



TC.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**NON-KARDİYAK CERRAHİ GEÇİRECEK KARDİYAK
HASTALARDA NEOSTİGMİN - SUGAMMADEKS
KULLANIMI VE HEMODİNAMİK FONKSİYONLAR**

Dr. DENİZ KIZILAY

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2012



TC.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**NON-KARDİYAK CERRAHİ GEÇİRECEK KARDİYAK
HASTALARDA NEOSTİGMİN - SUGAMMADEKS
KULLANIMI VE HEMODİNAMİK FONKSİYONLAR**

Dr. DENİZ KIZILAY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. DİDEM DAL

İSTANBUL 2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Özet	iii
İngilizce özet	iv
1. Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1. Nöromüsküler bloker ajanların tarihçesi	3
2.2. Nöromüsküler iletimin fizyolojisi	4
2.2.1. Aksiyon potansiyeli	4
2.2.2. Çizgili kasın fizyolojik anatomisi	6
2.3. Nöromüsküler blokaj tipleri	9
2.4.Antikolinesterazlar	12
2.4.1. Neostigmin	12
2.5. Antikolinerjik ajanlar	14
2.5.1. Atropin	14
2.6. Sugammadeks	16
2.7. Nöromüsküler monitorizasyonu	18
2.8. Kardiyak semptom sınıflaması	21
2.9. ASA sınıflaması	22
2.10. Qt intervali	23
3. Gereç ve Yöntem	24
3.1. İstatiksel incelemeler	26
4. Bulgular	27
5. Tartışma	43
6. Sonuç	48
7. Kaynaklar	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

NMBA: Nöromüsküler bloker ajanlar

Ach: Asetilkolin

AV Blok: Atriyoventriküler blok

EKG: Elektrokardiyogram

Na⁺: Sodyum

K⁺: Potasyum

Ca⁺²: Kalsiyum

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; non-kardiyak cerrahi geçirecek kardiyak sorunu olan hastalarda, sugammadeks ile neostigmin-atropin kombinasyonunun hemodinamik etkilerinin karşılaştırılmasıdır. Kardiyovasküler rahatsızlığı New York Heart Association sınıflandırmasına göre II-III olan, non kardiyak cerrahi geçirecek, 18-75 yaş arası, her iki cinsten 90 adet hasta uygulanacak ilaçlara göre rasgele iki eşit gruba ayrıldı: Grup N' (n=45) deki hastalara cerrahi girişim bitiminde, sinir-kas stimülatörü ile takip edilen kas gevşekliğinde T2 düzeyi belirlendiğinde, 0,03 mg/kg neostigmin i.v. olarak uygulandı. Hastalara kalp atım sayısı, ilaç uygulama öncesi değerinden 5 atım (± 10 atım) düşük değere ulaşınca i.v. olarak 0,5 mg atropin sülfat uygulaması yapıldı. Grup S' (n=45) deki hastalara cerrahi girişim bitiminde, sinir-kas stimülatörü ile takip edilen kas gevşekliğinde T2 düzeyi belirlendiğinde 3 mg/kg sugammadeks i.v. olarak uygulandı. Hastaların kalp hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile Qtc (Qt Fridericia ve Qt Bazett) değerlerinin incelendiği elektrokardiyogram değişiklikleri kaydedildi. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda QtcF değerlerinde anlamlı fark bulunmadı. Kan basınçları ve kalp atım hızları anestezi indüksiyonundan sonra her iki grupta da azaldı. Sugammadeks grubunda ilaç uygulamasından sonraki 5.dk'da ve postoperatif ölçümlerde kan basınçları ile kalp hızında yükselme kaydedildi ($p<0,05$). Yine sugammadeks grubunda, ilaç öncesine göre ilaç uygulamasından sonra 1.dk' daki kalp atım hızındaki düşüş anlamlı bulundu ($p<0,05$). Neostigmin grubunda ilaç uygulamasından sonraki 3.dk'da ve postoperatif ölçümlerde kalp atım hızı ve sistolik kan basınçlarında yükselme kaydedildi ($p<0,05$). Diyastolik basınç değerlerinde ise ilaç sonrası 5.dk ve postoperatif ölçümlerde yükselme kaydedildi ($p<0,05$). Sugammadeks grubundaki sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları ve kalp atım hızları; neostigmin grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$).

Non-kardiyak cerrahi geçirecek kardiyak hastalarda, rokuronyumla oluşturulan nöromusküler blokajın geri döndürülmesinde sugammadeks kullanımının, sağladığı hemodinamik stabilite nedeni ile neostigmin-atropin kullanımına yeğ tutulabileceği kanısına vardık.

SUMMARY

In this study, we aimed to observe the effects of sugammadex and neostigmine-atropine administration on hemodynamic parameters in patients with cardiac disease undergoing non cardiac surgery. The study group included, 90 patients, 18-75 years old, NYHA class II-III, undergoing non cardiac surgery who were randomly divided into two groups as group N (neostigmine, n= 45) and group S (sugammadex, n=45). In neostigmine group, after the termination of surgery, patients were reversed with neostigmine 0,03 mg/kg i.v., at the reappearance of T2. Atropine sulfate 0,5 mg was administered when it was observed the decrement of 5 ($\pm$ 10) beats/min in heart rate after the administration of neostigmine. In sugammadex group, after the termination of surgery, sugammadex 3mg/kg i.v. was administered at the reappearance of T2. Systolic, diastolic, mean arterial pressure, heart rate and electrocardiogram characteristics including rate-corrected Qt (Fridericia and Bazett) interval were recorded. QtF and QtB values were not significantly different between groups and also within groups. Blood pressure and heart rate decreased after the induction of anesthesia in two groups. In group S, blood pressure and heart rate values were significantly higher ($p<0,05$) at 5 min after administration of sugammadex and at postoperatively determined times. Heart rate was significantly lower at 1min after sugammadex administration compared to pre-administration. In group N, systolic blood pressure and heart rate were significantly higher at 3 min after drug administration and at postoperatively determined times ($p<0,05$), diastolic blood pressure was significantly higher at 5th min administration and at the postoperative periods ($p<0,05$). Systolic, diastolic, mean arterial pressure and heart rate was significantly lower ($p<0,05$) in group S compared with group N.

We assumed that, on the reversal of rocuronium induced blockade with sugammadex may be preferred to neostigmine-atropine administration, because of its stabilization on hemodynamic parameters in patients with cardiac disease undergoing non cardiac surgery.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anestezi terimi ilk kez İsa'dan sonra birinci yüzyılda yunan filozofu Dioscorides tarafından *mandragora* bitkisinin narkotik-benzeri etkilerini tanımlamak için kullanılmıştır. Genel anestezi dönemi üç faza ayrılabilir; indüksiyon, idame ve uyanma. Nöromüsküler blokerler (NMBA) de anestezi pratiğinin bir parçasını oluşturmaktadır. NMBA'lar genellikle cerrahi girişim esnasında, endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak, destekli veya kontrollü ventilasyonu ve cerrahinin kolaylıkla sürdürülmesini sağlamak amacıyla kullanılır (1, 2).

Nöromüsküler blok kendiliğinden de sonlanabilir ancak; farmakolojik ajanlar yardımıyla sonlandırılması, olabilecek rezidüel paraliziden ve bu durumun getireceği yan etkilerden sakınmak için gereklidir (3). Nondepolarizan nöromüsküler bloğun geri çevrilmesinde kolinesteraz inhibitörü ajanlar kullanılır (2). Ancak, bradikardi, bronkospazm ve havayolu sekresyonlarının artması gibi kolinerjik yan etkilerinden dolayı uygulamalarında sıkıntı yaşanabilir, bu yüzden beraberinde atropin gibi antikolinerjikler kullanılır (4).

Sugammadex; suda çözünen, lipofilik bir kaviteye sahip modifiye bir gammasiklodekstrin molekülüdür (5). İlaç, steroid yapıdaki nöromüsküler bloke edici ajanlara karşı selektiftir. Sugammadexin, belirgin kardiyovasküler ya da hemodinamik yan etkileri bildirilmemiştir (6, 7). Literatürde, kardiyak hastalığı olan hastalarda, sugammadexin hemodinamik etkilerinin, rutin kullanılan kolinesteraz inhibitörleri ve antikolinerjik ilaç kombinasyonu ile karşılaştırılmasını içeren yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı; non-kardiyak cerrahi geçirecek kardiyak sorunu olan hastalarda, sugammadex ile neostigmin-atropin kombinasyonunun hemodinamik etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Genel anestezinin komponentleri; hipnoz, amnezi, analjezi, reflekslerin ortadan kalkması ve kas gevşemesi olarak sayılabilir. Kas gevşemesi, cerrahi uygulanacak hastalarda endotrakeal entübasyonun uygulanması ve cerrahi koşulların sağlanması için gereklidir. Aynı zamanda mekanik ventilasyona olanak sağlar ve cerrahi sırasında istem dışı ya da reflekse bağlı kas hareketlerinin olmasını engeller. Kas gevşemesi iskelet kas sistemine etkili olan nöromüsküler bloker ajanlarla sağlanır. İntravenöz yoldan kullanılan bu ilaçların sadece parenteral formu vardır (8-10).

2.1. NÖROMÜSKÜLER BLOKER İLAÇLARIN TARİHÇESİ

İskelet kası gevşemesi; inhalasyon ajanlarıyla, santral bloklarla ya da NMBA'larla sağlanır. NMBA'lar, hipnoz ve analjezi sağlamazken sadece iskelet kas sisteminde kas gevşemesine neden olurlar. 1942'de Harold Griffith ve Enid Johnson tarafından kürarın kullanımı anestezide bir dönüm noktası olmuştur (11).

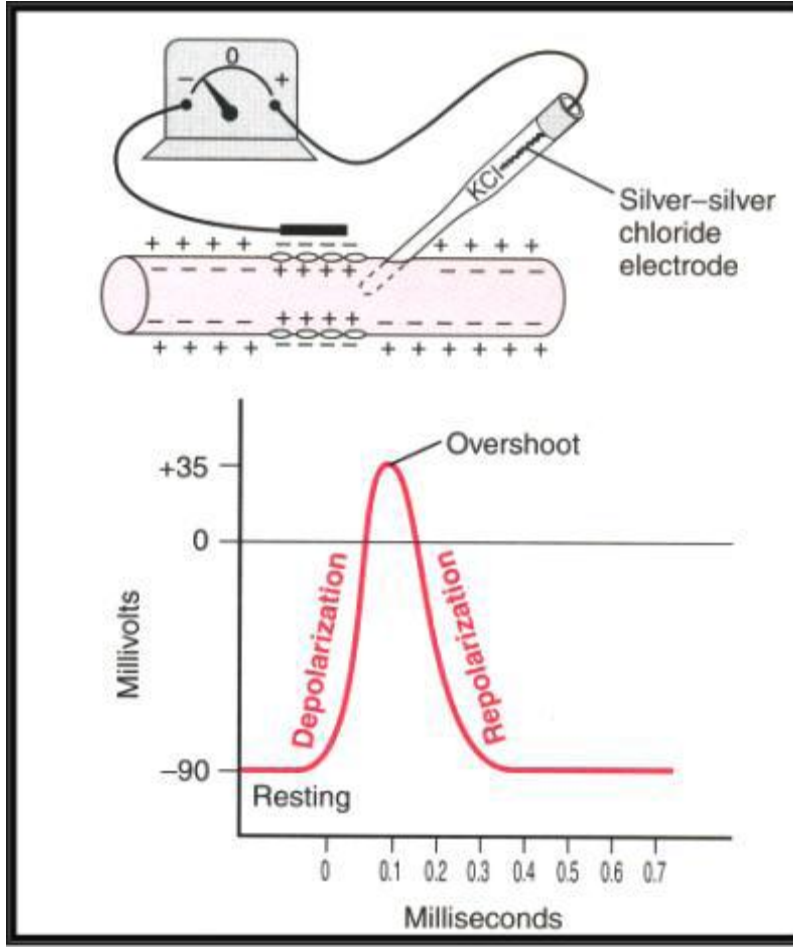
Kürar; Güney Amerika'da ok zehiri olarak kullanılan bir maddedir. Bu zehir yıllar boyunca vahşi hayvanların, kaslarının felci sonucu ve solunum yetersizliği ile ölümüne neden olmuştur. 16. Yy'da Sir Qualter Raleigh, zehiri incelemek amacıyla Avrupa'ya götürmüştür. 1856'da fizyolog Claude Bernard yaptığı kurbağa deneyleriyle kürarın etkilediği alanın sinir-kas kavşağı olduğunu bulmuştur (11). Claude Bernard, kurbağanın bir bacağına arterini, ötekinin sinirini bağlamış; sonrasında hayvana damardan kürar enjekte etmiş ve arterin bağlı olduğu bacakta hareket gözlemlerken, sinirin bağlandığı bacakta hareket olmadığını görmüştür. Her iki bacağın kaslarının direkt uyarıldığındaysa hareket olduğunu gözlemlemiş; buna dayanarak ilacın sinirle kas arasında belli bir noktaya etki ettiği hipotezini ileri sürmüştür (1). Griffith ve Johnson tarafından 1942 yılında ilk klinik uygulama gerçekleştirilmiştir. Süksametonyum, Tesleff ve Von Dordel tarafından 1951 yılında İsveç'te kullanılmıştır. Aynı yıl, Foldes ve arkadaşları tarafından Amerika'da anestezi pratiğinde uygulanmıştır. Bovett tarafından gallamin; Paton ve Zaimis tarafından 1949'da dekametonyum kullanılmıştır. Pankuronyum, 1964'de Hewitt ve Savage tarafından bulunup, Baird ve Reid tarafından 1967'de klinik olarak uygulanmaya başlamıştır (12). Atrakuryum ve vekuronyum 1980 yılında, mivakuryum ise, Savares tarafından 1986'da geliştirilmiştir. Rokuronyum ve sisatrakuryum ise klinik uygulamada diğer kas gevşeticilere oranla daha yeni ajanlardır (13).

2.2. NÖROMÜSKÜLER İLETİMİN FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Aksiyon Potansiyeli

Vücuttaki bütün hücrelerin membranlarının iç ve dış yüzeyleri arasında bir elektriksel potansiyel farkı bulunur. Bu farka membran potansiyeli denir. Sinir ve kas hücreleri uyarıldıklarında, membranlarında ani biçimde oluşan iyon iletkenliği değişimi aksiyon potansiyeli olarak adlandırılır (14) (Şekil 1).

Dinlenim halindeyken, hücre membranının iç kısmı negatif, dış kısmı pozitif durumda olup, membran polarize şekildedir. Uyarı sonucunda, membranın kritik (eşik) değere kadar polarize olması sonucu, önce bir elektrotonik potansiyel değişimi gözlenir. Ancak eşik değer aşıldıktan sonra aksiyon potansiyeli gerçekleşir. Dinlenim durumunda, K^+ 'a karşı yüksek oranda geçirgenlik gösteren membran, uyarı eşik değere ulaştığında, Na^+ 'a karşı yüksek oranda geçirgen duruma gelir. Na^+ 'un kimyasal olarak, hücre dışında fazla bulunması; elektriksel olarak da, hücre içinin dışına göre daha negatif olması sonucu, hücre içine hızlı bir şekilde Na^+ girişi olur. Böylece, membranın pozitif değerlere doğru depolarize olması ile, hücrenin depolarizasyon fazı başlar. Sıfır değerlerinden pozitif değerlere doğru olan bu ani artışa, aşma (overshoot) dönemi denir. Ancak; Na^+ 'a karşı geçirgenlik kısa sürede azalır ve Na^+ 'un hücre içine geçişi duraklar. K^+ 'un geçirgenliği ise dinlenim durumundan yüksektir ve K^+ hücre dışına çıkar. Böylece aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazı başlamış olur. Repolarizasyon fazının sonuna doğru, K^+ hücre içi ve dışında dengeye yaklaştığı için, hücre dışına çıkışı yavaşlar. Bu döneme aksiyon potansiyelinin negatif art dönemi denir. K^+ kanallarının birkaç milisaniye daha fazla açık kalması ve K^+ 'un gereğinden fazla hücre dışına çıkmasıyla membran dinlenim durumundan daha negatif hale gelir. Buna, aksiyon potansiyelinin pozitif art dönemi denir. Bir aksiyon potansiyeli oluşuktan sonra, ikinci bir potansiyelin oluşması için mutlaka Na^+ kanallarının dinlenim durumundaki konumlarına dönmüş olmaları gerekmektedir. Bunun gerçekleşmesi için gereken zaman, mutlak refrakter dönem olarak adlandırılır. Bu dönemde ne kadar şiddetli olursa olsun bir uyarı ile ikinci bir aksiyon potansiyeli oluşturulamaz. Mutlak refrakter dönemin sonunda, rölatif refrakter dönem başlar. Refrakter dönemde, yeterli şiddette bir uyarı ile aksiyon potansiyeli oluşturulabilir. Bu dönemin sonunda, gerekli uyarı şiddeti azalarak ilk eşik değer düzeyine iner (14).



