



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**İSOFLURAN, DESFLURAN VE SEVOFLURAN
ANESTEZİSİNDE SUGAMMADEKS VE NEOSTİGMİN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Araş. Gör. Dr. Murat ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Sivas

2012



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**İSOFLURAN, DESFLURAN VE SEVOFLURAN
ANESTEZİSİNDE SUGAMMADEKS VE NEOSTİGMİN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Araş. Gör. Murat ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Yrd.Doç.Dr. Cevdet DÜGER

Danışman Öğretim Üyesi

Sivas

2012

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne" göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye

Üye

Üye

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim boyunca yetişmemde emeği olan ve çalışmam sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, başta Anabilimdalı başkanımız ve değerli hocamız Prof. Dr. M. Caner Mimaroglu' na ve diğer hocalarım Prof. Dr. Sinan Gürsoy, Doç. Dr. Kenan Kaygusuz, Doç. Dr. İclal Özdemir Kol ve Yrd. DoçDr Cemil İsbir'e özellikle tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Yrd. DoçDr Cevdet Düger'e, yine yardımlarını ve desteklerini sürekli gördüğüm araştırma görevlisi ve tekniker arkadaşlarıma, tüm tezimin istatistik çalışmalarında bana yardım eden Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar' a çok teşekkür ederim. Ayrıca bana, tüm arkadaşlarıma ve türk bilimine katkılarından dolayı cumhuriyet üniversitesi bilimsel araştırma projeleri birimi yönetici ve çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim

Bütün çalışmalarımda olduğu gibi tezim esnasında da her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Yağmur Şahin'e sonsuz teşekkür ederim

Murat ŞAHİN

ÖZET

Çalışma için etik kurul onayı alındıktan sonra elektif şartlarda genel anestezi alması planlanan ASA I-II grubu 18-60 yaş arası 90 hasta gerekli bilgiler anlatıldıktan sonra yazılı onamları alınarak rastgele seçilerek 15'er kişilik 6 gruba ayrıldı. Olgular operasyon masasına alındıktan sonra kalp atım hızı (KAH), noninvaziv sistolik, diyastolik arter basınçları ve ortalama arter basınçları (OAB), periferik oksijen saturasyonları (SpO₂), ve TOF(train of four) monitorizasyonları uygulandı. Hastaların induksiyon öncesi ve sonrası KAH, SAB, DAB, OAB, SpO₂ değerleri kaydedildi. Tüm gruplarda anestezi induksiyonunda tiopental sodyum 6 mg/kg, 1mcg/kg fentanil ve 0,6mg/kg rokuronyum kullanıldı. Anestezi idamesinde grup 1 ve 4 hastalara isofluran, grup 2 ve 5 hastalara desfluran ve grup 3 ve 6 hastalara sevofluran inhalasyon anesteziği uygulandı. Tüm gruplarda operasyon boyunca TOF monitorizasyonu yapılarak TOF değeri %25 olduğunda 0.15mg/kg dozunda ek rokuronyum bolus olarak yapıldı. Operasyon esnasında TOF ile ölçülen initial cevap, TOF %10, TOF %25 değerlerinin induksiyondan kaç dakika sonra ölçüldüğü ve toplam rokuronyum tüketimi kaydedildi. Hastalara son yapılan rokuronyum dozundan sonraki TOF'a verilen üçüncü (T3) cevabın tekrar görülmesi sonrasında Grup 1, 2 ve 3 hastalara 2mg/kg sugammadeks, grup 4, 5 ve 6 hastalara da 50 mcg/kg neostigmin uygulandı. Her hastada sugammadeks veya neostigmin yapılmasından TOF oranı 0.9 olana kadar geçen süreler kaydedildi. Verilerimiz SPSS(VER:14) programına yüklendi ve verilerin değerlendirilmesinde Kruskal – Wallis testi, Man Whitney U testi ve Khi-kare testi uygulandı yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. Veriler değerlendirildiğinde ise sugammadeksin ve neostigminin tüm gruplarda iyi tolere edildiğini ve sugammadeksin neostigmine göre daha potent ve daha hızlı geri döndürme sağladığını inhalasyon anesteziklerinin ise sugammadeksle ve neostigmin ile olan nöromuskuler blokajın geri döndürülmesini etkilediği kanaatindeyiz.. Sugammadeks klinik kullanıma yeni girmiş bir ilaç olduğundan hakkında yapılmış çalışmalar şu an sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda olduğu gibi farklı volatil anesteziklerin sugammadeks ve neostigminin blokaj geri dönderimine etkilerini araştıran bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Bu konu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz

