

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON
ANABİLİM DALI

FARKLI NÖROMÜSKÜLER BLOKER AJANLAR VE
ANTAGONİZMASI SONRASINDA REZİDÜEL
NÖROMÜSKÜLER BLOK VARLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Emin Yalçın İNEL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mois Bahar

İSTANBUL-2010

Bu uzmanlık tezi Prof. Dr. Mois BAHAR denetiminde hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	17
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	35
SONUÇ.....	48
ÖZET.....	50
SUMMARY.....	52
KAYNAKLAR.....	54

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım ve hatta asistanlığım süresince, büyük bir özen ve sabırla, bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, bilimsel bakış açısıyla gelişimimde önemli rol sahibi değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mois BAHAR'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Güner KAYA'ya ve yetişmemde katkıları olan tüm saygıdeğer hocalarıma ve uzmanlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu bir klinik eğitimi acı ve tatlı yönleriyle hep birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde görevli tüm hemşire ve personellere de ayrıca teşekkür ederim. Çalışmamız için gerekli olan ölçümlerin yapılmasındaki önemli katkıları ve özverisinden ötürü asistan arkadaşım Dr. Zeynep Çelik'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beni hep desteklemiş olan anneme ve babama; yoğun çalışma tempoma, hatta yokluğuma göstermiş olduğu sabır ve anlayış için sevgili eşim Mehtap ve biricik oğlum Deniz Sarp'a teşekkür ederim.

Dr. Emin Yalçın İNEL

Mayıs 2010

GİRİŞ VE AMAÇ

Nöromüsküler bloker ajanlar anestezi biliminin oluşumundan bu yana ameliyatlarda sırasında önemli bir yer edinmiştir. Hastanın cerrahi süresince immobil kalmasını sağlayan ve cerrahın çalışma şartlarını kolaylaştıran bu ajanlar günümüzde genel anestezi uygulamalarında önemli bir komponenttir. İdeal nöromüsküler blokleri tanımlamak gerekirse ajanın kısa sürede etkisini göstermesi, uygun entübasyon kalitesini sağlayabilmesi, birikici etkisinin olmaması, metabolitlerinin inaktif ve nontoksik olması, cerrahi süresince etkisini koruyabilmesi, hastanın fizyolojisinde herhangi bir komplikasyona sebep olmadan etkisini sürdürmesi, eliminasyonunun organ fonksiyonundan bağımsız olması ve cerrahi bitimiyle beraber kısa sürede etkisinin ortadan kaldırılabilmesi gibi özellikler sayılabilir (1). Anestezi biliminin gelişimiyle birlikte kullanılan nöromüsküler bloker ajanlarla ilgili önemli bir gelişim sağlanmış olmasına rağmen ideal bir ajan henüz üretilmemiştir.

Rezidüel nöromüsküler blok, cerrahi ve anestezi uygulamasının bitiminden sonra nöromüsküler blokerlerin istenenden daha da uzun bir süre etkinliklerini korumaları olarak tanımlanabilir. Bu durum, vücuttaki en yaşamsal kas fonksiyonu olan solunumu da olumsuz yönde etkileyerek hastada postoperatif dönemde ağır solunum yetersizliklerine kadar varabilecek ciddi komplikasyonlara neden olur. Postoperatif dönemdeki ciddi komplikasyonlardan biri olan rezidüel nöromüsküler blok sorunu halen güncelliğini korumaktadır.

Rezidüel nöromüsküler bloğun erken dönemde fark edilip gerekli uygulamaların yapılması çok önemlidir. Hastada operasyon sonrası antagonizma varlığında kas fonksiyonlarının klinik olarak değerlendirilmesi ve yeterli bulunması her zaman için rezidüel nöromüsküler blok gelişmeyeceği anlamına gelmez. Bunun için çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan metod, seçilen bir kas grubuna stimuluslar gönderilerek, bu stimulusların kaslarda yarattığı etkiyi ölçen akselerometriyografi yöntemidir. Train-of-Four (TOF), klinik yönden en pratik ve objektif monitörizasyon yöntemidir ve her 0.5 saniyede bir, yani 2Hz'lik 4 supramaksimal uyarı yapılmaktadır. Sürekli uygulandığında her dört uyarıdan oluşan bir train, 10-12 saniyede bir yinelenen demektir. Her stimulusun oluşturacağı kas kontraksiyonu ve bu yanıtlardaki sönme, değerlendirmenin temelini oluşturur. 4. yanıtın amplitüdünün 1. yanıtın amplitüdüne oranı, TOF oranı olarak adlandırılır. Bu stimulusların oluşturduğu Train-of-Four oranının 1970'lerde Ali ve ark'ın çalışmalarına (86) göre kabul edilen sınır değeri %70'ken ve bu değerin altı rezidüel blok olarak tanımlanıyorken 1997'de Eriksson ve ark (87) bu sınır değerde her ne kadar yeterli kas gücü sağlanabiliyor olsa da faringeal fonksiyonlar açısından aspirasyon riskinin varlığını koruduğu ve bu nedenle bu sınırın yükseltilmesi gerekliliği bildirilmiştir. Bu sınır değeri %80 olarak kabul eden bildiriler

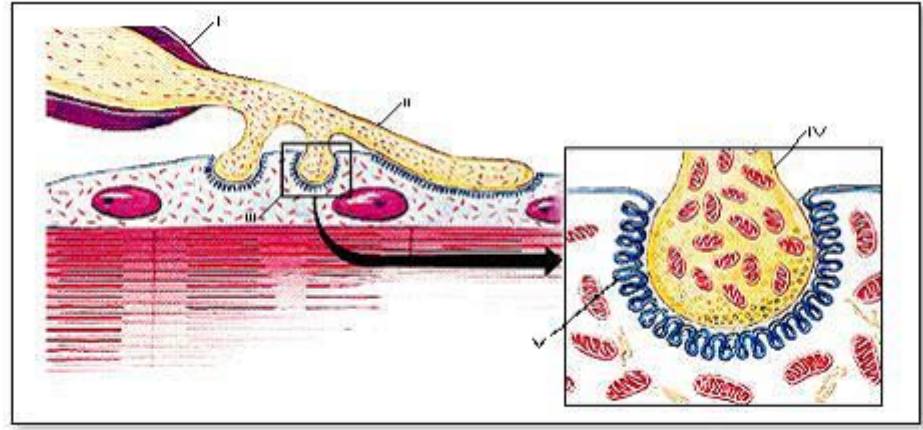
olduğu gibi (52), bu değerin %90 olmasının gerekliliğini ifade eden çalışmalar da mevcuttur (36,37,87).

Çalışmanın amacı, klinikte yaygın olarak kullanılmakta olan atrakuryum, roküronyum ve veküronyum gibi farklı nondepolarizan nöromüsküler blokerlerin rezidüel nöromüsküler blok insidansı ilişkisini TOF limit değeri %80 olarak kabul ederek TOF ölçümleri ile incelemek, neostigmin aracılığıyla uygulanan antagonizmanın rezidüel nöromüsküler blok üzerindeki geri döndürücü etkilerini incelemek ve olası yandaş faktörleri saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

NÖROMÜSKÜLER FİZYOLOJİ

Çizgili kaslar hızlı iletimli alfa motor sinirler ile uyarılmaktadırlar. Miyelinli motor sinir lifi çok sayıda miyelinsiz dallara ayrılarak kas liflerine girer. Her bir sinir lifi ve uyardığı kas liflerine bir motor ünite denir. Sinir lifleri kas lifi yüzeyine gömülerek sinir kas kavşağını oluştururlar. Nöromüsküler ileti sinir kas kavşağı (motor son plak) aracılığı ile olmaktadır. Nöromüsküler kavşak; kavşak öncesi (presinaptik) ve kavşak sonrası (postsinaptik) olmak üzere iki membrandan oluşur, arada kavşak aralığı (sinaptik aralık) bulunur. Bu aralık 20-30 nanometre genişliğindedir (2,5) (Şekil 1).



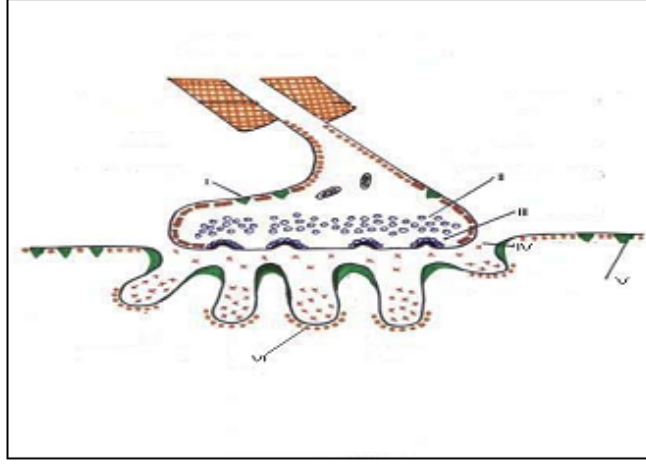
Şekil 1:Nöromüsküler Ünite (I-Miyelin, II- Serbest sinir ucu, III-Nöromüsküler kavşak, IV-Kavşak öncesi membran V-Kavşak sonrası membran)

1. Kavşak Reseptörleri

Langley 1907 yılında son plaklarda kürar ve nikotin ile reaksiyona girerek kaslarda bu ilaçlara karşı cevap oluşturan özel reseptif yapılarının olduğunu ileri sürmüştür (4,5,6).

Nöromüsküler nikotinik reseptörlerin tanıma ve etki bölgeleri aynı moleküledir. Nikotinik reseptörler, örneğin hem asetilkolini (Ach) bağlayan spesifik bölgeyi hem de katyonların hücre membranından geçişine izin veren integral kanalları içerirler (5,6,7).

Nöromüsküler kavşak iki farklı nikotinik reseptörden oluşmaktadır. Bunların biri sinir ucunda (kavşak öncesi) , diğeri kas membranında (kavşak sonrası) bulunmaktadır (6,7,8) (Şekil 2).



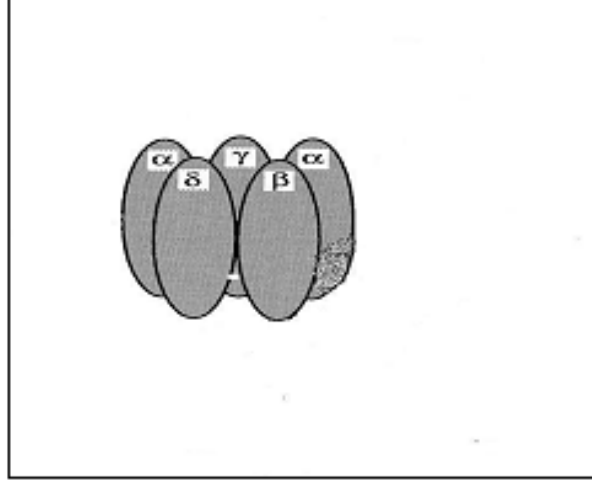
Şekil 2: Nörümüşküler ünite ve reseptörler (I-Kavşak öncesi reseptör, II- Ach vezikülleri, III-Aktif bölgeler, IV-Kavşak aralığı, V-Kavşak dışı reseptör, VI-Son plak bölgesi ve Kavşak sonrası reseptörler)

a. Kavşak Öncesi Reseptörler

Kavşak öncesi reseptörlerin farmakolojisi kavşak sonrası reseptörlere çok benzemektedir. Aralarındaki en büyük fark, reseptör altbirimlerinden kaynaklanır. Sinir ucundaki reseptörler sadece Alfa ve Beta altbirimlerini içerirler farmakolojileri kavşak dışı reseptörden çok nöral reseptöre benzemektedir (7-11)

b. Kavşak Sonrası Reseptörler

Depolarizan ve non depolarizan kas gevşeticilerin cevabında önemli rol alırlar. Bu reseptörler ile ilaç etkileşimi kas gevşeticilerinin etkilerinin temelini oluşturur. Elektron mikrografları, bu reseptörlerin son plakta yoğunlaştıklarını göstermektedir (Şekil 2). Bu alan $10.000-20.000/\mu\text{m}^2$ reseptör içerir (7-12). Her reseptörün kendi başına çalıştığı düşünülmektedir. Ancak bunlar ikisi bir çift oluşturur ve aynı işlem için birlikte etki gösterirler (4,7,12). Bunlar gerçekte Ach kapılı iyon kanallarıdır, beş altbirim içerirler ve 250.000 dalton molekül ağırlığındadırlar. Alfa (2 adet), Beta, Delta, Epsilon olarak tanımlanan altbirimler paralel olarak dizilir (Şekil 3). Alfaya iki Ach (veya diğer agonistler) bağlanınca kanal açılır, sodyum ve kalsiyum iyonları kas içine girer, potasyum dışarıya çıkar(13). Bu açılan kanal fizyolojik katyonlar veya küçük organik katyonların geçişine izin verir, fakat anyon ve diğer büyük organik katyonların geçişine izin vermez (7,14).



Şekil 3: Nikotinik asetilkolin reseptörü ve altbirimleri

Her kanaldan geçen akım çok küçüktür. Ancak nöromusküler kavşakta milyonlarca reseptör bulunur ve bunların açılması ile akım aniden artar (6). Reseptör ve kanal birlikte kuvvetli bir yükseltici oluştururlar (2). İki Ach molekülü ile oluşan akım binlerce Na, K ve Ca iyonunun taşındığı bir akıma dönüşür (8). Bunlar ayrıca bir anahtar gibi etki ederler. Dinlenme fazında kanal kapalıdır ve herhangi bir akım ve iyon geçişi yoktur. Ama iki Ach'nin reseptöre bağlanması ile iyon hareketi başlar. Ach kavşaktan uzaklaştırıldığında kanalın kapanmasıyla iyon akışı durur (11,15).

2. Kavşak Dışı Reseptörler

Bu reseptörler birbirlerine çok benzerler, ancak kas gevşeticilerin etkilerinin görüldüğü belli durumlarda farklıdır (7). Kas membranının farklı bir yerinde yerleşmişlerdir, sentez ve yıkılım hızları, açık kanallardan dinamik iyon geçişine etkileri ve en önemlisi ilaçlara cevapları farklıdır (15-18).

Kavşak dışı reseptörler çocuklarda ve anormal durumlarda bulunmaktadır. Kavşak dışı reseptörler yenidoğan ve bebeklerde baskın olarak bulunurlar (7). Denerve ve sinirsel stimülasyonunu kaybetmiş kasta, kas kasılması azaldıktan sonra saatler içerisinde ortaya çıkıp kasılma normale döndükten sonra birkaç gün içinde kaybolurlar. Bu reseptörler oluştuğunda sadece kavşakta sınırlı kalmayıp kasın bütün yüzeyine yayılırlar (4,18).

Kavşak içi reseptörlerinden daha fazla kavşak dışı reseptörüne sahip bireylerde nondepolarizan ilaçlara karşı direnç vardır (7). Ters olarak, bu reseptörler Ach'e ve diğer agonistlere daha fazla cevaplı oldukları için depolarizan ajanlara karşı çok daha abartılı yanıt verirler ve bazen kontraktür oluşmasına sebep olurlar (19). Kavşak reseptörleri gibi kavşak dışı reseptörler de uyarıldığında potasyum hücre dışına çıkar ve bu durum bazen ciddi hiperpotasemi yapacak boyutta olabilir (15).

Reseptörlerin Biyosentezi

Kas hücreleri diğer hücrelerden farklı olarak yüzlerce nükleus içerirler. Bu nükleusların her birinde reseptör sentez edilebilmesi mümkün iken sadece son plağa yakın olan birkaç tanesi senteze katılır (7,8,14,20). Sağlıklı erişkinde kavşağa yakın olan nükleus aktif olup kavşak reseptörü sentezinde rol alır. Diğerlerinin kavşak dışı reseptör sentez etkinlikleri, sinir aktivitesi kaybolduğu anda başlar (20,21). Eğer sinir aktivitesi azalmış ise kavşak dışı reseptörler yapılır ve son plak çevresindeki kas membranına yerleşir (18,19). Sinir aktivitesi uzun süreli kayıp ise (ör.yanık, amiyotrofik lateral skleroz vb.) kavşak dışı reseptörler tüm membran boyunca yayılır (18,19). Sinir aktivitesi geri dönerse sentez normale döner ve sadece kavşak reseptörü yapılır. Kavşak dışı reseptör ile kaplı olan alan son plak bölgesine çekilir ve daha sonra da kaybolur (19).

Fetal yaşamda, kas innerve olmadan önce nükleuslar sadece tek bir tip reseptör sentezini yönetirler, gamma altbirimini içeren kavşak dışı reseptör sentezi fetus olgunlaştıkça azalır ve yeni bir tip reseptör oluşur(7). Epsilon altbirimini içeren kavşak reseptörü sinirin temas ettiği bölgedeki kasın membranına yerleşir. Bebek doğduğunda, sinir-kas ilişkisi güçlenir, kavşak olgunlaşır ve kavşaktan uzak olan nükleus aktivitesi de azalır (20). Doğum ile iki yaş arası dönemde normal kas aktivitesine sahip olan çocuklarda kavşak dışı reseptör yapımı azalır (22). Kavşak dışı reseptörler kas membranındaki herhangi bir yerde olabilir. Yarı ömürleri yaklaşık 18 saat, kavşak reseptörlerinin ise 8-10 gündür (22,23).

NÖROMÜSKÜLER İLETİNİN BLOKAJI

Nondepolarizan blokaj

Alfa ünitelerinin üzerinde Ach'nin bağlandığı bölge kolinerjik agonist ile antagonistlerin yarışmaya girdikleri yerlerdir. İki alfa altbirim reseptörüne iki Ach molekülü bağlandığında kanal açılır (4,6,8).

Bağlanma bölgesini nondepolarizan bir kas gevşetici Ach'den önce kapatırsa Ach'nin bağlanmasını ve kanalın açılmasını engeller, Agonist ve antagonistler arasındaki bu yarışın sonucu, ilaçların göreceli yoğunluklarına ve bağlanma karakterlerine bağlıdır (6,11,24).

Depolarizan Blokaj

Depolarizan kas gevşeticiler Ach'e benzer ve Ach reseptörlerine bağlanır. Kasta aksiyon potansiyeli oluşturur. Asetilkolinesteraz bunları ayrıştırır. Bu nedenle motor plaktaki yoğunlukları kısa zamanda azalmaz. Uzun süreli depolarizasyon oluştururlar. Başlangıçta açılan sodyum kanalları kapanır ve bu depolarizasyon devam ettiği sürece tekrar açılmaz (2,6,11).

