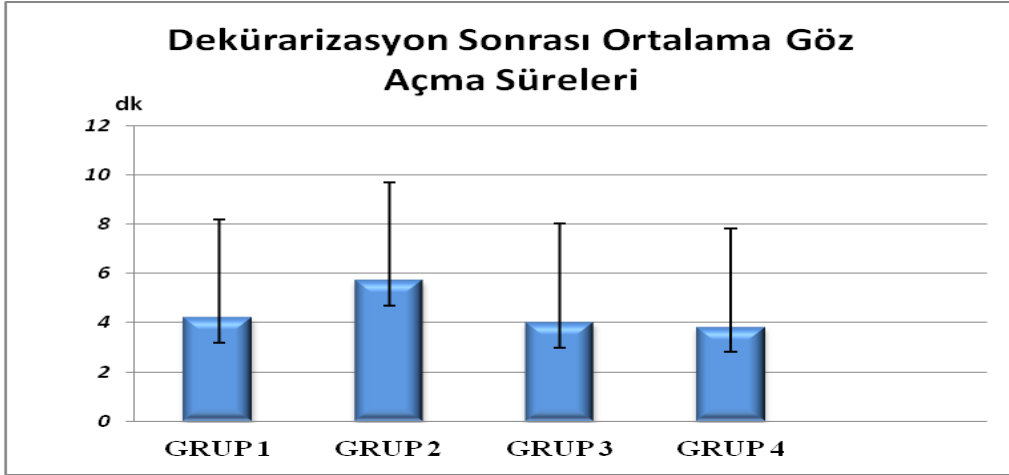
* 2 ile 4 p=0,039

Gruplar, dekürarizasyon sonrası göz açma süreleri açısından karşılaştırıldığında göz açma süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 5. Dekürarizasyon Sonrası Göz Açma Sürelerinin Karşılaştırılması (dk)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
Ort.± SD	4.2±2.9	5.7±5.6	4.0±3.8	3.8±2.9

Grafik 3. Deküarizasyon Sonrası Ortalama Göz Açma Sürelerinin Karşılaştırılması (dk)



Gruplar **ekstübasyon süreleri** açısından karşılaştırıldığında; ekstübasyon süresi grup 2 de anlamlı ölçüde uzun, grup 3 ve 4'te ise kısa bulundu.

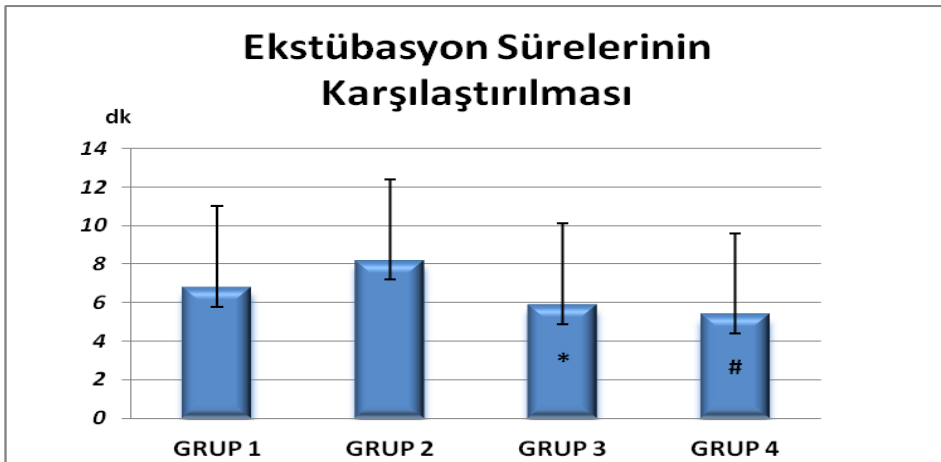
Tablo 6. Ekstübasyon Sürelerinin Karşılaştırılması (dk)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
Ort.±SD	6.8±4.1	8.2±4.3	5.9±4.3*	5.4±3.4#

* 2 ile 3 p= 0,003

2 ile 4 p= 0,001

Grafik 4. Ekstübasyon Sürelerinin Karşılaştırılması (dk)



* 2 ile 3 p= 0,003

2 ile 4 p= 0,001

TOF Değerlerinin Karşılaştırılması (%)

Tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; gruplar arasında **1. dk TOF oranları** (deküarizasyon öncesi) arasında anlamlı fark bulunmadı. **Grup 1** ve **2** (neostigmin) ile **grup 3** ve **4** (sugammadeks) karşılaştırıldığında, 1.dk TOF oranları **grup 1** ve **2**'de daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Gruplar **5.dk TOF oranları** açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında 5.dk TOF değerleri açısından anlamlı fark olduğu görüldü. **Grup 1** ve **2** (neostigmine) de ölçülen 5.dk TOF oranları, **grup 3** ve **4** (sugammadeks) e göre düşük bulundu. **Grup 1** (normotermik) ve **grup 2** (hipotermik) kendi aralarında karşılaştırıldığında 5.dk TOF oranları açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Yine benzer şekilde **Grup3** (normotermik) ve **grup 4** (hipotermik) de kendi aralarında 5.dk TOF oranları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar **10.dk TOF oranları** açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında 10. dk TOF oranları açısından anlamlı fark olduğu görüldü. **Grup 1** ve **2** (neostigmine) de ölçülen 10.dk TOF oranları, **grup 3** ve **4'e** (sugammadeks) göre düşük bulundu. **Grup 1** (normotermik) ve **grup 2** (hipotermik) kendi aralarında karşılaştırıldığında 10.dk TOF oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. **Grup3** (normotermik) ve **grup 4** (hipotermik) kendi aralarında 10.dk TOF oranları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar **15.dk TOF oranları** açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında 15.dk TOF oranları açısından anlamlı fark olduğu görüldü. **Grup 1** ve **2** (neostigmine) de ölçülen 15.dk TOF oranları, **grup 3** ve **4'e** (sugammadeks) göre düşük bulundu. **Grup 1**(normotermik) ve **grup 2** (hipotermik) kendi aralarında karşılaştırıldığında 15.dk TOF oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. **Grup3** (normotermik) ve **grup 4** (hipotermik) kendi aralarında 15.dkTOF oranları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar **20.dk TOF oranları** açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında 20.dk TOF oranları açısından anlamlı fark olduğu görüldü. **Grup 1** ve **2** (neostigmine) de ölçülen 20.dk TOF oranları, **grup 3** ve **4'e** (sugammadeks) göre düşük bulundu. **Grup 1**(normotermik) ve **grup 2** (hipotermik) kendi aralarında karşılaştırıldığında 20.dk TOF oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. **Grup3** (normotermik) ve **grup 4** (hipotermik) kendi aralarında 20.dk TOF oranları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 7. TOF Değerlerinin Karşılaştırılması (%)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
TOF 1. dk	20.0±24.7	19.5±26.4	13.9±24.0	11.9±20.4
TOF 5. dk	38.5±30.9	36.3±34.1	66.6±41.7 * α	60.9±38.2 # β
TOF 10. dk	58.1±31.4	56.0±34.9	90.1±26.4 * α	84.9±29.0 # β
TOF 15. dk	71.7±31.2	72.3±30.4	99.5±25.7 * α	98.0±20.2 # β
TOF 20. dk	85.2±22.9	89.3±25.2	106.6±21.7 * α	103.7±9.0 # β