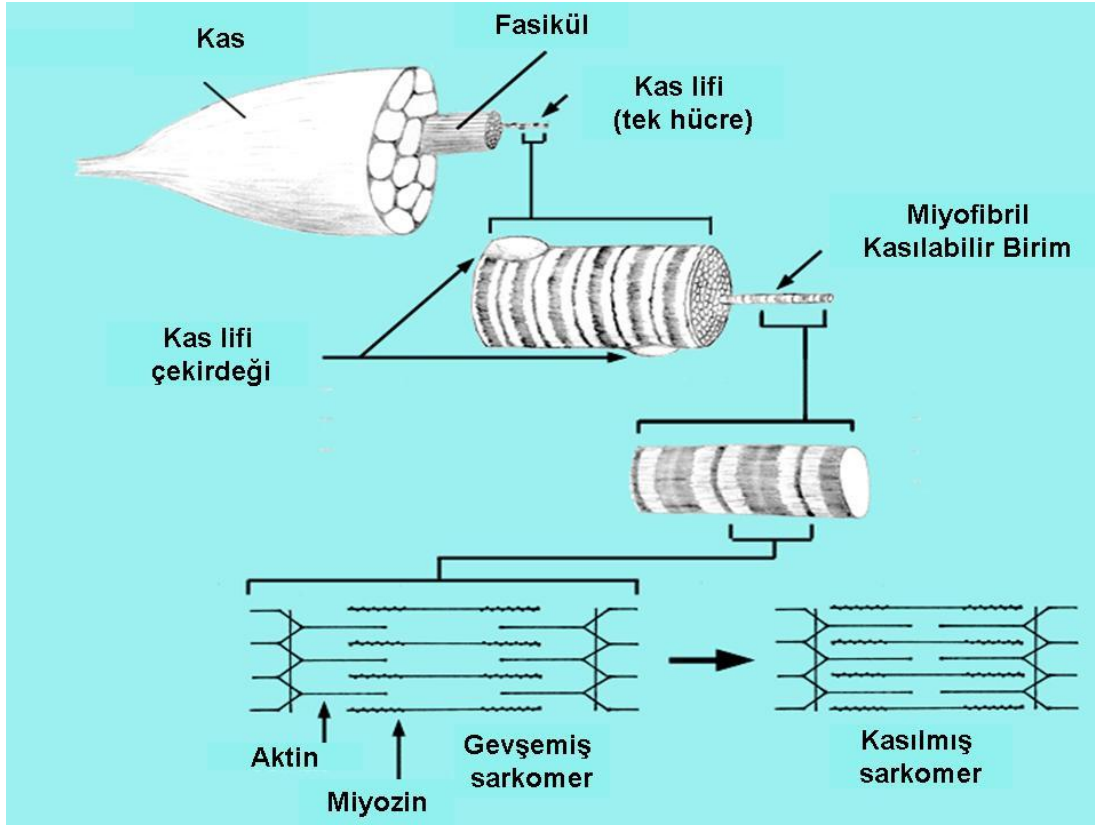
Şekil 1. Aksiyon potansiyeli

2.2.2. Çizgili Kasın Fizyolojik Anatomisi

Çizgili kaslar; sarkolemma olarak adlandırılan hücre zarı, sarkoplazma ve miyofibriller ile oluşturulan kas liflerinden oluşur (Şekil 2).

Miyofibril: Kas hücresinin kontraktıl elemanını içeren bölümdür. Kontraktıl eleman; büyük protein moleküllerince oluşturulan filamenter yapılar olan, aktin ve miyozinden oluşur. Elektron mikroskop görüntüsünde açık renkli görülen I bandı aktin tarafından, koyu renkli görülen A bandıysa miyozin tarafından oluşturulmaktadır. Z hattı olarak adlandırılan bölüm, iki aktin filamenti tarafından oluşturulur. Ardarda gelen iki Z hattı arasında kalan alansa sarkomeri meydana getirir.

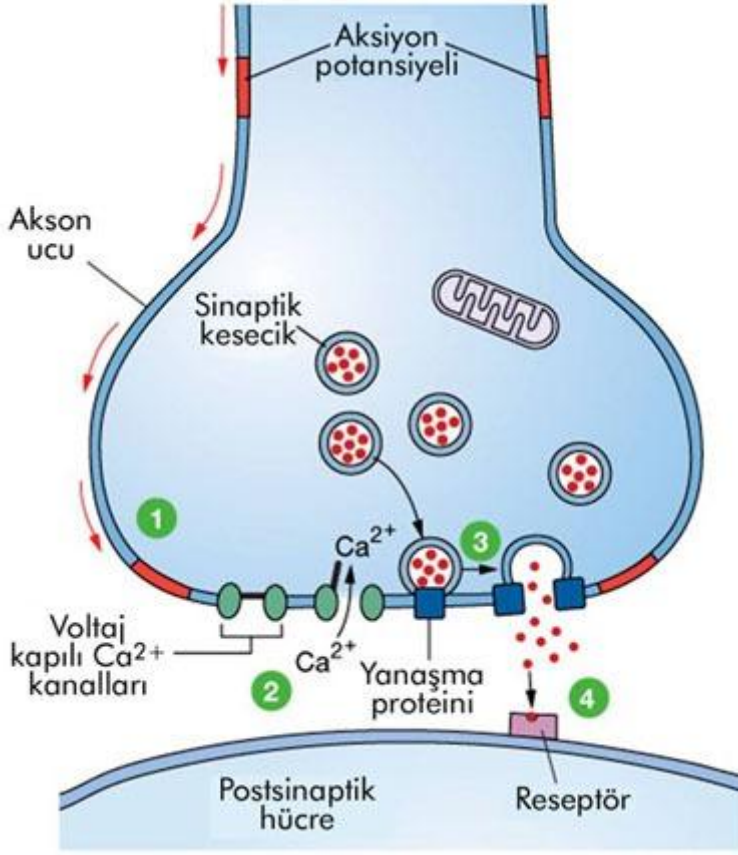
Sarkoplazma: Çekirdek, sarkoplazmik retikulum, mitokondri ve sıvı içerir. Miyofibril yapısını çevreler (15).



Şekil 2. Çizgili kasının fizyolojik anatomisi

Sinir hücrelerini diğer hücrelerden ayıran en önemli özellik, sinir impulslarını meydana getirmek ve bu impulsları birbirlerine iletebilmektir (14). Motor nöron, miyelinli sinir lifi olarak, spinal kordun ön boynuzundan nöromüsküler aralığa kadar devam eder (16). Sinir-kas kavşağı (sinaps) olarak adlandırılan bölge, bir motor nöron ve bir kas hücresi arasındaki yaklaşma alanıdır. Bu alan, kavşak öncesi (presinaptik), kavşak (sinaps) ve kavşak sonrası (postsinaptik) olarak bölgelere ayrılır (Şekil 3). Presinaptik alandaki miyelinsiz sinir ucu, sinir son plağını oluşturur (2). Sinapsın nörotransmitteri olarak görev yapan asetilkolin (Ach); sitozolde, kolin ve asetilkola'dan kolinasetiltransferaz enzimi yardımıyla sentezlenir ve veziküllerde depo edilir (8-10, 15-18). Bir aksiyon potansiyeli sinirin ucunu depolarize ettiğinde, Ca^{+2} voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından hücre içine girer. Bu olay, depo veziküllerin terminal membrana yapışmasına ve içindeki Ach'ın açığa çıkmasına yol açar (8-10, 16, 17, 19, 20) . Açığa çıkan Ach; postsinaptik membran üstünde, motor son plak adı verilen alanda bulunan nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanmak için, asetilkolinesteraz

içeren ve ekstrasellüler sıvıdan oluşan sinaptik aralıktan diffuze olur. Motor son plak; iki alfa, birer beta, delta ve epsilon tipinde alt birimlerden oluşan beşli bir glikoproteindir (15, 19, 20).



Şekil 3. Presinaptik ve postsinaptik bölge

Ach reseptörlere bağlandığında, normalde kapalı olan reseptör tübülleri açılarak depolarizasyonun oluşmasını sağlar. Yeterli sayıda reseptörün aynı anda aktive olmasıyla eşik değeri aşılar ve kas hücresinde sarkoplazmik retikulumda bulunan bağlı Ca⁺²,un ortama salınmasına yol açar. Ca⁺², aktin-miyozin sistemini etkileyerek kas hücresinin kasılmasına neden olur (2). Reseptörlerin hemen yanında gömülü halde bulunan, substrata özgü bir enzim olan asetilkolinesteraz enzimi, Ach'ı hızla asetil ve koline hidroliz eder. Böylece reseptör tübülleri kapanır ve bu da repolarizasyona yol açar. Aksiyon potansiyeli son bulduğunda, kas hücresinin membrandaki Na⁺ kanalları da kapanır, sarkoplazmik retikulumda Ca⁺² tekrar birikip, kas gevşer (16, 17, 20, 21). Açığa çıkan kolin aktif transport ile sinire taşınarak tekrar asetilkolin yapımında kullanılır (2).

2.3. NÖROMÜSKÜLER BLOKAJ TİPLERİ

Etki mekanizmaları farklılıklarına bağlı olarak, nöromüsküler blokerler depolarizan bloker ajanlar ve nondepolarizan bloker ajanlar olarak iki gruba ayrılırlar.

Depolarizan bloker ajanlar; yapısal olarak Ach'e benzerler ve kolayca Ach reseptörüne bağlanabilirler. Ach'ın aksine asetilkolinesterazla metabolize olmadıkları için depolarizasyonları uzun sürer. İyon kanalı sürekli açık olduğundan bir sonraki sinirsel uyarıya yanıt oluşamaz (15, 20, 22).

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

Nondepolarizan bloker ajanlar; Ach'nın kompetitif antagonistidirler. Ach ile reseptörün alfa alt birimine bağlanmak için yarışa girerler ve Ach reseptörü ile bağlanarak iyon kanalının açılmasına, böylelikle depolarizasyona engel olurlar ve kasta kontraksiyonu önlerler. Nondepolarizan bloğun ortadan kalkması Ach artışı ile olur. Bu yüzden, Ach yıkımını sağlayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe edici ajanlar, bloğun geri döndürülmesinde kullanılabilir (2, 8-10, 16, 20).

Nöromüsküler bloker ajanlar; steroid yapılı ve benzilizokinolin yapılı olanlar olarak ikiye ayrılır: Steroid yapılı olan nöromüsküler blokerler; pankuronyum, pipekuronyum, vekuronyum ve rokuronyumdur. Benzilizokinolin yapılı olan nöromüsküler blokerlerse; atrakuryum, sisatrakuryum, mivakuryum ve doksakuryumdur (8-10).

Atrakuryum: Orta uzunlukta etki süresine sahip bir ajandır. Yıkımı, ester hidrolizi ve Hoffman eliminasyonu yöntemiyle olur. Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarından bağımsız bir farmakokinetiğe sahiptir. Histamin deşarjına neden olduğundan astımlı hastalarda kontrendikedir(8-10, 20).

Sisatrakuryum: Atrakuryumun stereoizomeridir. Orta uzunlukta etki süresine sahiptir. Yıkımı, Hoffman eliminasyonu ile olur. Farmakokinetiği, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarından etkilenmez. Histamin deşarjına neden olmaz.

Mivakuryum: Yıkımı pseudokolinesterazlarla olur. Atipik pseudokolinesterazı olan hastalarda etkisi uzayabilir. Histamin deşarjına neden olabilir.

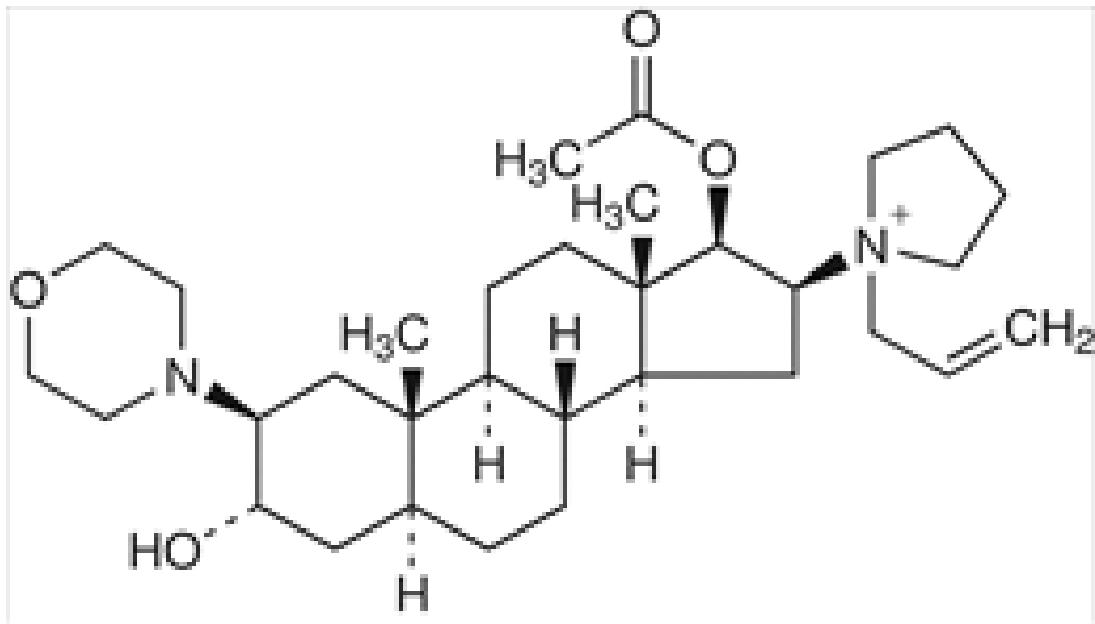
Doksakuryum: Plazma kolinesterazı ile ester hidrolizine uğrar. Yan etkisi yoktur. İdrar ve safra ile değışmeden vücuttan atılır.

Pankuronyum: Etki süresi uzun bir ajandır. Başlıca atılım yolu böbreklerdir. Vagal blokaj, gangliyon blokajı ve katekolamin deşarjı etkileri sonucu hipertansiyon ve taşikardi yapar.

Pipekuronyum: Pankuronyum türevidir. Metabolize olmaz. Atılımı esas olarak böbreklerden olur(8-10, 19, 20).

Vekuronyum: Orta etki süresine sahip bir ajandır. Pankuronyum analogudur. Başlıca atılım yolu safra, ikincil olarak böbreklerdir.

