T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON SERVİS ŞEFLİĞİ

SUGAMMADEKS KULLANIMININ POSTOPERATİF STRES HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

İlker ÖZDEMİRKAN
Tbp. Kd. Ütğm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Programı
için öngördüğü
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2012

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON SERVİS ŞEFLİĞİ

SUGAMMADEKS KULLANIMININ POSTOPERATİF STRES HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

İlker ÖZDEMİRKAN
Tbp. Kd. Ütğm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Programı
için öngördüğü
UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Sezai ÖZKAN
Prof. Tbp. Kd. Alb.

İSTANBUL
2012

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Sugammadeks Kullanımının Postoperatif Stres Hormonları Üzerine Etkisi” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi’nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

		İMZA
Tez Danışmanı	**:** Prof. Tbp. Kd. Alb. Sezai ÖZKAN	**.....**
Başkan	**:** Prof. Tbp. Kd. Alb. Güner DAĞLI	**.....**
Üye	**:** Prof. Tbp. Kd. Alb. Sezai ÖZKAN	**.....**
Üye	**:** Doç. Tbp. Yb. Hüseyin ŞEN	**.....**

ONAY:

Tbp. Kd. Ütğm. İlker ÖZDEMİRKAN’ın 02/07/2012 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Saadettin ÇETİNER
Prof. Hv. Tbp. Tümgeneral
Komutan Bilimsel Yardımcısı,
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı,
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez konusu GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servis Şefliği tarafından Nisan 2011 tarihinde verilmiş ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi'nde yapılmıştır. Bu çalışmada, sugammadeks kullanımının postoperatif stres hormonları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bana her türlü yardım ve desteği sağlayan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bilimin ve araştırmanın önemini her fırsatta vurgulayan başta değerli hocam, Prof. Tbp. Kd. Alb. Güner DAĞLI'ya ve aynı zamanda tez danışmanım da olan Prof. Tbp. Kd. Alb. Sezai ÖZKAN'a, tez konumun belirlenmesinde büyük yardımları olan Doç. Tbp. Yb. Hüseyin ŞEN'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma ortamını zevkle paylaştığım, dostluklarını daima yanımda hissettiğim ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, bir aile ortamı içinde uyumla çalıştığımız anestezi teknisyeni ve hemşire arkadaşlarım ile yardımcı klinik personeli arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmam sırasında bana verdikleri desteklerden dolayı tüm Beyin Cerrahisi, Genel Cerrahi, Nükleer Tıp ve Biyokimya Servisleri'ne müteşekkirim.

Yaşamım boyunca sevgi, ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bana duydukları güven duygusu ve gururu samimiyetle hissettiren başta ailem olmak üzere tüm sevdiklerime, desteklerinden ve hoşgörülerinden dolayı gönülden teşekkür ederim.

İlker ÖZDEMİRKAN
Tbp. Kd. Ütğm.

ÖZET

Sugammadeks kullanımının postoperatif stres hormonları üzerine etkisi,

Sugammadeks, yüksek affinite ile steroid yapıdaki nondepolarizan kas gevşeticilere (NDKG) bağlanıp kolinesteraz inhibisyonundan tamamen farklı bir mekanizma (enkapsülasyon) ile nöromusküler blokajı antagonize eden bir ilaçtır. Çalışmamızda, sugammadeksin postoperatif dönemde stres hormonlarının üzerine nasıl bir etkisi olduğunu ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamız, ASA (*American Society of Anesthesiologist*) sınıflaması I-II grubundan, yaşları 20–60 arasında değişen, genel anestezi altında elektif lomber disk hernisi (LDH) ve laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan 60 olgu üzerinde yapıldı. Operasyon öncesi hastalar, *Medcalc 11.5.1* paket programı ile randomize edilerek iki gruba (kontrol grubu; Grup K, sugammadeks grubu; Grup S) ayrıldı. Standart monitörizasyona ek olarak TOF (train-of-four) ile nöromusküler blokaj monitörize edildi. Hastaların anestezi indüksiyonu (tiyopental, rokuronyum, fentanyl) ve idamesi (izofluran, N_2O, O_2) standart olarak uygulandı. Operasyon bitiminde nöromusküler blokajın antagonizması, Grup K'da; operasyon sonunda T2'nin yeniden ortaya çıkması ile spontan nöromusküler blokta geri dönüş meydana geldiği zaman 40 µg/kg neostigmin ve 0,015 µg/kg atropin ile, Grup S'de ise; operasyon sonunda T2'nin yeniden ortaya çıkması ile spontan nöromusküler blokta geri dönüş meydana geldiği zaman 2 mg/kg sugammadeks ile sağlandı. Hastalardan, serum kortizol, insülin, aldosteron ve glukoz düzeylerini tespit etmek için preoperatif, cerrahinin 30. dk'sı, kas gevşetici antagonisti (reverse) uygulandıktan 5 dk sonra ve postoperatif 2. saatte olmak üzere 4 kez kan örneği alındı. Hastaların demografik özellikleri, toplam cerrahi süreleri, total rokuronyum gereksinimleri ve peroperatif hemodinamik özellikleri açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. Tüm zamanlarda her iki gruptan alınan örneklerin serum glukoz, insülin, kortizol ve aldosteron değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı belirlendi. Her iki grupta da cerrahi sonrası (reverse uygulandıktan 5 dk

sonra ve postoperatif 2. saat) alınan örneklerin serum glukoz, insülin, kortizol ve aldosteron değerlerinde, preoperatif değerlerine kıyasla anlamlı bir artış olduğu gözlendi ($p<0.05$). Cerrahinin 30. dk'sı alınan örneklerin serum insülin değerleri her iki grupta da preoperatif değerlere kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Sonuç olarak, çalışmaya alınan her iki hasta grubunda da cerrahiye stres cevabın ortaya çıktığını, sugammadeks kullanımının bu stres cevabı ve stres hormonlarının düzeylerini etkilemediğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler : Sugammadeks, Aldosteron, Kortizol, İnsülin, Glukoz

Destekleyen Kurumlar : GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Yazar : Tbp. Kd. Ütğm. İlker Özdemirkan

Danışman : Prof. Tbp. Kd. Alb. Sezai Özkan

SUMMARY

The effects of sugammadex usage on postoperative stress hormones.

Sugammadex is a kind of drug that binds with high-affinity to non-depolarizing muscle relaxants with steroidal structure and antagonizes the neuromuscular blockade with an entirely different mechanism of cholinesterase inhibition (encapsulation). In our study, we aimed to find out the effects of sugammadex on stress hormones in postoperative period. 60 patients who were aged between 20-60 and undergoing elective lumbar disc herniation (LDH) or laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia with ASA (American Society of anesthesiologist) classification of I and II were enrolled in this study. Patients were assigned randomly into sugammadex group (Group S) or control group (Group C) with using *MedCalc 11.5.1* software before the surgery was initiated. In addition to the standard monitorization neuromuscular blockade was monitored with TOF (train-of-four). The induction of general anesthesia (was achieved by thiopental, rocuronium, fentanyl) and maintenance of anesthesia (was provided with isoflurane, N_2O, O_2) were applied through standard way. At the end of the surgery, with the re-emergence of T2 and return of spontaneous neuromuscular blockadge in group C and S, 40 mg/kg neostigmine and 0,015 mg/kg atropine and 2 mg/kg sugammadex was used respectively for reversal of neuromuscular blockade. In order to determine serum cortisol, insulin, aldosterone and glucose levels, blood samples were obtained from the patients preoperatively, 30 minutes after the surrgery was initiated, 5 minutes after the administration of muscle relaxant antagonist (reverse) and in the 2^{nd} hour of postoperative period. Patient demographics, total surgery time and rocuronium requirements and perioperative hemodynamic measurements were similar between the groups. The difference of serum glucose, insulin, cortisol and aldosterone levels were not statistically significant at both groups for each sample obtained from the patients. In both groups following surgery (in the 5^{th} minute after reversal of neuromuscular blockade and in the postoperative 2^{nd} hour) samples of

serum glucose, insulin, cortisol and aldosterone levels significantly increased as compared with preoperative values ($p<0.05$). In the 30^{th} minute of the surgery serum insulin levels were significantly lower than preoperative values in both groups ($p<0.05$). In conclusion, stress response to surgery emerged in both groups of our study and we believe that sugammadex use does not affect the levels of the stress response and stress hormones.

Keywords : Sugammadex, Aldosterone, Cortisol, Insulin, Glucose
Supported by : GATA Haydarpasa Training Hospital
Author : Tbp. Kd. Utgm. Ilker OZDEMIRKAN
Counsellor : Prof. Tbp. Kd. Alb. Sezai OZKAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Strese Endokrin Yanıt	3
2.2. Strese Metabolik Yanıt	13
2.3. Rokuronyum	15
2.4. Train-of-Four (dörtlü uyarı dizisi, TOF)	18
2.5. Nondepolarizan Bloğunun Antagonize Edilmesi ve Sugammadeks	20
MATERYAL VE METOD	28
BULGULAR	31
TARTIŞMA	50
SONUÇ	57
KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

O_2 : Oksijen
CO_2 : Karbondioksit
N_2O : Nitrözoksit
SSS : Santral sinir sistemi
ACTH : Adrenokortikotropik hormon
TSH : Tiroid stimülan hormon
GH : Growth hormon
FSH : Follikül stimülan hormon
LH : Lüteinizan hormon
ADH : Antidiüretik hormon
MSH : Melanosit stimülan hormon
Na : Sodyum
K : Potasyum
Cl : Klor
GHrH : Growth hormon releasing hormon
TRH : Tirotropin releasing hormon
FSHrH : Follikül stimülan hormon releasing hormon
LHrH : Lüteinizan hormon releasing hormon
CRH : Kortikotropin releasing hormon
IL-1 : İnterlökin 1
GLUT-4 : Glukoz taşıyıcı protein 4
Ach : Asetilkolin
TOF : Train of four
Hz : Hertz
NDKG : Nondepolarizan kas gevşetici
PTC : Post-tetanik count
LDH : Lomber disk hernisi
ASA : American Society of Anesthesiologist
SAB : Sistolik arter basıncı
DAB : Diyastolik arter basıncı

NMBA	: Nöromusküler bloker ajan
SpO_2	: Periferik oksijen satürasyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
NIKB	: Non invazif kan basıncı
Grup S	: Sugammadeks grubu
Grup K	: Kontrol grubu
RIA	: Radyoimmunoassay
Ort	: Ortalama
SS	: Standart sapma
L/S	: Laparoskopi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Kortizol ve aldosteron sentezi	8
2.2.	Anjiotensin ve ACTH'ın kortizol ve aldosteron üzerine etkisi	9
2.3.	Hipotalamohipofizer-adrenal aks	11
2.4.	Sinir-kas kavşağı ve asetilkolin reseptörü	16
2.5.	Rokuronyumun açık formülü	17
2.6.	Dörtlü uyarı dizisi ile kas gevşetici ajan enjeksiyonundan önce ve sonraki kas yanıtlarının karşılaştırılması	19
2.7.	Siklodekstrinler	22
2.8.	Rokuronyum-sugammadeks kompleksi	24
4.1.	Gruplara ait KAH grafiği	33
4.2.	Gruplara ait SAB grafiği	35
4.3.	Gruplara ait DAB grafiği	37
4.4.	Gruplara ait OAB grafiği	39
4.5.	Gruplara ait SpO_2 grafiği	41
4.6.	Gruplara ait serum glukoz değerleri grafiği	43
4.7.	Gruplara ait serum insülin değerleri grafiği	45
4.8.	Gruplara ait serum kortizol değerleri grafiği	47
4.9.	Gruplara ait serum aldosteron değerleri grafiği	49

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
4.1.	Guplara ait kişisel ve genel özelliklerin karşılaştırılması	31
4.2.	Gruplara ait KAH değerleri (Ort±SS)	32
4.3.	Gruplara ait SAB değerleri (Ort±SS)	34
4.4.	Gruplara ait DAB değerleri (Ort±SS)	36
4.5.	Gruplara ait OAB değerleri (Ort±SS)	38
4.6.	Gruplara ait SpO_2 değerleri (Ort±SS)	40
4.7.	Gruplara ait serum glukoz değerleri (Ort±SS)	42
4.8.	Gruplara ait serum insülin değerleri (Ort±SS)	44
4.9.	Gruplara ait serum kortizol değerleri (Ort±SS)	46
4.10.	Gruplara ait serum aldosteron değerleri (Ort±SS)	48

1. GİRİŞ

Vücut homeostazını sağlamak ve sürdürmek amacıyla zararlı uyaranlara karşı verilen otonom, endokrin, metabolik ve immünolojik yanıtlar genel olarak stres yanıt olarak adlandırılır. Bu yanıtlar büyük travmalarda, cerrahi sırasında, sepsiste, açlıkta ortaya çıkabilmektedir.

Selye (1) organizmanın strese verdiği endokrin ve metabolik yanıtı hayatın esasını oluşturan koruyucu bir işlev olarak tarif etmiştir. Anestezi ve anestezik ajanlarla birlikte cerrahi girişim, sıvı ve elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve daha birçok faktör vücut için bir stres olup sonuçta hipotalamo-hipofizer aktivitenin artışına yol açar. Hipotalamustan trotropik hormonların salınımıyla hipofiz bezi uyarılır. Hipofiz bezininin yanıtı ise adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid stimülan hormon (TSH), büyüme hormonu (GH), prolaktin, follikül stimülan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve antidiüretik hormon (ADH) salınımıdır. Hipofizer hormonların uyansı ile kortizol, glukagon ve katekolaminler gibi katabolik hormonlar artarken, insülin ve testesteron gibi anabolik hormonlar inhibe olarak azalmaktadır. Bu değişiklikler, glukoneogenezis, glukojenolizis ve protein sentezi için gerekli maddeleri sağlayarak yaşama yardımcı olmak içindir (2-5).

Günümüzde cerrahi strese endokrin cevabın gerekliliği görüşü tartışmalıdır. Katabolizmayı artıran endokrin yanıtın; sıvı, kan ve diyet ile modern tıbbi tedavi gören bir hastada yararı şüphelidir. Ayrıca metabolik ve endokrin cevap uzayıp ve aşırı miktarda olursa bazı negatif ve istenmeyen etkileri artırabilir. Tromboemboliler, stres ülserleri, kalbin artan oksijen ihtiyacı ve yükü sonucu kalp yetmezliği, enfarkt ve pulmoner yetmezlik gibi bazı kardiyovasküler komplikasyonlar oluşabilir (6,7). Artan katabolizma ve negatif nitrojen dengesinin diğer bir sonucu da postoperatif yorgunluk, bitkinlik ve nekahat devresinin uzamasıdır (5,6).

Son yıllardaki çalışmalarda cerrahi stimulusa endokrin ve metabolik cevabı azaltma veya ortadan kaldırma yollarının arayışını görmekteyiz (8). Böylece özellikle yüksek risk taşıyan hasta grubunda postoperatif morbiditenin azalacağı ve iyileşmenin daha hızlı olacağına inanılmaktadır.

Sugammadeks, rokuronyum başta olmak üzere steroid yapıdaki kas gevşeticilerin etkilerinin ortadan kaldırılmasında kullanılan yeni ve oldukça etkili bir ajandır. Kas gevşemesini antagonize ederken kolinesteraz inhibisyonundan tamamen farklı bir mekanizmayla etkisini ortaya koymaktadır. Steroid yapıdaki kas gevşeticileri enkapsüle ederek etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Bu benzersiz etki mekanizması sayesinde entübasyon dozunda verilmiş kas gevşeticinin etkisini dahi kısa sürede ortadan kaldırabilme özelliğine sahip bu ilaç, özellikle entübe edilemeyen ve ventile olmayan hastalarda kas paralizini ortadan kaldırarak spontan solunumun gelmesini sağlayabilmektedir (58,59,63,64).

Çalışmamızda, sugammadeks kullanılan hastalarda bu ajanın, bir kısmı steroid yapıda olan stres hormonlarını postoperatif dönemde nasıl etkilediğini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Strese Endokrin Yanıt

Stres yanıt, çeşitli zararlı uyaranlar tarafından başlatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı, dolayısıyla yaşamını sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıttır. Zararlı uyaranlar korku, ağrı, travma, cerrahi, yaralanma, enfeksiyon, yanıklar, açlık veya sepsis gibi durumlardır. Zararlı uyaran ne olursa olsun ortaya çıkan yanıtlar, derecesi dışında birbirine benzerdir (9,10).

Stres yanıt oluşturan uyarılar arasında; dolaşım volümündeki değişiklikler, dokuların veya kanın O_2, CO_2 veya pH değişiklikleri, ağrı, kan glukoz düzeyi değişiklikleri, vücut ısısında değişiklikler, sepsis ve buna bağlı olarak salınan bazı endojen maddeler sayılabilir. Stres uyaranlara karşı metabolik yanıtlar protein homeostazında değişme, hipermetabolizma, karbonhidrat metabolizmasında değişme, sodyum ve su retansiyonu ile artmış lipolizle karakterizedir. Bu değişiklikler enerji depolarının mobilizasyonuna yöneliktir. Ayrıca artmış sempatik aktivite hemodinamik stabiliteyi ve hayati organların perfüzyonunu sağlamaya çalışmaktadır. Homeostazı sağlamak için oluşan bu reaksiyon her zaman yararlı olmayabilir. Bu nedenle cerrahi strese karşı verilen yanıtların azaltılması veya baskılanması homeostazın sağlanmasında çok önemlidir. Bu yanıtların kontrol edilebilmeleri özellikle postoperatif dönemde morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği halde bugün elimizde olan bilgiler stres yanıtları baskılamada yetersiz kalmakta ve bu konuda araştırmalar sürmektedir (9,10).

2.1.1 Anatomi

Endokrin sistem ile sinir sistemi arasındaki integrasyonu sağlayan en önemli santral sinir sistemi (SSS) bölümü hipotalamustur. İç ve dış ortamdan SSS'ne gelen veya bu sistem içinde oluşan çeşitli uyarılar, endokrin sisteme yansıtılmak üzere hipotalamusa integre edilirler. Hipotalamus, hipofizi etkileyen hormonların salınımını kontrol eden bir

merkezdir. Hipotalamus anatomik olarak üç bölümden oluşur.

1-Supraoptik bölge

2-Tuberal bölge

3-Mamillar bölge

Hipotalamusun posterior kısmı sempatik sistemin merkezidir. Bu bölgenin uyarılmasıyla solunum, dolaşım ve gastrointestinal sistemde önemli değişiklikler oluşur. Yine bu bölge çevresel değişikliklere karşı canlının adaptasyonunu sağlar. Hipotalamusun anterior kısmı parasempatik sistemin merkezidir ve vücudun ısı düzenleyicisidir. Bu bölgenin uyarılmasıyla sekresyon artışı, terleme, vazodilatasyon, hipotansiyon gibi parasempatik bulgular ortaya çıkar. Stimülatör ve inhibitör uyarılar medial bazal hipotalamustan releasing faktörleri açığa çıkarır ve bu da hipofiz bezinden hormonların salgılanmasını sağlar. Hipofiz; 6 mm vertikal, 12 mm transvers, 8 mm anteroposterior uzunlukta, 0,5 gr ağırlığında bir dokudur. İnfundibulum ile beyne bağlanır ve hipofizeal çukura (*sella turcica*) oturur (11,12).

Hipofiz iki kısma ayrılır:

1-Ön lob; ön hipofiz veya adenohipofiz adını alır ve 3 kısımdan oluşur.

a. Pars distalis

b. Pars intermedia

c. Pars tuberalis

2-Arka lob; arka hipofiz veya nörohipofiz adını alır ve bu bölüm de 3 kısımdan oluşur.

a. Eminentia medialis

b. İnfundibulum

c. Pars nervosa

Hipotalamus ve daha üst merkezler, hipofizin fonksiyonunu kontrol ederler. Nörohipofiz, doğrudan hipotalamusta yapılan bazı kimyasal maddeleri depolar ve kana verir. Yani kendisi herhangi bir madde üretmez. Adenohipofiz ise yapı olarak bir bezdir ve hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamohipofizeal traktustan portal sistem kanalıyla hipofizin ön lobunun pars distalis kısmına releasing faktörler olarak bazı kimyasal maddeler

ulaşır ve ön hipofizden tiroid hormonunun salınımı için tiroid bezini etkileyen tiroid stimulan hormon (TSH), steroidlerin salınımı için adrenal korteksi etkileyen adrenokortikotropik hormon (ACTH), testis ve ovaryumları etkileyen folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin, somatotropin, melanosit stimülan hormon (MSH) salgılanır.