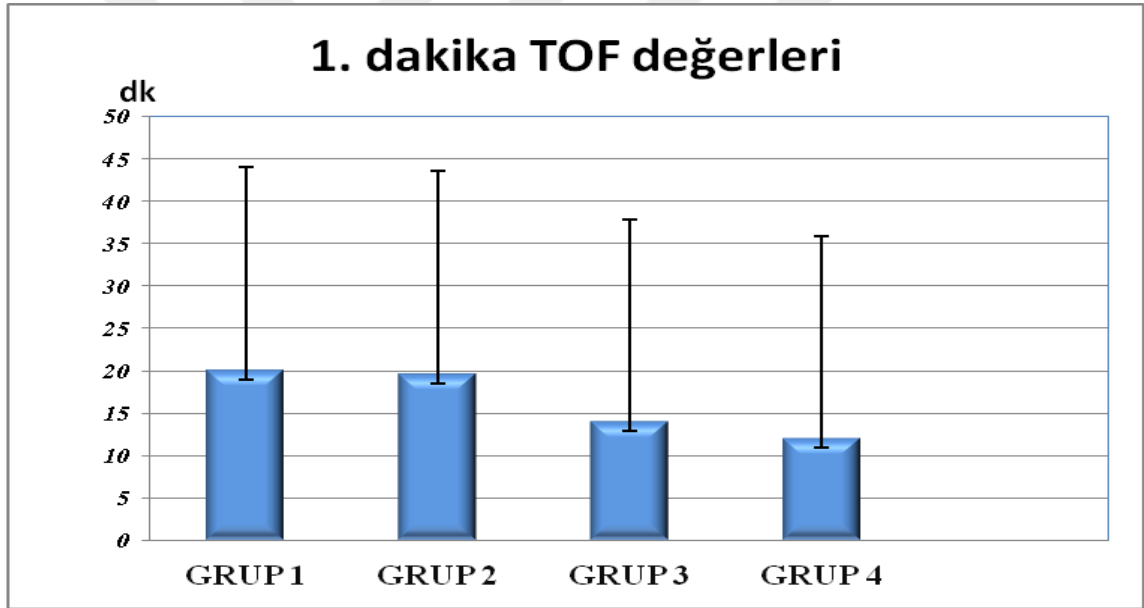
(5. dakika: * 1 ile 3 p= 0,001/ **α** 2 ile 3 p= 0,001/ # 1 ile 4 p= 0,0081/ **β** 2 ile 4 p= 0,005

10. dakika: * 1 ile 3 p< 0,001/ **α** 2 ile 3 p<0,001/ # 1 ile 4 p< 0,001/ **β** 2 ile 4 p< 0,001

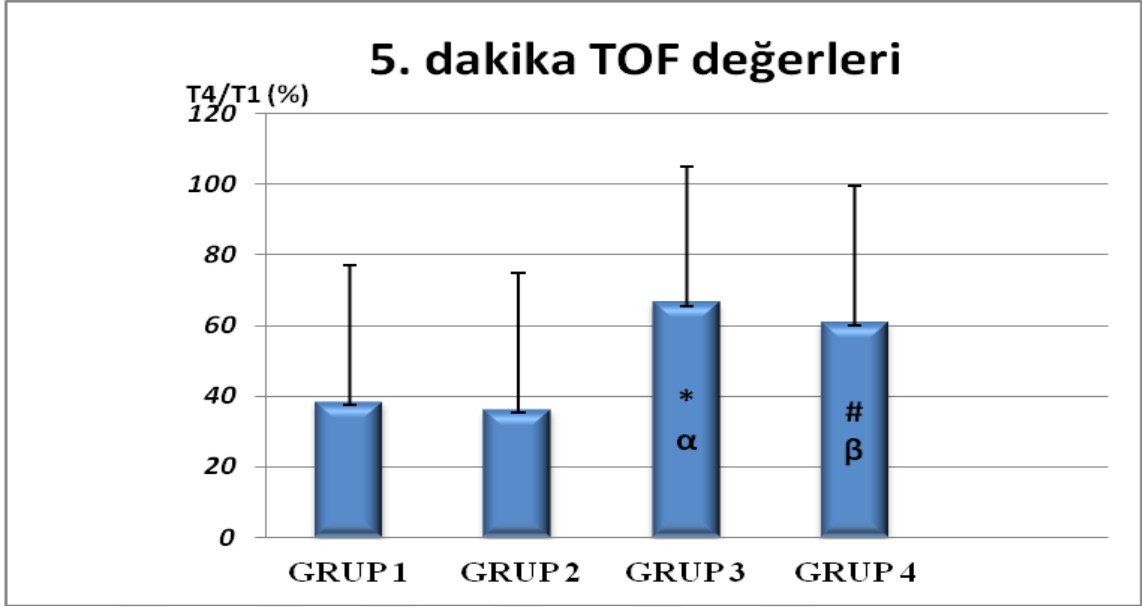
15. dakika: * 1 ile 3 p= 0,001/ **α** 2 ile 3 p= 0,001/ # 1 ile 4 p= 0,001/ **β** 2 ile 4 p= 0,001

20. dakika: * 1 ile 3 p< 0,001/ **α** 2 ile 3 p= 0,001/ # 1 ile 4 p= 0,001/ **β** 2 ile 4 p= 0,0012)

Grafik 5. 1.dk TOF Değerlerinin Karşılaştırılması (%)

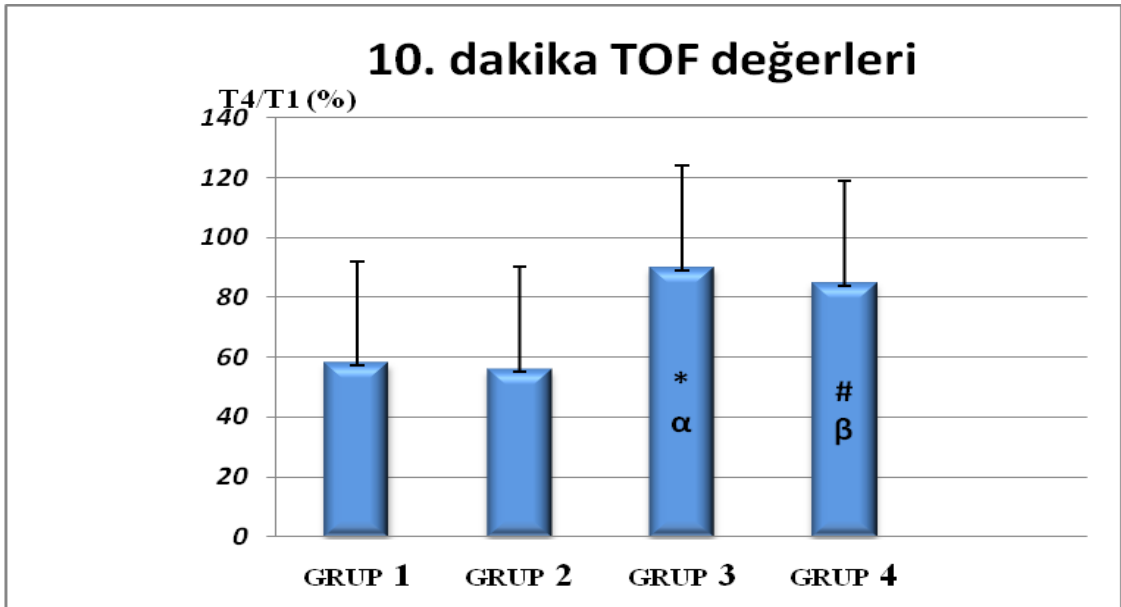


Grafik 6. 5. dk TOF Değerlerinin Karşılaştırılması (%)