Anahtar Kelimeler: Porc, Tof, Nöromuskuler Blok

ABSTRACT

After the approval of ethics committee and the written consent of the patients for the study. required information explained to ASA I-II patients between the ages of 18-60. Then we divided randomly selected 90 people whom planned for general anesthesia into 6 groups and each group have 15 persons. When the patients arrived to operation room and lay on the operation table, The heart rate (HR), Noninvasive systolic and diastolic arterial pressure, Peripheral oxygen saturation (SpO₂), and TOF (train of four) values are monitored. We record HR, SBP, DBP, SpO₂ values of patients before and after induction. In all groups, anesthesia induced with thiopental sodium 6 mg / kg, 1mcg/kg fentanyl and 0.6 mg / kg rocuronium. We used isoflurane inhalation anesthetic for Anesthesia maintenance in group 1 and 4, desflurane for 2 and 5 and we used sevoflurane for group 3 and 6. We applied TOF monitoring in all groups during the operation. When TOF value be 25% we will apply extra 0.15mg/kg bolus dose of rocuronium. The measurement of initial response, time to be 10% of TOF, time to be 25% of TOF after induction and total used rocuronium doses recorded by us during the operation. After recent dose of rocuronium in patients when the third(T3) response to recent TOF seen again we applied 2mg/kg sugammadex to group 1, group 2 and group 3 patients, and neostigmine 50 mcg / kg to group 4, group 5 and group 6 patients. The time recorded that applying of Sugammadex and neostigmine to getting % 90 of TOF ratio. The data of values loaded to SPSS (VER: 14) program and the Kruskal-Wallis test, chi-square test Man-Whitney U test applied to our values. The error level was taken as 0.05. when all the values of neostigmine and sugammadex analyzed we find that sugammadex and neostigmine are well tolerated by patients. We found that the sugammadex is more potent and effective than neostigmine and also we found the used inhalation anesthetic gases changes the effects of sugammadex and neostigmine. The novel drug sugammadex is not known enough so there is not a lot article about this novel drug. We hope that the new studies should be done for this new agent

Keywords: Porc, Tof, Noromuscular Bloc

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELEr VE KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Sinir Kas İletimi.....	4
2.1.1. Sinir-Kas Kavşağı.....	4
2.2. Sinir-Kas Bloğu.....	7
2.2.1. Sinir-Kas Blok Tipleri.....	8
2.2.1.1. Non-depolarizan (Faz II) Blok:	8
2.2.1.1.1. Non-Depolarizan Bloğun Özellikleri.....	9
2.3. Non-Depolarizan Kas Gevşeticiler	9
2.3.1. Kısa Etki Süreliler	10
2.3.1.1. Mivakuryum klorür:	10
2.3.1.2. Rapakuryum bromid:	10
2.3.2. Orta Etki Süreliler:	10
2.3.2.1. Rokuryum Bromür (Org 9426):.....	10
2.3.2.2. Atrakuryum Besilat (BW 33A):.....	12
2.3.2.3. Vekuryum Bromür (Org NC 45):	13
2.3.2.4. Cisatrukuryum (51 W 89)	15
2.3.3. Uzun Etki Süreliler.....	16
2.3.3.1. Pankuryum bromür (Org NA 97):	16
2.3.3.2. D-tubokürarin klorür:.....	16
2.3.3.3. Metokürin:.....	16
2.3.3.4. Gallamin triiyodür:.....	16
2.3.3.5. Doksakuryum:	17