Glandula suprarenalis böbreklerin üst medial bölümünde, yaklaşık torakal 11. vertebra seviyesinde bulunur. Sağ ve solda olmak üzere iki tane olan bu bez retroperitoneal bir organdır. Sol suprarenal bez yarımay, sağ suprarenal bez ise piramit şeklindedir. Suprarenal bezler histolojik olarak korteks ve medulla olmak üzere ikiye ayrılır. Korteks üç tabakadan oluşur. En dışta zona glomeruloza, ortada zona fasikulata, en içte zona retikularis bulunur.

Zona glomerulosa mineralokortikoidleri (Örn. aldesteron) salgılar, zona fasikulata glukokortikoidleri (Örn. kortizon, hidrokortizon) salgılar, zona retikularis ise seks hormonlarını (Örn. androjen) salgılar. Glukokortikoidler karbonhidrat ve yağ metabolizmasını, mineralokortikoidler ise Na, K, Cl dengesini düzenlerler.

Suprarenal bezin medullası sempatik bir paragangliondur ve sempatik sinir liflerinin özelliğini taşır. Suprarenal bezin sempatik sinirleri T_{10}, T_{11}, T_{12} ile L_1'den gelir ve medullaya girerler. Parasempatik lifleri ise nervus vagusla gelir (11,12).

2.1.2 Fizyopatoloji

Stres yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmalar henüz tam olarak belirlenememiştir. Ancak nöroendokrin sistem ve sempatik sinir sisteminin bu mekanizmalarda rolü büyüktür (9,10). Nöroendokrin aks veya hipotalamohipofizer aksın, periferden kalkan afferent nöral uyarılarla veya makrofaj ve lenfositler tarafından salınan humoral ajanlar tarafından uyarılması söz konusudur. Ayrıca başta sempatik afferent uyarılar olmak üzere otonom efferent uyarılar da etkili olmaktadır. Tüm bu uyarılar hipotalamik releasing faktörler aracılığı ile hipofiz bezinden ilgili hormonların salınmasına yol açmaktadır. Öte yandan hipotalamusta bulunan sempatik

ventro ve dorsomedial çekirdeklerin stimülasyonu ile sempatik sistemin aktivasyonu ortaya çıkmaktadır. Bu aktivasyonlar sonucu katekolamin salınımı, dolaşım stimülasyonu, glukoz, aminoasit ve yağ asitlerinin stabilizasyonu ortaya çıkmaktadır. Sempatik stimülasyon, hayati önem taşımakla birlikte aşırı ve uzun sürmesi halinde organizmaya zarar verebilmektedir (13,14).

2.1.2.1 Hipotalamo-hipofizer sistem ve endokrin yanıtlar

Hipotalamus organizmanın bütünlük ve homeostazını düzenleyen, organizma hakkında gelen bilgilerin toplandığı bir merkez görevi gören çok önemli bir organdır. Organizmadaki bütün vejetatif ve endokrin süreçleri regüle eden hipotalamusta; termoreseptörler, osmoreseptörler ve kan hormon düzeylerine duyarlı reseptörler bulunmaktadır (10,15).

Hipotalamus salgıladığı *releasing* (salıcı) ve *inhibiting* (baskılayıcı) faktörlerle hipofiz ön lob hormonlarının salınımını düzenlemektedir. Polipeptid yapısındaki bu faktörler, monoaminerjik nöranal kontrolün etkisi altında olup, salınımları çeşitli santral ve afferent uyarılar aracılığı ile stimüle edilir. Hipofiz ön lobundan salınan her hormon için hipotalamusta ayrı bir *releasing* faktör salınmaktadır (17).

Hipofiz bezi, beyinde *sella turcica*'da yer alan ve hipotalamusun kontrolünde endokrin fonksiyonları düzenleyen bir bezdir. Ön lob (adenohipofiz) ve arka lob (nörohipofiz) olarak iki lobdan oluşmaktadır. Adenohipofizden salınan hormonlar GH (insan büyüme hormonu), ACTH (adrenokortikotropik hormon), TSH (tiroid stimülan hormon), MSH (melanosit stimulan hormon), prolaktin, FSH (folikül stimülan hormon), LH (lutenizan hormon)'dur. Nörohipofizden salınan hormonlar ise oksitosin ve ADH (antidiüretik hormon-vazopressin)'dir. Oksitosin ve vazopressin hormonlarının salınımı nöral mekanizmayla olup ön lob hormonlarının salınımı ise hipotalamustan salınan *releasing* faktörlerce düzenlenen humoral mekanizmayla olmaktadır. Hipotalamustan salınan *releasing* faktörler GHrH, TRH, FSHrH, LHrH, CRH'dır (15,17).

Bunların dışında hipotalamustan salınan en az üç tane inhibitör faktör

mevcuttur. Bunlar içinde en önemlileri prolaktin inhibiting faktör, somatotropin inhibiting faktör ve melanosit inhibiting faktördür. Hipotalamus-hipofiz bağlantısının kesilmesi durumunda bütün hipofiz hormonlarının salınımı aşırı derecede azalır. Sadece prolaktin artmaktadır (15,17).

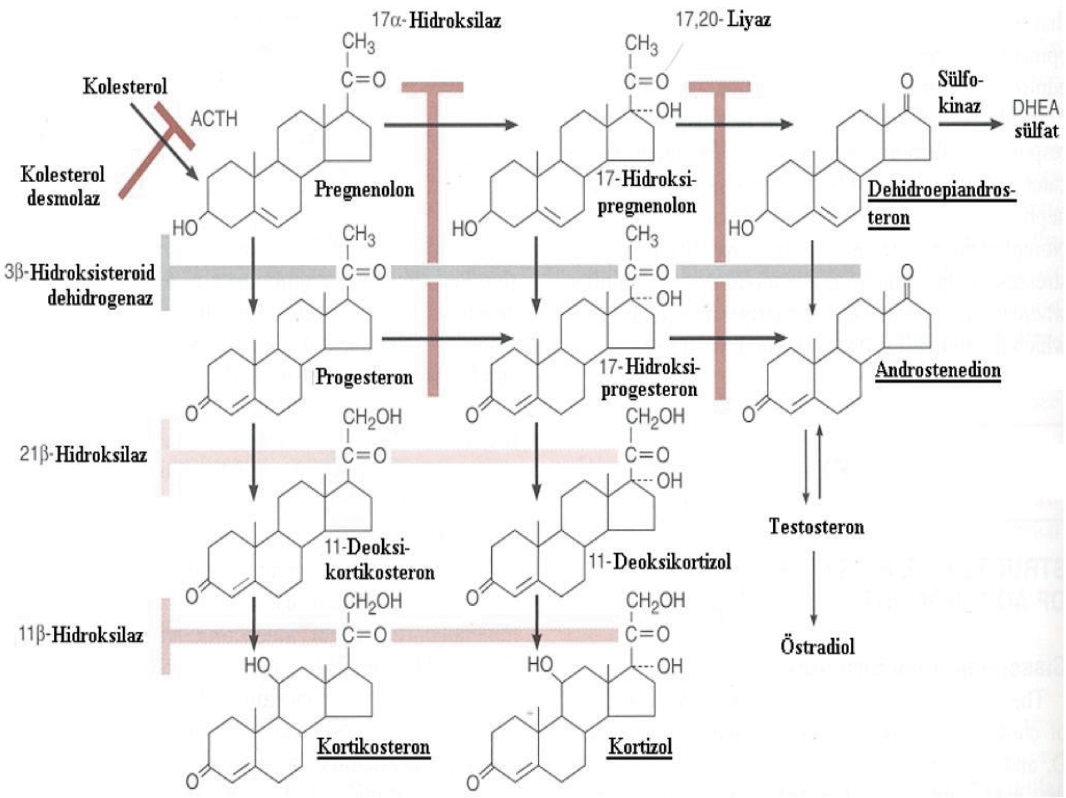
Hipofiz hormonlarından ACTH, FSH, LH ve TSH *feed-back* mekanizması ile kontrol edilmektedir. Stres sırasında inhibitör hormonların etkisi zayıfladığından hipofiz hormonlarının salınımı daha da artmaktadır (10,16). Stres reaksiyonu sırasında hipofiz hormonlarının artmasının anlamı henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen nosiseptif cerrahi uyarılar hipotalamo-hipofizer aktivitede bir artışa yol açmaktadır (10). Bu da hipotalamustan salınan *releasing* hormonların etkisiyle ACTH, GH, FSH, LH, TSH, prolaktin ve ADH salınımına yol açmaktadır. Bunlara bağlı olarak salınan kortizol, tiroksin ve glukagonun, kan şekerini yükselterek insülin sekresyonunu baskılaması söz konusudur. Sempatik sinir sistemi de hipotalamusun kontrolünde olduğundan CRF salınımının diğer hormonları da etkilemesiyle sempatik aktivitede bir artış olmaktadır. Bunlara ek olarak aldosteron ve vazopressin de travma ve cerrahi sırasında sodyum ve su tutulumunu sağlamak amacıyla artmaktadır (10,13).

Stres yanıt olarak hipotalamus üzerinden salgılanan hipofiz hormonları ve paralel olarak artan sempatik aktivite, organizmanın alarm reaksiyonu dediğimiz hemodinamik ve metabolik anlamda yeni bir denge durumuna geçmesine yol açar. Burada homeostazı sağlamak esastır. Bu nedenle kalp dakika volümü ve doku perfüzyonu artırılmakta, vücut ısısı yükseltilmektedir. Ayrıca karşı düzenleyici dediğimiz kortizol, epinefrin ve glukagon gibi insüline ters etkiler gösteren hormonların artışıyla kan glukozu yükseltilmekte; glikoliz, glukoneogenez ve lipoliz artmaktadır. Artmış vazopressin ve aldosteron da sodyum ve su tutulumunu sağlayıp potasyum atılımını artırarak homeostaza katkıda bulunmaktadır. Ayrıca uyarının şiddeti ve süresine göre protein homeostazında değişiklikler olmakta, negatif nitrojen balansı oluşmaktadır. Organizmada strese karşı oluşan bütün bu değişikliklerin boyutu nitelik ve nicelik yönünden uyarının şiddeti ve süresi ile direkt orantılıdır (15).

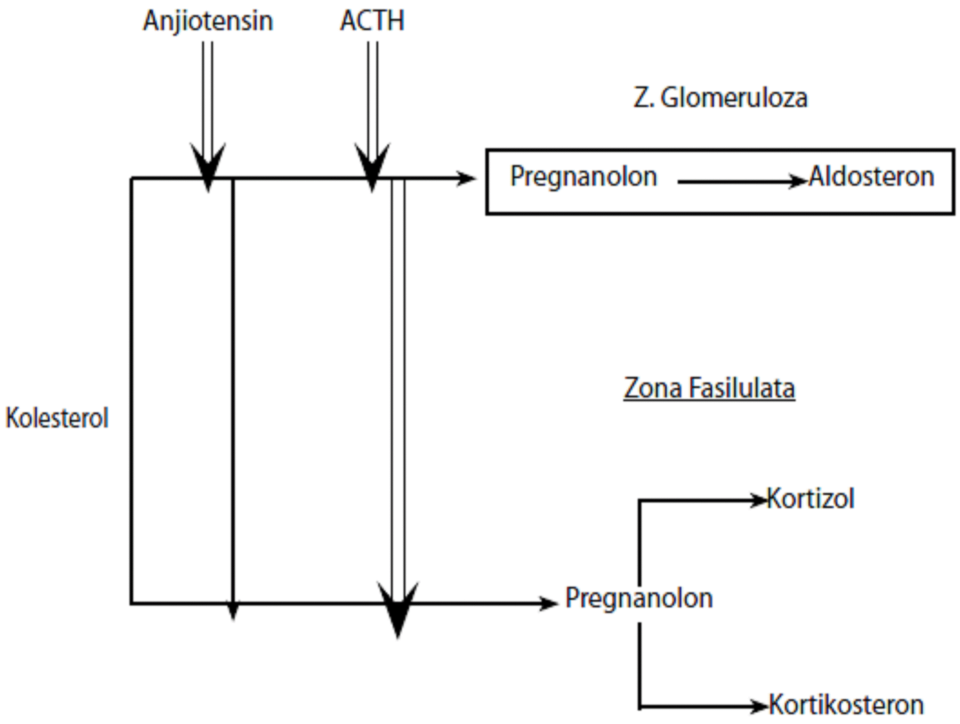
2.1.2.2 Kortizol ve aldosteron

Adrenal korteks, kapsülden medüllaya doğru sıralanan ve Zona Glomeruloza, Zona Fasikulata ve Zona Retikularis olarak adlandırılan 3 tabakadan oluşur. Adrenal kortekste kortizol ve aldosteron, kolesterolün bir dizi enzimatik reaksiyonu sonucu sentezlenir (Şekil 2.1).

Adrenal korteks steroidlerinin yarısını kortizol oluşturur. Kalan yarının büyük bir bölümü adrenal androjenlerdir. Mineralokortikoidler küçük bir miktarda bulunurlar. Adrenal korteks başlıca iki sistemin kontrolü ile fonksiyonlarını yürütür. Bunlardan biri mineralokortikoid sekresyonunda etkin olan renin-anjiotensin sistemi, diğeri ise hipotalamohipofizer CRH-ACTH etkinliğidir (Şekil 2.2).



Şekil 2.1 Kortizol ve aldosteron sentezi (18,19)



Şekil 2.2 Anjiotensin ve ACTH'ın kortizol ve aldosteron üzerine etkisi (18,19)

Aldosteron, renal tübülüs epitel hücrelerinde, özellikle toplayıcı kanallardaki esas hücrelerde ve daha az olarak distal tübüllerde, sodyumun geri emilmesini ve potasyumun atılmasını sağlar. Toplayıcı tübüllerin interkale hücrelerinde sodyumla değişmeli olarak hidrojenin atılımına yol açar (18).

Renin-anjiotensin sistemi, aldosteron salgılanmasında dominant etkiye sahiptir. Sodyum kaybı, ekstraselüler volüm azalması ve sempatik sistemin etkisi ile renin salgısı artar. Renin, anjiotensinojenden anjiotensin-I oluşumunu sağlar. Anjiotensin-I, Anjiotensin-II'ye dönüşür. Bu vazoaktif madde zona glomeruloza üzerinde de uyarıcı etkiye sahip olduğu için aldosteron salgısını artırır. Cerrahi müdahaleler, anksiyete, fiziksel travma ve kanamalar da aldosteron salgısını artıran faktörlerdir. Aldosteron, sodyum ve su tutulumunu sağlayıp potasyum atılımını artırarak homeostaza katkıda bulunmaktadır (18,19).

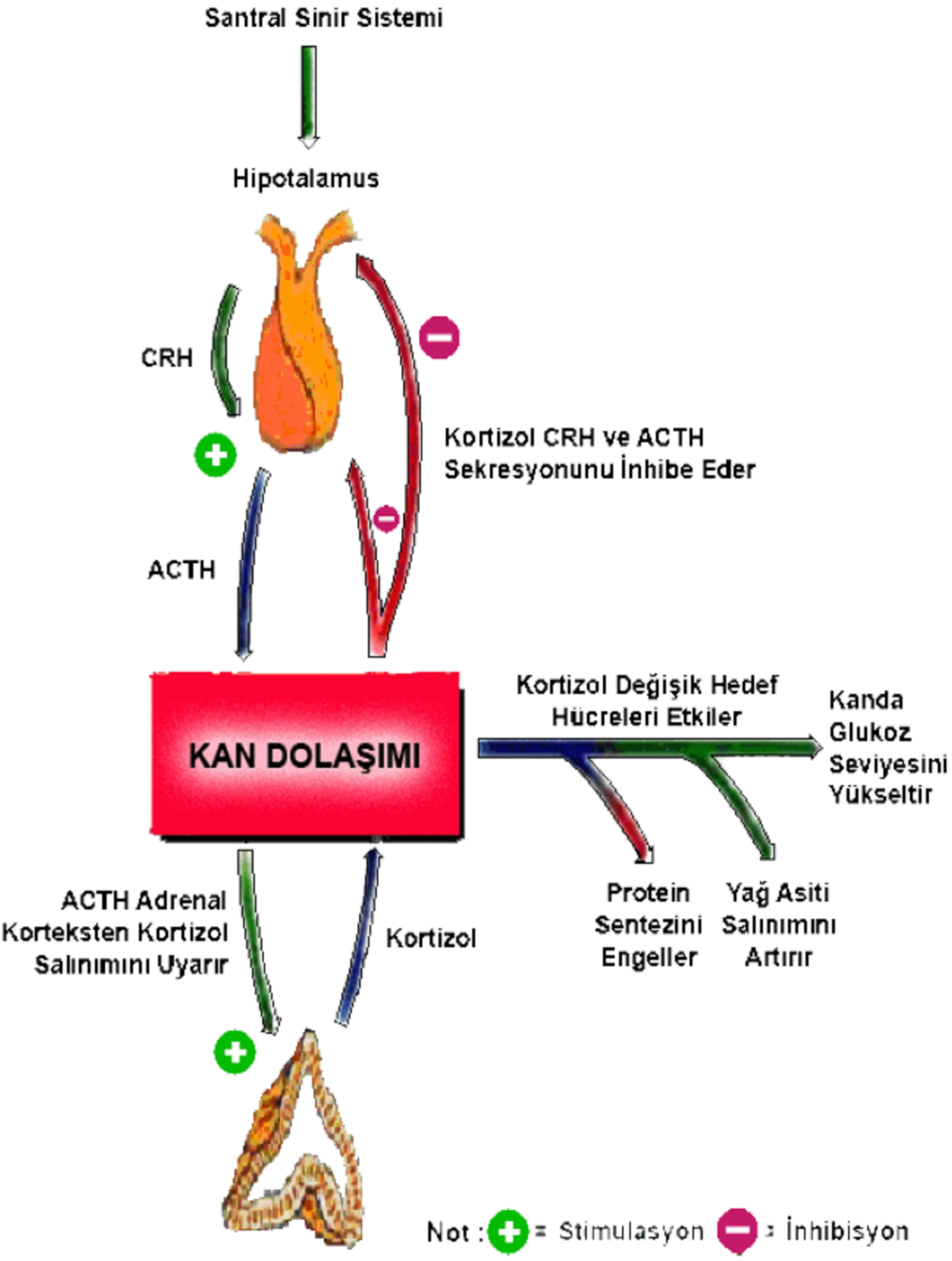
Atriyal natriüretik petid'in de aldosteron sekresyonu üzerindeki etkisi tartışılmakta, deney hayvanlarında bu peptidin verilmesiyle aldosteron

konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiş durumdadır (19).

Kortizol, adrenal korteksin zona fasikulatasından salgılanan steroid yapıda katabolik bir hormondur. Kortizol, adenohipofiz üzerinden ACTH uyarısı ile adrenal korteksten salınmakta ve bu salınım gün içinde değişiklikler göstermektedir. Plazmada transkortine bağlı olarak taşınmakta, en yüksek düzeyine sabahın erken saatlerinde ulaşmaktadır. Akşamın geç vaktinde ise düşüktür. Buna diürnal ritim denmektedir. Cerrahi travma sonrası ilk altı saatte bu ritim değişebilir fakat tamamen ortadan kalkmaz. Kortizol düzeyi cerrahi veya travma sonrası ilk yarım saatte artmaya başlar, ikinci saatte maksimum düzeye ulaşır ve yirmi dört saatten sonra normale döner (10,15,21).

Kortizol salınımı CRH-ACTH üzerinden olmakta ve negatif feed-back etkisiyle kontrol edilmektedir. Plazmada kortizol düzeyi artınca hipotalamustan CRH yapımı ve dolayısıyla adenohipofizden ACTH yapımı azalmakta, kortizol üretimi de düşmektedir (Şekil 2.3) (15,20).