Rokuronyum: Klinik anestezide 1990 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Orta etki süresine sahip bir ajandır. Vekuronyumun monokuartern analogudur. Motor son plakta bulunan nikotinik kolinoseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. Metabolizması sonucu; 17-deasetil-rokuronyum ve 16 N deasetil-rokuronyum nadir olarak insanlarda tespit edilse bile farmakolojik olarak aktiviteleri bulunmamaktadır. Rokuronyum; birincil olarak karaciğerden, ikincil olarak böbreklerden atılır. Hem gangliyon blokajı yapmaz, hem de histamin deşarjına neden olmaz. Rokuronyumun kimyasal formülü; 1-(17 beta (asetiloxo)-3a-hidroksil 2 beta-(4-moronil)-5a-andostan-16 beta-yl)-1-(2-propenyl) prolidinum bromid'dir (Şekil 4). ED₉₅ dozu 0,3-0,4 mg/kg'dır. Doz arttırıldığında etki başlangıç süresi kısalır, etki süresi doza bağımlı olarak artış gösterir (20, 23-25). İntravenöz yoldan uygulanmasını takiben etki süresi yaklaşık 97±49 dakikadır. Plazma klirensi 3,9±1,3 mg/kg/dk'dır (26).



Şekil 4. Rokuronyum bromid

2.4. ANTİKOLİNESTERAZLAR (Ach-esteraz inhibitörleri)

Ach'nın yıkımından sorumlu Ach-esteraz enzimini inhibe ederler. Böylelikle Ach konsantrasyonu artar ve nondepolarizan nöromusküler blokerlerle yarışmaya giren Ach miktarının artmasını sağlarlar (8-10). Asetilkolin, tüm parasempatik ve bazı sempatik sistem reseptörleri üzerinde etkili bir nörotransmitterdir. Reseptörleri, nikotinik ve muskarinik olarak iki gruba ayrılmıştır. Nikotinik reseptörler, otonom gangliyonlar ve iskelet kaslarında bulunurken; muskarinik reseptörler, bronş düz kası, tükrük bezi ve sinoatriyal düğümde bulunur. Santral sinir sistemindeyse her iki tür reseptörde bulunmaktadır.

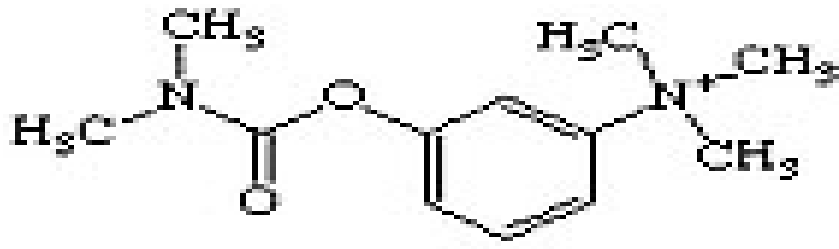
Kolinesteraz inhibitörleri birkaç organ sistemi üzerinde etki oluşturabilir. Kardiyovasküler sistemde, bradikardi, AV blok, kardiyak aritmi, hipotansiyon; solunum sisteminde, bronkospazm, havayolu sekresyonunda artış; santral sinir sisteminde, elektroensefalogramda yaygın aktivasyon; sindirim sisteminde, özofageal, gastrik ve intestinal peristaltizm artışı; glandular sekresyon artışı etkileri görülür.

Nöromusküler bloğun geri döndürülmesinde amaçlanan, muskarinik yan etkilerin en aza indirilmesi ve nikotinik etkilerin en üst düzeye çıkarılmasıdır (20).

2.4.1. Neostigmin

Bir kuarterner amonyum ve karbamat kısmından oluşan yapıya sahiptir (Şekil 5). Karbamat kısmı asetilkolinesteraza bağlanmayı sağlarken, kuarterner amonyum kısmı yağda çözünmeyi engeller. Bu sebepten dolayı beyin-kan bariyerini geçemez (8-10, 20, 23).

Etkisi 5-10 dakikada görülmeye başlar ve 10 dakikada tepe düzeyine ulaşır. Çocuklar ve yaşlılarda etki başlangıcı daha hızlıdır. Ancak, yaşlılarda etki süresi uzamaktadır. Uygulamadan önce veya eş zamanlı bir antikolinergik ajanın uygulanmasıyla muskarinik yan etkiler azaltılabilir (20). Neostigminin, anafilaksi, konvülsiyon, bulantı, kusma, fekal inkontinans, yüksek dozlarda atropine dirençli bradikardi, A-V blok, nodal ritmi de içeren kardiyak aritmi, spesifik olmayan EKG değişimleri, hipotansiyon ve plasentayı geçerek fetal bradikardiye neden olması gibi yan etkileri mevcuttur (20, 23).



Neostigmine

Şekil 5. Neostigmin molekülü

2.5. ANTİKOLİNERJİK AJANLAR

Antikolinerjik ajanlar, bir organik bağ ile birleşmiş asit esterleridir. Reseptöre bağlanmak için ester bağına ihtiyaç duyarlar. Bu bağ Ach bağlanmasını rekabet yoluyla bloke eder. Antikolinerjik ajanlar birçok organ sistemi üzerine etkilidir.

Kardiyovasküler sistem: Sinoatrial düğümdeki reseptörlerin blokajı taşikardiye yol açar. Ancak; düşük dozlarda kullanımı paradoks bir bradikardiye yol açabilir. Bu durum ajanların saf antagonist değil, zayıf periferik agonist olduklarını göstermektedir. Atrioventriküler düğüm üzerine etkileriyle PR intervali kısalır ve vagal aktivasyon sebebiyle kalp bloğunda azalma görülebilir. Nadiren, nodal ritm ve atriyal aritmilere neden olabilirler.

Solunum sistemi: Hava yolu sekresyonlarında azalma ve bronş düz kaslarda gevşemeye neden olurlar.

Santral sinir sistemi: Kullanılan ajan ve dozuna göre depresyon ya da aktivasyona neden olabilirler.

Sindirim sistemi: Peristaltizm ve alt özofagus sfinkter basıncı azalır.

Oftalmik sistem: Pupil dilatasyonu ve sikloplejiye yol açarlar.

Genitoüriner sistem: Üreter ve mesanenin tonusu azalır.

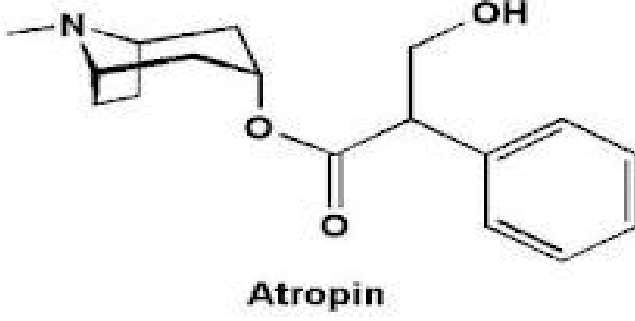
Termoregülasyon: Ter bezi inhibisyonuyla hipertermiye neden olurlar (20, 23).

2.5.1. Atropin

Bir aromatik asit ve bir organik asit içeren tersiyer amindir (20) (Şekil 16). Bir belladonna alkaloidi olan atropin muskarinik reseptörlere yüksek afinite gösterir. Hem santral hem periferik etkilere sahiptir. Etki süresi yaklaşık dört saat kadardır, ancak; göze topikal yolla uygulandığında etkisi günler boyu sürebilir (22).

Atropin özellikle kalp ve bronş düz kasları üzerine etkilidir. Bradikardi tedavisinde kullanılır. Ancak, koroner arter hastalığı olanlar; taşikardiye bağlı miyokard oksijen

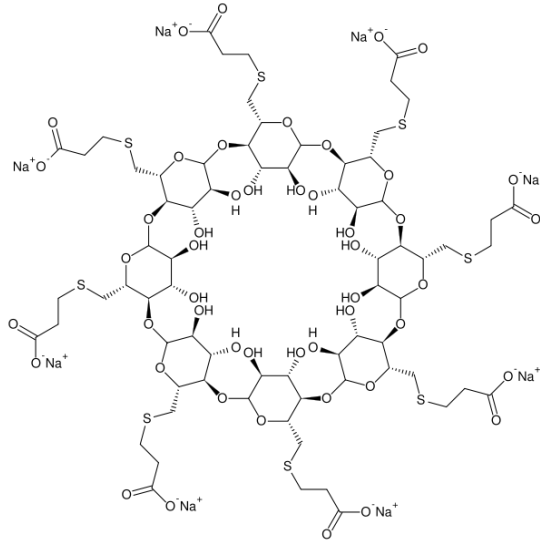
gereksinimindeki artışı ve oksijen sunumundaki azalmayı tolere edemeyebilirler. Santral sinir sistemine geçebilme özelliği vardır. Bu sebeple; postoperatif dönemde hafıza kayıpları ve toksik dozlarda eksitator reaksiyonlar görülmüştür (20, 22, 23).



Şekil 6. Atropin molekülü

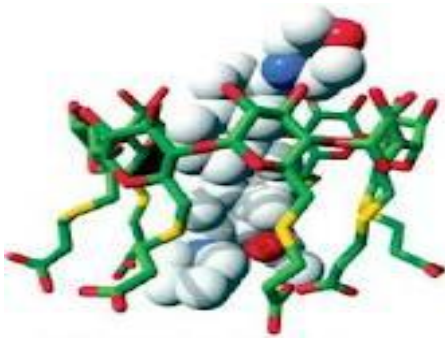
2.6. SUGAMMADEKS

Sugammadeks, modifiye bir gamma siklodekstrindir (Şekil 7). Yapısı koni şeklinde olup, hidrofobik bir kavitesi ve hidrofilik bir dış duvarı vardır (5).



Şekil 7. Sugammadeks molekülü

Sugammadeks, steroid yapıda olan rokuronyum ve vekuronyumu kapsüle eder ve reseptörlerinden ayrılmasını sağlar (27) (Şekil 8). Bu kompleks yapının oluşumuyla, plazmadaki serbest rokuronyum konsantrasyonu azalır. Plazma ve doku arasında konsantrasyon farkı doğar. Serbest rokuronyum molekülleri plazmaya geri döner ve Ach reseptöre tekrar bağlanabilir hale gelir (5).



Şekil 8. Sugammadeks-rokuronyum bileşiği

Sugammadeksin, neostigminin geri döndüremediği derin nöromüsküler bloğu geri çevirebildiğini bildiren yayınlar mevcuttur (28). Yapılan çalışmalarda, sugammadeksin; kan basıncı, kalp hızı, solunum ve termoregülasyon üstüne etkileri klinik olarak anlamlı

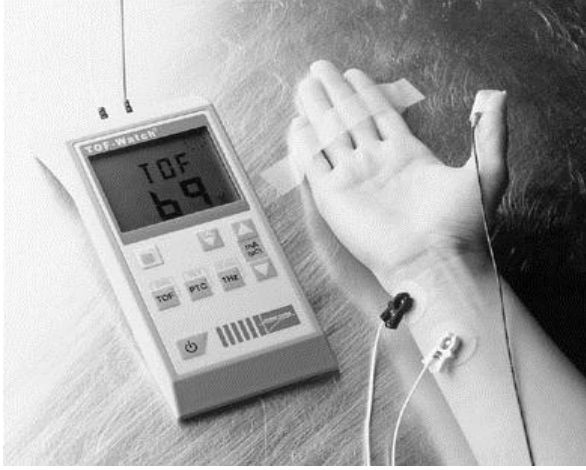
bulunmamıştır (5, 29). Sugammadex, metabolize olmaz. Birincil olarak böbreklerden atılır ve ağır böbrek yetmezliği olanlarda kontrendikedir (30, 31). Yapılan çalışmalarda, tek başına veya rokuronyum ya da vekuronyum ile kombinasyon şeklinde kullanılan sugammadexin QT aralığı uzaması üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (32). Disguzi (kötü tat alma), uzayan nöromüsküler blok ve eritematöz reaksiyonlar görülebilen yan etkilerdir (33).

2.7. NÖROMÜSKÜLER MONİTORİZASYON

Klinik anesteziye, tekrarlanan veya infuze edilen nöromüsküler bloker ajan dozunun oluşturabileceği sorunlar, nöromüsküler monitorizasyon ile engellenebilir. Nöromüsküler monitorizasyon, entübasyon ve ekstübasyon için uygun zaman belirlenmesi, nöromüsküler blok oluşumu için gerekli ajanın tam dozunun saptanması ve bloğun geri döndürülmesi için en uygun zamanın belirlenmesinde yardımcı olur. Operasyon sonrası da nöromüsküler blokajın antagonizasyonun yeterliliğinin değerlendirmesinde kullanılır. Nöromüsküler monitorizasyon, Chirstie ve Churchill-Davidson tarafından tanımlandığı 1958 yılından beri kullanılmaktadır (2, 17, 20).

Monitorizasyon uygulanırken, periferik bir motor sinir stimüle edilir ve bu sinir tarafından innerve edilen kaslar gözlemlenir. Elektrik akımı yüzeysel bir sinir trasesi üzerine yerleştirilen iki adet elektrod yardımıyla verilir. Uyarının negatif çıkışı distal elektroda, pozitif çıkışı proksimal elektroda bağlanır (2, 16, 17, 20). Periferik motor sinirin supramaksimal elektriksel stimülasyonuna kas yanıtının değerlendirilmesi ile nöromüsküler fonksiyon monitörize edilebilir. Tek bir kas fibrili, elektriksel bir stimulusa ya hep ya hiç şeklinde yanıt verir. Ancak, uyarılan bir kasın yanıtı, uyarılan kas fibrillerinin sayısına bağlıdır. Sinir yeterli ölçüde uyarılırsa, o sinirin innerve ettiği kas fibrilleri reaksiyon gösterir ve maksimal yanıt tetiklenmiş olur. Nöromüsküler bloker bir ajana maruz kalmış kasın uyarıya yanıtı bloke olmuş fibril sayısı ile orantılı olarak azalır. Bu yanıtaki azalma, nöromüsküler bloğun derecesini gösterir. Değerlendirmenin doğru kabul edilebilmesi için uyarının supramaksimal olması gereklidir. Bu sebepten dolayı verilen uyarı maksimal yanıt için gerekli olan uyarının en az %20-25 üstünde olmalıdır. Uyarının süresi ve karakteri de önemlidir. Uyarı, monofazik ve rektangüler yapıda olmalıdır. Uyarı süresi 0,2-0,3 msn olmalıdır. Daha uzun süreli bir uyarı kası doğrudan uyarır ya da yeniden tetiklenmeye sebep olur (17).

Monitorizasyonda en yaygın metod, el bileğinde ulnar sinir-adductor pollicis kası kombinasyonunun gözlemlenmesidir (Resim 1).