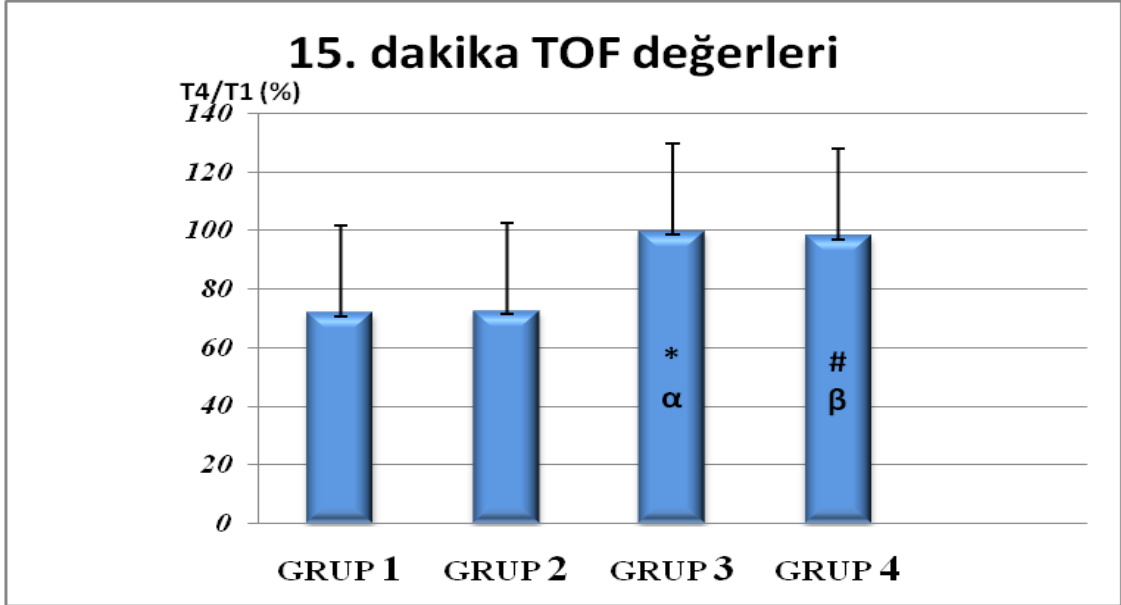
* 1 ile 3 p= 0,001 α 2 ile 3 p= 0,001
1 ile 4 p= 0,0081 β 2 ile 4 p= 0,005

Grafik 7. 10. dk TOF Değerlerinin Karşılaştırılması (%)



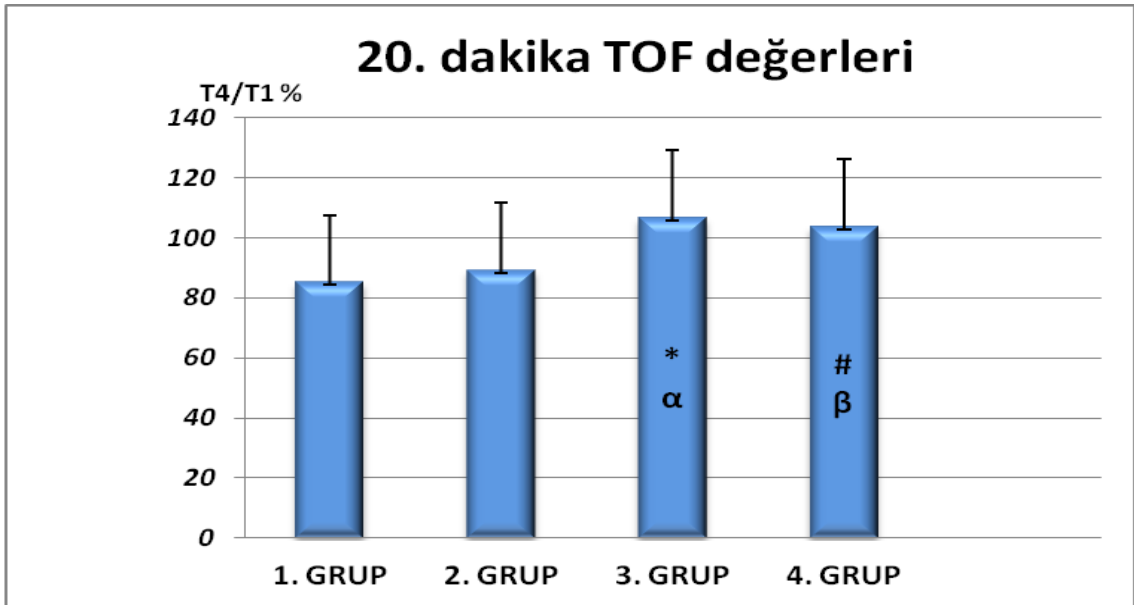
* 1 ile 3 p< 0,001 α 2 ile 3 p<0,001
1 ile 4 p< 0,001 β 2 ile 4 p< 0,001

Grafik 8. 15.dk TOF Değerlerinin Karşılaştırılması (%)



* 1 ile 3 p= 0,001 α 2 ile 3 p= 0,001
1 ile 4 p= 0,001 β 2 ile 4 p= 0,001

Grafik 9. 20. dk TOF Değerlerinin Karşılaştırılması (%)



* 1 ile 3 p< 0,001 α 2 ile 3 p= 0,001
1 ile 4 p= 0,001 β 2 ile 4 p= 0,0012

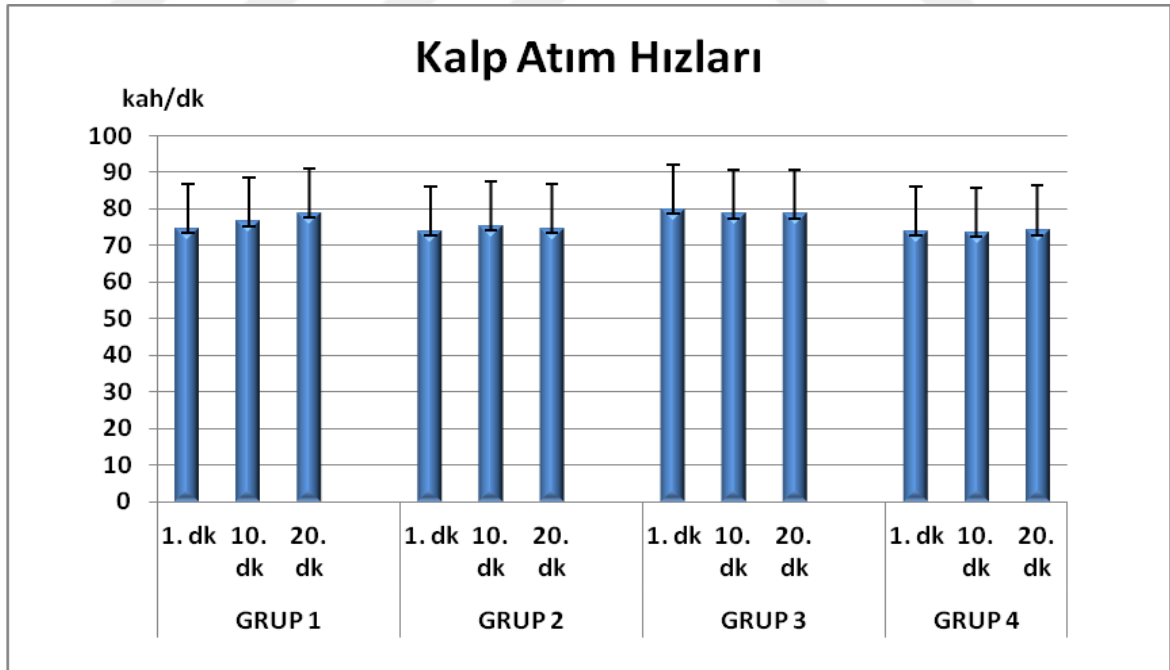
Hastalar deküarizasyon sonrası erken postoperatif dönemde 1., 10. ve 20.dk’larda ölçülen **hemodinamik bulgularındaki (sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp atım hızları) ve periferik oksijen satürasyonlarındaki** değişiklikler açısından da karşılaştırıldılar.

