

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

PIPEKURONYUM BROMİD VE PANKURONYUM BROMİDİN
NÖROMÜSKÜLER VE KARDİOVASKÜLER ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK İNCELENMESİ

1993 BD 1827

UZMANLIK TEZİ



Dr. TULİN ÖZEREN

2901-93

ANKARA - 1992

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD	16
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	32
SONUÇ	38
ÖZET.....	39
KAYNAKLAR.....	41

GİRİŞ

1942 yılında Griffitus ve Johnson tarafından cerrahi sırasında iskelet kaslarında gevşeklik sağlanması için ilk kez kürarın kullanılmasından sonra, kas gevşetici ilaçlar genel anestezi uygulamasının vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Bu tarihten itibaren ideal bir kas gevşetici için günümüze dek yoğun çalışmalar süregelmiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda kas gevşeticilerinin hepsinin kuarterner amonyum yapısında olduğu ve bu yapının bir steroid çekirdek ile desteklenmesinin ajanın etkinliği yönünden iyi sonuçlar verdiği bulunması ile 1966 yılında pankuronyum ve analogları klinik uygulamaya girmiştir.

Çalışmamızda pankuronyum ile onun analogu olan ve 1983'de uygulamaya girmiş bulunan pipekuronyumun nöromüsküler ve kardiovasküler sisteme olan etkileri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda 40 olgu üzerinde gerçekleştirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

1) NÖROMÜSKÜLER İLETİM:

Bir sinir hücresinin istirahat devresi sırasında hücre içi ile dışı arasında potansiyel bir farklılık vardır. Bu farklılık, hücre zarının her iki tarafında bulunan iyon yoğunluğu ile bağlantılıdır. Hücre içinde K^+ ve Cl^- hücre dışında ise Na^+ ve Cl^- iyonları daha fazla olup bu farklılık nedeniyle hücre zarında -60-90 milivoltluk bir gerilim oluşur ve bu potansiyel farklılığa "hücre membranının istirahat durum potansiyeli" denir(1).

Herhangi bir faktör sinir membranının Na^+ iyonlarına karşı geçirgenliğini birden artırır, membran potansiyeli dengesi bozulur ve birbiri ardınca belirli değişimler oluşur. Membran potansiyelinin geçirdiği bu değişimler dizisine Aksiyon potansiyeli denir (2). 1-5 msn. kadar kısa bir süre içinde ilk membran potansiyel düzeyinde denge yeniden kurulur.

Aksiyon potansiyeli iki aşamada oluşur. İstirahat durumunda hücre dışında (+), hücre içinde (-) iyon üstünlüğü vardır. Uyarılma sırasında membranın Na^+ ve K^+ iyonlarına geçirgenliği artar ve Na^+ iyonları hızla hücre içine girerken, K^+ iyonları da hücre dışına çıkar. Na^+ iyonlarının molekül yapıları daha küçük olduğu için K^+ dan daha hızlı membranı geçer ve taşımış oldukları elektriksel yük membran potansiyelini artırır. Bu değişiklik ile oluşan elektriksel gerilime "son plak potansiyeli" denir. Daha sonra elektriksel potansiyel +45 milivolta kadar yükselir ve toplam ortalama 100 mili-

voltluk bir değişme olur. 1-5 milisaniyelik bir zaman süresinde oluşan bu olaylar "Depolarizasyon" adını alır. Daha sonra bir milisaniyeden daha kısa bir süre içinde Na^+ iyonlarına geçirgenlik azalır, K^+ iyonlarına geçirgenlik artar. Na^+ iyonları normal düzeyine inerken K^+ iyonları hızla hücre dışına çıkar. Böylece hücre içindeki (+) potansiyel farkı ortadan kalkar ve membran potansiyeli yaklaşık -85 milivoltluk ilk düzeyine geri döner. Bu olaya "Repolarizasyon" denir.

Membrandaki depolarizasyon alanı ile, kendinden sonra gelen alan arasında oluşan gerilim farkı, komşu alanda yeni bir depolarizasyona neden olur. Böylece depolarizasyon dalgası sinir boyunca iletilir.

Myelinli motor sinir lifi kas liflerine yaklaşırken myelinini kaybedip pek çok terminal uçlara ayrılarak herbiri ait olduğu kas lifinin uzun eksenine paralel olarak uzanır ve kas lifi yüzeyine gömülür. Bir tek motor akson ve bu sinir tarafından innerve edilen çizgili kas liflerinin hepsine birden "Motor Ünite" adı verilir. İki komşu motor ünite 10-15 kadar kas lifini ortak olarak kullandıklarından, işbirliği durumundadırlar ve gerektiğinde birbirlerine destek olabilirler.

Motor sinir boyunca ilerleyen elektriksel uyarının, kas hücresine iletilerek kimyasal uyarıya dönüştüğü, kas ve sinir elemanlarından oluşan bu özel yapıya "Sinir-kas kavşağı" denilmektedir. Kavşak; (kavşak öncesi) presinaptik, (kavşak sonrası) postsinaptik olmak üzere iki membran ve aralarındaki kavşak aralığından oluşur (3,4).

Presinaptik kısım motor sinir uçlarının değişik yapı kazanması sonucu nörilemmadan oluşan bir membran olup kimyasal mediatör olan asetilkolinin sentez, depolanma ve salınmasından sorumludur. Bu membranda, kalınlaşmış transvers bantlardan oluşan 1000'e yakın sayıda aktif zon bulunur. Her aktif zon, kavşak sonu membrandaki bir sinaptik kıvrımın karşısında bulunur.

Postsinaptik membran sarkolemmadan oluşur ve "motor son plak" olarak tanımlanır. Bu membranda asetilkolinin etkilediğı reseptörler bulunur. Reseptörler her biri 250000 dalton moleküler ağırlığında olup beta, delta, epsilon ve iki tane alfa tipin-

de olan 5 protomerden oluşur (4,5,6). Bu kavşak sonu reseptörler temelde sodyum kanalları olup normalde kapalı olan tübüler yapılar şeklindedirler. 40000 dalton ağırlığında olan alfa ünitler asetilkolin bağlanma bölgeleri olup kanalların açılabilmesi için her iki alfa ünitesinin uyarılması gerekir. Reseptör-asetilkolin reaksiyonu sonucu diğer üç ünite dönerek kanalın açılmasına neden olur. Açılan kanaldan Na^+ ve Ca^{++} hücre içine girer, K^+ hücre dışına çıkar. Böylece kas hücresinde oluşan depolarizasyon, sarkoplazmik retikulum ve membran boyunca yayılır. Depolarize olan sarkoplazmik retikulümdan salgılanan Ca^{++} iyonları aktin-myozin sistemini etkileyerek kas hücresinde kasılmaya yol açar (7). Daha sonra asetilkolin-reseptör kompleksi asetilkolin esteraz tarafından parçalanır ve asetilkolin 15 msn. içinde hidrolize olur. Böylece kolinerjik reseptörler tekrar serbest hale gelir ve daha sonraki impulsa cevap vermeye hazır olurlar. Depolarizan blok yapan ilaçlar asetilkolin gibi etki yapar ve blok süresince kanal açık kalır. Nondepolarizan ilaçlar ise tek veya her iki alfa ünitesine bağlanarak asetilkolinin bağlanmasını ve kanalın açılmasını engellerler.

Nöromüsküler iletimden sorumlu olan asetilkolin; motor sinir uçlarının sitoplazması tarafından, mitokondrial orijinli asetilkoenzim A ile, asetilkolinin hidrolizi sonucu oluşan ve ekstrasellüler sıvıdan aktif olarak taşınan kolinden kolin-o-asetil transferaz enzimi aracılığıyla sentezlenir. Asetilkolinin %80'i aktif zona yakın vesiküller içinde %20'si de aksoplazmada erimiş olarak bulunur. Asetilkolin vesiküller içinde proteinlere bağlı olarak depo edilir. Motor sinir liflerinde yayılan depolarizasyon sinir ucuna ulaştığında sinir sonu membranındaki kalsiyum kanalları açılır ve ekstrasellüler bir iyon olan Ca^{++} hücre içine girer. Ca^{++} , vesiküllerin hareket ederek hücre zarıyla birleşmesine, asetilkolinin sinaptik aralığa boşaltılmasına neden olur. Salınan asetilkolin molekülleri postsinaptik membrandaki nikotinik reseptörlere ulaşır ve onları etkiler (1,4,5,8,9).

2) NÖROMÜSKÜLER BLOK:

Nöromüsküler blok yapan ilaçlar sinirsel uyarımın motor eksen boyunca iletimine engel olmadan sinir kas kavşağında asetilkolinin yapımı, salınması veya resep-

törle etkileşimini önleyerek etki ederler. Bu ilaçların meydana getirdikleri blok, çeşidine göre depolarizan ve nondepolarizan olmak üzere ikiye ayrılır (5,8,9,10).

DEPOLARİZAN BLOĞUN ÖZELLİKLERİ:

i) Bu tip etki yapan ilaçlar, nöromüsküler kavşakta asetilkolin gibi postsinaptik membrandaki kolinerjik reseptörleri etkileyerek depolarizasyon yaparlar. Blok süresince Na^+ kanalları açık kalır ve kas lifi diğer uyarılara yanıt vermez.

ii) Bloktan önce birçok motor üniten kontraksiyonu sonucu iskelet kaslarında fasikülasyonlar gözlenir.

iii) Antikolinesteraz ilaçlar ile antagonize edilemezler, hatta bu ilaçlar ile blok derinliği artar.

iv) Kısmi paralizide twitch uyarı (tek uyarı)'ya alınan yanıtta depresyon görülür. Posttetanik fasilitasyon ve tetanik sönme görülmez. Train-of-four uyarı (dörtlü uyarı)'ya alınan yanıtlar deprese ancak eşit yüksekliktedir.

v) Tekrarlanan veya infüzyon şeklindeki uygulamalar "faz II blok" gelişmesine neden olur.

vi) İzofluran, enfluran, asetilkolin, respiratuar alkaloz, hipotermi ve Mg^{++} ile etkileri potansiyelize olur.

vii) Eter, halotan, asidoz ve nondepolarizan kas gevşeticiler ile antagonize olur.

NONDEPOLARİZAN BLOĞUN ÖZELLİKLERİ:

i) Bu tip etki yapan ilaçlar, postsinaptik reseptörlerin alfa ünitelerine bağlanarak, asetilkolinin bağlanmasını önler ve depolarizasyona engel olurlar. Reaksiyon asetilkolin ve gevşetici arasındaki kompetisyona bağlıdır.

ii) Fasikülasyona neden olmazlar.

iii) Antikolinesterazlar ile antagonize olurlar.

iv) Kısmi paralizide twitch uyarıya alınan yanıtta depresyon, tetanik sönme, postetanik fasilitasyon gözlenir. Train-of-four uyarıda yanıtlar giderek azalır.

v) Etkileri; volatil anestetikler, Mg^{++} ve hipotermi (33 °C) ile potansiyelize; hafif hipotermi ile antagonize olur.

vi) Adrenalin, asetilkolin ve süksinilkolin bloğu uzatır.

vii) Asidoz, bloğun derecesini ve süresini uzatır.

viii) Paralitik kas direkt elektrik veya mekanik uyarılara yanıt verir.

Kasa gelen kan akımı, vücut ısısı, yaş, kan PH'sı ve karbondioksit düzeyi, çeşitli hastalıklar (sinir ve sinir-kas hastalıkları, karaciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği, kollajen doku hastalıkları) serum proteinlerindeki değişiklikler, kullanılan ilacın plazma konsantrasyonu, bazı antibiotikler (polimiksin A,B, streptomisin, neomisin, kanamisin, tetrasiklin), inhalasyon anesteziikleri, lokal anestetikler ve antiaritmikler, diazepam gibi trankilizanlar nöromüsküler bloğun derecesini veya süresini etkilerler (8, 11,12,13).

3) NÖROMÜSKÜLER MONİTORİZASYON:

Nöromüsküler monitorizasyon; nöromüsküler bloğun tanısı, blok tipi ve derecesinin belirlenmesini sağlar ve bloğun erken olarak sonlandırma tehlikesini ortadan kaldırır. Ayrıca apnenin santral ve periferik tiplerinin ayrılmasına yardımcı olur (1).

Özellikle genel durum bozukluğu, böbrek ve karaciğer yetmezliği, sinir kas hastalığı olan hastalarda, uzun süreli cerrahi girişimlerde, kas gevşeticilerin infüzyon şeklinde uygulandığı durumlarda, nöromüsküler iletimi etkileyen ilaç kullananlarda ve yaşlılarda monitorizasyon giderek önem kazanmaktadır (11,12).