Kortizol, metabolizmanın önemli uyarıcılarından biridir. Glukagon ve epinefrinin etkilerini potansiyelize ederek kan şekerinin yükselmesine yol açar. Karaciğerde glukoneogenezi aktive ederken periferde ve yağ dokusunda, insülinin reseptörlere bağlanmasını inhibe eder. Kaslarda proteoliz ve laktat üretimini artırır. Açığa çıkan asit ve laktat karaciğerde glukoneogenez için kullanılır. Kortizolün yağ dokusundaki net etkisi lipoliz ve glukoz alınımının baskılanmasıdır (20,22). Ayrıca ACTH, epinefrin ve glukagonun lipolitik etkilerini de güçlendirir. Adipoz dokuda lipolitik hormonların (GH, katekolaminler) etkisi artar ve periferik insülin rezistansına neden olur. Tüm bu süreçlerin sonucunda kan glukozu yükselerek hayati organlara gerekli enerjiyi sağlamaya çalışır. Kortizol ayrıca katekolaminlerin salınım ve etkisini artırarak kardiyovasküler stabiliteyi sağlamaya yardımcı olur (10). Glukokortikoidlerin bir diğer etkisi de bağışıklık sitemini baskılamalarıdır. Kortizol verilmesiyle lenfopeni, nötrofili, monositopeni ve eozinopeni gelişir (20,23,24).



Şekil 2.3 Hipotalamohipofizer-adrenal aks

Gerek fiziksel gerekse psikolojik kökenli stresler, ACTH ve dolayısıyla kortizolün her ikisinin birden büyük ölçüde artmasına neden olmaktadır. Diğer taraftan sempatik hiperaktivite sonucu epinefrin ve norepinefrin düzeyleri de artmaktadır. Bunlar da ACTH salınımını artırarak kortizol

salınımını büyük ölçüde artırmaktadırlar (15).

Kortizolün strese yanıtta hayati bir rolü olduğu düşünülmektedir. Çünkü adrenalektomize hayvanlarda ve Addison Sendrom'u (adrenokortikal yetmezlik) olan hastalarda strese yanıt zayıf olmaktadır (10).

2.1.2.3 İnsülin ve glukoz

İnsülin, pankreastaki beta-adacık hücrelerinden salınır. Peptid yapıda bir hormon olup salınımın temel uyaranı glukozdur. Bazı aminoasitler, serbest yağ asitleri ve ketonlar da salınımında etkilidir. Bu substratlar dışında otonom sinir sistemi de kan insülin düzeyini kontrol eder. Stres sırasında değişen hormonal ve nöral etkiler insülinin normal seyrini bozar. Epinefrin ve sempatik uyarı insülin salınımını inhibe eder. Cerrahi streste insulin salınımını azaltan diğer hormonlar kortizol, glukagon, somatostatin, betaendorfin ve interlökin 1'dir (IL-1). İnsülin salınımının baskılanmasının net sonucu hiperglisemidir (23,25). Hiperglisemi ise cerrahi stresle birlikte ortaya çıkan katabolik metabolizmanın çok önemli bir ayağını oluşturur. Cerrahi stresle birlikte insülin salınımındaki değişme iki aşamalıdır. Cerrahi stresin ilk birkaç saatini oluşturan ilk aşamada insülin belirgin miktarda düşer. Bu, katekolamin salınımı ve sempatik aktivite sonucudur. İkinci aşamada insülinin kan düzeyi normale yaklaşır. Buna karşılık hiperglisemi bu dönemde de sürer. İnsülinin dokulardaki anabolizan etkilerinin blokajıyla açıklanan bu tablo insülin rezistansı olarak bilinmektedir (22,23,25).

İnsülinin vücuttaki temel etkisi anabolizmayı artırmasıdır. İnsülin, bilinen en önemli anabolik hormondur. Glukozun insülin duyarlı dokulara alınmasını sağlayıp, karaciğerde glukoz sentezini baskılar. Glukogenez ve glikolizi artırır, tüm vücut dokularında glukozun hücre içine girmesini sağlar, protein sentezini destekler. Yağ dokusunda lipogenezi artırır (26,27). İnsülinin T-lenfosit proliferasyonu ve sitotoksisiteyi artırıcı etkisi de gösterilmiştir. Diyabet tanısıyla ilk kez insülin tedavisi başlanan hastalarda B ve T lenfosit sayılarında artış olur. İskelet kasında, hücre içine glukoz transportunu sağlayan protein GLUT-4'tür. İnsülin, GLUT-4 translokasyonunu arttırarak hücre içine glukoz alınmasını sağlar (28,29).

Cerrahi travma, geçici olarak insülin direncine neden olur. İnsülin direncine neden olan mediatörler tam olarak bilinmemektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar, kortizol, adrenalin, glukagon infüzyonunun travma sonrası oluşan insülin direncine benzer bir durum oluşturduğunu göstermiştir (30,31). İnsülin direnci kortizol, katekolamin, glukagon artışı olmadan da gözlenebilir. İnsülin direnci daha çok ekstrahepatik dokulardan özellikle iskelet kasından kaynaklanmaktadır. GLUT-4 proteininin translokasyonundaki azalma, glukozun hücre içine alınımını azaltır; bu da insülin direncine neden olur (32,33). Bu mekanizma Tip II Diabetes Mellitus'un patofizyolojisi ile benzer özellik gösterir. İnsülin direnci, glukozun hücre içine alınımını önlediğinden kanda glukoz düzeyi artar. İnsülinin antilipolitik etkisi azalır, sonuçta lipid oksidasyon hızı azalıp dolaşımdaki serbest yağ asidi ve gliserol miktarı artar. Protein yıkımı sonucu nitrojen kaybı artar ve negatif nitrojen dengesi oluşur (34).

Postoperatif insülin direnci, karbonhidrat depolanmasını sınırlar ve glukozun, insüline bağımsız dokular tarafından (beyin, böbrek, eritrosit) kullanımını kolaylaştırır. İnsüline duyarlı dokular ise öncelikle yağı enerji kaynağı olarak kullanır. Bu bakımdan travma sonucu gelişen insülin direnci yaşam için esansiyeldir. Vücutta insülin direnci sadece uzun süren açlık, cerrahi ve travma sonucu gelişmez. Vücudun diürnal ritmi içinde de yer alır. Gece uyku süresince oluşan açlık, kahvaltı öncesi insülin duyarlılığını azaltır (35,36).

2.2 Strese Metabolik Yanıt

Travmada metabolik olaylar, açlıktaki değişimlerden bazı önemli farklılıklar gösterir. Açlıkta salınan hormon ve mediatörler bu farklılığın sinyallerini taşır. Travmadan sonra gelişen olaylar iki evrede toplanır. Bunlar git (*ebb*) ve gel (*flow*) evreleridir. Travma ile başlayan ve birkaç saat süren git evresinde bir çekilme söz konusudur. Enerji tüketimi azalmış, kan şekeri yükselmiştir. Hacim kaybının karşılanması ve doku perfüzyonu sağlanmasından sonra başlayan gel fazı; hipermetabolizma, negatif azot dengesi, hiperglisemi ve ısı üretimi ile karakterizedir. Bu evre birkaç günden

birkaç haftaya kadar sürebilir. Gel evresinin erken dönemi katabolik, geç dönemi ise anaboliktir. Anabolik faz genellikle oldukça uzun sürer (20).

Hasar sonucu immobilizasyon, açlık ve doku onarımı birlikte gelişir. İlk ikisi enerji ihtiyacını azaltırken, onarım artırır. Hasarda net enerji ihtiyacı hasarın şiddetiyle doğru orantılı olarak artar. Elektif bir ameliyat geçiren sağlıklı insanda enerji tüketimi %10, vücut travmalarında ise %10-25 yükselir. Febril komplikasyonlar enerji tüketimini çok artırır. Enerji ihtiyacında, intraabdominal apse ve jeneralize peritonitlerde %20-75, büyük yanıklarda ise %100 artış olmaktadır. Enerji tüketimindeki artış, katekolamin ve sempatik sistem aktivitesine bağlıdır. Katekolaminler hücre membranının sodyum geçirgenliğini artırır. Hücre içine giren sodyumu dışarı atmak üzere daha aktif çalışan Na-K pompası, enerji tüketimini artırır. Bu tüketim, hasara maruz kalan kişinin vücut kitlesi, yaralanma öncesi genel durumu ve yağ asitlerinin düzeyine bağlıdır. Hasarla birlikte salınımı artan ACTH, kortizol, katekolaminler, glukagon, büyüme hormonu ve yüksek sempatik aktivite ile azalmış insülin düzeyi lipolizi artırır. Bunlar içinde lipazın temel uyaranı katekolaminlerdir. Strese karşı lipolitik cevap oluşmasında katekolaminler ve sempatik aktivite önemli rol oynar. Git fazındaki lipoliz, serbest yağ asidi ve gliserol sentezini artırır. Ancak yağ asitlerinin, yüksek laktat konsantrasyonuna karşın reesterifiye olması ortamdaki net yağ asidi miktarını azaltır. Çalışmalar travmayla birlikte laktat üretimi ve lipolizin başladığını, gliserolün ortamda arttığını, buna karşılık serbest yağ asidi yoğunluğunda, açlıktaki bulguların tersine bir değişme olmadığını göstermiştir. Asidoz ve hiperglisemi travmada yağ asidi sentezini daha da bloke eder (20,25).

Gel döneminde net lipoliz devam eder. Serbest yağ asidi üretim ve tüketimi artmıştır. Bu evre sırasında ortamda oksijen varsa ve normal asit-baz dengesi ile yağ asitleri miyokard ve iskelet kasları tarafından enerji üretmek üzere metabolize edilebilir. Hafif ve orta travmaların gel evresinde glikolizin baskılanmasının nedeni ortamdaki yüksek yağ asitleri konsantrasyonudur. Ancak bu mekanizma ağır travmalarda, hemoraji, yanık ve sepsiste geçerli değildir (20,25).

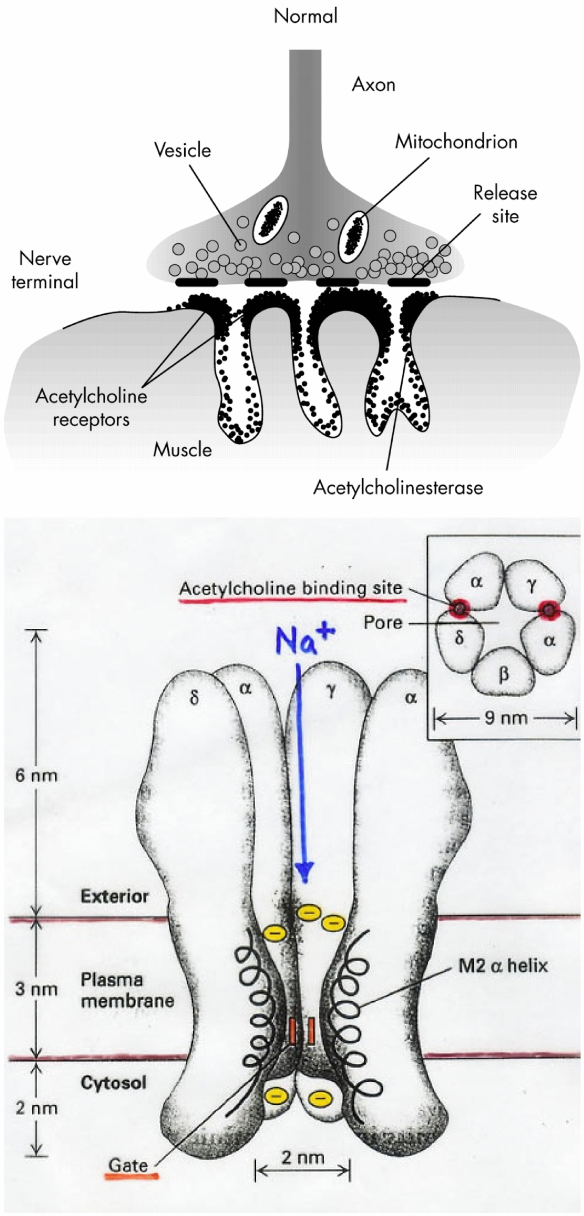
Açlıkta nöroendokrin döngüyü başlatan temel uyaran hipoglisemidir. Travmada ise tam tersine hiperglisemi vardır. Hiperglisemi travmayla birlikte gelişir ve gel evresinin anabolik dönemine değin sürer. Plazma glukoz yoğunluğu, travmanın şiddetiyle doğru orantılıdır. Bu yükselmenin bazı önemli faydaları vardır. Hazır bir enerji kaynağı olarak glukoz; santral sinir sistemi, kırmızı küreler ve hasarlı dokular tarafından kullanılır. Bu dokular glukoz kullanımında insüline bağımlı değildir. Erken hipergliseminin bir etkisi de interstisyum osmolaritesini yükseltmesidir. Bu yolla hücre içi suyu hücre dışına çekilebilir. Osmotik etki olarak bilinen bu mekanizmayla damar içine doğru net bir sıvı geçişi olur. Yaralanmış, dolaşımı bozulmuş ve inflame dokularda lökositlerin sayısı ve işlevi artar. Hiperglisemi, lökositlerin enerji ihtiyacının karşılanmasında da önemli bir rol oynar. Travmada hipoglisemi; terminal travmayı veya geç irreversibl septik şoku akla getirmelidir. Yanık, travmatize ve enfekte dokularda glukoz alımı artmış, laktat üretimi hızlanmıştır. Bu durum, travmalı hastanın diğer dokularındaki durumun tam tersidir. Diğer periferik dokulardan farklı olarak, yaralı dokudaki hücrelerin insüline bağımlı olmadan glukoz kullanabilmeleri inflamatuar hücre infiltrasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Yaralı dokudaki yüksek glukoz alımı, kısmen fosfofruktokinaz enzim aktivitesi artışına da bağlıdır. Ortamdaki inflamatuar hücrelerin glukoza bağımlılığı septik komplikasyonlarla daha da pekişir. Doku hasarında hiperglisemi zorunluluğu ve artmış enerji ihtiyacı daha fazla glukoz üretimi için bir uyarandır. Şiddetli proteolize yol açan bu uyarı travmada enerji metabolizmasının temelini oluşturur (20).

2.3 Rokuronyum

Anestezi uygulamasında yer alacak ideal kas gevşeticinin; yan etki içermeyen (histamin salımı, vagal blok, ganglion bloğu, bronkospazm, ven irritasyonu vb.), kolay kullanımlı, birikmeyen, metobolitleri olmayan, tüm yaş grupları ve organ yetersizliklerinde eşit etkin dozları olan, düşük maliyetli, kolay depolanıp saklanabilen özelliklere sahip olması istenir (42).

Nondepolarizan kas gevşeticiler asetilkolinin (Ach) kompetetif antagonistidirler. Pentamerik reseptörün alfa alt birimine bağlanmak için Ach

ile yarışırlar. Postsinaptik Ach reseptörünün 2 alfa alt birimine bağlandıklarında iyon kanalının açılmasını ve depolarize olmasını engellerler. Tek tip alfa alt birimine bağlanmaları dahi iyon kanalını açılmaz duruma getirir. Ach, reseptöre bağlanamadığı için son plak potansiyeli oluşamaz ve kas kasılamaz (Şekil2.4). Sinaptik aralıkta ilaç konsantrasyonu

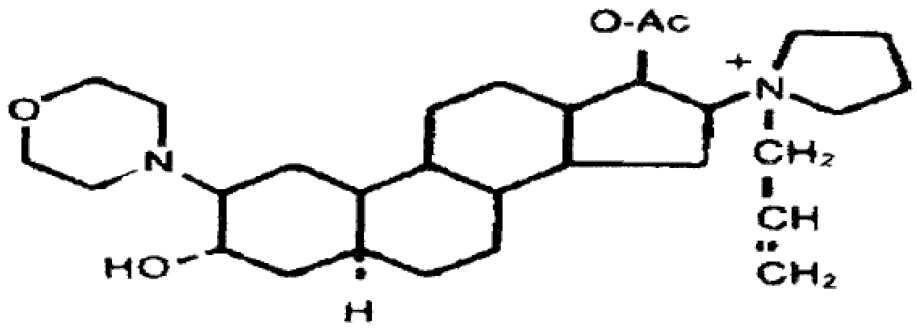


Şekil 2.4 Sinir-kas kavşağı ve asetilkolin reseptörü (43)

arttıkça daha fazla reseptör alanı işgal edilerek blok derinleşir. Bloğun ortadan kalkması nöromusküler kavşaktaki ilaç miktarının azalması, Ach

miktarının artması ile mümkündür. Ach'ı hızla parçalayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden antikolinesteraz ilaçlarla Ach konsantrasyonu artırılarak nondepolarizan blok antagonize edilebilir (43).

Rokuronyum, etki başlama zamanı hızlı, orta uzunlukta bir etki süresine sahip, monokuarterner aminosteroid yapılı, hızlı derlenme özelliğine sahip olan, suda çözünen, nondepolarizan bir kas gevşetici ajandır (Şekil 2.5) (37,38,41). Anestezi pratiğinde, hızlı kas gevşemesi sağlaması nedeni ile sıklıkla tercih edilmektedir (39). Son yıllarda hızlı endotrakeal entübasyon amacıyla süksinilkoline en yakın alternatif olarak rokuronyum önerilmektedir (40).



Şekil 2.5 Rokuronyumun açık formülü (41)

Rokuronyum, metabolize olmaz ve eliminasyonu başlıca karaciğer yoluyla olup, yaklaşık %10'u idrarla atılır (44). Etki süresi böbrek hastalıklardan önemli derecede etkilenmez ancak ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda ve hamilelikte hafifçe uzar. Rokuronyum aktif metabolitleri olmaması nedeni ile uzun süreli infüzyonlar için iyi bir seçenek olabilir (Örn. yoğun bakım koşullarında). Yaşlı hastalarda karaciğer kütlesinin azalmış olmasına bağlı olarak etki süresinde uzama görülebilir. Hafif vagolitiktir, bu etki 0,6 mg/kg'dan yüksek dozlarda ortaya çıkar. Böbrek yetersizliğinde etki süresi değişmez (38).

Entübasyon için intravenöz olarak 0,45-0,9 mg/kg, idame için ise 0,15 mg/kg boluslara gerek duyulur. İntramusküler rokuronyum (bebeklerde 1

mg/kg, çocuklarda 2 mg/kg) entübasyon için 3-6 dk'da yeterli vokal kord ve diyafragma felci (deltoid enjeksiyonunun etkisi kuadriseps enjeksiyonundan daha hızlı başlar) sağlar ve blok yaklaşık bir saat sonra geri döndürülebilir. Rokuronyum için infüzyon gereksinimi 5 ile 12 µg/kg/dk arasında değişir. Yaşlı hastalarda rokuronyum daha uzun süreli etki oluşturabilir. Muhtemelen dağılım hacminin artması nedeniyle ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda başlangıç doz gereksinimleri biraz daha artar (37,41). 0,9-1,2 mg/kg (ortalama 1 mg/kg) dozda kullanıldığında 60 sn içinde süksinilkoline benzer hızlı entübasyon koşullarını sağlar (40). Orta etki süreli olmasına rağmen potensi, steroid yapılı bir nondepolarizan kas gevşetici olan vekuronyumun 1/8'i kadardır (43).

İntravenöz enjeksiyonu ağrılıdır. Bu sorunu azaltmak veya ortadan kaldırmak için sulandırılarak konsantrasyonunun azaltılması (45), enjeksiyon öncesi lidokain uygulanması önerilmektedir (46).