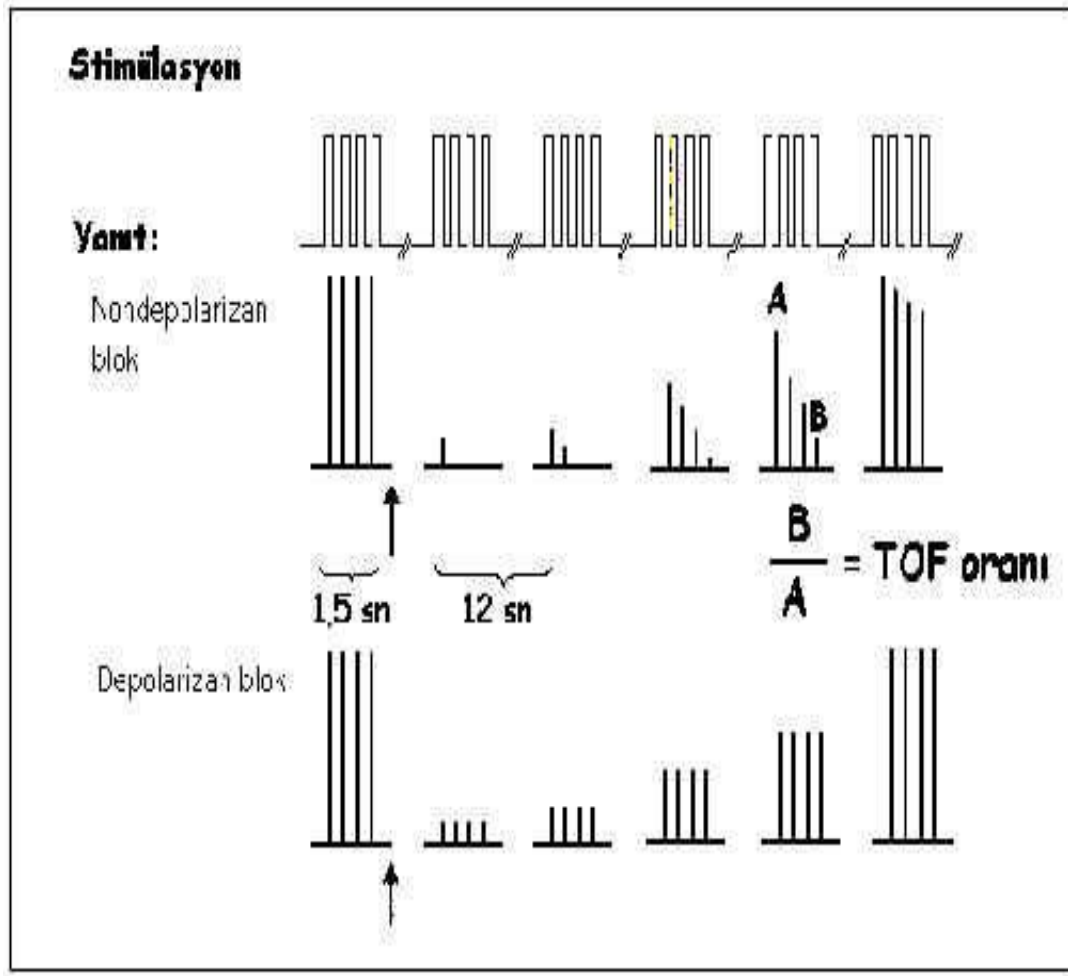


Resim 1. Tof Watch

Sinir stimölasyonu amacıyla, *single twitch* stimölasyon, *train-of-four* (TOF), *tetanic* stimölasyon, *post-tetanic count* ve *double-burst* stimölasyon kullanılır.

Single-twitch stimölasyon: Bu modda, periferik motor bir sinire, 1 Hz ile 0,1 Hz arasında değişken frekanslarda tek bir uyarı uygulanır. Bu uyarı tipi klinik uygulamada sık kullanılmaz (16, 34).

Train-Of-Four stimölasyonu: Ali ve ark. tarafından 1970'lerde tanımlanmıştır (34). Bu uyarıda, 0,5 sn aralıklar ile her biri 0,2 msn süren ve 2 Hz hızda olan dört supramaksimal uyarı uygulanır. Her bir uyarı, bir kas stimölasyonu oluşturur ve birbirini izleyen kas yanıtlarındaki sönmenin değerlendirilmesi yöntemi uygulanır (Şekil 10). Dördüncü yanıtın 1. yanıtı oranı, TOF oranı olarak adlandırılır. Nöromüsküler bloğun olmadığı durumlarda dört yanıtında amplitüdü aynıdır. Nikotinik reseptörlerin %70-75'nin blokajıyla dördüncü yanıt azalır. %80-85'nin bloke olmasıyla T3 yanıtı kaybolur. %85-90 blokaj ile T2, %90-98 blokaj ile T1 yanıtı kaybolur (34-36).



Şekil 10. TOF uyarısı ve uyarılmış kas yanıtları

Tetanic Stimülasyon: Çok hızlı elektriksel stimülasyonlardan oluşur. En sık kullanılan, 5 saniye süreyle 50 Hz’lik tetanik uyarıdır. Uyarının başlangıcında, depolardan büyük miktarda Ach salgılanır. Postsinaptik membrandaki serbest kolinerjik reseptör sayısı, nondepolarizan bir nöromüsküler ajan tarafından azaltıldığında tetanik stimülasyon sırasında Ach salınımında azalma, sönmeyi oluşturur. Klinik uygulamada sık kullanılmaz (34, 36, 37).

Post tetanic count Stimülasyon: Başlıca kullanım alanı, derin nöromüsküler bloklarda, tek veya dörtlü uyarıya yanıt alınmadığı durumlarda blokajın değerlendirilmesidir (34, 36).

Double Burst stimülasyon: 50 Hz’lik çok kısa süreli iki tetanik uyarının 750 msn ara ile verilmesinden oluşur. Rezidüel nöromüsküler blokajın değerlendirilmesinde kullanılır (16, 17, 34, 36).

2.8. KARDİYAK SEMPTOM SINIFLAMASI

Klinisyenler, en iyi tedavi yöntemini belirlemek amacıyla hastalarda fonksiyonel bir sınıflama yöntemi olan New York Heart Association (NYHA)'a göre kalp rahatsızlıklarını sınıflandırır (38). Bu sistem; hastanın her gün yaptığı aktivitelere bağlı gelişen semptomlarla, hastanın yaşam kalitesine dayanır.

Sınıf I (hafif) : Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Günlük fiziksel aktivite, yorgunluk, çarpıntı veya dispneye yol açmıyor.

Sınıf II (hafif): Fiziksel aktivitede az kısıtlanma. Dinlenimde rahat, ama günlük fiziksel aktivite yorgunluk, çarpıntı veya dispneye yol açıyor.

Sınıf III (orta) : Fiziksel aktivitede önemli kısıtlanma. Dinlenimde rahat, ama günlük fiziksel aktiviteden daha az aktivite ile yorgunluk, çarpıntı veya dispne oluşuyor.

Sınıf IV (ağır) : Fiziksel aktiviteler rahatsızlık duymadan yapılamaz. Dinlenimde kalp yetmezliği bulguları mevcuttur (38).

2.9. ASA SINIFLAMASI

Preoperatif olarak hastanın sınıflandırıldığı, buna göre anestezi ve monitorizasyon yöntemlerinin belirlendiği değerlendirme sistemidir.

ASA 1: Normal, sistemik bir bozukluğa neden olmayan cerrahi patoloji dışında bir hastalık veya sistemik sorunu olmayan sağlıklı bir kişi.

ASA 2: Cerrahi girişim gerektiren nedene veya başka bir hastalığa bağlı hafif bir sistemik bozukluğu olan kişi.

ASA 3: Aktivitesini sınırlayan, ancak güçsüz bırakmayan hastalığı olan kişi.

ASA 4: Gücünü tamamen yitirmesine neden olup hayatına sürekli bir tehdit oluşturan hastalığı olan kişi.

ASA 5: Ameliyat olsa da olmasa da 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son ümit olarak cerrahi girişim yapılan ölüm halindeki kişi.

ASA 6: Organ alınmaya uygun, beyin ölümü gelişmiş kişi.

Acil (E): Acil cerrahi girişim gerektiğinde hastanın ASA sınıflamasının yanına E harfi eklenmektedir (39).

2.10. Qt İNTERVALİ

Qt intervali; ventriküler depolarizasyon ve sonrasında gelen repolarizasyonun, elektrokardiyografik görüntüsüdür.

İntrasellüler Na^+ ve K^+ fazlalığıyla sonuçlanan iyon kanal bozukluğu veya azlığı, repolarizasyon periodunu uzatır ki bu da Qt intervalinin süresinde artışa yol açar. İntervalin süresi, *Torsades de Pointes* olarak adlandırılan ölümcül olabilen polimorfik ventriküler taşikardilerle ilişkilidir. Torsades de Pointes gelişme riski değişkendir ancak, bradikardi, iskemi, elektrolit imbalansı, hipotiroidi, çeşitli ilaçlar ve iki farklı ilacın birbiriyle etkileşimi gibi Qt uzamasına neden olan faktörler Torsades de Pointes'e neden olabilir (40, 41).

Qt intervali, EKG' de QRS kompleksi başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan kısmın ölçümüyle elde edilir.

Cinsiyet, kalp hızı, ritm bozukluğu gibi faktörler ölçümde farklılıklar yaratır. Qt intervalinin süresi kalp hızına çok bağlı olduğundan, Qt intervali ölçümünün düzeltilmesi gerekir. Değişkenlere göre düzeltilmiş Qt (Qtc) ölçümünde en çok Bazett formülü kullanılır. Normal değerler erkekler için 440 ms'nin altı ve kadınlar için 460 ms'nin altıdır (40-42).

“Bazett formülü” [$Qtc = Qt / \sqrt{RR}$] Kullanımı kolaydır, ancak 100 atım/dk'nın üstünde veya 60 atım/dk'nın altındaki kalp hızı değerlerinde yanlış sonuç verebilir (40, 41, 43).

“Fredericia formülü” [$Qtc = Qt / (RR)^{1/3}$] Yüksek kalp hızlarında daha doğru sonuç verir (40, 41).

“Framingham formülü” [$Qtc = Qt + 0,154 (1 / RR)$] Normal sınırlar dışındaki kalp hızlarında kullanılır (40, 41).

“Van de Water's formülü” [$Qtc = Qt - 0,087 * (RR - 1000)$] Normal sınırlar dışındaki kalp hızlarında kullanılır (40, 41).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, 03/03/2011 tarih ve 09.2011.0034 protokol no'lu etik kurul izni ve bilgilendirilmiş hasta oluru alınarak, T.C Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Kardiyovasküler rahatsızlığı New York Heart Association sınıflandırmasına göre II-III olan, non kardiyak cerrahi geçirecek, 18-75 yaş arası, her iki cinsten 90 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Klinik olarak enfeksiyon bulgusu olmayan, kronik alkol ve bağımlılık yapıcı ilaç kullanımı olmayan, atropin kullanımını, neostigmin kullanımını veya sugammadeks kullanımını engelleyici herhangi bir rahatsızlığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yazılı onay vermeyen, çalışma süresinde solunum ve/veya kardiyak arrest, serebral kanama, iskemi, infarkt gelişen, neostigmin, atropin veya sugammadekse karşı aşırı duyarlılık gelişen, hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Prospektif, randomize olarak yapılan çalışmada, çalışmaya dahil edilen 90 hasta rasgele her biri 45' er hastadan oluşan iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara premedikasyon olarak 3 mg midazolam ve 0,5 mg atropin, operasyondan 45 dk önce intramüsküler olarak uygulandı. Operasyon odasına alınan olguların anestezi indüksiyonu tiopental sodyum 5 mg/kg i.v, kas gevşekliği 0,8 mg/kg rokuronyum bromid i.v ile sağlandı. Entübasyon öncesi, kas gevşekliği sinir stimülatörü ile monitörize edildi. Kas gevşekliğinde T4 düzeyi belirlendiğinde hastalar uygun endotrakeal tüp ile entübe edilerek anestezi, 1 MAC sevofluran, %70 N₂O, %30 O₂ ile sürdürüldü. Tüm hastalar elektrokardiyogram, sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı ve pulse oksimetre ile monitörize edildi ve elde edilen veriler 5' er dakika ara ile kaydedildi.

I. Gruptaki (Grup S) hastalara cerrahi girişim bitiminde, sinir- kas stimülatörü ile takip edilen kas gevşekliğinde T2 düzeyi belirlendiğinde 3 mg/kg sugammadeks i.v olarak uygulandı. Hastalara sugammadeks uygulamasından hemen öncesi ve sonrasında; 1., 3., 5. dakikalarda kalp hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınç değerleri kaydedildi. 12 derivasyonlu EKG ile elektrokardiyogram değişiklikleri ilaç uygulamasından hemen önce kaydedilmeye başlanıp, ilaç sonrası 5.dakika sonuna kadar sürekli kayıt edildi.

II. Gruptaki (Grup N) hastalara cerrahi girişim bitiminde, sinir- kas stimülatörü ile takip edilen kas gevşekliğinde T2 düzeyi belirlendiğinde, 0,03 mg/kg neostigmin i.v olarak uygulandı. Hastaların neostigmin uygulamasının hemen öncesi ve sonrasında 1., 3., 5. dakikalarda kalp hızı, kan basıncı değerleri kayıt edildi. 12 derivasyonlu EKG ile

elektrokardiyogram değişiklikleri ilaç uygulamasından hemen önce kaydedilmeye başlanıp, ilaç sonrası 5.dakika sonuna kadar sürekli kayıt edildi. Hastalara dakika kalp atım sayısı, ilaç uygulama öncesi değerinden 5 atım (± 10 atım) düşük değere ulaşınca i.v olarak 0,5 mg atropin sülfat uygulaması yapıldı.

Postoperatif dönemde derlenme ünitesine alınan hastaların 10. dakikada, 12 derivasyonlu EKG ile elektrokardiyogramları kaydedildi. Kayıt altına alınan elektrokardiyogram değişiklikleri uzman bir kardiolog tarafından değerlendirildi. Postoperatif 1. ve 10. dakikada kalp atım hızları ve kan basınç değerleri kayıt edildi.

Postoperatif dönemde hastalar olası istenmeyen etkilerin belirlenmesi için sorgulandı ve muayene edildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Verilerin değeriendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda demografik bilgiler için bağımsız örneklem T-test; ASA sınıflaması, NYHA sınıflandırması ve eşlik eden hastalıkların karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı. Grup içi karşılaştırmalarda, iki yönlü ANOVA testi; gruplar arası karşılaştırmalarda unpaired T-test kullanıldı. Korelasyon testleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel fark olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Demografik bulgular

Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyet verileri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 1) Cerrahi süre, anestezi süresi ve total rokuronyum dozu; Grup S’de Grup N’e göre anlamlı olarak yüksek bulundu

($p < 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların demografik özelliklere göre dağılımı (Ort± SS)

	Grup N n=45	Grup S n=45	p
Yaş (yıl)	58,62 ± 12,12	63,37 ± 11,57	0,060
Vücut Ağırlığı (kg)	77,95 ± 13,93	78,80 ± 15,06	0,783
Cerrahi Süre (dk)	69,55 ± 37,12	103,11 ± 52,33	0,001*
Anestezi Süre (dk)	89,55 ± 39,06	126,77 ± 61,20	0,001*
Total rokuronyum dozu (mg)	47,44 ± 17,27	59,77 ± 22,23	0,004*
Cinsiyet E / K	22 / 23 (%24,4/ %25,6)	19 / 26 (%21,1/ %28,9)	0,672

* $p < 0,05$ Gruplar arasında istatistiksel fark

ASA sınıflaması- NYHA sınıflaması

Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 2) (Tablo 3).

Tablo 2. Grupların ASA sınıflamasına göre dağılımı, n (%)

ASA	Grup N n=45	Grup S n=45
2	23 %25,6	30 %33,3
3	22 %24,4	15 %16,7

Tablo 3. Grupların NYHA sınıflamasına göre dağılımı, n (%)

NYHA	Grup N n=45	Grup S n=45
2	18 %20	22 %24,4
3	27 %30	23 %25,6

Eşlik Eden Hastalıklar

Gruplar arasında koroner arter hastalığı dışında ($p < 0,05$); eşlik eden hastalıklar açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4).