NONDEPOLARİZAN NÖROMÜSKÜLER BLOKER AJANLAR

Atrakuryum

Kimyasal olarak bir benzilisokinolin bileşiğidir. PH'sı 3.5 olan bu ajanın 2-8 derece sıcaklıkta saklanması gerekmektedir. Yarı ömrü 20 dakikadır ve entübasyon için gerekli olan 0.5-0.6 mg/kg'lık bolus dozu takiben etkisi 1-2 dakika içerisinde başlar ve etkisi 20-40 dakika sürer (1,5,6). Enfluran ve izofluranda daha belirgin olmak üzere volatil anesteziplerle beraber etkisi potansiyalize olur (5).

Atrakuryumun %60-90 kadarı böbrek ve karaciğer fonksiyonlardan bağımsız olarak Hofmann eliminasyonu ve nonspesifik ester hidroliz yoluyla metabolize olmaktadır (1). Normal pH ve ısıda spontan olarak gelişen Hofmann eliminasyonu sonucunda ortaya çıkan yıkım ürünü olan laudanosine, organizmadan yavaş bir şekilde atılır ve kan beyin bariyerini geçebilmesi özelliğiyle deneysel koşullarda konvülsif etkisi gösterilmiş bir maddedir (5). Atrakuryumun çok küçük bir kısmı ester grubunun hidrolizi sonucunda enzimatik olarak kuarternler alkol ve asit metabolitlerine parçalanır. Bu metabolitlerin klinik olarak anlamlı bir etkisi bildirilmemiştir (1). Atrakuryumun %10-40 kadarlık bir kısmı böbrekler yoluyla atılır (1,5,6).

Direkt olarak kardiyovasküler sistem üzerine belirgin bir etkisi yoktur. Ciltte kızarma ve döküntülere yol açabilir ve çok hızlı ve yüksek dozlarda verilmedikçe histamin salınımı açısından belirgin etkisi yoktur (5). Ancak hızlı ve yüksek doz uygulandığı durumlarda histamin salınımına bağlı hipotansiyon gözlenebilir (6).

Veküronyum

Kimyasal olarak monokuarternler aminosteroid yapıda bir bileşik olan veküronyum, demetile olmuş bir panküronyum türevidir (5). Kimyasal yapıdaki bu farklılık klinik etki olarak incelendiğinde panküronyuma kıyasla daha hızlı etki başlangıcı, 2-3 kez daha kısa etki süresi ve birikici etkinin olmaması olarak yansımaktadır(5). PH'sı 4 olan bu ajan toz formda flakon içerisinde piyasaya sürülmüştür. Karanlık ortamda, 25 derece sıcaklıkta 3 yıllık saklama ömrü mevcuttur. İndüksiyon dozu 0.1 mg/kg'dır, 1-2 dakika içerisinde etkisi başlayıp 3-4 dakika içerisinde maksimum düzeye ulaşır ve bu düzeyi 10-20 dakika kadar korur (5). İndüksiyondaki bolus dozun artırılması ile kardiyovasküler yan etkilere sebep olmadığından 0.3 mg/kg'lık bolus uygulamalarda etki başlangıç süresi yarı yarıya kısaltılmakta ancak etki süresi de 2,5 kat uzamaktadır (5). Bu yüksek dozların entübasyon için çok iyi bir nöromüsküler blokaj sağlayabilmektedir(5). Veküronyumun etkisi volatil anestezipler ve süksinilkolin tarafından potansiyalize olur. Etkisi yaşa bağlı değişkenlik göstermez (5).

İnsan vücudunda %30-40'ı karaciğerde metabolize olur. Atılımın %40-50'si böbrek, %50-60 kadarı ise karaciğerden gerçekleşir. Kalan miktar ise deasetilasyon yoluyla hidroksi metabolitlerine yıkılır (1,5,6). Bu metabolitlerin başlıcası olan 3-desasetilveküroyum birikici etkinliğe ve veküronyumun %80'i kadar bir potense sahip olduğu ve böbrek yetersizliği mevcudiyetinde uzayan derlenme sürelerine neden olduğu bildirilmiştir (1).

Kardiyovasküler sistem ve histamin salınımı üzerine etkisi yoktur. Karaciğer ve böbrek yetersizliği mevcudiyetinde etki süresinde küçük bir miktar artış gözlenebilir (5).

Roküronyum

Veküronyumun desasetoksi analogu ve bir aminosteroid olan roküronyum günümüzde klinik uygulamada kullanılan nondepolarizan nöromusküler blokerler arasında etki başlangıcı açısından süksinilkoline yaklaşabilen bir ajandır. Orta etkili olup, veküronyumdan daha hızlı etki başlangıcı olan bir kas gevşeticidir (5).

0,6 mg/kg'lık indüksiyon dozuyla etkinliğin başlaması 60-90 saniye sürmektedir ve etkisi süresi 35-45 dakikadır. 1,2 mg/kg'lık dozlara çıkıldığında ise etkinin başlangıcı süksinilkolin ile kıyaslanabilir düzeye gelmekte ancak etki süresi panküronyum ile kıyaslanabilecek kadar uzamaktadır (73 dakika) (1,5,6).

Veküronyumdan 7-8 kat daha az potenttir. 60-90 sn'de süksinilkoline alternatif hızlı entübasyon koşulları sağlayabilir (5). Histamin salınımına neden olmaz ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisi yoktur. Hafif vagolitik etkisi olduğu bildirilmiştir (5). Herhangi bir şekilde metabolize olmaz. %10'u böbreklerde, %70'ten fazlası ise karaciğerde eliminasyona uğrar (1,5,6).

NÖROMÜSKÜLER İLETİNİN MONİTÖRİZASYONU

Kürarın 1942 'de klinikte kullanılmaya başlanmasından bu yana devam eden çabalar sonucu kas gevşeticiler genel anestezinin ve yoğun bakımın ayrılmaz bir parçası olmuştur. Aynı zamanda kullanımlarıyla ilgili muhtemel komplikasyonlar ve ilaç etkileşimleri, bireysel yanıt farklılıkları bu ilaçların kullanılmasında bazı tereddütler doğurmuştur (1,2,6).

Hasta morbiditesini en aza indirmek, hasta konforunu artırmak ve de iyi cerrahi bakım sağlamak için perioperatif dönemde nöromusküler blok monitörizasyonu gereklidir (1,2,5).

Bugün klinik anestezide kullanılan tüm kas gevşeticiler, depolarizanlar ve nondepolarizanlar olarak iki grupta toplanabilir (4).

Bir nondepolarizan blok esnasında reseptör inaktivasyonu gelişmiş olmasına rağmen, kas doğrudan elektriksel uyarılara (elektrokoterizasyon gibi) cevap vermeye devam edebilir (2,24).

Non depolarizan blok temel olarak;

-Oluşturduğu yarışmalı blok, nöromusküler kavşaktaki Ach konsantrasyonu artırılarak ortadan kaldırılabilir (2,6,24,25).

-Nöromusküler iletide geniş bir güvenlik sınırı vardır. Örneğin reseptörlerin % 75'inden fazlası inaktive edilmedikçe kas yanıtlarında belirgin azalma görülmez (2,6,24,25).

-Uyarılmış kas cevaplarındaki değişikliklerin gözlenebileceği sadece küçük bir aralık vardır ve bu aralıkta %76-95 arası reseptör blokajı mevcuttur(2).

-Oluşan blok hızlı uyarıya yanıt olarak sürekli azalma gösteren uyarılmış kas kasılması amplitüdüleri ile karakterizedir. Bu durum sönme “fade” olarak adlandırılır (2).

-Hızlı sinir ayrılmasından sonra blok bir tetanus sonrası kolaylaştırma “posttetanik fasilitasyon” evresine girer. Bu dönemdeki kas yanıtları tetanik uyarı öncesinden daha büyüktür (2 24,25).

SİNİR STİMÜLASYONUNUN PRENSİPLERİ

Bir sinir aksiyon potansiyeli elde etmek, stimülatörce uygulanan voltaja değil, akıma bağlıdır. Ohm kanununa göre bir kitleden geçen akım miktarı (I), uygulanan voltajın (V), elektriksel rezistans (R), oranına eşittir $I=V/R$. Dolayısıyla cilt direncindeki herhangi bir değişiklik, akımı sabit tutabilmek için aynı oranda bir voltaj değişikliğine ihtiyaç duyacaktır (2,26,27). Aynı zamanda sabit sinir depolarizasyonu sağlanmış olacaktır. Klinik uygulamada, sinir uyarılması tipik olarak 9 volt ile akımı ayarlanabilir sinir stimülatörünün iletken Ag/AgCl jeli ile kaplanmış elektrodlar veya cilt altı iğnelerle uygulanmasından ibarettir. Sinir uyarısının gücü uyarı süresine ve sinir lifine ulaşan akımın amplitüdüne bağlıdır (2,27). Bir sinir stimülatörünün en önemli özelliği belirli bir zaman süresince eşit derecelerde sinir depolarizasyonu oluşturabilmesidir. Bu en iyi şekilde, sinir demetindeki tüm lifleri aktive edecek bir akım kullanarak olabilir (2). Yüzey elektrodları kullanıldığında maksimal uyarı için 30-70 mA'lık(miliamper) bir akım gerekir, subkütanöz elektrodlarda bu değer 10 mA civarındadır (2,26,27).

Bir sinir stimülatörünün önemli özellikleri şunlardır:

1- Uyarının refraktör periyoda dek uzamasından kaynaklanan tekrarlayan sinir uyarısının önüne geçmek için uyarı atım süresi 0.5 mili saniyeden (msn) kısa olmalıdır (tipik olarak 0.1-0.2 msn) (2,26,27).

2- Uyarı monofazik ve dikdörtgen şekilli olmalıdır, çünkü bifazik atımlar tekrarlayan aksiyon potansiyelleri oluşturabilir (2,26,27)..

3- Uyarı kendi süresince sabit akımda olmalıdır, dolayısıyla stimülatör belli bir akıma göre ayarlandığı zaman değişen cilt direncine göre (5000 ohm'a kadar) kendi voltajını değiştirerek akımı sabit tutabilmelidir (2).

4- Stimülator hafif, taşınabilir ve dayanıklı olmalıdır (26,27).

5- Tekli-Uyarı (Single Twitch: ST), Dörtlü Uyarı (Train of Four: TOF), Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimulation: DBS), Post Tetanik Sayım (Posttetanic count: PTC) gibi pek çok uyarı modelini içermelidir (26,27).

6- Stimülatorün akım çıkışı 10 mA'den 60-80 mA'e kadar ayarlanabilmelidir (2,4,6,26,27).

Sinire ulaşacak akım amplitüdün en önemli belirleyicilerinden biri elektrodla cilt arasındaki dirençtir. Paslanmaz çelik iğne elektrodları kullanıldığında doku direnci 500-2000 ohm arasındadır. Cilt uygun olarak hazırlandığında yüzey elektrodları kullanarak da, buna yakın değerler elde edilebilir. Doku direnci cilde bir elektrolit solüsyonu sürülerek azaltılabilir. Cildi hafifçe temizlemek ve/veya bir krem sürüp osmoz için birkaç dakika beklemek de etkilidir. Böylesi bir hazırlık yapıldığında, uyarılmış cevap eşiği genellikle 15 mA'den azdır (2). Ancak uygun bir cilt hazırlığına rağmen klinik uygulamada sabit bir akım her zaman elde edilemeyebilir. Bazı stimulatorler cilt direnci 500-1000 ohm arası olsa bile sabit bir akım sağlayamaz veya bir supramaksimal akım amplitüdüne ulaşamazlar (2). İdeal olarak bir sinir stimulatorü, gelen akım şiddeti ile çalışabilmeli ve önceden ayarlanmış belli bir akımın altında alarm verebilmelidir (2,26-29). Stimulatorlerce oluşturulan impulsun başka önemli bir özelliği de sinirde alevlenmeye (firing) yol açacak uyarı şiddetidir (mA olarak). Uyarının atım süresi ve eksternal direncin her ikisi de sabitken, tüm sinir liflerinde etkili depolarizasyona yol açacak akım 'maksimal akım' olarak adlandırılır. Uyarıya kasın yanıtını monitörize ederken cilt direncindeki küçük değişikliklerde tüm liflerin buna uyum sağlayabilmelerini garanti edebilmek için uyarı şiddeti supramaksimal (maksimal akımdan %10-20 fazla) olmalıdır (27,28).

Cilt direnci ve akım amplitüdünün yanı sıra, uyarılmış nöromusküler cevap amplitüdünü belirlemede uyarının süresi (atım genişliği) de önemlidir. Atım süresi ve uyarılmış cevap amplitüdüleri, eğer akım şiddeti sabit tutulursa, 0.15 milisaniyenin üzerindeki uyarı sürelerinde çok az değişiklik gösterir. Klinik uygulamada 0.1-0.3 milisaniyeler arası uyarı genişliği kullanılır. Çünkü bu aralık nöromusküler blok derinliğini belirlemede idealdir (6,27-29).

Stimulan elektrodların yerleşimleri de nöromusküler uyarılmış cevapları etkiler. Şart olmamakla birlikte negatif elektrodu sinire daha yakın yerleştirmek tercih edilmelidir. Diğer pozitif elektrod ise başka bir sinirde depolarizasyona yol açmayacak bir yere yerleştirilmelidir. Cilt sıcaklığının etkisi de göz ardı edilmemelidir. Periferik soğutma uyarılmış cevapları düşürür. Lokal ısıtma ise elektrod direncini, elektrod-cilt direncini ve doku direncini azaltır. Buna zıt olarak ısıtma, sinyal kaynağını etkileyerek ve cilt kan akımını artırarak elektromiyografik cevaplarda azalmaya yol açabilir (2,29-31).

Sinire uygulanan uyarının sıklığı da cevabı etkileyen bir faktördür. Bloke olmayan bir nöromüsküler kavşakta suprafizyolojik uyarı sıklığı (70-200 Hz üzeri) kasta yorgunluğa yol açar. Ancak daha fizyolojik sınırlarda örneğin 50-70 arası frekanslardaki tetanusta, normal bir nöromüsküler iletide yorgunluk gözlenmeksizin sürekli kasılmalar izlenebilir. Bu kasılmalardan yararlanılarak Dörtlü uyarı, Çift Patlamalı uyarı ve Tetanik uyarı tipleri nöromüsküler bloğun sınırlarını göstermede kullanılır. Nöromüsküler kavşakta yorgunluğa yol açmasının yanı sıra yüksek frekanslı uyarı lokal kan akımını beş altı kat artırır ve uyarılan kasa ulaşan kas gevşetici miktarını da dolaylı olarak arttırmış olur. Klinik uygulamada sinir uyarısı frekansı ile depolarizan-nondepolarizan blok etkisinin başlama hızı doğru orantılıdır. Uyarı hızındaki artış yanlış olarak etki başlama hızında artışa yol açacaktır (4,30,31).

SİNİR UYARI YÖNTEMLERİ

Tekli Uyarı (Single Twitch)

Bir sinire, kas gevşetici uygulanmasından önce bir supramaksimal uyarı verilirse, bir temel değerde kas cevabı (sarsı) elde edilir. Herhangi bir kas gevşeticinin oluşturduğu bloğun derecesini, elde edilen cevapların bu temel değerlerle karşılaştırılması ile belirlemek mümkündür. Uygun uyarı frekansı, kasın tekli uyarıya verdiği cevabı etkiler. En sık kullanılan ST tekniği 0.2 msn(milisaneye) süren 0.1 Hz'lik (her 10 saniyede bir tekrarlayan) bir supramaksimal uyarıdır. Aslında 0.1-1.0 Hz arası herhangi bir frekans seçilebilir. Ancak sinir uyarı frekansının blok başlama hızı üzerindeki etkisi göz ardı edilmemelidir (2,30,31).

Dörtlü Uyarı (Train of Four)

Bu yöntem 1970'de kullanılmaya başlanmış ve giderek nöromüsküler blok için standart hale gelmiştir. TOF yönteminde 4 supramaksimal uyarı 2 Hz frekanslı verilir. Nondepolarizan kas gevşetici varlığında kasın verdiği cevap amplitüdü giderek azalmaktadır, bu azalmanın derecesi nondepolarizan kas gevşeticinin miktarı ile doğru orantılıdır. Buna göre 4. uyarının amplitüdünün (T4), 1. uyarıya (T1) oranı nondepolarizan bloğun derecesini göstermektedir. Bu oran "T4/T1 oranı" veya "TOF oranı" olarak bilinmektedir (2,30).

Bloke olmayan nöromüsküler kavşakta T4/T1 oranı 1'e yakındır (2). Parsiyel depolarizan blokta uyarının boyu her 4 uyarı için amplitüdü eşit derecede kısalmakta ve sönme (fade) olayı görülmemektedir (2,30). Parsiyel nondepolarizan blokta reseptörlerin %70-75'inin tutulması ile T4 amplitüdü düşmeye başlar, T4/T1 oranı 0.7'nin altına düşmeden T1 cevabı azalmamaktadır. Ancak T4 cevabı kaybolduğunda reseptörlerin %80'i bloke olmuştur. T3 ve T2 kaybı %85-90 reseptörlerin blokajını gösterir, %90-95 reseptör blokajı ile T1 kaybı olur. Amplitüd, reseptörlerin blokajı ile giderek azalmaktadır (2,30,31).

TOF perioperatif dönemde nöromüsküler iletinin monitörizasyonu ile beraber, tetanik stimülasyondan daha az ağırlı olduğu için uyanık hastada rezidüel blok için ve yoğun bakım ünitesinde kullanılmaktadır (6,31).

TOF' da bir kontrol değerine gerek yoktur, Tetanusun tersine TOF'da nöromüsküler yanıtların kolaylaştırılması (posttetanik fasilitasyon) görülmemektedir (2,6).

Post Tetanik Sayım (Post-Tetanic Count)

Non depolarizan blok esnasında uygulanan tetanik uyarı, bunu izleyen cevap amplitüdlerinde birkaç dakika süren bir yükselmeye yol açar; bunu 3 saniye sonra başlayan ve her saniye tekrarlayan bir supramaksimal uyarı izler. Cevap olarak elde edilen sarsı sayısı bloğun derinliği ile ters orantılı ve PTC olarak adlandırılır.