2.4 Train-of-Four (Dörtlü uyarı dizisi, TOF)

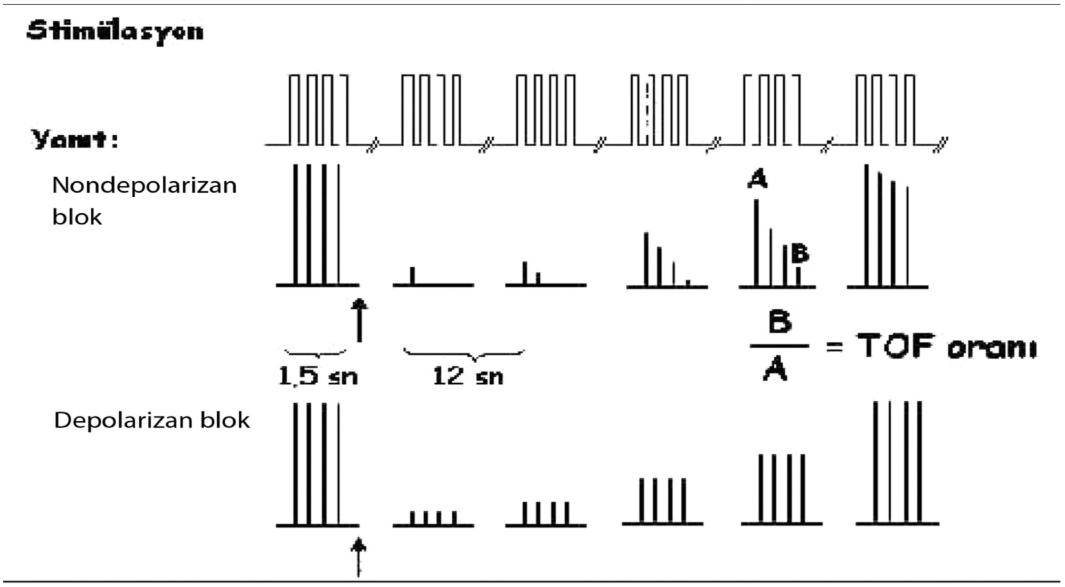
Kas gücü, klinik gözlemlerle ve objektif olarak değerlendirilebilir. Ancak özellikle klinik gözlemler, nöromusküler blok dışındaki faktörlerden daha fazla etkilenebilirler. Anestezi sırasında ve sonrasında nöromusküler bloğun objektif ölçüm yöntemleri ile değerlendirilmesi olabilecek sorunları azaltırken, kişiye uygun kas gevşemesi elde edilmesine olanak sağlar (47,48).

Sinir-kas iletimi klinik uygulamalarda ancak periferik motor sinire uygulanan elektrik stimülasyonuna karşı kasın verdiği yanıtla gözlemlenebilir. Elektrik uyarısına karşı tek bir kas lifinin reaksiyonu "ya hep ya hiç" ilkesi doğrultusundadır. Bunun aksine tüm kasın yanıtı aktive olan kas lifi sayısına bağlıdır. Eğer sinir yeterli yoğunlukta uyarılmışsa, o sinire bağlı tüm lifler reaksiyona girer, maksimum yanıt tetiklenir. Kas gevşetici ajan verildikten sonra, bloke olan liflerin miktarına bağlı olarak kasın yanıtı azalır. Sabit elektrik stimülasyonuna kasın verdiği yanıttaki azalma nöromusküler bloğun derecesini yansıtır (49).

Ali ve arkadaşları (50) tarafından tanımlanan, periferik sinir

stimulasyonunun ölçüm yöntemlerinden biri olan TOF, klinikte en çok kullanılan yöntemdir. TOF sinir stimülasyonunda, her 0,5 sn'de bir (2 Hz) dört supramaksimal uyarı uygulanır. Devamlı ölçüm amacıyla kullanıldığında her 10 ila 15 sn'de bir tekrarlanır. Dizideki her bir uyarı kas kontraksiyonuna neden olur ve birbirini izleyen kas yanıtlarındaki sönme değerlendirmenin temelini oluşturur. Dördüncü uyarıya alınan kas yanıtının yüksekliğinin, ilk uyarıya alınan kas yanıtının yüksekliğine bölünmesi ile "TOF oranı" elde edilir. Kontrol yanıtta ideal olarak dört yanıt da aynı olur; yani TOF oranı 1,0'dir. Parsiyel nondepolarizan blokta oran azalır ve bloğun derecesi ile ters orantılıdır. Depolarizan blokta ise TOF yanıtında sönme görülmez, TOF oranı 1,0'dir. Sönme görülmesi faz II bloğun geliştiğine işaret eder (Şekil 2.6) (49,50,51)

Nondepolarizan blok değerlendirmesinde TOF çok yararlıdır. Kontrol değere gerek kalmadan TOF yanıtından bloğun düzeyi görülebilir (51).



Şekil 2.6 Dörtlü uyarı dizisi ile nondepolarizan ve depolarizan kas gevşetici ajan enjeksiyonundan önce ve sonraki kas yanıtlarının karşılaştırılması (49).

2.5 Nondepolarizan Bloğunun Antagonize Edilmesi ve Sugammadeks

Nondepolarizan kas gevşeticiler (NDKG), kavşak sonrası reseptörlerde Ach'ın yarışa dayalı antagonizması ile sinir-kas iletimini bloke ederler. Etkilerini ortadan kaldırmanın en açık yolu Ach'ın yarıştaki pozisyonunu arttırmaktır. Burada iki faktör önemlidir; birincisi Ach konsantrasyonudur ki Ach konsantrasyonu artınca bağlanan reseptör sayısı da artar. İkincisi ise asetilkolinin kavşakta kalış süresidir. NDKG'ler reseptörden ayrılmadan önce Ach yıkılır. Kas gevşetici reseptörden ayrıldığı zaman Ach'ın reseptöre bağlanabilmesi için kavşakta bulunma süresinin uzaması gerekir. Ayrıca, presinaptik Ach salınımının artması ve NDKG klerensinde artış ile postsinaptik reseptörlerin serbest kalması, bloğun ortadan kalkmasına katkı sağlamaktadır (52,53).

2.5.1 Kolinesteraz inhibitörleri

Kolinesteraz inhibitörleri direkt olarak sinir-kas kavşağındaki sinaptik aralıkta bulunan asetilkolinesteraz enzimini inaktive ederler. Ach konsantrasyonları dramatik olarak artar, postsinaptik nikotinik reseptörler için NDKG'lerle yarışırlar. Plazma ve nöromusküler kavşakta kolinesteraz inhibitörünün konsantrasyonu, yeniden dağılım, metabolizma ve salınım sonucu azaldığı için asetilkolinesteraz aktivitesi zamanla normale gelir. NDKG'ler, kolinesteraz inhibitörleri ile inaktive olmaz veya yıkılmazlar (54).

En yaygın kullanılan sinir-kas bloğu antagonistleri, asetilkolinesterazı inhibe eden neostigmin, pridostigmin ve edrofonyumdur. Antikolinesterazlar myastenia gravis tedavisi ve sinir gazı zehirlenmesinde de profilakside kullanılır.

Kolinesteraz inhibitörleri aynı transmitteri kullanan diğer sinapslarda da (örneğin; muskarinik reseptörler) etki gösterir. Bronşlar, sindirim ve kardiyovasküler sistemdeki muskarinik sinapslarda biriken Ach'ın etkilerini azaltmak için kolinesteraz inhibitörü ile birlikte antikolinerjik bir ilaç (atropin veya glikopirolat) verilmelidir. Bu üç kolinesteraz inhibitörü kuarterner amonyum iyonları olduğu için kan beyin bariyerini geçemez ve santral sinir

sistemini etkilemezler. Yine kuarterner amonyum türevi olan glikopirolatın antikolinerjik etkileri periferde sınırlı kalır. Atropin, neostigmin ile birlikte uygulandığında etkisi daha erken başladığı için önce taşikardi görülebilir. Glikopirolatın etki başlangıcı neostigmine yakındır (52,55).

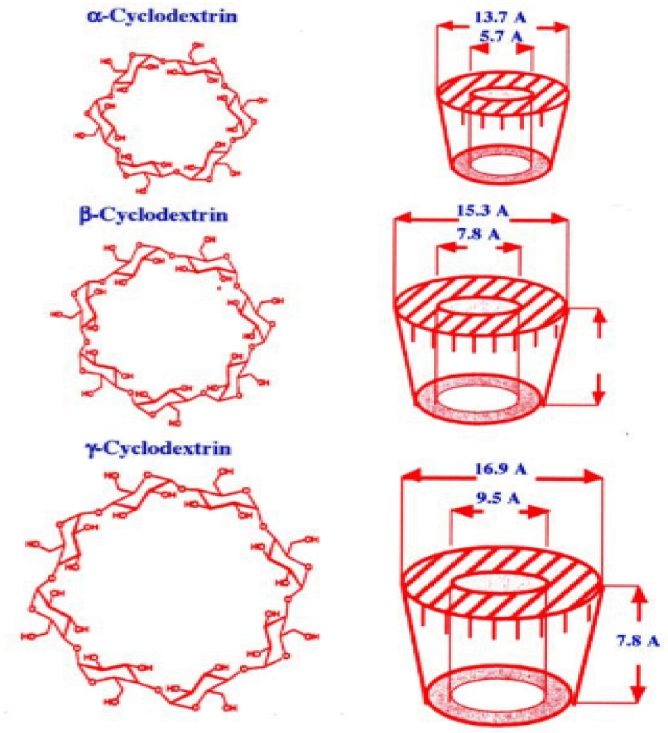
Etkinin başlangıcı edrofonyum için 1-2 dk, neostigmin için 7-11 dk, pridostigmin için 15-20 dk'dır. Eşdeğer dozda verildiğinde neostigmin ve edrofonyumun etki süreleri benzerdir. Pridostigminin biraz uzundur. İlaçlar, suda çözünen, iyonize bileşiklerdir ve esas atılım yolları böbrektir. Klerens, tübüler lümene aktif olarak salgılandıkları için glomerüler filtrasyon hızından daha yüksektir (52).

Antikolinesterazlar derin vagal stimülasyon yapar. Fakat bradikardi ve bradiaritmiler antikolinerjik ajanlar ile önlenebilir. Atropinin etkisi 1 dk'da başlar, etki süresi 30-60 dk'dır. Etki başlangıcı, edrofonyum ile kombine kullanımını uygun kılar. Glikopirolatın etkisinin başlaması 2-3 dk'da gerçekleşir, neostigmin ve pridostigmin ile daha uyumludur. Atropin, neostigmin ile birlikte verilirse doz, neostigminin yaklaşık yarısı kadardır (40 µg/kg neostigmin için 20 µg/kg atropin). Bu kombinasyon başlangıçta taşikardiye yol açar, bunu hafif bradikardi izler. Kolinerjik stimülasyon ile bronkokonstrüksiyon gelişebilir, hava yolu direnci artabilir. Antikolinerjiklerle birlikte kullanımı solunum sistemine etkilerini azaltmaktadır (49). Antikolinesterazlar salivasyonda, mesane tonusunda ve bağırsak motilitesinde artışa, abdominal kramplara, bulantı-kusmaya ve miyozise neden olurlar. Bu yüzden asetilkolinesteraz inhibitörleri ve antikolinerjikler arasında denge sağlamak oldukça önemlidir (56).

Antikolinesterazlara ait sınırlamalar ve rezidüel blok nedeniyle ideal antagonist arayışı devam etmektedir. İdeal antagonist; hızlı derlenme sağlamalıdır. Kas gevşetici uygulandıktan sonraki herhangi bir zamanda, derin blok dahil her seviyedeki bloğu tamamen ortadan kaldırabilmeli ve muskarinik yan etkileri olmamalıdır.

2.5.2 Siklodekstrinler

Siklodekstrinler (sikloamilozlar), küçük siklik polisakkaridlerdir. 1891'lerin başında bakteri *(Bacilius amylobacter)* aracılığı ile nişastadan üretilmişlerdir. İçerdikleri şeker halkaları (D-glukopiranoz üniteleri) ile 3 boyutlu yapısı; içi boş, kesik bir koniye ya da hidrofobik kavitesi ve hidrofilik dış yapısı olan bir halkaya benzer. Halka sayısına göre adlandırılırlar; alfa; 6, beta; 7, gama; 8 şeker halkası içerir. Primer ve sekonder yüz diye adlandırılan dar ve geniş açıklıkları vardır. Primer ve sekonder yüzdeki negatif yüklü hidroksil grupları molekülü suda çözünür yapar. İçerideki alfa 1-4 bağları ile birlikte olan karbon atomları lipofilik kavite sağlar. Böylece suda çözünür molekül lipofilik çekirdeği çevreler (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 Siklodekstrinler (59)

Bu yapı ile uygun boyuttaki lipofilik ilaçları enkapsüle eder ve suda çözünürlük artar. Nonkovalent termodinamik etkileşim ile inklüzyon kompleksleri (moleküler enkapsülasyon) oluşur. Kavitenin boyutu gama siklodekstrinde alfa ve betadan büyüktür ve 0,8 nm'dir. Termodinamik, Van

der Waals, hidrofobik etkileşimler, hidrojen ve yük-transfer etkileşimleri inklüzyon kompleksinin (konuk-konak kompleksi) oluşumuna katkıda bulunur. İnklüzyon kompleksi enkapsüle edilmiş bir lipofilik moleküldür (54,58).

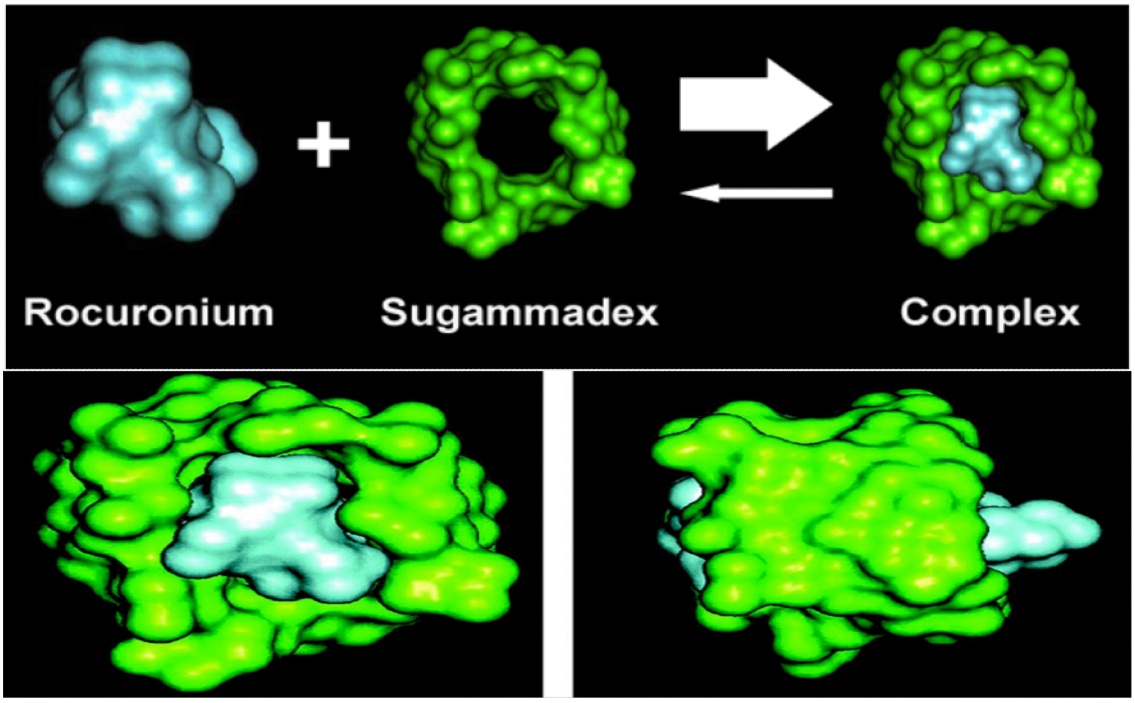
2.5.3 Sugammadeks (ORG 25969)

Gama-siklodekstrin türevi olan sugammadeks (ORG2596) yüksek afinite ile steroid yapıdaki NDKG'ye bağlanır, kas gevşeticileri inaktif hale getirir (44,45). Bom ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Rokuronyum için uygun solvent aranırken etkisi fark edilmiştir (51). Rokuronyuma afinitesi vekuronyum ve pankuronyumdan fazladır. Benzilizokuinolin türevi kas gevşeticilere bağlanmaz. Derin seviyelerde paralizi olsa bile seyirme boyutunda hızlı dönüş yapar. Bu dönüşü, kas gevşetici ajanlarla kompleks oluşturarak ve bu ajanların nöromüsküler bağlantıdaki nikotinik reseptörlere bağlanan mevcut miktarını azaltarak gerçekleştirir (52,53).

Sugammadeks, modifiye ve en güçlü siklodekstrindir. Rokuronyuma karşı afinitesini iyileştirmek için uygun yan zincirler eklenerek iç kavitesinin derinliği artırılmıştır. Rokuronyumun pozitif yüklü dörtlü amonyum grupları, elektrostatik etkileşim yoluyla sugammadeksin negatif yüklü karboksil grupları tarafından çevrilir. Böylece rokuronyumun steroid yapıdaki dört halkası, sugammadeksin lipofilik kavitesi içerisinde enkapsüle edilir (Şekil 2.8). Sugammadeksin sudaki çözünürlüğü, negatif yüklü hidroksil grupları sayesinde yüksektir (54,70).

2.5.3.1 Sugammadeksin famakokinetiği

Sugammadeksin dağılım volümü 10-15 litre olup ekstraselüler sıvıya yakındır. 2,9 dk'lık dağılım yarı ömrü ($t_{1/2}$) olan hızlı dağılım fazı, 27 dk'lık dağılım yarı ömrü olan yavaş dağılım fazı ve 2,2 saatlik eliminasyon yarı ömrü vardır. IV bolus olarak uygulandığında 1 ile 16 mg/kg doz aralığında doğrusal bir kinetik sergiler. Klerensi, glomerüler filtrasyon hızına yakındır (91 ml/dk). Vücutta metabolize olmaz, %80'i değişmeden 24 saat içinde böbrekle atılır. Ağır böbrek yetmezliği olanlarda sugammadeks



Şekil 2.8 Rokuronyum-sugammadeks kompleksi (enkapsülasyon) (70)

kullanımı tavsiye edilmemektedir. Plazma proteinlerine ya da eritrositlere bağlanmamaktadır. Kan-beyin bariyeri ve plasental geçişi minimaldir. Sugammadeks-rokuronyum kompleksinin farmakokinetiği sugammadekse benzer. Kompleksin ayrışım hızı çok düşüktür. Böbrek yoluyla atılır. İntrensek farmakolojik aktivitesi yoktur. Hayvanlarda üreme sistemi üzerinde toksisite, teratojenite veya genotoksisite göstermediği bildirilmiştir (54,63).

2.5.3.2 Sugammadeksin etki mekanizması

Steroid yapıdaki kas gevşeticiler ile bire bir (1:1) inklüzyon kompleksi oluşturarak etkilerini sonlandırır (rokuronyum>vekuronyum>>>pankronyum). İntravenöz uygulama sonrası serbest rokuronyum ile birleşir, serbest formun konsantrasyonunu azaltır. Bu durum, sinir-kas kavşağı ve santral kompartman (plazma ve ekstraselüler sıvı) arasında konsantrasyon gradiyenti oluşturur. Rokuronyum, sinir-kas kavşağından plazmaya hareket eder, sugammadeks ile enkapsüle edilir ve sinir-kas bloğu hızla sonlandırılır (sinir-kas bloğunun sonlanması için kavşak sonu Ach reseptörlerinden %30'unun serbest kalması yeterlidir). Ach üzerine etkisi yoktur. Antikolinerjik

ilaçlara gerek kalmaz, böylece antikolinerjik yan etkilerden de kaçınılmış olunur (54,60).

Sugammadeks, rokuronyum, vekuronyum ve pankuronyum gibi aminosteroid yapıdaki NMBA'lar (nöromusküler bloker ajan) arasında ayırım yapamaz. Ancak sugammadeksin bu üç NMBA'ya affinitesi farklıdır. Sugammadeksin rokuronyuma olan affinitesi vekuronyumdan 2,5 kata daha fazladır. Pankuronyuma olan affinitesi diğer ikisine kıyasla oldukça azdır. Önemli olarak sugammadeksin süksinilkoline yada atrakuryum, sisatrakuryum, mivakuryum gibi benzilizokuinolin türevi NMBA'lara affinitesi yoktur (58, 69).

Sugammadeks, steroid bazlı NMBA'larla 1:1 kovalent olmayan sıkı bir kompleks oluşturarak bir şelatör ajan gibi etki gösterir. Rokuronyum-sugammadeks kompleksinin stabilitesi, intermoleküler Van der Waals kuvvetleri, hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimlerin bir sonucudur (70).