2.3.3.6. Piperkuronyum Bromür:.....	17
2.4. Non Depolarizan Bloğu Geri Çeviren İlaçlar	17
2.4.1.Sugammadeks:	18
2.4.1.1. Farmakolojik Özellikler	27
2.4.1.1.1. Farmakodinamik özellikler	27
2.4.1.1.2. Farmakokinetik özellikler	27
2.5. Sinir-Kas Kavşak Monitörizasyonu	29
2.5.1. Periferik sinir uyarılma prensipleri:.....	29
2.5.2. Periferik Sinir Uyarılma Teknikleri:	31
2.5.3. Akseleromyografin teknik özellikleri:	32
2.5.4. Uyarı yeri:.....	32
2.5.5. Uyarı elektrodları:.....	33
2.5.6. Uyarı Kalıpları:	34
2.5.7. Klinik Değerlendirme Yöntemleri:	35
2.6. İnhalasyon Anestezikleri.....	36
2.6.1. İnhalasyon Ajanlarının Alınımı.....	37
2.6.2. Anestezik Maddenin Dokulara Dağılımı.....	38
2.6.3. İnhalasyon Anesteziklerinin Redistribüsyonu ve Eliminasyonu.....	38
2.6.4. İnhalasyon Anesteziklerinin Metabolizması.....	39
2.6.5. İnhalasyon Anesteziklerinin etkinliği ve MAC değeri.....	40
2.6.5.1. Desfluran.....	40
2.6.5.2. Sevofluran.....	45
2.6.5.3. Isofluran.....	51
2.7. Anesteziden Sonra Derlenme	53
3 GEREÇ VE YÖNTEM	57
4- BULGULAR	60
5-TARTIŞMA	74
6-SONUÇ	79
7-KAYNAKLAR.....	80

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo2.1: Modifiye Aldrete Skoru (54).....	54
Tablo 4.1:Sugammadeks grubundaki bireylerin yaş, boy, kilo ve operasyon süresi yönünden karşılaştırılması	60
Tablo 4.2:Neostigmin grubundaki bireylerin yaş, boy, kilo ve operasyon süreleri açısından karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.3: Sugammadex grubundaki bireylerin izofluran, desfluran, sevofluran anestezik gazlarının etkisi altındaki TOF %10, TOF %25, TOF 0,9 değerlerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.4: Neostigmin grubundaki bireylerin izofluran, desfluran, sevofluran anestezik gazlarının etkisi altındaki TOF %10, TOF %25, TOF 0,9 değerlerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.8: Neostigmin ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki farklı zamanlarda ölçülen saturasyon değerlerinin karşılaştırılması	67
Tablo 4.6:Neostigmine grubunda değişik gazların farklı zamanlarda ölçülen TOF değerleri üzerine etkisinin karşılaştırılması	65
Tablo 4.7:Sugammadeks ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki farklı zamanlarda ölçülen saturasyon değerlerinin karşılaştırılması	66
Tablo 4.5:Sugammadekse ait ilaç gruplarında değişik gazlara ait değişik zamanlarda ölçülen TOF değerlerinin karşılaştırılması	64
Tablo 4.9: Sugammadeks ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki farklı zamanlarda ölçülen nabız değerlerinin karşılaştırılması	68
Tablo 4.10: Neostigmin ilaç grubundaki bireylerin değişik anestezik gazların etkisindeki değişik zamanlarda kayıt edilen nabız değerlerinin karşılaştırılması	69
Tablo 4.11: Sugammadeks ilaç grubundaki bireylerin değişik anestezik gazların etkisi altındaki değişik zamanlarda ölçülen sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.....	70
Tablo 4.12: Neostigmin ilaç grubundaki bireylerin değişik anestezik gazların etkisi altındaki değişik zamanlarda ölçülen sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması	71

