



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

DİYABETİK VE NONDİYABETİK
HASTALARDA NÖROMUSKULER BLOĞUN
GERİ DÖNDÜRÜLMESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZLEM ERSOY

DÜZCE-2013



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

**DİYABETİK VE NONDİYABETİK
HASTALARDA NÖROMUSKULER BLOĞUN
GERİ DÖNDÜRÜLMESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. ÖZLEM ERSOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. YAVUZ DEMİRARAN

DÜZCE-2013

ÖNSÖZ

Öncelikle tezimin hazırlık aşamasında bana her konuda yardımcı olmuş, eğitimimde çok değerli katkıları olan tez danışmanım **Doç. Dr. Yavuz Demiraran**'a iyi niyeti ve sabrı için özel teşekkürlerimi sunuyorum. Uzmanlık eğitimi her aşamasında güçlüklerle dolu bir süreç olmasına karşın, bir hekime mesleki bilginin yanında kazandırdığı birçok etik ve sosyal değerler vardır. Bu değerleri en üst düzeyde yaşamamı sağlayan hocalarım **Prof. Dr. Onur Özlü, Doç. Dr. Abdulkadir İskender, Yar. Doç. Dr. Gülbin Sezen, Yar. Doç. Dr. İlknur Şeker ve Uz. Dr. İbrahim Karagöz**'e en derin teşekkür ve saygılarımı sunuyorum. Şahsi kıdemlim olarak gördüğüm, uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana destek olmuş olan ağabeyim **Uz. Dr. Ökkeş Kepek**'e ayrıca teşekkür ederim. Tüm asistan ve anestezi teknikeri arkadaşlarıma ve de ameliyathane personeline nezaketleri ve uyumlu çalışmaları için; fakültemiz Biyoistatistik AD öğretim üyesi **Yar. Doç. Şengül Cangür** ve **Arş. Gör. Özge Pasin**'e tezimin istatistiksel değerlendirme aşamasında ilgi ve desteklerini benden esirgemedikleri için teşekkür ederim.

İlkokul çağımdan itibaren, güzel ülkemizde alınabilecek en iyi eğitimi almamı sağlayan sevgili annem **Seniha Ersoy** ve babam **Celal Ersoy**, her zaman kalbimdeki ve hayatımdaki yeriniz özel kalacaktır, sizlere minnettarım. Aile kavramımın anlamını oluşturan büyükbabam emekli öğretmen **A. İhsan Aras** ve teyzem **Sabire Aras Dörttepe** ve bugünkü ben olmamı sağlayan İstanbul Erkek Lisesi'ndeki tüm hocalarım, bana olan katkılarınızı unutmak haksızlık olur. Benim için her şey anlamına gelen can dostlarım **Burcu Sümer Bolu, Onur Arpapay, Utku Bayık, Gizem Dörttepe, Beliz Cihandide, Dr. Zahide Gümüş**, varlığınızla dünyamı güzel kıldığınızı bilmenizi isterim. Son olarak bana her zorlukta destek olan, her mutluluk anında yanımda olan, mesleki hayatıma ciddi katkılarda bulunmuş olan müstakbel eşim **Cihan Karka**'ya bitimsiz sevgilerimi sunuyorum.

Aralık 2013

Dr. Özlem Ersoy

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
İçindekiler.....	ii
Özet.....	iv
Abstract.....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar.....	viii
1.Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. İskelet Kası, Nöromuskuler Kavşak ve Kas Kasılması.....	3
2.1.1. İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi.....	3
2.1.2. Nöromuskuler Kavşak, Asetilkolin ve Asetilkolin Reseptörleri.....	5
2.1.3. Kas Kasılmasının Mekanizması.....	9
2.2. Nöromuskuler Blokaj ve Antagonizması.....	11
2.2.1. Nöromuskuler Blokaj (NMB) ve Tipleri.....	11
2.2.2. Nöromuskuler İletiyi ve Blokajı Etkileyen Faktörler.....	14
2.2.3. Nöromuskuler Blokajın Antagonizması.....	15
2.2.4. Postoperatif Rezidüel Kürarizasyon.....	16
2.2.5. Rokuronyum Bromür (Organon 9426, Esmeron®).....	17
2.2.6. Sugammadeks (ORG25969, Bridion®).....	18
2.3. Nöromuskuler Monitorizasyon.....	21
2.3.1. Periferel Sinir Stimulasyonu Prensipleri.....	21
2.3.2. Tekli Uyarı (Single Twitch Stimulation, ST).....	23
2.3.3. Dörtlü Stimulasyon (Train of Four, TOF).....	23
2.3.4. Tetanik Stimulasyon (Tet).....	24
2.3.5. Posttetanik Sayım (Posttetanic Count, PTC).....	25
2.3.6. Çift Patlamalı Stimulasyon (Double Burst Stimulation, DBS).....	25

2.4. Diyabetes Mellitus (DM).....	26
2.4.1. Tanı kriterleri ve sınıflama.....	27
2.4.2. Tip II Diyabetes Mellitus.....	29
2.4.3. Akut ve kronik komplikasyonlar.....	30
2.4.4. Diyabetik Nöropati.....	32
3. Gereç ve Yöntem.....	34
3.1. İstatistiksel Analiz.....	37
4. Bulgular.....	38
5. Tartışma.....	45
6. Sonuç.....	47
7. Kaynaklar.....	48

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda diyabetes mellituslu (DM) hastalarda nöromuskuler blokajın (NMB) sugammadeks ile geri döndürülme özelliklerinin nondiyabetik hastalarla karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik (n=21) ve nondiyabetik (n=20) olmak 2 grup oluşturuldu. Tüm hastalara premedikasyon uygulandı. Hastalar operasyon salonuna alındıktan sonra Datex Ohmeda S/5 Avance anestezi cihazı ile monitorizasyon uygulandı; EKG (DII derivasyonu), periferik oksijen saturasyonu (SPO₂), non-invazif kan basıncı (SKB, DKB, OKB), solunum sayısı (SS), soluk sonu karbondioksit basıncı (ETCO₂), inspiratuar sevofluran konsantrasyonları takip edildi. Nöromuskuler monitorizasyon sağlandı.

Anestezi indüksiyonu propofol 2 mg/kg, fentanil 1 mcg/kg ile uygulandı. Kirpik refleksi kaybindan sonra supramaksimal uyarı tespit edildi ve rokuronyum 0,6 mg/kg uygulandı. Belirlenmiş olan supramaksimal uyarı ile TOF stimülasyonu uygulandı, TOF 2 olduğunda endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi %50 O₂ + %50 hava ve sevofluran 1 MAC ile sağlandı. TOF monitorizasyonu 5 dakika aralıklarla sürdürüldü ve kaydedildi. İntraoperatif dönemde TOF 2 yanıtı alındığında rokuronyum 0,15 mg/kg idame dozu uygulandı.

T2i süresi entübasyon süresi olarak, T2d süresi klinik etki süresi olarak kaydedildi. Operasyon sonunda sugammadeks 2 mg/kg uygulandı. TOF oranı 0,9 düzeyine ulaşıncaya süresi kaydedilerek hastalar ekstübe edildi.

Bulgular: Çalışmamızda entübasyon süreleri diyabetik grupta 183,14±96,49 saniye iken, nondiyabetik grupta 155,10±42,41 saniye olarak bulundu. Klinik etki süresi diyabetik grupta 2549,61±913,17 saniye iken, nondiyabetik grupta 2208,95±475,00 saniye olarak bulundu. TOF oranı 0,9'a ulaşma süresi diyabetik grupta 434,61±857,09 saniye iken nondiyabetik grupta 250,45±108,44 saniye olarak bulundu. Gruplar arasında entübasyon süresi, klinik etki süresi, TOF oranı 0,9'a ulaşma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Sonuç olarak diyabetik hastalarda nöromuskuler blokajın geri döndürülmesinde ve derlenme döneminde yaşanabilecek problemler açısından sugammadexin iyi bir alternatif olduğu düşünülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: diyabetes mellitus, nöromuskuler blokaj, postoperatif rezidüel kürarizasyon, rokuronyum bromür, sugammadex

ABSTRACT

Aim: In our study we aimed to compare the time of antagonism and intensity of effect of sugammadex which is used for antagonism of rocuronium on diabetic and non-diabetic patients.

Methods: Included patients were divided into 2 groups: diabetic (n=21) and non-diabetic (n=20). All patients were premedicated. After arrival in the operating room, all patients were monitored with Datex Ohmeda S/5 Avance and ECG (DII derivation), SPO₂, SBP, DBP, MBP, respiratory rate, ETCO₂, and inspiratory sevoflurane concentrations were recorded. Neuromuscular monitoring system was used.

Anesthesia was induced with propofol 2 mg/kg and fentanyl 1 mcg/kg. After the loss of eyelid reflex the neuromuscular monitoring system automatically identified supramaximal stimulating currents and after that rocuronium 0,6 mg/kg was given. TOF stimulation with the supramaximal current were applied and by recording of second TOF value (TOF2) the patient was intubated. Anesthesia was maintained with 50% O₂ + 50% air and sevoflurane of 1 MAC. TOF stimulation was applied and recorded every 20 seconds. Intraoperatively by return T2 rocuronium 0,15 mg/kg was given.

T2i time was recorded as intubation time and T2d time was recorded as clinical effect time. At the end of the operation sugammadex 2 mg/kg was given. When TOF rate reached 0,9 patients were extubated and the time was recorded.

Results: In our study intubation time in diabetics were 183,14±96,49 seconds whereas 155,10±42,41 seconds in nondiabetics. The clinical effect time were 2549,61±913,17 seconds in diabetics and 2208,95±475,00 seconds in nondiabetics. The time of TOF rate reaching 0,9 were 434,61±857,09 seconds in diabetics and 250,45±108,44 seconds in nondiabetics. There were no statistical significant difference between the two groups in intubation time, clinical effect time and time of TOF rate reaching 0,9.

Conclusion: In conclusion we thought that sugammadex was an effective alternative for diabetic patients by reversing the effects of neuromuscular blocking agents and reducing problems in recovery period..

KEYWORDS: diabetes mellitus, neuromuscular blockade, postoperative residual curarisation, rocuronium bromure, sugammadex

SİMGELER VE KISALTMALAR

DM: Diyabetes mellitus

NMB: Nöromuskuler blokaj

PORK: Postoperatif rezidüel kürarizasyon

EKG: Elektrokardiyografi

SPO₂: Periferal oksijen saturasyonu

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diyastolik kan basıncı

OKB: Ortalama kan basıncı

KTA: Kalp tepe atımı

SS: Solunum sayısı

ETCO₂: Soluk sonu karbondioksit basıncı

TOF: Train of four – Dörtlü uyarı

Ach: Asetilkolin

AKŞ: Açlık kan şekeri

BKİ: Beden kitle indeksi

Tder: Ekstübasyondan Aldrete derlenme skoru 9'a ulaşmasına kadar geçen süre

Teks: Sugammadeks uygulanmasından ekstübasyona kadar geçen süre

T0: Maksimal blok oluşma süresi

T1d: Maksimal blok sonrası T1 yanıtı elde edilmesine kadar geçen süre

T2d: Maksimal blok sonrası T2 yanıtı elde edilmesine kadar geçen süre

T2i: Rokuronyum uygulanmasından T2 yanıtı elde edilmesine kadar geçen süre

Tsug: Son rokuronyum dozu ile sugammadeks yapılması arasındaki süre

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin yapımındaki veya dokuların insüline cevabındaki bozukluğa bağlı olarak gelişen kronik bir metabolizma hastalığıdır. DM insidansı son 20-30 yılda giderek artarak %1'e kadar yükselmiştir ve gelecek dekadlarda 2 katına kadar yükseleceği öngörülmektedir. Bu oran cerrahi gerektiren hastalarda daha da yüksektir (1). Diyabetik hastalara hayatının herhangi bir döneminde cerrahi girişim uygulanması olasılığı %50 civarındadır (2). Cerrahi planlanan diyabetik hastalarda komplikasyon olasılığı da artmaktadır (1). Bu hastalarda preoperatif dönemde mevcut olan diyabete bağlı komplikasyonlar ise perioperatif dönemde morbiditeyi arttırmaktadır.

Diyabetes mellitusun komplikasyonları arasında, motor sinir lifleri ve terminal sinir plağını etkileyen nöropati, anestezi yönetimi açısından özellik arz eder. Diyabetik hastalarda sinir liflerinde parsiyel dejenerasyon, segmental demiyelinasyon, motor ünitenin kaybı sonucu nöropati gelişir (3,4,5). Anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılan nöromusküler bloker ajanlar, sinir-kas kavşağına etki ettikleri için, nöropati gelişmiş diyabetik hastalarda bu ajanların etkinlik profili önemli bir araştırma konusudur (6).

Nöromusküler bloke edici ilaçlar günümüzde anestezi pratiğinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Bu ilaçların kullanımı ile daha kolay ve daha az travmatik entübasyon koşulları sağlanmakta, daha az miktarda anestezi ilaç kullanımı ile daha konforlu bir cerrahi girişim mümkün kılınmaktadır. DM gibi multisistem hastalıkları bu ilaçların etki süreleri ve etkinlik profilinde değişikliğe neden olarak, nöromusküler blokajın derecesi ve geri döndürülmesi hakkındaki belirsizliği arttırmaktadır. Bu noktada hem intraoperatif dönemde nöromusküler blokajın düzeyinin belirlenmesi ve takip edilmesi, hem de nöromusküler blokajın geri döndürülme zamanı ve süresinin tespit edilmesi amacıyla kullanılan nöromusküler ileti monitorizasyon tekniklerinin önemi artmaktadır. İntraoperatif dönemde yapılan nöromusküler monitorizasyon ile aynı zamanda bilinçsiz nöromusküler bloke edici ilaç dozu kullanımı engellenebilmektedir.

Konuyla ilgili daha önce yapılmış çalışmalar arasında göze çarpan Saitoh ve arkadaşlarının ‘Diyabetik hastalarda vekuronyumun neostigmin ile geri döndürülmesi’ çalışmasında diyabetik hastaların nöromuskuler geri döndürücü ajan olan neostigmin yapılmasından sonra 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda kaydedilen TOF değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (7). Literatür taramamızda diyabetik hastalarda nöromuskuler bloğun geri döndürülmesi ile ilgili olarak sugammadeks ile yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında planladığımız çalışmamızda hipotezimiz, sugammadeks kullanılmasının nöromuskuler bloğun geri dönüş ve derlenme süreleri bakımından diyabetik ve nondiyabetik hastalar arasında fark oluşturmayacağı yönündeydi.

Bizim çalışmamızda nondepolarizan bir nöromuskuler bloker olan rokuronyum bromür ile elde edilen nöromuskuler bloğun, nöromuskuler kavşak yapılarını etkilemeden rokuronyum moleküllerini enkapsüle edip miçeller oluşturarak nöromuskuler bloker ilaç etkinliğini ortadan kaldıran spesifik geri döndürücü ilaç olan sugammadeks ile geri döndürülmesinin, diyabetik olan ve olmayan hastalarda geri dönüş ve derlenme süreleri yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İSKELET KASI, NÖROMUSKULER KAVŞAK VE KAS KASILMASI

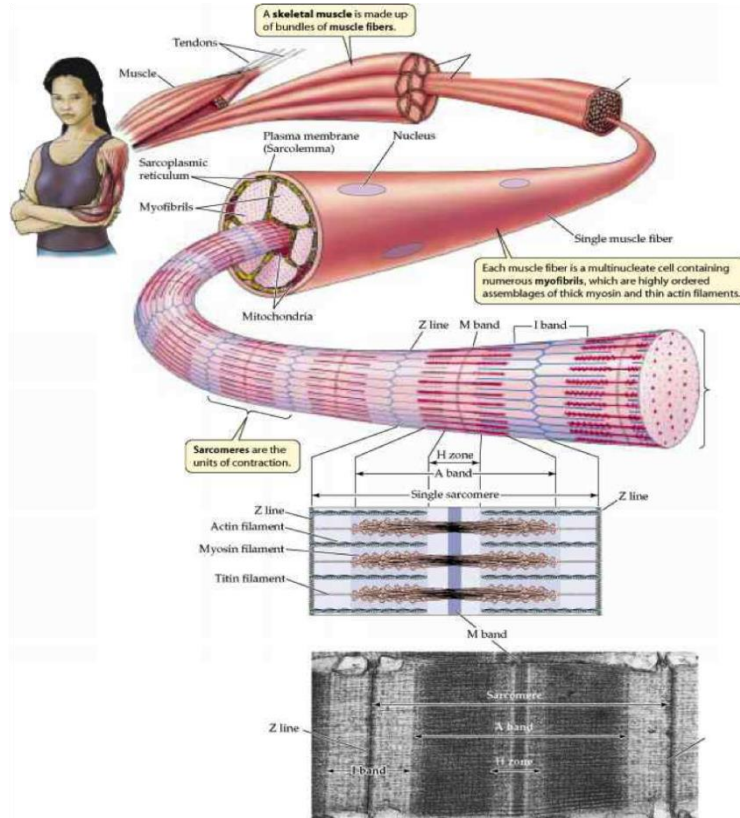
2.1.1. İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi

İnsan vücudunu oluşturan 4 ana dokudan biri olan kas dokusu, iskelet kası, kalp kası ve düz kaslar olmak üzere 3 alt tipe ayrılmaktadır (8,9).