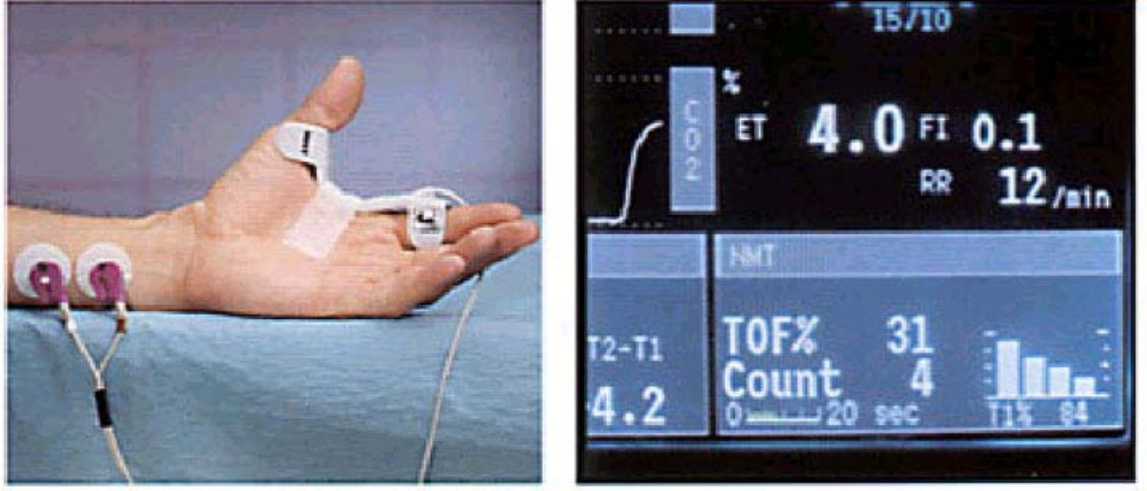
Nondepolarizan bloğun oturduğu klinik vakalarda TOF veya ST uyarıya nöromüsküler cevap alınmaz, dolayısıyla bu uyarı tipleri bloğun derecesini ölçmede etkin olamazlar. Ancak oturmuş nondepolarizan blok esnasında tetanik uyarı sonrası nöromüsküler iletinin şiddetlenmesi tek bir uyarının cevap oluşturmasını engelleyebilir. PTC bu dönemde önem kazanır, ST, TOF ve DBS'ye hiçbir yanıt alınmazken, nöromüsküler fonksiyonun geri dönüşüne kadarki latent periyodun belirlenmesinde işe yarar. PTC genellikle ileri derecede kas gevşemesinin gerektiği oftalmik cerrahide ve mikrocerrahide kullanılır (2,4,6,30,31). TOF'a yeniden bir cevap alınıncaya kadar geçen süre her nondepolarizan ajan için değişiktir. Her non depolarizan kas gevşetici için PTC, derin bir bloktan çıkış zamanı hakkında bilgi verir ve antikolinesterazlarla desteklemeyi kolaylaştırır. Ek olarak yukarıda belirtildiği gibi tekrarlayan tetanik uyarı nöromüsküler bloğu antagonize edebilir. Dolayısıyla bazı araştırmacılar tetanik stimülasyonun 4-6 dakika aralıklardan daha sık tekrarlanmaması gerektiğini belirtmişlerdir (2,6,28,30,31).

UYARI BÖLGESİNİN SEÇİMİ

Uyarı bölgesinin seçimi birçok faktöre bağlıdır. Esas olarak herhangi bir yüzeyel sinir uyarılabilir. Ulnar sinir en çok kullanılan sinirdir ve "adductor pollicis" kasının cevabı monitörize edilir. Bu alan görsel, dokunsal ve mekanomiyografik tespit açısından uygundur. Bu kasın diğer özelliği de kolun lateral kısmında olmasıdır, uyarının yapıldığı yer medialdedir, böylece kasın doğrudan uyarılması ve yanlılığı ihtimali çok aza inmektedir (2,28,30,31,32).

Ulnar siniri uyarmak için bir elektrod bileğin 1 cm proksimalinde "flexor carpi ulnaris" tendonunun radial tarafına yerleştirilir. Diğer elektrod 3 veya 4 cm proksimale yerleştirilir veya dirsekte medial epikondilde ulnar oluğun üstüne yerleştirilebilir. İkinci şekilde yerleştirilirse "flexor carpi ulnaris" kası kasılabilir ve baş parmak adduksiyonu artar. Diğer stimulus alanları arasında (a) Medial malleus önünde posteror tibial sinir, (b) Peroneal ve lateral

popliteal sinirler, (c) Fasyal sinir uyarılarak oküler kaslar ve de rekküren laringeal sinir stimülasyonu ile vokal kord kasılması (bu metod henüz araştırma aşamasındadır) monitörize edilebilir (2,4, 28-31).



KAS GRUPLARININ DUYARLILIKLARI

Kas grupları, kas gevşeticilere duyarlılıklarıyla farklı gruplara ayrılır. Bu farklılığın birçok nedeni vardır. Değişken yerel kan akımları, kas sıcaklık değişiklikleri, reseptör yoğunluk farkı, nöromüsküler kavşakta güvenlik sınırı farkı, kas iğciklerinin kompozisyonundaki değişiklikler. “Musculus adductor pollicis” ile karşılaştırınca diafragmanın, depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilere daha dirençli olduğu ve aynı düzeyde gevşeme oluşması için iki katı kas gevşetici gerektiği bilinmektedir (2,32). Ancak diafragma ve laringeal kasların depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilere göreceli dirençleri, daha hızlı bolus yaparak başlangıç ve uyanma fazlarında hızlanma ve direnci ortadan kaldırma olanağı mevcuttur. Diafragma ve üst havayolu kasları, periferik kaslardan daha çabuk gevşerler, bu kasların yüksek kanlanma seviyeleriyle açıklanabilir (32). Kas gevşeticilere duyarlılık ve başlama zamanındaki fark, periferik bölgeler monitörize edildiğinde klinik olarak anlamlıdır. Yüksek dozda kas gevşetici kullanıldığında gevşeme başlangıç zamanı diafragmada hızlıdır ve yeterli gevşeme “musculus adductor pollicis”ten önce oluşur. Bununla beraber düşük doz uygulanınca diafragma daha az duyarlıdır ve “adductor pollicis”in cevabı diafragmadan 30-60 saniye önce oluşur (2,31-33).

NÖROMÜSKÜLER BLOKUN ANTAGONİZMASI

Cerrahinin bitimiyle beraber nöromüsküler bloğun etki süresinin de eşzamanlı olarak sonlanacak şekilde bir nöromüsküler blokaj her zaman mümkün olmamaktadır. Bu gibi durumlarda nöromüsküler bloker ajanların etkisini geri döndürme amacıyla bir takım ajanlar kullanılabilir. Bunların başlıcaları antikolinesteraz ailesinde yer alan neostigmin, fizostigmin,

edrofonyum ve piridostigmindir. Son dönemde geliştirilmekte olan yeni ve efektif bir ajan olarak sugammadex ile ilgili yüzgüldürücü sonuçlar bildirilmektedir. Çalışmamız dahilinde kullanılan geri döndürücü ajan bir antikolinesteraz olan neostigmindir.

Neostigmin

Günümüzde nondepolarizan nöromüsküler bloğun antagonizması amacıyla sık kullanılan bir antikolinesteraz olan neostigmin esas etkisini asetilkolinesteraz enzimine geri dönüşümlü şekilde bağlanıp bloke ederek sinaptik aralıktaki asetilkolin düzeyini arttırmasıyla gösterir (1). Enzime olan bağlanmanın stabilitesi antikolinesterazların etki süresini belirler. Neostigminin kovalent bağlarla enzime bağlanıyor olması etki süresini uzatır (6). Bu bağlanma sonrası asetilkolinesterazın bloke olmasıyla indirekt olarak sayıları artan asetilkolin molekülleri kompetitif olarak asetilkolin reseptörlerine bağlanmış olan nondepolarizan nöromüsküler bloker ajanları reseptörden uzaklaştırır(1,5,6). Yapı olarak asetilkoline benzeyen kuarterner amonyum bileşiği olan neostigmin kısmen asetilkolinesteraz tarafından asetilkolinden daha yavaş şekilde olmak kaydıyla hidrolize olur (5). Kalan kısmı böbreklerden değişime uğramadan atılır. Renal yetersizlik tablolarında atılımının yavaşlayacağı unutulmamalıdır (1,5,6).

Neostigmin uygulandığında nöromüsküler blokajın derinliği ne kadar fazlaysa, düzelme etkisi de o kadar yavaş gerçekleşir. Erişkinlerde kullanılan dozu 0,02 mg/kg kadardır. Etkisi yaklaşık 3-5 dakika içerisinde başlar, 10. dakikada maksimal düzeye ulaşır ve 30-45 dakika devam eder. Yeterli etkinin elde edilemediği durumlarda total doz olarak 5mg'a kadar çıkılabilir (1,5).

Sinaptik aralıktaki asetilkolin miktarındaki artış sadece nikotinic değil muskarinik reseptörlerde de etki gösterir, dolayısıyla hipersalivasyon, bronşlarda sekresyon artışı, bradikardi, kardiyak ileti bozuklukları, myozis, intestinal motilite artışı, mesane kontraksiyonu ve bronkospazm gibi yan etkileri açısından da dikkatli olunmalıdır (1,5,6). Bu etkileri azaltmak veya ortadan kaldırmak amacıyla öncesinde atropin ve glikopirolat gibi antikolinerjik ajanlar uygulanabilir (5).

Solunumsal asidoz, inhalasyon anesteziikleri, aminoglikozid türevi antibiyotikler ve verapamil gibi ajanların nöromüsküler bloker ajanların etkilerini potansiyelize etmelerine bağlı olarak antagonizmayı güçleştirebilirler (5).

Çalışmamızda antikolinesterazların muskarinik etkilerine karşı kullandığımız antikolinerjik ajan ise atropindir.

Atropin (1,5)

Antikolinerjikler, bir organik bazın aromatik asitle kombinasyonunun esterleridir. Ester bağlantı, antikolinerjiklerin asetilkolin reseptörüne bağlanması açısından önemlidir. Bu durum

yarışmal olarak reseptörün bloke olarak asetilkolinin bağlanmasını engeller ve reseptörün active olmasını önler. Asetilkolinin siklik guanozin monofosfat gibi ikincil messenger'lar aracılığıyla yayılan hücresele etkileri inhibe olur .

Atropin, bir organik baz olan tropin ve bir aromatik asid olan tropik asidin birleşiminden oluşan bir tersiyer amindir. Doğal haliyle levorotatuar formu aktiftir ancak satışa sunulan ticari formu olan atropin sülfat, rasemik bir karışımdır

Antikolinergiclerin etkileri muskarinik reseptörlerin homojen olmayıp nöronal (M1), kardiyak (M2) ve glandüler (M3) gibi altgruplara ayrılmış olması neticesinde farklılık gösterir .

Kardiyak etkilerin başlıcası sinoatriyal düğümdeki muskarinik reseptörlerin blokajı ile ortaya çıkan taşikardidir. Atriyovenriküler düğümdeki iletinin fasilite olması ile EKG'de P-R intervalinde kısalma ve vagal aktiviteye bağlı bloklarda azalmaya neden olur. Seyrek olarak atriyal ve junction'dan kaynaklanan aritmilere neden olabilir.

Solunum yolları mukozasındaki sekresyonları ve bronşiyal düz kaslardaki relaksasyon ile havayolu direncini azaltır ve bu durum anatomic ölü boşluğu arttırır. Bu etkiler özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım hastalarında daha belirgindir.

Gastrointestinal etkilerin en belirginini salivasyondaki azalmadır. Gastrik sekresyonlarda ve gastrointestinal motilitede azalma görülür. Özefagus alt uç sfinkterini gevşetici etkilerinden ötürü genel olarak aspirasyon pnömonisi açısından dikkatle kullanılmalıdır.

Oftalmik etkileri siklopleji ve midriyazis şeklinde ortaya çıkar.

Genitoüriner sistemde düz kas relaksasyonuna bağlı olarak üreter ve mesane tonusunu azaltır ve üriner retansiyona sebep olabilir.

Atropinin premedikasyon dozu 0.01-0.02 mg/kg'dır. Ağır bradikardilerde 2mg'a kadar çıkılabilir. Kardiyak arrest durumlarında total vagal blok için 3mg uygulanabilir. Nöromüsküler geri döndürme uygulandığında, kullanılan her 1 mg neostigmin için 0,2 mg atropin uygulanması yeterlidir.

NÖROMÜSKÜLER BLOKUN GERİ DÖNÜŐÜ SIRASINDA TOF DEğERLERİNE GÖRE KLİNİK BULGULAR

Bu konuda net bir konsensus sağlanamamış olsa da Kopman ve arkadaşları (71), sağlıklı gönüllülerde anestezi uygulamadan TOF değerini %70'in altına düşürecek şekilde mivakuryum infüzyonu uygulamış ve bir abeslangın hastaya ısırtılarak orta-kuvvetli bir şekilde uygulayıcı tarafından çekilmesine karşın yerinden oynatılamaması temelinde masseter kasının gücünü değerlendiren bir test olan dil depresör testi sonuçlarını, kafalarını 5 saniye boyunca havada tutabilmelerini, diplopi gelişimini ve el sıkarkenki kas gücünü TOF değerlerine göre

değerlendirmişlerdir. Her ne kadar yazar, olguların semptomatolojisinde geniş bir varyasyon saptandığından dolayı belirli nöromüsküler fonksiyon tipleri için net TOF sınır noktaları belirlenemeyeceğini ifade etse de hastalar ortalama olarak %85 TOF değerinde dil depresörünü ısırarak kuvvetli bir şekilde çekilse bile buna karşı koyabilmiş, %70 TOF değerindeyken el sıkma da yeterli kas gücü sergileyebilmiş, %60 TOF değerindeyken de başlarını 5 saniye boyunca havada tutabilmişlerdir. Diplopi açısından irdelendiğinde ise sınır TOF değerinin %90 olduğu gözlenmiştir (71). TOF değerinin %90'ın üzerine çıkmadığı sürece faringeal kas fonksiyonlarının tam olarak düzelemeyeceğinden dolayı aspirasyon riskinin yüksek olduğu da bildirilmiştir (87).

MATERYAL VE METOD

Araştırma, 2009 ve 2010 yıllarında Cerrahpaşa Tıp Fakülte Etik Komitesinin (Onay Tarihi: 07.04.2009 Onay No: 11550) izni alındıktan sonra, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde ameliyat olan 149 hastada uygulandı.

Hastalar

Çalışmamız toraks, üst batın, alt batın, ürolojik, plastik ve oftalmolojik cerrahi uygulanan ve aydınlatılmış onamları alınmış olan 18 yaş ve üzerindeki hastalar arasında uygulanmıştır.

Dışlanma Kriterleri

Postoperatif derin hipotermi varlığı (vücut sıcaklığının 32 derecenin altında olması), Tip I ya da Tip II Diabetes Mellitus varlığı, nöromusküler hastalık öyküsü, bilinen akciğer hastalığı öyküsü, bilinen ya da peroperatif gelişen karaciğer ya da renal fonksiyon bozukluğu, bilinen psikiyatrik hastalık öyküsü, hipotiroidi ve hipertiroidi varlığı gibi durumlarda hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışma Protokolü

Çalışma prospektif, randomize ve çift körlü bir klinik çalışma olarak planlanmıştır. Hastalardan sorumlu anestezi uzmanları çalışma hakkında bilgi verilmemiş durumda rutin klinik uygulamalarını yapmışlardır ve toplam 149 hasta rastgele kullanılan nöromusküler blokerlere göre çalışma sonunda Atrakuryum (A), Veküronyum (V) ve Roküronyum (R) grubu olarak gruplandırılmıştır.

Çalışmada hastalar postoperatif dönemde sadece dekürrarizasyon öncesi ameliyathanede TOF ölçümü yoluyla ve sonrasında ise tamamen derlenme ünitesinde rezidüel nöromusküler blok açısından değerlendirilmiştir.

Hastalar derlenme ünitesine giriş anlarından itibaren peroperatif uygulanan işlemler hakkında bilgisi olmayan kıdemli bir anestezi asistanı veya anestezi uzmanı ve derlenme hemşiresi tarafından Train of Four değerleri en az 0,8'e ulaşana dek 3 dakikada bir yani üçüncü, altıncı, dokuzuncu, onikinci, ve onbeşinci dakikalarda akseleromyografi tekniği ile adductor pollicis kasına uygulanan stimuluslar ile değerlendirilmiştir (TOF-Guard, Organon). Yapılan TOF ölçümlerine ek olarak hastanın kas fonksiyonunu değerlendiren solunum derinliği, dil depresör testi, başını ve bacaklarını kaldırıp 5 saniye boyunca tutabilmesi, el sıkma, diplopi, yutkunma gibi klinik bulgular kaydedilmiştir.

Neostigmin uygulamasının etkinliğini değerlendirmek amacıyla her ilaç grubu kendi içerisinde dekürarizasyon öncesindeki TOF değerlerine göre 3 alt gruba ayrılmıştır. Bunlar $TOF < \%60$, $TOF \%60$ ila $\%80$ arasındakiler ve $TOF > \%80$ olanlardır.

TOF değerinin $\%60$ 'dan düşük olduğu tespit edilen hastaların solunum fonksiyonlarının objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla rutin olarak yapılan bir işlemler olan arter kan gazları analizi uygulanmıştır ve karbondioksit parsiyel basınçları değerlendirilmiştir. Ancak bu hastalardaki mevcut rezidüel bloğun derinliği düşünülerek etik sebeplerle her hastada kesinlikle neostigmin uygulandığından bu altgrupta neostigmin kullanılan ve kullanılmayan vakalardaki TOF değerlerinin süre içerisindeki değişimi ve birbirleriyle olan farklılığı kontrol grubu olmadığından irdelenemedi.

Bunlara ek olarak değerlendirmenin sonlandırılmasının ardından hastaların demografik bilgileriyle birlikte indüksiyonda ve idamede uygulanan nöromüsküler bloker dozları ve total doz, son nöromüsküler bloker uygulanan zaman ve nöromüsküler antagonizasyon uygulanıp uygulanmadığı, uygulanan narkotik miktarı, kullanılan volatil anestezi tipini gibi peroperatif anestezi uygulamaları da kaydedilmiştir.

İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 17.0 istatistik paket programında yapıldı. Karşılaştırmalarda Student's t, Mann Whitney U ve Ki-Kare testleri ile diğer parametrik ve nonparametrik testler kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak alındı. Bulguların korelasyonu değerlendirilirken Pearson korelasyon testleri uygulandı.

BULGULAR

01 Eylül 2009 – 31 Mart 2010 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ameliyathanelerinde opera olan 149 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşları minimum 18, maksimum 84 arasında değişmekte olup ortalaması $45,9 \pm 15,06$ yıldır. Çalışmamızdaki hastaların %58'i kadın, %42'si ise erkektir.

Tablo 1: Hastaların gruplarına göre yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, ASA risk grubu yönünden değerlendirmesi

	Atrakuryum Grubu	Roküronyum Grubu	Veküronyum Grubu	P
Yaş (Yıl)	46 \pm 15,5	45,24 \pm 14,76	46,52 \pm 15,24	0,561
Vücut ağırlığı (kg)	75,7 \pm 18,4	74,8 \pm 13,34	73,13 \pm 17,31	0,725
Cinsiyet				
Erkek	21 (%42)	25 (%47,2)	17 (%37)	0,590
Kadın	29 (%58)	28 (%52,8)	29 (%63)	
ASA				
I	29 (%58)	29 (%54,7)	21 (%45,7)	0,358
II	19 (%38)	24 (%45,3)	21 (%45,7)	
III	2 (%4)	0	4 (%8,6)	

Ameliyat Sonrası Deküarizasyon Öncesinde Ölçülen TOF Değerleri

Atrakuryum grubundaki 50 hastanın neostigmin uygulaması öncesindeki TOF değerlerinin ortalaması %75,66 ve medyanı ise %74 idi. Standart sapma \pm %15,99 olarak belirlendi. Bu ortalama değer bizim rezidüel nöromusküler blok için belirlediğimiz sınır TOF değeri olan %80'in altındadır.

Roküronyum grubundaki 53 hastanın neostigmin uygulaması öncesindeki TOF değerlerinin ortalaması %76,94 ve medyanı ise %81 idi. Standart sapma \pm %18,35 olarak belirlendi. Bu ortalama değer bizim rezidüel nöromusküler blok için belirlediğimiz sınır TOF değeri olan %80'in altındadır.

Veküronyum grubundaki 46 hastanın neostigmin uygulaması öncesindeki TOF değerlerinin ortalaması %74,15 ve medyanı ise %81 idi. Standart sapma \pm %16,93 olarak belirlendi. Bu ortalama değer bizim rezidüel nöromusküler blok için belirlediğimiz sınır TOF değeri olan %80'in altındadır.

Tablo 2: Gruplandırma öncesi vakaların tümünün 3 farklı TOF değerine göre dağılımı

	TOF< %60	%60 <TOF< %80	TOF< %80
Vaka Sayısı (n)	20	53	76
Yüzde Oran	%13	%36	%51

Deküarizasyon öncesi TOF değerinin %60'tan küçük olarak ölçüldüğü olguların ilaç gruplarına göre olgu sayısı ve yüzde dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Aynı şekilde hastalarda nöromusküler fonksiyonun baş ve bacak kaldırma, dil depresör testi, ventilasyon ve üst havayolu obstrüksiyonu gibi klinik belirtileri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3: TOF<%60 değerine göre vaka dağılımı ve baş-bacak kaldırma, dil depresör testi, ventilasyon ve üst havayolu obstrüksiyonu gibi klinik bulguların gruplara göre dağılımı

	Atrakuryum	Roküronyum	Veküronyum	p
Vaka Sayısı (n)	6	6	8	>0,05
Yüzde Oran	%30	%30	%40	>0,05
Baş ve bacak kaldırma başarısız	5	5	5	>0,05
Dil Depresör testi başarısız	6	6	7	>0,05
Ventilasyon (ortalama PaCo ₂)	45	45,83	42	>0,05
Üst havayolu obstrüksiyon bulguları	0	0	0	>0,05

Tablo 4: TOF değerinin %60 ila %80 arasında ölçüldüğü olguların vaka dağılımı ve baş-bacak kaldırma, dil depresör testi, ventilasyon ve üst havayolu obstrüksiyonu gibi klinik bulguların gruplara göre dağılımı

	Atrakuryum	Roküronyum	Veküronyum	p
Vaka Sayısı (n)	22	18	13	>0,05
Yüzde Oran	%41	%34	%25	>0,05
Baş ve bacak kaldırma başarısız	1	2	1	>0,05
Dil Depresör testi başarısız	16	14	12	>0,05
Üst havayolu obstrüksiyon bulguları	0	0	0	>0,05

Deküarizasyon öncesi TOF değerinin %60 ve %80 arasında tespit edildiği vakaların ilaç gruplarına göre olgu sayısı ve yüzde dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca hastalarda nöromüsküler fonksiyonun baş ve bacak kaldırma, dil depresör testi, ventilasyon ve üst havayolu obstrüksiyonu gibi klinik belirtileri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Deküarizasyon öncesi TOF değerinin %80'in üzerinde tespit edildiği vakaların ilaç gruplarına göre olgu sayısı ve yüzde dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca hastalarda nöromüsküler fonksiyonun baş ve bacak kaldırma, dil depresör testi, ventilasyon ve üst havayolu obstrüksiyonu gibi klinik belirtileri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5: TOF>%80 değerine göre vaka dağılımı ve baş-bacak kaldırma, dil depresör testi, ventilasyon ve üst havayolu obstrüksiyonu gibi klinik bulguların gruplara göre dağılımı

	Atrakuryum	Roküronyum	Veküronyum	P
Vaka Sayısı (n)	22	29	25	>0,05
Yüzde Oran	%29	%38	%33	>0,05
Baş ve bacak kaldırma başarısız	0	0	0	>0,05
Dil Depresör testi başarısız	0	1	0	>0,05
Üst havayolu obstrüksiyon bulguları	0	0	0	>0,05

Genel olarak rezidüel nöromusküler blok saptanmış olguların ilaç gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,477$) (Tablo 6).

Tablo 6: Genel olarak rezidüel nöromusküler blok saptanmış olguların ilaç gruplarına göre dağılımı

	Atrakuryum	Roküronyum	Veküronyum	p
Vaka Sayısı (n)	28	24	21	0,477
Yüzde Oran	%38	%33	%29	0,477

Yandaş Faktörler:

Her üç grupta da yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, anestezi süresi, uygulanan nöromusküler bloker dozu, son uygulanan nöromusküler bloker dozu üzerinden geçen süre, uygulanan volatil anestezikler (sevofluran ve desfluran) ve total morfin ve fentanil dozlarının deküarizasyon öncesi TOF değerlerine etkileri incelendi.

Buna ek olarak uygulanan cerrahi tipi de abdominal ya da non-abdominal cerrahi olarak sınıflandı (Tablo 7).

Tablo 7: Olguların cerrahi tipine göre dağılımı

Cerrahi Tipi	Vaka Sayısı	Yüzde oran
Abdominal	58	%39
Non-Abdominal	91	%61

Abdominal cerrahi uygulanan hastaların deküarizasyon öncesi ölçülen ilk TOF değerleri (TOF0), abdominal cerrahi uygulanmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olarak saptandı ($p=0,01$). Aynı şekilde rezidüel nöromüsküler blok varlığı ile uygulanan cerrahi tipinin abdominal olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($p=0,04$) (Tablo 8).

Tablo 8: Rezidüel nöromüsküler blok gelişimi ve ilk ölçülen TOF değerlerinin abdominal cerrahi uygulanması ile ilişkisi*

	p
abdominal & RNMB	0,04 (0,236)
abdominal & tof0	0,01 (-0,263)

*Parantez içerisindeki değerler Pearson korelasyon değerleridir

Her üç ilaç grubunda diğer yandaş faktörlerin deküarizasyon öncesi ilk ölçülen TOF değerleri ile ilişkisi ayrı ayrı incelendi.

Atrakuryum grubunda istatistiksel anlamlılık bazında sınırda olmak kaydıyla ($p=0,05$) sevofluran kullanımının bazal TOF ölçümlerinde düşmeye sebep olduğu gözlenmektedir. Cinsiyet açısından da değerlendirildiğinde kadın hastalarda TOF düzeyinin erkeklere kıyasla daha düşük çıktığı gözlenirse de bu istatistiksel olarak anlamlılık kazanmamıştır ($p=0,056$). Rezidüel nöromüsküler blok gelişmiş olan 28 vakanın 20'sinin kadın olduğu gözlenmiştir.

Bunların dışında yaş, total nöromüsküler bloker dozu, son NMB dozu sonrası geçen süre, anestezi süresi, vücut ağırlığı, total morfin ve fentanil dozları ile bazal TOF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Atrakuryum grubunda (n=50) ilk ölçülen TOF değerinin yaş, cinsiyet, total nöromusküler bloker dozu, son nöromusküler bloker dozu üzerinden geçen süre, anestezi süresi, vücut ağırlığı, total morfin dozu, total fentanil dozu ve seçilen volatil anestezi ile ilişkisi

	Ort±SD *	p **
Yaş & TOF 0	46,06±15,50 (18-84)	0,665 (-0,063)
Cinsiyet & TOF 0	K/E: 28/22	0,056 (0,272)
Total NMB Dozu & TOF0	53,10±17,86 (30-130)	0,217 (0,178)
Son NMB Sonrası Süre & TOF 0	72,00±36,93 (20-180)	0,575 (-0,081)
Süre & TOF 0	120,8± (30-300)	0,083 (0,248)
Vücut Ağırlığı & TOF 0	75,74± (48-150)	0,243 (0,168)
Total Morfin(mg) & TOF 0	2,88±1,85 (0-8)	0,246 (0,169)
Total Fentanil (mcg)& TOF 0	98,50±7,84 (50-100)	0,214 (0,179)
Sevofluran/Desfluran & TOF 0	Sev/Des:35/15	0,050 (-0,278)

*parantez içerisindeki ilk değer minimum değeri, ikinci değer ise maksimum değeri ifade etmektedir

** p kolonunda parantez içerisindeki değer Pearson korelasyon değeridir.

Roküronyum grubunda uygulanan total nöromusküler bloker dozunun artmasının deküarizasyon öncesi TOF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmeye sebep olduğu gözlemlendi (p=0,035). Son NMB dozunun üzerinden geçen sürenin artmasıyla beraber ölçülen öncesi TOF değerlerinde yükselme saptandığına dair istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlendi (p=0,012). Bunların dışında yaş, cinsiyet, anestezi süresi, vücut ağırlığı, kullanılabilecek inhalasyon anesteziği, total morfin ve fentanil dozları ile öncesi TOF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,05)

Tablo 10: Roküronyum grubunda (n=53) ilk ölçülen TOF değerinin yaş, cinsiyet, total nöromusküler bloker dozu, son nöromusküler bloker dozu üzerinden geçen süre, anestezi süresi, vücut ağırlığı, total morfin dozu, total fentanil dozu ve seçilen volatil anestezi ile ilişkisi

	Ort±SD *	p**
Yaş & TOF 0	45,3±14,64 (18-76)	0,81 (0,034)
Cinsiyet & TOF 0	K/E:28/25	0.347 (0,132)
Total NMB Dozu & TOF0	50,94±11,18 (30-90)	0.035 (-0,29)
Son NMB Sonrası Süre & TOF 0	74,15±34,31 (20-170)	0.012 (0,342)
Süre & TOF 0	116.22±58,29 (35-285)	0.545 (-0,085)
Vücut Ağırlığı & TOF 0	74,84±13,34 (50-105)	0.739 (0,047)
Total Morfin & TOF 0	3,56±2,27(0-9)	0.9 (-0,018)
Total Fentanil & TOF 0	99,05±17,65 (50-150)	0.221 (-0,171)
Sevofluran & TOF 0	Sev/Des:24/29	0.579 (-0,078)

*± sonrasındaki değer standart sapmayı, parantez içerisindeki ilk değer minimum değeri, ikinci değer ise maksimum değeri ifade etmektedir

** p kolonunda parantez içerisindeki değer Pearson korelasyon değeridir.

Veküronyum grubunda hastaların yaşında gözlenen artışın TOF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe sebep olduğu saptandı (p=0,032).

Bunun dışında cinsiyet, uygulanan total NBM dozu, son NMB uygulamasının üzerinden geçen süre, anestezi süresi, vücut ağırlığı, kullanılamayan inhalasyon anesteziği, total morfin ve fentanil dozları ile bazal TOF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Tablo 11: Veküronyum Grubu (n=46) : Roküronyum grubunda ilk ölçülen TOF değerinin yaş, cinsiyet, total nöromüsküler bloker dozu, son nöromüsküler bloker dozu üzerinden geçen süre, anestezi süresi, vücut ağırlığı, total morfin dozu, total fentanil dozu ve seçilen volatil anestezi ile ilişkisi

	Ort±SD *	p**
Yaş & TOF 0	46,56±15,15 (18-76)	0,032 (-0,317)
Cinsiyet & TOF 0	K/E:25/21	0,881 (0,023)
Total NMB Dozu & TOF0	8,3±2,38 (5-15)	0,247(-0,174)
Son NMB Sonrası Süre & TOF 0	80,32±28,95 (30-150)	0,331 (0,147)
Süre & TOF 0	120,97±66,89 (30-315)	0,216 (-0,186)
Vücut Ağırlığı & TOF 0	73,13±17,31 (48-140)	0,793 (0,04)
Total Morfin & TOF 0	2,63±2,478 (0-8)	0,101 (-0,25)
Total Fentanil & TOF 0	98,68±8,11 (50-100)	0,306 (-0,17)
Sevofluran & TOF 0	Sev/Des:23/23	0,939 (-0,012)

*± sonrasındaki değer standart sapmayı, parantez içerisindeki ilk değer minimum değeri, ikinci değer ise maksimum değeri ifade etmektedir

** p kolonunda parantez içerisindeki değer Pearson korelasyon değeridir.

Neostigmin'in Rezidüel Nöromüsküler Blok Antagonizmasındaki Etkisi

Neostigminin rezidüel nöromüsküler blok antagonizmasındaki etkisi, kullanılan nöromüsküler bloker bazında çalışma sonunda 3 ayrı grup içerisinde incelendi ve bu gruplar da kendi içlerinde olguların dekülarizasyon öncesi TOF değerlerine göre üç altgruba ayrıldı.

Grup A: TOF değeri <%60

Grup B: %60<TOF değeri<%80

Grup C: TOF değeri>%80

Her ilaç grubunun A altgruplarında TOF değerinin %60 gibi düşük bir değer altında seyretmesi nedeniyle öncelikle zarar verme ilkesinden yola çıkarak etik sebeplerle her hastaya neostigmin uygulanmış olduğundan ve dolayısıyla neostigminin etkisini karşılaştıracak bir kontrol grubu olmadığından değerlendirme yapılmadı.

Bu ayırımın ardından her iki grupta (B ve C) olguların üçüncü, altıncı, dokuzuncu, onikinci ve onbeşinci dakikalardaki TOF değerlerinin üzerinde neostigmin uygulanıp uygulanmamasının anlamlı bir etkisi olup olmadığı istatistiki olarak irdelendi.

Atrakuryum Grubu

Tablo 12: Atrakuryum grubu içerisindeki 0, 3, 6, 9, 12, 15. dakikalardaki TOF ölçümlerinin neostigmin uygulamasından bağımsız olarak dağılımı

Ölçüm zamanı	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	S.D.
TOF0	50	45.00	98.00	75.6600	15.99185
TOF3'	50	55.00	99.00	83.4000	13.01020
TOF6'	50	67.00	99.00	89.7600	9.65224
TOF9'	50	75.00	100.00	94.4200	6.32807
TOF12'	50	85.00	99.00	97.7000	3.28416
TOF15'	50	93.00	99.00	98.7800	1.09339

Deküarizasyon öncesi ilk ölçülen TOF değerinin %60 ile %80 arasında değiştiği olgularda(Grup 1B) normal dağılım gözlemlendi ve neostigmin'in TOF değerleri üzerine etkisi Student's T Testi ile değerlendirildi ve bu grupta da neostigmin uygulanan ve uygulanmayan olguların 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalardaki TOF ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Atrakuryum grubunda deküarizasyon öncesi TOF değeri %60-%80' e göre sonraki TOF ölçümlerinin dökümü ve neostigmin uygulamasının istatistiksel anlamlılığı

	neostigmin	N	Ortalama %	S.D.	p
TOF 3'	+	11	76.9091	7.56908	0,614
	-	11	75.3636	6.56160	
TOF 6'	+	11	86.6364	5.71442	0,208
	-	11	82.7273	8.16200	
TOF 9'	+	11	93.9091	5.02901	0,167
	-	11	89.9091	7.77759	
TOF12'	+	11	97.7273	2.83164	0,254
	-	11	95.5455	5.46559	
TOF15'	+	11	99.0000	.00000	0,154
	-	11	98.0000	2.23607	

Deküarizasyon öncesi ölçülen TOF değeri %80'in üzerinde ölçülen 22 hastanın (Grup 1C) sadece birine neostigmin uygulandığından bu altgrupta homojen dağılım gözlenmedi ve Mann-Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel olarak neostigminin TOF skorları üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmedi ($p>0,05$).

Roküronyum grubu:**Tablo 14: Roküronyum grubu içerisindeki 0, 3, 6, 9, 12, 15. dakikalardaki TOF ölçümlerinin neostigmin uygulamasından bağımsız olarak dağılımı**

Ölçüm zamanı	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	S.D.
TOF 0'	53	30.00	108.00	76.9434	18.35695
TOF 3'	53	45.00	105.00	83.9434	12.87725
TOF 6'	53	62.00	103.00	90.6792	9.54297
TOF 9'	53	81.00	99.00	94.7736	5.60440
TOF 12'	53	86.00	99.00	97.5472	3.33724
TOF 15'	53	93.00	99.00	98.6981	1.24938

Deküarizasyon öncesi ilk ölçülen TOF değerinin %60 ile %80 arasında değiştiği olgularda (Grup 2B) ise normal dağılım gözlemlendi ve neostigmin'in TOF değerleri üzerine etkisi Student's T Testi ile değerlendirildi ve bu grupta da neostigminin 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalardaki TOF ölçümleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlemlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 15: Roküronyum grubunda deküarizasyon öncesi TOF değeri %60-%80' e göre sonraki TOF ölçümlerinin dökümü ve neostigmin uygulamasının istatistiksel anlamlılığı

	neostigmin	N	Ortalama %	S.D.	P
TOF 3'	+	12	78.1667	6.54819	0,504
	-	6	76.0000	5.86515	
TOF 6'	+	12	86.0000	5.54322	0,791
	-	6	86.6667	3.32666	
TOF 9'	+	12	92.5833	4.35803	0,704
	-	6	93.3333	2.50333	
TOF12'	+	12	97.8333	2.16725	0,627
	-	6	98.3333	1.63299	
TOF15'	+	12	99.0000	.00000 ^a	1,0
	-	6	99.0000	.00000 ^a	

Deküarizasyon öncesi ilk ölçülen TOF değeri %80'in üzerinde olan olgularda (Grup 2C) neostigmin uygulamasının üçüncü, altıncı, dokuzuncu, onikinci ve onbeşinci dakikalardaki TOF değerleri üzerindeki etkileri, bu altgruptaki 29 hastanın sadece 2sine neostigmin uygulanmış olduğundan ve dolayısıyla non-homojen dağılım gözleendiğinden Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi ve neostigminin TOF değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p>0,05$).