Tablo 4.13: Sugammadex ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki farklı zamanlarda ölçülen diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması	72
Tablo 4.14: Neostigmin ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki farklı zamanlarda ölçülen diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Sinir-Kas Kavşağı (8).....	5
Şekil 2.2:Beş alt üniteden oluşan yapı nikotinik asetilkolin reseptörü (8)	6
Şekil 2.3: Rokuronyum Bromür'ün moleküler yapısı (8)	11
Şekil 2.4: Atrakuryum Besilat'ın moleküler yapısı (8)	12
Şekil 2.5:Vekuronyum Bromür'ün moleküler yapısı (8)	14
Şekil 2.6:Siklodekstrinlerin alt üniteleri	19
Şekil 2.7: Siklodekstrinlerin moleküler boyutları,.....	20
Şekil 2.8: Kompleksin moleküler yapısı	20
Şekil 2.9:Rokuronyum ve sugammadeksten kompleks oluşumu.....	20
Şekil 2.10: Akseleromyografin yerleştirilmesi	31
Şekil 2.11. Non-depolarizan (A) ve depolarizan (B) kas gevşeticilerde TOF paterni (7)	35
Şekil 2.12:Desfluranın moleküler yapısı.....	40
Şekil 2.13:Sevofluranın moleküler yapısı	45
Şekil 2.14. İzofluranın moleküler yapısı	51
Şekil 3.1: Akseleromyografin elektrot ve proplarının yerleştirilmesi	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

PORC	Post operatif rezidüel kürarizasyon
TOF	Train of tour
Na	Sodyum
K	Potasyum
Cl	Klor
Mv	Milivolt
Ach	Asetilkolin
Ca	Kalsiyum
ED 50	Etkin doz 50
ED 90	Etkin doz 90
İV	İntravenöz
T1	1. Seyirme
T2	2. Seyirme
T3	3. Seyirme
T4	4. Seyirme
Fk / Fd	Farmakokinetik/ Farmakodinamik
Atc	Anatomic, therapeutic, chemical classification
ml/dk	Mililitre/dakika
Mg/kg	Miligram/kilogram
C°	Santigrad derece
msn	Milisanıye
mm	Milimetre
mA	Miliamper
cmH2O	Santimetresu
GİS	Gastrointestinal sistem
Adh	Antidiüretik hormon
MAC	Minimum alveolar konsantrasyon
Pa CO2	Parsiyel karbondioksit
N2O	Nitröz oksit
PADSS	Post anestezi taburcu skorlama skalası

ASA	American Society of Anesthesiologists
KAH	Kalb atım hızı
Spo2	Saturasyon
Skb	Ssistolik kan basıncı
Dkb	Diastolik kan basıncı
Nab	Nabız
Lt/kg	litre/kilogram
Dk	Dakika
St	Saat
Spss	Statistical packace for social scienses
Preext	Pre extübasyon
Postext	Postextübasyon
%	Yüzde

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif Rezidüel Kürarizasyon (PORC) tanım olarak post-operatif hastada halen bloke kalmış nikotik reseptörlerin varlığıdır. Bu durumun herhangi bir semptomu yol açmadığı durumlarda dahi reseptörlerin %60-70'inin halen kürarize kalmış olabileceğini aklımızdan çıkarmamalıyız. Etkisi ortadan tam kalkmayan kas gevşeticiler: TOF>0,7 olduğunda bile solunum kasları fonksiyonlarını tam kazanmış olsalar da üst havayolu açıklığı tam sağlanamayabilir; aspirasyon gerçekleşebilir. Hipoksiyi algılayan periferik kemoreseptörleri etkileyerek, hipoksik solunum uyarısını bozabilirler. Bu nedenle PORC, hastaların geç derlenmesinden hipoksiye, metabolik bozulmalardan nadiren ölüme kadar problemlere yol açabilir. Bu yüzden yakın takip ve önleyici tedbirlerin alınması elzemdir.