2.5.3.3 Yan etkiler

İki binden fazla hastada kullanımına yönelik veriler iyi tolere edildiğini göstermektedir. Güvenlik profili diğer siklodekstrinlere benzemektedir. Yaygın yan etkileri; ağrı, bulantı, kusma, ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, sırt ağrısı, öksürük ve konstipasyondur. Bu yan etkilerin bazıları anestezide kullanılan diğer ilaçlara bağlı olabilmektedir. Ağızda metalik ya da acı tat (disgezi) daha çok yüksek dozlarda görülmektedir. Yaş, cinsiyet, ırk sugammadeksin güvenilirliğini etkilememektedir (54).

Hipertansiyonun yanı sıra hipotansiyon ve QT uzaması görülebilir. Yanlışlıkla yüksek doz uygulanan sugammadeks (40 mg/kg) sonrası kardiyovasküler sistemde hiçbir yan etki gözlenmediği bildirilmiştir. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda sugammadeksin güvenli ve etkin bir biçimde kullanılabileceğini belirtilmektedir (61).

Allerjik reaksiyonlara nadiren rastlanabilmektedir. Daha önce bir vakada (sağlıklı yetişkin bir gönüllü) 8 mg/kg dozunda uygulandıktan sonra orta derecede *flushing* ve taşikardi ortaya çıktığı bildirilmiştir (63).

Hafif ve orta düzeyde renal yetmezliği olanlarda (kreatin klerensi 30-

80 ml/dk) doz ayarlamasına gerek kalmadan kullanılabilir. Ağır renal yetmezlik ve karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmemektedir (64).

2.5.3.4 Dozaj

Sugammadeks, rokuronyum veya vekuronyumun neden olduğu farklı seviyelerdeki nöromüsküler bloğun geriye döndürülmesi için kullanılabilir. Rutin geriye döndürmede, eğer nöromüsküler bloktaki geri dönüş rokuronyum veya vekuronyumun neden olduğu bloğu takiben 1–2 post-tetanik sayım (PTC) değerine ulaşmışsa 4,0 mg/kg'lık sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir. 0,9'luk T4/T1 oranının (TOF oranı) geri kazanımı için geçen ortalama süre 3 dk civarındadır (65).

Rokuronyum veya vekuronyum kaynaklı bloğu takiben T2'nin yeniden ortaya çıkması ile spontan nöromüsküler blokta geri dönüş meydana gelmişse, 2,0 mg/kg'lık sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir. 0,9'luk T4/T1 oranının geri kazanımına kadar geçen medyan süre 2 dk civarındadır (64).

Rokuronyum uygulamasını takiben, hızlı geriye döndürmeye yönelik klinik olarak ihtiyaç varsa (entübe ve ventile edilemeyen durumlarda) 16 mg/kg sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir. 1,2 mg/kg rokuronyum bromürün bolus dozunun uygulanmasından 3 dk sonra 16,0 mg/kg sugammadeks dozunun uygulanması, 0.9'luk T4/T1 oranının geri kazanımına kadar geçen ortalama sürenin yaklaşık 1,5 dk olmasını sağlamaktadır (66).

Çocuklar ve adolesanlarda (2–17 yaş), T2'nin yeniden ortaya çıkması durumunda rokuronyum kaynaklı bloğun rutin geriye döndürülmesi için yetişkinler ile aynı doz (2 mg/kg) tavsiye edilmektedir. Diğer rutin geriye döndürme durumları (hızlı geriye döndürme) araştırılmadığı için daha yüksek dozların kullanılması tavsiye edilmemektedir (67,68).

Sugammadeksin rokuronyuma olan affinitesi vekuronyumdan daha fazladır. Ancak yeterli bir kas gevşemesi sağlamak için gerekli olan vekuronyum dozu (ED50) rokuronyumdan 10 kat daha azdır. Bunun anlamı kas gevşemesi için daha az sayıda vekuronyum molekülünün yeterli

olmasıdır. Bu nedenle vekuronyumun neden olduğu nöromusküler blokaj geri çevrileceği zaman rokuronyuma nazaran daha düşük dozda sugammadekse ihtiyaç duyulmaktadır (70).

2.5.3.5 İlaç etkileşimleri

Sugammadeks depolarizan (süksinilkolin) ve benzilizokuinolin türevi kas gevşeticilere (atrakuryum, sisatrakuryum, mivakuryum) karşı etkisizdir. Sugammadeks sonrası kas gevşetici kullanmak gerektiğinde 24 saat beklenmesi önerilmektedir. Daha erken uygulama gerekirse steroid yapıda olmayan bir kas gevşetici kullanılmalıdır. Sugammadeks sonrası sisatrakuryum bloğu yoğundur, etkisi daha hızlı başlar fakat etki süresi uzar. Süksinilkolinde ise etki geç başlamasına rağmen tam blok oluşur (54).

Bloğun geri dönüşünü, intravenöz veya volatil (sevofluran) ajan uygulanması etkilememektedir (62).

Cerrahi günü alınan toremifen sitrat (selektif östrojen reseptör modülatörü) ve bazı antibiyotikler (flukloksasilin, fusidik asit) ile etkileşim, sugammadeks etkisinin azalmasına yol açabilmektedir. Yine aynı gün alınan oral kontraseptif ilaçlar ile yakalama (*capture*) reaksiyonu gelişebilmekte ve etkileşim olabilmektedir. Flukloksasilin ve progesteron alanlarda sugammadeks öncesi dozun atlanması önerilmektedir (62).

Genel olarak, sugammadeks, olası serum progesteron tayini ve bazı koagülasyon parametreleri (APTT, PTZ ve INR) istisnaları dışında laboratuar testlerinde etkileşime neden olmadığı bildirilmektedir (58).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.11.2011 tarih ve 06 sayılı kararı ve T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Klinik Araştırma Etik Danışma Kurulu'nun Uzmanlık Tezi için Klinik Araştırma Onayı alındıktan sonra GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi'nde, ASA sınıflaması I-II grubundan, yaşları 20–60 arasında değişen, genel anestezi altında elektif lomber disk hernisi (LDH) ve laparoskopik (L/S) kolesistektomi operasyonu planlanan 60 olgu üzerinde yapıldı.

Çalışmaya alınacak hastalar operasyondan 1 gün önce ziyaret edildi ve çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilerek onayları alındı. Hastalar, operasyon öncesi 8 saatlik süre içinde katı ve sıvı gıda almamaları ve 24 saat öncesinden alkol, kafein, tütün almamaları konusunda uyarıldı.

Tanısı konulmuş endokrin sistem hastalığı olanlar (diabetes mellitus, cushing sendromu, foekromositoma, hiper-hipotiroidizm, addison hastalığı, adrenal yetmezlik, adrenalektomi..), renal ve karaciğer yetmezliği olanlar, flukloksasilin (flix flakon) tedavisi alan, meme kanseri nedeniyle toremifen (fareston flakon) tedavisi alan, steroid tedavisi alan hastalar ile psikotrop ilaç kullananlar, sugammadeks alerjisi olan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyon öncesi hastalar, *Medcalc 11.5.1* paket programı ile randomize edildi (sugammadeks grubu; Grup S, kontrol grubu; Grup K), Hastalara ameliyathanede 18 gauge intravenöz kanül ile damar yolu açılıp dengeli elektrolit solüsyonu 2 ml/kg/saat'ten başlandı. Tüm hastalar periferik oksijen sastürasyonu (SpO_2), elektrokardiyografi (EKG), noninvaziv kan basıncı (NIKB) ile monitörize edilerek kalp tepe atımı (KTA), sistolik arteryel basınç (SAB), diyastolik arteryel basınç (DAB) ve SpO_2 değerleri preoperatif, entübasyon sonrası, cerrahi insizyonun 30. dk'sı, ekstübasyondan 5 dk önce, kas gevşetici antagonisti (reverse) uygulandıktan 5 dk sonra ve postoperatif 2. saatte olmak üzere 6 kez kaydedildi. Standart monitörizasyona ek olarak hastalarda, TOF (train-of-

four) ile nöromusküler blokaj monitörize edildi. Hastalar standart 5 mg/kg tiyopental, 0,8 mg/kg rokuronyum, 1 µg/kg fentanyl uygulandıktan sonra TOF stimulasyonuna yanıt alınamadığında entübe edildi. Hastaların anestezi idamesi %1 izofluran, %50 N_2O (nitröz oksit) ve %50 O_2 (oksijen) karışımı ile sağlandı. TOF stimulasyonuna 2 yanıt alındığında (T2 yeniden ortaya çıktığı zaman) ek doz olarak 0,15 mg/kg rokuronyum IV uygulandı. Uygulanan toplam kas gevşetici miktarları not edildi. Nöromusküler blokajın antagonizması, Grup K'da; operasyon sonunda T2'nin yeniden ortaya çıkması ile spontan nöromusküler blokta geri dönüş meydana geldiği zaman 40 µg/kg neostigmin ve 15 µg/kg atropin ile, Grup S'de ise; operasyon sonunda T2'nin yeniden ortaya çıkması ile spontan nöromusküler blokta geri dönüş meydana geldiği zaman 2 mg/kg sugammadeks ile sağlandı. Her iki grubun toplam cerrahi süreleri hesaplanarak kaydedildi.

Hastalardan, serum kortizol, insülin, aldosteron ve glukoz düzeylerini tespit etmek için; preoperatif, cerrahinin 30. dk'sı, kas gevşetici antagonisti (reverse) uygulandıktan 5 dk sonra ve postoperatif 2. saatte olmak üzere 4 kez kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 15 dk dinlendirildikten sonra ameliyathanede santrifüj edildi, serumları ayrılarak biyokimya laboratuarında -80 santigrad derecede muhafaza edildi.

Daha sonra örnekler toplu olarak oda ısısında çözdürülerek biyokimya ve nükleer tıp laboratuarında incelendi. Serum insülin ve kortizol ölçümleri "*Architect İ2000-SR*" cihazı ile "*immunoassay*" yöntemi kullanılarak yapıldı. Serum glukoz değerleri "*Architect 16000*" cihazında "*glukoz oksidaz*" yöntemi ile 520 nm'de kinetik olarak ölçüldü. Serum aldosteron ölçümleri de "*Gama Sayacı, DPC Gama C12*" cihazı ile "*RIA (radioimmunoassay)*" yöntemi kullanılarak yapıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *SPSS* (*Statistical Package for Social Sciences*) *for Windows 15.0* programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (frekans sayımı, ortalama, standart sapma) kullanıldı. Sınıflandırılmış verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında *Ki-Kare testi*

uygulandı. Çalışmaya alınan değişkenlerin *Kolmogorov Smirnov Testi* ve grafiksel gösterimler kullanılarak normallik testleri yapıldı. Veriler normal dağılıma uygun olduğu zaman *Student T-test* ve *Paired Samples T-test*, normal dağılıma uygun olmadığında ise *Mann-Whitney U Test* ve *Wilcoxon Test* kullanıldı. Kesikli verilerin analizi *Ki-Kare Testi* ile, ilişki miktarları ise *Pearson Korelasyon Katsayısı* ile yapıldı.

Sonuçlar, %95 güven aralığında p değerinin 0.05'den küçük olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Her iki hasta grubunda, kişisel ve genel özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saplanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Gruplara ait kişisel ve genel özelliklerin karşılaştırılması (Ort±SS)

		Grup K (n=30)	**Grup S (n=30)**	**p**
Yaş (yıl)		50,60±11,41	46,03±11,75	0.13
Kilo (kg)		75,37±12,03	78,47±13,03	0.34
Cinsiyet	**K**	14 (%47)	12 (%40)	0.60
	E	16 (%53)	18 (%60)	
ASA	**I**	15 (%50)	18 (%60)	0.43
	II	15 (%50)	12 (%40)	
Operasyon Tipi	**LDH**	14 (%46,67)	14 (%46,67)	0.99
	L/S	16 (%53,33)	16 (%53,33)	
Total Rokuronyum Miktarı (mg)		75,67±16,70	81,17±15,79	0.20
Toplam Cerrahi Süre (dk)		102,57±45,61	93,67±33,83	0.39

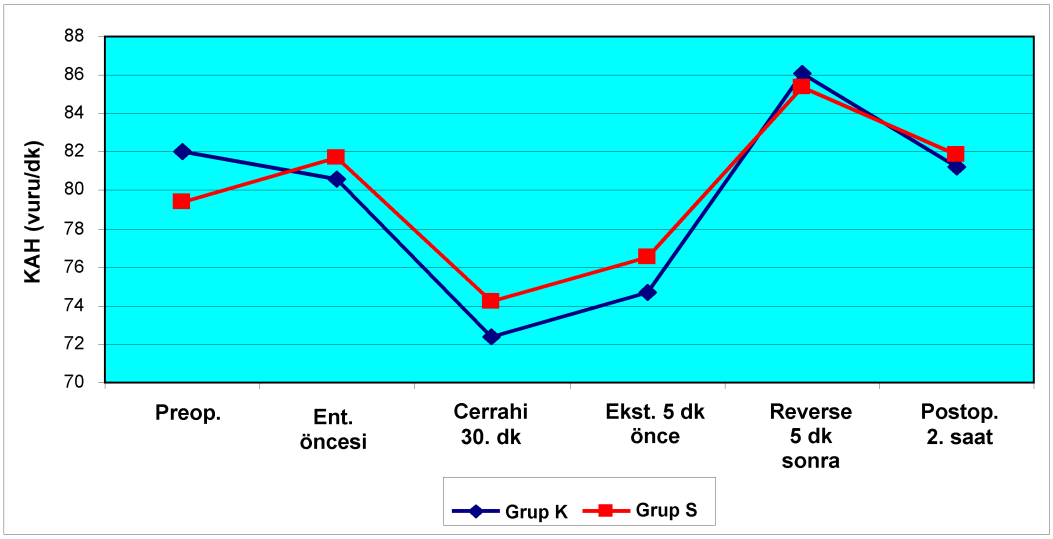
Bütün zamanlarda KAH bakımından her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup K'da, cerrahinin 30. dk'sında kaydedilen değerler ve ekstübasyondan 5 dk önce kaydedilen değerler, preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Grup S'de, cerrahinin 30. dk'sında kaydedilen değerler, preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Grup S'de, reverse uygulandıktan 5 dk sonra kaydedilen değerler, preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Çalışma gruplarına ait dağılım Tablo 4.2'de ve grafiksel gösterim Şekil 4.1'dedir.

Tablo 4.2 Gruplara ait KAH (vuru/dk) değerleri (Ort±SS)

KAH Değişim Zamanı	Grup K	Grup S	p
Preop.	82,00±13,60	79,43±9,12	0.39
Ent. öncesi	80,60±12,89	81,70±11,74	0.73
Cerrahi 30. dk	72,37±11,69#	74,23±11,43#	0.53
Ekst. 5 dk önce	74,70±11,79#	76,50±13,81	0.59
Reverse 5 dk sonra	86,10±17,29	85,33±13,03#	0.85
Postop. 2. saat	81,23±12,38	81,87±9,02	0.82

# $p<0.05$ preop. değeri ile karşılaştırıldığında.

Şekil 4.1 Gruplara ait KAH grafiği



KAH: kalp atım hızı, **preop.:** preoperatif, **ent. öncesi:** entübasyon öncesi, **cerrahi 30. dk:** cerrahi insizyonun 30. dakikası, **ekst. 5 dk önce:** ekstübasyondan 5 dakika önce, **reverse 5 dk sonra:** reverse (Grup K'da neostigmin+atropin, Grup S'de sugammadeks) uygulandıktan 5 dakika sonra, **postop. 2. saat:** postoperatif 2. saat.

Her iki gruba ait preoperatif SAB değerleri karşılaştırıldığında Grup K'da Grup S'ye göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.01), diğer tüm zamanlarda her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hem Grup K'da hem de Grup S'de; entübasyon öncesi, cerrahinin 30. dk'sı, ekstübasyondan 5 dk önce ve postoperatif 2. saat kaydedilen değerler, preoperatif kaydedilen değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05). Çalışma gruplarına ait dağılım Tablo 4.3'te ve grafiksel gösterim Şekil 4.2'dedir.

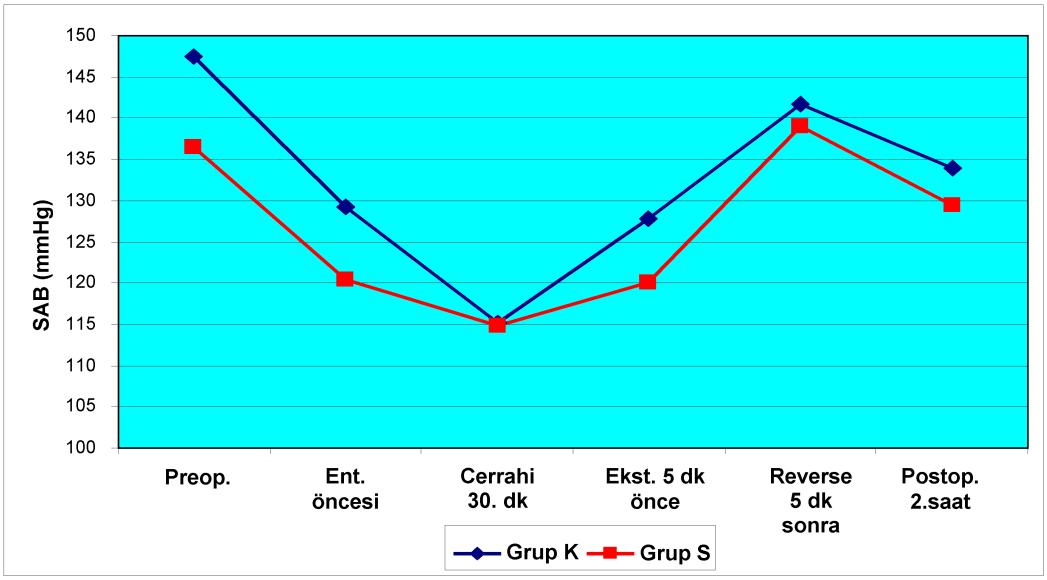
Tablo 4.3 Gruplara ait SAB (mmHg) değerleri (Ort±SS)

SAB Değişim Zamanı	Grup K	Grup S	p
Preop.	147,40±15,49	136,40±15,35	0.01*
Ent. öncesi	129,23±21,22#	120,37±20,95#	0.11
Cerrahi 30. dk	115,20±21,71#	114,80±19,78#	0.94
Ekst. 5 dk önce	127,80±21,76#	120,03±15,83#	0.12
Reverse 5 dk sonra	141,77±18,69	139,07±15,15	0.54
Postop. 2. saat	133,90±13,56#	129,33±12,98#	0.19

* p<0.05 kontrol grubuna göre.

# p<0.05 preop. değeri ile karşılaştırıldığında.

Şekil 4.2 Gruplara ait SAB grafiği



SAB: sistemik arteryel basınç, **preop.:** preoperatif, **ent. öncesi:** entübasyon öncesi, **cerrahi 30. dk:** cerrahi insizyonun 30. dakikası, **ekst. 5 dk önce:** ekstübasyondan 5 dakika önce, **reverse 5 dk sonra:** reverse (Grup K'da neostigmin+atropin, Grup S'de sugammadeks) uygulandıktan 5 dakika sonra, **postop. 2. saat:** postoperatif 2. saat.