Nöromüsküler iletimin monitorizasyonunda en uygun yöntem, bir periferik motor sinirin uyarılması ve bu sinirle ilgili iskelet kasında oluşan yanıtın gözlenmesi ve ölçülmesidir. Bu yöntem ilk kez 1941 yılında Harvey ve Masland tarafından uygu-

lanmıştır. Nöromüsküler iletimin ölçümünde kullanılan uyarılmış yanıtlar, istemli yöntemlerin aksine, bilinçsiz hastada uygulanabilir olmaları açısından daha uygundur (16,17). Ayrıca supra maksimal elektriksel sinir stimülasyonu kas yanıtının çoğaltılabilmesinden dolayı kullanılabilir (10,14). Uyarılmış kas yanıtı, anesteziist tarafından görsel olarak, el ile dokunularak, uyarılmış mekanomyogram (EMM) ile mekanik olarak veya uyarılmış elektromyogram (EEMG) ile elektriksel olarak ölçülebilir. Uygun stimulus temel bazı parametrelerle belirlenebilir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir (15).

STİMULUS FREKANSI: Tek twitch uyarıda frekans artırıldıkça gevşeticinin etki süresi, etki başlangıcı ve tam blok için gerekli ilaç dozu artış gösterir.

STİMÜLASYON SÜRESİ: Vuru süresi mümkün olduğu kadar (genellikle 0.2 milidakikadan az) kısa olmalıdır. Vuru süresi kasın refrakter periodundan daha uzun olursa vurunun düşüş fazından ikinci bir aksiyon potansiyeli tetiklenebilir.

STİMULUSUN DALGA ŞEKLİ: İdeal dalga şekli kare dalga atımı şeklinde olmalıdır.

STİMULUSUN ŞİDDETİ: Supramaksimal stimulus ile sinirin tüm aksonları uyarılır.

Mekanomyografide (MMG) kasın uyarıya verdiği yanıtın gücü bir transducer aracılığı ile ölçülebilir veya kasılıp gevşemesi trase şeklinde çizdirilebilir. Elektromyografide (EMG) ise uyarılan kasta meydana gelen bileşik aksiyon potansiyeli bir monitörden izlenebilir veya yazdırılabilir.

Sinir-kas bloğunun tipinin ve derinliğinin saptanmasında kullanılan uyarılar; twitch uyarılar, tetanik uyarılar, posttetanik uyarılar ve Train of four uyarılardır.

TWITCH (TEK UYARILAR): 0,15-1 Hz. hızlarındaki uyarılar klinik olarak uygun görülmektedir. Kontrol yanıtı elde ettikten sonra kontrol değerinden olan yüzdesel değişiklikler ilacın etki başlangıç zamanını ve gücünü gösterir. Etki süresi; uyarının, kontrol düzeyinin %25'ine geri dönmesi için gereken zaman ile belirlenir. %25-75'e kadar olan recovery (düzelme) zamanı; recovery hızını veya indeksini gösterir.

Twitch uyarıda yanıt, kontrol değerine dönmüş olsa bile hala bir miktar rezidüel blok olabilir.

Twitch uyarılar kas gevşeticilerin karşılaştırılmasında faydalıdır. Ayrıca santal veya periferik postoperatif apne ayırımında yardımcı olabilir.

TETANİK UYARILAR: Klinik olarak 5 sn. süreli 50-100 Hz.'lik hızda uyarılar kullanılmaktadır. Normal iletim sırasında yüksek hızda tetanik uyarılara alınan yanıtlar, asetilkolin salınımındaki azalmaya karşın uzun süre aynı düzeyde tutulabilir. Ancak bir hastalık veya kuarize edici ilaç nedeniyle güvenlik sınırı daralmışsa, tekrarlanan uyarılar sırasında asetilkolin miktarında meydana gelen azalma sonucu tetanik uyarılara alınan yanıtların yüksekliği giderek azalır (Tetanik solma). 100-200 Hz.'lik tetanik uyarılar, rezidüel bloğu tespit için düşük frekanslı twitch uyarıdan daha duyarlıdır.

POST TETANİK UYARILAR VE POST TETANİK POTANSİYASYON: Tetanik uyarı sonrası tek uyarıya alınan yanıt büyük ölçüde artar. (Post tetanik fasilitasyon) Bu fenomen tetanik uyarıyı izleyen 1-2 saniyede en belirgin olup 10 saniye içinde giderek azalır.

TRAIN-OF-FOUR, TOF (DÖRTLÜ UYARILAR): TOF stimölasyonu 2 sn. içinde 0.5 sn. aralıklarla dört supramaksimal stimulusla oluşmaktadır. TOF stimulusu her 10-20 sn. içinde tekrarlanır. Uyarılara alınan dördüncü yanıtın yüksekliğinin birinci yanıtın yüksekliğine oranı TOF (T_4/T_1) oranını verir. Nondepolarizan blokta bu oran azalır ve belirli limitler içinde nöromüsküler bloğun derecesi ile ters orantılıdır. Depolarizan blokta bütün uyarı yükseklikleri eşit seviyede kalmaktadır (TOF oranı= 0.9-1.0). Depolarizan blok sırasında azalan TOF oranı faz II bloğun geliştiğini gösterir.

Preoperatif kontrol değeri olmasa bile bloğun derecesinin TOF oranı ile direkt olarak belirlenebilmesi ve tetanik stimölasyona göre daha az ağırlı olması nedeniyle bu stimölasyon tipi anestezi sırasında ve postoperatif dönemde rahatça kullanılabilir. Ayrıca rezidüel blok etkisini göstermede TOF'un hassasiyeti twitch uyarı veya 50 Hz.'lik tetanik stimölasyondan daha yüksektir.

Birinci stimulusun yanıtı kontrolün %25'i olduğunda dördüncü stimülasyona olan yanıt yok olur (TOF oranı= 0). Birinci stimulusun yanıtı kontrol değerinin % 20'si olduğunda üçüncü stimülasyona olan yanıt alınamazken; ikinciye olan yanıt, birinci stimulusun yanıtının kontrol değeri %10'u olduğunda kaybolur. Bloğun düzelmesi sırasında da önce birinci olmak üzere ikinci, üçüncü ve dördüncü yanıtlar alınmaya başlar ve giderek bütün yanıtlar eşit yüksekliğe ulaşır.

TOF oranı nondepolarizan nöromüsküler bloktan düzelmeyi gösteren klinik testler ile korelasyon göstermektedir. TOF oranı %60'ın üstünde olduğu zaman solunum yeterlidir, hasta başını 3 sn. süre ile yüksekte tutabilir. TOF oranı % 74±5 olduğu zaman hasta gözlerini açabilir, öksürebilir, dilini çıkarabilir, başını 5 sn. yüksekte tutabilir ve vital kapasitesi 15-20 ml/kg'a ulaşabilir (4,14,18,19,20).

PANKURONYUM BROMİD (PAVULON) (ORGANON Na 97):

İlk kez 1964 yılında Hewett ve Savage steroid çekirdeği içeren bir biskuater-ner amonyum derivesi sentezlemiş ve bunlardan pankuronyum 1976'da Baird ve Reid tarafından klinikte uygulanmaya başlanmıştır (21,22).

Yapısında steroid bazına ekli iki kuarterner amonyum grubu vardır ve hormonal etkisi yoktur.

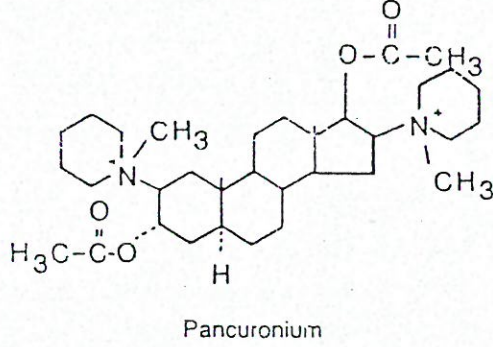
AÇIK FORMÜLÜ:

2 alfa, 16 beta dipiperidine-5-alfa-androstone-3 alfa, 17 beta-diol diacetate dimethobromide

FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ:

Kokusuz, acı ve buruk tadı olan renksiz kristal bir tozdur. Her 2 ml. ampul 4 mg. pankuronyum bromid kapsar.

KİMYASAL FORMÜLÜ:



FARMAKOLOJİK ETKİLERİ:

Sinir kas kavşağında nondepolarizan bir blok oluşturan pankuronyumun, etki başlangıcı ve süresi tubokürrarine benzer. Ancak pankuronyum, tubokürrarinden 5 kez daha potentdir.

Etkisinin başlama hızı ve derinliği doza bağımlı olarak değişmekle birlikte 0.08-0.1 mg/kg dozunda uygulanan pankuronyumun etkisi 3-5 dk. da başlar ve 60-120 dk. sürer. İdame doz olarak 0.03 mg/kg yeterli gevşemeyi sağlamaktadır.

Plazmada büyük oranda gamma globüline, daha az oranda ise serum albümine bağlanır. %13 oranında plazmada serbest bulunur. Plazma klirensi 1.8 ml/dk/kg, volüm distribüsyonu 0.31 lt/dk ve yarılanma ömrü 116 dakikadır. Pankuronyum ile oluşturulan blok, kolinesteraz inhibitörleri ile kolayca ve tam olarak ortadan kaldırılabilir.

Pankuronyum ile oluşan blok asetilkolin, kolinesterazlar, K^+ iyonu ve adrenal tarafından antagonize edilir. Enfluran, izofluran, nöroleptik analjezikler, magnezium tuzları, antibiotiklerden özellikle neomisin, kanamisin streptomisin, polimiksin A,B pankuronyumun etkisini artırır. Hipotermi ise bu bloğun süresini azaltır.

KARDİOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ:

Pozitif kronotrop ve inotrop etkisi vardır. Yapılan çalışmalar pankuronyumun, vagusun kardiyak etkilerini azalttığını ve kardiyak muskarinik reseptörleri bloke ettiğini göstermiştir (23,24).

Pankuronyum, postganlionik sinir uçları üzerine etki ederek noradrenalin salınımına yol açar. Buna sekonder olarak sistemik vasküler rezistansı değiştirmeksizin kalp atım hızında ve kan basıncında orta derecede bir artışa neden olur (25,26,27).

Hipotansif hastalarda miyokardiyal stimülasyon faydalı olabilir ancak hipovolemi, septik şok gibi taşikardik olan hastalarda ve iskemik veya valvüler kapak hastalarında pankuronyuma bağlı taşikardi istenmeyen bir durum yaratır (9,28,29,30,31).

HİSTAMİN AÇIĞA ÇIKARMA ETKİSİ:

Pankuronyumun histamin açığa çıkarıcı etkisi d-tubakürarin ve atrakuryuma göre daha azdır (32,33).

GANGLİON BLOKE EDİCİ ETKİSİ:

Pankuronyum yaygın kullanılan klinik dozlarında gallamine göre daha az ganglion blokajı yapar (21,32). Buchett ve arkadaşları (13) tarafından yapılan deneysel çalışmalarla pankuronyumun, hexametonyumun 1/8'i kadar bir ganglion blok edici etkisi olduğu saptanmıştır.

Pankuronyum plasentadan fetusa önemsiz derecede geçer ve bebeklerde sinir kas bloğu yapmaz (8,34). Bu nedenle obstetrik anesteziye kullanılabilir.

Pankuronyum kan-beyin bariyerini geçmez.

Yapılan çalışmalar pankuronyumun göz içi basıncını bir miktar azalttığını göstermiştir (39,40).

Pankuronyumun etki süresi böbrek yetmezliği olan hastalarda uzamıştır. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda düşük dozlarda uygulanmalıdır (35,36,37,38).



Karaciğer hastalığı olan hastalarda daha yüksek doz gerekebilir. Ancak etki süresi çok uzar. Total bilier obstrüksiyonunda dikkatli kullanılmalıdır (4,8).

Aktürk, pankuronyumun IV verilmesinden sonra serum K^+ düzeyini geçici olarak ve önemli ölçüde düşürdüğünü göstermiştir (41).

METABOLİK ATILIMI:

Pankuronyum kısmen karaciğerde mikrozomal enzimler ile metabolize olur. Yapısındaki bir veya iki ester kökünün hidrolizi sonucu etkisiz hidroksi türevlerine parçalanır. % 60'ı değişmemiş şekilde ve % 5-15'i 3 ve 17 hidroksi metabolitleri olarak idrarla ve daha az oranda safra ile atılır.

PIPEKURONYUM BROMİD (ARDUAN-RGH 106):

Pipekuronyum bromid ilk kez 1980 yılında Tuba Z. tarafından bulunan bikuar-terner amonyum steroid grubuna ait nondepolarizan bir kas gevşeticidir (42). Kimyasal yapısı pankuronyuma benzer. Ancak pankuronyumdaki piperidin halkası yerine piperazin halkası bulunur.

Pipekuronyum bromidin farmakolojik incelemeleri geniş olarak Karpati ve arkadaşları tarafından çalışılmış ve ilk klinik çalışmalar Alant ve Wittek tarafından yapılmıştır (43,44,45).