Veküronyum Grubu:**Tablo 16: Veküronyum grubu içerisindeki 0, 3, 6, 9, 12, 15. dakikalardaki TOF ölçümlerinin neostigmin uygulamasından bağımsız olarak dağılımı**

Ölçüm zamanı	N	Minimum	Maksimum	Ortalama %	S.D.
TOF 0'	46	40.00	99.00	74.1522	16.93250
TOF 3'	46	54.00	99.00	82.7174	12.95061
TOF 6'	46	59.00	100.00	89.3043	10.27374
TOF 9'	46	67.00	99.00	93.4783	8.15609
TOF 12'	46	78.00	99.00	96.6957	5.22332
TOF 15'	46	89.00	99.00	98.1957	2.42780

Deküarizasyon öncesi ilk ölçülen TOF değerinin %60 ile %80 arasında değiştiği olgularda(Grup 3B) normal dağılım gözlemlendi ve neostigmin'in TOF değerleri üzerine etkisi Student's T Testi ile değerlendirildi ve bu grupta da neostigminin üçüncü, altıncı, dokuzuncu, onikinci ve onbeşinci dakikalardaki TOF ölçümleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo:22).

Tablo 17: Veküronyum grubunda deküarizasyon öncesi TOF değeri %60-%80' e göre sonraki TOF ölçümlerinin dökümü ve neostigmin uygulamasının istatistiksel anlamlılığı

	neostigmin	N	Ortalama	S.D.	p
TOF 3'	+	8	75.0000	4.75094	0,789
	-	5	76.0000	8.57321	
TOF 6'	+	8	85.5000	3.74166	0,761
	-	5	84.6000	6.76757	
TOF 9'	+	8	91.8750	3.18198	0,820
	-	5	92.4000	5.02991	
TOF12'	+	8	97.3750	2.77424	0,854
	-	5	97.0000	4.47214	
TOF15'	+	8	99.0000	.00000	0,220
	-	5	98.0000	2.23607	

Deküarizasyon öncesi ilk ölçülen TOF değeri %80'in üzerinde olan olgularda (Grup 2C) neostigmin uygulamasının üçüncü, altıncı, dokuzuncu, onikinci ve onbeşinci dakikalardaki TOF değerleri üzerindeki etkileri, bu altgruptaki 29 hastanın sadece 2'sine neostigmin uygulanmış olduğundan ve dolayısıyla non-homojen dağılım gözleendiğinden Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi ve neostigminin TOF değerleri üzerinde 3 ve 9. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmış olsa da ($p<0,05$)bu klinik uygulama açısından değerlendirildiğinde anlamlı bulunmadı.

Tablo 18: Tüm rezidüel nöromusküler blok olgularında dekürarizasyon sonrasında TOF değerinin %80'in üzerine çıkması için geçen sürenin dakika cinsinden ilaç gruplarına göre dağılımı

TOF > %80'e ulaşılan süre(dak)	Atrakuryum (n)	Roküronyum (n)	Veküronyum (n)
3	7	8	3
6	11	9	10
9	13	7	4
12	1		3
15			1

Tablo 19: Dekürarizasyon öncesi ölçülen ilk TOF değerinin %60'ın altında ölçüldüğü olgularda dekürarizasyon sonrasında TOF değerinin %80'in üzerine çıkması için geçen sürenin dakika cinsinden ilaç gruplarına göre dağılımı

TOF > %80'e ulaşılan süre(dak)	Atrakuryum (n)	Roküronyum(n)	Veküronyum (n)
3	0	0	0
6	1	1	1
9	4	3	3
12	1	2	3
15			1

Tablo 20: Deküarizasyon öncesi ilk ölçülen TOF değerinin %60 ila %80 arasında ölçüldüğü olgularda deküarizasyon sonrasında TOF değerinin %80'in üzerine çıkması için geçen sürenin dakika cinsinden ilaç gruplarına göre dağılımı

TOF >80'e ulaşılan süre (dak)	Atrakuryum (n)	Roküronyum (n)	Veküronyum (n)
3	7	8	3
6	10	8	9
9	4	2	1
12	1		
15			

TARTIŞMA

Rezidüel nöromüsküler blok, klinik olarak oldukça önemli bir problem olup dörtlü uyarı (TOF, train-of-four)'daki sönme oranları ile kas güçsüzlüğü semptom ve bulgularının korelasyonu olarak tanımlanmıştır (35-37). Hastada klinik olarak nöromüsküler blokerlerin etkisinin ortadan kalktığı düşünüldeği anlarda dahi sinir-kas kavşağındaki reseptörlerin bir kısmının halen kas gevşetici ajan ile bloke kalmış olabileceği unutulmamalıdır (38, 39). Rezidüel nöromüsküler blok günümüzde TOF değerinin %90'ın altında olması şeklinde tanımlanır. %90'ın altındaki TOF değerlerinde hastanın normal nöromüsküler fonksiyonları tam olarak geri dönmüş gibi gözükse de bu, hastalarda kas güçsüzlüğü (71), disfaji, faringeal disfonksiyon ve artmış aspirasyon riski (72), karotid cisimdeki nöronal nikotinik kemoreseptör aktivitesinin direkt inhibisyonuna bağı gelişen bozulmuş hipoksik solunumsal yanıt(73,80,81,85), parsiyel üst hava yolu obstrüksiyonu (78, 79) ve hipoksemi (49) ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Geçmişte uzun etkili kas gevşetici kullanımına bağı bir sorun olarak görülen rezidüel nöromüsküler blok (39), günümüzde uzun etkili ajanların yerini almış olan orta etkili kas gevşetici kullanımı ile de oldukça sık görülmektedir (70,40-44, 47). Bazı çalışmalarda orta ve uzun etkili nöromüsküler bloker kullanımlarında gelişen rezidüel nöromüsküler blok düzeyleri karşılaştırıldığında özellikle uzun etkililerde olmak üzere, her iki grupta da insidansın yüksek olduğu gözlemlenmiştir (36, 45, 46). Naguib ve ark.'nın (47) uzun ve orta etkili kas gevşeticileri kapsayan meta-analizde ise, orta etkili kas gevşeticilerin kullanımıyla, postoperatif rezidüel kürarizasyon insidansının belirgin olarak düşüğü saptanmıştır. Sınır TOF değeri %70 alınarak 1979'dan 1990'a kadar yapılan çalışmalarda ortalama rezidüel nöromüsküler blok insidansları uzun etkililerde % 90'larda, orta etkililerdeyse % 40'lar düzeyindeyken, 1990'dan 2006'ya kadar yapılan çalışmalarda TOF oranı %90 sınır değer alınarak uzun etkililerde % 70'lere gerilediği, orta etkililerde ise anlamlı bir azalma gözlenmediği gösterilmiştir (47). Genel insidanstaki bu azalma, klinik değerlendirmenin daha iyi yapılmasına, intraoperatif nöromüsküler monitörizasyon uygulamasına ve orta etkili kas gevşetici kullanımının son yıllardaki artışına bağlanmıştır (37,47).

Debaene ve ark'ı (43) ise, vekuronyum, rokuronyum ve atrakuryum'u; ASA I-III, 526 hastada tek indüksiyon dozunda kullanmışlar ve herhangi bir şekilde antagonizma uygulamamışlardır. Erken derlenme döneminde, hastaların % 45'inde, TOF değeri %90'ın altında bulunmuştur. Baş kaldırma, dil depresör testi gibi klinik değerlendirmelerin rezidüel kürarizasyon için duyarlılığının düşük olduğunu vurgulamışlardır.

Cammu ve ark.'ı (48) tarafından yapılan çalışmada ise, ASA risk grubu I-III olan 320 günübürlük ve 320 yatan hastada rezidüel nöromüsküler blok insidansı limit TOF değeri %90 olarak kabul edilerek araştırılmıştır. Günübürlük cerrahi için yüksek oranda mivakuryum (% 50), yatan hastalar için ise ağırlıklı olarak roküronyum (% 44) ve atrakuryum (% 36) kullanıldığı ifade edilmiştir. Ayrıca günübürlük hastalarda yaş ortaması 37 ± 16 iken, yatan hastalarda 55 ± 17 bulunmuştur. Çalışmada, günübürlük hastalarda rezidüel kürarizasyon insidansı % 38 olarak saptanırken, yatan hastalarda bu oranı % 47 bulmuşlardır. Günübürlük hastalarda insidansın düşük olmasını, mivakuryumun sık kullanımına bağlamışlardır. Bu çalışmanın dikkat çekici bir yönü de her ne kadar kullanılan nöromüsküler bloker tipleri gruplar arasında farklılık gösterse de yaş ortalaması daha yüksek olan gruptaki rezidüel blok insidansının diğer gruba kıyasla daha yüksek olarak saptanmış olmasıdır.

TOF oranının 1970'lerde Ali ve ark.'ın bildirimlerine (86) göre kabul edilen sınır değeri %70'ken ve bu değerin altı rezidüel blok olarak tanımlanıyorken 1997'de Eriksson ve ark (87) bu sınır değerinde her ne kadar yeterli kas gücü sağlanabiliyor olsa da faringeal fonksiyonlardaki yetersizliğe bağlı aspirasyon riskinin varlığını koruduğu ve bu nedenle bu sınırın yükseltilmesi gerektiğini bildirmiştir. Günümüzde bu sınır değeri %80 olarak kabul eden gruplar olduğu gibi (52), bu değerin %90 olmasının gerekliliğini ifade eden çalışmalar da mevcuttur (36,37,87). Murphy ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada(45) toplam 70 hasta randomize şekilde gruplandırılarak panküronyum ve roküronyum kullanılan olgulardaki rezidüel nöromüsküler blok açısından değerlendirilmiş ve TOF oranı %90'ın altındaki 39 hastanın 24'ünde postoperatif hipoksemi saptamışlardır. Bu oran TOF oranı %90'ın üzerindeki 30 hastanın 7'sinde gözlenen hipoksemi olgusu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bissinger ve arkadaşları (49) veküronyum ve panküronyumun rezidüel nöromüsküler blok ve dolaylı olarak solunum üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında sınır TOF değeri olarak %70'i kabul etmiş ve bozulmuş solunumsal fonksiyon insidansını panküronyum grubunda %70'in altındaki TOF değerlerine sahip hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır. Ancak veküronyum grubunda TOF değeri %70'in üzerindeki 25 hastanın 8'inde solunumsal problemler gözlenirken TOF değeri %70'in altındaki 2 hastanın hiçbirinde hipoksemi ve hiperkapni gibi solunumsal problemler gözlenmemiştir. Bu bulguların neden TOF değeri daha yüksek hastalarda gözlenirken TOF değeri düşük hastalarda gözlenmediğine dair bir açıklama getirememişlerdir, ancak TOF değeri yüksek olan hastalara neostigmin uygulanmayıp, düşük TOF değeri olan hastaların antagonize edilmeleri ve dolayısıyla sonraki takiplerinde yüksek TOF değerlerine ulaşmış olmaları olasılığı, başlangıç TOF değerleri düşük olan hastalardaki klinik tablonun takiplerinde diğer gruba kıyasla daha iyi olmasını açıklayabilir.

Kopman ve arkadaşları (71), sağlıklı gönüllülerde anestezi uygulamadan TOF değerini %70'in altına düşürecek şekilde mivakuryum infüzyonu uygulamış ve gönüllülerdeki dil

depresör testi sonuçlarını, kafalarını 5 saniye boyunca havada tutabilmelerini, diplopi gelişimini ve el sıkarkenki kas gücünü TOF değerlerine göre değerlendirmişlerdir. Her ne kadar yazar, olguların semptomatolojisinde geniş bir varyasyon saptandığından dolayı belirli nöromusküler fonksiyon tipleri için net TOF sınır noktaları belirlenemeyeceğini ifade etse de hastalar ortalama olarak %85 TOF değerinde dil depresörünü ısırarak kuvvetli bir şekilde çekilse bile buna karşı koyabilmiş, %70 TOF değerindeyken el sıkmada minimal olarak %50 maksimal olarak da %75 kas gücü sergileyebilmiş, %60 TOF değerindeyken de başlarını 5 saniye boyunca havada tutabilmişlerdir. Diplopi açısından irdelendiğinde ise sınır TOF değerinin %90 olduğu gözlenmiştir.

Biz çalışmamızda bundan yola çıkarak %80'lik bir TOF değerinin hastanın yaşamsal nöromusküler fonksiyonlarını yerine getirebilmesi açısından yeterli olduğunu düşünerek rezidüel nöromusküler blok için %80'i sınır TOF değeri olarak kabul ettik. Çalışmamız dahilinde atrakuryum, roküronyum ve veküronyum kullanılan olgularda rezidüel nöromusküler blok gelişim sıklığını ve yaş, total nöromusküler blok dozu, son nöromusküler bloker dozunun üzerinden geçen süre, kullanılan total narkotik dozu , seçilen volatil anesteziğin tipinin ve uygulanan cerrahi tipinin bu süreçteki etkisinin yanısıra post-operatif dönemde rezidüel blok varlığında neostigmin ile uygulanan antagonizmanın etkinliği de irdelendi.

Çalışmamızın sonuçları rezidüel nöromusküler bloğun klinik etkileri açısından incelendiğinde ise Kopman'ın çalışmasındaki (71) verilere benzer sonuçlar elde ettik. %60'ın altındaki TOF değerlerinde atrakuryum, roküronyum ve veküronyum grubundaki hastaların neredeyse tamamının dil depresör testinde başarısız olduğu, büyük çoğunluğunun ise baş ve bacak kaldırma testinde başarısız olduğu saptandı ve gruplar arasında herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo3). TOF değerinin %60 ve %80 arasında ölçüldüğü olguların ise neredeyse tamamı baş ve bacaklarını kaldırıp 5 saniye havada tutabiliyorken yine büyük bir çoğunluğu dil depresör testinde başarısız olmaktadır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir ($p>0,05$)(Tablo 4). TOF değerinin %80'in üzerinde ölçüldüğü olguların tümü baş ve bacaklarını kaldırabiliyorken, roküronyum grubundaki bir hasta dışında hepsi dil depresör testinde başarılı olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 5). Çalışmamızdaki olguların hiçbirisinde üst havayolu obstrüksiyonu ve aspirasyon düşündürecek bulgular gözlenmemiştir. Metodolojimiz gereği TOF değerinin %60'ın altında ölçüldüğü olgularda ventilasyonu değerlendirmek adına aldığımız arter kan gazları analizindeki parsiyel karbondioksit basınçlarının ortalama değerleri de atrakuryum grubunda 45 mmHg, roküronyum grubunda 45,83 mmHg, veküronyum grubunda da 42 mmHg olarak ölçülmüştür ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Baillard ve arkadaşları (37) yaptıkları bir çalışmada, 1995-2000-2002-2004 yıllarında, 3'er aylık dönemlerde topladıkları ASA I-III olan 884 hastada, orta etkili kas gevşetici kullanımından sonra derlenme odasındaki rezidüel kürarizasyon sıklığı ve buna etki eden risk faktörlerini araştırmışlardır. Hastaların 559'u abdominal cerrahi, 325'i abdominal olmayan cerrahi ile ameliyat edilmiştir. TOF oranı % 90'ın altındaki değerler rezidüel kürarizasyon kabul edilen çalışmada, rezidüel kürarizasyon riskinin zaman içinde % 60'dan % 3'e düştüğü bulunmuştur. Anestezi süresi, total nöromusküler bloker dozu, intraoperatif nöromusküler monitörizasyon ve antagonizma kullanımı ile derlenme odasına gelindiğinde ölçülen rezidüel nöromusküler blok arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Cerrahi sürenin kısa olması, antagonizma kullanılmaması, intraoperatif nöromusküler monitörizasyon yapılmaması ve yüksek total nöromusküler bloker dozunun rezidüel kürarizasyon riskini arttırdığı saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, ASA skoru, vücut ağırlığı ve son kas gevşetici uygulaması ile derlenme odasına gidene kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Baillard bu çalışmada, rezidüel kürarizasyon insidansındaki azalmayı zaman içinde klinik pratiklerin gelişimine bağlamıştır.

Anestezi süresi de rezidüel nöromusküler blok insidansına etki eden önemli faktörlerden biri olup, bu konudaki araştırmaların sonuçlarında da farklılıklar vardır. Entübasyon için tek doz orta etkili kas gevşetici kullanan ve operasyon süresi kısmen kısa olan çalışmalarda anestezi süresi rezidüel kürarizasyon riskini arttıran bir etken iken (44) anestezi süresi kısmen uzun olan çalışmalarda bu risk saptanmamıştır (43). Anestezi süresi uzun olan çalışmalarda eğer kas gevşeticinin idamede kullanım sıklığı artmış ise artan doza bağlı olarak rezidüel kürarizasyon riskinin artabileceği vurgulanmıştır (44).

Ancak çalışmamızda atrakuryum (ortalama süre $120,8 \pm 64,7$ dak) , roküronyum (ortalama süre $116,2 \pm 58,3$ dak) ve veküronyum (ortalama süre $120,9 \pm 66,9$ dak) gruplarında anestezi süresi ile rezidüel nöromusküler blok gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptayamadık ($p > 0,05$) (sırasıyla Tablo 9-11). Çalışmamızdaki tüm gruplarda elde edilen ortalama anestezi sürelerinin standart sapmalarının yaklaşık bir saat gibi yüksek bir düzeyde oluşu ve tüm gruplarda rezidüel nöromusküler blok gelişen olgulardaki anestezi sürelerini incelediğimizde en kısıması 30 dakika, en uzununu da 300 dakika düzeyinde geniş bir aralıkta ve çeşitlilikle seyreden anestezi süreleri rezidüel bloğun derinliği ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir.