PORC'dan sakınmak için hastalara nöromusküler stimülasyon testleri yaparak kantitatif, klinik bazı testler uygulayarak da kalitatif değerlendirmeler yapılmalıdır. Kantitatif ölçümlerden en sık olanı TOF (Dörtlü uyarı) skorunun ölçülmesidir. Günümüzde hastaların kas gevşetici etkisinden “servise gidebilecek kadar kurtulmuş” kabul edilebileceği minimum TOF değeri %90'dır. Klinik gözleme dayanan testlerden ise güvenilir olanlar hastanın 5 sn. süreyle baş ve/veya bacak kaldırabilmesi, 5 sn. süreyle el sıkabilmesi, Dil basacağı testini başarabilmesi (hasta 2 çenesinin arasına konulan bir dil basacağını ısırır ve geri çekip, bunu ağzından almanıza izin vermez), İncir basıncının -50 mbar'dan büyük olmasıdır. Güvenilir olmayan testler ise sürekli göz açıklığı, dilin dışarı çıkarılması, kol ile karşı omuza dokunulması, normal(-e yakın) Vital Kapasite, incir basıncı < -25 mbar olmasıdır.

PORC için ABD'deki genel insidansın %30-50 arasında olduğu düşünülecek olursa, uyanma odalarına gelen her 2-3 hastadan birinin ciddi risk altında olduğunu net olarak söylenebilir. PORC riskini arttıran nedenler arasında yetersiz nöromusküler monitörizasyon ve yetersiz dekürarizasyon sıralanabilir. Ayrıca, ekstübasyon sonrası volatil gazların artık etkileri ve/veya post-op analjezide kullanılan opioidlerin solunumu deprese edici etkileri nedeniyle ortaya çıkan hipoventilasyon ve buna bağlı respiratuar asidoz da önemli sebeplerdendir. Diğer

nedenler arasında ise derin nöromusküler blok, hipotermi, elektrolit bozuklukları (Hipokalemi, Hipokalsemi, Hipermağnezemi), ilaç etkileşimleri (aminoglikozit grubu antibiyotikler) ve bazı yandaş hastalıkların varlığı sayılabilir.

Uygun monitörizasyon ve klinik değerlendirmelerin sonucunda PORC ihtimalini öngördüğümüz hastalara mutlaka deküarizasyon yapılmalıdır. Geleneksel deküarizasyon için kolinesteraz inhibitörü ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar nöromusküler kavşaktaki Ach yıkımını sağlayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederler. Böylece kavşakta bulunan Ach miktarının artmasını ve dolayısıyla nöromusküler bloker ajanların kompetitif antagonist etkisine karşın agonist cevabın restorasyonunu sağlarlar.

Bu ajanlar arasında neostigmin en potent ve selektif olanıdır. Kolinesteraz inhibitörü ajanların birçok istenmeyen etkilerinin varlığı da akıldan çıkarılmamalıdır. Deküarizasyon işlemi için neostigmin dozunu nöromusküler blokajın derinliğine göre belirlemek uygun olacaktır. Blokajın derinliğini kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirmek mümkündür. Kantitatif olarak TOF monitörizasyonunu, kalitatif olarak da periferik sinir uyarımını kullanmak uygun seçeneklerdir.

Deküarizasyon ile ilgili dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da neostigmin dozudur. Dozun düşük kalması durumunda hastanın önce deküarize olması, ancak ardından neostigminin etki süresi dolduktan sonra ortamda hala kas gevşetici bir ajanın (orta-uzun etkili) varlığı, hastanın re-küarize olmasına ve buna bağlı ciddi problemlere neden olabilir. Diğer yandan, neostigmin dozunun yüksek (>5mg) olması da ortamda Ach'in aşırı derecede artmasına ve reseptörlerin kontrolsüz depolarizasyonuna bağlı depolarizan blok oluşmasına yol açabilir. Bu sebeplerden ötürü, hastalar deküarize edildiğinde dahi tedbirli davranmaya ve uygun gözlemleri yapmaya devam edilmelidir.

Günümüzde Kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan geleneksel Deküarizasyon işlemine güncel bir alternatif sunulmaktadır. Uzun yıllardır bilinen siklodekstrin moleküllerinin deküarizasyon için de kullanılabileceği uzun çalışmaların ardından ortaya konmuştur.