AÇIK FORMÜLÜ:

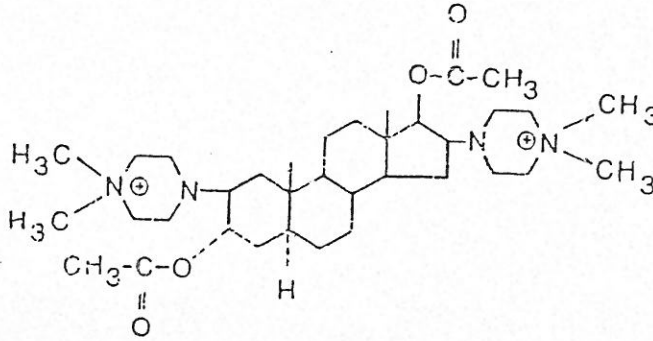
2 beta, -16 beta-bis- (4-demethyl-1-piperazinyli) -3-alpha-17-beta-diacetoxy-5-alpha-androstandibromide

FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ:

Molekül ağırlığı 762, kaynama noktası 262-264 °C, pH'sı %0.085 sodyum klorür solusyonunda 5.0-6.5 olup beyaz, kokusuz, kristalize, su, alkol ve kloroform içinde eriyebilir, aseton ve eter içinde erimez bir maddedir. 4 mg. toz halindeki preparatı serum fizyolojik ile 2 mg/ml olacak şekilde sulandırılır. Solüsyonu buzdolabında

24 saat saklanabilir.

KİMYASAL FORMÜLÜ:



Pipecuronium

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ:

NÖROMÜSKÜLER BLOK YAPICI ETKİSİ:

Yapılan hayvan deneylerinde pipekuronyum bromid'in asetilkolin ile kompetisyon yoluyla kas-sinir kavşağında postsinaptik membran üzerine etki yaptığı gösterilmiştir. Blokajın kompetitif tipte olduğu şu bulgularla kanıtlanabilir (43):

i) Yakın bir arter içine asetilkolin enjekte edilerek uyarılan kasın kontraksiyonları, IV pipekuronyum verilerek bloke edilebilir.

ii) Antikolinesterazlar ile oluşan blok antagonize edilebilir.

iii) Pipekuronyum bromide bağlı parsiyel nöromüsküler blokta Train of four uyarıda sönme ve posttetanik fasilitasyon gözlenir.

İntübasyon için pipekuronyumun önerilen dozu 0.07-0.1 mg/kg olup bu dozlarda uygun intübasyon koşulları 150-180 sn. içinde sağlanır. Daha yüksek dozlarda uygulanması intübasyon süresini kısaltmaz fakat etki süresini uzatır (46).

Yapılan çalışmalar intübasyonda süksinilkolin kullanıldığı zaman pipekuronyumun etki başlangıç süresinin daha kısa olduğunu ancak etki süresinin değişmediğini göstermiştir (47,48,49).

Pipekuronyumun etki süresi 60-110 dakikadır. Etki süresi pankuronyuma

benzer olmakla birlikte yapılan çalışmalarda pipekuronyumun pankuronyumdan daha potent olduğu gözlenmiştir (50,51,52). İzofluran ve enfluran anestezisi pipekuronyumun potansiyalitesini artırır (53,54).

Çocuk ve yaşlılarda pipekuronyum erişkin dozlarda kullanılabilir. Ancak infantlarda düşük dozlarda kullanılması gerekir (54,55,56).

KARDİOVASKÜLER SİSTEME OLAN ETKİLERİ:

Pipekuronyumun kan basıncı ve kalp atım hızı üzerine etkisinin olmadığını gösteren birçok klinik çalışmanın yanısıra (57,58,59,60), hafif bradikardiye neden olduğunu bildiren bazı çalışmalar da bulunmaktadır (45,61).

Alyautdin ve arkadaşları (62) kediler üzerinde yaptıkları çalışmalarda pipekuronyumun koroner kan akımı ve myokardial oksijen tüketimini değiştirmediğini gözlemişler ve pipekuronyumun kardiotropik veya ganglion bloke edici aktivitesinin olmadığını sonucuna varmışlardır.

Borankay (63) valvüler ve iskemik kalp hastalığı olan bir grup hastada 0.05 mg/kg pipekuronyumun hipotansiyona, taşikardiye ya da kardiyak output ve sistemik vasküler rezistansda değişikliğe yol açmadığını ileri sürmüştür.

HİSTAMİN SALINIMI:

Karpati (43) yaptığı hayvan çalışmalarında yüksek doz (1 mg/kg) pipekuronyumun bile histamin salınımına yol açmadığını göstermiştir.

Alyautdin (62) kediler üzerinde yaptığı çalışmada 0.1 mg/kg ve daha düşük dozlardaki pipekuronyumun spinal kord polisinyaptik ve monosinyaptik potansiyelleri ve beyin korteksinin somatosensori primer yanıtları üzerine etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Oral ve arkadaşları (64) yaptıkları çalışmada pipekuronyumun göz içi basıncında bir miktar düşmeye neden olduğunu göstermişlerdir.

Plasental transferi gebe ratlarda incelenmiş ve %0.1'den daha düşük bulunmuştur (43).

METABOLİK ATILIMI:

Pipekuronyum başlıca böbrekler yolu ile atılır. % 56'sı değişmeden ve %20'si ise metabolitleri olan 3-OH pipekuronyum, 17-OH ve 3,17 dihidroksi şeklinde 24 saat sonunda idrarda bulunur (65). Metabolitlerinin nöromüsküler bloğa etkileri pipekuronyuma göre çok azdır.

Tavşanlarda pipekuronyumun biliyer atılımı zayıf olup 21 gün sürmektedir (68,69).

Pipekuronyumun eliminasyon yarılanma süresi 137 ± 68 dk., plazma klirensi 24 ± 0.5 ml/dk/kg'dır (51). Cadwell ve arkadaşları (67) böbrek yetmezliği olan hastalarda pipekuronyumun plazma klirensinin azaldığını ve eliminasyon yarılanma süresinin arttığını göstererek etki süresinin uzayabileceğini bildirmişlerdir.

MATERYAL VE METOD

Araştırmamız ASA I-II grubuna uyan, herhangi bir nöromüsküler ve kardio-vasküler sistem patolojisi bulunmayan, elektif cerrahi girişim uygulanan ve iki gruba ayrılarak incelenen 16-65 yaş grubunda toplam 40 hasta üzerinde uygulanmıştır.

I. gruba kas gevşeticisi olarak pipekuronyum bromid, II. gruba ise pankuronyum bromid uygulanmıştır.

Pipekuronyum uygulanan hastalarda en küçük yaş 25, en büyük yaş 64, yaş ortalaması 44.45 ± 1.96 , pankuronyum uygulanan hastalarda en küçük yaş 20, en büyük yaş 61, yaş ortalaması 42.0 ± 3.01 idi (Tablo I).

Tablo I: Hastaların Yaşa Göre Dağılımı

	PIPEKURONYUM	PANKURONYUM
En küçük yaş	25	20
En büyük yaş	64	61
Ortalama	44.45 ± 1.96	42.0 ± 3.01

Pipekuronyum uygulanan 20 hastanın 10'u (%50) erkek, 10'u (%50) kadın, pankuronyum uygulanan 20 hastanın altısı (%30) erkek, 14'ü (%70) kadın idi (Tablo II).

Tablo II: Hastaların Cinse Göre Dağılımı

	PİPEKURONYUM	PANKURONYUM	TOPLAM
Erkek	10	6	16
Kadın	10	14	24
Toplam	20	20	40

Hastalarımıza uygulanan cerrahi girişimlerin gruplara göre dağılımı tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III: Uygulanan Cerrahi Girişimlerin Gruplara Göre Dağılımı

CERRAHİ GİRİŞİM	PİPEKURONYUM	PANKURONYUM	Toplam
Genel Cerrahi	17	18	35
Kadın Doğum	3	-	3
Plastik Cerrahi	-	2	2
Toplam	20	20	40

Hastalarımızın tümü, operasyondan 30-45 dakika önce 0.5 mg atropin ve 1 mg/kg meperidin intramüsküler verilerek premedike edildi.

Ameliyat masasına alınan hastalara uygun bir periferik ven kateterizasyonu yapılarak % 5 dekstroz veya % 0.9 NaCl infüzyonuna başlandı ve kontrol verileri olarak başlangıç kan basıncı ve kalp atım hızı kaydedilerek kontrol EKG çekildi.

Hastaların nöromüsküler iletimini ölçmek için Datex Relaxograf aleti kullanıldı (Resim 1). Uygulama için hastanın bir kolu kol tahtasına flaster ile tespit edilip eter ve

alkol ile temizlendikten sonra ön kolda ulnar sinir trasesine uyarıcı iki elektrot ve bilek iç yüzeyine ise bir tane toprak hattı için elektrot yerleştirildi. Resim 2 ve 3'de elektrotların yerleştirme şekli gösterilmiştir.

Daha sonra, relaxograf her 20 saniyede bir 2 Hz. frekansında train-of-four uyarısı oluşturmaya ayarlandı. Kontrol twitch değeri ve train-of-four oranı (T_4/T_1) elde edilerek kaydedildi.

Anestezi süresince 20 saniye aralıklarla elde edilen ilk twitch yüksekliğinin kontrol twitch yüksekliği ile karşılaştırılmasının yüzdesi (T_1 değeri) ve train-of-four oranı (T_4/T_1) yardırıci ile kaydedilerek değerlendirildi. Yazdırıcı ile kaydedilen grafik örneği şekil l'de gösterilmiştir.

Her iki grupta da anestezi indüksiyonu 5 mg/mg tiopental sodyum %50 N_2O - O_2 karışımı ve %1 halotan ile sağlandı. Kas gevşeticisi olarak I. gruba pipekuronyum 0.07 mg/kg, II. gruba ise pankuronyum 0.1 mg/kg verilerek maske ile asiste veya kontrollü solunum uygulandı. İntübasyon en az %80 blok oluştuğunda denendi ve intübasyon koşulları aşağıdaki şekilde skorlanarak kaydedildi.

- I) Mükemmel
- II) İyi (Kordlar hareketsiz, hafif öksürük ve diafragma hareketi mevcut)
- III) Kötü (Kordlar hareketli, zıplama)
- IV) Mümkün değil (Çene kaslarında sertlik, intübasyona karşı koyma)

Her iki grupta anestezi idamesi %0.5 - %0.8 halotan ve 2 lt/dk oksijen ve 4 lt/dk azot protoksit ile sağlandı. İdame kas gevşeticisi olarak I. grupta pipekuronyum 0.015 mg/kg ve II. grupta pankuronyum 0.030 mg/kg verildi.

Her iki kas gevşetici ajanın;

- * %50 blok oluşma süresi,
- * %80 blok oluşma süresi,
- * İntübasyon süresi,

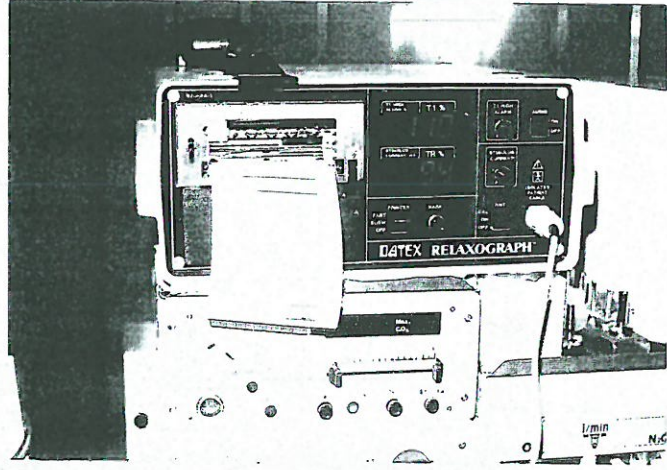
- * Etki başlangıç süresi (kas gevşetici verilmesi ile maksimum blok oluşması arasında geçen süre)
- * Etki süresi (kas gevşetici verilmesi ile T_1 %25 recovery arasında geçen süre)
- * Kas gevşeticinin maksimum blok oluşturma yüzdesi
- * Recovery index süresi (T_1 %25 ile T_1 %75 recovery arasında geçen süre)
- * Revers öncesi, revers sonrası 2., 3., 5., 10. ve 20. dakikalardaki T_1 ve T_4/T_1 değerleri.
- * İdame doz süresi (Enjeksiyonlar arasındaki süre kaydedilerek her iki grubun verileri karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi.

Tüm hastalara end-tidal P_aCO_2 3.5-4 KPa olacak şekilde kontrollü ventilasyon uygulandı.