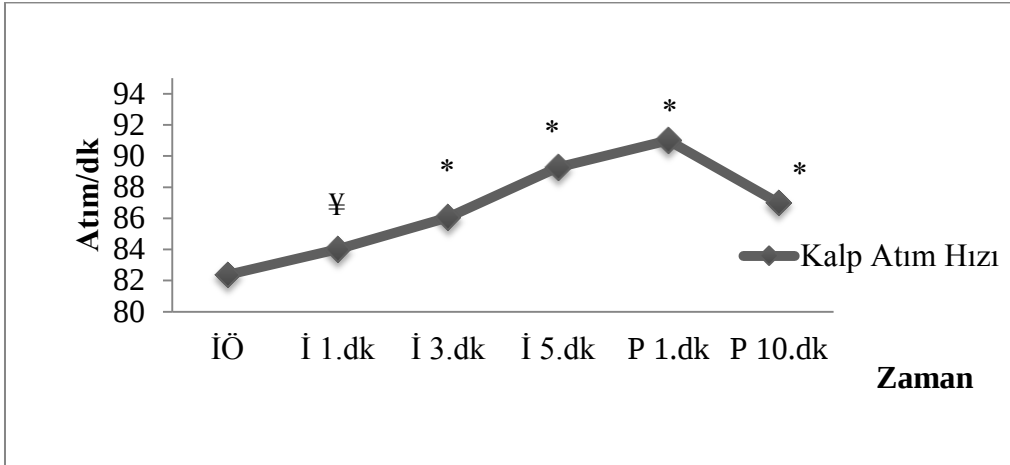
Tablo 4. Grupların eşlik eden hastalıklara göre dağılımı

	Grup N n=45	Grup S n=45	p
Hipertansiyon (n,%)	34 (% 37,8)	33 (% 36,7)	1,000
Koroner Arter (n,%)	20 (% 22,2)	34 (% 37,8)	0,050*
Geçirilmiş By-pass (n,%)	5 (%5,6)	1 (% 1,1)	0,205
Stent (n,%)	3 (% 3,3)	7 (% 7,8)	0,315
MI (n,%)	1 (% 1,1)	3 (% 3,3)	0,609
Kardiyomegali (n,%)	3 (% 3,3)	3 (% 3,3)	1,000
Kalp Yetmezliği (n,%)	2 (% 2,2)	3 (% 3,3)	1,000
Kapak Hastalığı (n,%)	12 (% 13,3)	15(% 16,7)	0,646
Dal Bloğu (n,%)	3 (% 3,3)	6 (% 6,7)	0,482
Hiperlipidemi (n,%)	8 (% 8,9)	6 (% 6,7)	0,772
Diyabet (n,%)	8 (% 8,9)	17 (% 18,9)	0,059
KOAH (n,%)	2 (% 2,2)	1 (% 1,1)	1,000

* $p < 0,05$ Gruplar arasında istatistiksel fark

Grup N-Grup içi kalp atım hızı

Kalp atım hızı değerlerinde Grup N’de, ilaç öncesi ve ilaç sonrası 1.dk arasında anlamlı fark gözlenmezken ($p>0,05$); ilaç öncesi ve ilaç sonrası 1.dk’ya göre, diğer bütün ölçüm zamanlarındaki artış anlamlı bulundu ($p<0,05$). Postoperatif 1.dk ile postoperatif 10.dk arasında anlamlı düşüş vardı ($p<0,05$) (Şekil 11).



Şekil 11. Grup N’de grup içi kalp atım hızı değerlerinin zaman içinde değişimi, * $p<0,05$

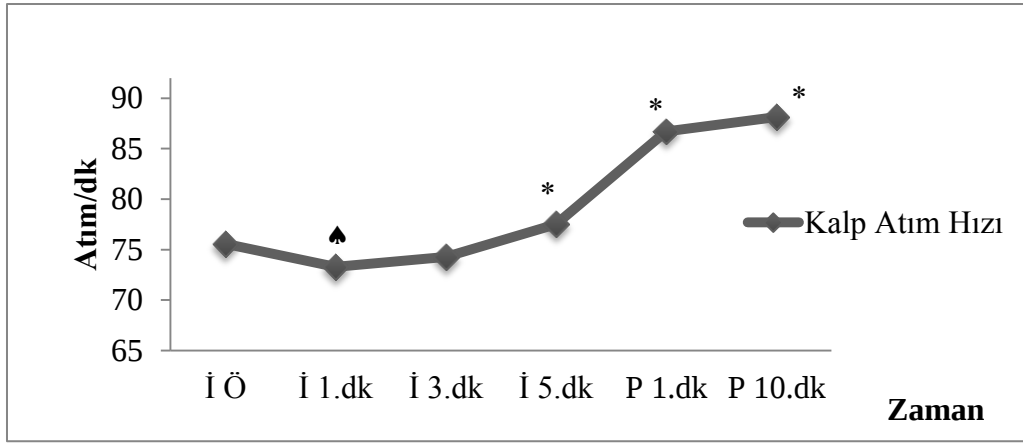
¥ Atropin uygulama zamanı

(İÖ: ilaç öncesi; İ 1.dk: ilaç sonrası 1.dk; İ 3.dk: ilaç sonrası 3.dk;

İ 5.dk: ilaç sonrası 5.dk; P 1.dk: postoperatif 1.dk; P 10.dk: postoperatif 10.dk)

Grup S-Grup içi kalp atım hızı

Kalp atım hızı değerlerinde Grup S’de, ilaç öncesi ile ilaç sonrası 1.dk arasında kalp atım hızı düşüşü anlamlıydı ($p<0,05$). Ancak bu düşüş klinik olarak anlamsızdı. İlaç öncesi, ilaç sonrası 1.dk ve 3.dk ile ilaç sonrası 5.dk ve postoperatif ölçümler arasında anlamlı artış saptandı ($p<0,05$) (Şekil 12).



Şekil 12, Grup S’de grup içi kalp atım hızı değerlerinin zaman içinde değişimi, * $p<0,05$

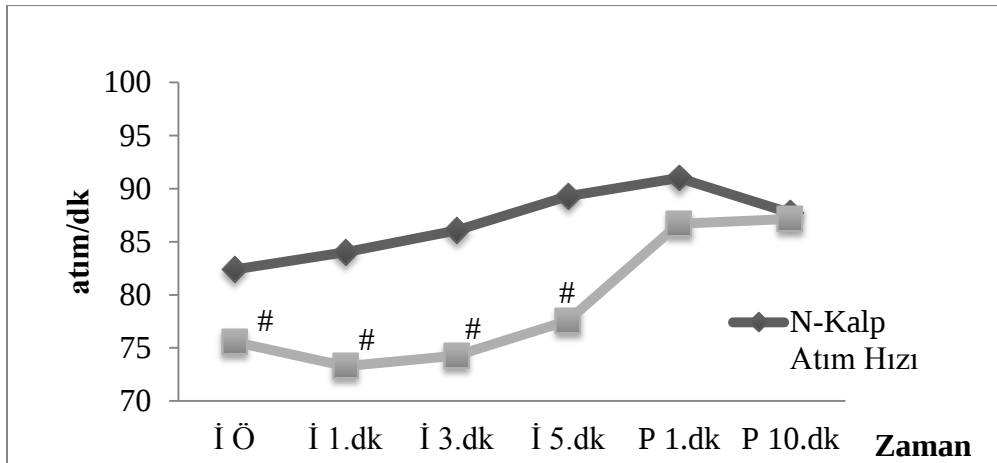
♠ $p<0,05$, Grup S’de İÖ ile İ 1.dk arasında

(İÖ: ilaç öncesi; İ 1.dk: ilaç sonrası 1.dk; İ 3.dk: ilaç sonrası 3.dk;

İ 5.dk: ilaç sonrası 5.dk; P 1.dk: postoperatif 1.dk; P 10.dk: postoperatif 10.dk)

Gruplar arası kalp atım hızı

Gruplar arası karşılaştırmalarda; Grup S’de Grup N’e göre kalp atım hızı, ilaç öncesi, ilaç sonrası 1., 3. ve 5.dk’da anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$) (Şekil 13).



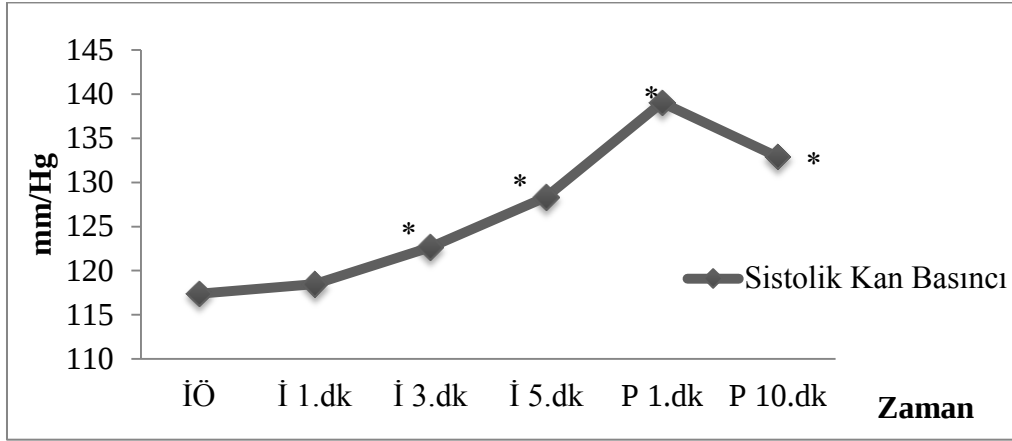
Şekil 13. Gruplar arası kalp atım hızlarının zaman içinde değişimi, # $p<0,05$

(İÖ: ilaç öncesi; İ 1.dk: ilaç sonrası 1.dk; İ 3.dk: ilaç sonrası 3.dk;

İ 5.dk: ilaç sonrası 5.dk; P 1.dk: postoperatif 1.dk; P 10.dk: postoperatif 10.dk)

Grup N-Grup içi sistolik kan basıncı

Sistolik kan basıncı değerlerinde Grup N’de, ilaç öncesi ve ilaç sonrası 1.dk arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$); ilaç öncesi ve ilaç sonrası 1.dk’a göre, diğer bütün ölçümlerdeki artış anlamlı bulundu ($p<0,05$). Postoperatif 1.dk ile postoperatif 10.dk arasında anlamlı düşüş vardı ($p<0,05$) (Şekil 14).



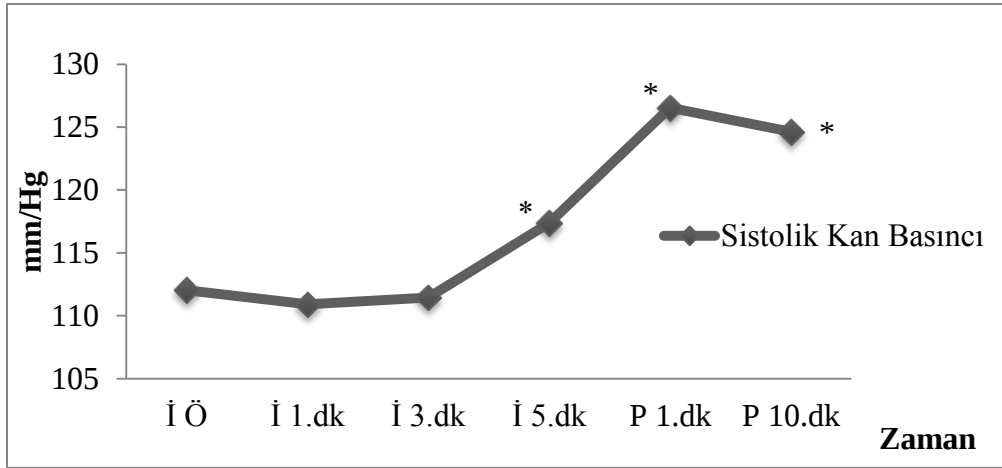
Şekil 14. Grup N’de sistolik kan basıncı değerlerinin zaman içinde değişimi, * $p<0,05$

(İÖ: ilaç öncesi; İ 1.dk: ilaç sonrası 1.dk; İ 3.dk: ilaç sonrası 3.dk;

İ 5.dk: ilaç sonrası 5.dk; P 1.dk: postoperatif 1.dk; P 10.dk: postoperatif 10.dk)

Grup S-Grup içi sistolik kan basıncı

Sistolik kan basıncı değerlerinde Grup S’de, ilaç öncesi, ilaç sonrası 1.dk ve ilaç sonrası 3.dk arasında anlamlı fark görülmezken ($p>0,05$); bu ölçümlerle yapılan diğer ölçümler arasında anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,05$) (Şekil 15).



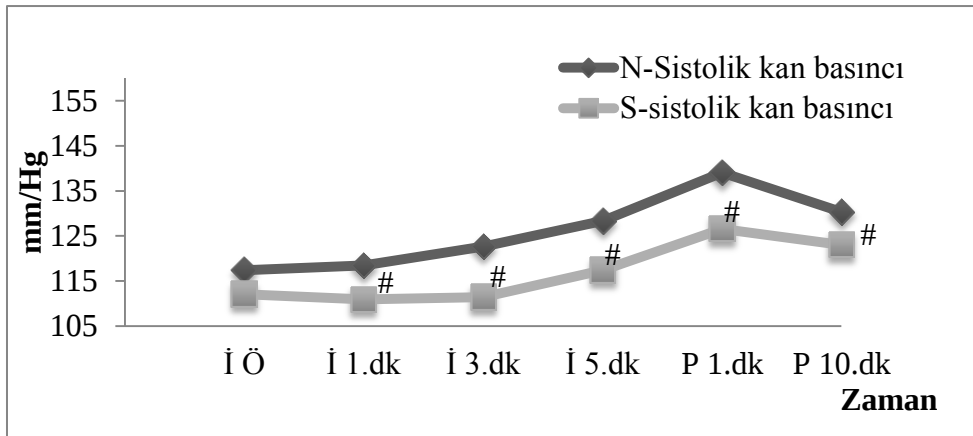
Şekil 15. Grup S’de sistolik kan basıncı değerlerinin zaman içinde değişimi, * $p<0,05$

(İ Ö: ilaç öncesi; İ 1.dk: ilaç sonrası 1.dk; İ 3.dk: ilaç sonrası 3.dk;

İ 5.dk: ilaç sonrası 5.dk; P 1.dk: postoperatif 1.dk; P 10.dk: postoperatif 10.dk)

Gruplar arası sistolik kan basıncı

Gruplar arası karşılaştırmalarda; Grup S’de Grup N’e göre sistolik kan basıncı, ilaç sonrası 1., 3., 5.dk ile postoperatif 1.dk ve 10.dk’da anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$) (Şekil 16).



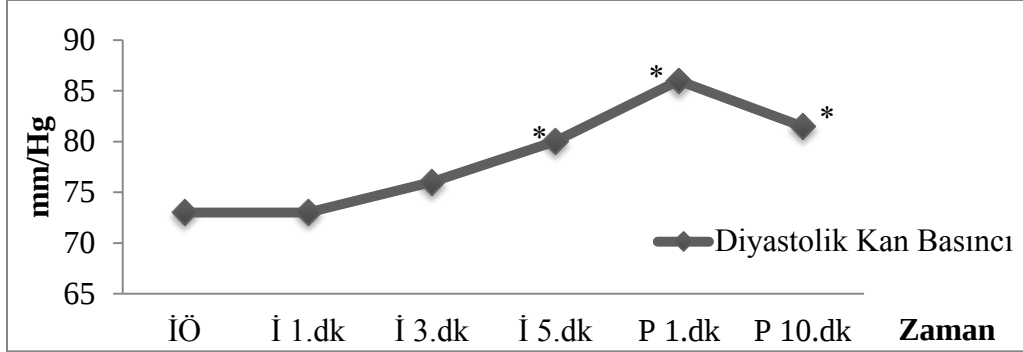
Şekil 16. Gruplar arası sistolik kan basıncı değerlerinin zaman içinde değişimi # $p<0,05$

(İ Ö: ilaç öncesi; İ 1.dk: ilaç sonrası 1.dk; İ 3.dk: ilaç sonrası 3.dk;

İ 5.dk: ilaç sonrası 5.dk; P 1.dk: postoperatif 1.dk; P 10.dk: postoperatif 10.dk)

Grup N-Grup içi diyastolik kan basıncı

Diyastolik kan basıncı değerlerinde Grup N’de, ilaç öncesi, ilaç sonrası 1.dk ve ilaç sonrası 3.dk ile diğer ölçümler arasında anlamlı artış saptandı ($p<0,05$) (Şekil 17).