İskelet kasları erişkinde çapı 10-100 µm arasında olup boyları 20 cm'ye kadar uzayabilen, çok sayıda çekirdek içeren, kas lifi adı verilen hücrelerden oluşur. Kas terimi ile bağ dokusuyla birbirine bağlanmış olan bir grup kas lifi ifade edilmektedir. Kas hücreleri, "sarkolemma" adı verilen ve üzerinden aksiyon potansiyellerinin yayılması için uygun özellikteki bir hücre membranı ile çevrilidir. İskelet kaslarına, çizgili kaslar da denmesinin nedeni, sahip olduğu iki tip filamanın sitoplazma içinde düzenlenme biçimidir. Bu iki tip filaman, kalın ve ince filamanlardır, ve yapısal düzenlenme sonucunda yaklaşık 1-2 µm çapındaki "miyofibril" adı verilen silindirik demetlerin oluşumunu sağlar. İnce ve kalın filamanların bu diziliminin bir birimine "sarkomer" denir (8,10). Miyofibriller arasında yer alan intrasellüler sıvı ise "sarkoplazma" olarak adlandırılır. Somatik hücrelerdeki endoplazmik retikulumun kas hücrelerindeki homoloğu "sarkoplazmik retikulum"dur (8). Bu yapı iki büyük parçadan oluşmuştur; miyofibrillere paralel uzanan "longitudinal tübüller" ve her segmentin ucunda iskelet kasının kasılmasında önemli işlevi olan Ca^{2+} iyonunu depolama görevine sahip iki adet "terminal sisterna" (8,9). Ayrı bir tübül yapı olan "transvers tübüller (T-tübüller)" ise terminal sisternalar arasında doğrudan uzanır. "Sarkolemma" adı verilen plazma zarı ile devam eden transvers tübüller, sarkolemma üzerinde yayılan aksiyon potansiyellerinin, kas lifi içinde de yayılımını sağlamaktadır (8). Diğer bir deyişle T-tübüller hücre membranının internal uzantılarıdır. Bu sayede aksiyon potansiyeli kas lifi membranı boyunca yayıldığında, aynı zamanda T-tübüller sayesinde kas lifinin derinliklerine de yayılır (9).

Her kas lifi birkaç yüz ile birkaç bin arasında değişen sayıda miyofibril içermektedir. Miyofibrillerin oluşumunu sağlayan kalın filamentler "miyozin", ince

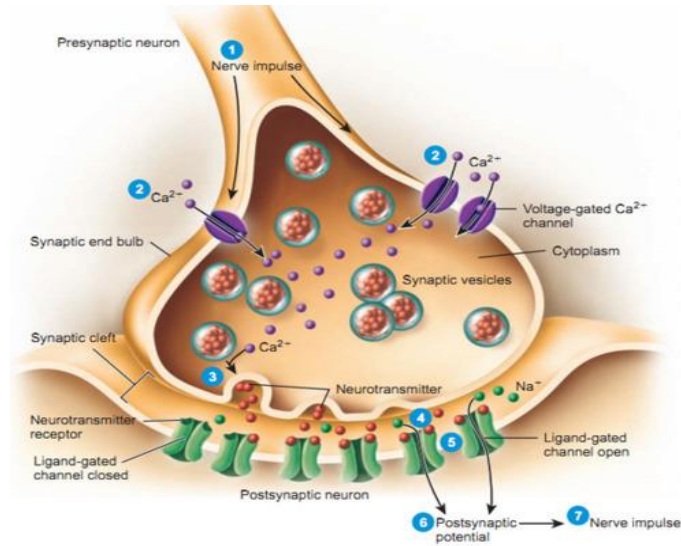
filamentler ise “aktin, troponin ve tropomiyozin” adı verilen proteinlerden oluşmuştur. Bu proteinler kas kasılması işlevinin sağlanmasında rol alırlar. İskelet kasına mikroskoptaki çizgili görünümünü kazandıran, kalın ve ince filamanların muntazam düzenlenmesidir. Kalın filamanlar sarkomerin ortasına yerleşmiş olup, mikroskopik incelemede görülen “A bandı” olarak bilinen geniş, koyu renkli bir şerit yaratırlar. A bandı polarize ışığa anizotropik olduğundan bu şekilde adlandırılmıştır. Bir sarkomerin her iki ucuna iki takım halinde yerleşmiş olan ince filamanlar “Z çizgisi” adı verilen çizgiyi oluşturur. Ardarda gelen iki Z çizgisi bir sarkomerin sınırlarını belirler. Bitişik iki A bandının ortasında “I bandı” olarak bilinen açık renkli şerit bulunur; burası ince filamanların kalın filamanlarla örtüşmeyen kısmını temsil eder. Bu adın verilmesinin sebebi, polarize ışığa izotropik olmasıdır. “H zonu”, A bandının ortasında yer alan dar, açık renkli şerittir; her sarkomere ait iki ince filaman takımının arasında kalan aralığa karşılık gelir. H zonunun ortasında yer alan dar, koyu renkli şerit olan “M çizgisi” ise bitişik kalın filamanları merkez bölgelerinden birbirine bağlayan proteinler tarafından oluşturulur (8,9,11) (Şekil 1).



Şekil 1: İskelet kasının yapısı (www.studyblue.com)

2.1.2. Nöromuskuler Kavşak, Asetilkolin ve Asetilkolin Reseptörleri

İskelet kasına giden nöronların uyarılması, kasta aksiyon potansiyelleri başlatmanın biricik yoludur. Aksonları iskelet kas liflerini innerve eden, hücre gövdeleri beyin sapı ve omuriliğe yerleşmiş olan somatik efferent nöronlara “motor nöronlar” denir (8,9,12). Çizgili iskelet kasları hızlı iletimli alfa motor nöronlar ile innerve olur (13). Bu motor nöronların aksonları miyelinli olup, vücuttaki en kalın çaplı aksonlardır. Dolayısıyla bunlar aksiyon potansiyellerini yüksek hızda iletebilir ve en az gecikme ile iskelet kaslarına aktarabilirler. Motor nöron aksonları kaslara ulaştığında dallarına ayrılır ve her bir dal bir kas lifi ile tek bir kavşak oluşturur. Bir motor nöron ile innerve ettiği kas lifleri topluca bir “motor birim” olarak adlandırılır (8,9,14,15). Motor nöronun miyelin kılıfı kas lifinin yüzeyine yakın bir noktada son bulur ve akson kas lifi yüzeyindeki oluklara gömülen bir dizi kısa uzantı oluşturur. Motor nöronun son bulunduğu “akson terminali”, asetilkolin (Ach) nörotransmitteri depolayan “sinaptik veziküller” içerir. Bir akson terminalinde yaklaşık 300000 adet vezikül bulunmaktadır. Akson terminalinin tam hizasına isabet eden kas lifine ait plazma membranı bölgesine “motor son plak” ismi verilir. Motor son plak, kendisini etrafındaki sıvılardan ayıran bir veya daha fazla Schwann hücresi ile çevrilmiştir. Akson terminalinin motor son plak ile yaptığı bağlantı ise “nöromuskuler kavşak” olarak adlandırılmaktadır (1,8,9,11,12,13 ,16,17) (Şekil 2).



Şekil 2: Nöromuskuler kavşağın yapısı (neuroanatomyblog.tumblr.com)

Akson terminali ile motor son plak arasındaki 20-30 nanometre genişliğindeki boşluğa “sinaptik aralık” denir. Sinaptik aralık, ekstrasellüler sıvıya diffüze olan, “bazal lamina” adı verilen ince süngerimsi retiküler lif tabakasıyla kaplıdır. Akson terminalinin membranı “presinaptik membran”, motor son plağın membranı ise “postsinaptik membran” olarak isimlendirilir. Kas lifi membranın yaptığı invajinasyonlar “sinaptik oluk” olarak adlandırılır. Kas membranı, sinaptik olukların tabanında “subnöral yarık” olarak adlandırılan çok sayıda küçük kıvrım yapmaktadır, bunlar nörotransmitterin (Ach) etkili olabileceği yüzey alanını büyük oranda genişletmektedir (1,12,14,16,17,18,19).

Presinaptik alan, asetilkolinin sentez, depo ve salınımından sorumlu nörolemmadır. Bu membranda bulunan, kalınlaşmış transvers bantlardan oluşan aktif zonlarda asetilkolin vezikülleri yoğunlaşmıştır (1,11,16). Akson terminalinde bulunan çok sayıda mitokondri asetilkolin sentezi için gerekli olan enerjiyi sağlar (12). Asetilkolin (Ach), kas lifini uyarıcı başlıca eksitatör nörotransmitterdir. Akson terminalinin sitoplazmasında kolinasetiltransferaz ve asetil-koA aracılığıyla kolinin asetilasyonu sonucu sentezlenerek, sinaptik veziküllerde depolanır (1,11,12,14,17,18,20,21,).

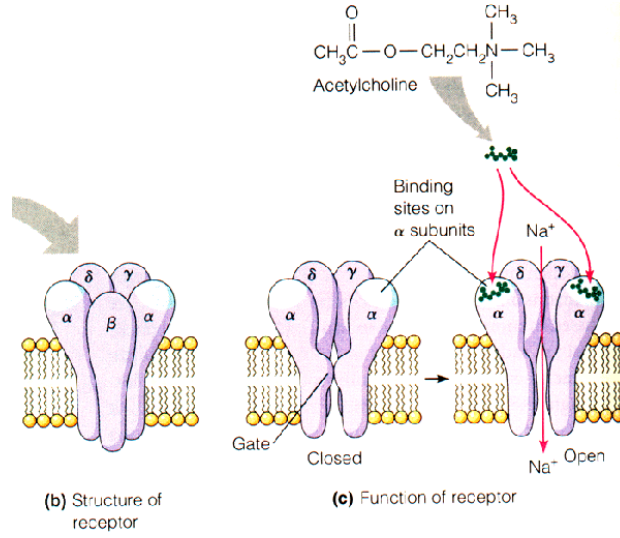


Sinaptik veziküller yaklaşık 40 nanometre çapındadırlar, spinal kanalda motor nöronların hücre gövdelerinde Golgi aparatı tarafından sentezlenirler. Aksoplazma akımı ile sinir liflerinin terminaline taşınırlar. Sitozolde sentezlenen Ach molekülleri, her vezikülde yaklaşık 10000 molekül yer alacak şekilde vezikül membranından içeri taşınarak depo edilirler (12,22). Bir nöral uyarı nöromusküler kavşağa ulaştığında, akson terminalinde bulunan voltaj kapılı Ca^{2+} kanalları açılır ve çok miktarda Ca^{2+} terminal içine diffüze olur. Bunun sonucunda sinaptik veziküller presinaptik membranla birleşir ve Ach içeriğini ekzositozla sinaptik aralığa boşaltırlar (1,11,12,14,16,17,18,20,22).

Ca^{2+} kanalları birkaç tip olmakla birlikte, P tipi ve yavaş L tipi Ca^{2+} kanalları transmitter salınımında önemlidir. P tipi Ca^{2+} kanalları normal koşullarda nörotransmitter salınımından sorumludur, yalnızca motor sinir terminalinde aktif

zonlara komşu alanlarda bulunur ve voltaj bağımlıdır. L tipi Ca^{2+} kanalları ise Ca^{2+} kanal blokerlerinin yaptığı nondepolarizan NMB'ı arttırıcı etkiyi sağlayan tiptir (12,23).

Asetilkolin reseptörlerinin yapısı değişik organlarda ve gelişimin farklı evrelerinde farklılık gösterir (16). Postsinaptik membranda bulunan Ach reseptörleri, kas hücresinde sentezlenir (1,12,14) ve postsinaptik membrana 43000 Dalton büyüklüğünde bir protein olan “rapsin” ile sabitlenirler (1). Postsinaptik Ach reseptörleri transmitter (asetilkolin) kapılı iyon kanallarıdır (nikotinik kolinerjik reseptörler) ve subnöral yarıkların ağızlarında yerleşmişlerdir. Her reseptör toplam molekül ağırlığı 275000 Dalton olan büyük bir glikoprotein kompleksidir. Her kompleks, 2 adet alfa (α), birer adet beta (β), delta (δ), gamma (γ) olmak üzere beş adet protein alt birimden oluşmuştur. Bunlar birleşerek tübüler bir kanal oluştururlar. Kanal her iki α altbirimine birer adet Ach molekülü bağlanıncaya kadar inaktiftir. İki Ach molekülü kanalı aktive ettiğinde konformasyonel bir değişikliğe neden olarak kanalın açılmasını sağlar. Açık Ach reseptörünün çapı yaklaşık 0,65 nanometre kadardır, bu büyüklük Na^+ , K^+ , Ca^{2+} iyonlarının kanaldan geçişi için yeterlidir. Açılan kanaldan Na^+ ve Ca^{2+} içeri girerken, K^+ dışarı çıkar. Diğer yandan dinlenme halindeki kas membranının iç yüzeyindeki -80/-90 mV negatif potansiyel Na^+ iyonlarını lifin iç tarafına çekerken, K^+ iyonlarının çıkışını engellemektedir. Sonuç olarak Ach kanallarının açılmasının başlıca etkisi, pozitif yüklü Na^+ iyonlarının lifin içine girmesi ve postsinaptik membranda “son plak potansiyeli” denilen, +40 mV civarında lokal bir aksiyon potansiyeli oluşturmasıdır. Son plak potansiyeli daha sonra kas membranında aksiyon potansiyelini başlatarak kas kasılmasına neden olur (1,11,12,14,15,16,17,18,19,20).



Şekil 3: Asetilkolin reseptörünün yapısı ve fonksiyonu (Becker et al.

course1.winona.edu)

Ach, sinaptik aralıkta ancak birkaç milisaniye süre ile kalır. Hemen hemen bütün kas liflerini uyarmak için yeterli olan bu sürenin sonunda Ach molekülleri, motor son plak membranı içinde Ach reseptörünün hemen yanında bazal laminada gömülü olan “asetilkolinesteraz” (spesifik veya gerçek kolinesteraz) enzimi ile hızla asetat iyonu ve koline hidrolize edilir (1,11,12,14,16,17,20). Bu hızlı yıkım, kas lifinin ilk aksiyon potansiyelinden sonra tekrarlayan uyarılmalarını engeller. Kolin molekülü aktif transport ile akson terminaline geri alınır ve yeni Ach moleküllerinin sentezi için kullanılır (11,12,14,17,18,19,20).



Nöromusküler kavşakta, postsinaptik reseptörler dışında 2 tip reseptör daha bulunur :

1- Presinaptik reseptörler: Ach salınımı ve sentezi için gereken Na^+ 'un spesifik iyon kanallarını kontrol ederler (1,11).

2- Kavşak dışı reseptörler: Yaralanma, felç veya kullanılmama sonucu kas denerve olduğu veya hiç uyarılmadığı zaman, kas lifi yüzeyinde ortaya çıkarlar (11).

2.1.3. Kas Kasılmasının Mekanizması

Bilindiği gibi, kas kasılmasında nöromusküler kavşağın fonksiyonu çok önemlidir. Motor nörondaki aksiyon potansiyeli akson terminaline ulaştığı zaman, presinaptik membranda depolarizasyon gelişir, böylelikle voltaja duyarlı Ca^{2+} kanalları açılarak ekstrasellüler Ca^{2+} iyonlarının akson terminali içine sızmasına neden olur. Ca^{2+} iyonları, Ach içeren veziküllerin nöron membranı ile kaynaşarak içeriğini akson terminali ile motor son plağı ayıran sinaptik yarığa boşaltmalarını sağlar. Buradaki Ach molekülleri motor son plağı sızarak nikotinik iyonotropik Ach reseptörlerine bağlanır ve reseptörlerde bulunan iyon kanallarını açar, böylece sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) iyonları elektrokimyasal gradiyentlerine göre membrandan geçiş yapabilir. Daha önce belirtildiği gibi, K^+ çıkışından çok Na^+ 'un intrasellüler alana girişi görülür, bu da motor son plakta “son plak potansiyeli (EPP)” denilen yerel bir depolarizasyon oluşturur. Daha sonra bu aksiyon potansiyeli kas lifi yüzeyinde ve miyofibrillere transvers olarak ilerleyen T-tübüllerin içinde yayılarak sarkoplazmik retikulumda depolanmış olan Ca^{2+} iyonlarının terminal sisternalardan miyofibril sarkoplazması içine serbestlenmesine neden olur. Bu Ca^{2+} iyonları, komşu miyofibrillere de diffüze olur, troponin C proteinine kuvvetle bağlanarak miyozinle aktin filamanları arasındaki güçleri aktive eder ve kasılma “kayan filaman mekanizması” yoluyla başlar (8,11,12,18,20). Bu olaylar bütününe “uyarılma-kasılma bağlantısı” adı verilmektedir (12,18).