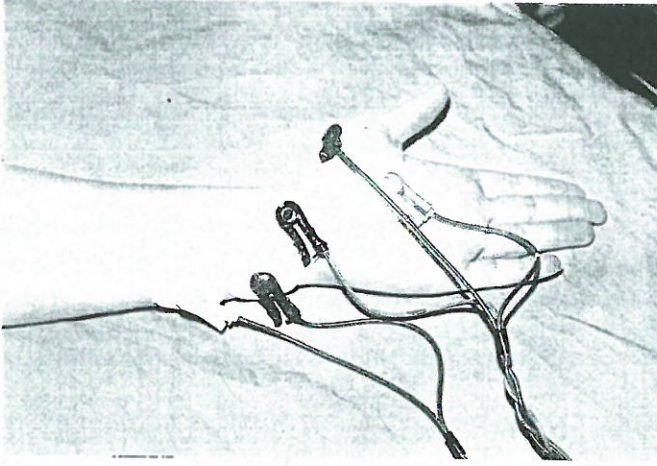
Operasyon bitiminde hastalar 0.03 mg/kg neostigmin ve 0.01 mg/kg atropin ile reverse edildi. T_4/T_1 oranı %70-75 olunca hastalar ekstübe edildi ve arada geçen süre kaydedilerek iki grup karşılaştırıldı.

Her iki grupta indüksiyon öncesi, tiopental sodyum verildikten sonra ve kas gevşeticisi verildikten sonra 1., 2., 3., 5., ve 10. dakikalardaki sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve kalp atım hızı değerleri kaydedilerek kendi grupları içinde ve gruplar arası karşılaştırmaları yapıldı.

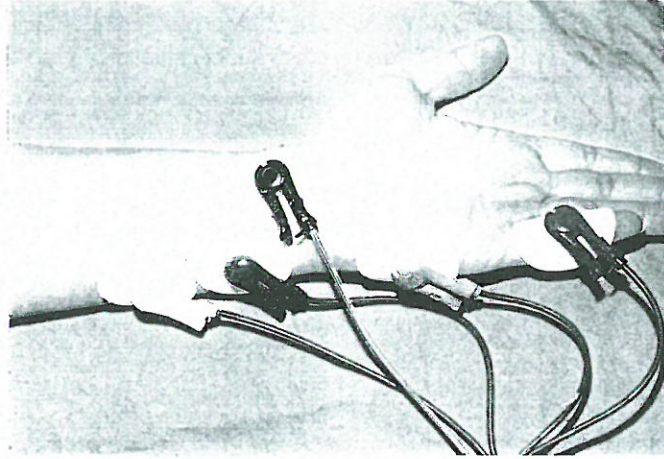
Elde edilen veriler, Hacettepe Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezi'nde Student t testi ile değerlendirildi ve $P<0.05$ anlamlılık derecesi olarak kabul edildi.



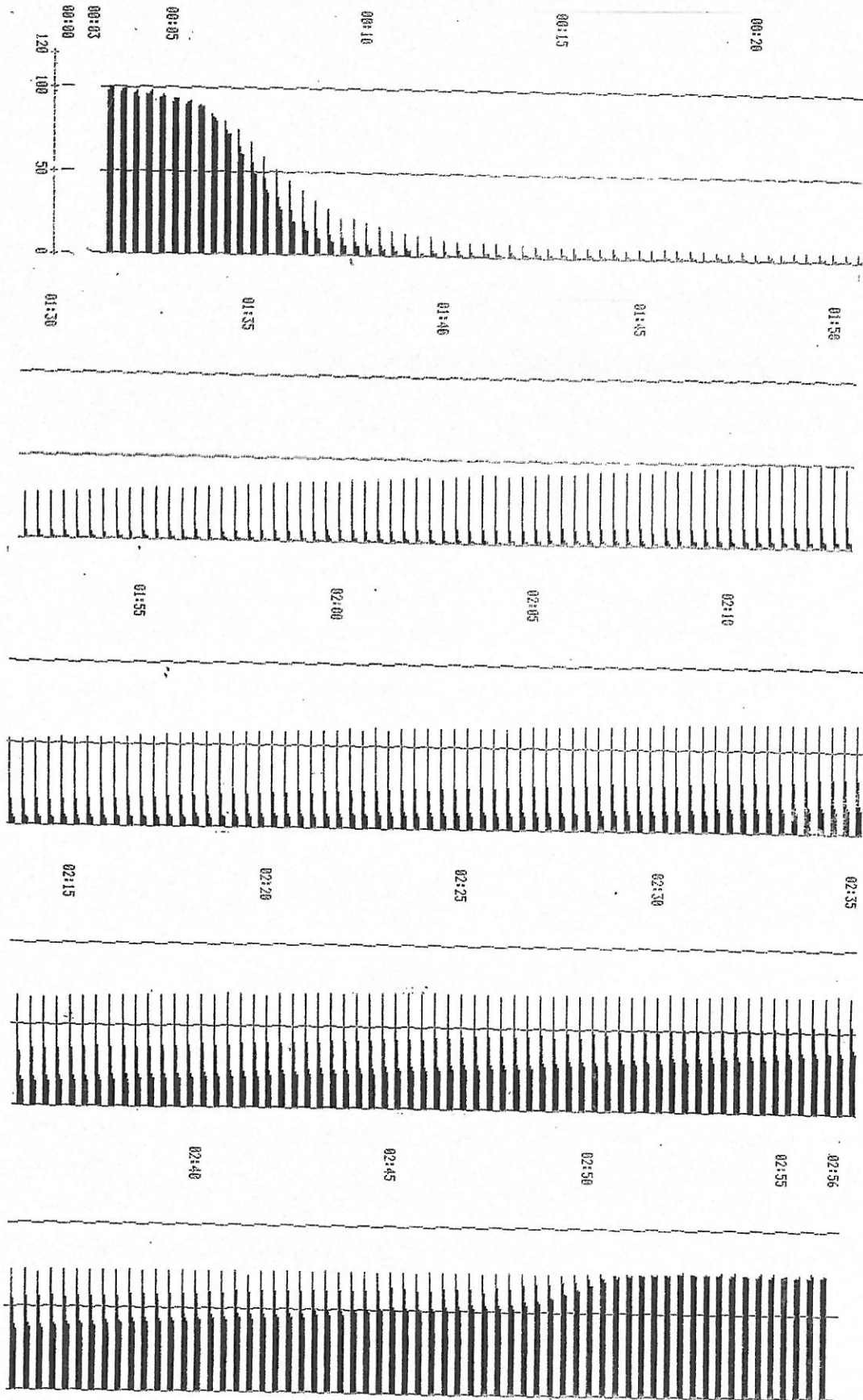
RESİM I: Relaxograf.



RESİM II: Elektrotların tenar (adduktör pollicis kası) bölgeye yerleştirilmesi.



RESİM III: Elektrotların hipotenar (abduktör digiti minimi kası) bölgeye yerleştirilmesi.



ŞEKİL I: Relaxograf ile nöromüsküler blokajın başlangıcı ve geri döndürülmesinin

BULGULAR

Her iki gruptaki hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık ve anestezi sürelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo IV).

Tablo IV: Hastaların demografik verilerinin ve anestezi sürelerinin karşılaştırılması

	PIPEKURONYUM	PANKURONYUM	P
Yaş	44.45±1.96	42.0±3.01	>0.05
Ağırlık (kg)	69.45±2.57	65.05±2.10	>0.05
Cinsiyet (E/K)	10 / 10	6 / 14	
Anestezi süresi (dk)	146.35±12.36	123.45±7.50	>0.05

Pipekuronyum grubunda intübasyon zamanı ortalama 214±14.53 sn., etki başlangıç süresi 394.5±29.14 sn. ve maksimum blok yüzdesi % 98.05±0.46; pankuronyum grubunda ise intübasyon zamanı 229.5±15.69 sn., etki başlangıç süresi 459±34.62 sn. ve maksimum blok yüzdesi % 97.9±0.65 olarak saptandı. Gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu (Tablo V).

Tablo V: Her İki Grupta İntübasyon Zamanı, Etki Başlangıç Süresi ve Maksimum Blok Yüzdelelerinin Karşılaştırılması

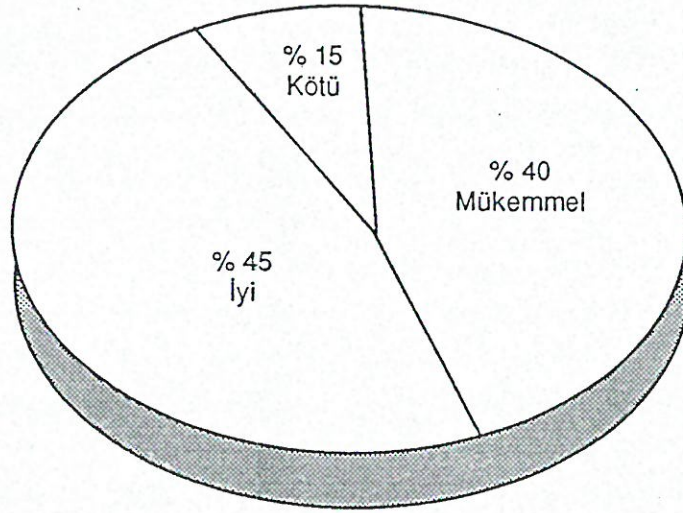
	PİPEKURONYUM	PANKURONYUM
İntübasyon zamanı (sn)	214±14.53	229.5±15.69
Etki başlangıç süresi (sn)	394.5±29.14	459±34.62
Maksimum blok (%)	98.05±0.46	97.9±0.65
	p>0.05	p>0.05

Çalışmamızda %75-80 T₁ supresyonu sağlandığında yapılan intübasyon; pi-pekuryum grubunda 8 (%40) hastada mükemmel, 9 (%45) hastada iyi, 3 (%15) hastada kötü olarak, pankuryum grubunda ise 4 (%20) hastada mükemmel, 12 (%60) hastada iyi ve 4 (%20) hastada kötü olarak değerlendirildi (Tablo VI, Grafik I,II)

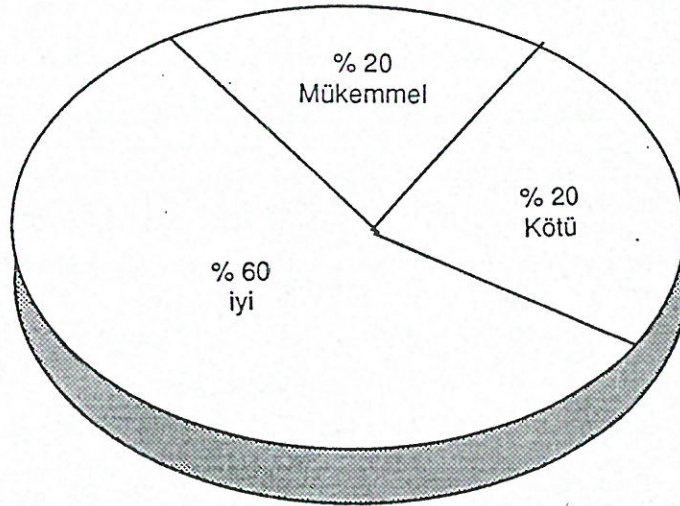
Tablo VI: Her İki Gruptaki İntübasyon Koşulları

	PİPEKURONYUM	PANKURONYUM
Mükemmel	8 (%40)	4 (%20)
İyi	9 (%45)	12 (%60)
Kötü	3 (% 15)	4 (% 20)
Başarısız	-	-

Pipekuryum ve pankuryumun % 50 ve % 80 blok oluşma süreleri, iki ila-cın etki süresi ve idame doz süresi tablo VII'de gösterilmiştir.



Grafik I: Pipekuronyum Uygulanan Hastalarda İntubasyon Koşulları



Grafik II: Pankuronyum Uygulanan Hastalarda İntubasyon Koşulları

Tablo VII: Her İki Kas Gevşeticinin % 50 ve % 80 Blok Oluşma Süreleri, Etki Süresi ve İdame Doz Süresinin Karşılaştırılması

	PIPEKURONYUM	PANKURONYUM
% 50 blok oluşma süresi (sn)	127.5±13.39	138.0±39.41
% 80 blok oluşma süresi (sn)	195.75±20.6	208.5±18.01
Etki süresi (dk)	69.75±43.0	75.15±4.66
İdame doz süresi (dk)	43.40±3.50	36.60±9.41
	p>0.05	p>0.05

Çalışmamızda pipekuronyum grubunda 5 hastada, pankuronyum grubunda ise 3 hastada idame doz gereksinimi duyuldu. Pipekuronyumun 0.015 mg/kg idame dozunun ortalama 43.40±3.50 dk. ve pankuronyumun 0.030 mg/kg idame dozunun 36.6±9.41 dk. yeterli kas gevşemesi sağladığı saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu (p>0.05).

Her iki grupta T₁ değerinin %25'den %75 düzelmesine kadar geçen recovery index süresinin değerlendirilmesinde spontan veya antikolinesteraz ile antagonize edilmesine göre karşılaştırma yapıldı. Pipekuronyum grubunda 7 hastanın reverse ile, 13 hastanın spontan olarak; pankuronyum grubunda ise 15 hastanın reverse ile, 5 hastanın spontan olarak T₁ değerinin % 25'den % 75'e yükseldiği saptandı. Spontan recovery indeks süresi pipekuronyum grubunda 43.84±3.92 dk., pankuronyum grubunda benzer olarak 48.20±3.10 dk.; reverse ile sağlanan recovery indeks süresi ise pipekuronyum grubunda 21.00±2.43 dk., pankuronyum grubunda 17.53±2.01 dk. olarak bulundu. Her iki grubun spontan veya reverse ile olan recovery index süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo X).