Sugammadex birkaç yıldır Avrupa'da kullanılmakta olup, ülkemizde ise yakın zamanda satışı onaylanmış ve kullanılmaya başlanmıştır. Yeni kullanılmaya

başlanan bu ajan için yaptığımız literatür taramasında sugammadeksin izofluran desfluran ve sevofluran anestezisi altındaki etkinliğini gösteren ve neostigminle kıyaslayan bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda 3 farklı anestezi gaz kullanılan (sevofluran, desfluran, isofluran) 18-60 yaş arasında ASA I-II, bilgilendirilmiş onamları alınan 90 adet hastayı altı farklı gruba ayırarak hem farklı anestezi gaz kullanılan hastalarda kendi etkinliklerine hemde aynı anestezi gazın kullanıldığı hastalarda sugammadeks ve neostigminin birbirlerine olan üstünlüklerini araştırmak istedik

2. GENEL BİLGİLER

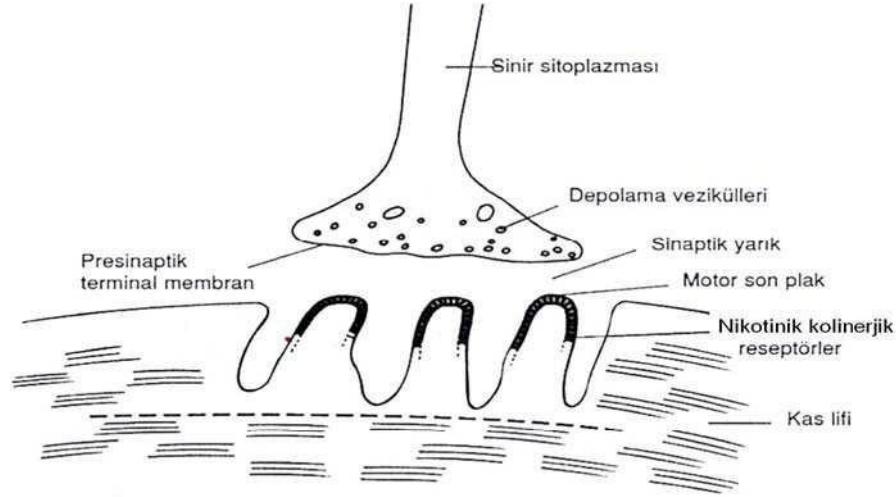
2.1. Sinir Kas İletimi

Uyarılabilir bir hücre uyarıldığında, bu hücrenin membran potansiyeli, iyon permeabilitesi ve ileti yeteneği değişir. Uyarı yeterince şiddetli olursa aksiyon potansiyeli denilen, sinir boyunca iletilen ve kasta kontraksiyon yaratan sinyal oluşur. Her aksiyon potansiyeli, normal istirahat potansiyelinin negatif değerden ani olarak pozitif bir değere yükselmesiyle başlar. İstirahat anında, bir sinir hücresinin membran yüzeyi polarize durumdadır. Hücre içi ile dışı arasında potansiyel bir farklılık vardır. Bu farklılık, hücre zarının her iki tarafında bulunan iyonların göreceli yoğunluğundan doğar. Hücre içi potasyum (K^+) yoğunluğu hücre dışındakinden 30-50 kat daha fazla iken sodyum (Na^+) yoğunluğu 8-10, klor (Cl^-) yoğunluğu ise 50 kat daha azdır (1, 2). İyon yoğunluğundaki bu farklılık nedeniyle sinir hücresi membranında istirahat sırasında 60-90 milivoltluk (mV) negatif bir gerilim vardır, buna “istirahat membran potansiyeli” denir. Bu potansiyeli sağlayan Na^+ ve K^+ iyonlarının difüzyonu ile Na-K pompasının etkisidir (3). Sinir aksonu bir noktadan uyarıldığında, zar geçici olarak seçici geçirgenliğini kaybeder ve iyonlar zardan yoğunluk farklarına göre serbestçe geçer. Sinir aksonu uyarılınca, membran Na^+ 'a karşı geçirgenlik kazanır. Hücre içine çok büyük miktarda Na^+ iyonu akmasına yol açar. Bu olaylar sonucu +100 mV'luk bir aksiyon potansiyeli oluşur ve hücre içi gerilimi +40 mV'a ulaşır. Bu gerilimi oluşturan olaylara depolarizasyon denir. Sodyum kanalları açıldıkları hızla kapanırlar ve K^+ kanalları açılarak hızla dışarı K^+ difüzyonu ile membran istirahat potansiyelinin negatif olmasını sağlar bu olaya da repolarizasyon adı verilir (2, 3, 4-5).