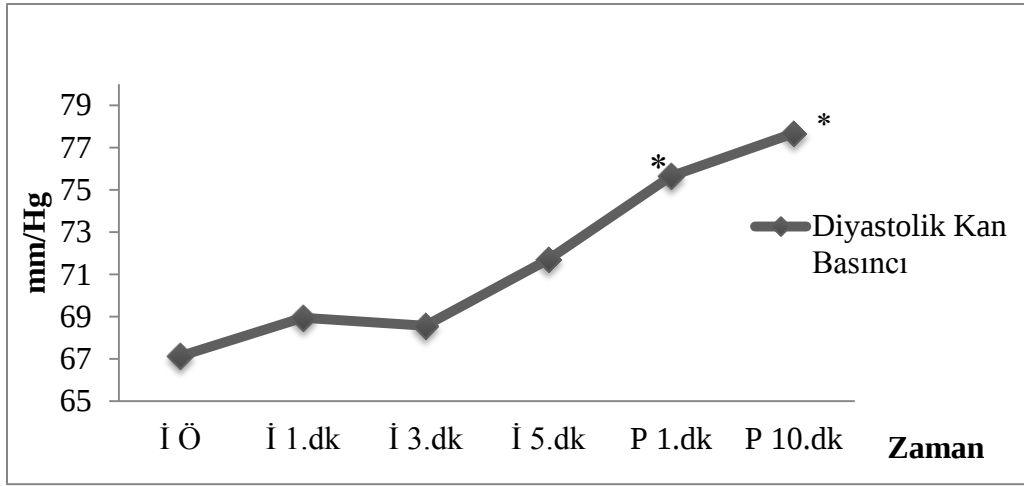
Şekil 17. Grup N’de diyastolik kan basıncı değerlerinin zaman içinde değişimi, * $p<0,05$

(İÖ: ilaç öncesi; İ 1.dk: ilaç sonrası 1.dk; İ 3.dk: ilaç sonrası 3.dk;

İ 5.dk: ilaç sonrası 5.dk; P 1.dk: postoperatif 1.dk; P 10.dk: postoperatif 10.dk)

Grup S-Grup içi diyastolik kan basıncı

Grup S’de diyastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, ilaç öncesi ve ilaç sonrası 1.,3.,5.dk ile postoperatif ölçümler arasında anlamlı artış saptandı ($p<0,05$) (Şekil 18).



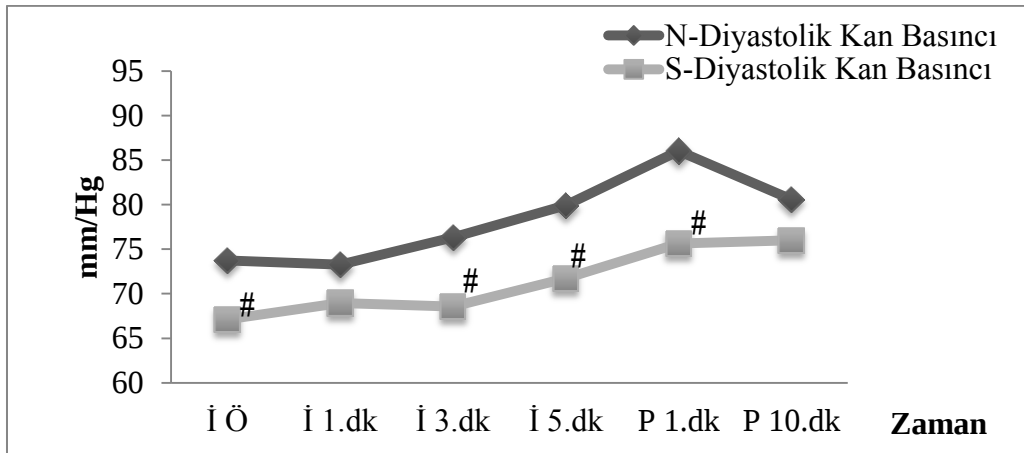
Şekil 18. Grup S’de diyastolik kan basıncı değerlerinin zaman içinde değişimi, * $p < 0,05$

(İ Ö: ilaç öncesi; İ 1.dk: ilaç sonrası 1.dk; İ 3.dk: ilaç sonrası 3.dk;

İ 5.dk: ilaç sonrası 5.dk; P 1.dk: postoperatif 1.dk; P 10.dk: postoperatif 10.dk)

Gruplar arası diyastolik kan basıncı

Gruplar arası karşılaştırmalarda; Grup S’de Grup N’e göre diyastolik kan basıncı, ilaç öncesi, ilaç sonrası 3., 5.dk ile postoperatif 1.dk’da anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 19).



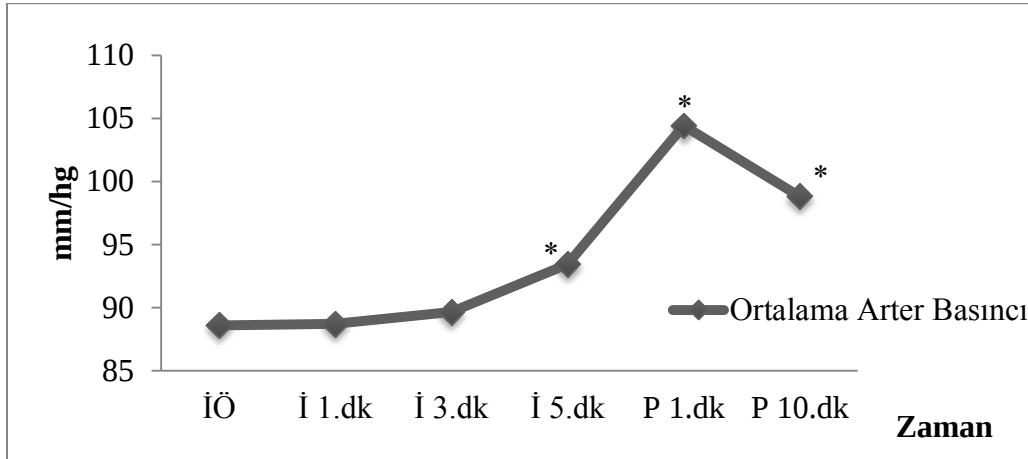
Şekil 19. Gruplar arası diyastolik kan basıncı değerlerinin zaman içinde değişimi # $p < 0,05$

(İ Ö: ilaç öncesi; İ 1.dk: ilaç sonrası 1.dk; İ 3.dk: ilaç sonrası 3.dk;

İ 5.dk: ilaç sonrası 5.dk; P 1.dk: postoperatif 1.dk; P 10.dk: postoperatif 10.dk)

Grup N-Grup içi ortalama arter basıncı

Grup N’de ortalama arter basıncı değerleri karşılaştırıldığında, ilaç sonrası 5.dk, postoperatif 1.dk ve postoperatif 10.dk değerleri ile diğer ölçümler arasında anlamlı artış saptandı ($p<0,05$). Diğer bakılan zamanlarda fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 20).



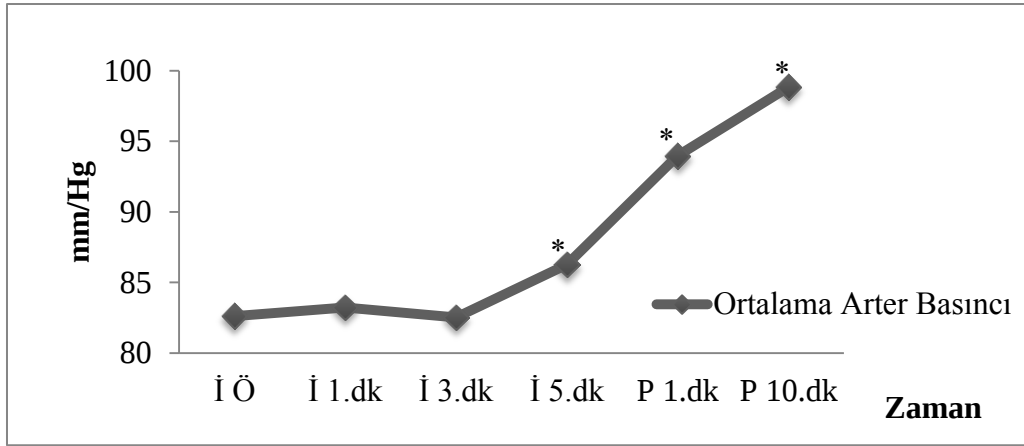
Şekil 20. Grup N’de ortalama arter basıncı değerlerinin zaman içinde değişimi, * $p<0,05$

(İÖ: ilaç öncesi; İ 1.dk: ilaç sonrası 1.dk; İ 3.dk: ilaç sonrası 3.dk;

İ 5.dk: ilaç sonrası, P 1.dk: postoperatif 1.dk; P 10.dk: postoperatif 10.dk)

Grup S-Grup içi ortalama arter basıncı

Grup S’de ortalama arter basıncı değerleri karşılaştırıldığında, ilaç sonrası 5.dk, postoperatif 1.dk ve postoperatif 10.dk değerleri ile diğer ölçümler arasında anlamlı artış saptandı ($p<0,05$). Diğer bakılan zamanlarda fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 21).



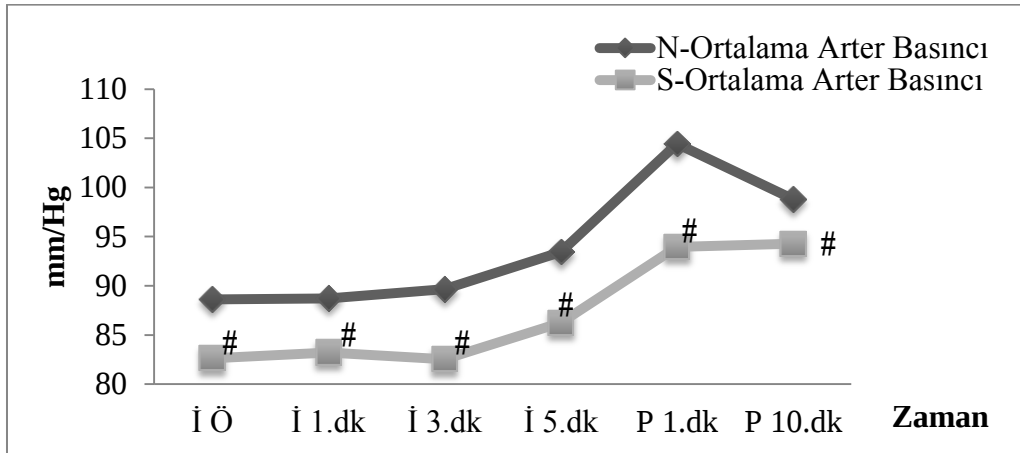
Şekil 21. Grup S’de ortalama arter basıncı değerlerinin zaman içinde değişimi, * $p < 0,05$

(İ Ö: ilaç öncesi; İ 1.dk: ilaç sonrası 1.dk; İ 3.dk: ilaç sonrası 3.dk;

İ 5.dk: ilaç sonrası, P 1.dk: postoperatif 1.dk; P 10.dk: postoperatif 10.dk)

Gruplar arası ortalama arter basıncı

Gruplar arası karşılaştırmalarda; Grup S’de Grup N’e göre ortalama arter basıncı, ölçüm yapılan tüm zamanlarda anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 22).



Şekil 22. Gruplar arası ortalama arter basıncı değerlerinin zaman içinde değişimi # $p < 0,05$

(İ Ö: ilaç öncesi; İ 1.dk: ilaç sonrası 1.dk; İ 3.dk: ilaç sonrası 3.dk;

İ 5.dk: ilaç sonrası, P 1.dk: postoperatif 1.dk; P 10.dk: postoperatif 10.dk)

QtcF değerleri

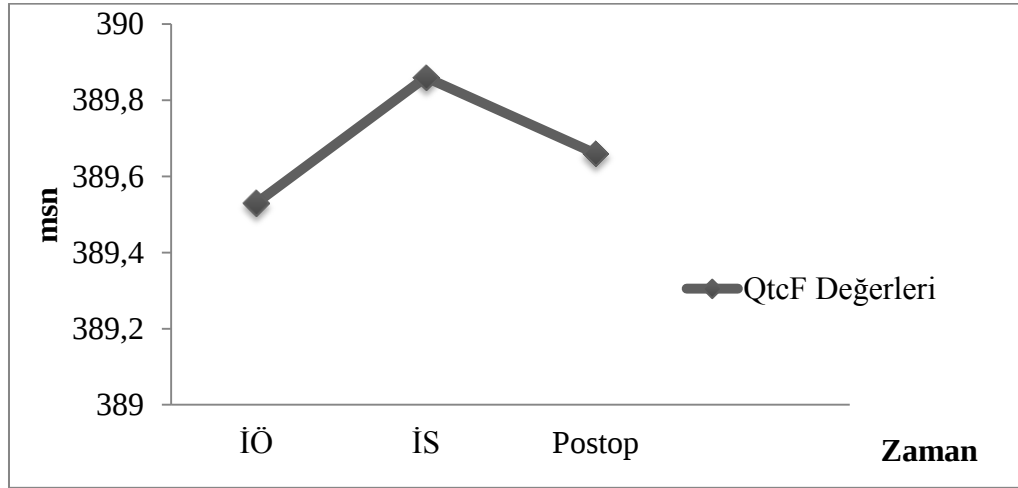
Grupların QtcF değerleri, Tablo 5’de yer almaktadır.

Tablo 5. Grupların QtcF değerleri (msn, ort $\pm$ SS)

	Grup N n=45	Grup S n=45	p
İlaç öncesi (msn)	389,53 $\pm$ 39,10	399,33 $\pm$ 41,74	0,254
İlaç sonrası (msn)	389,86 $\pm$ 39,35	399,44 $\pm$ 41,58	0,256
Postoperatif 10.dk (msn)	389,66 $\pm$ 39,39	399,48 $\pm$ 41,47	0,253

Grup N-Grup içi QtcF değerleri

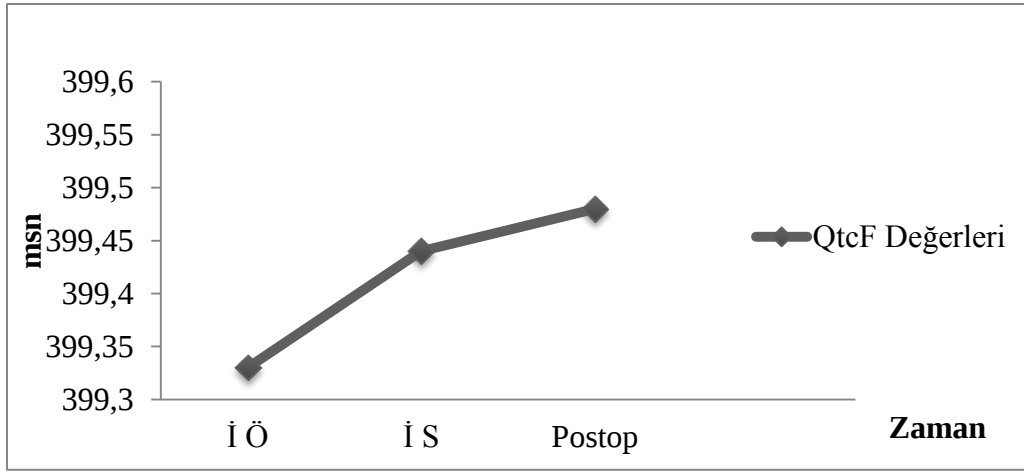
Grup N’de yapılan ölçümlerde, QtcF değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 23).



Şekil 23. Grup N’de QtcF değerlerinin zaman içinde değişimi
(İÖ = ilaç öncesi; İS = ilaç sonrası; postop= postoperatif 10.dk)

Grup S-Grup içi QtcF değerleri

Grup S’de yapılan ölçümlerde, QtcF değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 24).