Kayan filaman mekanizması, Ca^{2+} iyonlarının miyozinle aktin filamanları arasındaki güçleri aktive etmesiyle başlar, gereksindiği enerji ise ATP molekülünün yüksek enerjili fosfat bağlarından elde edilir (11,18,24).

Miyozin molekülü, 2 ağır zincir ile 4 hafif zincirden oluşmuştur. Ağır zincirler birbiri etrafına sarılarak “kuyruk” adı verilen bir çift sarmal oluşturur. Bu zincirlerden herbirinin bir ucu kıvrılarak “miyozin başı” denen bir çift globuler yapıyı meydana getirir. 2 tanesi bir başa ait olmak üzere 4 hafif zincir de miyozin başının yapısına katılır. Yaklaşık 200 adet miyozin molekülü birleşerek “miyozin filamentini” oluşturur. Miyozin kuyrukları demet halinde toplanarak filamentin “gövde”sini, miyozin başları ise dışarı doğru sarkarak “çapraz köprü”leri

oluştururlar. Miyozin başının diğer özelliği ATPaz enzimi olarak fonksiyon görmesidir. Bu özellik kas kasılması için gerekli enerjiyi sağlamada etkindir (18).

Aktin filamenti ise, aktin, troponin ve tropomyozin olmak üzere 3 protein bileşenden oluşmuştur. Aktin molekülü çift sarmal oluşturarak filamentin çatısını meydana getirir. Her aktin molekülüne bir ADP molekülü tutunmuştur. Bu ADP molekülleri, kas kasılması sırasında aktin filamentinin miyozin filamentinin çapraz köprüleriyle etkileşen aktif bölgesidir. Tropomyozin molekülleri, dinlenme döneminde aktin molekülünün aktif bölgelerini kapatarak, miyozin filamenti ile etkileşmeyi önlemektedir. Tropomyozin molekülünün bir ucuna tutunmuş olan troponin ise, 3 protein altbirimden oluşmaktadır. Bunlardan troponin I aktin için, troponin T tropomyozin için, troponin C ise Ca^{2+} iyonları için kuvvetli affiniteye sahiptir. Bu kompleks, tropomyozini aktine bağlamaktadır (18).

Troponin-tropomyozin kompleksinin, miyozine bağlanmayı engelleyen inhibitör etkisinin ortadan kaldırılmasında Ca^{2+} iyonlarının rolü önemlidir. Ca^{2+} iyonları, her biri 4 Ca^{2+} iyonuna bağlanabilen troponin C molekülü ile birleştiğinde aktin filamentinin aktif bölgeleri ortaya çıkar ve kasılma gerçekleşir (3). Kasılma sırasında her sarkomerdeki örtüşen ince ve kalın filamanlar çapraz köprülerin yaptığı kürek çekme hareketi ile birbiri üzerinden kayar. Bu olay “kayan filaman mekanizması” olarak adlandırılır. Her çapraz köprünün ince filamana bağlanması, hareket etmesi ve tekrar kurulmasından oluşan döngüye “çapraz köprü döngüsü” adı verilir. Bu döngü 4 basamaktan meydana gelir (8):

- 1- Enerjilenmiş miyozin çapraz köprülerinin bir ince filamana bağlanması
- 2- İnce filamanda gerilim yaratmak üzere çapraz köprünün hareket etmesi
- 3- Çapraz köprünün ince filamandan ayrılması
- 4- Çapraz köprünün tekrar ince filamana bağlanması ve döngüyü yinemesi için kendisine enerji verilmesi

2.2. NÖROMUSKULER BLOKAJ VE ANTAGONİZMASI

2.2.1. Nöromuskuler Blokaj (NMB) ve Tipleri

Kas gevşeticiler olarak da adlandırılan nöromuskuler bloker ilaçların (NMBİ) anestezide girişi Güney Amerika yerlilerinin zehir olarak oklarının ucuna sürdükleri kürarın, NMB oluşturuca etkilerinin öğrenilmesi ile başlar (11,14,25). Fransız fizyolog Claude Bernard, 1850-1860 yılları arasında doğrudan kas uyarısı yardımıyla, kürarın etki mekanizmasının ilkelerini aydınlatmış ve hastalar üzerinde yapılan NMB'nin kantitatif olarak ölçülmesinin temellerini atmıştır. Kürar, ilk kez 1942 yılında Harold Griffith tarafından klinikte uygulanmıştır (14).

Cerrahi girişim sırasında kas gevşemesinin amacı, operasyon alanı çevresinde kas tonusunu azaltmak, operasyondan kaynaklanan ağrılı uyarılara yanıt olarak ortaya çıkan istemli kas hareketlerini ve refleksleri baskılamaktır (21). NMBİ'lara endotrakeal entübasyonun ve cerrahi girişimin yapılabilmesi, kontrollü solunumun uygulanabilmesi için gereksinim duyulur (14,25,26,27). NMBİ'ların kullanılması ile anestezik ilaç gereksinimi azalmakta, kanama miktarı azalmakta, cerrahi travma süresi kısalmaktadır (14).

Nöromuskuler blok, fizyolojik ve farmakolojik temellere dayanarak *depolarizan* ve *nondepolarizan* olarak ikiye ayrılır (11,14):

1- Depolarizan blok: Depolarizan bloker ilaçların, Ach'i taklit eden, Ach reseptör agonisti etkisi ile reseptör aktive olur, kanal açılır ve depolarizasyon gelişir. Blok süresince Na⁺ kanalları açık kaldığından kas lifi diğer uyarılara yanıt vermez. Bifazik etki görülür. İlk etki kontraksiyon olup, depolarizasyonun neden olduğu fasikülasyonlar ile karakterizedir (faz I). Depolarizan ilacın reseptöre uzun süre bağlı kalması reseptörün başka bir uyarıyı iletebilmesini engeller (10,28). Zamanla sodyum kanalları kapandığından veya bloke olduğundan sürekli depolarizasyon giderek repolarizasyona döner. Bu olay depolarizasyona karşı direnç oluşturarak gevşek paraliyze (faz II) neden olur. Örneği dekametonyum ve süksinilkolinin yaptığı bloklardır (1,11,14,25,26) . Uzun süreli uygulamalarda giderek artan dozlarda nöromuskuler bloker verilmesi gerekir, bu fenomen "taşifilaksi" olarak

isimlendirilir. Tekrarlanan veya infuzyon şeklindeki uygulamalar, faz II blok gelişimine yol açar (1,11,14,28).

Anestezi indüksiyonu esnasında hızlı entübasyon gereken durumlarda, etkisi çabuk başlayıp kısa sürdüğünden depolarizan NMBİ olan süksinilkolin kullanılır (25).

Depolarizan NMBİ'lar asetilkolinesteraz ile metabolize olmazlar, plazmada bulunan psödokolinesteraz enzimi ile daha yavaş şekilde hidrolize olurlar (1,11,14,25,26).

Faz I depolarizan blok, antikolinesterazlarla antagonize edilemez, aksine derinleşir (1,11,14,26). Faz II'de süksinilkolin tarafından oluşturulan blokaj genellikle antikolinesterazlarla geri çevrilebilir (26).

Depolarizan blok, Ach, izofluran, enfluran, solunumsal alkaloz, hipotermi ve Mg^{2+} etkisi ile potansiyalize; eter, halotan, asidoz ve nondepolarizan NMBİ etkisiyle antagonize olur (1,11,14). Genetik yatkınlığı olan hastalarda süksinilkolinin halotan ile birlikte kullanılması, malign hipertermiye neden olabilir (25).

2- Nondepolarizan blok: Nondepolarizan NMB yapıcı ilaçların, Ach molekülü ile yarışarak Ach reseptörünün α - alt birimine geri dönüşümlü biçimde bağlanması, Ach'in reseptöre ulaşmasını engellemesi ve motor son plak depolarizasyonuna mani olmasıyla gelişir. 2 adet α - alt biriminden biri bile NMBİ ile kapatılırsa, reseptör Ach duyarlılığını yitirir ve iyon kanalı açılmaz. Blok mekanizması, kompetitif antagonizmadır (1,11,14,25,26,29) . Bloktan önce fasikülasyon görülmez. Bloğun kalkması ancak kavşaktaki NMBİ miktarının azalması veya Ach miktarının artması ile olur. Örneği, kürar türevi olan NMBİ'lardır. Bunlar arasında tubokürarin, metokürin, atrakuryum, cis-atrakuryum, mivakuryum, doksakuryum gibi benzilizokinolinyum türevleri ve pankuronyum, vekuronyum, rokuronyum, pipekuronyum, rapakuronyum gibi steroid yapıdaki bileşikler, gantakuryum, gallamin ve alkuronyum bulunur (1,11,14).

Oral emilimleri iyi olmadığından tüm NMBİ'lar parenteral yolla uygulanırlar. Hücre zarlarını ve kan-beyin bariyerini geçemezler (25,26).

Nondepolarizan NMBİ'ların plazma konsantrasyonları, enjeksiyonlarını izleyen 1-2 dakika içinde zirveye ulaşır. Ancak maksimum blok, kalp debisini,

iskelet kaslarının kalpten uzaklığını ve iskelet kasının kan akımını yansıtacak şekilde 5-7 dak. içinde başlar. Nondepolarizan kas gevşeticilerin klinik etki süresi, plazma konsantrasyonlarının kritik bir seviyenin altına düşmesi için gereken süre ile belirlenir (14).

Etki sürelerine göre; kısa etkililer (mivakuryum), orta etkililer (vekuronyum, rokuronyum, atrakuryum, cis-atrakuryum), uzun etkililer (pankuronyum, doksakuryum, tubokürarin) olarak üçe ayrılır (14).

Çoğu metabolize edilmez ve etkileri redistribüsyonla sonlandırılır. Aminosteroid yapıda olan vekuronyum ve rokuronyum ise karaciğerde deasetillenirler, dolayısıyla karaciğer hastalığı olanlarda klirensleri uzayabilir; kısmen de değişmeden safra ile atılırlar (25).

Kardiyovasküler yan etkileri genellikle histamin salınımına, periferik otonom sinir sisteminin uyarılmasına veya inhibisyonuna ya da serum potasyum düzeyinin motor son plak depolarizasyonundan sonra yükselmesine bağlıdır. Histamin salınımı, klinik kullanımdan sonra görülen taşikardi ve hipotansiyonun önde gelen nedenidir. Disritmi ve anafilaktik reaksiyonlara neden olabilirler (14).

Nondepolarizan blok, asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden antikolinesterazlarla sinaptik aralıktaki Ach miktarı artırılarak antagonize olur. Depolarizan nöromusküler blokerlerle kısmen antagonize olur. Volatil anestezipler, Mg^{2+} , hipotermi ($33^{\circ}C$ altında) etkisiyle potansiyalize, hafif hipotermi ile antagonize olur. Asidoz, bloğun derinlik ve süresini arttırırken, adrenalin, Sch, Ach azaltır. Paralitık kas lifi direkt elektrik veya mekanik uyarılara yanıt verir (1,11,14,25,26).

Bu iki tip blok dışında diğer bazı blok türleri şunlardır (11):

3- Dual blok (faz II, desensitizasyon): Bir depolarizan nöromusküler blokerin tekrarlanan dozlarda uzun süre uygulanması ile blok tipinin değişmesi ve nondepolarizan blok özelliklerini göstermesidir (11).

4- Antikolinesteraz blok: Antikolinesterazların Ach birikimi ve kendi depolarizan etkileri ile NMB oluşturmasıdır (11).

5- Mikst blok: Hastaya iki ayrı tipte NMBİ verildiğinde, reseptörlerin bir kısmının depolarizan, diğer kısmının ise nondepolarizan blok altında olmasıdır (11).

6- Non- Ach blok: Ach yapım, salınım veya taşınmasının engellendiği durumlarda görülen NMB tipidir (11).

2.2.2. Nöromuskuler İletiyi ve Blokajı Etkileyen Faktörler

Birçok etken nöromuskuler iletiyi etkileyerek veya nöromuskuler blokerlerin etkinliğini değiştirerek NMB üzerinde etkili olurlar. Bu faktörlerden en önemlileri yaş, sinir ve nöromuskuler kavşak yapısını etkileyen miyastenia gravis, motor nöron hastalığı veya miyotonik distrofi gibi hastalıklar, karaciğer yetmezliği, safra yolları hastalıkları, tıkanma sarılığı, böbrek yetmezliği, kollajen doku hastalıkları, hipokalemi, hiponatremi, hipokalsemi, hipermagnezemi gibi elektrolit bozuklukları, plazma globülin ve albümin düzey ve kompozisyonlarında değişiklikler, aminoglikozid, polimiksin, tetrasiklin grubu antibiyotikler, inhalasyon anestezikleri, gangliyon blokerleri, kinidin, prokainamid, lidokain ve β -blokerler, diazepam, verapamil, lityum tuzları, ekotiofat göz damlası, magnezyum, hipotermi, CO₂ düzeyi ve asit-baz dengesindeki değişiklikler ve doku kan akımıdır (11,14).

Böbrek yetmezliği, atılımı böbrek yoluyla olan pankuronyum ve vekuronyumun etkilerini uzatır (14).

Karaciğer ve safra yolları hastalıklarında ilaç gereksinimleri artabilir, ilaçların etki süreleri uzayabilir. Aminosteroid yapıda olan vekuronyum ve rokuronyum karaciğerde deasetillenirler, dolayısıyla karaciğer hastalığı olanlarda klirensleri uzayabilir; kısmen de değişmeden safra ile atılırlar. Sadece pankuronyum karaciğerde önemli derecede metabolize olur (14,25). Klinik olarak karaciğer yetmezliği rokuronyum ve pankuronyumun etkilerini uzatır (14).

İnhalasyon anestezikleri nondepolarizan NMBİ ihtiyacını, etkilerini uzatarak, %15 azaltır. İnhalasyon anesteziklerinin nondepolarizan bloğun şiddetini ve süresini arttırıcı etkisi, motor son plak üzerinde yaptıkları depresan etkiye ve motor sinir terminalinden Ach serbestleşmesini azaltmalarına bağlıdır (14).

Yenidoğan ve infantlarda nöromuskuler kavşağın tam olarak gelişmemiş olması nedeniyle non-depolarizan ilaçlara karşı duyarlılık artmaktadır. Ancak dağılım volümleri göreceli olarak daha büyük olduğundan doz azaltılması gerekmemektedir (14).

Proteinlere bağlanma mekanizması ile dağılım miktarı artarken, serbest ilaç miktarı azalır, ayrıca böbrekten atılan ilaç miktarı da azalır (14).

Aminoglikozid, polimiksin ve tetrasiklinler Ach salınımı ve kolinerjik reseptör etkileşimi ile; lokal anestezipler, Ach salınımının inhibisyonu ve kanal blokajı ile; diüretikler hşpokalemiye neden olarak NMK'ı doğrudan etkileyerek NMB'ı arttırabilirler (14).

2.2.3. Nöromuskuler Blokajın Antagonizması

Depolarizan NMBİ'ların etkisini ortadan kaldırmaya yarayan bir antagonist yoktur. Öte yandan depolarizan NMBİ'ların etkileri çeşitli yöntemlerle antagonize edilebilir. Bunlar; Ach yıkımının önlenmesi, salınımının arttırılması, reseptördeki engelin ortadan kaldırılması, eksojen Ach veya kolinasetiltransferaz enzimi verilmesi, ve en yaygın olarak kullanılan *antikolinesterazlar* verilmesidir (11). Antikolinesterazların motor son plağın direkt olarak uyarılması, Ach salınımının arttırılması, NMBİ'nin reseptörden uzaklaştırılması gibi etkileri varsa da temel etkilerini Ach-esteraz enziminin inhibisyonu ile sinaptik aralıkta Ach birikimini sağlayarak gösterirler (11,14). Biriken Ach molekülleri, motor son plak reseptörlerinden kürar türevlerini uzaklaştırarak NMB'u ortadan kaldırır (11).