Gruplar arasında hemodinamik veriler ve periferik oksijen satürasyonları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 8-11/ Grafik 10-13)

Tablo 8. Deküarizasyon Sonrası 1., 10. ve 20. dk “Kalp Atım Hızlarının” Karşılaştırılması (vuru/dk)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
1. dakika	74.5 ±12.0	73.8 ±13.0	79.6 ±12.6	73.8 ±10.4
10. dakika	76.3 ±10.8	75.1 ±13.3	78.4 ±12.7	73.4 ±10.1
20.dakika	78.6 ±13.0	74.4 ±12.2	78.4 ±15.5	73.9 ±10.9

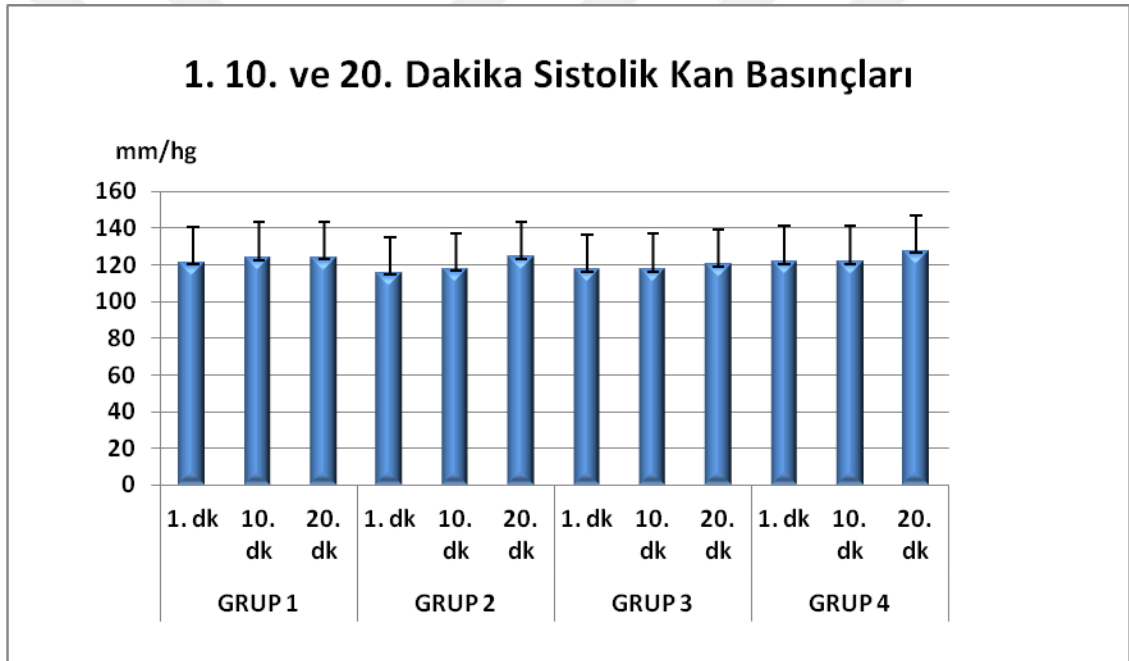
Grafik 10. Deküarizasyon Sonrası 1., 10. ve 20.dk “Kalp Atım Hızlarının” Karşılaştırılması (vuru/dk)



Tablo 9. Grupların dekürarizasyon sonrası 1., 10. ve 20. dk “Sistolik Kan Basınçları” Açısından Karşılaştırılması (mm/Hg)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
1. dk	121.2 ±19.9	115.5±18.3	117.2 ±15.7	121.7± 20.5
10. dk	123.8±16.5	117.7 ±17.2	117.5 ±16.6	121.7 ±20.2
20. dk	123.9 ±21.9	124.2 ±23.2	120.1 ±20.4	127.4 ±23.4

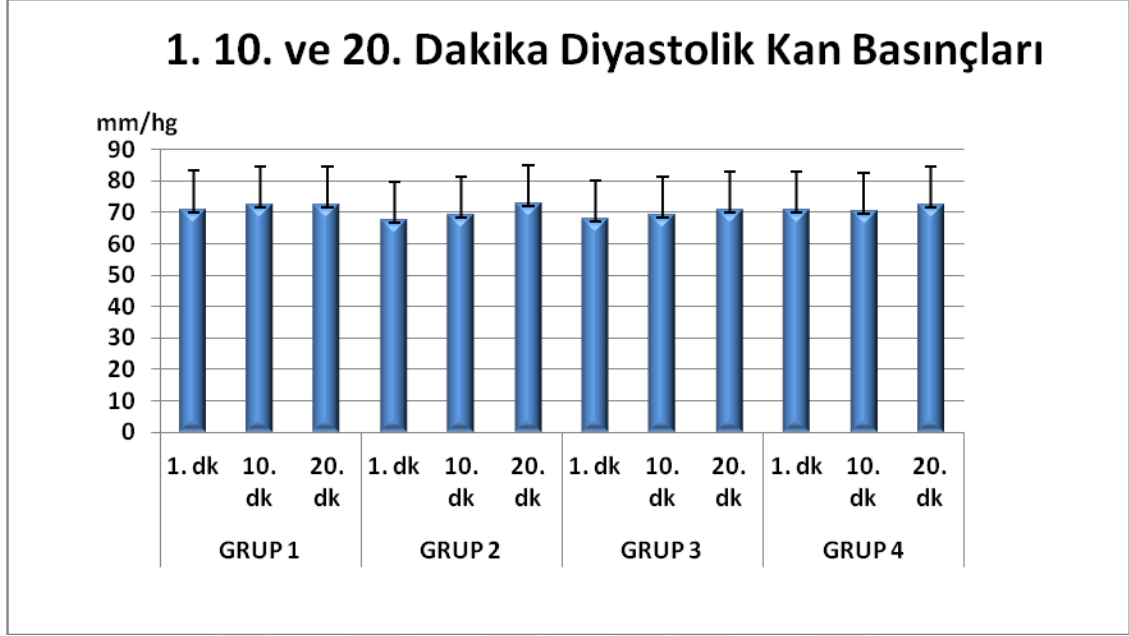
Grafik 11. Grupların dekürarizasyon sonrası 1., 10. ve 20. dk “Sistolik Kan Basınçları” Açısından Karşılaştırılması (mm/Hg)



Tablo 10. Grupların Dekürarizasyon sonrası 1., 10. ve 20. dk “Diyastolik Kan Basınçları” Açısından Karşılaştırılması (mm/Hg)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
1. dk	71.1 ±12.0	67.8 ±12.3	68.1 ±10.1	70.8 ±13.7
10. dk	72.5 ±9.8	69.4 ±12.1	69.2 ±10.7	70.4 ±13.4
20. dk	72.5 ±12.1	72.8 ±14.0	70.8 ±12.6	72.5 ±12.0

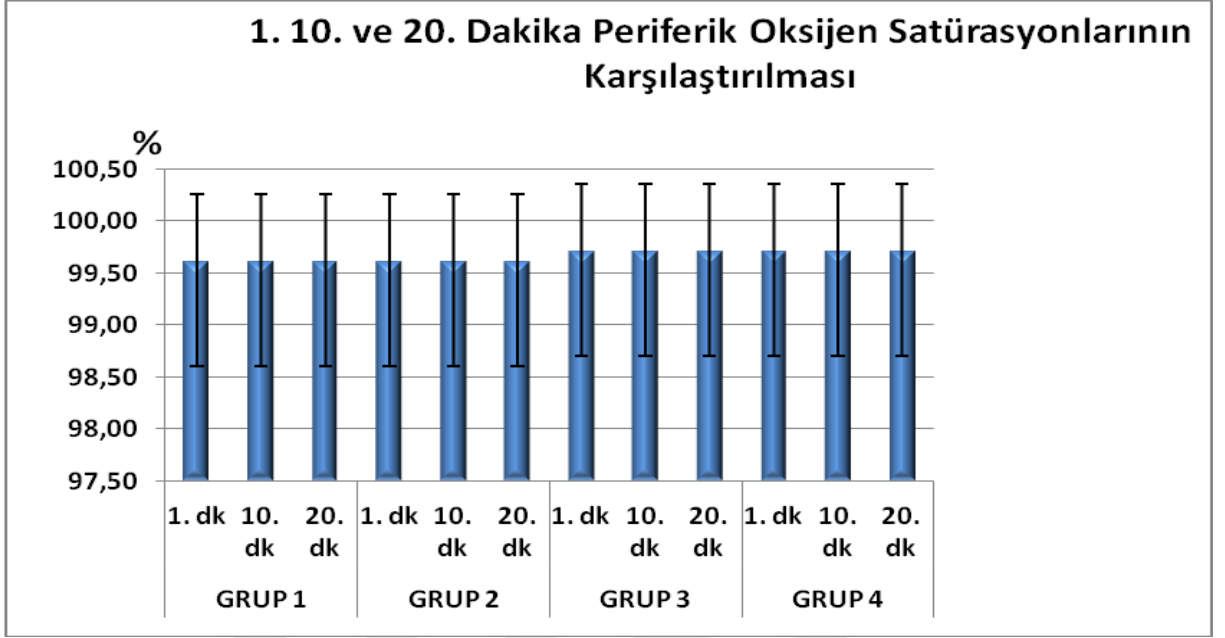
Grafik 12. Grupların Deküarizasyon sonrası 1., 10. ve 20. dk Diyastolik Kan Basınçları Açısından Karşılaştırılması (mm/Hg)