Rezidüel nöromusküler blok ile yaş arasındaki ilişki açısından bakıldığında çalışmamız dahilinde veküronyum grubunda yaş arttıkça TOF değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü (Tablo 11) görülmekle beraber atrakuryum ve roküronyum grubunda böyle bir korelasyon gözlenmemektedir (Tablo 9, 10). Bu durum veküronyum grubundaki hastalar arasında yüksek ASA skorlu hastaların diğer gruplara kıyasla daha fazla olması ile ilişkili

olabilir. Yaşlı hastalarda orta ve uzun etkili kas gevşetici etkilerin uzadığına dair pek çok yayın vardır (40, 52). Hayes ve ark.'nın (52) çalışmasında, 65 yaşın üzerindeki rezidüel kürarizasyon insidansı %65 gibi yüksek bir değer olarak bulunmuştur. Yaşlı hastalarda rokuronyumun aktivasyon zamanı ve değişkenliğinin uzadığı bildirilmiştir (53). Bu durum, yaşlı hastalarda kas gevşeticilerin distribüsyon ve eliminizasyonlarındaki farklılıklara bağlanmış, yavaş olan spontan düzelmelerin nöromüsküler geri döndürme ile hızlandığı gösterilmiştir (52). Cammu ve ark.'ı (48) tarafından yapılan çalışmada ise, 320 günübirlik ve 320 yatan hastada rezidüel nöromüsküler blok insidansı limit TOF değeri %90 olarak kabul edilerek araştırılmıştır. Günübirlik hastalarda yaş ortaması 37 ± 16 yıl iken, yatan hastalarda 55 ± 17 yıl bulunmuştur. Çalışmada, günübirlik hastalarda rezidüel kürarizasyon insidansı % 38 olarak saptanırken, yatan hastalarda bu oranı % 47 bulmuşlardır. Her ne kadar yatan hastalarda kullanılan nöromüsküler blokerler rokuronyum ve atrakuryum ağırlıklı, günübirlik hastalarda ise mivakuryum gibi daha kısa etkili sayılabilecek bir ajan olsa da yaş ortalaması daha yüksek olan grupta rezidüel nöromüsküler blok insidansının daha yüksek saptanmış olması dikkat çekicidir. Hayes ve ark.'nın (52) yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde vekuronyum, atrakuryum ve rokuronyum kullanılan 150 hasta rezidüel nöromüsküler blok insidansını değerlendirilmiştir ve sınır TOF değerinin %80 olarak kabul edildiği rezidüel blok insidansları sırasıyla, % 64, % 52, %39 bulunmuştur. Bu yüksek insidansı, yaşlı hasta sayısının fazla olmasına bağlamışlardır. Rezidüel kürarizasyonun yaşlı olgularda daha yüksek olduğu belirtilmekte ve bu nedenle, özellikle yaşlı olgularda rezidüel kürarizasyonun önlenmesi için ameliyat sonrası TOF oranı 0.9 ve üstü oluncaya kadar derlenme odasında nöromüsküler kavşak ileti monitörizasyonu yapılarak izlenmesi önerilmektedir (54, 55, 56, 57).

Çalışmamızda total nöromüsküler bloker dozu ve son nöromüsküler bloker dozu üzerinden geçen süre ile rezidüel nöromüsküler blok gelişimi ilişkisi açısından bakıldığında çalışmamızın rokuronyum grubunda total nöromüsküler bloker dozu arttıkça ve son kas gevşetici dozu üzerinden geçen süre kıaldıkça TOF değerlerinin de azaldığı temelinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon (sırasıyla $p=0,035$ ve $p=0,012$) saptandığından klinik uygulamada bu konuya dikkat edilmesi gerektiğine inanıyoruz (Tablo 10). Atrakuryum ve vekuronyum grubunda istatistiksel olarak buna benzer bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$) (sırasıyla Tablo 9 ve 11). Bulgularımızı destekler nitelikte bir araştırma olarak Maybauer ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada (82), cisatrakuryum ya da rokuronyum uygulanmış olan 338 hasta rezidüel nöromüsküler blok açısından incelenmiştir. Rokuronyum kullanılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bir insidans saptanmış ancak son dozdan TOF değerinin %90'ın üzerine çıkması için geçen süre bazında değerlendirildiğinde bu sürelerin ortalamaları rokuronyum grubunda cisatrakuryum grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur. Ayrıca TOF>%90 için gereken süre bireysel olarak

vakalar bazında incelendiğinde roküronyum grubundaki dağılım çok geniş bir yelpazede seyretmektedir. Yazar ek dozlarla birlikte roküronyumun etki süresinin uzadığını saptamıştır ama bunun rezidüel kürarizasyon insidansına yansımamış olmasını da uygulama sırasında roküronyum kullanıldığında nöromüsküler bloker uygulamalarını daha erken sonlandırılmış olmasına bağlamıştır.

Cinsiyet ve rezidüel blok ilişkisi açısından irdelendiğinde Khan ve ark.'ları (63) sadece kadın hastalardan oluşan 107 olguluk ve sınır TOF değerinin %70 olarak kabul edildiği çalışmalarında roküronyumun (%37) veküronyuma (% 17) göre daha yüksek rezidüel kürarizasyon insidansına sahip olduğunu bulmuşlardır. Burada karşılaştırılacak erkek hasta olmaması, bu çalışmadan cinsiyet ve rezidüel nöromüsküler blok ilişkisi bazında bir sonuca varılmasını engeller. Çalışmamızda rezidüel nöromüsküler blok ve cinsiyet açısından yaptığımız değerlendirmede atrakuryum grubunda istatistiksel olarak anlamlılık sınırından hafif yüksek olmakla birlikte ($p=0,056$) kadın hastalarda TOF düzeyinin erkeklere kıyasla düşük çıkma eğiliminde olduğu gözlenmektedir (Tablo 9). Olgular daha detaylı incelenirse atrakuryum grubunda rezidüel nöromüsküler blok geliştiği saptanan 28 olgunun 20'sinin kadın olması dikkat çekicidir. Roküronyum ve veküronyum gruplarında böyle bir ilişki gözlenmemiştir (Tablo 10,11). Tsai ve ark.'ının (83), roküronyum ya da cisatrakuryum kullanarak 308 hasta üzerinde TOF değerlerini ve demografik özellikleri değerlendirdikleri bir araştırmada kadın hastalarda TOF değerlerinin erkek hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu saptamışlardır ve bu bulguları, çalışmamızda elde ettiğimiz veriyle benzerlik içermektedir.

Uygulanan total narkotik dozları da çalışmamız kapsamında rezidüel nöromüsküler blok üzerindeki etkileri açısından incelendi. Klasik bilgiye istinaden optimal sağlanmış bir analjezinin total nöromüsküler bloker ihtiyacını azaltacağı düşünülerek rezidüel blok insidansında azalma beklenebilir. Nitekim Murphy ve arkadaşları (66) rezidüel nöromüsküler blok ve derlenme odasında gelişen kritik solunumsal komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada olası yandaş faktörleri de incelemişlerdir ve kritik solunumsal problemlerin gözlemlendiği hastalardaki total morfin dozunun kontrol grubundaki hastalarda kullanılan ortalama dozdan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olarak saptamışlardır. Ancak bu inceleme direkt olarak TOF değerleri üzerinde bir etkiyi göstermemektedir. Bizim çalışmamızda da TOF değerleri üzerinde her üç grupta da narkotiklerin anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 9-11).

Çalışmamızda seçilen volatil anestezi tipinin atrakuryum kullanılan hastalarda rezidüel nöromüsküler blok gelişimi açısından etkili olduğu, özellikle sevofluran ve atrakuryum birlikteliğinde erken postoperatif dönemde dekürarizasyon öncesi ölçülen ilk TOF değerlerinde gözlenen düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,050$) (Tablo 9). Bu her

ne kadar inhalasyon anesteziiklerinin nöromüsküler blokerlerin etkilerini potansiyalize etmeleri şeklindeki klasik bilgi (5) ile açıklanabilse de çalışmamızda roküronyum (Tablo 10) ve veküronyum (Tablo 11) grubunda inhalasyon anesteziikleri ile rezidüel nöromüsküler blok gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Bu bulgularımız, atrakuryum ve sevofluranın birlikte kullanıldığı uygulamalarda rezidüel nöromüsküler blok açısından daha dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Zhou ve arkadaşlarının (58) roküronyum kullanılan vakalardaki anestezi idamesini propofol ve sevofluran olarak iki gruba bölerek yaptıkları değerlendirmelerinde roküronyumun klinik etki süresinin her iki grupta da benzer düzeyde olduğunu ancak rezidüel nöromüsküler blok gelişen olgularda sevofluran grubundaki hastaların normal TOF değerlerine daha uzun sürelerde ulaştıklarını saptamışlardır. Çalışmamızda propofol karşılaştırması yapılmamıştır, volatil anesteziikler arasında saptanan ilişki düzeyinde değerlendirmemize rağmen sevofluran açısından bu çalışma ile benzerlik bulunmaktadır. Kim ve ark.'ı ise (84) yapmış oldukları çalışmada roküronyum uygulanan hastaların anestezi idamesini sevofluran ya da propofol ile sağlayarak olguları gruplandırmışlar ve geri döndürme işleminin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Her ne kadar bu gruplarda rezidüel nöromüsküler blok insidansı üzerine bir değerlendirme yapılmamış olsa da TOF değerinin sırasıyla %70, %80 ve %90'ın üzerine çıkması için geçen süreler kaydedilmiş ve sevofluran grubunda bu sürelerin propofol grubuna kıyasla istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,0001$).

Çalışmamızda uygulanan cerrahi tipinin rezidüel nöromüsküler blok üzerinde etkisi, uygulanan cerrahinin abdominal, ya da non-abdominal cerrahi olması temelinde değerlendirildi. Toplam 149 hastanın 58'inde abdominal, 91'indeyse non-abdominal cerrahi uygulandığı ve abdominal cerrahi uygulaması ile rezidüel nöromüsküler gelişimi ve deküarizasyon öncesi ilk ölçülen TOF değerlerinin düşük ölçülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 8). Bu durum, klinik bakış açısıyla değerlendirildiğinde abdominal cerrahi uygulamasının rezidüel nöromüsküler blok gelişimi üzerinde direkt bir etkisi olduğu anlamına gelmemelidir. Her ne kadar çalışmamızda abdominal cerrahi uygulanan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmese de birçok yayında rezidüel nöromüsküler blok gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiş olan kullanılan total nöromüsküler bloker dozu (52,82) ve anestezi süresi(43,44,82) gibi faktörlerin abdominal cerrahi vakalarında benzer eğilimler gösterip rezidüel blok insidansında bir artışa neden olmuş olmaları olasıdır. Bu hasta popülasyonunu genel olarak onkolojik cerrahi vakalarının ve dolayısıyla da büyük oranda yaşlı hastaların oluşturduğu unutulmamalı ve yaşlı hastalarda artmış rezidüel blok insidansı bildiren yayınların (48,52,53) da varlığı dikkate alınmalıdır. Bu ve buna benzer nitelikte ama şu an için ortaya konmamış faktörler tek başlarına ya da birleşerek bu hasta grubunda, non-abdominal cerrahi geçirecek hastalara kıyasla daha yüksek bir rezidüel blok insidansına neden olabilir.

Kesin sonuçlar çıkarmak doğru olmamakla birlikte, abdominal cerrahi uygulanan vakalarda rezidüel nöromüsküler blok açısından tedbirli davranmanın ve akseleromyografi ile nöromüsküler monitörizasyon uygulanmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Baillard ve ark. (59) da 2000 yılındaki bildirilerinde veküronyumla rezidüel nöromüsküler blok ilişkisini irdeledikleri çalışmalarında %42 gibi yüksek bir insidans tespit etmiş olup, bu sonucun ardından bir takım önlemler alınması gerektiğini düşünerek kendi kliniklerinde yeni standartlar belirlemişlerdir. Peroperatif olarak rutin akseleromyografik monitörizasyon ile nöromüsküler blokerlerin uygun doz titrasyonunun sağlanması , nöromüsküler antagonizasyon gerekli hastaların akseleromyografi ile daha kesin bir şekilde saptanması ve bu yöntemle antagonizasyonun daha etkin şekilde uygulanabilmesi gibi klinik içindeki standart anestezi uygulamalarındaki değişikliklerin sonucunda aynı ekip tarafından 2006'da yayımlanan makale (37), rezidüel kürarizasyon insidansında ve buna bağlı komplikasyonlarda ciddi bir azalma bildirmektedir.

Çalışmamızda saptanmış bulunan ilaçtan bağımsız rezidüel nöromüsküler blok sıklığının %49 gibi büyük bir değere sahip olması da bir çok bildiride de belirtildiği gibi bu sorunun genel olarak klinik uygulamada gözardı edilmesinin ciddi bir hata olabileceğini göstermektedir ve nöromüsküler blok monitörizasyonunun önemini ortaya koymaktadır. Murphy'nin intraoperatif akseleromyografik monitörizasyonla ilgili olarak yaptığı ve 185 hastayı kapsayan çalışmasında akseleromyografi ve standart kalitatif TOF monitörizasyonunun intraoperatif kullanımı ile postoperatif rezidüel nöromüsküler blok arasındaki ilişkiyi incelemiş ve akseleromyografi grubunda rezidüel nöromüsküler blok insidansını daha düşük bulmuştur. Murphy bu sonucu nöromüsküler blokerlerin doz titrasyonunun akseleromyografi ile daha etkin bir şekilde sağlanmasına bağlamıştır. Kopman da bu çalışmaya hitaben yazmış olduğu bir editöre mektup niteliğindeki yazısında (60) bu sonucun olası sebeplerinden biri olarak hastaların objektif TOF değerlerinin ardından daha güvenli bir şekilde ekstübe edilmiş olabilecekleri fikrini ortaya atmış ve yazısını da lehine olan literatürün gittikçe arttığı nöromüsküler akseleromyografik monitörizasyonun ASA'nın artık rutin monitörizasyonun bir parçası haline getirmesi gerektiği konusunda görüş bildirerek sonlandırmıştır. Yine aynı şekilde Debaene ve ark.'ın (43) yapmış olduğu çalışmada kalitatif TOF değerlendirmesiyle rezidüel nöromüsküler blok varlığının dışlanması mümkün olmadığını ifade etmiş ve bu yazıya cevaben Eriksson'un (77) kaleme almış olduğu bir editorial yazıda artık akseleromyografinin sadece araştırmacılar veya nöromüsküler blokerle ilgilenenlerden ziyade tüm klinisyenler tarafından kanıta dayalı tıbbın bir gerekliliği ve objektif bir monitörizasyon kriteri olarak ameliyathanelerdeki rutin monitörizasyonda yerini almasının gerektiğini vurgulamıştır.

Orta etkili kas gevşeticilerin kendi aralarında, kas gevşetici cinsi açısından, postoperatif rezidüel kürarizasyon insidansında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildiren Hayes ve

ark.'nın (52) yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde vekuronyum, atrakuryum ve rokuronyum kullanılan 150 hasta değerlendirilmiştir ve derlenme odasına gelindiğinde ölçülen ve sınır TOF değerinin %80 olarak kabul edildiği rezidüel kürarizasyon insidansları sırasıyla, % 64, % 52, %39 bulunmuştur. Bu yüksek insidansı, yaşlı hasta sayısının fazla olmasına bağlamışlardır. İstatistiksel olarak bu orta etkili kas gevşeticilerin arasında fark saptanmamıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulan çalışmalar da vardır (63). Khan ve ark.'ları (63) ASA I-II, elektif meme cerrahisi olan 107 kadın hastada sınır TOF değerini %70 olarak kabul ettikleri çalışmalarında rokuronyumun (%37) vekuronyuma (% 17) göre daha yüksek rezidüel kürarizasyon insidansına sahip olduğunu bulmuşlardır. Tüm hastalara ameliyat bittikten sonra nöromusküler antagonizasyon uygulamışlardır. Ortalama vekuronyum dozu $5,5 \pm 1,4$ mg ve rokuronyum dozu $45,2 \pm 13,8$ mg olup, antagonizma uygulaması ile TOF ölçümü arasında geçen süre sırasıyla $6,9 \pm 4,5$ dk ve $7,1 \pm 4,3$ dk olarak bulunmuştur. McCaul ve ark.'ları (44) büyük çoğunluğu batın, meme ve damar ile ilgili kısa süreli cerrahilerden oluşan (ortalama 59 ± 6 dk), ASA I sınıfı 40 hastada yaptıkları çalışmada, atrakuryum kullanmışlar ve ekstübasyon sırasında TOF ölçümü yaparak rezidüel kürarizasyon için TOF %70 değerini kriter olarak almışlar ve insidans olarak % 65 gibi bir oran bulmuşlardır.

Çalışmamızda herhangi bir antagonizma uygulamadan önce kullanılan nöromusküler blokerden bağımsız şekilde %49 olarak saptamış bulunduğumuz rezidüel nöromusküler blok sıklığı, daha detaylı olarak irdelendiğinde atrakuryum kullanılan olguların rezidüel nöromusküler blok gelişen olgular içerisinde %38 gibi bir payla ilk sırada olduğu, atrakuryumu %33'lük bir payla roküronyum ve %29'luk bir payla veküronyumun izlediği gözlenmektedir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6). Burada ilginç olan bir nokta da her ne kadar veküronyumun tüm rezidüel nöromusküler blok olgularındaki yüzdesi diğer ajanlarla kıyaslandığında bir miktar daha düşük olsa da bazal TOF değerleri %60'ın altındaki ağır rezidüel nöromusküler blok olgularının gözlendiği grubun %40'lık bir bölümünü oluşturarak %30'arlık paylarıyla atrakuryum ve roküronyumu geride bırakmasıdır. Ancak bunlar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Uygulamalarda kullanılan roküronyum ve atrakuryumun soğuk zincir koşullarında muhafaza edilmeleri gerekliliği de dikkate alınması gereken bir faktördür.Çalışma kapsamında kullanılan ilaçların hastane eczanesinde veya daha öncesinde uygun koşullarda muhafaza edilip edilmedikleri çalışmamızın kontrolü dahilinde değildir. Çalışmamızın bir biçim olması ve sadece hastanemiz eczanesinden temin edilen NMB ajanlarla yürütülmüş olması bu faktörün bulgularımızın dağılımını etkilemiş olma yorumundan uzak tutar.