Antikolinesterazların hepsi, yapıları Ach'e benzeyen kuarterner amonyum bileşikleridir. Kan-beyin bariyerini geçemedikleri için santral sinir sistemine etkili değillerdir. Nikotinik ve muskarinik reseptörler içeren birçok sinapta etki gösterirler (1,11). Bu ilaçlar, neden oldukları vagal stimülasyon nedeniyle ciddi parasempatometik etkilere sahiptirler, hipersalivasyon, barsak motilitesinde ve bulantı-kusma insidansında artmaya neden olurlar (14). Dolayısıyla Ach'in barsak, bronşlar ve kardiyovasküler sistemdeki muskarinik etkilerini azaltacak atropin veya glikopirolat gibi antikolinerjik bir ilacın birlikte kullanılması gerekebilir. Kolinesteraz enzimi tarafından Ach'den çok daha yavaş olarak hidrolize edilirler (1,11,14).

Antikolinesterazların etkinliğinde, verildiği sıradaki NMB düzeyi, asit-baz dengesi, kullanılan NMBİ, hastanın yaşı, NMBİ'ları potansiyalize eden başka bir ilacın kullanımı gibi etkenlerin rolü önemlidir. Blok derinliği arttıkça, düzelme süreci

yavaşlar. İdeal olan, antikolinesteraz verilmeden önce bloğun derinliğinin sinir stimülasyonu yöntemiyle belirlenmesidir. Bloğun hızlı ve tam olarak antagonize edilebilmesi için, nöromuskuler monitorizasyon konusunda daha geniş bilgi verileceği üzere, tekli uyarıya kontrol değerinin %20'si yüksekliğinde veya dörtlü uyarıya (TOF) da üç yanıt alınması gereklidir. Bloğun derinliği hakkında karar verilemiyor ve sinir stimülasyonu uygulanamıyorsa, antikolinesteraz verilmeden önce çok zayıf da olsa spontan solunumun başlamasının beklenmesi en güvenilir yoldur (11).

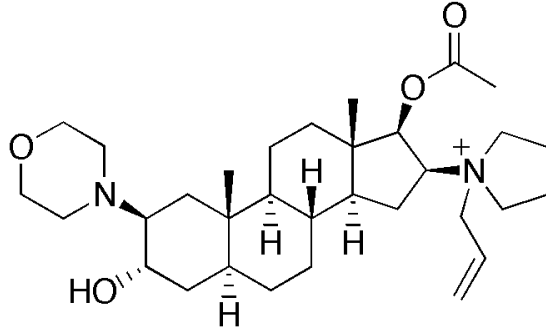
Neostigmin, klinikte en sık kullanılan antikolinesterazdır (1), çünkü uzun etkilidir ve rekürarizasyon tehlikesini ortadan kaldırır (14). Atropin ile birlikte erişkinlerde 40-80 mcg/kg dozunda intravenöz olarak kullanılır. Primer olarak karaciğerde metabolize olur. Plasentayı geçtiği için fetal bradikardiye neden olabilir (1).

2.2.4. Postoperatif Rezidüel Kürarizasyon

Klinik olarak, nondepolarizan NMBİ etkisinin ortadan kalktığına karar verilip derlenme odasına alınan hastada, bloğun yetersiz antagonizması sonucu solunum sıkıntısı gelişebilir. Tek sinir uyarısına alınan yanıt normale dönse ve hasta klinik olarak NMB etkisinden kurtulmuş görünse de, nöromuskuler kavşaktaki reseptörlerin önemli kısmı halen bloke olabilir. Postoperatif dönemde hastada kas gücünü azaltan bir neden, NMB'ü derinleştiren veya NMB antagonizmasını güçleştiren bir nedenle veya antagonistin etkisinin geçmesi ile rekürarizasyon gelişebilir. Hastada yüzeysel solunum, trakeal çekilmeler, paradoksik solunum, huzursuzluk, panik gibi belirtiler görülür, hasta yeterli soluyamadığını ifade edebilir. Bu nedenle, özellikle nöromuskuler iletimi veya NMBİ etkinliğini değiştirebilecek özelliği olan hastalarda, iletimin düzeldiği sinir stimülasyonu yöntemiyle gösterilmediği sürece antagonizma ve rezidüel kürarizasyon yönünden hastalar dikkatlice gözlenmelidir (11,27). PORK operasyon sonrası dönemde morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir faktördür. Genel anestezi altında operasyon için NMB yapılan hastaların 560'ını etkileyen ciddi bir problemdir (30). PORK insidansı iyi bir nöromuskuler monitorizasyon ve nöromuskuler blokajın yeterli derecede geri döndürülmesi ile

azaltılabilecektir (27,30,31,32,33). Ancak periferik sinir sisteminde ciddi patolojiye sahip olan hastalarda standart monitorizasyon yapılsa bile yine de PORK engellenemeyebilir (31).

2.2.5. Rokuronyum Bromür (Organon 9426, Esmeron®)



Şekil 4: Rokuronyum molekülünün kimyasal yapısı

Rokuronyum, monokuartern aminosteroid yapıda bir nondepolarizan nöromuskuler blokerdir (1).

İlk kez 1994 yılında kullanıma girmiştir. ED 95 dozu 0,3 mg/kg'dır (20). Klinik olarak etkin olan blok 0,6-1,2 mg/kg dozu takiben 31-67 dakikadır. Yarılanma ömrü 60-70 dakikadır. Yarı ömrü uzun olmasına rağmen etki süresi redistribüsyonla belirlenir (1,20).

Klinik dozlarda Ach ile yarışarak antagonist etki gösterir. Kas membranında stabilizasyona neden olarak, iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engeller (12,20,34,35). Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diyaframda son bulur. Larinksin adduktor kasları, adduktor pollicis kasından daha önce etkilenir (34,35).

İntravenöz olarak kullanılır. Erişkinlerde, indüksiyon dozu 0,6 mg/kg'dır. İdamede 0,1-0,2 mg/kg olarak kullanılır. Sürekli infüzyon yapılacaksa başlangıçta 10-12 mcg/kg/dk, daha sonra 4-16 mcg/kg/dk olarak verilir. Hızlı entübasyon koşullarını sağlamak için, 0,9-1,2 mg/kg dozunda kullanılır. Kardiyovasküler yan

NMB'ı geri çevirmenin yöntemlerinden biri de, kimyasal olarak NMBİ'ı bağlamaktır. γ -siklodekstrin yapısındaki sugammadeks, steroid yapıdaki NMBİ'lara yüksek affinite ile bağlanarak onları inaktive eden yeni jenerasyon nöromuskuler blok antagonistidir (1,36). Aynı zamanda klinik kullanıma giren ilk selektif NMBİ bağlayıcı ajandır (27,36).

Siklodekstrinler iç yüzeyi lipofilik, dış yüzeyi suda çözünebilen siklik oligosakkaridlerdir. Steroid yapıdaki moleküllerle kompleks oluştururlar (1,36). Sugammadeks, modifiye ve en güçlü siklodekstrindir (37). Sugammadeksin yapısı steroid yapıdaki NMBİ'ları içine hapsedecek şekilde uygun yan zincirler eklenerek modifiye edilmiştir. Steroid yapıdaki rokuronyum için sentetik bir reseptör gibi davranır. Rokuronyumun pozitif yüklü dörtlü amonyum grupları elektrostatik etkileşim yoluyla sugammadeksin negatif yüklü karboksil grupları tarafından bağlanır. Böylece rokuronyumun steroid yapıdaki dört halkası sugammadeksin lipofilik kavitesi içinde enkapsüle edilir ve rokuronyumun Ach reseptörleri ile birleşmesi engellenir. Ayrıca NMBİ'ın plazma konsantrasyonu azaldığından, nöromuskuler kavşaktan plazmaya NMBİ diffüzyonuna neden olur, böylelikle nöromuskuler kavşaktaki NMBİ miktarı azalır (1,36,37,38,39). Rokuronyuma affinitesi, vekuronyumdan fazladır. Diğer endojen steroidlere affinitesi yoktur (37).

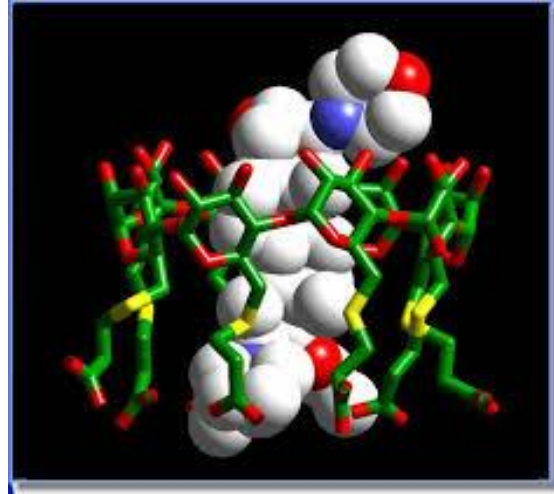
Sugammadeksin molekül ağırlığı 2178 Dalton, pH=7,5, osmolalitesi 300-500 mOsm/kg arasındadır (37). Dağılım volümü 10-15 litre olup ekstrasellüler sıvıya yakındır. Suda çözünürlüğü yüksektir.. Plazma yarı ömrü 2,2 saattir. Eliminasyon yarı ömrü 100 dakikadır. Vücutta metabolize olmaz, 24 saat içinde %80'i değişmeden renal yolla atılır. .Klerensi glomerüler filtrasyon hızına yakındır (91 ml/dak). Ağır böbrek yetmezliği olanlarda kullanımı önerilmemektedir; renal hasarlı hastalarda iyi tolere edildiğini bildiren yayınlar mevcut olmakla birlikte ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda daha ileri çalışmalara gerek olduğu düşünülmektedir (40). Plazma proteinlerine bağlanmaz, kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçişi minimaldir. Sugammadeks-rokuronyum kompleksinin farmakokinetiği sugammadekse benzer. Kompleksin intrinsek farmakolojik aktivitesi yoktur. (1,27,37).

Sugammadexin etkisi, kullanıldığı doza bağlı olarak 1-3 dakika içinde başlar. İntravenöz olarak yüzeysel blokta 2 mg/kg, derin blokta 4 mg/kg, bloğun çok hızlı antagonize edilmesi gereken durumlarda 16 mg/kg dozunda kullanılır. Pediatrik hastalarda da değişiklik yoktur (1,36,37,39,41,42).

NMB, sugammadex ile geri döndürüldükten sonra tekrar blokaj ihtiyacı gelişmişse, 12-24 saat sonra rokuronyum 0,6 mg/kg ile NMB sağlanabilir (1,37). Rokuronyum dozu 2 mg/kg olarak kullanılırsa beklemeye gerek kalmayabilir. (1).

Sadece suboptimal dozlarda kullanıldığında rekürarizasyon gelişme olasılığı vardır. Her derinlikte NMB'ı etkin şekilde geri döndürebildiği için, entübe edilemez-ventile edilemez durumları için ideal NMB antagonistidir. (1,27,38,39).

Yan etkileri, ağrı, bulantı, kusma, ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, sırt ağrısı, öksürük ve konstipasyondur. Bu etkilerin bir kısmı genel anesteziye kullanılan diğer ilaçlardan da kaynaklanabilmektedir. Hipertansiyon, hipotansiyon ve QT uzaması görülebilir. Alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Yaş, cinsiyet ve ırk sugammadexin etkinlik ve güvenilirliğini etkilememektedir (37). Sugammadexin etkinliği sevofluran gibi inhalasyon anestetiklerinden etkilenmemektedir (39).



Şekil 6: Rokuronyum-sugammadex kompleksi

2.3. NÖROMUSKULER MONİTORİZASYON

Bilindiği gibi, genel anestezinin idamesinde ve uyanma aşamasında, nöromuskuler fonksiyonun oldukça kritik önemi vardır. NMBİ'lerin nöromuskuler kavşakta oluşturdukları etkilerin objektif değerlendirilmesi, anestezi sırasında ve sonrasında rezidüel NMB'a bağlı problemleri azaltmaktadır (11,43). Bu noktada nöromuskuler monitorizasyon gerekliliği doğmaktadır. Nöromuskuler monitorizasyon, entübasyon ve ekstübasyon için ideal zamanın bilinmesini, blok derinliği ve süresinin saptanmasını, postoperatif rezidüel blok ihtimalinin ortadan kaldırılmasını sağlar, gereksiz ve aşırı NMBİ kullanımını azaltır (1,14,21,33,43). Aynı şekilde NMBİ'lerin infüzyonla verilmesi gereken durumlarda, infüzyon hızının tayini için de NMB derinliğinin sürekli olarak izleminde yararlıdır (21).

Nöromuskuler iletimin değerlendirilmesinde en objektif yöntem, bir periferik motor sinirin uyarılması ile ilgili kasta meydana gelen yanıtın gözlenmesi ve ölçülmesidir (11,14,33,43).

İlke olarak nöromuskuler monitorizasyon, NMBİ'lerle cerrahi gevşemenin amaçlandığı her anestezi işleminde yapılmalıdır. Kas gevşemesinin tüm klinik belirtileri ortadan kalkana kadar sürdürülmelidir. Hiçbir operasyon NMB'ın uygun ve güvenli bir şekilde antagonize edildiği kesinlik kazanmadan bitirilmemelidir (21).

2.3.1. Periferik Sinir Stimulasyonu Prensipleri

Kas fibrillerinde reaksiyonlar “ya hep ya hiç” prensibine göre olmaktadır. Kasın cevabı da aktive olan fibril sayısı ile doğru orantılıdır. NMBİ'lerin etkisi ise bloke edilen fibril sayısına bağlıdır. Devamlı stimulasyon sırasında cevaptaki azalma NMB derecesini yansıtır (1,14). Uyarının tüm kas liflerinde maksimal ve tetikleyici bir yanıt oluşturması için uygulanan elektriksel stimulusun maksimal yanıt için gerekenden %20-25 oranında daha fazla olması gerekir, bu uyarı “supramaksimal uyarı” olarak adlandırılır (1,14,21). 20-30 mA'lik bir supramaksimal uyarı genellikle yeterlidir (14,21).

NMB etkilerinin klinik olarak görülebilmesi için, Ach reseptörlerinin %20-80 arasında bloke edilmesi gerekmektedir (14,21). Bir kas grubunun NMBİ verilmesine olan yanıtında iki faktör rol oynar: Birincisi, o kasın NMBİ'a karşı olan duyarlılığıdır. Örneğin adduktor pollicis kası diyafragma göre daha duyarlıdır. İkincisi ise o kasa olan kan akımının hızıdır. El ile kıyaslandığında ayakta NMB daha geç başlar. Ancak farklı kas gruplarının sinir stimülasyonuna olan yanıtları arasında bir fark yoktur. Supramaksimal uyarı ile uyarılan tüm çizgili kaslar, maksimal olarak kontrakte olurlar (21,33).

Nöromuskuler monitorizasyon için kullanılacak olan stimulatör sabit akımlı olmalı, dalga formu monofazik olmalı, optimal uyarı süresi olan 0,2-0,3 msn'yi geçmemelidir. 0,5 msn'yi geçen uyarılar kası doğrudan uyarabilir. Stimulatör güvenlik nedeniyle pille çalışmalı, 60-70 mA akım üretebilmeli, soğuk ciltte artan direnç nedeniyle planlanan büyüklükte akım sinire ulaştırılamamışsa bunu kullanıcıya bildirmelidir. Supramaksimal uyarı verebilmelidir. TOF, tekli uyarı, tetanik stimülasyon yapabilmelidir (1,33).

İlke olarak, bir motor sinir tarafından innerve edilen ve motor yanıtları açıkça gözle görülebilen her kas nöromuskuler monitorizasyon için elverişlidir (21,33). Klinik uygulamada en sık kullanılan kombinasyon n. ulnaris – m. adductor pollicis kombinasyonudur (1,21). Bunu n. medianus, n. tibialis posterior ve n. facialis izler. Ulnar sinir stimülasyonu elektrodları bileğin volar yüzüne 3-6 cm aralıklarla sinir trasesi üzerine gelecek şekilde yerleştirilir. Maksimal cevabın alınabilmesi için negatif elektrod distale, pozitif elektrod proksimale yerleştirilmelidir. Alınacak cevap adductor pollicis brevis kası üzerinden parmaklarda fleksiyon, başparmakta adduksiyon hareketidir (1).

Uyarılar için yüzey elektrodları veya iğne elektrodlar kullanılabilir. Yüzey elektrodlarında temas alanı 7-10 cm çapında olmalıdır. Cilt iyice temizlendikten sonra elektrodlar yerleştirilmeli, elektrodlar ile cilt arasında kıllar, flaster artıkları gibi yabancı nesnelere olmamalıdır (1,21,33).

Periferik kaslardaki hipotermi, NMB seviyesinin hatalı belirlenmesinin en sık nedenlerinden biridir. Özellikle 35 °C altındaki cilt sıcaklıklarında seğirme

yüksekliğinde kademeli bir azalma meydana gelir. Başparmak sıcaklığının 32 °C altında olduğu durumlarda yapılan nöromuskuler monitorizasyon güvenilir değildir. Yalnızca elin ısıtılması normal duyarlılığı geri getirebilir (21).