Tablo 11. Grupların Deküarizasyon sonrası 1., 10. ve 20.dk “Periferik Oksijen Satürasyonları” Açısından Karşılaştırılması (%SpO₂)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
1. dk	99.6 ±0.8	99.6 ±0.8	99.7 ±0.6	99.7 ±0.6
10.dk	99.6 ±0.7	99.6 ±0.8	99.7 ±0.6	99.7 ±0.6
20. dk	99.6 ±0.7	99.6 ±0.8	99.7 ±0.7	99.7 ±0.6

Grafik 13. Grupların Deküarizasyon sonrası 1., 10. ve 20. dk “Periferik Oksijen Satürasyonları” Açısından Karşılaştırılması (%SpO₂)



6. TARTIŞMA

Çalışmamızı, kolorektal cerrahi geçiren 30-70 yaş arası, ASA I-III, 160 hasta üzerinde gerçekleştirdik. Nöromüsküler blok oluşturmak amacıyla rokuronyum bromür; dekürrarizasyonu sağlamak amacıyla ise neostigmin ve sugammadeks kullandık. Bu iki ajanın ekstübasyon süresine etkisini, sinir kas kavşağı monitorizasyon yöntemlerini kullanarak ve vücut sıcaklığı ile ilişkisini göz önünde bulundurarak karşılaştırmayı amaçladık. Hastaları ameliyatın sonunda ölçülen vücut sıcaklıklarına göre ve dekürrarizasyonda kullanılan ajana göre dört gruba ayırdık.

Çalışmamızda, dekürrarizasyon sonrası göz açma sürelerini ve ekstübasyon sürelerini ölçtüğümüz hastalara bunun yanısıra nöromüsküler monitorizasyon yaparak dekürrarizasyondan hemen önce ve dekürrarizasyon sonrası 20. dk'ya kadar 5 dk'da bir olacak şekilde TOF ("train-of-four") ölçümü yaptık. Ayrıca hastaların dekürrarizasyon sonrası erken postoperatif dönemdeki kalp atım hızlarını, sistolik ve diyastolik kan basınçlarını ve periferik oksijen saturasyonlarını 1., 10. ve 20. dk'larda kaydederek tüm bu aşamalardaki hemodinamik değişiklikleri karşılaştırdık.

Lemmens ve ark. (45) 18 yaş üstü ASA I-IV hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada vekuronyum ile derin blok oluşturulan ve anestezi idamesinde sevofluran kullanılan hastaları ameliyatın sonunda TOF 1-2 iken 4 mg/kg sugammadeks veya 70 µg/kg neostigmine + 14 µg/kg glikopirolat kullanarak dekürrarize etmişler ve TOF >0.9'a ulaşma süresini ölçmüşler. Sugammadeks kullanılarak dekürrarize edilen hastalarda bu sürenin 15 kat daha hızlı olduğunu göstermişlerdir. Vekuronyumla gerçekleşen derin bloğun geri çevrilmesinde sugammadeks'in neostigmin ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde hızlı olduğu sonucuna varmışlardır. Bunun sebebi derin blokta yani nöromüsküler kavşakta yüksek nöromüsküler bloker ilaç konsantrasyonu varlığında asetilkolinesteraz inhibitörlerinin nöromüsküler blokeri nikotinic reseptörden ayırmaya yetecek Ach konsantrasyonu sağlayamamasıdır. Oysa sugammadeks kavşakta böyle bir yoğunluğa ihtiyaç duymaz. Serbest halde bulunan steroid yapıdaki nöromüsküler bloker ile sıkı bir kompleks oluşturarak nöromüsküler blokerin nöromüsküler kavşaktaki etkisini hızlı ve geri dönüşümsüz biçimde sonlandırır (26). Biz de çalışmamızda benzer şekilde sugammadeks ile dekürrarize ettiğimiz hastalarda neostigmin ile dekürrarize ettiğimiz hastalara kıyasla daha kısa ekstübasyon süreleri ve daha yüksek TOF değerleri ile karşılaştık.

Lee ve ark. (46) 60 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastaları hafif hipotermik (34.5 C- 35 C) ve normotermik (36.5 C- 37 C) olarak iki gruba ayırmışlar. İndüksiyonda 0.6 mg/kg roküronyum ile nöromüsküler blok oluşturulan hastalara ameliyat süresince derin blok ("post tetanic count (PTC) 1-2) oluşturmak için 7-10 µg/kg/dk roküronyum infüzyonu yapmışlar. Ameliyatın sonunda 4 mg/kg sugammadeks ile dekürrarize edilen hastalar TOF>0.9 ulaşma süreleri açısından karşılaştırmışlar. Bu süre, hipotermik hastalarda ortalama 171.1 dk iken normotermik hastalarda 124.9 dk olarak ölçülmüş. Bu 46 dk'lık gecikmenin hipotermik hastalarda klinik olarak kabul edilebilir olduğu sonucuna varmışlar. Hipotermiye ve derin nöromüsküler bloğa rağmen sugammadeks ile yeterli kas fonksiyonuna gecikmeli de olsa ulaşılabilirdiği sonucuna varmışlardır. Sugammadek'in derin blok ve hipotermideki hastalarda güvenli bir geri çevirici ajan olduğunu bulmuşlardır.

Yine benzer bir çalışmada Jones ve ark.(47) 18 yaş ve üstü ASA I-IV sınıfı hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada roküronyum ile nöromüsküler blok sağladıkları cerrahi hastaları ameliyatın sonunda TOF değeri 1-2 iken dekürrarize etmişler. Dört mg/kg sugammadeks (n=37) ve 70 µg/kg neostigmine ile 14 µg/kg glikopirolat (n=37) verilerek dekürrarize edilmelerine göre randomize edilen hastalara akseleromyelografi ile nöromüsküler monitorizasyon yapmışlar. Hastaların TOF>0.90 ulaşma süreleri karşılaştırıldığında sugammadeks ile dekürrarize edilen hastalarda bu sürenin ortalama 2.9 dk olmasına karşılık neostigmin ile dekürrarize edilen grupta TOF>0.90 ulaşma süresi 50.4 dk olarak bulunmuş. Sugammadeks verilen hastaların % 97 gibi bir çoğunluğu TOF>0.90 değerine 5 dakika içinde ulaşırken buna karşılık neostigmin verilen gruptaki hastaların %73 ü 30-60 dk içinde TOF>0.90 değerine ulaşmış, %23 ünün derlenme süresi ise 60 dk'nın üzerinde bir sürede olmuştur.