Çalışmamızda operasyon bitiminde pipekuronyum grubunda T₁ değeri orta-

lama 48.5 ± 10.84 , T_4/T_1 oranı 21.05 ± 4.70 ; pankuronyum grubunda T_1 değeri ortalama 32.5 ± 7.26 , T_4/T_1 oranı ortalama 12.95 ± 2.89 olan hastaların tümüne residüel nöromüsküler etkileri antagonize etmek için 0.03 mg/kg neostigmin ile 0.01 mg/kg atropin uygulandı. İki grubun reverse öncesi ve sonrası 2. dk., 3. dk., 5. dk., 10. dk. ve 20. dk. T_1 ve T_4/T_1 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunamadı (Tablo VIII, IX). Her iki gruptaki hastaların ortalama 10 dk. içinde işleme iyi yanıt verdikleri ve reverse sonrası 10. dakikada T_4/T_1 oranının pipekuronyum grubunda 77.65 ± 17.36 , pankuronyum grubunda ise 70.65 ± 15.79 olduğu ve klinik olarak yeterli kas tonusu sağladıkları gözlemlendi.

Pipekuronyum grubunda iki hasta, pankuronyum grubunda ise üç hasta operasyonun tahmin edilen süreden kısa sürmesi nedeniyle T_1 değeri % 20'nin altında iken reverse edildi. Bunlardan sadece pankuronyum grubundaki bir hastaya 0.5 mg neostigmin ile 0.25 mg atropin tekrarlandı ve ancak 40. dakikada T_4/T_1 oranının %75'e ulaştığı ve yeterli kas tonusu gösterdiği saptandı.

Tablo VIII: Residüel Bloğun Geri Döndürülmesindeki Ortalama T_1 Değerleri (%)

	PIPEKURONYUM	PANKURONYUM	P
Reverse öncesi	48.5 ± 10.84	32.50 ± 7.26	<0.05
Reverse Sonrası			
2.dk.	58.0 ± 12.96	44.25 ± 9.86	>0.05
3. dk.	66.05 ± 14.76	55.65 ± 12.44	>0.05
5. dk.	68.30 ± 15.27	67.55 ± 15.10	>0.05
10. dk.	76.65 ± 17.13	73.85 ± 16.51	>0.05
20. dk.	79.33 ± 17.73	80.00 ± 17.88	>0.05

Tablo IX: Residüel Bloğun Döndürülmesindeki Ortalama T_4/T_1 Değerleri (%)

	PIPEKURONYUM	PANKURONYUM	P
Reverse öncesi	21.05±4.70	12.95±2.89	>0.05
Reverse sonrası			
2.dk.	28.75±6.42	18.65±4.17	>0.05
3. dk.	45.35±10.14	34.55±7.72	>0.05
5. dk.	60.45±13.51	56.55±12.64	>0.05
10. dk.	77.65±17.36	70.65±15.79	>0.05
20. dk.	86.83±19.41	81.91±18.31	>0.05

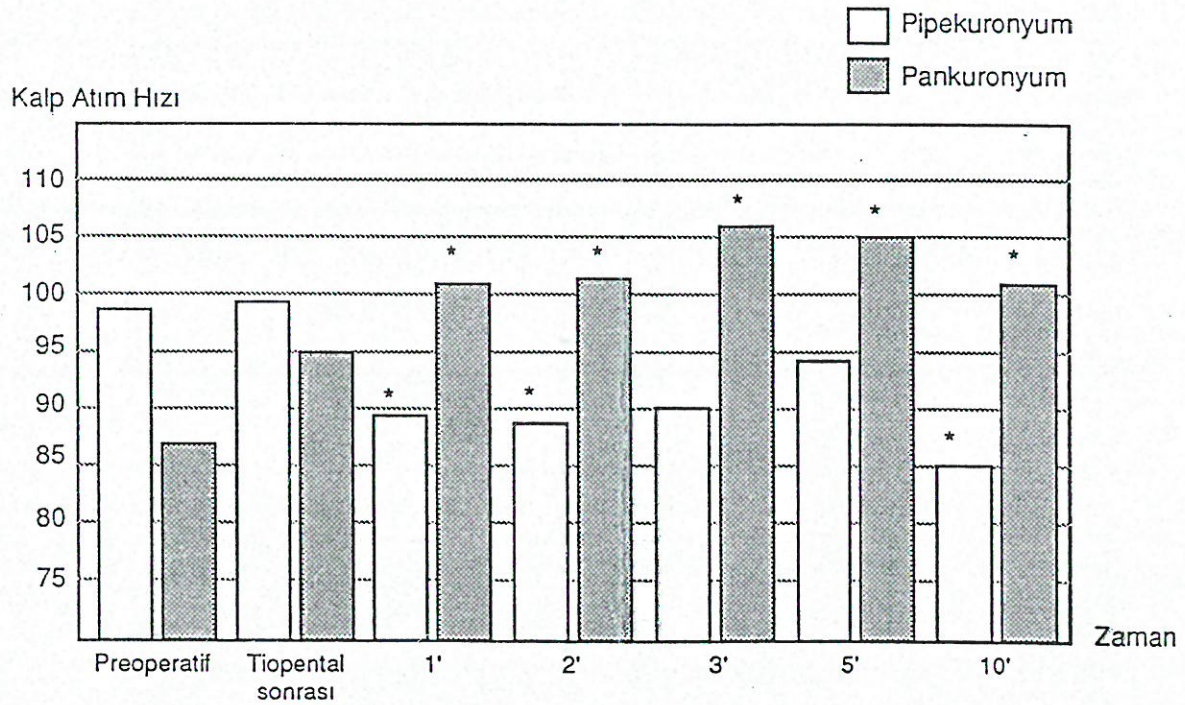
Tablo X: Her İki Grubun Recovery Index Sürelerinin Karşılaştırılması

	PIPEKURONYUM	PANKURONYUM	P
Spontan (dk.)	43.84±3.92	48.20±3.10	>0.05
Reverse ile (dk)	21.00±2.43	17.53±2.01	>0.05

Pipekuronyum ve pankuronyum uygulanması ile izlenen kalp atım hızı değişiklikleri hem kendi grupları içinde hem de iki grup arasında ilaçların uygulama öncesi ve sonrasında karşılaştırılarak değerlendirildi. Tablo XI'de pipekuronyum ve pankuronyum uygulamasındaki kalp atım hızı değişiklikleri gösterilmiştir.

Tablo XI: Pipekuronyum ve Pankuronyum Uygulamasındaki Kalp Atım Hızı (atım/dk) Ortalamalarının Karşılaştırılması

	PIPEKURONYUM	PANKURONYUM	P
İndüksiyon öncesi	98.70±4.47	87.45±4.28	>0.05
Tiopental sonrası (Kas gevşetici uygulamadan önce)	99.75±3.79	95.25±3.38	>0.05
Kas gevşetici uygulandıktan sonra			
1. dk.	89.35±3.01	101.8±3.48	<0.05
2. dk.	88.10±2.85	102.7±3.46	<0.05
3. dk.	90.65±2.91	106.25±4.27	<0.05
5. dk.	94.65±4.12	105.95±4.17	<0.05
10. dk.	85.40±4.01	101.35±4.14	<0.05



Grafik I: Pipekuronyum ve Pankuronyum Uygulamasında Kalp Atım Hızı Değişiklikleri. * p < 0.05 (preoperatif değer ile karşılaştırıldığında)

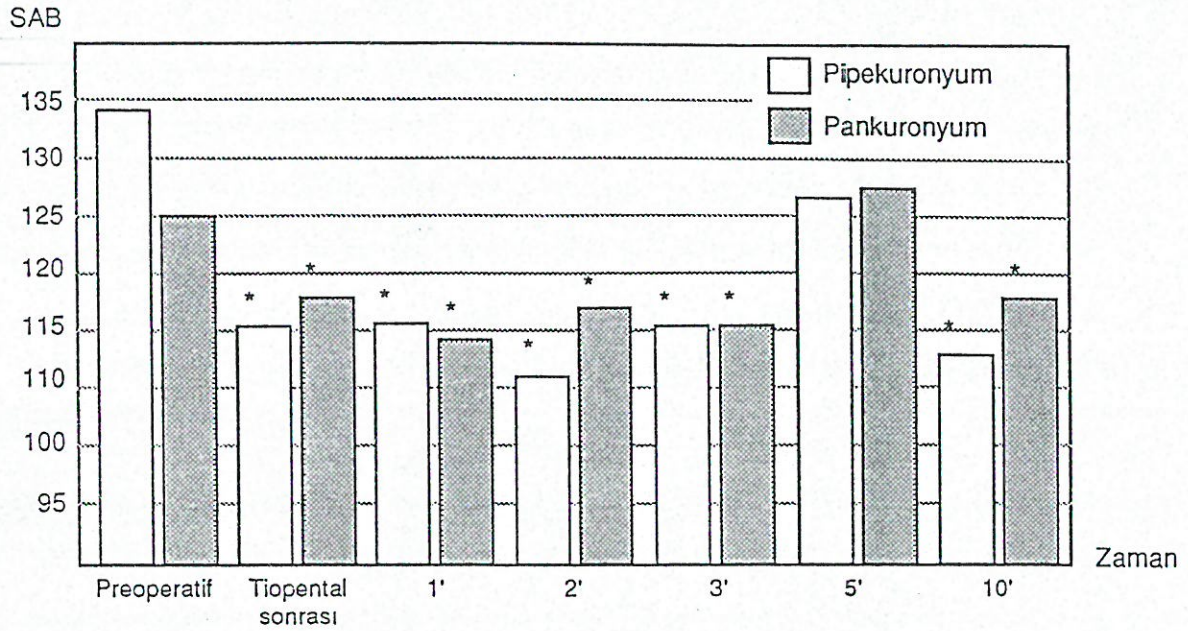
Pipekuronyum uygulanan grupta preoperatif kalp atım hızı ortalaması ile pipekuronyum uygulandıktan sonra 1. dk., 2. dk. ve 10. dakikalardaki kalp atım hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli bir azalma bulundu ($p<0.05$). Pankuronyum uygulanan grupta preoperatif kalp atım hızı ortalaması ile pankuronyum uygulandıktan sonra 1. dk., 2. dk., 3. dk., 5. dk. ve 10. dakikalardaki kalp atım hızı ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir artış saptandı ($p <0.05$) (Grafik I).

İki grup karşılaştırıldığında preoperatif kalp atım hızı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz ($p>0.05$), kas gevşetici uygulandıktan sonra 1. dk., 2. dk., 3. dk., 5. dk. ve 10. dakikalardaki kalp atım hızı ortalamaları arasındaki fark ise istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$), (Tablo XI).

Her iki grupta da preoperatif ölçülen sistolik arter basıncı (SAB) ortalamaları ile ilaçlar uygulandıktan sonra 1.dk., 2. dk., 3. dk. ve 10. dakikalarda ölçülen SAB ortalamaları karşılaştırıldığında bir azalma olduğu gözlemlendi ve bu azalma istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$). İki grupta da 5. dakikada ölçülen SAB ortalamaları preoperatif SAB ortalamasına göre düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Grafik II).