2.3.2. Tekli Uyarı (Single Twitch Stimulation, ST)

Bu tip uyarıda, sinir üzerine 1- 0,1 Hz frekansında tek supramaksimal uyarı verilir (1,14,21,33). Alınan cevap uyarının frekansına bağlıdır. Tekli uyarı, NMB düzeyinin saptanmasında, sinirin doğru yerinin saptanmasında, deneysel olarak ilaçların karşılaştırmalı incelemelerinde kullanılır (1,21). Nöromuskuler kavşak depolarizasyon sonrasında 10 sn'de başlangıç durumuna döner (1).

Nondepolarizan NMBİ'lerle yanıt giderek azalır, sönme ortaya çıkar (1,21). Sönme, bir dizi uyarıyı takiben kas kontraksiyonlarının azalması anlamına gelir. Bunun nedeni 4 saniyede 1'den daha fazla yinelenen sinir uyarısından sonra motor son plakta Ach'in tükenmesidir. Bu Ach eksikliği sadece nondepolarizan NMBİ'lerin kullanılmasıyla görülür. Nondepolarizan NMBİ'ler presinaptik Ach reseptörlerini de inhibe ederek, bu reseptörlerin sağladığı Ach veziküllerinin presinaptik membrana doğru olan mobilizasyonuna engel olurlar. Depolarizan NMBİ'ler ise presinaptik bölgede Ach salınımını etkilemediklerinden sönme fenomenine neden olmazlar. Hızlı uyarı modlarına yanıt olarak ortaya çıkan sönme, depolarizan ve nondepolarizan NMB arasındaki karakteristik farkı oluşturur (21).

T1 kas gevşemesi öncesi seğirme değeri ve Tc de o anki değer olarak kabul edilir ve değerlendirme T1/Tc oranı olarak verilir (1). Klinikte, blok tipleri arasında ayırım yapılması güç olduğundan, derin paralizilerde iyi bir değerlendirme sağlamadığından, yanıt kontrol değere döndüğü halde önemli derecede blok mevcut olabildiğinden dolayı kullanımı sınırlıdır. İlaçların karşılaştırmalı incelemelerinde yararlı olabilir (1,11).

2.3.3. Dörtlü Stimulasyon (Train of Four, TOF)

Bu yöntemde 2 Hz hızda, 2 sn süreli 4 supramaksimal uyarıdan oluşan ve 10 sn.den kısa aralıklarla olmamak üzere tekrarlanabilen bir uyarı dizisi kullanılır

(1,11,14,21). Dörtlü uyarının her biri kasın kasılmasına neden olur ve uygulanan ilaca bağlı olarak kasılma şiddetinde azalma (sönme) meydana gelebilir (1,11,21,33).

TOF yönteminin temeli, 4. uyarıya oluşan cevabın amplitüdünün, 1. uyarıya oluşan cevaba oranının hesaplanmasına dayanır. Bu T4/T1 oranına “TOF oranı” adı verilir. NMBİ kullanılmayan bireylerde yani normal iletimde bu oran 1 (%100)’dir (1,11,14,21,33). Nondepolarizan blokta oran bloğun derinliğine ters orantılı olarak azalır. Reseptörlerin %70-75’i bloke olduğunda oran düşmeye başlar (1,33). Motor son plak potansiyelinin giderek azalmasıyla 4., 3., 2., ve son olarak da 1. uyarılar eşik üstü potansiyel oluşturmaya yetmeyerek yanıtlar sırasıyla kaybolur ve tam blok oluşur (11,33). Depolarizan blokta ise sönme görülmez, oran 1’de sabit kalır, ancak kasılma cevapları azalmıştır. Süksinilkolin kullanılmasına rağmen TOF oranı düşüyorsa, faz II blok gelişmiş demektir (1,44,45).

Değerlendirmede oran kullanıldığından blok öncesi kontrol değerine gerek duymaz (1,11,21). Elimizde preoperatif bir değer olmasa bile bloğun derecesi ölçülebilir (1,21). Avantajı, diğer stimülasyon yöntemlerine göre daha az ağırlı olması ve bloğun karakterini daha az etkilemesidir. Tekli uyarıya göre daha duyarlıdır. Düşük frekanslı kasılmaların da gözle görülmesine izin verdiği için hem vizüel hem de cihaz ile monitorizasyona imkan verir. Klinik olarak en sık kullanılan yöntemdir. TOF oranı 0,15- 0,25 arasında ise bu yeterli cerrahi relaksasyona işaret eder. Diafram kaslarının TOF 0,7 oranında iken geri döndüğü gösterilse de, güvenli ekstübasyon için yeterli faringeal kas fonksiyonu açısından TOF 0,9 beklenmelidir (1,33,46). TOF sırasında sönmenin kaybolması, NMB sonunda nöromusküler iletimin tam olarak düzelmesinin en iyi kanıtıdır (21).

2.3.4. Tetanik Stimülasyon (Tet)

30-100 Hz arasında oldukça hızlı elektriksel uyarılardan oluşur (1,14,21,33). 30 Hz üzerinde bir stimülasyon uygulandığında cevap tekli uyarıya olan cevaplar birleşmektedir (1). Klinikte en sık olarak 5 sn süreyle 50 Hz frekansında uygulanır (1,14). Tetanik uyarıda NMBİ öncesi kontrol cevabına gerek yoktur. Normal nöromusküler iletimde ve depolarizan blokta kasılma cevabı sabit kalarak devam eder, nondepolarizan blok ve faz II blokta sönme ortaya çıkar. Kısmi nondepolarizan

bloкта tetanik uyarı sonrası amplitüdde posttetanik artış görülür. NMBİ etkinliği tetanik stimülasyona sönme cevabının derecesiyle ölçülür. Asıl dezavantajı frekans ve süreye göre posttetanik potensiyasyon görülebilmemesidir (1,33,44,45,47). Bu yöntem çok ağırlı olduğu için klinikte kullanımı sınırlıdır, anestezi altında olmayan hastalarda kullanılmaz (1,21).

2.3.5. Posttetanik Sayım (Posttetanic Count, PTC)

Derin nondepolarizan bloğun değerlendirilmesinde kullanılır. Endotrakeal entübasyon için gerekli kas relaksasyonunu sağlamak için kullanılan nondepolarizan NMBİ dozunda periferik kaslarda derin blok oluşur. Bu blok derinliğinde tekli uyarı veya TOF'a yanıt alınmaz. Bu derinliği değerlendirebilmek için tetanik stimülasyonu (50 Hz- 5 sn) takiben 3 sn sonra 1 Hz frekansta tekli uyarı verilir ve posttetanik sayım yapılır (1,11,14,21,33). Derin bloкта tetanik ve posttetanik uyarılara cevap alınmaz. Cerrahinin özelliğine göre elde edilmesi gereken derin blok için gereken NMBİ ihtiyacı PTC ile belirlenir (1,11,33,48).

2.3.6. Çift Patlamalı Stimülasyon (Double Burst Stimulation, DBS)

Birbirlerini 750 msn aralıklarla takip eden 2 adet 50 Hz frekansında uyarıdan oluşur (33). Normal ileti şartlarında bu uyarıya, kasta oluşan amplitüdüleri birbirine eşit 2 adet kontraksiyon ile cevap verilir. Kısmen paralize olmuş kasta ikinci gruba alınan cevaptaki depresyon sonucu sönme ortaya çıkar. Bu sönme yanıt amplitüdü fazla olduğundan TOF'a alınan yanıtlardaki sönmeden daha belirgindir. Yanıtta sönme olmayışı nöromuskuler bloğun büyük oranda ortadan kalktığını gösterir (49). Derlenme sırasında küçük miktarlarda rezidüel bloğun tesbitinde kullanılabilir. TOF oranı 0,7- 0,9 arasındayken azalan TOF duyarlılığına bağlı yanlış değerlendirmeleri engellemek için kullanılabilir. TOF oranı ile çift patlamalı stimülasyon oranları arasında korelasyon vardır (1,11,14,21,33,50).

2.4. DİYABETES MELLİTUS (DM)

Diyabetes mellitus, kronik hiperglisemi ve karbonhidrat (KH), yağ ve protein metabolizmasında bozukluklarla karakterize, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (13,51,52). Bu metabolik durumlar insülin salınımında, insülinin etkisinde veya her ikisinde bozulmalardan kaynaklanır (51,53). İnsülin yapımında yetersizlik, relatif insülin yetersizliği (endojen glukoz yapımında artma), insüline direnç gelişimi gibi nedenlerle, açlıkta ve postprandiyal dönemde oluşan hiperglisemi atakları ve glukozüri karakteristiktir (1,11). Diğer önemli bir özellik, retina, böbrek ve sinir sisteminde başta olmak üzere gelişen yaygın mikroanjyopatilerdir (11). Tüm organ ve sistemleri etkileyen bu kronik hastalığın akut, kısa dönemli ve uzun dönemli komplikasyonlarından, daha önce sözü edilen açlık veya kronik hiperglisemi veya postprandiyal hiperglisemi sorumludur (51,52).

DM insidansı ırk ve toplumsal farklılık göstermekle birlikte, son 20-30 yılda giderek artarak %3-5 düzeyine yükselmiştir ve önümüzdeki dekadlarda 2 katına çıkacağı öngörülmektedir. Cerrahi gerektiren hastalarda bu oran daha da yüksektir (1,11,53). Diyabetli hastalarda genel nedenler dışında periferik damar hastalıkları, diyabetik ayak, vitrektomi, katarakt, son dönem böbrek yetersizliği tedavisi için AV fistül açılması gibi komplikasyonlar nedeniyle de sıklıkla cerrahi işlem yapılması gerekebilir (6). Önemli bir nokta hastalığın prevalansının yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermesidir (53). Batılı toplumlardaki obezite ve sedanter yaşam tarzının DM'un artmasında önemli katkısı vardır. DM'lu hastalarda cerrahi mortalite yaklaşık 5 kat fazladır. Bu noktada özellikle miyokardiyal ve enfeksiyöz komplikasyonlar olmak üzere DM komplikasyonlarının ve yaşın katkısı önemlidir (11).

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarında bulunan β hücrelerinden salgılanır ve primer işlevi dokuların glukozdan yararlanmasını sağlamaktır. Karaciğerde glikojen yapımını, glikojenin karaciğer ve diğer dokularda depolanmasını ve karaciğerde glukozdan yağ asidi yapımını sağlar. Glikojenoliz ve glukoneogenezi inhibe eder. Glukozun dokularda yıkımını arttırarak enerji sağlar (11,52,54).

İnsülin yokluğunun ilk sonucu, karaciğerin glikojen depo edememesi, protein metabolizması ile daha fazla glukoz üretilmesi, kan şekerinin yükselmesi ve glukozüri görülmesidir. İkinci sonucu ise, glukozun yağ asidine dönüşmemesi nedeniyle, gerekli enerjinin yağ metabolizması ile sağlanması sonucu kanda keton cisimlerinin artması ve ketonüri gelişimidir. Karbonhidratlar yakılamadığı için vücuda giren yeni karbonhidratlar kan glukozunu daha da yükseltir (11).

DM hastalarının başvuru şikayeti, diyabetin tipine ve patolojik sürecin evresine bağlıdır. Tip I DM'lu hastalar sıklıkla akut hiperglisemi semptomlarıyla (polidipsi, poliüri, kilo kaybı, polifaji, görme bulanıklığı, kaşıntı) başvururlar, %25 oranında başvuru anında diyabetik ketoasidoz saptanır. Tip II DM'lu hastalar ise ortalama 4-7 yıl tanı almadan yaşarlar. Kronik hiperglisemi nedeniyle büyümede duraklama, enfeksiyonlara duyarlılık (vajinit), yara iyileşmesinde gecikme görülebilir (51,52,54).

2.4.1. Tanı kriterleri ve sınıflama

Tanı, açlık plazma glukoz seviyesinin 126 mg/dl'nin üzerinde olması, diyabet semptomları olan hastada herhangi bir zamanda alınmış plazma glukozunun 200 mg/dl üzerinde olması veya oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saatte 200 mg/dl üzerinde olmasıyla konur (1,6,11,13,51,52,53,54) (Şekil 7)

	Aşık DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C ^(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

^(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile "mg/dl" olarak ölçülür. "Aşık DM" tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken "İzole IFG", "İzole IGT" ve "IFG + IGT" için her iki kriterin bulunması şarttır. ^(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ^(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Şekil 7: Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (6)

DM, 4 grupta sınıflandırılmaktadır (Şekil 8):

Tip I DM , idiyopatik veya immunité bozukluğuna bağlı gelişen, genetik geçiş gösteren, insüline bağımlı veya erken başlangıçlı DM olarak adlandırılan tiptir (1,6,11,52). Çoğu hastada, genetik olarak duyarlı bir kişide çevresel faktörlerin (bakteriyel, kimyasal, diyete bağlı) otoimmün bir reaksiyonu tetiklediği otoimmün bir hastalıktır (51,52,53,54). Hastalar genellikle, pankreas β hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucunda insülini hiç üretememektedirler. Bazal ve uyarılmış insülin düzeyleri yetersizdir. İnsülin verilmediğinde ketoasidoz gelişir. Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber, genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görölmektedir (1,6,11,51,52,53,54).

Tip II DM'da insülin üretimi azdır veya üretilen insülin yeterince kullanılamamaktadır. En yaygın DM tipidir, tüm diyabetiklerin %90'ı tip II DM hastasıdır. Genellikle hastaların insülin gereksinimi yoktur, diyet, düzenli egzersiz, gereğinde oral antidiyabetikler ve insülin ile glukoz kontrolü sağlanır. En sık olarak 45 yaşından büyük obez kişilerde görölr. Son yıllarda kötü beslenmenin sonucu olarak çocuk ve genç erişkinlerde de görölmeye başlanmıştır (1,6,11,51,52,53).

Tip III DM, gebelikte ortaya çıkan ve doğumla birlikte düzelen gestasyonel DM'dur (6,51,52). Tüm gebeliklerin %2-5'inde ortaya çıkar, tanı koyulamaz veya tedavi edilmeden bırakılırsa anne ve fetüs için ciddi sonuçlar doğurabilir (51).

Tip IV DM ise genellikle genetik bozukluklara bağlı özel durumlarda ortaya çıkan spesifik diyabet tiplerini kapsar (6,52,53).

I. Tip 1 diyabet [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır]
A. İmmun aracılıklı B. İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet [İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

Şekil 8: Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması (6)

2.4.2. Tip II Diyabetes Mellitus

Tip II DM genellikle erişkin yaşta ortaya çıkan, poligenik kalıtmı, periferik insülin duyarsızlığıyla karakterize yavaş ve sinsi seyirli bir hastalıktır (2,52,53,54). Ya insülin üretimi azdır veya üretilen insülin yeterince kullanılamamaktadır. En yaygın DM tipidir, tüm diyabetiklerin %90'ı tip II DM hastasıdır. Genellikle hastaların insülin gereksinimi yoktur, diyet, düzenli egzersiz, gereğinde oral antidiyabetikler ve insülin ile glukoz kontrolü sağlanır (1,52,53). En sık olarak 45 yaşından büyük obez kişilerde görülür (1,2,52,53). Son yıllarda kötü beslenmenin sonucu olarak çocuk ve genç erişkinlerde de görülmeye başlanmıştır (1,6,11).

Tip II DM hastalarının üçte birinden fazlası tanı almamıştır. Tip II DM'in sinsi doğası nedeniyle klinik tanı konulana kadar komplikasyon gelişme riski yüksektir. Yeni tanı alan hastaların %25'inde retinopati bulguları mevcuttur. Erken tanı ve tedavi hastalığın, komplikasyonlarının ve dislipidemi, hipertansiyon, obezite gibi eşlik eden komorbiditelerin yükünü azaltacaktır (51).

Tip II DM'da serum insülin düzeyleri normal, yüksek ya da hafif azalmıştır. Asıl sorun karaciğer, kas, yağ dokusu gibi glukoz alımı insüline bağlı periferik dokularda insülin reseptör düzeyinde duyarsızlık ve insülin sekresyon dinamiğindeki bozukluklardır. Tip II DM'da endojen insülin varlığı nedeniyle erken klinik dönemde ketoasidoz görülmez (2,11,52,53,54).

Tip II DM patofizyolojisi, dört durumla karakterizedir; insülin direnci, β hücrelerinin işlev kaybı, düzensiz hepatik glukoz üretimi, anormal barsak insülin emilimi. Preklinik dönemde, pankreas β hücreleri genetik olarak önceden belirlenmiş olan periferik (kas ve yağ dokuda) insülin direncini hiperinsülinemi ile normoglisemi sağlayarak telafi etmeye çalışırlar. Zamanla β hücreleri insülin direncindeki artışı telafi edemez hale gelirler (bozulmuş glukoz toleransı evresi) ve hiperglisemi klinikte kendini diyabet olarak ortaya koymaya başlar. İnsülin halen salgılanmakla birlikte hiperinsülinemik düzeylerde değildir, net sonuç göreceli insülin eksikliğidir. Klasik olarak; glukozun uyardığı insülin sekresyonunun ilk fazının (10 dakikada pik yapan) erken kaybını, ikinci fazın (glukoz uyarısından 30 dakika sonra başlayıp 60

dakikada pik yapan) kademeli kaybı izler. β hücre işlev bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan bir diğer durum da, kronik hipergliseminin insülin sekresyon ve etkinliğini arttırıp azaltarak etki göstermesi anlamına gelen “glukotoksisite”dir.