Biz çalışmamızda 2 mg/kg sugamadeks kullandık. Çünkü hastalarımızda derin blok oluşmasını hedeflemedik. Hastalarımızın hemen hemen hepsine ameliyat bitiminden 60 dk. öncesinden itibaren nöromüsküler bloker kullanmadık. Biz sugamadeks kullandığımız gruplarda TOF oranlarını benzer zamanlarda atropin prostigmin uyguladığımız gruplara göre daha yüksek bulduk. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmasada hipotermi olmayan sugamadeks grubunda TOF oranlarımız daha yüksek olarak bulundu. Ayrıca çalışmamızda sugammadeks ile dekürrarize edilen hastalarda hipoterminin ekstübasyon süresini anlamlı derecede

etkilemediği gördük. Neostigmin ile dekürrarize edilen hastalarda ise ameliyatın sonunda hipotermik olduğu görülen hastaların ekstübasyon sürelerinin normotermik olan hastalara göre yaklaşık üç kat daha uzun olduğu gördük. Hipotermide nöromüsküler blokajdan derlenmenin gecikme mekanizması hala tartışılmakla birlikte nöromüsküler blokerlerin azalmış klirensine dolayısıyla nöromüsküler bloker ilacın etki süresindeki uzamaya, hipotermide azalan kardiyak out-puta bağlı azalmış olan kas kan akımına ve neostigminin azalmış etkisine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, 2 mg/kg sugammadeks yapılarak ekstübe edilen hipotermik hastalarda normotermik olan hastalara göre ekstübasyon süresi ve TOF değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Bunun nedeni çalışmaya dahil ettiğimiz hastalara aktif soğutma uygulamayıp, ısıtmamıza rağmen ameliyatın sonunda hipotermide kalan hastaların vücut sıcaklıklarının ortalama değerinin en fazla 35.4⁰C dereceye kadar düşmesi olabilir. Ancak aynı vücut sıcaklıklarına sahip (ort. 35.4⁰C) ve neostigminle ekstübe edilen hipotermik hasta grubunda ekstübasyon süresinde normotermik hastalara göre üç kat uzama, TOF değerlerinde ise anlamlı düşüklük olduğunu gördük. Bu durum neostigminin derin olmayan hipotermide dahi etkisinde önemli ölçüde azalma olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Heier ve ark. (33) nitroz oksit ve isofluran anestezisi altında vekuronyum ile blok oluşturulan hastalar üzerinde hipotermimin nöromüsküler bloktan derlenme sürelerine etkisini araştırdıkları çalışmaya abdominal ve torasik olmayan elektif cerrahi geçiren ASA I-II sınıfı 20 hasta dahil etmişler. Vekuronyum (0.1 mg/kg) ile kürrarize ettikleri ve iki gruba ayırdıkları 20 hastanın 10'una aktif soğutma uygulayarak distal ösofagustan ölçtükleri vücut sıcaklıklarının 34.5⁰C civarında diğer 10 hastanın vücut sıcaklıklarının ise 36.5-37⁰C kalmasını sağlamışlar. Her iki grupta hastaların yarısının spontan olarak TOF %10'a ulaşma sürelerini yarısının ise neostigmin (40 µg/kg) ve atropin (20 µg/kg) yapıldıktan sonra TOF %10'a ulaşma sürelerini karşılaştırmışlar. Normotermik grupta spontan derlenme 28 dk civarında iken hipotermik grupta 62 dk civarında ölçülmüş. Neostigmin ile derlenme ise normotermik grupta 37.dk hipotermik grupta ise 80 dk olarak ölçülmüş. Hipotermimin vekuronyumun etki süresini ve spontan derlenme süresini uzattığı sonucuna varmışlardır.

Biz, çalışmamızda hastalara aktif soğutma uygulamadık. Preoperatif hipotermide olmayan, peroperatif rutin ısıtma prosedürü uyguladığımız hastalardan ameliyatın

sonunda hipotermik olanları çalışmaya dahil ettik. Bu çalışmada olduğu gibi neostigmin ile deküarize edilen ve ameliyatın sonunda hipotermik olduğunu gördüğümüz hastalarda nöromüsküler blokajdan derlenme daha uzundu. Ekstübasyon süreleri normotermik hasta grubuna göre üç kat daha uzundu. TOF değerlerinde normotermik ve hipotermik hasta grupları arasında anlamlı fark saptamadık. Bunun nedeni yukarıdaki çalışmadan farklı olarak hipotermik hasta grubunda aktif soğutma yapmamız ve derin hipotermi oluşturmamamız olabilir. Derin hipotermide sinir iletimi ve dolayısıyla kas kasılma gücü etkileneceğinden TOF değerlerinde değişiklik görülebilir. Bununla ilgili olarak Eriksson ve ark.(48) normal vücut kor sıcaklığına sahip sekiz hasta üzerinde yaptıkları çalışmada el bileğine yerleştirdikleri elektrotlar ile ulnar sinir trasesi üzerinden adductor pollicis kasının TOF yanıtını değerlendirmişler. Hastaların kollarından biri normotermik tutulurken diğeri soğuk sıvı infüzyonu ve soğuk tamponlarla soğutulmuş. Normotermik (cilt sıcaklığı $>32^{\circ}\text{C}$) olan koldaki sürekli sinir stimülasyonuna TOF yanıtı 130-230 dk boyunca değişmemiş. Hipotermik olan kolda cilt sıcaklığı 32°C düşene dek TOF değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken 32°C altında (düşük kas sıcaklığı ile uyumlu bir şekilde (34.5°C) TOF değerlerinde gittikçe artan bir düşüş saptanmış. Sonuçta uzun süreli TOF ölçümünün normal kor ve periferik cilt sıcaklığı varlığında herhangi bir değişikliğe yol açmadığını ancak düşük periferik sıcaklığın TOF değerlerinde anlamlı değişikliklere dolayısıyla hatalı ölçümlere yol açabileceğini bulmuşlar.

Biz, TOF ölçümlerimizi hastalar deküarize edilmeden önce bir kez ve deküarize edildikten sonra 5.dk'da bir 20.dk'ya dek olacak şekilde hasta derlenme ünitesine alınana kadar yaptık. Yiminci dk'da $\text{TOF} < 0.9$ olan hastalar postoperatif reküarizasyon açısından takip edildiler. Ameliyatın bitiminde deküarizasyon öncesi kaydedilen TOF değerleri tüm gruplarda $\text{TOF} > \%10$ idi (yüzeysel blok). Deküarizasyon sonrası TOF değerlerini karşılaştırdığımızda neostigmin ile deküarize edilen hastaların TOF değerlerinde sugammadeks ile deküarize edilen hastalara göre anlamlı düşüklük olduğunu gördük. Hipotermik hastalarla normotermik hastalar arasında ise TOF değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Khuenl- Brady ve ark.(49) supin pozisyonda, genel anestezi ve trakeal entübasyon gerektirecek cerrahi geçiren 18 yaş üstü ASA I-III hastalar üzerinde yapmış oldukları çok merkezli, randomize kontrollü çalışmada vekuronyum ile nöromüsküler

blok sağladıkları hastaları iki gruba ayırmışlar. Nöromusküler monitorizasyon yaptıkları hastaları TOF değeri 2 olduğunda 2 mg/kg sugammadeks (yüzeysel bloğu geri çevirmek için önerilen doz) ve 50 µg/kg neostigmin + 10µg/kg glikopirolat ile dekürrarize etmişler. Sugammadeks yapılarak dekürrarize edilen hastalarda TOF 0.9'a ulaşma süresini neostigmin yapılarak dekürrarize edilen hastalara kıyasla yaklaşık 7 kat hızlı bulmuşlar. Ayrıca hastaların vital bulguları incelendiğinde sugammadeks'in neostigmine göre daha az hemodinamik etkiye sebep olduğunu görmüşler. Ortalama sistolik basınçlarının her iki grupta benzer olduğu görülmüş. Ortalama diyastolik basınçlarda neostigmin yapılan grupta ilaç yapıldıktan 2 dk sonra sugammadeks yapılan gruba göre artış gösterdiği kaydedilmiş. Yine kalp atım hızlarında neostigmin yapılan grupta ilaç yapıldıktan 2 ve 5 dk sonrasında sugammadeks yapılan gruba göre artış olduğu görülmüş.

Lemmens ve ark.(45) vekuronyumla oluşturulan derin blokta sugammadeks ve neostigminin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada da yine vital bulgular açısından her iki grup arasında belirgin fark bulunmamakla birlikte neostigmin ile dekürrarize edilen grupta ilacın yapılmasını takiben 2-10 dk'lar arasında ortalama kalp atım hızında artış olduğu görülmüş.