2.1.1. Sinir-Kas Kavşağı

Bir motor nöronun iskelet kası üzerinde sonlandığı özelleşmiş alana “sinir kas kavşağı” adı verilir. Motor nöronlar, spinal kordun ön boynuzundan çıkan ve kesintisiz olarak kasa kadar uzanan miyelinli sinirlerdir. Myelinli sinirler kasa ulaştığında birçok kas hücresini uyarır. Motor nöron ile onun uyardığı kas liflerinin

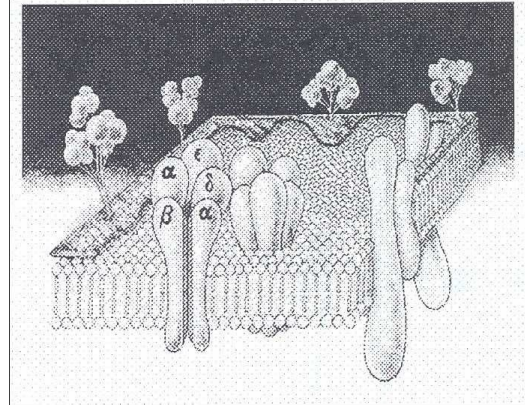
hepsine birlikte “motor ünite” adı verilir. Her kas bütün olarak binlerce kas ünitesinden oluşur. Sinirin sitimülasyonu uyardığı tüm kaslar eş zamanlı olarak kasılır. Sinirler kavşak öncesi membranda sonlanır ve sinaptik aralık ile kasın kavşak sonrası bölgesinden ayrılır. Sinaptik aralık 20 nm genişliğindedir. Sinir kas kavşağında ileti maddesi motor aksonların ucundaki keseciklerde depo edilen asetilkolindir (Ach). Asetikolin sentezi sinir uçlarının sitoplazmasında gerçekleşir. Asetil koenzimA mitokondrilerde yapılır, bunun asetil grubu sinir hücresi sitoplazmasında yapılan ve aksoplazmik olarak sinir uçlarına taşınan kolin asetilaz enzimi üzerinden koline taşınır. Sinirlerde kolin sentezi yapılmadığından ekstrasellüler sıvıdan aktif transport ile alınır. Bu transport asetilkolin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır. Asetilkolin açığa çıktıktan sonra ayrılan kolin sinaptik aralıktan tekrar sinir hücresine alınır. Sentezlenen Ach'nın % 80'i özel taşıyıcı sistemler ile veziküller içine taşınır, % 20'i aksoplazmada erimiş halde bulunur. Veziküllerin her biri 300-500 A büyüğündedir ve her birinde 5-10 bin Ach molekülü bulunur. Kas lifine en yakın alanlarda konsantre hale gelirler ve bu bölgelere “aktif zon” adı verilir.



Şekil 2.1: Sinir-Kas Kavşağı (8)

Presinaptik uca gelen uyarı ile oluşan aksiyon potansiyeli, sinir kılıfı üzerinden bir impulsun geçişi sırasında kılıfta görülen elektriksel potansiyel değişiklikleri dizisidir. Ekstrasellüler aralıktan hücre içine kalsiyum (Ca^{+2}) akımı

olur ve Ca^{+2} , Ach veziküllerinin membrana yapışmasını sağlar. Depo edilen Ach'nın protein bağı çözülür ve vezikül membranı, sitoplazma membranına yapışarak membranı eritir ve Ach egzozitoz ile sinaptik aralığa salınır. Motor son plağın kavşak sonrası membranında nikotinik yapıda Ach reseptörleri bulunur.