Hiperinsülineminin ilerleyen dönemlerinde klinik olarak gözlenemeyen postprandiyal glukoz toleransında bozulma ortaya çıkar. Hiperglisemiye katkısı olan diğer faktör de insülin direnci sonucu hepatik glukoneogenezin yetersiz baskılanması sonucu gelişen aşırı hepatik glukoz üretimidir. Postprandiyal hepatik glukoz üretimi belirgin olarak artmıştır, bazal değerlerdeki artış ise değişkendir. Son olarak, hipergliseminin neden olduğu diğer bir kısır döngüde, otonom nöropati olsun veya olmasın, ortaya çıkan mide motilite ve glukoz emilim bozuklukları, hipergliseminin artışına katkıda bulunmaktadır (51,52,53,54).

Tip II DM’da tedavinin amacı, insülin direncini tersine çevirmek, intestinal insülin emilimini kontrol etmek, hepatik glukoz üretimini normalize etmek, β hücrelerinin glukoz duyarlılığını arttırarak insülin sekresyonunu geliştirmek ve uzun dönemli komplikasyonların gelişmesini önlemektir. Bu amaçla tüm hastalara yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz önerilir. Bu tedavi rejimi, yeterli düzeyde glukoz kontrolünü sağlamazsa, oral antidiyabetik ajanlar ve/veya insülin tedaviye eklenir. AKŞ 250 mg/dl üzerinde olan semptomatik hastalarda insülin, tedavi başlangıcında hemen eklenebilir (51,52,53,54).

2.4.3. Akut ve kronik komplikasyonlar

Diyabette gelişen komplikasyonlar, yapısal proteinlerin glikozillenmesine, hiperlipidemiye, lokal kan akımında gerçekleşen değişikliklere ve trombositlerle pıhtılaşma faktörlerindeki bozukluklara bağlıdır (2,51,53,55). Diyabetik komplikasyonların gelişiminde hastalığın süresi, hipergliseminin şiddeti, hipertansiyon, mikroalbüminüri varlığı, sigara ve olasılıkla erkek cinsiyetten olma gibi etmenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (2). DM’a bağlı perioperatif morbidite, son organ hasarlarının yaygınlığına ve şiddetine bağlıdır (1).

1- Akut komplikasyonlar: Hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar nonketotik sendromdur (HNKS) (51,53,55).

DKA, en sık tip I DM hastalarında görülür, ancak özellikle akut hastalık sürecinde olmak üzere tip II diyabetiklerde de görülebilir. 250 mg/dl üzerinde hiperglisemi, orta veya ciddi şiddette ketonemi ve orta şiddette ketonüri, asidoz varlığı ile tanı konur. DKA için hızlandırıcı faktörler enfeksiyonlar, yeni başlangıçlı DM ve insülin uygulanmasıyla ilgili sorunlardır. Sıvı ve insülin replasmanı, altta yatan nedenin tedavisi, elektrolit dengesinin sağlanması tedavi stratejisini oluşturur (51,53).

HNKS patogenezi DKA'a benzemekle birlikte hiperglisemi ve dehidratasyon daha belirgin, asidoz ve ketonemi göreceli olarak daha azdır. Hızlandırıcı nedenlerin varlığında günler-haftalar içinde sinsi gelişir. Tedavide sıvı ve potasyum replasmanına özel önem verilmelidir. İnsülin tedavisi ve tromboemboli profilaksisi mutlaka yapılmalıdır (51,53).

2- Kronik komplikasyonlar: makrovasküler komplikasyonlar ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak 2 alt başlık altında incelenirler (51,53,55).

Makrovasküler komplikasyonlar; kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardır. Hipertansiyon, miyokard iskemi ve infarktı, geçici iskemik ataklar, inme ve periferik vasküler hastalıklar sayılabilir. Diyabetiklerde ateroskleroz ve vasküler trombozun patogenezi diyabetik olmayan hastalarla aynıdır, ancak süreç diyabetik hastalarda çok daha hızlıdır (51,55).

Mikrovasküler komplikasyonlar; nöropati, nefropati, retinopati ve diyabetik ayakdır (51,53,55).

Tip I ve II DM hastalarında nefropati %20-30 oranında gelişir, insidans hastalığın süresiyle orantılı olarak artar. Başlangıçta artan glomerüler filtrasyon hızını, 10-15 yıl içinde gelişen mikroalbuminüri takip eder. Diyabet geliştikten 15 yıl sonra genellikle makroalbuminüri başlar, bunu GFR düşüşü ve böbrek yetmezliği takip eder. Mikroalbuminüri yıllık olarak takip edilmelidir, varlığı renal hastalık riskini artırır ve makrovasküler komplikasyonlara işaret eder (51,53).

Diyabetik retinopatinin varlığı ve şiddeti hastanın tanı anındaki yaşıyla ve DM süresiyle ilişkilidir. Glisemik kontrol bozuldukça ilerleyen bir hastalıktır. Göz dibi muayenesi mutlaka yapılmalıdır. İnsülin tedavisi başladıktan sonra glisemik kontrolün düzelmesiyle geçici olarak kötüleşebilir, sonrasında ise uzun süren bir iyileşme dönemi görülür (51).

Diyabetik ayak, ayaklarda ortaya çıkan bül, ülser, sellülit ve travma hasarlarının erken dönemde tespit ve tedavi edilmesiyle önlenilecek, gerekli özen gösterilmezse osteomyelit ve ampütasyona ilerleyen bir hastalıktır (51,53).

2.4.4. Diyabetik Nöropati

Diyabetes mellitusta sinir sisteminin sık olarak etkilendiği ilk kez 1864 yılında Marchal de Calvi tarafından tanımlanmıştır. Diyabetik nöropatinin klinik özellikleri daha sonra Bouchard'ın makalelerinde geniş olarak ele alınmıştır. Bouchard alt ekstremitelerde tendon reflekslerinin kaybolduğunu belirtmiş, ardından Pavy hiperestezi ve özellikle geceleri gelen spontan ağrılardan; Buzzard, Bruns ve Charcot alt ekstremitelerdeki motor belirtilerden, Ogle ise kranial sinir tutulumundan söz etmiştir. Leyden'in ve Pryce'in ilk sınıflandırma çalışmaları 19. yüzyıl sonuna rastlar. Otonom sinir sistemi tutulmasının sıklığı ise ancak 1940'larda anlaşılabilmiştir (2,52,54).

Diyabetik nöropatinin prevalansı, farklı çalışmalarda %5-60 arasında bildirilmektedir. Semptom ve bulguları olmadığı halde elektromiyografiyle (EMG) sinir ileti bozukluğu saptanan hastalar da dahil edildiğinde, bildirilen oranlar %80'lere kadar yükselmektedir. Rochester diyabetik nöropati çalışmasına göre %20 olgu semptomatik olmak üzere, diyabetik popülasyonda nöropati gelişme sıklığı %66 olarak verilmektedir (2,53).

Diyabetik nöropatinin sıklığı hastalığın süresiyle artmakta ve glisemik kontrolün derecesinden etkilenmektedir. Diyabetin süresi, yaş, erkek cinsiyet ve boy uzunluğu diyabetik nöropati riski ile ilişkilidir (2,51,52,53,54).

Diyabetik nöropati ciddi ve sık bir komplikasyondur (1). Diyabetik nöropati olgularında başlıca bozukluk, aksonal dejenerasyona bağlı distalde belirgin akson kaybıdır. Diyabetik nöropatinin bir özelliği de segmenter ve paranodal demiyelinizasyondur. Genel olarak demiyelinizasyon hastalığın miyelin veya Schwann hücre fonksiyonu üzerindeki doğrudan etkisine bağlı primer ya da aksonal disfonksiyona bağlı sekonder bir süreç olabilir (2,3,4,5,7,52,54). Periferik veya

otonom sinir sisteminin herhangi bir bölümü etkilenebilir. En yaygın olarak alt ekstremitelerde periferik simetrik proksimal polinöropati görülür (51,52,53,54,55).

Diyabetik hastalarda iskelet kaslarının infarkt ve atrofisi de görülür (3,4,5,7). Etkilenen kasların elektromiyografik incelemelerinde denervasyonda beklenen değişiklikler görülür. Fibrilasyon potansiyelleri nörojen tutulumun erken bir göstergesi olabilir. Kas güçsüzlüğü bulunmayan distal motor nöropatili olgularda sık olarak distal kaslarda fibrilasyon potansiyelleri gösterilebilir. Asemptomatik yaşlı hastalarda paravertebral kaslardaki fibrilasyon potansiyelleri de sublinik motor nöropati lehinedir (2,52,54).

Duysal sinir iletisindeki anormallikler diyabetik hastada sinir hasarının erken bir bulgusudur. Bu değişiklikler sublinik nöropatiye ilişkin en tutarlı gösterge olma özelliğini taşırlar. İleti hızında azalmayla birlikte duysal aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde azalma ve zamansal dağılımında genişleme söz konusudur. Klinik yakınması olmayan hastalarda da motor ileti hızlarında bir azalma saptanabilmesine karşın bu durum nöropatili hastalarda daha belirgindir. Diyabetin süresiyle motor ileti hızının azalması arasında doğru orantılı bir ilişki vardır ve durum özellikle peroneal sinirde belirgindir. Gilliat ve Willison sinir ileti değişiklikleri ile nöropatinin tipi arasında bir ilişki kurmuşlardır (56). Bu yazarlar, simetrik duysal nöropatili hastalarda en tutarlı anormal bulgu olarak peroneal sinir aksiyon potansiyellerinde kayıp olduğunu göstermişlerdir. Motor ve duysal nöropatinin bir arada bulunduğu olgularda motor ileti hızı önemli ölçüde azalmaktadır. İzole periferik sinir lezyonu olan hastalardaki değişikliklerse klinik düzeyde etkilenmiş sinirlerle sınırlı kalma eğilimindedir. Benzer biçimde, proksimal alt ekstremit motor nöropati olgularında femoral sinir ileti hızında azalma saptanmıştır (2,52,54,56).

Otonom nöropati ise en sık olarak gastroparezi (gastroparesis diabetorum) ile kendini gösterir. Yine ortostatik hipotansiyon, kardiyak aritmiler, idrar retansiyonu ve inkontinans ile sonuçlanan measne tutulumu ve erektil fonksiyon bozukluğu da diyabetik hastada otonom nöropatiye işaret eden bozukluklardır (51,52,53,54,55).

Tip I DM'lu hastalarda puberteden 5 yıl sonra başlamak üzere, tip II DM'lu hastalarda ise tanıdan itibaren nöropati muayenesi yapılmalı ve tarama yılda bir tekrarlanmalıdır (6).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu tarafından desteklenen 2013.4.2.147 numaralı projedir. Çalışmamızın başlangıcında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komitesi'nin 29/03/2012 tarih ve 2012/256 numaralı onayı alınmıştır.

Çalışmamız Ocak 2013- Eylül 2013 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, ASA sınıflamasına göre anestezi riski I ve II olan, 18-65 yaş arasında, elektif cerrahi planlanan hastalar üzerinde, öncesinde hastaların yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alınarak gerçekleştirildi. Çalışmaya 21 diyabetik ve 20 nondiyabetik olmak üzere toplam 41 hasta dahil edildi. Diyabetik grup için 10 yılı aşkın süredir tip II diyabetes mellitus hastalığı ile takip edilen hastalar seçildi. Nondiyabetik grupta ise, diyabeti ve herhangi bir diğer glukoz metabolizma bozukluğu bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Preoperatif değerlendirmede, bilinen nöromuskuler hastalığı olan (myastenia gravis, myotonik distrofi, motor nöron h.), diyabetik nöropati ve nefropati tanısı olan, bilinen hepatik, renal ve/veya kardiyak hastalığı olan, sıvı-elektrolit dengesizliği olan, nöromuskuler ileti üzerine etkili ilaç kullanan; cerrahi kanama, hemodinamik instabilite, akciğer travması, hipotermi gibi ekstübasyon süresinde uzamaya neden olabilecek durumları mevcut olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların preoperatif 8 saatlik açlık süresi bulunmasına, diyabetik hastaların bu dönemde yakın glisemik takipte olmalarına ve nötralize solüsyonlarla hipoglisemiden korunmalarına dikkat edildi. Cerrahi girişim öncesinde hastalar premedikasyon odasına alınarak antekübital bölgeden 18 G kanül ile damar yolu açıldı ve midazolam 0.03 mg/kg IV uygulanarak premedikasyon sağlandı. Tüm hastalara bu dönemde 10 ml/kg/h dozunda % 0,9 NaCl infüzyonu başlandı. Hastalar

operasyon salonuna alındıktan sonra Datex Ohmeda S/5 Avance anestezi cihazı ile monitorizasyon uygulandı; EKG (DII derivasyonu), periferik oksijen satürasyonu (SPO₂), non-invazif kan basıncı (SKB, DKB, OKB), solunum sayısı (SS), soluk sonu karbondioksit basıncı (ETCO₂), inspiratuar sevofluran konsantrasyonları takip edildi. Nöromuskuler monitorizasyon, kan basıncı manşonu ve damar yolunun bulunmadığı üst ekstremiteden sağlandı. Nöromuskuler monitorizasyon için Datex Ohmeda S/5 Avance anestezi cihazının spesifik nöromuskuler monitorizasyon modülü kullanıldı. Ulnar sinir- Adduktör pollicis kası monitorizasyonu için el bileği volar yüzü alkollü pamuk ile iyice temizlenip kurulandı. El bileğinin volar yüzünde ulnar arter palpe edilerek ulnar sinir trasesi belirlendi, negatif elektrod (Neotrode ® Neonatal ECG Electrode, USA) distale, el bileği eklemının 1 cm proksimaline uyacak şekilde yerleştirildi. Pozitif elektrod ise distal elektrodun 3 cm proksimalinde yerleşecek şekilde uygulandı. Akselerasyon transdüseri parmak adaptörü ile başparmağa yerleştirildi, el başparmağın serbest hareketine izin verecek şekilde operasyon masasına tespit edildi. Nöromuskuler monitorizasyon uygulanan elin cilt sıcaklığının 32 °C üzerinde olması sağlandı.

İndüksiyon öncesi, sonrası ve peroperatif dönemde 5 dakikada bir SKB, DKB, OKB, KTA, SpO₂, ETCO₂ değerleri ölçülerek kaydedildi.

Tüm hastalara uygulanan 3 dakika süreli %100 O₂ ile preoksijenizasyondan sonra, anestezi indüksiyonu uygulandı. İndüksiyonda propofol 2 mg/kg, fentanil 1 mcg/kg intravenöz uygulandı. Kirpik refleksi kaybindan sonra Datex Ohmeda S/5 Avance anestezi cihazının spesifik nöromuskuler monitorizasyon modülü ile otomatik olarak supramaksimal uyarı tespit edildi. Bu işlemde sonra rokuronyum 0,6 mg/kg dozunda intravenöz uygulandı. Belirlenmiş olan supramaksimal uyarı ile 2 Hz frekansında 10 sn aralıklarla TOF stimülasyonu uygulandı, TOF 2 olduğunda endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Endotrakeal tüp, yeri doğrulandıktan sonra tespit edildi ve cerrahi başlangıca izin verildi. Tüm hastalarda Datex Ohmeda S/5 Avance anestezi cihazı ve yarı kapalı halka devre kullanıldı. Anestezi idamesi %50 O₂ + %50 hava ve sevofluran 1 MAC ile sağlandı. Hastanın mekanik ventilasyon parametreleri ETCO₂ düzeyleri 35-40 mmHg arasında olacak şekilde ayarlandı. TOF

monitorizasyonu 20 saniye aralıklarla sürdürüldü ve kaydedildi. İntraoperatif dönemde TOF 2 yanıtı alındığında rokuronyum 0,15 mg/kg idame dozu uygulandı.