Yapılan çalışmalarda neostigminin muskarinik etkileri hemen öncesinde yapılan antikolinergik bir ajanla nötrale edildiğinden önemli hemodinamik değişikliklere rastlanmamış. Bunun yanısıra ilacın (neostigmin) yapılmasını takiben 2-10 dk aralığında kalp hızında bir miktar artış olduğu görülmüş ve kalp atım hızı sonraki ölçümlerde normale dönmüş. Bizim çalışmamızda dekürrarizasyon sonrası 10. dk'da bir yapmış olduğumuz ölçümlerde dört grupta da hemodinamik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görmedik. Kalp atım hızları, ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları ile periferik oksijen saturasyonu ölçümleri tüm gruplarda benzerdi. Bunun sebebi hemodinamik ölçümleri 10 dk aralığında kayıt altına almış olmamız olabilir. Daha sık ölçümlerle kalp atım hızı ve kan basınçlarındaki minimal ve kısa süreli değişiklikleri farketmek daha olası gibi durmaktadır.

Çalışma süresince tüm hastalara uygun entübasyon koşullarının oluşması için indüksiyonda 0.6 mg/kg rokuronyum ve idame doz gereksinimi olduğunda 0.15 mg/kg rokuronyum iv yaptık. İdame doz gereksinimi ventilatörde solunum dalgasında bozulma, solunum frekansında artma, kas hareketlerinin başlaması gibi klinik verilere

dayanılarak belirlendi. Tüm gruplarda kullanılan toplam nöromüsküler bloker dozları karşılaştırıldığında ameliyatın sonunda hipotermik olan ve neostigmin ile dekürrarize edilen grupta kullanılan toplam nöromüsküler bloker dozu diğer üç gruba göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. Bu düşüklük, hipotermik olan hastalardaki yavaşlayan ilaç metabolizması ve kas aktivitesindeki azalma nedeniyle daha az idame doz gereksinimi olmasına bağlanabilir. Ancak yine ameliyatın sonunda hipotermik olan fakat sugammadeks ile dekürrarize edilen grupta toplam kullanılan nöromüsküler dozunda herhangi bir düşüklük olmaması bu bilgiyle çelişmektedir. Bu çelişkili sonuç idame doz gereksinimini klinik verilere dayanarak yapmış olmamıza bağlı olabilir. Bu klinik gözlemsel veriler anestezi derinliği gibi birçok faktörden etkilenebilir ve idame doz gereksinimini sağlıklı bir şekilde yansıtmayabilir. Peroperatif nöromüsküler monitorizasyon yöntemlerinin kullanılması blok derecesini ve dolayısıyla idame doz gereksinimini daha net değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Böylelikle fazla miktarda ilaç kullanımının önüne geçilmiş olup postoperatif solunumsal komplikasyonlar azaltılabilir.

7.SONUÇ

Sonuç olarak; sugammadeks hipotermik hastalarda dahi nöromüsküler blokajdan hızlı derlenme sağlayan bir deküarizan ajandır. Neostigmine kıyasla daha erken ekstübasyon ve daha yüksek TOF değerleri sağlaması postoperatif reküarizasyonun önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Özellikle uzun süreli, büyük insizyon hattına sahip cerrahilerde istenmeyen perioperatif hipotermi oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Bu tür cerrahilerden sonra hipotermimin de etkisi ile nöromüsküler blokajdan yetersiz derlenme, reküarizasyon, ağrı nedenlerle solunum yetersizliği görülebilir. Sugammadeks hızlı ve yeterli derlenme sağlayarak postoperatif solunum yetersizliği insidansını azaltmada rutin kullanıma girebilecek yan etki profili açısından da neostigmine kıyasla daha güvenli bir ilaçtır.

8. ÖZET

Bu çalışmamızda neostigmin ile sugammadeksi kolorektal cerrahi (150-180 dakika) geçiren, 30-70 yaş aralığındaki, ASA I-III sınıfı hastalar dahil edildi. Neostigmin ile sugammadeksin ekstübasyon süresine etkisini, sinir kas kavşağı monitorizasyon yöntemlerini kullanarak ve vücut sıcaklığı ile ilişkisini göz önünde bulundurarak karşılaştırmayı amaçladık. Çalışma prospektif, randomize olarak gerçekleştirildi. Hastalar randomize olarak öncelikle *neostigmin* ve *sugammadks* olarak iki gruba ayrıldı. Toplam 160 hasta sayısına ulaşmak için 250 hasta takip edildi. Ameliyatın sonunda neostigmin ve sugammadeks kullanılacak hastalar vücut sıcaklığı 36⁰C ve üzeri olanlar ile 36⁰C altında kalan hastalar olmak üzere tekrar ikişerli gruplara ayrıldı. Böylelikle 160 hasta n:40 olarak 4 grupta incelendi.

Tüm hastalara ameliyat öncesinde standart ASA monitorizasyonu uygulandı. Ayrıca vücut kor sıcaklıkları timpanik termometre ile 15 dakikada bir monitorize edildi. Hastalar sıcak hava üflemeli cihazlarla yüzeysel olarak ısıtılırken hastalara verilen tüm intravenöz sıvılar, kan ve kan ürünleri kan/sıvı ısıtma cihazı ile ısıtıldı. Deküarizasyon öncesi (TOF 1. dakika) ve deküarizasyon sonrası 20. dakikaya kadar 5 dakika aralıklarla TOF (train-of-four) ölçümleri yapıp kaydedildi.

Ameliyatın bitiminde spontan solunum eforu başlayan hastalara TOF skoru ölçülerek kaydedildi ve hemen ardından hastanın grubuna uygun ilaç kullanılarak deküarizasyon sağlandı. Deküarizasyon işlemi sonrası hastalar, nöromüsküler bloker etkisinin geri dönmesi subjektif kriterler ile değerlendirilerek ekstübe edildi. Göz açma süreleri ile ekstübasyon süreleri kaydedildi. Yirminci dakika TOF değerleri 0.9 altında olan hastalar derlenme ünitesinde rezidüel blok açısından takip edildi.

Sugammadeks ile ekstübe edilen hastalarda neostigmin yapılarak ekstübe edilenlere göre daha kısa ekstübasyon süresi ve daha yüksek TOF değerleri ile karşılaştık. Hipotermi, neostigmin ile ekstübe edilen hastaların ekstübasyon süresini uzatırken sugammadeks ile ekstübe edilen hastaların hipotermiden etkilenmediğini gördük. Sonuç olarak; sugammadeks'in hipotermideki hastalarda dahi nöromüsküler blokajdan hızlı derlenme sağlayarak postoperatif solunum yetersizliği insidansını azaltabilecek, yan etki profili açısından da neostigmine kıyasla daha güvenli bir geri çevirici ajan olduğu görüşüne vardık.

9. ABSTRACT

In this study, we aimed to compare two drugs, neostigmin and sugammadeks on aged 30-70 years, ASA I-III class patients who were scheduled undergo elective colorectal surgery (150-180 minute) with considering their body temperatures. This was a prospective and randomized trial. Initially the patients were divided into two groups as *neostigmin* and *sugammadeks* randomly and 250 patients were observed to reach the number of 160 patients in total. At the end of surgery, the patients-neostigmin and bridion groups- were divided into two groups as the ones whose body temperatures were 36⁰C and above and the ones whose body temperatures were below 36⁰C. Thus, 160 patients were examined in 4 groups (n: 40).

Standard ASA monitoring was applied to all patients before the operation. Also their body core temperatures were monitored with tympanic thermometer per 15 minutes. Patients were being heated superficially with forced-air-warming device and all the intravenous liquids, blood and blood products given to patients were heated with IV liquid/ blood warmer device. Before decurarization (TOF 1. minute) and after decurarization TOF scores were measured and recorded for all patients at 5 minute intervals until twentieth minute.

At the end of surgery, TOF ratio was measured and recorded for those whose spontaneous breathing effort started and immediately after they were decurarized by giving drug appropriate to the patient group. After the decurarization process, the patients were extubated by evaluating the return of neuromuscular blocking effects with subjective criteria. Eye opening times and extubation times were recorded. In the twentieth minute, patients of TOF values under 0.9 were observed in the recovery unit in terms of residual block.