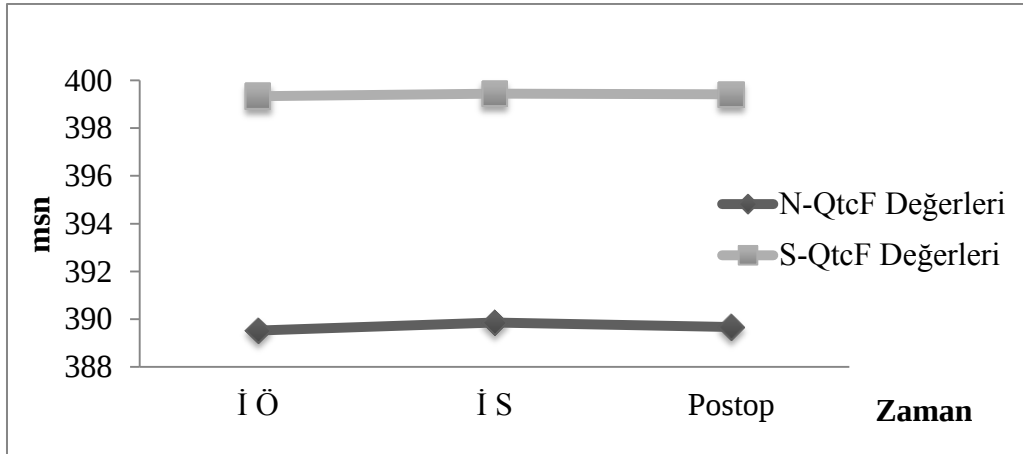


Şekil 24. Grup S’de QtcF değerlerinin zaman içinde değişimi

(İ Ö = ilaç öncesi; İ S = ilaç sonrası; postop= postoperatif 10.dk)

Gruplar arası QtcF değerleri

QtcF değerlerinde yapılan ölçümlerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 25).



Şekil 25. Gruplar arası QtcF değerlerinin zaman içinde değişimi

(İ Ö = ilaç öncesi; İ S = ilaç sonrası; postop= postoperatif 10.dk)

QtcB değerleri

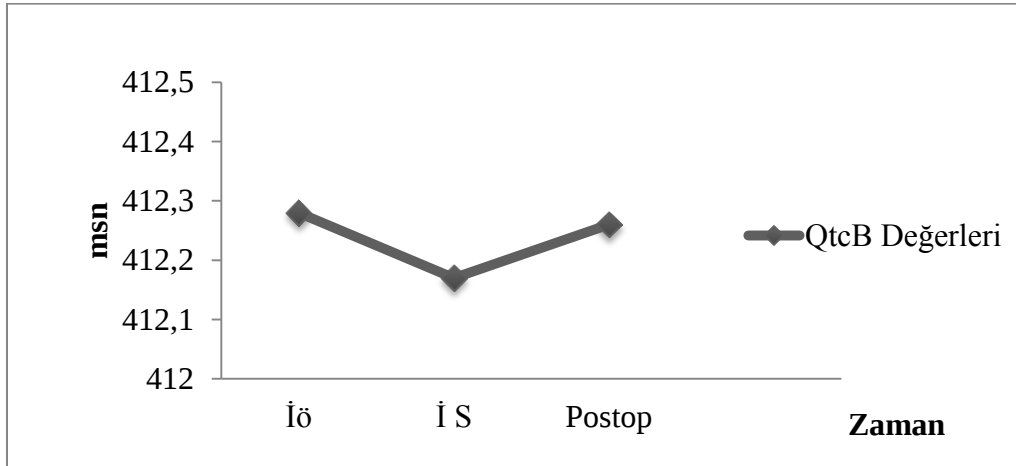
Grupların QtcB değerleri Tablo 6’da yer almaktadır.

Tablo 6. Grupların QtcB değerleri (msn, ort $\pm$ SS)

	Grup N n=45	Grup S n=45	p
İlaç öncesi (msn)	412,28 $\pm$ 35,96	413,75 $\pm$ 34,42	0,844
İlaç sonrası (msn)	412,17 $\pm$ 36,36	414,11 $\pm$ 34,48	0,796
Postoperatif 10.dk (msn)	412,26 $\pm$ 36,37	414,04 $\pm$ 34,17	0,812

Grup N-Grup içi QtcB değerleri

Grup N’de yapılan ölçümlerde, QtcB değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 26).

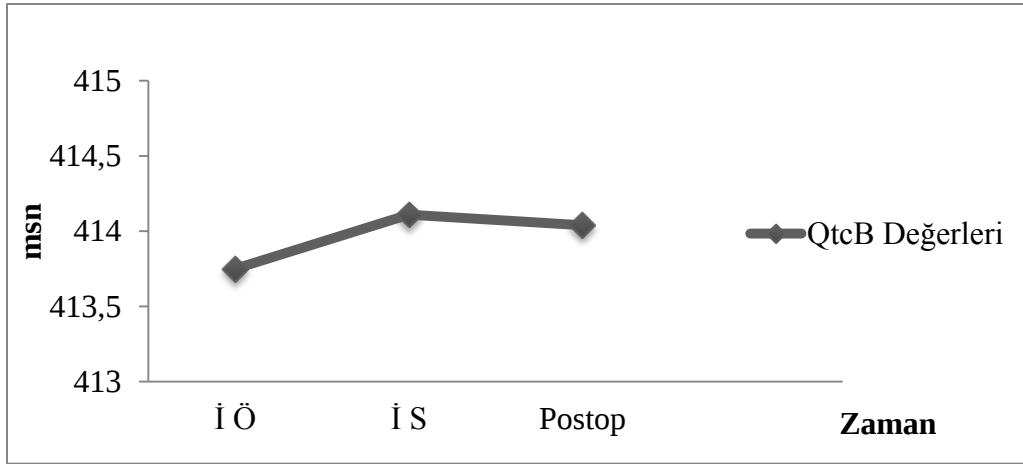


Şekil 26. Grup N’de QtcB değerlerinin zaman içinde değişimi

(İÖ = ilaç öncesi; İS = ilaç sonrası; postop= postoperatif 10.dk)

Grup S-Grup içi QtcB değerleri

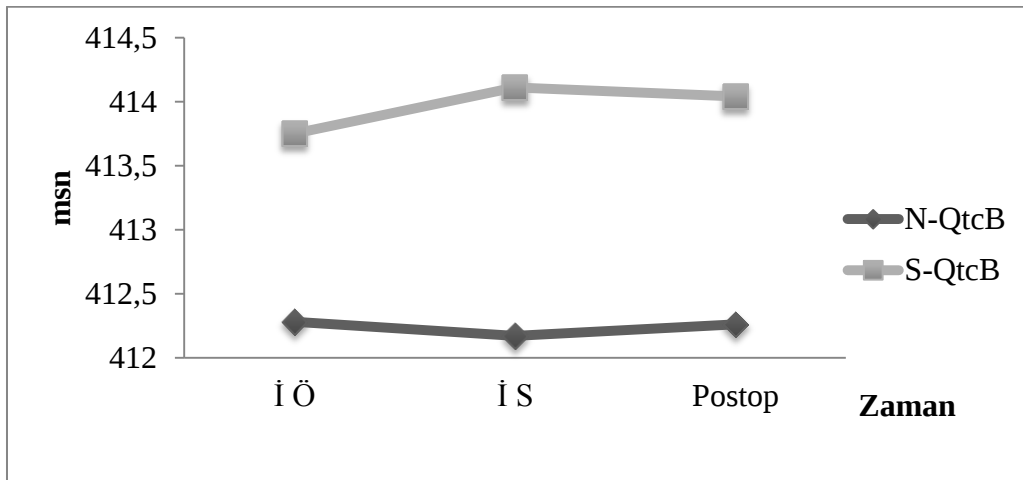
Grup S’de yapılan ölçümlerde, QtcB değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 27).



Şekil 27. Grup S’de QtcB değerlerinin zaman içinde değişimi
(İ Ö = ilaç öncesi; İ S = ilaç sonrası; postop= postoperatif 10.dk)

Gruplar arası QtcB değerleri

Gruplar arası karşılaştırmalarda QtcB değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 28).



Şekil 28. Gruplar arası QtcB değerlerinin zaman içinde değişimi
(İ Ö = ilaç öncesi; İ S = ilaç sonrası; postop= postoperatif 10.dk)

KORELASYON TESTLERİ

Yapılan korelasyon testlerinde; Grup N’de, ilaç öncesi kalp atım hızı ile QtcF değerleri arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptandı ($p = 0,017$; $r = 0,353$).

Grup N’de postoperatif 10.dk’daki sistolik kan basıncı ve QtcB değerleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptandı ($p = 0,01$; $r = -0,378$).

Grup N ve Grup S’de; diğer zamanlarda ölçülen kalp atım hızı ve kan basınç değerleri ile QtcB ve QtcF değerleri arasında korelasyon bulunmadı.

YAN ETKİLER

Hiçbir hastada eritematöz cilt değişikliklerine veya disguziye rastlanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Genel anestezi sırasında kullanılan birçok ilaç kardiyovasküler sistem üzerinde; kalp atım hızını, sistolik ve diyastolik kan basıncını veya Qt intervalini değiştirerek etki gösterir. Kardiyovasküler hastalığa sahip olan hastalar, bu değişimlerden daha çok etkilenir. Bu nedenle, kardiyovasküler etkisi minimal olan ilaçların seçimi kardiyak hastalarda büyük önem taşımaktadır.

Qt intervali; ventriküler depolarizasyon ve sonrasında gelen repolarizasyonun, elektrokardiyografik görüntüsüdür. İntervalin süresinin uzaması, *Torsades de Pointes* olarak adlandırılan, polimorfik ventriküler taşikardilerle ilişkilidir (40, 41). *Torsades de Pointes*, perioperatif dönemde de görülebilen ani kardiyak arrestlerden sorumludur (44-46). Organik kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu, koroner arter hastalığı, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi gibi metabolik anormallikler, kadın cinsiyet, 65 yaşın üstünde olmak, sinüs bradikardisi veya dal bloğu gibi durumlarda Qt interval süresi uzaması olabilir. Bu olaylar, *Torsades de Pointes* görülme riskini arttırır (44, 47-51).

Nöromüsküler bloğun geri döndürülmesinde, neostigmin sıklıkla kullanılır. Ancak neostigminin; yüksek dozlarda atropine dirençli bradikardi yapması, A-V blok ve nodal ritmi de içeren kardiyak aritmi, spesifik olmayan EKG değişimleri ve hipotansiyon gibi yan etkileri mevcuttur (20, 23). Neostigminin; bradikardi, hipersalivasyon ve bronkospazm gibi etkilerini en aza indirmek için beraberinde atropin gibi antikolinergikler kullanılır (20, 52). Fakat atropinin de; nadiren gözüксе dahi nodal ritm ve atriyal aritmilere yol açabilme özelliği vardır. Aynı zamanda taşikardiye sebep olması nedeniyle, kalbe oksijen sunumunda azalmaya sebep olup, koroner hastalığı olan kişilerde problemlere neden olabilir (16, 19).

Literatürde 1949 yılında antikolinesteraz ve antikolinergik ajan birlikteliğinde ölüm rapor edilmiştir (53). Mitral prolapsus tanılı bir hastada ventriküler fibrilasyon da bildirilen olgular arasındadır (54). Alkolik sirozlu dil kanseri olan hastada koroner vazospazma bağlı ST elevasyonu neostigmin-atropin kombinasyonu sonrası kaydedilmiştir (55). Bu olguda, vazospazmın koroner arterlerin asetilkoline karşı spazm yanıtından dolayı olduğu düşünülmüştür. Saarnivaara ve ark'nın (56) çalışmasında; ASA I-II arası 84 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. I. gruba 0,04 mg/kg neostigmin ve 0,008 mg/kg glikopirolat, II. gruba 0,04

mg/kg neostigmin ve 0,02 mg/kg atropin, III. gruba 0,2 mg edrofonyum ve 0,3 mg atropin, IV. gruba 0,5 mg edrofonyum ve 0,07 mg/kg atropin uygulanmıştır. İlaç enjeksiyonunun hemen öncesinden başlanarak takip eden 10 dakika boyunca ve ekstübasyondan itibaren 2 dakika boyunca, bütün gruplarda, kalp hızı, arter basıncı ölçülmüş ve elektrokardiyogram kaydedilmiştir. Bütün gruplarda; ilaç sonrası 1.dk'da ve ekstübasyon sonrası kalp hızında ve ekstübasyon sonrası kan basınçlarında artış gözlenmiştir. İlaç sonrası 1. ve 2.dk'larda ve ekstübasyon sonrası, bütün gruplarda Qtc intervalinde uzama saptanmıştır. Üç hastada kardiyak aritmi saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda Grup N'deki hastalara anestezi bitiminde 0,03 mg/kg neostigmin-0,5 mg atropin uygulaması yapıldı. İlaç uygulamasından hemen önce ve ilaç sonrası 1., 3. ve 5. dakikalarda kalp atım hızı, kan basınçları kaydedildi. İlaç uygulamasının hemen öncesinden başlanarak takip eden 5 dakika boyunca elektrokardiyogram ile EKG değişiklikleri kaydedildi. Postoperatif 1. ve 10.dakikalarda, kalp hızı, kan basınçları ölçüldü ve elektrokardiyogram çekildi. Bizim hastalarımızda da aynen Saarnivaara ve ark.'daki gibi hemodinamik parametrelerde artış saptandı. Fakat QtcB ve QtcF değerlerinde uzama olmadı. Saarnivaara ve ark'daki Qtc intervali uzaması, ilaç sonrası kalp hızının 90 ve üzerinde olmasından dolayı meydana gelmiş olabilir. Bizim hastalarımızda ise kalp atım hızı, ilaç sonrası 1 ile 5 dk. arasında hiçbir zamanda 90'nın üzerinde olmadı.

Lock ve ark'nın (57) çalışmasında; ASA I-III arası olan 58 hasta iki gruba ayrılmıştır. Grup I'e TOF 0,2 ile 0,7 arasındayken 0,04 mg/kg neostigmin ve 0,02 mg/kg atropin; Grup II'e TOF 0,7 ile 0,9 arasındayken 0,02 mg/kg neostigmin ve 0,01 mg/kg atropin uygulaması yapılmıştır. Çalışmada her iki grupta da kalp hızında artış kaydedilmiştir. Ancak Qt veya Qtc intervali zamanlarında değişiklik görülmemiştir. Hiçbir kardiyak yan etki saptanmamıştır. Neostigmin-atropin birlikteliğinin her ne kadar proaritmik özellikleri bilinse de güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Khuenl-Brady ve ark'nın (58) 18 yaş üstü ASA I-III hastalarda, nöromüsküler blokajı araştıran çalışmasında; neostigmin kullanılan grubun sugammadex'e göre daha yüksek kalp hızı ve ortalama kan basıncına sahip olduğu gösterilmiştir. Saçan ve ark'nın (59) ASA I-III hastalarda, neostigmin-glikopirolat ve edrofonyum-atropin ile sugammadexin rokuronyumla oluşturulan nöromüsküler blokaj üzerine etkilerini araştıran çalışmasında, neostigmin kullanılan grubun daha yüksek kalp hızlarına sahip olduğu belirtilmiştir. Lemmens ve ark'nın (60) 18 yaş üstü ASA I-IV hastalarda, sevofluran anestezisi altında vekuronyumla oluşturulan derin nöromüsküler blokta sugammadex ve neostigminin etkilerini karşılaştırdığı çalışmasında ise neostigmin kullanılan

grupta ilaç dozundan sonraki 2. ve 10. dakikalarda kalp hızının sugammadeks grubuna göre daha yüksek seyrettiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da neostigmin-atropin kullanılan grupta; kalp hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı, bu çalışmalarda da olduğu gibi ilaç uygulaması sonrası artış göstermiştir. Fakat bu artışlar klinik olarak hastalarda probleme neden olmamıştır.

Sugammadeksin, neostigminin geri döndüremediği derin müsküler bloğu, geri çevirebildiğini bildiren yayınlar mevcuttur (28). Sağlıklı hastalarda yapılan çalışmalarda, sugammadeksin; kan basıncı, kalp hızı, solunum ve termoregülasyon üstüne etkileri klinik olarak anlamlı bulunmamıştır (5, 29).

Gijzenbergh ve ark'nın (52), 29 sağlıklı erkek gönüllüde sugammadeksin farmakokinetiği, güvenilirliği ve faydası üzerine yaptığı çalışmada, 8 denekte Qtc değerlerinde uzama bulunmuştur. Ancak bu değerlerden sadece 3 tanesi sugammadeks sonrası ve 5 tanesi ise plasebo sonrası saptanmıştır.