T2i süresi (rokuronyum uygulandıktan sonra TOF 2 yanıtı elde edilinceye kadar geçen süre) entübasyon süresi olarak, T2d süresi (rokuronyum uygulanmasından sonra maksimum blok sonrası TOF 2 yanıtı elde edilinceye kadar geçen süre) klinik etki süresi olarak, T0 süresi (rokuronyum uygulanmasından sonra TOF uyarısına herhangi bir yanıt alınamamasına kadar geçen süre) maksimal blok oluşma süresi olarak, T1d süresi rokuronyum uygulanmasından sonra maksimum blok sonrası derlenme döneminde TOF 1 yanıtı elde edilinceye kadar geçen süre olarak kaydedildi. Operasyon sonunda son rokuronyum dozu üzerinden en az 15 dakika geçmiş olmasına dikkat edilerek sugammadex 2 mg/kg dozunda intravenöz olarak uygulandı. TOF oranı 0,9 düzeyine ulaştınca hastalar ekstübe edildi. Tsug süresi son yapılan rokuronyum dozu ile sugammadex yapılması arasındaki süre olarak, Teks (sugammadex uygulanması sonrasında TOF oranı = 0,9 düzeyinin elde edilmesine kadar geçen süre) ekstübasyon süresi olarak kaydedildi. Derlenme odasına alınan, postoperatif analjezileri sağlanan hastalar Aldrete derlenme skoruna göre değerlendirildi ve 9 skoruna ulaşma süreleri, Tder (ekstübasyondan Aldrete derlenme skoru 9'a ulaşmasına kadar geçen süre) derlenme süresi olarak kaydedildi. Aldrete derlenme skoru 9'a ulaşan hastalar, yattıkları servise gönderildi.

Aktivite (emirle veya serbest hareketle)	4 ekstremitte	2 puan
	2 ekstremitte	1 puan
	0 ekstremitte	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı \pm 20 mmHg preanesteziik dönem	2 puan
	Kan basıncı \pm 20 – 50 mmHg preanesteziik dönem	1 puan
	Kan basıncı \pm 50 mmHg preanesteziik dönem	0 puan
Şuur	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
O₂ saturasyonu	Oda havasında > % 92	2 puan
	% 90 SpO ₂ için O ₂ inhalasyonu gerekli	1 puan
	O ₂ desteği ile < % 90	0 puan

Şekil 9: Modifiye Aldrete Derlenme Skor Sistemi (TARD Anestezi Uygulama Kılavuzları: Postanesteziik Bakım, Kasım 2005)

3.1. İstatistiksel Analiz

Literatür ve klinik bilgi yardımıyla TOF 0,9'a ulaşma süresinde 2 dak \pm 2 dak'lık değişimin önem taşıdığı düşünüldü ve testin gücü %80, I. tip hata yapma ihtimali %5 alındığında diyabetik ve nondiyabetik gruplarda 20'şer deneğin bulunması yeterli görüldü. TOF 0,9 ulaşma süresi majör kriter olarak belirlendiği için minimum örneklem genişliği bu süreye göre belirlendi.

Çalışmada elde edilen ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum olarak verildi. Diyabetik ve nondiyabetik gruplarda ilgili sayısal değişkenlerin ortalamaları bakımından karşılaştırmalarda veriler normal dağılıyor ise Independent t testi, veriler normal dağılmıyor ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca bazı ölçümlerde periyodik olarak meydana gelen değişimlerin incelenmesinde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbirleriyle ilişkileri uygun ki-kare analizi ile incelendi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0.05 alındı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda PASW (ver. 18) programı kullanıldı.

- * $P < 0,05$ anlamlı
- * $P < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı
- * $P < 0,001$ çok ileri düzeyde anlamlı

olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Yaş değişkeni açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Diyabetik grubun yaş ortalaması nondiyabetik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($P<0,05$) (Tablo 1). Vücut ağırlığı değişkeni açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Diyabetik grubun vücut ağırlığı ortalaması nondiyabetik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($P<0,05$) (Tablo 1). BKİ değişkeni açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Diyabetik grubun yaş ortalaması nondiyabetik gruba göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı derecede yüksektir ($P<0,05$) (Tablo 1). ASA skoru açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Diyabetik (n=21)	Nondiyabetik (n=20)	P değeri
Yaş (yıl) Ort±SD	55,23±8,50	45,85±14,12	0,013
Ağırlık (kg) Ort±SD	80,19±13,67	72,10±11,56	0,048
BKİ (kg/m²) Ort±SD	29,92±5,65	25,59±3,35	0,005
ASA I/II (n)	0/21	3/17	>0,05

AKŞ değişkeni açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Diyabetik grubun AKŞ ortalaması nondiyabetik gruba göre istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı derecede yüksektir ($P<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2: Gruplara göre preoperatif AKŞ değerlerinin karşılaştırılması

	Diyabetik (n=21)	Nondiyabetik (n=20)	P değeri
AKŞ (mg/dl) Ort±SD	156,09±46,53	99,05±15,01	0,000

Anestezi ve cerrahi süreleri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Gruplara göre anestezi ve cerrahi sürelerinin karşılaştırılması

	Diyabetik (n=21)	Nondiyabetik (n=20)	P değeri
Anestezi süresi (dak) Ort±SD	109,28±68,35	104,35±63,44	0,896
Cerrahi süresi (dak) Ort±SD	90,09±58,46	87,00±55,35	0,969

Hastaların peroperatif dönemde takip edilen SKB, DKB, OKB, KTA, SPO2, ETCO2 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Hastaların peroperatif dönemde takip edilen tenar bölge ısı değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4).

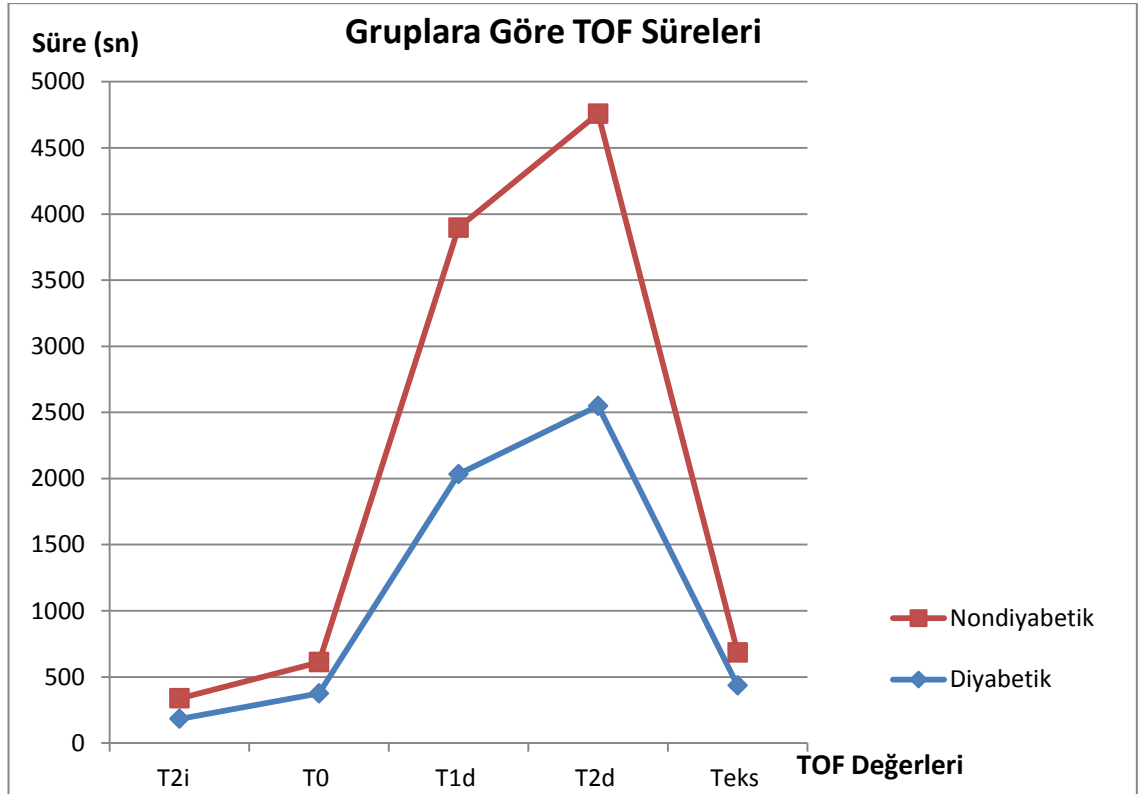
Tablo 4: Gruplara göre peroperatif dönemde kaydedilen tenar bölge ısılarının karşılaştırılması

		Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Isı-preop	Diyabetik	31,72	1,70	27,50	34,00
	Nondiyabetik	30,89	1,47	28,30	33,60
Isı-indüksiyon	Diyabetik	32,14	1,46	29,60	34,40
	Nondiyabetik	31,78	1,98	28,20	35,70
Isı-1.dakika	Diyabetik	32,67	1,29	29,80	34,80
	Nondiyabetik	32,64	1,69	29,20	35,90
Isı-5.dakika	Diyabetik	33,20	1,03	31,10	34,60
	Nondiyabetik	33,30	1,24	31,00	35,70
Isı-10.dakika	Diyabetik	33,43	1,05	30,20	34,70
	Nondiyabetik	33,44	1,26	31,10	35,70
Isı-15.dakika	Diyabetik	33,39	1,30	28,60	34,60
	Nondiyabetik	33,66	1,23	30,80	35,60
Isı-20.dakika	Diyabetik	33,52	0,84	31,50	34,90
	Nondiyabetik	33,57	1,23	30,80	35,60
Isı-25.dakika	Diyabetik	33,19	1,12	29,80	34,90
	Nondiyabetik	33,41	1,14	30,80	35,70
Isı-30.dakika	Diyabetik	32,98	1,22	29,80	34,40
	Nondiyabetik	33,38	0,93	30,90	35,60
Isı-45.dakika	Diyabetik	32,80	1,26	30,10	34,50
	Nondiyabetik	32,89	1,21	31,00	35,30
Isı-60.dakika	Diyabetik	32,4	1,66	28,70	34,30
	Nondiyabetik	31,92	1,34	28,60	34,10
Isı-75.dakika	Diyabetik	32,39	1,57	27,80	34,30
	Nondiyabetik	31,43	2,10	26,60	33,60

TOF süreleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 5) (Şekil 10).

Tablo 5: Gruplara göre TOF sürelerinin karşılaştırılması

	Diyabetik (n=21)	Nondiyabetik (n=20)	P değeri
T2i (sn) Ort±SD	183,14±96,49	155,10±42,41	0,696
T0 (sn) Ort±SD	375,09±383,11	235,65±113,17	0,175
T1d (sn) Ort±SD	2033,42±828,58	1862,85±780,46	0,502
T2d (sn) Ort±SD	2549,61±913,17	2208,95±475,00	0,145
Teks (sn) Ort±SD	434,61±857,09	250,45±108,44	0,948

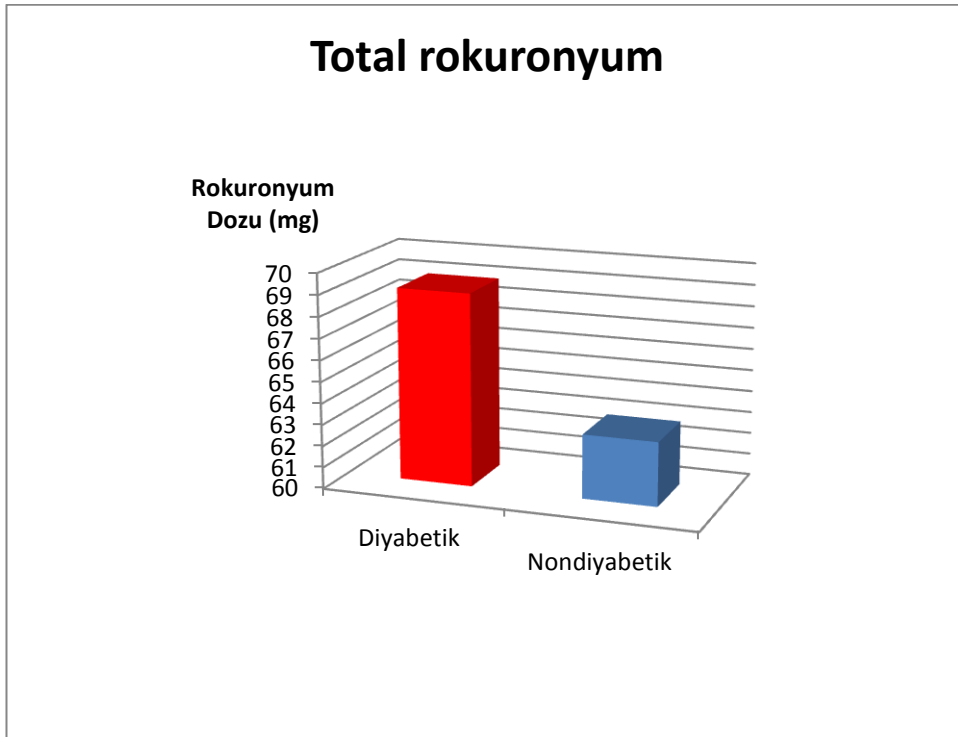


Şekil 10. Gruplara göre TOF sürelerinin karşılaştırılması

Operasyon süresince uygulanan total rokuronyum dozu açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 6) (Şekil 11).

Tablo 6: Gruplara göre operasyon süresince uygulanan total rokuronyum dozunun karşılaştırılması

	Diyabetik (n=21)	Nondiyabetik (n=20)	P değeri
Total rokuronyum (mg) Ort±SD	69,04±13,65	63,50±19,20	0,163

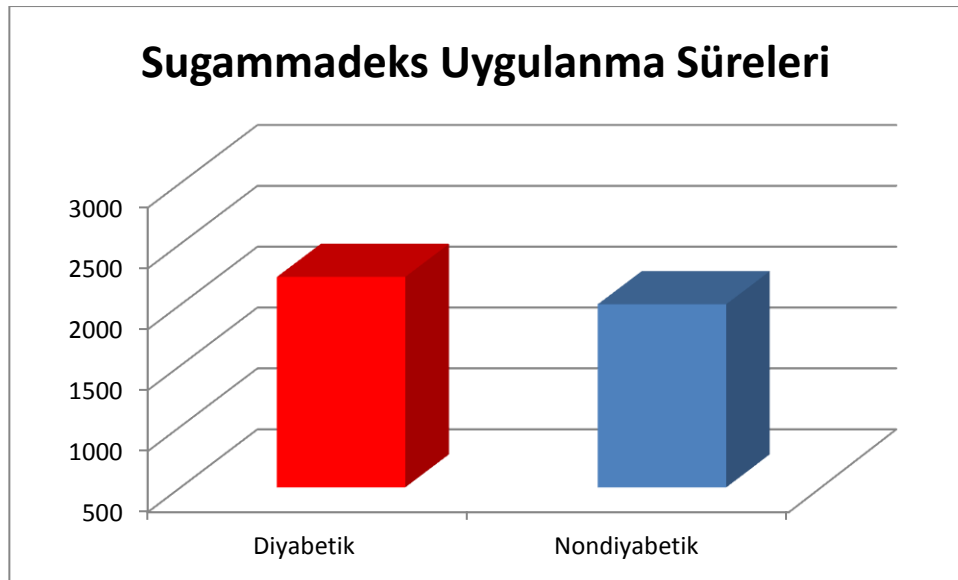


Şekil 11. Gruplara göre operasyon süresince uygulanan total rokuronyum dozunun karşılaştırılması

Son uygulanan rokuronyum dozu ile sugammadeks yapılması arasındaki süre açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 7) (Şekil 12).

Tablo 7: Gruplara göre son uygulanan rokuronyum dozu ile sugammadeks yapılması arasındaki sürenin karşılaştırılması

	Diyabetik (n=21)	Nondiyabetik (n=20)	P değeri
Tsug (sn) Ort±SD	2228,33±1451,52	2003,50±919,78	0,917

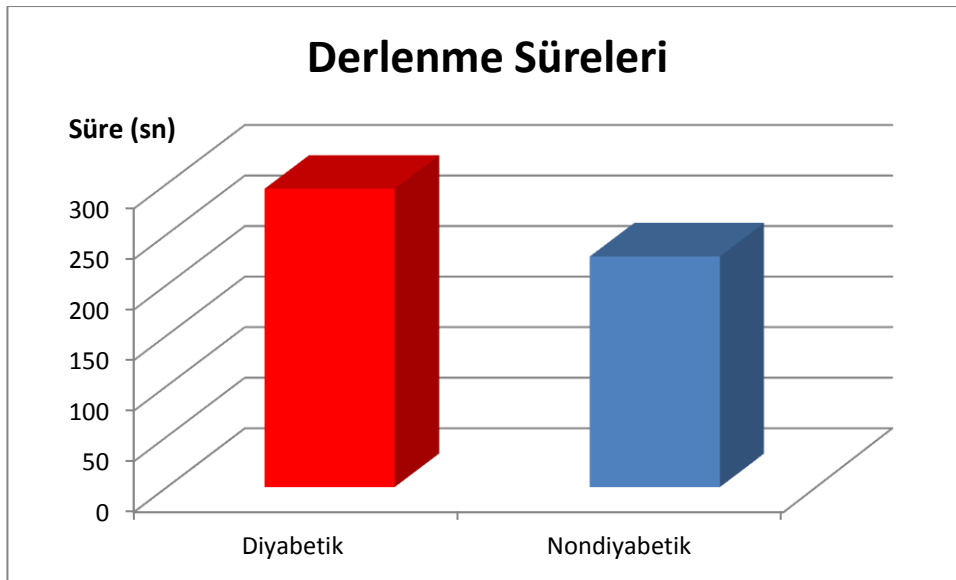


Şekil 12. Gruplara göre son uygulanan rokuronyum dozu ile sugammadeks yapılması arasındaki sürenin karşılaştırılması

Aldrete derlenme skoru 9'a ulaşma süreleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 8) (Şekil 13).