We found that patients extubated with suggammadex had shorter extubation times and higher TOF values compared to patients extubated with neogstigmin. We saw that hypothermia extended the duration of extubation of these patients extubated with neostigmine but patients extubated with suggammadex were not affected by hypothermia. As a result, we have had the idea that by providing rapid recovery from neuromuscular blockade, sugammadeks can reduce the incidence of postoperative respiratory failure even in patients with hypothermia, and it is a more secure reversal agent in terms of side-effect profile compared with neostigmine.

10. KAYNAKLAR

1. Bowman WC: Pharmacology of neuromuscular function , 2nd edition London, Wright , 1990
2. Sine SM, Claudio T, Sigworth FJ: Activation of Torpedo acetyl-choline receptors expressed in Mouse fibroblasts. Single channel current kinetics reveal distinct agonist binding affinities. J Gen Physiol 96: 395-437, 1990
3. Devillers-Thiery A, Galzi JL, Eisele JL, et al: Functional architecture of the nicotinic acetyl-choline receptor: A prototype of ligand-gated ion channels. J Membr Biol 136: 97-112, 1993in the elderly
4. Grosman C, Salamone FN, Sine SM, et al: The extracellular linker of muscle acetyl-choline receptor channels is a gating control element. J Gen Physiol 116: 327-340, 2000
5. Wierda JM, Proost JH: Structure- Pharmacodynamic- Pharmacokinetic Relationships of Steroidal Neuromuscular Blocking Agents. Eur J Anaesthesiol Suppl 11:45-54, 1995
6. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, et al: Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. Br J Anaesth 73:37-42, 1995
7. Bowman WC, Rodger IW, Houston J, Marshall RJ, McIndewar I. Structure; Action relationship among some desacetoxy analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. Anesthesiology 1988; 69: 57-62
8. <http://www.druginfonet.com/index.php?pageID=zemuron.htm>
9. Proost JH, Eriksson LI, Mirakhur RK, Roest G, Wierda JM. Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans. Br J Anaesth. 2000;85: 717-723
10. van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. Br J Clin Pharmacol 44:139-144, 1997

11. Crul J.F. Clinical aspects of rocuronium bromide. Data on file, Organon Teknika 1998 page I-II, 1-6, 19-26, 29-34, 37-42
12. Beaufor AM, Wierda JM, Belopavlovic M, et al: The influence of hypothermia (surface cooling) on the time course of action and on the pharmacokinetics of rocuronium in humans. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 11:95-106, 1995
13. Kayhan Z. Klinik Anestezi Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. Genişletilmiş 2. Baskı, Ankara Sayfa: 135–160, 1997
14. Eriksson L. I. Residual neuromuscular blockade; incidence and relevance. *Anaesthesist* 2000;49 (1): 18-19.
15. Alkaya F, Demiralp S. Sinir kas kavşağı monitorizasyonu ve uyarılmış yanıtlar. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 3:136-147, 2005
16. Ali HH, Utting JH, Gray TC,. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 42: 967-78, 1970
17. Ali HH, Kitz RJ; Evaluation of recovery from nondepolarizing neuromuscular block , using a digital neuromuscular transmission analyzer: Preliminary report. *Anesth Analg* 52: 740-745, 1973
18. Ali HH, Utting JE, Gray TC: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block. II. *Br. J Anaesth* 43:478-485, 1971
19. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG; Relationship of the train of four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 86: 765-771, 1997
20. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, et al: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: Simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 87: 1035-1043, 1997
21. Sundman E, Witt H, Olsson R, et al: The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: Pharyngeal

videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 92:977-984, 2000

22. Lien CA, Matteo RS, Ornstein E, et al: Distribution, elimination and action of vecuronium in the elderly. *Anesth Analg* 73:39-42, 1991

23. Baurain MJ, d'Hollander AA, Melot C, et al: Effects of residual concentrations of isoflurane on the reversal of vecuronium induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 74: 474-478, 1991

24. Morgan EG, Michail MS, Murray M. *Clinical Anesthesiology*. 3th ed. McGraw-Hill: 2002. P. 178-198

25. Demirel e, Ünal N. Kas gevşeticiler ve klinik kullanımı. Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, Küçük D. *Anestezi ve güncel konular*. 1. Baskı Ankara: Nobel Matbaacılık; 2002. Pp 125-159

26. Naguib M. Sugammadex: Another Milestone in Clinical Neuromuscular Pharmacology. *Anesthesia Analgesia* 104(3): 575-81, 2007

27. Sorgenfrei et al. Reversal of Rocuronium- induced Neuromuscular Block by the Selective Relaxant Binding Agent Sugammadex. *Anesthesiology* 104:667-74, 2006

28. Sessler DI. Perianesthetic thermoregulation and heat balance in humans. *FASEB J* 1993; 7: 638-44.

29. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI: The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement: A meta-analysis. *Anesthesiology* 2008; 108:71-7

30. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R: Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature group. *N Engl J Med* 1996; 334:1209-15

31. Frank SM, Fleisher IA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, Beattie C: Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 1997; 277:1127-34

32. Sessler DI, Moayeri A: Skin-surface warming: heat flux and central temperature. *Anesthesiology* 1990; 73:218–24
33. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD: Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous-oxide –isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 74: 815-819, 1991
34. Lesslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A: Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of of action of atracurium. *Anesth Analg.* 80: 1007-1014, 1995
35. Heier T, Caldwell JE, Eriksson LI, et al: The effect of hypothermia on adductor pollicis twitch tension during continuous infusion of vecuronium in isoflurane anesthetized humans. *Anesth Analg.* 788:312-317, 1994
36. Heier T, Clough D, Wright PM, et al: The influence of mild hypotermia on the pharmacokinetics and time course of action of neostigmine in anesthetized volunteers. *Anesthesiology* 97:90-95, 2002
37. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology* 2008; 109: 318-38.
38. Cobbe KA, Di Staso R, Duff J, Walker K, Draper N. Preventing inadvertent hypothermia: comparing two protocols for preoperative forced-air warming. *J Perianesth Nurs* 2012; 27: 18-24.
39. Matsuzaki Y, Matsukawa T, Ohki K, Yamamoto Y, Nakamura M, Oshibuchi T. Warming by resistive heating maintains perioperative normothermia as well as forced air heating. *Br J Anaesth* 2003; 90: 689-91.
40. Kumar S, Wong PF, Melling AC, Leaper DJ. Effects of perioperative hypothermia and warming in surgical practice. *Int Wound J* 2005; 2: 193-204.
41. Taguchi A, Akiliç CF, Ahluwakai A, Sessler DI, Kurz A. Negative pressure rewarming vs forced air warming in hypothermic postanesthetic volunteers. *Anesth Analg* 2001; 92: 261-6.

42. Türk anesteziyoloji ve reanimasyon derneği istenmeyen perioperatif hipoterminin önlenmesi rehberi. Turk J Anaesth Reanim 41: 188-90, 2013
43. Heier T, Impact of Hypothermia on the Responce to Neuromuscular Blocking Drugs, Anesthesiology ; 2006, 104:1070-80
44. FDA Anesthetic and Life Support Advisory Committee Meeting Sugammadeks Sodium Injection (NDA 22-225), March 11, 2008 Briefing Document, Page 46
45. Lemmens HJM, El-Orbany MI, Berry J, Morte JB, Martin G. Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: sugammadeks versus neostigmine, BMC Anesthesiology 2010, 10: 15
46. Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, Kim KN, Lee BC. The influence of mild hypothermia on reversal of rocuronium-induced deep neuromuscular block with sugammadeks. BMC Anaesthesiology 2015 , 15;7
47. Jone R.K., Caldwell J.E. Reversal of profound Rocuronium- induced Blockade with Sugammadeks, Anesthesiology , 2008; 109: 816-24
48. LI Eriksson, Lennmarken C, Jensen E. Twitch tension and train of four ratio during prolonged neuromuscular monitoring at different peripheral temperatures. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 1991;volume 35, issue 3: 247-252
49. Khuenl- Brady KS, Wattwil M, Wanacker BF, Lora Tamayo JI. Sugammadeks Provides Faster Reversal of Vecuronium- Induced Neuromuscular Blockade Compaired With Neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. Anesth. Analg. 2010 Jan 1;110(1): 64-73