De Kam ve ark'nın (32) sugammadeks dozlarının Qtc zamanının uzaması üzerine etkilerini araştırdığı çalışmasında sadece 1 olguda sugammadeks uygulandıktan 4 saat sonra ventriküler taşikardi tespit edilmiş ancak ilaç ile olan ilişkisi kesinleşmemiştir. Plasebo grubunun Qtc ölçümleriyle sugammadeks grubunun ölçümleri arasındaysa 10 msn'den daha düşük bir fark görülmüştür. Bizim çalışmamızda Grup S'de 3 mg/kg sugammadeks anestezi bitiminde uygulanmıştır. Yapılan Qtc ölçümlerinde herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır. Plaud ve ark'nın (61) pediatrik ve erişkin hastalar üzerinde sugammadeksin etkilerini araştırdığı çalışmada Qt interval zamanlarında uzama görülmemiştir. Molina ve ark'nın (62) yayınladığı, rokuronyum ile oluşturulan derin nöromüsküler bloğun yanlılıkla çok yüksek doz (40 mg/kg) sugammadeks ile geri döndürülmesini içeren olgu sunumunda; yüksek doz sugammadeks sonrası, kan basıncı, kalp hızı veya elektrokardiyografide klinik olarak değişiklik saptanmamıştır. Hemmeerling ve ark'nın (63) yazdığı derlemede, yapılan in vivo çalışmalarda, anestezi altındaki hayvanlarda devamlı monitörizasyonla izlenen kan basıncı ve kalp hızında sugammadeks uygulaması sonrası değişiklik olmadığı ileri sürülmektedir. Dahl ve ark'nın (7) nonkardiyak cerrahi geçirecek kardiyak hastalarda rokuronyum ile oluşturulmuş nöromüsküler blokajın geri döndürülmesinde sugammadeksin güvenilirliğini araştırdığı çalışmasında; NYHA sınıflandırmasına göre II-III sınıfında olan 116 hasta plasebo grubu, 2 mg/kg sugammadeks kullanılan ve 4 mg/kg sugammadeks kullanılan gruplar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmada plasebo grubuyla karşılaştırıldığında ortalama sistolik ve

diyastolik kan basıncı sugammadeks kullanılan gruplarda daha yüksek bulunmuştur. Kalp atım hızları sugammadeks ve plasebo uygulanması sonrası stabil seyretmiş, ancak sugammadeks gruplarında plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuştur. QtcF değerlerinde anlamlı fark bulunmazken, sadece 1 olguda orta derecede QtcB uzaması görülmüştür.

Qt intervalinde uzama saptanmasa bile, kalp atım hızında değişikliğe neden olan neostigmin ve atropin gibi proaritmojenik etkili olabilen ilaçlar kullanıldığında, elektrokardiyogram değişikliklerine dikkat etmek gerekir. Çalışmamız sırasında, operasyon başlangıcından postoperatif ilk birkaç saat sonuna kadar hastaların elektrokardiyogramlarını Holter EKG ile kaydetmemiş olmamız nedeniyle, postoperatif geç dönemde oluşabilecek Qt intervali uzamalarını saptayamamış olma ihtimalimiz bulunmaktadır. Postoperatif dönemdeki kalp atım hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınç değerlerindeki artışın nedeninin multifaktöriyel olduğunu düşünmekteyiz. Bu faktörlerin başında ağrı bir etken olarak yer alabilir, fakat biz çalışmamızda hastaların ağrı skorlarını değerlendirmedik.

Bu çalışmalar ve bizim çalışmamızda ortak sonuç; ölçülen Qtc değerleri arasında anlamlı fark bulunmamasıdır. Bizim çalışmamızda; Grup S’de sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarında ilaç uygulaması sonrası artış gözlenmiştir. Ancak bu artış Grup N’e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür. Çalışmamızda kalp atım hızında; Grup S’de her ne kadar ilaç uygulaması sonraki 1 ve 3.dakikalarda bir düşüş görülse de ortalama 2 atım/dk olan bu düşüşün klinik olarak anlamlı olmadığı kanısındayız. Ayrıca, çalışmaya katılan tüm hastalarda herhangi bir klinik problem ve yan etki saptanmamıştır.

6. SONUÇ

Non-kardiyak cerrahi geçirecek kardiyak hastalarda neostigmin ile sugammadexsin hemodinamik etkilerini araştırdığımız çalışmamızda, Qt intervali üzerine etki açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Her iki grupta da hemodinamik parametrelerde başlangıç değerlerine göre artış olmasına rağmen bu yükselme neostigmin grubunda daha belirgindir. Bundan dolayı non-kardiyak cerrahi geçirecek kardiyak sorunlu hastalarda nöromüsküler blokajı geri döndürmek için sugammadexs kullanmak daha uygun olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Özcan, B.** Anesteziyolojinin tanımı ve tarihçesi. Korfalı G. (ed.) Anesteziye Temel konular. s. 1-9,. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003.
2. **Yavaşcağlu, B.** Nöromusküler ileti ve kas gevşetici ilaçlar. Korfalı G. (ed.) Anesteziye Temel Konular. s. 37-45,. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003.
3. **Jones, RK, Cadwell JE., Brull SJ., Soto RG** Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. Anesthesiology 2008; 109(5): 816-824.
4. **Welliver, M., Mc Donough J., Kalynych N., Redfern R.** Discovery, development and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. Drug Design, Development and Therapy 2008; 2: 49-59.
5. **Bom A., Bradley M., Cameron K, Clark JK., Van Egmond J., Feilden H., Mac Lean EJ., Muir AW., Palin R., Rees DC., Zhang MQ..** A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. Angewandthe Chemie 2002; 41: 266-270.
6. **Epemolu O., Bom A.,Hope F., Mason R.** Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of novel reversal agent Org 25969. Anesthesiology 2003; 99: 634-637.
7. **Dahl V., Penderville PE., Hollmann MW., Heier T., Abels EA., Blobner M.** Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing non cardiac surgery. European Journal of Anesthesiology 2009, 26: 874-884.
8. **Aitkenhead AR., Rowbotham DJ., Smith G.** Textbook of anaesthesia 4th ed. s. 223-235, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2001.
9. **Morgan GE; Mikhail MS.; Murray MJ.; Larsson CP.** Clinical Anaesthesiology, 3rd ed. s.178-206, Mc Graw-Hill, Chicago, 2002.

10. **Miller RD.** Anesthesia 4 th ed. s. 417-488 731-754, Churchill Livingstone, Philedelphia 1994.
11. **Yörükoğlu D., Alkaya F.** Kas gevşeticiler. Tüzüner F. (ed.) Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. s. 239-257, MN Medikal ve Nobel, Ankara, 2010.
12. **Atkinson RS., Rushman GB., Davies NJH.** Lee's synopsis of anaesthesia. Chapter 10, XI.Ed. s. 187-215, Buttenvorth-Heinemann Ltd., Oxford, 1993.
13. **Raghavendra T.** Neuromuscular blocking drugs, discovery and development.. Journal of the Royal Society of Medicine 2002, 95:363-367.
14. **Birman H.** Membran Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri. Genel Fizyoloji. s. 93-118, Nobel Tıp Kitabevleri , İstanbul 2000.
15. **Esener Z.** Klinik Anestezi 3.Baskı s. 151-180, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004.
16. **Alver F., Evren Ç.** Nöromüsküler monitorizasyon. Anestezide Güncel Konular. s. 105-125, Nobel Tıp Kitabevleri,İstanbul 2002.
17. **Mogensen JV.** Neuromusculer Monitoring. Miller RD (ed). Anaesthesia. s. 1351-1366, Churchill Livingstone, Philedelphia, 2000.
18. **Ruff RL.** Neurophysiology of neuromuscular junction.overview. Annals of New York Academy of Science 2003, 998: 1-10.
19. **Demirel E., Ünal N.** Kas gevşeticiler ve klinik kullanımları. Anestezide Güncel Konular, s. 125-158, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
20. **Morgan G., Edward Jr., Michael M.S.** Nöromüsküler bloke edici ajanlar. Klinik anesteziyoloji. s. 205-225, Güneş Kitabevleri, Ankara, 2008.
- 21 **Kaymak Ç., Başar H.** Sinir-kas kavşağının anatomi ve fizyolojisi. Türkiye klinikleri Journal of Anesthesiology and Reanimation 2005, 3(3): 109-115.
22. **Harvey, Champe Mycek.** Kolinerjik antagonistler. Lippincott's illustrated reviews-farmakoloji. s. 45-55, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1998.

23. **Naguib M.** Pharmacology of muscle relaxant and their antagonist neuromuscular physiology and pharmacology. Miller RD (ed.). Anaesthesia. s. 481-572, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2006.
24. **Atherton PL., Hunter JM.** Clinical pharmacokinetics of newer neuromuscular blocking drugs. Clinical Pharmacokinetics Journal 1999, 36:169-189.
25. **Robertson EN., Driessen LH., Booij J.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. European Journal of Anaesthesia 2005, 22: 4-10.
26. **Baykara N., Solak M., Toker K.** Predicting from deep neuromuscular block by rocuronium in the elderly. Journal of Clinical Anaesthesia 2003, 98: 1278-1280.
27. **Yang LP., Keam SJ.** Sugammadex: a review of its use in anaesthetic practice. Drugs 2009, 67: 919-942.
28. **Zhang MQ.** Drug specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal. Drug Future 2003, 28: 347-354.
29. **Brull SJ., Naguib M.** Elective reversal of muscle relaxation in general anaesthesia: focus on sugammadex. Journal of Drug Design Development and Therapy 2009, 3: 119-129.
30. **Mirakhur RK.** Sugammadex in clinical practice. Anaesthesia 2009 64:45-54.
31. **Staals LM., Snoeck MM., Driessen JJ., Flockton EA., Heeringa M., Hunter JM.** Multicentre, parallel group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patient with end stage renal failure or normal renal function. British Journal Anaesthesia 2008, 101: 492-497.
32. **De Kam PJ., Van Kuijk J., Prohn M., Thomsen T., Peeters P.** Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on Qtc prolongation: a thorough Qtc study. Clinical Drug Investigation Journal 2010, 30(9): 599-601.
33. **Cammu G., De Kam PJ., Demeyer I., Decoopman M., Peeters PA., Smeets JM et al.** Safety and tolerability of single intravenous doses of sugammadex administered simultaneously with rocuronium or vecuronium in healthy volunteers. British Journal of Anaesthesia 2008, 100: 373-379.

34. **Hemmerling TM., Le N.** Brief Review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. Canadian Journal of Anesthesia 2007, 54(1): 58-72.
35. **Murphy GS., Skozol JW.** Monitoring neuromuscular blockade. International Anesthesiology Clinics 2004, 42: 25-40.
36. **Padjama D., Mantha S.** Monitoring of neuromuscular junction. Indian Journal Anaesthesia 2002, 46: 179-288.
37. **Alver FA., Demiralp S.** Sinir kas kavşağı monitorizasyonu ve uyarılmış yanıtlar. Türkiye klinikleri Journal Anesthesiology and Reanimation 2005, 3:136-147.
38. **Harvey R.** The criteria committee for the New York Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of disease of the heart and great vessels, 9th ed. s. 253-255, Little and Brown, Boston 1994.
39. **Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD)** Anestezi Uygulama Kılavuzları. 2005.
40. **Ryuji K., Yoshio I., Kazuhio T.** Medicines and Qt prolongation.. Osaka university of Pharmaceutical Sciences. [http:// www. İnterchopen.com/ source/pdfs/27013/InTech-medicines_and_qt_prolongation.pdf](http://www.İnterchopen.com/source/pdfs/27013/InTech-medicines_and_qt_prolongation.pdf).
41. **Basamad Z.** Qt interval: the proper measurement techniques. Shiraz E-medical Journal, 2010, vol. 11, no.2, <http://semj.sums.ac.ir/vol11/apr2010/88044.htm>.
42. **Goldenberg I., Moss AJ., Zareba W.** Qt interval: How to measure it and what is normal. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2006, 17 :333-336
43. **Hodges M.** Rate correction of the Qt interval. Cardiac Electrophysiology Review. 1997, 3: 360-363.
44. **Owczuk R., Wujtewicz M.A., Ziencuk-Krajka A., Lasinska-Kowara M., Piankowski A.,Wujtewicz M.** The influence of anesthesia on cardiac repolarization.. Minerva Anesthesiologica 2012, 78: 483-495.
45. **Bocker PD., Whyte SD., Ladusans EJ.** Long Qt syndrome and anesthesia. British Journal of Anaesthesia, 2003, 90: 349-366.

46. **Curry TB., Gaver R., White RD.** Acquired long Qt syndrome and elective anesthesia in children. *Pediatric Anaesthesia* 2006, 16: 471-478.
47. **Camm J.** Clinical trial design to evaluate the effects of drugs on cardiac repolarization: current state of the art. *Heart Rythm Society* 2005, 2:23-29.
48. **Zareba W.** Drug induced Qt prolongation. *Cardiology Journal* 2007, 14: 523-533.
49. **Abriel H., Schlapfer J., Keller DI., Gauillet B., Buclin T., Biollaz J. Stoller R., Kappenberger L.** Molecular and clinical determinants of drug-induced long Qt syndrome: an iatrogenic chanelopathy. *Swiss Medical Weekly* 2004, 134: 685-694.
50. **Letsas KP., Efremidis M., Filippatos GS., Sideris AM.** Drug induced long Qt syndrome. *Hellenic Journal of Cardiology* 2007, 48: 296-299.
51. **Litwin JS., Kleiman RB., Gussak I.** Acquired (drug-induced) long Qt syndrome. Gussak I., Antzelewitch C. (ed). *Electrical diseases of the Heart*. s. 705-718, SpringerVerlag, London, 2008.
52. **Gijzenbergh F., Ramael S., Houwig N., Van Iersel T.** First human exposure of org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*, 2005, 103: 695-703.
53. **Macintosh RR.** Death following injection of neostigmine. *British Medical Journal* 1949, 1:852.
54. **Zeidan A., Baraka A.** Ventricular fibrillation related to reversal of neuromuscular blockade in a patient with long Qt syndrome. *Anesthesia* 2005, 60: 724-725
55. **Kido K., Mizuta K., Mizuta F., Yasuda M., Igarı T., Takahashi M.** Coronary vasospasm during the reversal of neuromuscular block using neostigmine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2005, 49: 1395.
56. **Saarnivaara L., Simola M.** Effects of four anticholinesterase-anticholinergic combinations and tracheal extubation on Qtc interval of the ECG, heart rate and arterial pressure. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998, 42: 460-463.
57. **Lock G., Fialho G., Lima D.C., Almeida M.C.** Electrocardiographic changes after neostigmine-atropine mixture. *Journal of Anesthesia and Clinical Research* 2012, 3(2):1-4.

58. **Khuenl-brady K., Watmill M., Vanacker B., Lora-Tamayo J., Rietbergen H., Alvarez-Gomez J.** Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesthesia- Analgesia* 2010, 110:64-73.
59. **Saçan Ö., White P., Tufanoğulları B., Klein K.** Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesthesia-Analgesia* 2006, 104: 569-574.
60. **Lemmens H., El-orbany M., Berry J., Ben Morte J. jr., Martin G.** Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: sugammadex versus neostigmine *BMC Anesthesiology*, 2010, 10 (1):15.
61. **Plaud B., Meretoja O., Hofmockel R., Raft J., Stoddart PA., Van Kuijik JH., Hermens Y., Mirakhur RK.** Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009, 110: 284- 294.
62. **Molina A.L., De Boer H.D., Klimek M., Heeringa M., Klein J.** Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by accidental high dose of sugammadex (40 mg/kg). *British Journal of Anaesthesia* 2007, 98 (5): 624-627.
63. **Hemmerling T., Zaouter C., Geldner G., Nauheimer D.** Sugammadex-a short review and clinical recommendations for the cardiac anesthesiologist. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2010,13 (3): 206-216.