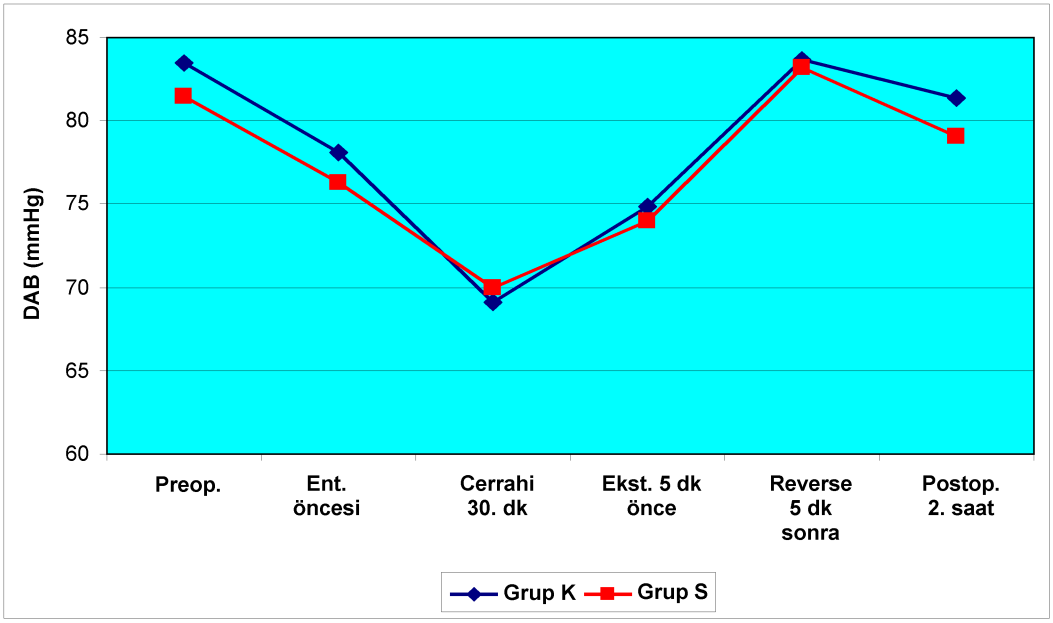
Tüm zamanlarda DAB değerleri bakımından her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grupta da; entübasyon öncesi, cerrahinin 30. dk'sı ve ekstübasyondan 5 dk önce kaydedilen değerler, preoperatif dönemde kaydedilen değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Çalışma gruplarına ait dağılım Tablo 4.4'te ve grafiksel gösterim Şekil 4.3'tedir.

Tablo 4.4 Gruplara ait DAB (mmHg) değerleri (Ort±SS)

DAB Değişim Zamanı	Grup K	Grup S	p
Preop.	83,50±8,22	81,50±10,07	0.40
Ent. öncesi	78,10±13,90#	76,30±11,50#	0.59
Cerrahi 30. dk	69,13±12,08#	69,93±13,99#	0.81
Ekst. 5 dk önce	74,83±11,65#	74,00±11,32#	0.78
Reverse 5 dk sonra	83,63±12,60	83,17±12,10	0.88
Postop. 2. saat	81,33±10,53	79,10±6,87	0.33

# $p<0.05$ preop. değeri ile karşılaştırıldığında.

Şekil 4.3 Gruplara ait DAB grafiği



DAB: diastolik arteryel basınç, **preop.:** preoperatif, **ent. öncesi:** entübasyon öncesi, **cerrahi 30. dk:** cerrahi insizyonun 30. dakikası, **ekst. 5 dk önce:** ekstübasyondan 5 dakika önce, **reverse 5 dk sonra:** reverse (Grup K'da neostigmin+atropin, Grup S'de sugammadeks) uygulandıktan 5 dakika sonra, **postop. 2. saat:** postoperatif 2. saat.

Her iki gruba ait preoperatif değerler karşılaştırıldığında OAB değerlerinin Grup K'da Grup S'ye göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.02). Diğer tüm zamanlarda OAB değerleri bakımından her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grupta da; entübasyon öncesi, cerrahinin 30. dk'sı, ekstübasyondan 5 dk önce ve postoperatif 2. saatte kaydedilen değerler, preoperatif dönemde kaydedilen değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05). Çalışma gruplarına ait dağılım Tablo 4.5'te ve grafiksel gösterim Şekil 4.4'tedir.

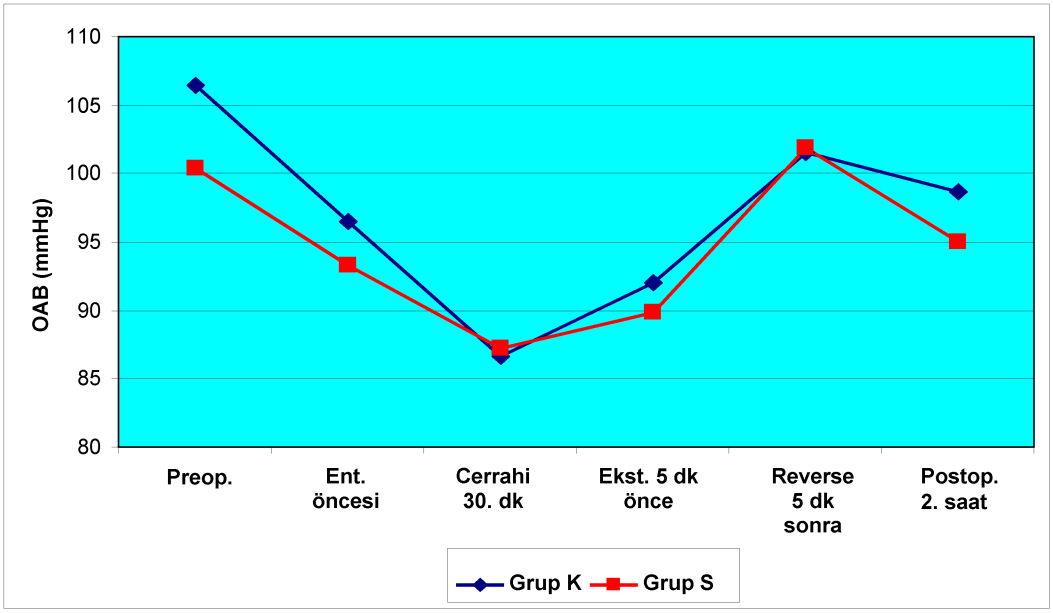
Tablo 4.5 Gruplara ait OAB (mmHg) değerleri (Ort±SS)

OAB Değişim Zamanı	Grup K	Grup S	p
Preop.	106,47±9,71	100,33±10,20	0.02*
Ent. öncesi	96,47±16,53#	93,30±11,99#	0.40
Cerrahi 30. dk	86,60±15,01#	87,23±14,73#	0.87
Ekst. 5 dk önce	92,07±14,10#	89,83±12,96#	0.53
Reverse 5 dk sonra	101,50±16,10	101,87±12,63	0.92
Postop. 2. saat	98,70±10,71#	95,00±10,07#	0.17

* p<0.05 kontrol grubuna göre.

# p<0.05 preop. değeri ile karşılaştırıldığında.

Şekil 4.4 Gruplara ait OAB grafiği



OAB: ortalama arteryel basınç, **preop.:** preoperatif, **ent. öncesi:** entübasyon öncesi, **cerrahi 30. dk:** cerrahi insizyonun 30. dakikası, **ekst. 5 dk önce:** ekstübasyondan 5 dakika önce, **reverse 5 dk sonra:** reverse (Grup K'da neostigmin+atropin, Grup S'de sugammadeks) uygulandıktan 5 dakika sonra, **postop. 2. saat:** postoperatif 2. saat.

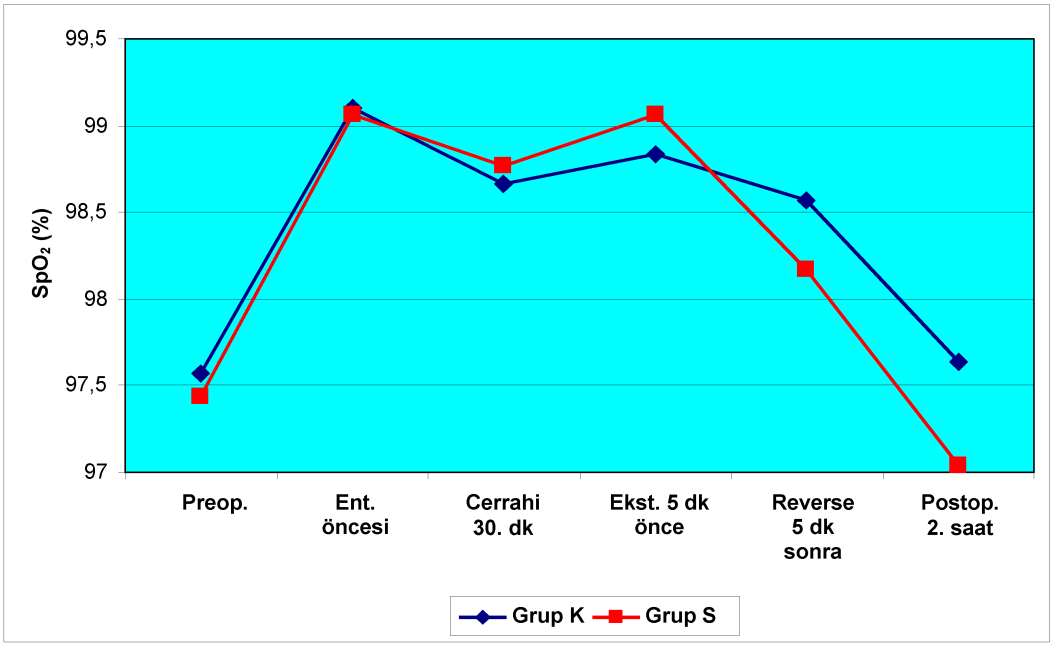
SpO_2 değerleri karşılaştırıldığında tüm zamanlarda her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grupta da; entübasyon öncesi, cerrahinin 30. dk'sı ve ekstübasyondan 5 dk önce kaydedilen değerler, preoperatif dönemde kaydedilen değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup K'da reverse uygulandıktan 5 dk sonra kaydedilen değerler, preoperatif değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Çalışma gruplarına ait dağılım Tablo 4.6'da ve grafiksel gösterim Şekil 4.5'tedir.

Tablo 4.6 Gruplara ait SpO_2 (%) değerleri (Ort±SS)

SpO_2 Değişim Zamanı	**Grup K**	**Grup S**	**p**
Preop.	97,57±1,55	97,43±1,19	0.71
Ent. öncesi	99,10±0,84#	99,07±0,64#	0.86
Cerrahi 30. dk	98,67±0,96#	98,77±0,82#	0.67
Ekst. 5 dk önce	98,83±1,12#	99,07±0,74#	0.34
Reverse 5 dk sonra	98,57±1,19#	98,17±1,32	0.22
Postop. 2. saat	97,63±1,25	97,03±1,03	0.05

# $p<0.05$ preop. değeri ile karşılaştırıldığında.

Şekil 4.5 Gruplara ait SpO_2 grafiği



SpO_2: periferik oksijen satürasyonu, **preop.:** preoperatif, **ent. öncesi:** entübasyon öncesi, **cerrahi 30. dk:** cerrahi insizyonun 30. dakikası, **ekst. 5 dk önce:** ekstübasyondan 5 dakika önce, **reverse 5 dk sonra:** reverse (Grup K'da neostigmin+atropin, Grup S'de sugammadeks) uygulandıktan 5 dakika sonra, **postop. 2. saat:** postoperatif 2. saat.

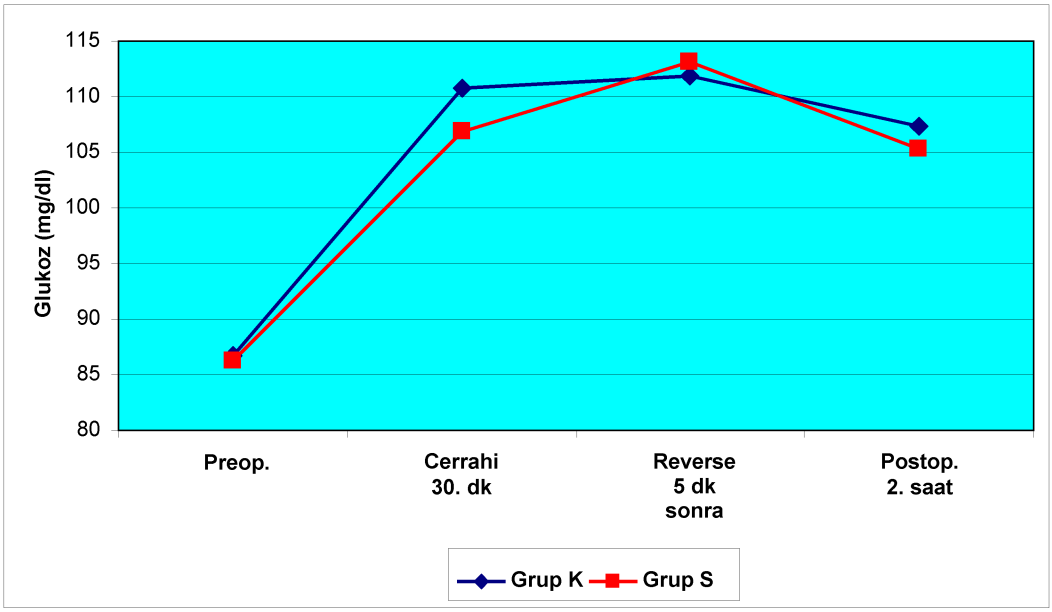
Tüm zamanlarda her iki gruptan alınan örneklerin serum glukoz değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Cerrahinin 30. dk'sı, reverse uygulandıktan 5 dk sonra ve postoperatif 2. saatte alınan örneklerin serum glukoz değerleri, her iki grupta da preoperatif değerlerine kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Çalışma gruplarına ait dağılım Tablo 4.7'de ve grafiksel gösterim Şekil 4.6'dadır.

Tablo 4.7 Gruplara ait serum glukoz (mg/dl) değerleri (Ort±SS)

Serum Glukoz	Grup K	Grup S	p
Preop.	86,67±12,20	86,20±12,32	0.88
Cerrahi 30. dk	110,80±16,94#	106,87±25,84#	0.49
Reverse 5 dk sonra	111,87±18,52#	113,17±33,78#	0.85
Postop. 2. saat	107,33±19,87#	105,33±28,13#	0.75

# $p<0.05$ preop. değeri ile karşılaştırıldığında.

Şekil 4.6 Gruplara ait serum glukoz değerleri grafiği



Preop.: preoperatif, **cerrahi 30. dk:** cerrahi insizyonun 30. dakikası, **reverse 5 dk sonra:** reverse (Grup K'da neostigmin+atropin, Grup S'de sugammadeks) uygulandıktan 5 dakika sonra, **postop. 2. saat:** postoperatif 2. saat.

Tüm zamanlarda her iki gruptan alınan örneklerin serum insülin değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Cerrahinin 30. dk'sı alınan örneklerin serum insülin değerleri, her iki grupta da preoperatif değerlerine kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Reverse uygulandıktan 5 dk sonra alınan örneklerin serum insülin değerleri, her iki grupta da preoperatif değerlerine kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup S'de postoperatif 2.saat'te alınan örneklerin serum insülin değerleri, preoperatif değerlerine oranla yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Çalışma gruplarına ait dağılım Tablo 4.8'de ve grafiksel gösterim Şekil 4.7'dedir.

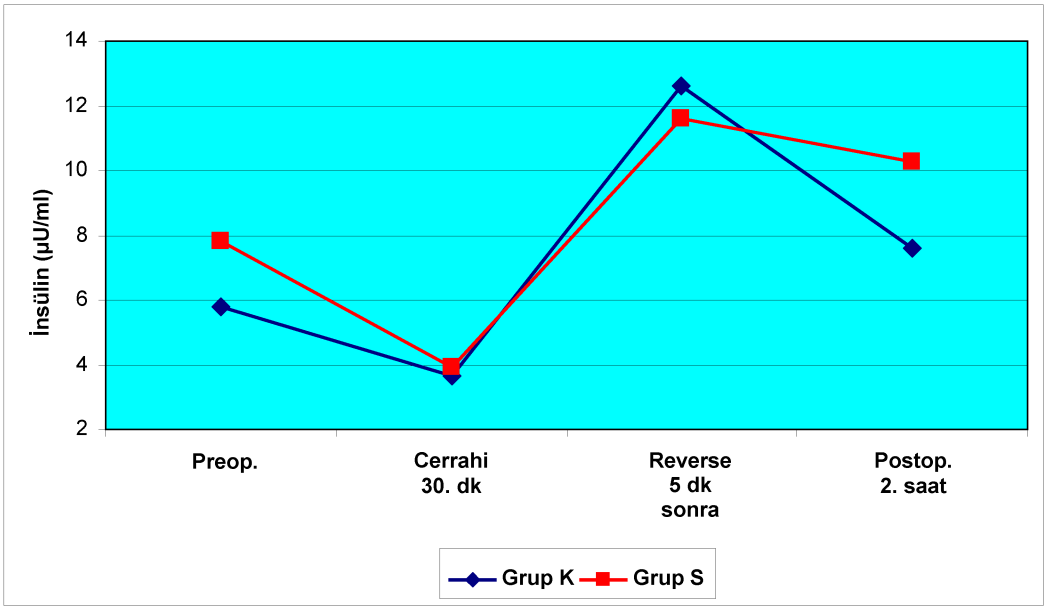
Tablo 4.8 Gruplara ait serum insulin (µU/ml) değerleri (Ort±SS)

Serum insülin	Grup K	Grup S	p
Preop.	5,79±2,79	7,79±3,53	0.20
Cerrahi 30. dk	3,63±1,62[#]	3,93±2,13[#]	0.55
Reverse 5 dk sonra	12,63±25,91[#&]	11,62±8,01[#&]	0.84
Postop. 2. saat	7,60±4,61[&]	10,28±7,35[#&]	0.10

[#] $p<0.05$ preop değeri ile karşılaştırıldığında,

[&] $p<0.05$ cerrahi 30. dk ile karşılaştırıldığında.

Şekil 4.7 Gruplara ait serum insülin değerleri grafiği



Preop.: preoperatif, **cerrahi 30. dk:** cerrahi insizyonun 30. dakikası, **reverse 5 dk sonra:** reverse (Grup K'da neostigmin+atropin, Grup S'de sugammadeks) uygulandıktan 5 dakika sonra, **postop. 2. saat:** postoperatif 2. saat.

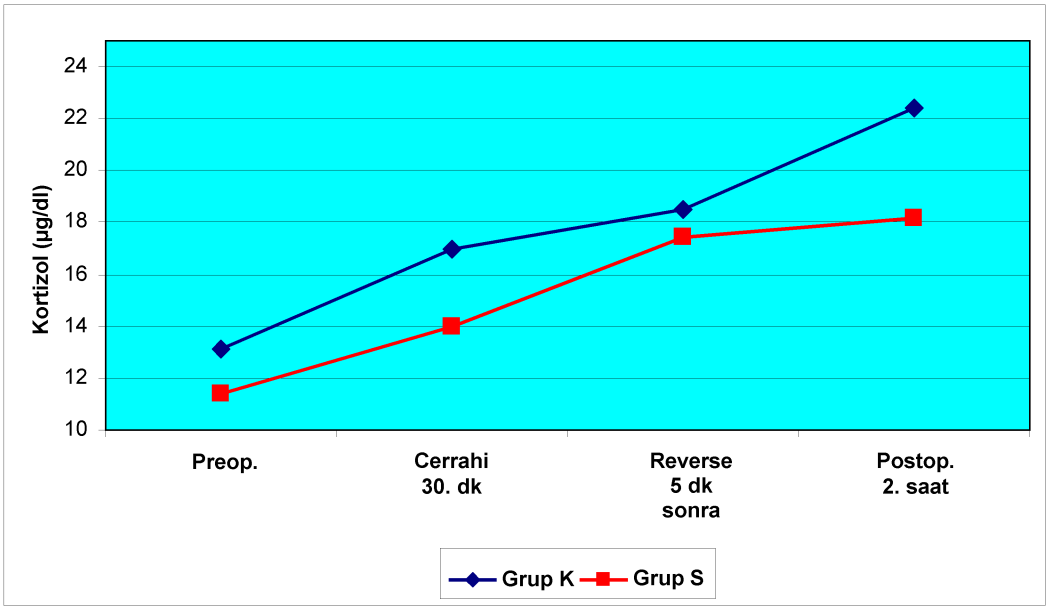
Her ne kadar Grup S'nin ortalama değerleri Grup K'ya göre bir miktar düşük olsa da tüm zamanlarda her iki gruptan alınan örneklerin serum kortizol değerleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Reverse uygulandıktan 5 dk sonra ve postoperatif 2. saatte alınan örneklerin serum kortizol değerleri, her iki grupta da preoperatif değerlerine kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Çalışma gruplarına ait dağılım Tablo 4.9'da ve grafiksel gösterim Şekil 4.8'dedir.