Rezidüel nöromusküler blok riskini ve sıklığını azaltmak için intraoperatif nöromusküler monitörizasyonun ve antagonizma uygulamasının yararlı olduğunu savunan çalışmalar (37, 40)

olduğu gibi, antagonizmanın etkisiz olduğunu bildiren araştırmalar (38, 64, 65) da mevcuttur. Yüksek doz (20 mg) ve düşük doz (10 mg) pridostigmin ile antagonizasyon yapılan hastalarda nöromüsküler fonksiyonların derlenmesinde fark bulunmamıştır (65). Yüksek dozda uygulanan antagonizmanın dahi rezidüel kürarizasyon riskini ortadan kaldıramayacağı ifade edilmiştir (65). Yine Hayes ve ark.'ları (52) atrakuryum, veküronyum ve rokuronyumun rezidüel etkilerinin insidansında, antagonizma uygulamasının belirgin bir etkisinin olmadığını saptamışlardır. Nöromüsküler bloker kullanılan hastalarda, nöromüsküler fonksiyonların yeterli olduğuna dair bulgularda şüphe varsa antagonizma uygulamasının tartışmalı olduğu belirtilmiştir (52). Eşzamanlı nöromüsküler ileti monitörizasyonu yapılmadığı sürece, anti kolinesteraz kullanıldığında bloğun yeterince geri döndürülmesi garantisinin olmadığı da bildirilmiştir (52). Bizim çalışmamızda da neostigmin aracılığıyla uygulanan antagonizmanın hastaların üçüncü, altıncı, onikinci ve onbeşinci dakikalarda ölçülen TOF değerleri üzerindeki etkisi, neostigmin uygulanmayan hastalara kıyasla istatistiksel bir anlamlılık kazanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13,15,17). Her ne kadar bu durum ilk bakışta dekürarizasyonun etkisiz olduğu gibi bir düşünce yaratsa da olgulara klinik bir bakış açısıyla yaklaşıldığında neostigmin uygulanmayan grubun zaten yüksek TOF değerlerine sahip olmaları ve her ne kadar özen gösterilse de akseleromyografi son derece hassas cihazlar olmaları neticesinde yanlış TOF ölçümlerinin de mümkün olabilmesi gibi istatistiksel değerlendirmeyi gölgeleyebilecek unsurların varlığı unutulmamalıdır. Akseleromyografi yöntemiyle ölçülen TOF değerlerinin kullanılan elektrodların yerleşimlerindeki milimetrik oynamalar ve bazı hastaların gönderilen elektriksel uyarı sırasında gösterdikleri emosyonel tepkiye bağlı olarak başparmak hareketlerinin aygıt tarafından optimal değerlendirilemeyeceği gibi faktörlerce etkilenebilmesi uygulamadaki önemli problemlerdir.

Nitekim rezidüel nöromüsküler blok değerlendirmesinde, akseleromyografi kullanımının postoperatif dönem uyanık hastalarda elektrod, transducer yerleşimine el ve parmak hareketinden etkilenmeye bağlı olarak yanıltıcı olabileceğini ifade eden bildiriler de vardır (67). Mekanomyografinin ise, kurulumu ve uygulaması zor olduğu için rutin monitörizasyonda kullanım için uygun olmadığı belirtilmektedir(67). Pedersen ve ark.'ı (74) da panküronyum ya da veküronyum kullanılan 80 hastada nöromüsküler fonksiyonun periferik sinir stimülatörüyle verilen uyarıların başparmaktaki yanıtının değerlendirildiği ve sadece klinik değerlendirmenin uygulandığı 2 gruptaki derlenme ünitesine geliş anında rezidüel nöromüsküler bloğun sadece klinik bulgularla değerlendirildiği bir çalışmayla, intraoperatif nöromüsküler fonksiyon monitörizasyonunun postoperatif rezidüel kürarizasyon riskini azaltmayacağını savunmaktadır. Yine Fawcett ve arkadaşları (75), atrakuryum ve veküronyumun bolus dozlar ya da sürekli infüzyon yöntemiyle uygulandığı çalışmalarında bir grupta sadece klinik değerlendirme dışında periferik sinir stimülatörüyle verilen uyarılan taktil değerlendirilmesine dayanan iki

gruptaki hastaların derlenme ünitesine geliş anında elektromiyografik olarak TOF değerlerinin ölçmüşlerdir ve sınır TOF değeri olarak %70'i kabul etmişlerdir. Rezidüel nöromüsküler blok gelişimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

Ancak bu denli subjektif değerlendirmeye açık ve klinik değerlendirme grubundaki kriterlerinin neye göre belirlendiğinin tam olarak ifade edilmediği çalışmalardan nöromüsküler monitörizasyonun gereksiz olduğu sonucunu çıkarmak yanlıştır. Bizim çalışmamızdan yola çıkarak rezidüel nöromüsküler blok insidansının %49 olduğu düşünülürse nöromüsküler ileti monitörizasyonunun her ameliyathanede standart bir ekipman olarak yerini alması, hem dikkatli ve uygun nöromüsküler bloker doz titrasyonunu sağlayarak bu insidansı düşürecek hem de tüm özene rağmen gelişmiş olan rezidüel blok olgularında daha etkin bir antagonizasyon yönlendirmesi ve klinik takip koşulları sağlayacaktır.

Murphy ve arkadaşları (50) yayınladıkları bir makalede de sonuç olarak herhangi bir non-depolarizan nöromüsküler bloker uygulandıysa bunun post-operatif rezidüel kürarizasyon için ciddi bir risk faktörü olduğunu ve klinisyenlerin bu riski dikkatli ilaç kullanımı, intraoperatif monitörizasyon ve antagonizasyon ile bir noktaya kadar azaltabileceklerini ama bu tehlikeyi ortadan kaldırmanın mümkün olmadığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da neostigmin kullanılarak uygulanan antagonizmanın 3'er dakikalık aralıklarla yapılan TOF ölçümleri üzerinde her 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Tsai ve arkadaşlarının (83) roküronyum ya da cisatrakuryum kullanarak 308 hasta üzerinde TOF değerlerini değerlendirdikleri çalışmada nöromüsküler antagonizasyon uygulanan ve uygulanmayan hastaların TOF değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir. Yine Hayes ve ark (52) yapmış oldukları çalışmada antagonizasyon uygulamasının TOF değerleri üzerinde anlamlı bir etkisini gözleyememişlerdir.

Çalışmamızda bunlara rağmen her ne kadar istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamamış olsa da tüm gruplar içerisindeki 3'er dakikalık zaman dilimlerindeki ortalama TOF değerleri incelendiğinde neostigmin uygulanan olguların TOF ortalamalarının genelde eşit, çoğu kez de daha yüksek olması dikkat çekicidir.

Klinik uygulama prensipleri çerçevesinde değerlendirildiğinde neostigmin ile geri döndürme uygulanan hastaların başlangıç TOF değerlerinin, neostigmin uygulanmayan olgulara oranla zaten daha düşük olduğu da hesaba katıldığında neostigmin uygulanmamış hastaların TOF takiplerinde ileriki aşamalarda da yüksek TOF değerlerinin saptanması çalışmamızdaki istatistiksel değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu durum, üst paragrafta bahsedilen TOF ortalamalarının neostigmin uygulanan olgularda, uygulanmayan olgulara oranla daha yüksek seyretmesi bilgisi ile birleştirildiğinde aslında neostigminin çalışmamızda istatistiksel anlamlılık

kazanmasa da ($p>0,05$) oldukça etkin bir antagonizma sağladığı görülebilir (Tablo 13,15,17). Dolayısıyla neostigmin aracılığıyla uygulanan antagonizmanın etkinliğinin değerlendirilmesine özen gösterilmelidir. İstatistiksel olarak neostigminin etkinliğinin çalışmamızda bu sebeplerle anlamlılık kazanmamış olması, nöromusküler blokun geri döndürülmesinin mutlak bir uygulama olarak anesteziyolojinin rutin pratiğinde yerini almasının önemini azaltmamalıdır.

Rezidüel nöromusküler blok saptanan vakaların sonraki ölçümlerinde TOF değerlerinin sınır olarak kabul ettiğimiz %80 düzeyine ulaşması için geçen süreler incelendiğinde tüm ilaç gruplarında antagonizasyon uygulandığında dokuzuncu ve onikinci dakikaların bu kritik sınırı aşmak için dikkat çekici zaman limitleri oldukları gözlenmektedir (Tablo 18-20). Anestezi ve özellikle de ekstübasyon sonrasında hastaların komplikasyona son derece açık olduğu düşünüldüğünde bu 9 ve 12 dakikalık zaman dilimlerindeki blok varlığı, zaten yüksek olan risk katsayısını arttırabilir. Özellikle yaşlılar ve komorbidite açısından yüksek riskleri olan hastalar düşünüldüğünde ekstübasyon sonrasında gelen ve komplikasyona son derece açık bu 12 dakikalık sürecin hasta açısından ileri derecede tehlikeli olabileceği unutulmamalıdır. Dolayısıyla bu süre içerisinde hastaların mutlaka nöromusküler ileti açısından monitörizasyon ile takip edilmeleri, antagonizasyonlarının düzgün bir şekilde akseleromiyografi rehberliğinde yapılması ve olası komplikasyonlara karşı gereken önlemlerin alınması gereklidir.

Rezidüel nöromusküler blok, günümüz anestezi uygulamaları dahilinde önemli ve oldukça sık karşılaşılan bir problemdir. Bizim çalışmamızda saptamış olduğumuz %49 gibi yüksek bir insidans da bu bilgiyi destekler niteliktedir. Böylesine yüksek insidansa sahip bir tablonun sadece ülkemizde değil, tüm dünyada ciddi anlamda gözardı edildiği ve bunu önleyici tekniklerin anesteziyologlar tarafından hala rutin olarak kullanılmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (43,68,69). Hastaların birçoğunda klinik bulgu göstermese de rezidüel nöromusküler bloğun, yaratabileceği üst havayolu obstrüksiyonu, aspirasyon, hipoksemi gibi birçok komplikasyonlarıyla yaşamı tehdit eder nitelikte olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle rezidüel nöromusküler blok ve hipoksemi ile ilgili olarak Murphy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma (45) dikkat çekicidir. Hipoksemisinin mekanizmasının, karotid cisimdeki nöronal nikotinic kemoreseptör aktivitesinin direkt inhibisyonuna bağlı gelişen bozulmuş hipoksik solunumsal yanıt(73,80,81,85) ile mi yoksa birebir olarak solunum kaslarındaki rezidüel paralizi ile mi ilişkili olduğuna dair daha geniş çaplı ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Solunum kaslarında uzun süreli bir rezidüel paralizi sonucu gelişebilecek alveolar ventilasyon yetersizliğine bağlı atelektazilerin de erken-geç postoperatif dönemde yaratacağı etkiler açısından ve yine rezidüel nöromusküler blok ile ilgili olası pnömoniler açısından postoperatif dönemin daha geç evrelerini de kapsayacak nitelikte geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Elimizdeki mevcut bilgiler ve bu çalışmamızın bulguları ise TOF monitörizasyonunun artık günümüz standart anestezi monitörizasyon profilinde yerini almasını gerektiren hatta

olmazsa olmaz bir teknik olduğunu göstermektedir. Gerek peroperatif dönemde uygun nöromüsküler bloker doz titrasyonunu sağlamada, gerekse de uygun ekstübasyon zamanını saptamak ve olası bir rezidüel blok varlığında antagonizasyona rehberlik etmesi açısından nöromüsküler ileti monitörizasyonu son derece önemlidir.

Nöromüsküler antagonizmanın etkileri her ne kadar çalışmamız dahilinde istatistiksel olarak anlamlılık kazanmamış olsa da; neostigmin uygulanmayan gruplarda ilk TOF değerlerinin zaten yüksek olması ve buna rağmen neostigmin uygulanan gruplarda sonraki dakikalardaki TOF değerlerinin sıklıkla eşit, hatta birçok durumda neostigmin uygulanmayanlara göre daha yüksek olması da neostigmin uygulamasının önemini istatistiksel değerlendirmenin gölgesinde bırakmamalı ve TOF monitörizasyonu rehberliğinde rutin olarak kullanımı teşvik edilmelidir.

SONUÇ

Çalışmamızda rezidüel nöromüsküler blok insidansı olarak belirlediğimiz %49 değeri literatürdeki rezidüel blok insidansı ile uyumludur. Çalışmamızda rezidüel blok gelişimi ile ilişkili olduğuna dair bildiriler bulunan yaş faktörünün veküronyumla, cinsiyet faktörünün atrakuryumla, seçilen volatil anestezi tipinin atrakuryumla, uygulanan total nöromüsküler bloker dozu ve son nöromüsküler bloker dozu üzerinden geçen süre ile roküronyum uygulaması arasında bir korelasyon saptanmıştır. Uygulanan narkotik miktarı, anestezi süresi ve vücut ağırlığı gibi faktörler ile rezidüel nöromüsküler blok arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Atrakuryum, Roküronyum ve Veküronyum gruplarında rezidüel blok insidansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Çalışmamızda neostigmin uygulanarak sağlanan antagonizmanın istatistiksel olarak anlamlı bir etkinliği saptanmamıştır. Ancak nöromüsküler antagonizmanın etkileri her ne kadar çalışmamız dahilinde istatistiksel olarak anlamlılık kazanmamış olsa da; neostigmin uygulanmayan gruplarda ilk TOF değerlerinin zaten yüksek olması ve buna rağmen neostigmin uygulanan gruplarda sonraki dakikalardaki TOF değerlerinin sıklıkla eşit, hatta birçok durumda neostigmin uygulanmayanlara göre daha yüksek olması da neostigmin uygulamasının önemini istatistiksel değerlendirmenin gölgesinde bırakmamalıdır ve rezidüel blok saptanan tüm hastalara deküarizasyon uygulanmalıdır.

Çalışmamızda %49 gibi yüksek bir insidansa sahip olduğu saptanan rezidüel nöromüsküler blok son derece önemli bir klinik problemdir. Kas güçsüzlüğü, disfaji, faringeal disfonksiyon ve artmış aspirasyon riski, karotid cisimdeki nöronal nikotinik kemoreseptör aktivitesinin direkt inhibisyonuna bağlı gelişen bozulmuş hipoksik solunumsal yanıt, parsiyel üst hava yolu obstrüksiyonu ve hipoksemi ile ilişkili olabileceği bildirilen bir klinik tablonun bu kadar yüksek bir insidansa sahip olması ve nöromüsküler geri döndürme uygulansa dahi ortalama 9 ila 12 dakika daha devam edebiliyor olması ciddi bir problemdir ve her şeyden önemlisi hasta sağlığını, hatta yaşamını tehlikeye atmaktadır. Buna bağlı olarak bu kadar sık karşılaşılan bir klinik probleme karşı önlemler alınmanın gerekliliği ortadadır. Bunların belki de en basiti nöromüsküler ileti monitörizasyonudur. Akseleromiyografi yöntemiyle çalışan aygıtların artık günümüz standart anestezi monitörizasyonu içerisinde yerini almasının gerektiğini düşünüyoruz. Bu yolla hem gelişen rezidüel nöromüsküler blok olguları saptanıp gerekli geri döndürme işlemleri hızlıca uygulanabilir ve gerekli önlemler alınabilir hem de bu aygıtların sadece derlenme ünitesinde değil, peroperatif monitörizasyonda da kullanılması sağlanarak nöromüsküler blokerlerin uygun doz titrasyonunu gerçekleştirip gereksiz ek nöromüsküler bloker uygulamasından kaçınılabılır. Bu yolla rezidüel nöromüsküler blok insidansında anlamlı düşmeler gözlenmesi beklenmektedir.

Çalışmamızdaki bulgular göstermiştir ki nöromüsküler blokerlerin kullanıldığı her olguda rezidüel blok gelişebileceği unutulmamalı ve bu vakalarda nöromüsküler ileti monitörizasyonunun artık anestezideki monitörizasyonun standart komponentlerden biri olarak yerini alması gereklidir. Nöromüsküler antagonizma ise özellikle rezidüel blok saptanan olgularda mutlak olarak uygulanması gereken bir tekniktir.

Yapılacak olan yeni çalışmalar, rezidüel nöromüsküler blok insidansını azaltma ve antagonizmanın etkinliğini arttırmada bizlere yol gösterecektir.

ÖZET

Çalışmamız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra hastane ameliyathanelerinde opere olan 149 hasta üzerinde yapıldı. Çalışmanın amacı olarak klinikte yaygın olarak kullanılmakta olan atrakuryum, roküronyum ve veküronyum gibi farklı nondepolarizan nöromüsküler blokerlerin rezidüel nöromüsküler blok insidansı ilişkisini, neostigmin aracılığıyla uygulanan antagonizmanın rezidüel nöromüsküler blok üzerindeki geri döndürücü etkilerini incelemek ve olası yandaş faktörleri saptamayı hedefledik. Hastalar randomize şekilde atrakuryum, roküronyum ve veküronyum gruplarına ayrıldı.

Çalışmada hastalar postoperatif dönemde sadece deküarizasyon öncesi ameliyathanede TOF ölçümü yoluyla ve sonrasında ise derlenme ünitesinde rezidüel nöromüsküler blok açısından değerlendirilmiştir.

Hastalar derlenme ünitesine giriş anlarından itibaren peroperatif uygulanan işlemler hakkında bilgisi olmayan kıdemli bir anestezi asistanı veya anestezi uzmanı ve derlenme hemşiresi tarafından TOF değerleri en az 0,8'e ulaşana dek 3 dakikada bir yani üçüncü, altıncı, dokuzuncu, onikinci, ve onbeşinci dakikalarda akseleromyografi tekniği ile adductor pollicis kasına uygulanan stimuluslar ile değerlendirilmiştir. Yapılan TOF ölçümlerine ek olarak hastanın kas fonksiyonunu değerlendiren solunum derinliği, başını ve bacaklarını kaldırıp 5 saniye boyunca tutabilmesi, el sıkma, diplopi, dil depresör testi gibi klinik bulguları ve şuur durumu ile kooperasyonu gibi özellikler de kaydedilmiştir.