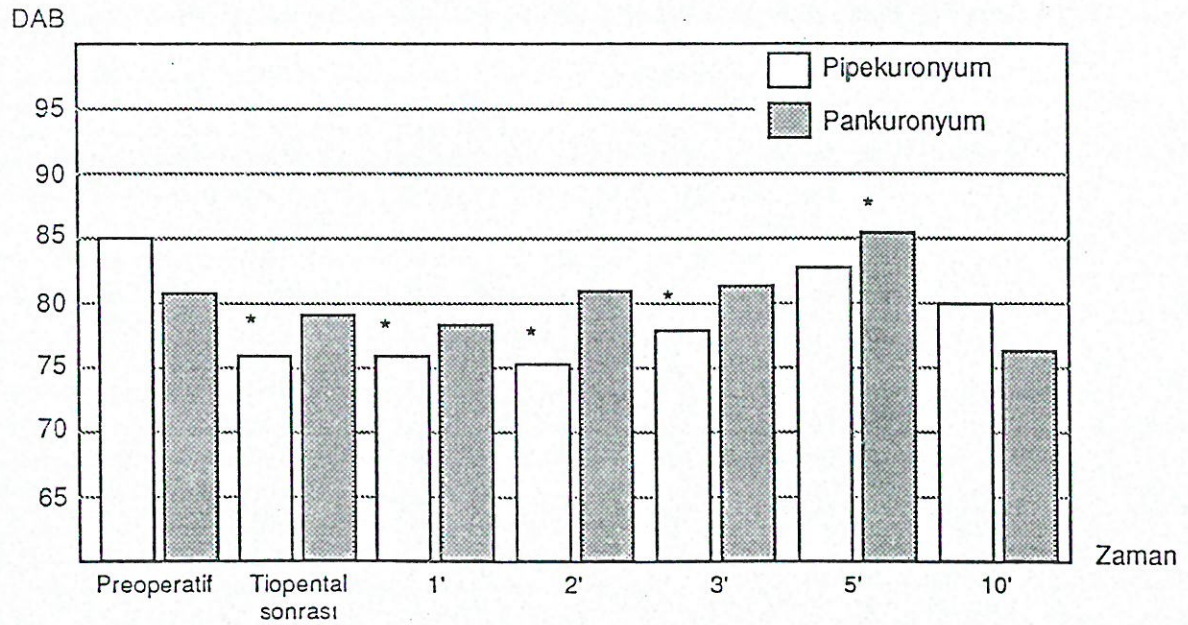
Tablo XII: Pipekuronyum ve Pankuronyum Uygulamasındaki Sistolik Kan Basıncı (mmHg) Ortalamalarının Karşılaştırılması

	PIPEKURONYUM	PANKURONYUM	P
Preoperatif	134.0±5.54	125.35±3.74	>0.05
Tiopental sonrası	115.25±5.47	118.0±4.16	>0.05
Kas gevşetici uygulandıktan sonra			
1.dk.	115.75±5.13	114.25±4.90	>0.05
2. dk.	111.50±5.16	117.25±4.31	>0.05
3. dk.	115.50±5.91	115.50±4.73	>0.05
5. dk.	127.0±5.70	128.50±6.95	>0.05
10. dk.	113.25±4.71	118.0±3.10	>0.05



Grafik II: Pipekuronyum ve Pankuronyum Uygulamasındaki SAB Değişiklikleri. * $p < 0.05$ (preoperatif değer ile karşılaştırıldığında)

Her iki grup karşılaştırıldığında preoperatif SAB ortalamaları ile, tiopental ve kas gevşetici uygulandıktan sonra 1.dk., 2. dk., 3. dk., 5. dk. ve 10. dakikalarda ölçülen SAB ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p > 0.05$), (Tablo XII).



Grafik III: Pipekuronyum ve Pankuronyum Uygulamasındaki DAB Değişiklikleri. * $p < 0.05$ (preoperatif değer ile karşılaştırıldığında)

Pipekuronyum uygulanan grupta preoperatif diastolik arter basıncı (DAB) ortalaması ile tiopental sonrası ve pipekuronyum uygulandıktan sonra 1. dk., 2. dk., 3. dk., 5. dk. ve 10. dakikalarda ölçülen DAB ortalamaları karşılaştırıldığında bir azalma olduğu ve bu azalmanın tiopental sonrası ve pipekuronyum uygulandıktan sonra 1. dk., 2. dk., 3. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ($p<0.05$) olduğu, 5. dk. ile 10. dakikalarda ise önemsiz olduğu saptandı ($p>0.05$) (Grafik III). Pankuronyum uygulanan grupta ise preoperatif DAB ortalaması ile tiopental sonrası ve pankuronyum uygulandıktan sonra 1. dk., 2. dk., 3. dk. ve 10. dakikalardaki DAB ortalamalarında istatistiksel olarak önemsiz bir azalma saptandı. 5. dakikada ise istatistiksel olarak önemli bir artma gözlemlendi ($p<0.05$).

Tablo XIII: Pipekuronyum ve Pankuronyum Uygulamasındaki Diastolik Arter Basıncı (mmHg) Ortalamalarının Karşılaştırılması

	PIPEKURONYUM	PANKURONYUM	P
Preoperatif	85.0±2.66	81.50±1.89	>0.05
Tiopental sonrası	76.75±3.63	79.50±2.46	>0.05
Kas gevşetici uygulamasından sonra			
1.dk.	76.75±3.60	78.50±2.95	>0.05
2. dk.	75.50±3.24	81.75±2.79	>0.05
3. dk.	77.75±3.41	82.25±3.02	>0.05
5. dk.	83.50±3.44	85.25±2.39	>0.05
10. dk.	80.0±2.95	81.75±2.09	>0.05

Her iki grup karşılaştırıldığında preoperatif DAB ortalamaları, tiopental ve ilaçlar uygulandıktan sonra 1. dk., 2. dk., 3. dk., 5. dk. ve 10. dakikalarda ölçülen DAB ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo XIII).

TARTIŞMA

Bu çalışmada pipekuronyum ile pankuronyum uygulamasının klinik olarak nöromüsküler iletime olan etkilerinin ve intübasyon koşullarının karşılaştırılması ile kan basıncı ve kalp atım hızı üzerine olan etkileri incelenmiş ve bulgular ayrı ayrı değerlendirilip karşılaştırılmıştır.

Elde edilen değerler incelendiğinde pipekuronyumun etki başlangıç süresi, intübasyon zamanı ve etki süresi bakımından pankuronyuma benzer olduğu saptanmıştır.

Araştırmamızda 0.07 mg/kg pipekuronyum uygulamasıyla % 50 T₁ supresyonu 127.5±13.39 sn. ve % 80 T₁ supresyonu 195.75±20.6 saniyede, 0.1 mg/kg pankuronyum uygulanmasında ise % 50 T₁ supresyonu 138±39.41 sn. ve % 80 T₁ supresyonu 208.5±18.01 saniyede sağlanmış olup intübasyon, pipekuronyum grubunda ortalama 214±14.53 saniyede %85 hastada iyi ve mükemmel koşullarda; pankuronyum grubunda ise ortalama 229.5±15.69 saniyede % 80 hastada iyi ve mükemmel koşullarda gerçekleştirilmiştir.

Larijani ve arkadaşları (46) yaptıkları çalışmada 0.07 mg/kg, 0.085 mg/kg ve 0.1 mg/kg gibi değişen dozlarda pipekuronyumu, fentanyl anestezisi alan hastalarda uygulamışlar ve üç doz grubu arasında blokajın başlangıç zamanında önemli bir fark bulamamakla birlikte etki süresinin artırılan dozlarda uzadığını göstermişlerdir. Araş-

tirmalarında %50 T1 supresyonu ortalama 120 saniye, %90 T1 supresyonu ortalama 180 saniye içinde sağlanmış ve 0.085 mg/kg alan bir hasta hariç tüm hastaların 180 sn. içinde iyi ve mükemmel koşullarda intübe edildiklerini bildirmişlerdir. Araştırmamızda 0.07 mg/kg pipekuronyum ile % 50 T1 supresyonu 127.5 ± 13.39 sn. ve %80 T1 supresyonu 195.75 ± 20.6 saniyede sağlanarak hastaların %85'i iyi ve mükemmel koşullarda 214 ± 14.53 saniyede intübe edildi. Verilerimiz bu araştırma ile uyum göstermektedir.

Benad (71) ve Cozanitis (72) yaptıkları araştırmada 0.1 mg/kg pipekuronyum uyguladıkları hastaları 163.1 ± 43.2 saniyede iyi ve mükemmel koşullarda intübe etmişlerdir. Buna karşın Foldes ve arkadaşları (50) 0.08 mg/kg pipekuronyum, 0.1 mg/kg pankuronyum ve 0.1 mg/kg vekuronyum uyguladıkları hastalarda intübasyon zamanını daha kısa bularak pipekuronyumda 1.8 ± 0.1 dk. (108 ± 6 sn), pankuronyumda 2.2 ± 0.3 dk. (132 ± 18 sn), vekuronyumda 2.6 ± 0.2 dk. (156 ± 12 sn.) olarak bildirmişler ve pipekuronyumun intübasyon zamanının klinik olarak önemsiz olmakla birlikte vekuronyumdan daha kısa olduğu ve pankuronyum ile benzer olduğu sonucuna varmışlardır. Araştırmamızda da pipekuronyum ile pankuronyumun intübasyon zamanı benzer bulunmakla birlikte Foldes'in çalışmasında belirttiği intübasyon zamanına göre daha uzun bulunmuştur.

Araştırmamızda 0.07 mg/kg pipekuronyumun etki başlangıç süresi 394.5 ± 29.14 sn. olduğu ve maksimal % 98.05 ± 0.46 T₁ supresyonu sağladığı ve benzer şekilde 0.1 mg/kg pankuronyumun etki başlangıç süresi 459 ± 34.62 sn. olduğu ve maksimal % 97.9 ± 0.65 T₁ supresyonu sağladığı saptandı. Wierda ve arkadaşları (73) yaptıkları çalışmada 0.05 mg/kg pipekuronyumun etki başlangıç süresini 6.7 ± 0.5 dk. (402 ± 30 sn) maksimum blok yüzdesini %95 olarak bulmuşlardır. Araştırmamızda benzer etki başlangıç süresi 0.07 mg/kg pipekuronyum ile sağlandı.

Araştırmamızda 0.07 mg/kg dozunda uygulanan pipekuronyumun etki süresi 69.75 ± 4.30 dk., 0.1 mg/kg dozunda uygulanan pankuronyumun etki süresi ise 75.15 ± 4.66 dk. olarak saptandı ve bu dozlarda pipekuronyum ile pankuronyumun halotan anestezisinde benzer etki süresi gösterdiği kanısına varıldı. Karpati ve arkadaş-

ları (43) yaptıkları hayvan deneylerinde aynı dozlarda pipekuronyumun pankuronyuma göre 2-4 kez daha potent olduğunu ve etki süresinin 2 kez daha uzun olduğunu bildirmişlerdir.

Caldwell ve arkadaşları (51) yaptıkları araştırmada halotan anestezisinde etki süresini 0.07 mg/kg pipekuronyum için 98 ± 36.1 dk., 0.1 mg/kg pankuronyum için 117.2 ± 35.8 dk. olarak saptamışlar, plazma klirensi ve volüm distribüsyon hızında fark olmasına rağmen pipekuronyum ve pankuronyumun benzer etki süresi gösterdiği sonucuna varmışlardır. Biz de araştırmamızda 0.07 mg/kg pipekuronyum ile 0.1 mg/kg pankuronyumun benzer etki sürede olduğunu gözledik. Ancak etki süresini pipekuronyum için 69.75 ± 4.30 dk., pankuronyum için 75.15 ± 4.66 dk. olarak saptadık. Bizim bulduğumuz etki süreleri bu araştırmada bulunan etki süresinden daha kısa bulunmuştur.

Bunjatjan ve arkadaşları (59) 0.07 ± 0.08 mg/kg pipekuronyum uygulamasının 55-60 dk. süren bir etki sağladığını belirtmişlerdir.

Larijani ve arkadaşları (46) etki süresini 0.07 mg/kg pipekuronyum dozunda 69.9 ± 21.6 dk., 0.1 mg/kg pipekuronyum dozunda ise 94.6 ± 18.0 dk. olarak bildirmişlerdir. Araştırmamızda 0.07 mg/kg pipekuronyum ile sağlanan etki süresi 69.75 ± 4.30 dk. olup bu çalışma ile paralellik göstermektedir.

Yalman ve arkadaşları (74) yaptıkları araştırmada 0.05 mg/kg pipekuronyumun etki süresini nörolept anestezisinde 47.66 ± 11.29 dk., izofluran anestezisinde 65.53 ± 19.75 dk. olarak saptamışlar ve %90 T_1 blok süresinin benzer olmasına karşın etki süresinin izofluran anestezisinde uzadığı kanısına varmışlardır.

Swen ve arkadaşları (53) yaptıkları araştırmada 0.1 mg/kg pipekuronyum, 0.1 mg/kg vekuronyum, 0.1 mg/kg pankuronyum ve 0.5 mg/kg atrakuryumu nörolept, halotan ve enfluran anestezisinde uygulamışlar ve etki başlangıç süresinin anestezi tekniğine bağlı olarak değişmediği, ancak etki sürelerinin enfluran anestezisinde diğer iki tekniğe göre uzadığı ve halotanın nöromüsküler blok yapıcı ajanların etki süresini uzatmadığı kanısına varmışlardır. Bu araştırmada halotan anestezisinde pipekuron-

yumun etki süresinin 89 ± 25 dk., pankuronyumun etki süresinin 90 ± 25 dk. olduğu ve iki kas gevşetici ajanın benzer etki süresi gösterdiğini bildirmişlerdir. Biz de aynı şekilde halotan anestezisinde pipekuronyum ve pankuronyumun benzer etkili olduğunu bulduk. Ancak bizim bulduğumuz etki süresi Swen'in bulduğu etki süresine göre daha kısa idi.

Araştırmamızda pipekuronyum grubunda kalp atım hızında preoperatif değerlere göre 1. dk., 2. dk. ve 10. dakikalarda bir azalma saptandı. İstatistiksel olarak önemli olan bu azalma, klinik olarak önemsiz idi. Pankuronyum grubunda ise preoperatif değerlere göre bütün zamanlarda önemli bir artma saptandı. Pipekuronyumun kalp atım hızında bir azalmaya neden olduğu ancak bu azalmanın klinik olarak önemsiz olduğu sonucuna varıldı.