Tablo 4.9 Gruplara ait serum kortizol (µg/dl) değerleri (Ort±SS)

Serum kortizol	Grup K	Grup S	p
Preop.	13,13±4,15	11,39±5,18	0.16
Cerrahi 30. dk	16,95±8,44	13,99±8,57	0.18
Reverse 5 dk sonra	18,51±6,89#	17,45±9,52#	0.62
Postop. 2. saat	22,43±7,55#	18,18±9,41#	0.06

# $p<0.05$ preop. değeri ile karşılaştırıldığında.

Şekil 4.8 Gruplara ait serum kortizol değerleri grafiği



Preop.: preoperatif, **cerrahi 30. dk:** cerrahi insizyonun 30. dakikası, **reverse 5 dk sonra:** reverse (Grup K'da neostigmin+atropin, Grup S'de sugammadeks) uygulandıktan 5 dakika sonra, **postop. 2. saat:** postoperatif 2. saat.

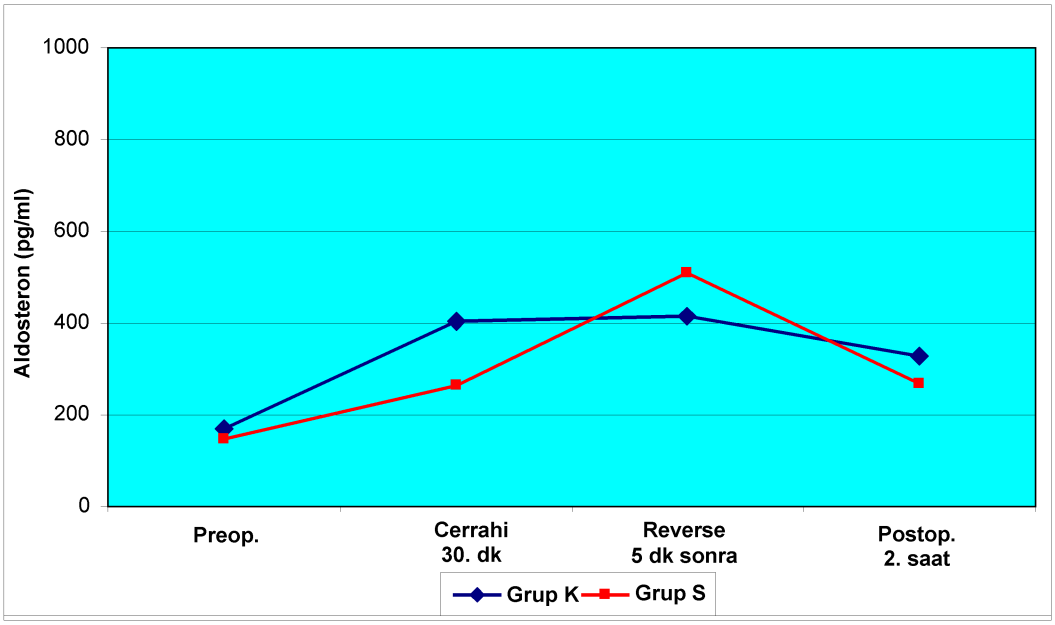
Tüm zamanlarda her iki gruptan alınan örneklerin serum aldosteron değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Cerrahinin 30. dk'sı, reverse uygulandıktan 5 dk sonra ve postoperatif 2. saatte alınan örneklerin serum aldosteron değerleri, her iki grupta da preoperatif değerlerine kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Çalışma gruplarına ait dağılım Tablo 4.10'da ve grafiksel gösterim Şekil 4.9'dadır.

Tablo 4.10 Gruplara ait serum aldosteron (pg/ml) değerleri (Ort±SS)

Serum aldosteron	Grup K	Grup S	p
Preop.	171,27±68,97	147,18±57,45	0.09
Cerrahi 30. dk	404,52±376,58#	263,53±187,15#	0.13
Reverse 5 dk sonra	413,82±366,47#	508,81±460,31#	0.51
Postop. 2. saat	327,27±280,85#	267,57±214,70#	0.27

# $p<0.05$ preop değeri ile karşılaştırıldığında.

Şekil 4.9 Gruplara ait serum aldosteron değerleri grafiği



Preop.: preoperatif, **cerrahi 30. dk:** cerrahi insizyonun 30. dakikası, **reverse 5 dk sonra:** reverse (Grup K'da neostigmin+atropin, Grup S'de sugammadeks) uygulandıktan 5 dakika sonra, **postop. 2. saat:** postoperatif 2. saat.

5. TARTIŞMA

İnsan vücudunun tüm fonksiyonları sinir sistemi ve endokrin sistem tarafından kontrol edilmektedir. Hormonal sistemle sinir sistemi arasında pek çok etkileşim söz konusudur ve hipotalamus sinir sisteminin hemen bütün kısımlarından uyarı alır. Ağrılı bir uyarı kadar, korku veya heyecan verici bir düşüncenin varlığı bile hipotalamusu faaliyete geçirmeye yetecektir.

Vücudun durumu hakkında genel bilgilerin toplandığı bir merkez durumundaki hipotalamus, hipofizin çeşitli hormonları salgılamasını ve hedef organlarda gerekli endokrin, metabolik değişikliklerin oluşmasını adeta yönetir.

Genel anestezi, merkezi ve periferik sinir sistemi faaliyetlerinin geçici olarak durdurulduğu bir şuursuzluk durumu oluşturur. Yeterli derinlikteki genel anestezi sırasında ağrılı uyaranların algılanmadığı ve herhangi bir cevap oluşmadığı şüphesizdir. Oysa çalışmamız ve diğer birçok araştırmacının çalışmaları genel anestezi altında cerrahi stimulusun hipofiz ön lob hormonlarını faaliyete geçirerek bazı endokrin ve metabolik değişikliklere yol açtığını göstermektedir (2,3,71-74).

Stres yanıtlar cerrahiye bağlı morbidite ve mortaliteyi artırır (75). Kehlet ve arkadaşları (14) cerrahi stres tarafından indüklenen metabolik ve hormonal değişikliklerin bloke edilmesinin postoperatif morbidite ve mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir.

Cerrahi başladığında cerrahi alandan kalkan afferent uyarılar, hipotalamik ve sempatik sistemlerin her ikisini de aktive etmektedir. Artmış hipotalamo-hipofizer aktivite ile birlikte plazma ACTH, TSH, GH, FSH, LH ve prolaktin düzeyleri artmaktadır. Artmış hipotalamik aktiviteye yüksek sempatoadrenal aktivite eşlik etmekte; bütün bu süreçlerin sonucunda plazma kortizol, tiroksin, epinefrin, glukagon, aldosteron, norepinefrin düzeyleri artmakta, insülin düzeyleri düşmekte, hiperglisemi, negatif nitrojen balansı ve katabolizma ortaya çıkmaktadır (10,15,76). Kortizol ve katekolamin gibi stres hormonların salınımı fizyolojik olarak artarken bu hormonların artan plazma konsantrasyonları ile glukoz üretimi artmakta,

azalan insülin aktivitesi ve glukoz kullanımı ile hiperglisemi oluşmaktadır (77).

Weissman ve arkadaşları (10), cerrahi sırasında koruyucu işlev gördüğü düşünülen hormonal değişikliklerle karakterize cerrahi stres yanıtın, gelişen glukoz intoleransı, negatif azot dengesi ve immünolojik bozukluklar sonucu postoperatif morbiditeyi artırabileceğini bildirmişlerdir. Nguyen ve arkadaşları (80), laparoskopik gastrik bypass cerrahi sonrası, insülin, glukoz, epinefrin, dopamin ve kortizol gibi stres hormonlarının plazma konsantrasyonlarının arttığını rapor etmişlerdir. Güncel çalışmalardaki sonuçlar da bu bulguları desteklemektedir. Yine benzer şekilde Marana ve arkadaşları (79), laparoskopik jinekolojik cerrahi uygulanan hastalarda plazma glukoz değerlerinin arttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca bu hastalarda operasyon sonu plazma kortizol düzeylerinin başlangıç değerlere göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Biz de çalışmamızda benzer bulgular elde ettik. Hastalardan cerrahinin 30. dk'sı, reverse uygulandıktan 5 dk sonra ve postoperatif 2. saatte alınan örneklerin analizinde aldosteron ve glukoz değerlerinin, reverse uygulandıktan 5 dakika sonra ve postoperatif 2. saatte alınan örneklerin analizinde de kortizol değerlerinin, her iki grupta da başlangıç değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını tespit ettik.

Şiddetli ve süregelen cerrahi travma, yaş, cinsiyet, uygulanan anestezi yöntemi ve cerrahi teknik, endokrin-metabolik cevaba etki edebilecek bazı önemli faktörlerdendir (78,79). Uygulanan farklı anestezi yöntemlerinin hormonal otonom yanıtta farklı etkileri olabileceği gibi anesteziklerin farklı plazma konsantrasyonları da endokrin yanıtta farklılığa yol açabilir. Bu nedenle anestezi ve cerrahinin neden olduğu hormonal yanıtın yorumlanması ve diğer çalışmalarla karşılaştırılması zordur. Bizim çalışmamızdaki amaç da, spesifik bir mekanizmayla nöromusküler blokaj antagonizması yapan ve anestezi pratiğine nispeten yeni girmiş olan sugammadeksin hormonal otonom yanıtları etkileyip etkilemediğini, steroid yapıdaki bazı stres hormonlarını postoperatif dönemde etkileyip etkilemediğini tespit etmekti.

Sugammadeksin dağılım volümü 10-15 litre olup ekstraselüler sıvıya yakındır. 2,9 dk'lık dağılım yarı ömrü ($t_{1/2}$) olan hızlı dağılım fazı, 27 dk'lık dağılım yarı ömrü olan yavaş dağılım fazı ve 2,2 saatlik eliminasyon yarı ömrü vardır. IV bolus olarak uygulandığında 1 ile 16 mg/kg doz aralığında doğrusal bir kinetik sergiler (70). Çalışmamızda, sugammadeksin bu özelliklerinden dolayı, sugammadeks uygulandıktan 5 dk ve 2 saat sonra örnekleme yaparak özellikle steroid yapıdaki kortizol ve aldosteronun nasıl etkilendiğini, enkapsülasyon nedeniyle serum düzeylerinde bir azalma olup olmadığını tespit etmeyi amaçlamıştık. Çünkü sugammadeks, steroid yapılı kas gevşeticileri enkapsüle ederek etkisini göstermektedir. Hem nöromusküler blokajın antagonize edilmesinde sugammadeks kullandığımız Grup S'de, hem de kontrol grubunda antagonist uygulandıktan sonra alınan örneklerde, kortizol ve aldosteron değerlerinin başlangıç değerlere göre artmış olduğunu tespit ettik. Yine her iki grupta, reverse uygulandıktan sonra alınan örneklerdeki kortizol ve aldosteron düzeylerinin, cerrahinin 30. dk'sı alınan örneklerdeki düzeylere göre artmış olduğunu belirledik. Bu bulgular ışığında kortizol ve aldosteronun, sugammadeksin enkapsülasyonundan etkilenmediğini söyleyebiliriz.

Zhang ve arkadaşları (82), sugammadeksin diğer moleküllerle etkileşimini izotermal titrasyon mikrokalorimetri yöntemi ile test etmişlerdir. Bu teknik, iki molekülün bir kompleks oluşturduğu sırada oluşturduğu ısının ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Araştırmacılar sugammadeksin, kortizon, atropin ve verapamil gibi steroid ve steroid olmayan bileşiklerle kompleks oluşturma eğiliminin klinik olarak önemsiz olduğunu ve bu eğilimin rokuronyumla kompleks oluşturma eğiliminden yaklaşık 120-700 kat daha az olduğunu bildirmişlerdir. Steroid yapıdaki moleküller ile sugammadeks bir kompleks oluşturabilir ancak oldukça düşük bir affinite söz konusudur. Çünkü sugammadeksin rokuronyum ve vekuronyuma olan yüksek affinitesi, sugammadeksin negatif yüklü karboksietil yan zincirleri ile vekuronyum ve rokuronyumun pozitif yüklü kuarterner nitrojenleri arasındaki kuvvetli etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır (81,82).

Endojen steroidler ve steroid yapıdaki ilaçlar, steroid yapılı kas

gevşeticilerdeki (rokuronyum, vekuronyum vb.) gibi kuarterner amonyum iyonları içermedikleri için sugammadekse düşük affinite gösterirler. Ayrıca steroid yapıdaki hormonların plazmadaki spesifik protein taşıyıcılarına sıkıca bağlanmaları da bu düşük affinitenin bir diğer sebebidir (81). Bu özellikler, kortizol ve aldosteronun sugammadeksin enkapsülasyonundan etkilenmediğini desteklemektedir.

Sugammadeks, hidrofobik özelliği ve aminosteroid yapıdaki bileşiklerin pozitif yüklü nitrojenleriyle elektro-statik etkileşimi artırmak için lipofilik grupların (COO^- gibi asidik işlevselliği olan gruplar) eklendiği geniş bir lipofilik iç kaviteye sahiptir. Asidik fonksiyonel grupların birbirlerini karşılıklı olarak itmeleri sayesinde sugammadeksin iç kavitesi açık tutulur. Rokuronyumun steroid yapıdaki çekirdeği sugammadeksin kavitesi içine girdiği zaman bu negatif yüklü karboksil grupların birbirlerini itici etkisi kesintiye uğrar, aynı zamanda rokuronyumun pozitif yüklü nitrojen molekülleriyle bu karboksil grupları etkileşime geçerek sıkı bir bağ oluşturur. Bu sıkı bağlanma sayesinde rokuronyumla sugammadeks kompleks oluşturduğunda, diğer steroid yapıdaki bileşiklerin rokuronyumla yer değiştirmesi de pek mümkün olmamaktadır (83,84).

Hem bu sıkı bağlanma (rokuronyum ile sugammadeksin kompleks oluşturması sırasında oluşan), hem düşük affinite (rokuronyuma oranla 120-700 kat daha az) hem de plazma proteinlerine sıkı bir şekilde bağlanmaları, sugammadeks grubunda ölçülen kortizol ve aldosteronun düzeylerinin kontrol grubu ile benzer bir seyir göstermesini, her iki grup arasında anlamlı bir farkın ortaya çıkmamış olmasını açıklamaktadır.

Daha önce yapılan bir çok araştırmada travma ve cerrahi sonrası kan glukoz düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (21,22,36). Walsh ve arkadaşları (85), batın ameliyatlarında yaptıkları çalışmada, kan glukoz düzeylerinin özellikle ameliyatın 40. dk'sından itibaren yükseldiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da cerrahinin 30. dk'sı, reverse uygulandıktan 5 dk sonra ve postoperatif 2. saatte alınan örneklerin serum glukoz değerlerinin, her iki grupta da preoperatif değerlerine göre anlamlı olarak yüksek olduğunu belirledik. Ancak tüm zamanlarda serum glukoz değerleri karşılaştırıldığında

gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu nedenle sugammadeksin serum glukoz düzeylerini etkilemediğini söyleyebiliriz.

Cerrahi stresle birlikte insülin salınımındaki değişim iki aşamalıdır. Cerrahi stresin ilk birkaç saatini oluşturan ilk aşamada insülin belirgin miktarda düşer. Bu katekolamin salınımı ve sempatik aktivite sonucudur. İkinci aşamada insülin kan düzeyi normale yaklaşır. Buna karşılık hiperglisemi bu dönemde de sürer. İnsülinin dokulardaki anabolizan etkilerinin blokajıyla açıklanan bu tablo insülin rezistansı olarak bilinmektedir (22,23,25). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde cerrahinin 30. dk'sı alınan örneklerin serum insülin değerleri, her iki grupta da preoperatif değerlere kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu. Cerrahi sonrasında alınan (reverse uygulandıktan 5 dk sonra ve postoperatif 2. saatte) örneklerin insülin düzeyleri, her iki grupta da cerrahinin 30. dk'sında alınan örneklere göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Brandi LS ve arkadaşları (86), bir grup obez olmayan, glukoz toleransı normal olan, major elektif cerrahi geçirecek ve preoperatif komplikasyonu olmayan hastalarda insülin direncini ölçmüşler, cerrahiden kısa süre sonra normal insülin konsantrasyonuyla beraber olan hiperglisemiyi, insülin direncine bağlamışlardır. Ayrıca insülin karşıtı hormonların artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Bu hastalarda insülin direncini insülin klempleme tekniği ile cerrahi sonrası ölçmüşlerdir. 24 saat boyunca normoglisemi sağlayarak TPN ile beslemişler, harcanan insülin miktarının cerrahi öncesine göre 8 kat artığını tespit etmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada da Brandi SL ve arkadaşlarının çalışmasına paralel olarak, her iki grupta da cerrahi sonrasındaki erken dönemde preoperatif değerlerine göre anlamlı derecede artmış olan insülin değerlerine karşın glukoz değerlerinin preoperatif değerlerine göre anlamlı derecede artmış olduğunu tespit ettik.

Cerrahi travma, geçici olarak insülin direncine neden olur. İnsülin direncine neden olan mediatörler tam olarak bilinmemektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar, kortizol, adrenalin, glukagon infüzyonunun travma sonrası oluşan insülin direncine benzer bir durum oluşturduğunu

göstermiştir (30,31). İnsülin direnci kortizol, katekolamin, glukagon artışı olmadan da gözlenebilir. İnsülin direnci daha çok ekstrahepatik dokulardan özellikle iskelet kasından kaynaklanmaktadır. GLUT-4 proteininin translokasyonundaki azalma, glukozun hücre içine alınımını azaltır; bu da insülin direncine neden olur (32,33). Bu mekanizma Tip II Diabetes Mellitus'un patofizyolojisi ile benzer özellik gösterir.

Robert A. Rızza ve arkadaşları (87), 6 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada, olgulara 24 saat boyunca kortizol infüzyonu uygulamışlardır. Kortizol infüzyonu sonucu plazma kortizol konsantrasyonu 37 µg/dL gibi çok ciddi stres durumlarında ulaşabileceği seviyeye yükseltilmiştir. Kortizol miktarındaki bu artış plazma glukoz ve insülin konsantrasyonlarını arttırmıştır. Karaciğerde glukoz sentezi artmış, monosit ve eritrositlerin insülin bağlama oranı azalmıştır. Monosit ve eritrositlerdeki insülin reseptörlerinin sayısı azalmıştır. Sonuçta kortizol infüzyonunun karaciğer ve karaciğer dışı dokularda insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz, cerrahi sonrasındaki erken dönemde her iki grupta da preoperatif değerlerine göre anlamlı derecede artmış olan insülin değerlerine karşın glukoz değerlerinin de preoperatif değerlerine göre anlamlı derecede artmasını insülin direnci ile açıklayabiliriz. Ayrıca gukoz değerlerindeki bu artış ile kortizol ve aldosteron düzeylerindeki artış da birbirine paralellik göstermiştir.

Anestezi esnasında ortaya çıkan alerjik reaksiyonlar, çoğunlukla NMBA'ların neden olduğu ve hayatı tehdit edebilecek düzeye ulaşabilen komplikasyonlardır. Aminosteroid yapıdaki NMBA'ların kuarterner amonyum iyonlarının alerjik bir epitop gibi davrandığı bildirilmektedir (88,89).

Takashi ve arkadaşı Masakata (90) yaptıkları bir invitro araştırmada, kuarterner amonyum indikatörü olan spesifik striplerle rokuronyum, vekuronyum ve sugammadeksin reaksiyon özelliklerini incelemişlerdir. Rokuronyum ve vekuronyumuna sugammadeks ilave edilmesiyle strpilerdeki pozitif sonucun doza bağlı olarak değişen miktarda negatife doğru döndüğünü tespit etmişlerdir. Bunu, sugammadeks ile kompleks yapan rokuronyum ve vekuronyumda bulunan kuarterner amonyum

iyonlarının sugammadekste bulunan karboksietil gruplarla etkileşime geçmesine bağlamışlardır. Bu sayede kuarterner amonyum iyonlarının alerjik özelliklerinin ortadan kalkabileceğini bildirmişlerdir. Bu bulguları destekleyen, aminosteroid yapıdaki rokuronyuma bağlı gelişen alerjik reaksiyonların sugammadeks ile tedavi edildiğini bildiren vaka raporları bulunmaktadır (91,92).