Tablo 8: Gruplara göre Aldrete derlenme skoru 9'a ulaşma sürelerinin karşılaştırılması

	Diyabetik (n=21)	Nondiyabetik (n=20)	P değeri
Tder (sn) Ort±SD	295,19±239,21	228,20±115,22	0,611



Şekil 13. Gruplara göre Aldrete derlenme skoru 9'a ulaşma sürelerinin karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda, nöromuskuler blokaj açısından diyabetik ve nondiyabetik hastalar karşılaştırıldığında; nöromuskuler bloğun süreleri, nöromuskuler blokajın sugammadeks ile geri döndürülme süreleri, derlenme süreleri benzer bulunmuştur.

Demografik verilerimiz olan yaş, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi açısından değerlendirildiğinde diyabetik hastalarda nondiyabetiklere göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmuştur. Bu durumu tip II diyabetes mellitus hastalığının genellikle 45 yaş üzerindeki, obez kişilerde görülmesine bağlamaktayız. Yine AKŞ değerlerinin diyabetik hastalarda nondiyabetiklere göre istatistiksel açıdan çok ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek olmasını, hasta grubumuzu 10 yılı aşkın tanılı tip II DM hastalarından oluşturmamıza bağlıyoruz. DM süresi uzadıkça glukoz regülasyonu zorlaşmakta, diyabetin uzun süreli komplikasyonları gelişmektedir (2,51,52,53,55).

DM'lu hastalarda nöromuskuler bloğun oluşum ve geri dönüşümü ile ilgili yapılan çalışmalarda, nöromuskuler bloğun özelliklerinin nondiyabetik hastalara benzer olduğu gösterilmiştir (57). Saitoh ve ark'nın DM'lu hastalarda vekuronyum uygulanmasından sonra nöromuskuler bloğun monitorizasyonunu inceledikleri çalışmalarında nondiyabetik hastalara göre diyabetik hastalarda gereken supramaksimal uyarı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmasına karşın, nöromuskuler bloğun başlangıç süreleri her iki grupta benzer olarak bulunmuştur (57). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da rokuronyum uygulandıktan sonra nöromuskuler bloğun oluşum süreleri açısından diyabetik ve nondiyabetik hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak diyabetik ve nondiyabetik hasta gruplarında nöromuskuler blokajın neostigmin kullanılarak geri döndürülmesinin karşılaştırılması ile ilgili olan çalışmalarda diyabetik hastalarda T1 ve T4 geri dönüş sürelerinin uzamış olduğu gösterilmiştir (57). Benzer şekilde aynı yazar tarafından yapılmış olan diğer çalışmalarda antikolinesteraz kullanımı ile diyabetik hastalarda geri dönüşün uzadığı görülmektedir (58). T2, T3, T4 geri dönüş süreleri ve TOF oranı 0,9'a ulaşma süreleri diyabetik hastalarda istatistiksel olarak

anlamli derecede uzun bulunmuştur (58). Literatür taramamızda diyabetik hastalarda nöromuskuler blokajın sugammadeks kullanılarak geri döndürülmesinin incelendiği çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim diyabetik ve nondiyabetik hastalarda nöromuskuler bloğun sugammadeks ile geri dönüş özelliklerini incelediğimiz bu çalışmamızda ise nöromuskuler blokajın geri dönüş süreleri diyabetik hastalarda nondiyabetiklere göre farklılık göstermemiştir.

Diyabetik hastalarda motor sinir uçlarında gelişen dejenerasyon, demiyelinasyon ve akson kaybı (3,4,5) nedeniyle asetilkolin salınımında azalma olduğu, nöromuskuler blokajın antikolinesteraz ilaçlarla geri döndürülmesindeki uzamanın buna bağlı olabileceği belirtilmiştir (7). Bizim çalışma ilacımız olan sugammadeks ise nöromuskuler kavşak yapılarını etkilemeden rokuronyum moleküllerini enkapsüle ederek etki gösterdiği için diyabetik ve nondiyabetik hastalar arasında NMB geri dönüş süreleri açısından farklılık ortaya çıkmadığını düşünüyoruz.

Anesteziye nöromuskuler bloker kullanımının ve yetersiz geri döndürülmesinin postoperatif dönemde rezidüel kürarizasyona neden olabileceği bilinmektedir. Postoperatif rezidüel kürarizasyon insidansı iyi bir nöromuskuler monitorizasyon ve nöromuskuler blokajın yeterli derecede geri döndürülmesi ile azaltılabilecektir (31,32). Ancak periferik sinir sisteminde ciddi patolojiye sahip olan hastalarda standart monitorizasyon yapılsa bile yine de PORK engellenemeyebilir. Diyabetik nöropati de geniş spektrumuyla bu hastalıklar arasında yer almaktadır. Armendáriz-Buil ve ark'nın tip II DM'lu hastaları inceledikleri çalışmalarında diyabetik hastaların, komplikasyonsuz dönemde dahi olsalar rokuronyum uygulanması sonrasında artmış rezidüel nöromuskuler blok riski altında olduklarını bildirmiş, nöromuskuler monitorizasyon yapılması ve uygun dozaj kullanılmasını önermişlerdir (59). Yeşil ve ark.nın çalışmasında nöromuskuler yakınması olmayan diyabetik ve prediyabetik hastalarda frenik nöropati varlığı ve kardiyovasküler veya solunum sistemi hastalığı olmadan da solunum sıkıntısına yol açabileceği bildirilmiştir (60). Bu durum operasyon planlanan diyabetik hastalarda önceden herhangi bir bulgu tespit edilemese dahi tanı koyulmamış frenik nöropatiye bağlı olarak, intraoperatif ve postoperatif dönemde solunum sıkıntısı gelişebileceğini

düşündürmektedir. Genel anestezi alan diyabetik olsun veya olmasın tüm hastalar için nöromuskuler monitorizasyonun ve nondepolarizan NMB'ın farmakolojik geri döndürülmesinin rutin olması gerektiğini savunan yayınlar mevcuttur (31). Yine literatürde sugammadeks kullanımını inceleyerek, PORK'un önlenmesinde etkin olduğunu bildirmiş yayınlar vardır (61). Bizim çalışmamızda da Aldrete derlenme skoru 9'a ulaşma sürelerinde diyabetik ve nondiyabetik hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

6.SONUÇ

Çalışmamız sonucunda, diyabetik hastalarda NMB'ın geri döndürülmesi için sugammadeks kullanımı ile geri dönüş süreleri ve derlenme sürelerinin nondiyabetiklere benzer olduğu bulunmuştur. Literatürdeki diyabetik hastalarda neostigmin kullanımı ile NMB geri dönüş süreleri ve derlenme sürelerinin uzadığı yönündeki çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, bu hasta grubu için sugammadexin iyi bir alternatif olduğunu, ancak ekonomik avantaj ile ilgili karşılaştırmalı çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Buna ilaveten, çalışmamızın ve gelecekte diyabetik hasta grubunda NMB'ın geri döndürülmesi ile ilgili antikolinesteraz ilaçlar ve sugammadeks karşılaştırılarak yapılacak çalışmaların, diyabetik hastalarda gelişebilecek postoperatif rezidüel blok ve derlenme sorunlarına ışık tutacağına inanıyoruz.

7. KAYNAKLAR

- 1.** Keçik Y. Temel Anestezi. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2012; 131-153, 341-345.
- 2.** Açıkgöz A. Diyabetik ve nondiyabetik hastalarda rokuronyum kullanımının entübasyon zamanı ve nöromuskuler blokaj süresi üzerine etkisi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, İstanbul 2007.
- 3.** Lawrence DG, Locke S. Motor Nerve Conduction Velocity in Diabetes. Arch Neurol. 1961;5(5):483-489.
- 4.** Abu-Shakra SR, Cornblath DR, Avila OL, Chaudhry V, Freimer M, Glass JD, Reim JW, Ronnett GV. Conduction block in diabetic neuropathy. Muscle Nerve. 1991 Sep;14(9):858-62.
- 5.** Lamontagne A, Buchthal F. Electrophysiological studies in diabetic neuropathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1970, 33, 442-452.
- 6.** Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2013. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Yenilenmiş 6. Baskı. Ankara,2013.
- 7.** Saitoh Y, Hattori H, Sanbe N, Nakajima H, Akatu M, Murakawa M. Reversal of vecuronium with neostigmine in patients with diabetes mellitus. Anaesthesia. 2004 Aug;59(8):750-4.
- 8.** Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander İnsan Fizyolojisi. 13. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2014; 257-270.
- 9.** Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Onuncu Edisyon. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Kasım 2001; 67-87.
- 10.** Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of Contraction in Striated Muscle. Physiological Reviews Vol. 80, No. 2, April 2000.
- 11.** Kayhan Z. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. Logos Yayıncılık, Ocak 2007; 151-178.
- 12.** Özatamer O, Batislam Y, Özgencil GE, Alkaya F. Anesteziye Güncel Konular II. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2010; 305-329.

13. İmamoğlu Ő. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı. Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul, Ağustos 2009.
14. Korfalı G. Anesteziye Temel Konular. Nobel Tıp Kitabevleri, 2003; 37-47.
15. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. British Journal of Anaesthesia 103 (1): 108–114 (2009).
16. Tüzüner F. Anestezi, Yoğun bakım, Ağrı. MN Medikal & Nobel, Ankara, 2010; 239-257, 453-483.
17. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper'ın Biyokimyası. Barış Kitabevi, İstanbul, 1998.
18. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Onuncu Edisyon. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Kasım 2001.
19. Katz B, Miledi R. The binding of acetylcholine to receptors and its removal from the synaptic cleft. J. Physiol. (1973), 231, pp. 549-574.
20. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. 3. Ed. Appleton-Lange, 2002;178-192.
21. Crul JF. Nöromuskuler Monitorizasyon. Organon Teknika, İstanbul, Ağustos 96.
22. Rizzoli SO, Betz WJ. The structural organization of the readily releasable pool of synaptic vesicles. Science. 2004 Mar 26;303(5666):2037-9.
23. Goodman BE. Channels active in the excitability of nerves and skeletal muscles across the neuromuscular junction: basic function and pathophysiology. Adv Physiol Educ 32: 127–135, 2008.
24. Huxley HE. Fifty years of muscle and the sliding filament hypothesis. Eur. J. Biochem. 271, 1403–1415 (2004).
25. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Lippincott's Illustrated Review Serisinden: Farmakoloji. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1998; 50-55.
26. Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. Katzung ve Trevor Farmakoloji. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2010; 223-231.
27. De Boer HD. Neuromuscular transmission: new concepts and agents. J Crit Care. 2009 Mar;24(1):36-42.
28. Martyn JAJ, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. Anaesthesia, 2009, 64 (Suppl. 1), pages 1–9.

- 29.** Hull CJ. Pharmacodynamics of non-depolarizing neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth.* 1982 Feb;54(2):169-82.
- 30.** Gaszyński T, Szlachciński L, Jakubiak J, Gaszyński W. Reversal from non-depolarising neuromuscular blockade in the postoperative period. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 2009,XLI,1; 9-12
- 31.** Miller RD, Ward TA. Monitoring and pharmacologic reversal of a nondepolarizing neuromuscular blockade should be routine. *Anesth Analg.* 2010 Jul;111(1):3-5.
- 32.** Stewart PA, Phillips S, de Boer HD. Residual neuromuscular blockade in myotonic dystrophy: lessons unlearned and sugammadex. *Anaesth Intensive Care.* 2011 Jul;39(4):756-7.
- 33.** Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia.* 2009 Mar;64 Suppl 1:82-9.
- 34.** Shiraishi H, Suzuki H, Suzuki T, Katsumata N, Ogawa S. Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. *CAN J ANAESTH* 1992 / 39:10 / pp 1099-1104.
- 35.** Meistelman C, Plaud B, Donati F. Rocuronium (ORG9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *CAN J ANAESTH* 1992 / 39:7 / pp 665-9.
- 36.** Glinka L, Onichimowski D, Sieniuta P, Korecki A. Sugammadex – two years in clinical practice. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 2010,XLII,3; 139-143.
- 37.** Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia* 103 (1): 115–29 (2009).
- 38.** Brull SJ, Naguib M. Selective reversal of muscle relaxation in general anesthesia: focus on sugammadex. *Drug Des Devel Ther.* 2009 Sep 21;3:119-29.
- 39.** Della Rocca G, Pompei L. A novel approach to reversal of neuromuscular blockade. *Minerva Anesthesiol.* 2009 May;75(5):349-51.
- 40.** Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth.* 2008 Oct;101(4):492-7.

- 41.** Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V, Claudius C, Servin F, Klein J, Debaene B, Heeringa M. A randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg.* 2010 Jan 1;110(1):74-82.
- 42.** Lenz A, Hill G, White PF. Emergency use of sugammadex after failure of standard reversal drugs. *Anesth Analg.* 2007 Mar;104(3):585-6.
- 43.** Miller RD, Staendaert FG. Neuromuscular physiology and pharmacology in: *Anesthesia* 4th Edition, 1994; 735-753.
- 44.** Brull SJ, Silverman DG. Pulse width, stimulus intensity, electrode placement, and polarity during assessment of neuromuscular block. *Anesthesiology* 83:702-709,1995.
- 45.** Baurain MJ, Hennart DA, Godschalx A, Huybrechts I, Nasrallah G, d'Hollander AA, Cantraine F. Visual evaluation of residual curarization in anesthetized patients using one hundred-hertz, five-second tetanic stimulation at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg.* 1998 Jul;87(1):185-9.
- 46.** Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anaesth.* 2007 Jan;54(1):58-72.
- 47.** Dupuis JY, Martin R, Tessonier JM, Tetrault JP. Clinical assessment of the muscular response to tetanic nerve stimulation. *CAN J ANAESTH* 1990/ 37:4 /pp397-400.
- 48.** El-Orbany MI, Joseph NJ, Salem MR. The relationship of posttetanic count and train-of-four responses during recovery from intense cisatracurium-induced neuromuscular blockade. *Anesth Analg.* 2003 Jul;97(1):80-4.
- 49.** Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Severinsen IK, Lindholm P, Bülow K. Response to double-burst appears before response to train-of-four stimulation during recovery from non-depolarizing neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996 Jul;40(6):719-23.
- 50.** Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology.* 1989 Apr;70(4):578-81.

- 51.** Andreoli TE. Cecil Essentials of Medicine Beşinci Edisyon. Nobel Tıp Kitabevleri, Eylül 2002; 583-604.
- 52.** Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008.
- 53.** Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005.
- 54.** Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology Tenth Edition. Saunders Company, 2003.
- 55.** Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Temel Patoloji Yedinci Edisyon. Nobel Tıp Kitabevleri, Eylül 2003.
- 56.** Gilliat RW, Willison RG. Peripheral nerve conduction in diabetic neuropathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1962, 25, 11.
- 57.** Saitoh Y, Kaneda K, Hattori H, Nakajima H, Murakawa M. Monitoring of neuromuscular block after administration of vecuronium in patients with diabetes mellitus. Br J Anaesth. 2003 Apr;90(4):480-6.
- 58.** Saitoh Y, Hattori H, Sanbe N, Nakajima H, Akatu M, Murakawa M. Delayed recovery of vecuronium neuromuscular block in diabetic patients during sevoflurane anesthesia. Can J Anaesth. 2005 May;52(5):467-73.
- 59.** Armendáriz-Buil I, Lobato-Solares F, Aguilera-Celorrio L, Morros-Díaz E, Fraile-Jiménez E, Vera-Bella J. Residual neuromuscular block in type II diabetes mellitus after rocuronium: A prospective observational study. Eur J Anaesthesiol. 2013 Nov 6. [Epub ahead of print]
- 60.** Yesil Y, Ugur-Altun B, Turgut N, Ozturk ZA, Kuyumcu ME, Yesil NK, Caner S, Balci K. Phrenic neuropathy in diabetic and prediabetic patients without neuromuscular complaint. Acta Diabetol. 2012 Jan 28. [Epub ahead of print]
- 61.** Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Cochrane corner: sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. Anesth Analg. 2010 Apr 1;110(4):1239.