Gerek pipekuronyum gerekse pankuronyum uygulanması ile sistolik arter basıncında 1. dk., 2. dk., 3. dk. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak önemli ancak klinik olarak önemsiz, bir azalma saptandı. Çalışmamızda pipekuronyum grubunda diastolik arter basıncında 1. dk., 2. dk. ve 3. dakikalarda istatistiksel olarak önemli, klinik olarak önemsiz bir azalma gözlemlendi. Pankuronyum grubunda ise diastolik arter basıncında 1. dk., 2. dk., 3. dk. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak önemsiz bir azalma saptandı. Pipekuronyum ve pankuronyumun sistolik arter ve diastolik arter basıncında klinik olarak önemsiz bir düşmeye neden olduğu sonucuna varıldı.

Alant ve arkadaşları (44) yaptıkları araştırmada pipekuronyumun kalp atım hızı ve arteriel kan basıncı üzerine hiçbir etkisi olmadığını bildirmesine karşın biz araştırmamızda pipekuronyumun kalp atım hızı ve kan basıncında klinik olarak önemsiz olmakla birlikte bir miktar azalmaya neden olduğunu saptadık.

Witteck ve arkadaşları (45) yaptıkları araştırmada pipekuronyumun bir miktar bradikardiye ve orta derecede kan basıncı düşmesine neden olduğu sonucuna varmışlardır. Araştırmamızdaki veriler bu çalışma ile uyum göstermektedir.

Barankay (63), ciddi kapak ve iskemik kalp hastalığı olan hastalarda 0.05 mg/kg pipekuronyumun kalp atım hızı ve kan basıncı üzerine etkisi olmadığını ve bu

tip hastalarda pipekuronyumun güvenlikle kullanılabilecek bir ajan olduğunu bildirmişlerdir.

Boros ve arkadaşları (61) yaptıkları araştırmada pipekuronyumun kalp atım hızında hafif bir azalmaya neden olduğunu, kan basıncı ve EKG'de değişiklik yapmadığını, pankuronyumun ise orta derecede kan basıncı yükselmesine ve kalp atım hızı artışına neden olduğunu bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda kalp atım hızında pipekuronyumun hafif bir azalmaya, pankuronyumun ise belirgin bir artışa neden olduğunu saptadık. Kan basıncında ise bu çalışmadan farklı olarak her iki ajanında hafif bir düşmeye neden olduğunu gözledik.

Tassonyi ve arkadaşları (75) ile Wierda ve arkadaşları (65) koroner arter by-pass için anestezi alan hastalarda pipekuronyum ve pankuronyumun kardiovasküler etkilerini karşılaştırmışlar ve iki çalışmada da 'pankuronyumun kalp atım hızında artışa neden olduğu, pipekuronyumun kalp atım hızında bir değişiklik yapmadığı, sistolik ve diastolik arter basıncında ise iki ajanında bir azalma yaptığı sonucuna varılmıştır.

Stanley ve arkadaşları (57) fentanyl anestezisi alan hastalarda pankuronyumun kalp atım hızında kontrol değerlerine göre 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda önemli bir artışa neden olduğunu, pipekuronyumda ise bu parametrelerde minimal ve önemsiz bir değişiklik olduğunu saptamışlar ve pipekuronyumun vagolitik ve semptomimetik etkisinin olmadığı kanısına varmışlardır. Sonuçlarımız bu çalışma ile uyum göstermektedir.

Oral ve arkadaşları (76) pipekuronyumun kardiovasküler sisteme olan etkilerini vekuronyum ile karşılaştırmışlar ve her iki ajanın sistemik arter basıncını dşrdğu, pipekuronyumun kalp atım hızını artırdığını, vekuronyumun ise kalp atım hızını minimal azalttığı sonucuna varmışlardır. Biz de çalışmamızda pipekuronyumun kan basıncında düşmeye neden olduğunu ancak Oral ve arkadaşlarının aksine pipekuronyumun kalp atım hızında hafif bir azalmaya neden olduğunu saptadık.

Starr ve Estafanous (60) yaptıkları çalışmada koroner cerrahi uygulanan normotansif ve hipertansif 43 hastada pipekuronyum ve sufentanyl kombinasyonunun kardiovasküler stabilite sağladığını ne sürmüşlerdir.

Araştırmamızda spontan recovery indeks süresinin pipekuronyum grubunda 43.84 ± 3.92 dk., pankuronyum grubunda ise benzer olarak 48.20 ± 3.10 dk. olduğu saptandı. Pipekuronyum grubunda 7 hastanın, pankuronyum grubunda ise 15 hastanın reverse ile T_1 değerinin %25'den %75'e yükseldiği gözlemlendi. Reverse ile sağlanan recovery indeks süresi pipekuronyum için 21.00 ± 2.43 dk., pankuronyum için 17.53 ± 2.01 dk. olarak bulundu. Her iki ajanın gerek spontan gerekse reverse ile sağlanan recovery indeks sürelerinin benzer olduğu kanısına varıldı.

Çalışmamızda operasyon bitiminde pipekuronyum grubunda T_1 değeri ortalama % 48.5 ± 10.84 , T_4/T_1 oranı % 21.05 ± 4.70 ; pankuronyum grubunda T_1 değeri ortalama % 32.5 ± 7.26 , T_4/T_1 oranı ortalama % 12.95 ± 2.89 olan hastaların tümüne residüel nöromusküler etkileri antagonize etmek için 0.03 mg/kg neostigmin ile 0.01 mg/kg atropin uygulandı. Her iki gruptaki hastaların ortalama 10 dk. içinde işleme iyi yanıt verdikleri ve reverse sonrası 10. dakikada T_4/T_1 oranının pipekuronyum grubunda % 77.65 ± 17.36 , pankuronyum grubunda ise % 70.65 ± 15.79 olduğu ve klinik olarak yeterli kas tonusu sağladıkları gözlemlendi.

Foldes ve arkadaşları (50) yaptıkları araştırmada spontan recovery indeks süresini pipekuronyum için 44.5 ± 8.2 dk., pankuronyum için 41.3 ± 4.2 dk. olarak saptamışlar ve antikolinesteraz uygulamasından 10 dk. sonra T_4/T_1 oranının pipekuronyumda % 79 ± 0.02 , pankuronyumda % 80 ± 0.03 olduğunu bildirmişler ve her iki ajanın benzer sürede antikolinesterazlar ile reverse edilebildiği kanısına varmışlardır. Araştırmamızda elde ettiğimiz veriler bu araştırma ile paralellik göstermektedir.

Dubois ve arkadaşları (49) T_1 değerinin % 10'dan % 25'e yükselmesi için geçen spontan recovery indeks süresini pankuronyum için 18.4 ± 1.8 dk., pipekuronyum için 19.6 ± 1.8 dk. olarak saptamışlar ve antikolinesteraz uygulamasından 10 dk. sonra T_4/T_1 oranının pankuronyum grubunda % 74.8 ± 5.0 , pipekuronyum grubunda % 72.4 ± 4.0 olduğunu bildirmişlerdir. Bizim araştırmamızda recovery indeks süresi T_1 değerinin %25'den %75'e yükselmesi için geçen süre olarak değerlendirildi ve bu süre pipekuronyum grubunda 43.84 ± 3.92 dk., pankuronyum grubunda 48.2 ± 3.10 dk. olarak saptandı.

SONUÇ

Araştırmamızda yeni bir nondepolarizan kas gevşetici ajan olan pipekuronyum bromidin klinik olarak nöromüsküler ve kardiovasküler etkilerinin pankuronyum bromid ile karşılaştırılması amaçlandı.

Araştırmamız sonucunda 0.07 mg/kg pipekuronyum ile 0.1 mg/kg pankuronyumun intübasyon süresi, etki başlangıç süresi, etki süresi ve recovery indeks süresi açısından benzer olduğu gözlemlendi.

Kardiovasküler sistem üzerine olan etkileri incelendiğinde pipekuronyumun kalp atım hızı, sistolik ve diastolik arter basıncında klinik olarak önemsiz bir miktarda azalmaya neden olduğu, pankuronyumun ise kalp atım hızında artmaya neden olduğu, sistolik ve diastolik arter basıncında ise önemsiz bir azalmaya neden olduğu gözlemlendi.

Her iki kas gevşeticinin residüel nöromüsküler etkilerinin neostigmin ve atropin ile pankuronyum grubundaki bir hasta hariç benzer sürede ve yeterli olarak geri döndürüldüğü saptandı.

Sonuç olarak; pipekuronyumun kardiovasküler sistem üzerine olan etkilerinin minimal ve klinik olarak önemsiz olduğu ve bu nedenle özellikle kalp atım hızının artması istenmeyen hastalarda uzun etkili bir nondepolarizan ajan olarak pankuronyuma tercih edilebileceği kanısına varıldı.

Ö Z E T

Araştırmamızda pipekuronyum bromidin klinik olarak nöromüsküler ve kardiovasküler etkilerinin pankuronyum bromid ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmamız 16-65 yaş grubunda herhangi bir kardiovasküler ve nöromüsküler hastalığı olmayan ve iki gruba ayrılan toplam 40 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Tüm hastalarda indüksiyon 5 mg/kg tiopental sodyum, 2 lt/dk O₂ ve 4 lt/dk N₂O, %1 halotan ile sağlandı. Anestezi idamesi % 0.5-%0.8 halotan ve 2 lt/dk O₂ ile 4 lt/dk N₂O ile standartize edildi. Kas gevşetici olarak I. gruba indüksiyonda 0.07 mg/kg ve idame için 0.015 mg/kg pipekuronyum, II. gruba ise indüksiyonda 0.1 mg/kg ve idame için 0.030 mg/kg pankuronyum uygulandı.

Her iki kas gevşetici ajanın % 50 ve % 80 T₁ supresyon süresi, intübasyon süresi, etki başlangıç süresi, maksimum blok yüzdesi, etki süresi ve recovery indeks süresi saptandı.

Ayrıca her iki ilacın kalp atım hızı, sistolik ve diastolik arter basıncı üzerine olan etkileri saptanarak tüm veriler karşılaştırıldı.

Araştırmamız sonucunda 0.07 mg/kg pipekuronyum ile 0.1 mg/kg pankuronyumun intübasyon süresi, etki süresi ve recovery indeks süresi açısından benzer olduğu kanısına varıldı.

Kardiovasküler sistem üzerine olan etkileri karşılaştırıldığında pipekuronyumun kalp atım hızında klinik olarak önemsiz bir azalmaya, pankuronyumun ise belirgin bir artışa neden olduğu saptandı. Sistolik ve diastolik arter basıncında her iki ajanında klinik olarak önemsiz bir düşmeye neden olduğu saptandı.

Sonuç olarak pipekuronyumun kardiovasküler sistem üzerine olan etkilerinin minimal ve klinik olarak önemsiz olduğu ve bu nedenle özellikle kalp atım hızının artması istenmeyen hastalarda uzun etkili bir nondepolarizan ajan olarak pankuronyuma tercih edilebileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Churchill-Davidson, H.C.: Anestezi Uygulaması. Çev.: G.Akyön, II. cilt, Ankara, Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı, 1984; 955-988.
2. Guyton, M.D.: Fizyoloji. 5. baskıda Türkçeye çevrilmiş birinci baskı. I. Cilt, III. bölüm, Ankara, Güven Kitabevi, 1978; 189-257.
3. Bowman, Willam C.: Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. Anesth. Analg. 59 (12): 935-943, 1980.
4. Esener, Z.: Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık, 1991, Sinir Kas iletimi ve Kas Gevşeticiler, sy. 103-124.
5. Standaert, G.F.: Basic Physiology and Pharmacology of the Neuromuscular Junction: Miller, D.R. (ed), Anesthesia, second edition, Churchill Livingstone, New York, Volum II, 1986; 835-846.
6. Stoelting, R.K., Miller, R.D.: Basic of Anesthesia, Second edition, Churchill Livingstone, New York, 1989; 91.107.
7. Kayaalp, O.: Tıbbi Farmakoloji, V. Baskı, Feryal Matbaası, Ankara, II. cilt, 1990; 1715-1731.
8. Atkinson, R.S., Rushman, G.B., Lee, J.A. (ed's): A synopsis of Anesthesia, tenth edition, I.O.P. Publishing Limited, Bristol, 1987; 255-285.
9. Aitkenhead, A.R.: Textbook of Anesthesia, second edition, Churchill Livingstone, 1990; 211-224.