Bu bulguların yanı sıra sugammadekse bağlı gelişen alerji ve hipersensitivite reaksiyonlarını bildiren vaka raporları da bulunmaktadır. Godai ve arkadaşları (93), sugammadekse bağlı hipersensitivite gelişen ve 3 olgudan oluşan bir vaka raporu yayınlamışlardır. Ekstübasyon öncesi 100 mg bolus sugammadeks uygulanmasından ortalama 4 dk sonra olgularda değişen derecelerde hipersensitivite reaksiyonlarının geliştiğini bildirmişlerdir. Olgulardan 2 tanesinin postoperatif dönemde sugammadeks ile yapılan cilt testlerinin pozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, gerek rokuronyuma gerekse sugammadekse karşı herhangi bir alerjik ya da hipersensitivite reaksiyonu gelişmedi.

6. SONUÇ

Genel anestezi altında elektif lomber disk hernisi ve laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan 60 olgu üzerinde, sugammadeks kullanımının, bir kısmı steroid yapıda olan stres hormonlarını postoperatif dönemde nasıl etkilediğini ortaya koymayı amaçladığımız çalışmamızda; uygulanan total rokuronyum miktarı ve toplam cerrahi süre bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Hemodinamik parametreler açısından da her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Tüm zamanlarda her iki gruptan alınan örneklerin serum glukoz değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Cerrahinin 30. dk'sı, reverse uygulandıktan 5 dk sonra ve postoperatif 2. saatte alınan örneklerin serum glukoz değerleri, her iki grupta da preoperatif değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tüm zamanlarda her iki gruptan alınan örneklerin serum insülin değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Cerrahinin 30. dk'sı alınan örneklerin serum insülin değerleri, her iki grupta da preoperatif değerlerine kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Reverse uygulandıktan 5 dk sonra alınan örneklerin serum insülin değerleri, her iki grupta da preoperatif değerlerine kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup S'de postoperatif 2.saat'te alınan örneklerin serum insülin değerleri, preoperatif değerlerine oranla yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tüm zamanlarda her iki gruptan alınan örneklerin serum kortizol değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Reverse uygulandıktan 5 dakika sonra ve postoperatif 2. saatte alınan örneklerin serum kortizol değerleri, her iki grupta da preoperatif değerlerine kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tüm zamanlarda her iki gruptan alınan örneklerin serum aldosteron değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Cerrahinin 30. dk'sı, reverse uygulandıktan 5 dk sonra ve postoperatif 2. saatte alınan örneklerin serum aldosteron değerleri, her iki grupta da preoperatif

değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Her iki grupta da her hangi bir komplikasyon (alerji, hipersensitivite vb.) gözlenmedi.

Sonuç olarak, elde edilen bulgular ışığında, çalışmaya alınan her iki hasta grubunda da cerrahiye stres cevabın ortaya çıktığını, sugammadeks kullanımının bu stres cevabı ve stres hormonlarının düzeylerini etkilemediğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Robert, C., Haynes, Jr., Murad, F., The pharmacological Basis of Therapeatics, 5th edition, The Mac Millan Company, NewYork, 1381-1467, 1975.

2. Derbyshire, DR., Smith, G., Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery, Br. J. Anaesth., 56, 725–739, 1984.

3. Hall, GM., The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery, Annals of the Royal College of Surgeons of England, 67, 25–29, 1985.

4. Longnecker, DE., Stres free to be or not to be?, Anaesthesiology, 61, 643–644, 1984.

5. Brandt, MR., Fernandes, A., Mordhorst, R., Kehlet, H., Epidural analgesia improves postoperative nitrogen balance, Br. Med. Journal, 1, 1106–1108,1978.

6. Kehlet, H., Stres free anaesthesia and surgery, Acta. Anaesth. Scand., 23, 503–504, 1979.

7. Kayhan, Z.: Klinik Anestezi, III. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 406-408, 1997.

8. Gordon, NH., Scott, DB., Percy Robb, IW., Modification of plasma corticosteroid concentrations during and after surgery by epidural blockade, Br. Med. Journal.,10, 581–583, 1973.

9. Kayhan, Z.: Klinik Anestezi, III. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 407-410, 1997.

10. Weissman, C., The metabolic response to stres: An overview and update, Anaesthesiology, 73(2), 308-27, 1990.

11. Netter, FH.: The Ciba Collection of Medical Illustrations Endocrine System and Selected Metabolic Diseases, 2nd printing, Color Engravings by

Embassy Photo Engraving Co., NewYork, 77-80, 1970.

12. Warwick, R., Williams, PL.: Gray's Anatomy, 35th edition, Longman Group Ltd., Edinburgh, 904-912, 1377-1381, 1973.

13. Derbyshire, DR., Smith, G., Sympatoadrenal responses to anaesthesia and surgery, Br. J. Anaesth., 56, 725-739, 1985.

14. Kehlet H., Surgical stres: The role of pain and analgesia, Br. J. Anaesth., 63, 189-195, 1989.

15. Guyton AC.: Tıbbi Fizyoloji (çeviri), IX. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1996.

16. Grossman, A., Beser, M., Opiates control ACTH trough a noradrenergic mecanism, Clin. Endocrin., 17, 287-290, 1982.

17. Kim E. Barrett (Author), Susan M. Barman (Author), Scott Boitano (Author), Heddwen Brooks (Author): Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd Edition (LANGE Basic Science), 2009.

18. Arslan M., Stresin insanda prolaktin ve kortizol salgısı üzerine etkisi. Gazi Tıp Fakültesi Dergisi, 5, 9-15, 1989.

19. Rose, RM.: Psychoendocrinology, Williams Textbook of Endocrinology, WB Saunders Co., 7th Edition, Philadelphia, 653-681, 1985.

20. Malazgirt Z., Travmaya nöroendokrin, immün ve metabolik cevaplar, Türkiye klinikleri, Ankara, 25(2), 305-330, 2003.

21. Lin E., Lowry, SF., Calvano, SE.: The systemic response to injury, In: Principles of surgery, Mc-Graw-Hill Inc., 7th edition, New York, 3-51, 1999.

22. Bessey PQ., Walters JM., Aoki TT., Wilmore, DW., Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury, Ann. Surg., 200-264, 1984.

23. Carpenter, A., Plum B.: Diabetic disorders, Cecil Essentials of Medicine, 4th edition, WB Saunders company, London, 533-545, 2000.

24. Naygren, J., Thorell, A., Jacobsson, H., Larsson, S., Schnell, P., Haylen,

L., Ljungqvist, O., Preoperative gastric emptying effects of anxiety and oral carbonhydrate administration, Annals of Sugery, 222(6), 728-734, 1995.

25. Wallash, B., Shoemaker, WC.: Textbook of critical care, 4th edition, WB Saunders company, London, 1230-1321, 1998.

26. Hirshman, MF., Goodyear, U., Wardzala, U., Horton, ED., Hoıton, ES., Identification of an intracellular pool of glucose transporters from basal and insulin stimulated rat muscle, J. Biol. Chem., 265, 987-991, 1990.

27. Klip, A., Ramlal, T., Young, D., Holloszy, LO., Insulin-induced translocation of glucose transporters in rat hindlimb muscle, FEBS, 224, 224-230, 1987.

28. Goodyear, U., Hirshman, MF., Napoli, R., Callers, J., Marcuns, JF., Ljungqvist, O., Horton ES., Glucose ingestion causes GLUT-4 translocation in human skeletal muscle, Diabetes, 45, 1051-1056, 1996.

29. Guma, A., Zierath, JR., Wallberg-Henkiksson, H., Klip, A., Insulin induces translocation of GLUT-4 glucose transporters in human skeletal muscle, Am. J. Physiol., 268, E613-E622, 1995.

30. Pacy, PJ., Cheng, KN., Ford, GC., Halliday, D., Influnce of glucagon on protein and leucine metabolism in man: a study in fasting man with induced insulin resistance, Br. J. Surg., 77, 791-794, 1990.

31. Kollind, M., Adamson, U., Lins, PE., Efendic, S., Diabetogenic action-of GH and cortisol in insulin-dependent diabetes mellitus; Aspects of the mecanisms behind the Somogyi phenomenom, Horm. Metabol. Res., 19, 156-159, 1987.

32. King, PA., Horton, ED., Hirsman, MF., Horton, ES., insulin resistance in obese Zucker rat (fa/fa) sceletal muscle is associated with a failure of glucose transporter translocation, J. Clin. Invest., 90, 1568-1575, 1992.

33. Thorell, A., Nygren, J., Nair, S., Hirshman, M., Horton, ES., Goodyear, L., Ljungqvist, O., Insulin infusion restores surgery-induced reduction of insulin-stimulated glucose uptake without increasing substrate oxidation or

translocation of GLUT-4, Clin. Nutr., 15(suppl), 04. pl., 1996.

34. Thorell, A., Essen, P., Ljungqvist, O., Mc Nurlan, MA., Calder, AJ., Garlick, PJ., Wernerman, J., Postperative insulin resistance and muscle protein synthesis rate, Clin. Nutr., ll(Suppl), 48, 1992.

35. Aligobevic, A., Ljungqvist, O., Pretreatment with glucose infusion prevents fatal outcome after hemorrhage in food deprived rats, Cric. Shock, 39, 1-6, 1993.

36. Ljungvist, O., Sandberg, E., Nylender, G., Ware, J., Glucose kinetics in hemorrhagic hyperglicemia, Circ. Shock, 24, 247-56, 1989.

37. Kocabaş, S., Balcıoğlu, T., Çevik, A., Çocuklarda rokuronyum ile sağlanan nöromüsküler blok üzerine inhalasyon anestezisi ve intravenöz anestezinin etkilerinin karşılaştırılması, Türk Anest Rean Cem Mecmuası, 30, 127-132, 2002.

38. Alvarez-Gomez, JA., Estelles, ME., Fabregat, J., Perez, F., Brugger, AJ., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium bromide in adult patients, Eur. J. Anaesthesiol. Suppl., 9, 53-56, 1994.

39. Özcengiz, D., Neuromusculer blockers., Turkiye klinikleri, J. Anest. Reanim., 3, 116-130, 2005.

40. Koroğlu, N., İyilikçi, L., Koroğlu Van, L., Altay, L., Gökel, E., Sezaryen olgularında hızlı endotrakeal entübasyonda rokuronyum ve süksinilkolinin karşılaştırılması, Türk. Anest. Rean. Cem. Mecmuası, 30, 273-280, 2002.

41. Khuenl-Brady, KS, Sparr, H., Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide, Clin. Pharmacokinet., 31, 174-183, 1996.

42. Lee, C., Katz, RL., Clinical implications of new neuromusculer concepts and agents: So long, neostigmine, so long, sux. J. Crit. Care, 24 (1), 43-49, 2009.

43. Demirel, E., Ünal, N.; Kas gevşeticiler ve klinik kullanımları, Anestezide Güncel Konular, I. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 140-157, 2002.

44. İnanoğlu, K., Kas gevşeticiler ve antagonistlerin farmakolojisi. Aydın, D.,

çeviri editörü.: Miller R, Miller Anesthesia, Miller Anestezi (VI. baskıdan çeviri), Güven Kitabevi, İzmir, 481-514, 2010.

45. Tuncali, B., Karci, A., Tuncali, BE., Mavioglu, O., Olguner, CG., Ayhan, S., Dilution of rocuronium to 0,5 mg/mL with 0.9% NaCl eliminates the pain during intravenous injection in awake patients, Anesth. Analg., 99(3), 740-743, 2004.

46. Singh, M., Chauhan, H., Rath, GP., Prabhakar, H., Bithal, PK., Dash, HH., Effect of narcotic pretreatment on pain after rocuronium injection: a randomized, double-blind controlled comparison with lidocaine, J. Anesth., 21(4), 510-512, 2007.

47. Viby-Mogensen, J., Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia, Br. J. Anaesth., 84(3), 301-303, 2000.

48. Wood, SJ., Slater, CR., Safety factor at the neuromuscular junction, Prog. Neurobiol., 64(4), 393-429, 2001.

49. Viby-Mogensen, J., Neuromuscular monitoring, In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia, 7th edition, Churchill Living Stone, Phialadelphia, 1515-1531, 2010.

50. Ali, HH., Utting, JE., Gray. C.. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular blocks in humans, Br. J. Anaesth., 42(11), 967-978, 1970.

51. Donati, F., Bevan, DR., Neuromuscular blocking agents, In: Barash, PG., Cullen, BF., Stoelting, RK., Clinical Anesthesia, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 421-52, 2006.

52. . Donati, F., Bevan, DR., Neuromuscular blocking agents, In: Barash, PG., Cullen, BF., Stoelting, RK., Clinical Anesthesia, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 421-52, 2006.

53. Martyn, JAJ., Neurumuscular physiology and pharmacology, In: Miller, RD., Eriksson, LI., Fleisher, LA., Wiener-Kronish, JP., Young, WL., Miller's Anesthesia, 7th edition, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 341-360, 2010.

54. Srivastava, A., Hunter, JM., Reversal of neuromuscular block, Br. J. Anaesth., 103(1), 115-129, 2009.

55. Kopman, AF., Neostigmin versus sugammadex, which, when and how much?, Anesthesiology, 113(5), 1010-1011, 2010.

56. Naguib, M., Kopman, AF., Lien, CA., Hunter, JM., Lopez, A., Brull, SJ., A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe, Anesth. Analg., 111(1), 110-119, 2010.

57. Lien, CA., Savard, P., Belmont, M., Sunaga, H., Sava-rese, JJ., Fumarates: unique nondepolarizing neuromuscular blocking agents that are antagonized by cysteine, J. Crit. Care, 24(1), 50-57, 2009.

58. Naguib, M., Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology, Anesth. Analg, 104(3), 575-581, 2007.

59. Bom, A., Epemolu, O., Hope, F., Rutherford, S., Thomson, K., Selective relaxant binding agents for reversal of neuromuscular blockade, Curr. Opin. Pharmacol., 7(3), 298-302, 2007.

60. Donati, F., Neuromuscular monitoring: what evidence do we need to be convinced?, Anesth. Analg., 111(1), 6-8, 2010.

61. Dahl, V., Pendeville, PE., Hollmann, MW., Heier, T., Abels, EAM., Blobner, M., Safety and efficacy of sugammadex fort he reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery, Eur. J. Anaesthesiol., 26(10), 874-884, 2009.

62. Hogg, RMG., Mirakhur, RK., Reversal of neuromuscular blockade: current concepts and future developments, J. Anaesth. Clin. Pharmacol., 24(4), 403-412, 2009.

63. Lidia, G., Dariusz, O., Paweł, S., Artur, K., Sugammadex – two years in clinical practice, Anaesthesiology Intensive Therapy, 42(3), 139-143, 2010.

64. Mirakhur, RK., Sugammadex in clinical practice, Anaesthesia, 64 (Suppl. 1), 45-54, 2009.

65. Sorgenfrei, IF., Norrild, K., Larsen, PB., Stensballe, J., Ostergaard, D.,

Prins, ME., Viby-Mogensen, J., Reversal of rocuronium induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study, Anesthesiology, 104, 667-674, 2006.

66. Jones, RK., Caldwell, JE., Brull, SJ., Soto, RG., Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine, Anesthesiology, 109, 816-824, 2008.

67. Plaud, B., Meretoja, O., Pohl, B., Mirakhur, RK., Raft, J., Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in paediatric and adult patients, Eur. J. Anaesthesiol., 24(Suppl.39), 124, 2007.

68. Plaud, B., Meretoja, O., Hofmockel, R., Raft, J., Stoddart, PA., van Kuijk, JH., Hermens, Y., Mirakhur, RK., Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients, Anesthesiology, 110, 284-294, 2009.

69. Nicholson, WT., Sprung, J., Jankowski, CJ., Sugammadex: a novel agent for the reversal of neuromuscular blockade, Pharmacotherapy, 27(8), 1181–1188, 2007.

70. Akha, AS., Rosa III, J., Jahr, JS., Li, A., Kiai, K., Sugammadex: cyclodextrins, development of selective binding agents; pharmacology, clinical development and future directions, Anesthesiology Clin., 28, 691-708, 2010.

71. Oyama, T., Takazawa, T., Effects of halotane anaesthesia and surgery on human growth hormone and insulin levels in plasma, Br. J. Anaesth., 43, 573-579, 1971.

72. Halter, JB., Pflug, E., Porte, D., Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stres in man, J. Clin. Endocrinol. Metab., 45(5), 936-944, 1977.

73. Lacoumenta, S., Paterson, JL., Burrin, J., Causon, RC., Brown, M.J., Hall, GM., Effects of two differing halotane consatrations on the metabolic and endocrine resposes to surgery, Br. J. Anaesth., 58, 844-850, 1986.

74. Schwartz, SI., Endocrine and metabolic responses to injury, Principles

of surgery, 3rd edition, Mc-Graw Hill Inc., USA, 1-65, 1979.

75. Lewis, JW., Multile neurochemical and hormonal mechanisms of stres-induced analgesia, Annals NewYork Acad. Scien., 467, 194-204, 1986.

76. Miller, RD., Cucchiara RF., Miller ED.: Anesthesia, 5th edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.

77. Desborough, JP., The stres response to trauma and surgery, Br. J. Anaesth., 85, 109-117, 2000.

78. Nicholson, G., Bryant, AE., Macdonald, IA., Hall, GM., Osteocalcin and the hormonal, inflammatory and metabolic response to major orthopaedic surgery, Anaesthesia, 57, 319-325, 2002.

79. Marana, R., Margutti, F., Catalano, GF., Marana, E., Stres responses to endoscopic surgery, Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 12, 303-307, 2000.

80. Nguyen, NT., Goldman, CD., Ho, HS., Gosselin, RC., Singh, A., Wolfe, BM., Systemic stress response after laparoscopic and open gastric bypass, J. Am. Coll. Surg., 194, 557-566, discussion 566-567, 2002.

81. Naguib, M., Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology, Anesth. Analg., 104, 575–581, 2007.

82. Zhang, MQ., Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal?, Drugs Future, 28, 347–354, 2003.

83. Adam, JM., Bennett, DJ., Bom, A., Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships, J. Med. Chem., 45(9), 1806-1816, 2002.

84. McDonagh, DL., Benedict, PE., Kovac, AL., Drover, DR., Brister, NW., Morte, JB., Monk, TG., Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients, Anesthesiology, 114(2), 318-329, 2011.

85. Walsh, ES., Traynor, C., Paterson, JL., Hail, GM., Effect of differrent intraoperative fluid regimens on circulating metabolites and insulin during

abdominal surgery, Br. J. Anaest., 55, 135, 1983.

86. Brandi, LS., Frediani, M., Oleggini, M., Mosca, F., Cerri, M., Boni, C., Pecori, N., Buzzigoli, G., Ferrannini, E., Insulin resistance after surgery: normalization by insulin treatment, Clin. Sci. (London), 79(5), 443-450, 1990.

87. Rizza, RA., Mandarino, U., Gerich, JE., Cortizol induced insulin resistance in man: impaired supression of glucose production and stimulation of glucose utilation due to a postreceptor defect in insulin action, J. Clin. Endocrinol. Metab., 5(1), 131-138, 1982.

88. Dewachter, P., Mouton-Faivre, C., Emala, CW., Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights, Anesthesiology, 111, 1141-1150, 2009.

89. Metres, PM., Laxenaire, MC., Alla, F., Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000, Anesthesiology, 99, 536-545, 2003.

90. Kawano, T., Yokoyama, M., Can sugammadex encapsulation eliminate the antigenic activity of aminosteroidal neuromuscular blocking agent?, J. Anesth., 25, 953–954, 2011.

91. Motamed, C., Baguenard, P., Bourgain JL., Possible mitigation of rocuronium-induced anaphylaxis after administration of sugammadex, J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol., 28(1), 127–128, 2012.

92. Kawano, T., Tamura, T., Hamaguchi, M., Yatabe, T., Yamashita, K., Yokoyama, M., Successful management of rocuronium-induced anaphylactic reactions with sugammadex: a case report, J. Clin. Anesth., 24(1), 62-64, 2012.

93. Godai, K., Hasegawa-Moriyama, M., Kuniyoshi, T., Kakoi, T., Ikoma, K., Isowaki, S., Matsunaga, A., Kanmura, Y., Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reactions, Br. J. Anaesth., [Epub ahead of print], 22 May 2012.