TOF değerinin %60'dan düşük olduğu tespit edilen hastaların solunum fonksiyonlarının objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla rutin olarak yapılan bir işlem olan arter kan gazı analizi bazı vakalarda uygulanmıştır ve karbondioksit parsiyel basınçları değerlendirilmiştir. Ancak bu hastalardaki mevcut rezidüel bloğun derinliği düşünülerek etik sebeplerle her hastada kesinlikle neostigmin uygulandığından bu altgrupta neostigmin kullanılan ve kullanılmayan vakalardaki TOF değerlerinin süre içerisindeki değişimi ve birbirleriyle olan farklılığı irdelendi.

Çalışma sonunda elde edilen veriler doğrultusunda rezidüel nöromüsküler bloğun genel olarak %49 gibi bir insidansa sahip olduğu ve atrakuryum, roküronyum ve veküronyum gruplarındaki insidans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Çalışmamızda rezidüel blok gelişimi ile ilişkisi irdelenmiş bulunan faktörlerden yaş faktörünün veküronyumla, seçilen volatil anestezi tipinin atrakuryumla, uygulanan total nöromüsküler bloker dozu ve son nöromüsküler bloker dozu üzerinden geçen süre ile roküronyum uygulaması arasında bir korelasyon saptanmıştır. Cinsiyet faktörünün atrakuryum grubundaki rezidüel blok insidansı ile ilişkisi istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamış olsa

da ($p=0,056$) dikkat çekicidir ve bu konuda dikkatli olunması gereklidir. Uygulanan narkotik miktarı, anestezi süresi ve vücut ağırlığı gibi faktörler ile rezidüel nöromüsküler blok arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda abdominal cerrahi uygulanan vakalarda rezidüel nöromüsküler blok insidansının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Klinik bakış açısıyla değerlendirildiğinde bu ilişkinin direkt bir etkiden ziyade abdominal cerrahide benzerlik eğilimi gösteren total nöromüsküler bloker dozu, yaş gibi yandaş faktörlerin birleşimiyle doğduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamız dahilinde rezidüel nöromüsküler blok saptanmış olgularda TOF değerlerinin %80'in üzerine çıkması için gerekli olan süre açısından yapılan değerlendirmede bu sınır değerinin tüm gruplarda 9 veya 12.dakikalarda aşılabildiği gözlenmiştir.

Çalışmamızda neostigmin uygulanarak sağlanan antagonizmanın istatistiksel olarak anlamlı bir etkinliği saptanmamıştır. Ancak nöromüsküler antagonizmanın etkileri her ne kadar çalışmamız dahilinde istatistiksel olarak anlamlılık kazanmamış olsa da; neostigmin uygulanmayan gruplarda ilk TOF değerlerinin zaten yüksek olması ve buna rağmen neostigmin uygulanan gruplarda sonraki dakikalardaki TOF değerlerinin sıklıkla eşit, hatta birçok durumda neostigmin uygulanmayanlara göre daha yüksek olması da neostigmin uygulamasının önemini istatistiksel değerlendirmenin gölgesinde bırakmamalıdır ve özellikle rezidüel blok saptanan tüm hastalara dekürrarizasyon uygulanmalıdır.

Genel olarak %49 gibi yüksek bir insidansa sahip olduğunu saptadığımız rezidüel nöromüsküler bloğun insidansını peroperatif monitörizasyon aracılığıyla nöromüsküler blokerlerin uygun doz titrasyonunu sağlayarak azaltmak, gelişimi durumunda erken saptayabilmek ve saptandığı durumlarda da nöromüsküler antagonizmanın etkin yönetimine rehberlik edebilmesi amacıyla akseleromiyografinin günümüz anestezi monitörizasyonunda bir standart uygulama olarak yerini almasının olmazsa olmaz bir gereklilik olduğunu düşünüyoruz.

SUMMARY

Our study was conducted in the operating theatres of Cerrahpaşa School of Medicine. The aim of this study is to evaluate the incidence of residual neuromuscular blockade with different intermediate-acting muscle relaxants, such as atracurium, rocuronium and vecuronium and to evaluate the efficacy of reversal with neostigmine and also the relationship of residual block with different factors such as age, weight, total dose of muscle relaxants, duration of anaesthesia, duration after the last administration of the muscle relaxant, choice of the volatile anaesthetic and total dose of narcotics. After the permission granted by Cerrahpaşa Medical School Ethic Committee, a total of 149 patients were enrolled and randomized into three groups, atracurium, rocuronium and vecuronium respectively.

In the study, patients were evaluated in the recovery room. The only exception for this is the first measurement of the TOF-ratio before the reversal in the operating theatre. The patients were evaluated after their arrival in the recovery room by a senior anaesthetist and an anaesthesia nurse until their TOF-ratios reach the limit value of 80% and above with intervals of three minutes. Signs of residual neuromuscular blockade, such as inadequate head and leg lift, diplopia, inadequate ventilation, hand grip were also recorded and tongue depressor test is conducted.

In order to achieve objective evaluation of ventilation, an arterial blood gas analysis was performed to determine the partial carbondioxide pressure in patients with TOF-Ratios of 60% or below. For ethical reasons these patients always received neuromuscular reversal and therefore the effectiveness of neostigmine could not be evaluated in patients with TOF-Ratios 60% and below, since there was no control group.

The data collected from our study suggests an incidence of 49% for residual neuromuscular block. We observed no statistically significant difference between the atracurium, rocuronium and vecuronium groups.

Our data showed a statistically significant relationship between residual neuromuscular block and age in vecuronium group, usage of sevoflurane in atracurium group, total dose of muscle relaxant and the duration after the last dose admistered in rocuronium group. There was no statistically significant relationship between residual block and gender ($p=0,056$), but since the p-value is close to 0,05, one must not forget to take it into consideration since there are also reports of a higher incidence of residual blok in the female population. Total dose of narcotics, duration of anaesthesia, and patient weight had no significant effect on residual block. One striking observation from our data is the increased incidence of residual neuromuscular block in patients undergoing abdominal surgery. From a clinical point of view, there should be no direct

effect of abdominal surgery on residual block; but rather a collection of concomitant factors showing similar tendencies in abdominal surgical patients, such as total dose of muscle relaxants and age, could cause a higher incidence of residual block.

In our study, patients diagnosed with residual neuromuscular blockade required mostly 9 or 12 minutes after reversal to achieve TOF-Ratios of 80% or higher.

Our study failed to show any statistically significant effect of neostigmine on the reversal of residual block, but it should not be forgotten that patients on the control group who did not receive neostigmine had already higher baseline TOF ratios than of patients receiving neostigmine. The mean TOF ratios in neostigmine group with consecutive TOF measurements were mostly identical, and sometimes even higher than of the control group. This nuance should be considered before judging the efficacy of neostigmine with only statistical values. Our opinion suggests to perform reversal in every possible case diagnosed with residual neuromuscular block.

Our study showed that residual neuromuscular block has an incidence of 49%. Such a high incidence can be lowered with intraoperative neuromuscular monitoring using acceleromyography which under its guidance creates a safe dose titration of muscle relaxants. Acceleromyography is also effective at recognizing residual blockade early in the postoperative period, and its guidance for a more effective neuromuscular reversal is of important clinical value. In our opinion acceleromyography is of critical value and must take its place among the standard anaesthesia monitoring.

KAYNAKLAR

1. Miller RD, Staendaert FG. Neuromuscular physiology and pharmacology. Anesthesia 6th Edition,2005:859-76.
2. Diefenbach C : Anestezi ve cerrahi girişim sırasında nöromusküler monitörizasyon. 2. Baskı. İstanbul, Turgut yayıncılık 1999: 118-22.
3. Bağrıaçık N. Diyabet ve metabolizma hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul, TDO Vakfı yayınları, 1999: 63-5.
4. Özatamer O. Anestezi güncel konular. Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 105-23.
5. Esener Z. Klinik anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004: 151-80.
6. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. 3.Ed. Appleton-Lange, 2002:178-92.
7. Dreyer F. Acetylcholine receptor. Br J Anaesth 1982; 54:115-30.
8. Guyton & Hall. Tıbbi Fizyoloji. 10. baskı, Nobel TK, 2001: 67-87.
9. Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. Anesth Analg 1980; 59: 935-43.
10. Luetje CW, Patrick J. Both alpha and beta subunits contribute to the agonist sensitivity of neuronal nicotinic receptors. J Neurosci 1991;11:837-45.
11. Chinmuh L, Katz RL. Muscle relextant clinical and basic science update and commentary. Peroperative Medicine and Pain 2005; 24: 154-64.
12. Stroud RM. Acetylcholine receptor structure . Neuroscience Commentaries 1983; 1:111-22.
13. Hirokawa N, Heuser JE, et al. Internal and external differentiations of the postsynaptic membrane at the neuromuscular junction. J Neurocytol 1982; 11: 478-510.
14. Karlin A. The anatomy of a receptor. Neuroscience Commentaries. 1983; 1:111-22.
15. Standaert FG. Release of Transmitter at the Neuromuscular Junction. Br J Anesthesiology 1982; 54: 131-43.
16. Edwards C. The effects of innervation on the properties of acetylcholine receptors in muscle. Neuroscience 1979; 4: 566-84.
17. Pumpllin DW, Fambrough DM. Turnover of acetylcholine receptors in skeletal muscle. Ann Rev Phyciol 1982; 44:319-35.
18. Stya M, Axelrod D. Mobility of extrajunctional acetylcholine receptors on denervated adult muscle fibers. J Neursci 1984; 4:7-74.
19. Martyn JAJ, White DA, et al. Up and down regulation skelatal muscle acetylcholine receptors. Anesthesiology 1992; 76:822-30.

20. Pavalath GK, Rick K, et al. Localization of muscle gene products in nuclear domains. *Nature* 1989; 337:570-73.
21. Hal ZW; Ralston E. Nuclear domains in muscle cells. *Cell* 1989; 59: 771-2.
22. Fumagalli G, Blabi S, et al. Regulation of turnover and number of acetylcholine receptors at neuromuscular junctions. *Neuron* 1990; 4:563-69.
23. Salpeter MM, Cooper DL, et al. Degradation rates of acetylcholine receptors can be modified in the postjunctional plasma membrane of the vertebrate neuromuscular junction. *J Cell Biol* 1986;103: 1399-403.
24. Hull CJ. Pharmacodynamics of non-depolarizing neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth* 1982; 54:169-82.
25. Bowman WC. Non-relaxant properties of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1982; 54:147-60.
26. Viby-Mogensen J. Clinical assessment of neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 1982; 54:209-23.
27. Lam HS, Cass NM. Electromyographic monitoring of neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 1981;53: 1351-57.
28. Viby Mogensen J, Jensen NH, et al. Tactile and visual evaluation of the response to train of four stimulation. *Anesthesiology* 1985; 63:440-42.
29. Bevan DR. Neuromuscular monitoring after surgery. *Can J Anesth* 1990;37:395-6.
30. Viby-Mogensen, Engbaet L, et al. Good Clinical Research Practice in Pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:59-74.
31. Padmaja D, Mantha S. Monitoring of neuromuscular junction. *Indian J Anaesth* 2002; 46(4):279-88.
32. Thomas M, Hemmerling MD, Donati F. Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercili muscle. *Can J Anesth* 2003; 50(8):779-94.
33. Thomas Fb. Update on neuromuscular monitoring. Refresher Courses. ESA, 2002.
34. Kopman AF. Tactile evaluation of train of four count as an indicator of reliability of antagonism from vecuronium or atracurium induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1991;75:588-93
35. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107: 130 -7.
36. Pino MR. Residual neuromuscular blockade: a persistent clinical problem. *Int Anesthesiol Clin* 2006;44:77-90.
37. Baillard C, Clech C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Samama CM. Postoperative residual

- neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005; 95: 622–6.
38. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 97-109.
 39. Brull S.J, Ehrenwerth J, Connelly NR, Silverman DG. Assessment of residual curarization using low- current stimulation. *Can J Anesth* 1991; 38: 164-8.
 40. Claudius C, Karacan H, Viby-Mogensen J. Prolonged residual paralysis after a single intubating dose of rocuronium. *Br J Anaesth* 2007; 213: 1-4.
 41. Baillard C, Gehan G, Marty RJ, Larmignat P, Samama CM, Cupa M. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 2000; 84: 394-5.
 42. Gatke MR, Viby-Mogensen J, Rosenstock C, Jensen FS. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 207-13.
 43. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesth* 2003; 98: 1042-8.
 44. McCaul C, Tobin E, Boylan JF, McShane AJ. Atracurium is associated with postoperative residual curarization. *Br J Anaesth* 2002; 89: 766-9
 45. Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. Postanesthesia Care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Murphy Anesth Analg* 2004; 98: 193–200.
 46. McEwin L, Merrick P, Bevan DR. Residual neuromuscular block after cardiac surgery: pancuronium vs rocuronium. *Can J Anaesth* 1997; 44: 891-5.
 47. Naguib M., Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007; 98: 302–16.
 48. Cammu G, Witte JD, Veylder JD, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, Vandenbroucke G, Deloof T. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg* 2006; 102: 426 –9.
 49. Bissinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative residual paralysis and respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol.Res.* 2000; 49: 455-62.
 50. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual Paralysis at the Time of Tracheal Extubation. *Anesth Analg* 2005;100:1840–5.
 51. Hunter JM. Rocuronium the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1996;76:481-3.
 52. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after

- intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anesth*; 2001; 56: 312-8.
53. . Thomas WF, Macario A. The postanesthesia care unit. In: Miller RD. (ed) *Anaesthesia*. 6th ed Philadelphia, Churchill Livingstone 2006: 2703-27.
 54. Naguib M. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonist neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD (ed). *Anaesthesia*. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2006: 481-572.
 55. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular blocking agent. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ ed(s). *Clinical Anaesthesiology*. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2002: 179-98.
 56. Kopman AF, Yee P, Neuman G. Relationship of the train of four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesth* 1997; 86: 765-71.
 57. Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 301-2.
 58. Zhou TJ, Chiu JW, White PF, Forestner JE, Murphy MT. Reversal of rocuronium with edrophonium during propofol versus sevoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Feb;45(2):246-9.
 59. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth*. 2000 Mar;84(3):394-5.
 60. Kopman AF. Neuromuscular monitoring: old issues, new controversies. *J Crit Care*. 2009 Mar;24(1):11-20.
 61. Baurain MJ, Hoton F, Hollander AA, Cantraine FR. Is recovery of neuromuscular transmission complete after the use of neostigmine to antagonize block produced by rocuronium, vecuronium, atracurium, and pancuronium?. *Br J Anaesth* 1996; 77: 496-9.
 62. Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman GG. Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory?. *Anesth Analg* 2004; 98: 102-6.
 63. Khan S, Divatia JV, Sareen R. Comparison of residual neuromuscular blockade between two intermediate acting nondepolarizing neuromuscular blocking agents – rocuronium and vecuronium. *Indian J Anaesth* 2006; 50 (2): 115-7.
 64. Kopman AF. Measurement and monitoring of neuromuscular blockade. *Cur Opin Anaesth* 2002; 15: 415-20.
 65. Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA. Residual Paralysis Induced by Either Vecuronium or Rocuronium After Reversal with Pyridostigmine. *Anesth Analg* 2002; 95:1656 –60.
 66. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2008 Jul;107(1):130-7.

67. Baillard C, Bourdieu S, Le Toumelin P, Ait KF, Riou B, Cupa M, Samama CM. Assessing Residual Neuromuscular Blockade Using Acceleromyography Can Be Deceptive in Postoperative Awake Patients. *Anesth Analg* 2004; 98: 854–7.
68. Greyling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia* 2007;62:806–9
69. Murphy GS, Szokol JW, Vender JS, Marymont JH, Avram MJ. The use of neuromuscular blocking drugs in adult cardiac surgery: results of a national postal survey. *Anesth Analg* 2002;95:1534–9
70. Viby-Mogensen J, Ostergaard D, Donati F, Fisher D, Hunter J, Kampmann JP, Kopman A, Proost JH. Pharmacokinetic studies of neuromuscular blocking agents: good clinical research practice (GCRP). *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1169-1190.
71. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical sign and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765–71.
72. 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* 2000; 92: 977–84.
73. Eriksson LI. The effects of residual neuromuscular blockade and volatile anesthetics on the control of ventilation. *Anesth Analg* 1999; 89: 243–51.
74. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, et al. Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 1990; 73: 835–9
75. Fawcett WJ, Dash A, Francis GA, Liban JB, Cashman JN. Recovery from neuromuscular blockade: residual curarisation following atracurium or vecuronium by bolus dosing or infusions. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 288–93
76. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg S, Avram MJ, Vender JS, Nisman M: Intraoperative acceleromyography monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008; 109:389–98.
77. Eriksson LI. Evidence-based practice and neuromuscular monitoring: It's time for routine quantitative assessment. *Anesthesiology* 2003; 98:1037–9.
78. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, de Greiff A, Peters J. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Med* 2006:Oct 5.
79. Eikermann M, Groeben H, Husing J, et al. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003;98: 1333–7.

80. Jonsson M, Kim C, Yamamoto Y, Runold MK, Lindahl SGE, Eriksson LI. Atracurium and vecuronium block nicotine-induced carotid body responses. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 94:117–122
81. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW: Effects of vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory responses. *Anesthesiology* 1993; 78:693–699
82. Maybauer DM, Geldner G, Blobner B, Pühringer F, Hofmockel R, Rex C, Wulf HF, Eberhart L, Arndt C, Eikermann M. Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia*, 2007, 62, pages 12–17
83. Tsai CC, Chung HS, Chen PL, Yu CM, Chen MS, Hong CL. Postoperative Residual Curarization: Clinical Observation in the Post-anesthesia Care Unit. *Chang Gung Med J* 2008;31:364-8
84. Kim KS, Cheong MA, Lee HJ, Lee JM. Tactile Assessment for the Reversibility of Rocuronium-Induced Neuromuscular Blockade During Propofol or Sevoflurane Anesthesia. *Anesth Analg* 2004;99:1080 –5
85. Jonsson M, Wyon N, Lindahl SG, Fredholm BB, Eriksson LI. Neuromuscular blocking agents block carotid body neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol.* 2004 Aug 23;497(2):173-80.
86. Ali HH, Utting JE, Nightingale DA, et al. Quantitative assessment of residualcurarization in humans. *Br J Anaesth.* 1970;42:802–803.
87. 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.* 1997;87:1035–1043