10. Ali, H.H., Savarese, J.J.: Monitoring of Neuromuscular Function. *Anesthesiology* 45 (12): 216-242, 1976.
11. Lee, C., Katz, R.L.: Neuromuscular Pharmacology. *Br. J. Anaesth.* 52: 173-185, 1980.
12. Norman, J.: Neuromuscular Blockade. *Br. J. Anaesth.* 54 (2): 113-114, 1982.
13. Miller, D.R., Savarese, J.J.: Pharmacology of Muscle Relaxants and their antagonists; Miller, D.R. (ed), *Anesthesia*, second edition, Churchill Livingstone, New York, Volume II, 1986; 889-943.
14. Mogensen, J.V.: Clinical Assessment of Neuromuscular Transmission. *Br. J. Anaesth.* 54: 209-221, 1982.
15. Ali, H.H., Miller, D.R.: Monitoring of Neuromuscular Function: Miller, D.R. (ed), *Anesthesia*, second edition, Churchill Livingstone, New York, Volume II, 1986; 871-888.
16. Weber, S. Muravchik, S.: Electrical and Mechanical Train-of-four responses during depolarizing and nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesth. Analg.* 65: 771-776 (1986).
17. Windsor, J.P.W., Sebel, P.S., Flynn, P.J.: The neuromuscular transmission monitor *Anaesthesia* 40: 146-151, 1985.
18. Ching-Muh Lee.: Train of 4 Quantitation of Competitive Neuromuscular Block. *Anesth Analg* 54 (5): 649-653, 1975.
19. Ali, H.H., Wilson, R.S., Savarese, J.J., Kitz, R.J.: The effect of tubocurarine on indirectly elicited train of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br. J. Anaesth.* 47: 570-574, 1975.
20. Labowitz, D.W., Ramsey, F.: Twitch, tetanus and train of four as indices of recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 54: 294-299, 1981.
21. Buckett, W.E., Marjoribanks, C.B.E., Marvick, F.A., Morton, B.: The pharmacology of pancuronium bromide (DRG-Na 97): A new potent steroid

- neuromuscular blocking agent. *Brit. Pharm. Chometer* 22: 671-682, 1968.
22. Baird, W.L.M., Reid, A.M.: The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide. *Br. J. Anaesth.* 39: 775-780, 1967.
 23. Bonta, I., Goorissen, E.M., Deik, F.H.: Pharmacological interaction between pancuronium bromide and anaesthesia. *Europ. J. Pharmacol.* 4: 83-90, 1968.
 24. Saxena, P.R.: Mechanism of selective cardiac vagolytic action of pancuronium bromide, specific blockade of cardiac muscarinic receptors. *Europ. J. Pharmacol.* 11: 332, 1970.
 25. Nana, A., Cardon, E., Domokos, M.: Blood catecholamine changes after pancuronium. *Acta Anaesth. Scand.* 17: 83-87, 1973.
 26. Domenech, J.S., Carlos Garcia, R., Rodrigues Sasiain, J.M.: Pancuronium bromide: An indirect sympathomimetic agent. *Br. J. Anaesth.* 48: 1143-1148, 1976.
 27. Engbaek, J., Qrding, H., Sgrensen, B.: Cardiac effects of vecuronium and pancuronium during halothane anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 55: 501-505, 1983.
 28. Thomson, I.R., Putnins, C.L.: Adverse effects of pancuronium during high dose fentanyl anaesthesia for coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 62: 708-713, 1985.
 29. Thomson, I.R., Mutch, W.A.L., Culligan, J.D.: Failure of intravenous nitroglycerin to prevent intraoperative myocardial ischemia during fentanyl-pancuronium anesthesia. *Anesthesiology* 61: 385-393, 1984.
 30. O' Connor, J.P., Ramsay, J.G., Wynands, J.E.: The incidence of myocardial ischemia during anesthesia for coronary artery bypass surgery in patients receiving pancuronium or vecuronium. *Anesthesiology* 70: 230-236, 1989.
 31. Barnes, P.K., Smith, G.B., White, W.D., Tennont, R.: Comparison of the effects of Org. NC 45 and pancuronium bromide on heart rate and arterial pressure in

- anaesthetized mon. Br. J. Anaesth. 54: 435, 1982.
32. Taylor, P: Agents acting at the Neuromuscular junction and autonomic ganglia: Goodman, Gilman, A., Rall, W.T., Alan, S.N., Taylor, P (ed's), The Pharmacological Basis of Therapeutics, eighth edition, Pergamon Press, New York, 1990; 166-178.
 33. Pamukcu, Z.: Pavulonun mast hücrelerinden histamin açığa çıkarma etkisinin biyokimyasal ve histolojik olarak saptanması (Doğentlik Tezi), Ankara, 1975.
 34. Sim, A.W., Speirs, I.: The placental transfer of pancuronium bromide. Br. J. Anaesth 44: 370, 1972.
 35. Miller, R.D., Stewens, C.W.: The effects of renal failure and hyperkalemia on the duration of pancuronium neuromuscular blockade in man. Anesth. Analg. Curr. Res. 52: 661-666, 1973.
 36. Kamvyssi-Dea, S., Papadimitriou, K, Dousaitou, P.: The use of pancuronium bromide in operations for renal insufficiency. Br. J. Anaesth. 44: 1217-1218, 1972.
 37. Miller, R.D., Cullen, D.J.: Renal failure and postoperative respiratory failure: recurarization? Br.J. Anaesth. 48: 253-256, 1976.
 38. Evans, M., Pounder, M: Anaesthesia and perioperative management for renal transplantation: Farman, J.V. (ed), Transplant Surgery: Anaesthesia and Perioperative Care, Elsevier Science Publishers B.V., Elsevier, 1988; 289-317.
 39. Litwiller, R.W., Difazio, C.A.: Pancuronium and intraocular pressure. Anesthesiology 42 (6): 750-752, 1975.
 40. Bayhan, N., Meriç, L.: Vekuronyum ve pankuronyumun göz içi basıncına etkileri. Türk Anest. Rean. Cem. Mecm. 17: 116-118, 1989.
 41. Aktürk, G.: Fazanidium bromid uygulamasının serum K⁺ seviyesine, kardiovasküler sisteme ve nöromüsküler kavşağa olan etkilerinin incelenmesi, Uzmanlık Tezi, 1978.

42. Tuba, Z.: Synthesis of 2 β , 16 β -bis (4'-dimethyl-1'-piperazino) -3 α , 17 β -diacetoxy-5 α -androstone dibromide and related compounds. *Arzneim-Forsch* 30: 342-345, 1980.
43. Karpati, E. and Biro, K.: Pharmacological study of a new competitive neuromuscular blocking steroid, Pipecuronium bromide. *Arzneim-Forsch* 30: 346-354, 1980.
44. Alant. O., Darvas, K., Pulay, I., Weltner, J., Bihari, I.: First clinical experience with a new neuromuscular blocker pipecurium bromide. *Arzneim-Forsch* 30: 374-378, 1980.
45. Wittek, L., Gecsenyi, M., Barna, B., Hargitay, Z.: Report on clinical test of pipecurium bromide. *Arzneim-Forsch* 30: 379-389, 1980.
46. Larijani, G.E., Bartkowsk, R.R., Azad, S.S.: Clinical pharmacology of pipecuronium bromide. *Anesth. Analg.* 68: 734-739, 1989.
47. Swen, J., Koot, A., Bencini J.M.: The interaction between suxamethonium and the succeeding nondepolarizing neuromuscular blocking agent. *Eur. J. Anaesth.* 7: 203-209, 1990.
48. Chae, S.M., Nguyen, H.D., Nagishima, H.: Preliminary administration of succinylcholine does not increase potency and duration of action of pipecuronium. *Anesthesiology* 57 (3 A): A 371, 1987.
49. Dubois, M.Y., Fleming, N.W., Lea, D.E.: Effects of succinylcholine on the pharmacodynamics of pipecuronium and pancuronium *Anesth. Analg.* 72: 364-368, 1991.
50. Francis, F., Foldes, M.D., Nagashima, H.: Neuromuscular and cardiovascular effects of pipecuronium. *Can. J. Anaesth.* 37 (5): 549-555, 1990.
51. Caldwell, J.E., Costagnoli, K.P., Canfell, P.C.: Pipecuronium and pancuronium. Comparison of pharmacokinetics and duration of action. *Br. J. Anaesth.* 61:

693-697, 1988.

52. Stanley, J.C., Misakhur, R.K.: Comparative potency of pipecuronium bromide and pancuronium bromide. *Br. J. Anaesth* 63: 754-755, 1989.
53. Swen, J.M.D., Rashkovsky, O.M., Jantine, M.K.: Interaction between nondepolarizing neuromuscular blocking agents and inhalational anesthetics. *Anesth. Analg.* 69: 752-758, 1989.
54. Pitter, J.F., Tassonyi, E., Morel, D.R.: Pipecuronium-induced neuromuscular blockade during nitrous-oxide-fentanyl, isoflurane and halothane anesthesia in adults and children. *Anesthesiology* 71: 210-213, 1989.
55. Sarner, J.B., Brandom, B.W., Mai-Li-Dong, Dickle D.: Clinical pharmacology of pipecuronium in infants and children during halothane anesthesia. *Anesth. Analg.* 71: 362-366, 1990.
56. Azad, S.S., Lavijani, G.E., Goldberg, M.E.: A dose response evaluation of pipecuronium bromide in elderly patients under balanced anesthesia. *J. Clin. Pharmacol.* 29: 657-659, 1989.
57. Stanley, J.C., Carson, I, W., Gibson, F.M., Mc. Murray, T.J.: Comparison of the haemodynamic effects of pipecuronium and pancuronium during fentanyl anesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 35: 262-266, 1991.
58. Newton, D., Richardson, J., Agoston, S.: Preliminary studies in man with pipecuronium a new steroid neuromuscular blocking agent. *Br. J. Anaesth.* 54: 789, 1982.
59. Bunjatjan, A.A., and Miheev, V.I.: Clinical experience with a new steroid muscle relaxant: Pipecuronium bromide. *Arzneim-Forsch.* 30: 383-385, 1980.
60. Starr, N.J., Estafanous, F.G., Wong, D.: Cardiovascular effects of pipecuronium in combination with sufentanil-O₂ in patients for coronary surgery. 9th World Congress of Anaesthesiologists. Washington D.C., May 22-28, 1988.

61. Boros, M., Szenohradszky, J.: Comparative clinical study of pipecuronium bromide and pancuronium bromide. *Arzneim-Forsch.* 30: 389-393, 1980.
62. Alyautdin, R.N., Buyanov, V.V., Fisenko, V.P., Lemino, E.J.: On some properties of a new steroid curare-like compound pipecuronium bromide. *Arzneim-Forsch.* 30: 355-357, 1980.
63. Borankay, A.: Circulatory effects of pipecuronium bromide during anesthesia of patients with severe valvular and ischaemic heart diseases. *Arzneim-Forsch.* 30: 386-388, 1980.
64. Oral, U., Gökben, M., Aydın, S., Konuk, S.: Pipekuronyum ile pankuronyumun göz içi basıncına etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest. Rean. Cem. Mecn.* 19: 93-96, 1991.
65. Mark, K.J., Wierda, M.D., Gerhard, F., Karliczek, G.F.: Pharmacokinetics and cardiovascular dynamics of pipecuronium bromide during coronary artery surgery. *Can. J. Anaesth.* 37 (2): 183-191, 1990.
67. Caldwell, J.E., Miller, D.R., Costagnoli, B.A.: The influence of renal failure on the pharmacokinetics and duration of action of pipecuronium bromide in patients anesthetized with halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 70: 7-12, 1989.
68. Vereczkey, L., Szporny, L.: Disposition of pipecuronium bromide in rats. *Arzneim-Forsch.* 30: 364-365, 1980.
69. Bodrogi, L., Feher, T., Varadi, A.: Pharmacokinetics of pipecuronium bromide in rat. *Arzneim-Forsch.* 30: 366-369, 1980.
70. Cholnoky, E.: Summary of safety tests with pipecuronium bromide, a new neuromuscular blocking agent. *Arzneim-Forsch.* 30: 370-373, 1980.
71. Benad, G., Hofmockel, R.: Pipecuronium bromide. *Br. J. Hosp. Med.* 45: 308, 1991.
72. Cozanitis, D.A., Hofmockel, R., Benad, G.: Comparison of atracurium, pipecuronium and vecuronium for tracheal intubation. *Acta Anaesth. Belgica* 38

(1): 77-81, 1987.

73. Wierda, J.M.K.H., Richardson, J.F., Agoston, S.: Dose-response relation and time course of action of pipecuronium bromide in humans anesthetized with nitrous oxide and isoflurane, halothane, or Droperidol and Fentanyl. *Anesth. Analg.* 68: 208-213, 1989.
74. Yalman, A., Orhon, Z., Öke, G.: Pipekuronyumun nöromüsküler ve kardiovasküler etkileri. *Türk Anest. Rean. Cem. Mecm.* 20: 97-99, 1992.
75. Tassonyi, E., Neidhart, P., Pittet, J.F., Morel, D.R.: Cardiovascular effects of pipecuronium and pancuronium in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 69: 793-796, 1988.
76. Oral, U., Gökben, M., Aydın, S., Konuk, S.: Pipekuronyum bromörün kardiovasküler sisteme etkilerinin vekuronyum ile karşılaştırılması. *Türk Anest. Rean. Cem. Mecm.* 18: 172-174, 1990.