Şekil 2.2:Beş alt üniteden oluşan yapı nikotinik asetilkolin reseptörü (8)

Her Ach reseptörü 5 subünit içerir ve 250.000 dalton molekül ağırlığındadır. Bunlar birbirinin eşi iki alfa, bir beta, delta ve gama dır. Ach reseptör subünitleri; hücre dışında geniş hücre zarı içine girdikçe daralan bir kanal çevresinde simetrik tarzda yerleşir. İki alfa subünit Ach molekülü ile bağlanma yeteneğine sahiptir. Asetilkolin alfa subünitle bağlandıktan sonra reseptörün merkezindeki iyon kanalları açılır, açılan kanaldan Na^{+} ve Ca^{+2} içeri girerken K^{+} dışarı çıkar. Yeteri kadar Ach reseptöre bağlandığında oluşan motor son plak

potansiyeli kavşak çevresindeki membranı depolarize eder. Bu aksiyon potansiyeli kas membranı boyunca yayılarak Na^{+} kanallarını açar ve sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınımına neden olur. Bu hücre içi Ca^{+2} , aktin ve miyozin ile birleşerek kas kontraksiyonunu sağlar. Depolarizasyonun tekrar oluşabilmesi için, Ach asetilkolinesteraz tarafından kompetitif antagonizma ile kolin ve asetate hidrolize olur. Asetilkolinin hidrolize olmasını takiben iyon kanalları kapanarak motor plak repolarize olur. Repolarizasyonla birlikte kas membranındaki Na^{+} kanalları kapanır, Ca^{+2} sarkoplazmik retikulum içine girer ve kas hücresi gevşer (2, 3, 4-6).

2.2. Sinir-Kas Bloğu

1942'de Griffith ve Johnson, 1943'de Cullen cerrahi sırasında iyi bir sinir-kas bloğu sağlamak için d-tübokürarinin emniyetli bir ajan olduğunu ileri sürmüşlerdir (7).

1954'de Beecher ve Todd kas gevşetici kullanılmayan olgulara kıyasla kas gevşetici kullanılan olgularda mortalitenin 6 kat yüksek olduğunu vurgulayan makalelerini yayınladılar (7). Bu tarihlerde henüz kontrollü ve asiste ventilasyonun önemi ve residüel bloğun antagonize edilmesi gerekliliği bilinmemektedir. İlerleyen yıllarda kas gevşetici ajan kullanımı, bu gerçeklerin kavranması ve monitörizasyon yöntemlerinin gelişmesi sonucu, kas gevşetici kullanım modern anestezi pratiğinin önemli parçalarından biri haline gelmiştir (2, 5, 7, 8).

Kürarın klinik anesteziye girmesinden sonra, yeni kas gevşeticilerle ilgili çalışmalar daha da yoğunlaşmış ve 1948'de gallamin ve demetiltubakürarin, 1949'da dekametonyum, 1951'de süksinilkolin, 1961'de alcuronyum, 1968'de pankuronyum, 1972'de fazadinyum, 1977'de metakurin, 1980'de vekuronyum, 1981'de atrakuryum ve 1990'da rokuronyum anestezi pratiğinde kullanılmaya başlanmıştır (2, 7).

İdeal bir kas gevşetici ajan; yüksek etkinlikte, hızlı ve kısa etkili, birikici olmayan, histamin serbestleştirmeyen, antikolinesterazlarca antagonize edilebilen, farmakolojik olarak inaktif metabolitlere yıkılan, kardiyovasküler yan etkileri olmayan, non-depolarizan etki mekanizmalı olmalıdır (2, 7, 8). İdeal bir kas gevşetici ajan bulunması için çalışmalar halen devam etmektedir

Kas gevşetici ilaçlar;

1-Endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak,

2-Cerrahi girişimlerde genel anestezi derinliğini fazla arttırmaksızın, çizgili kasları gevşeterek cerrahi girişimi kolaylaştırmak,

3-Ventilasyon problemi olan hastalarda kontrollü ventilasyonu kolaylaştırmak, amacıyla kullanılmaktadır (7).

Nöromusküler blok; motor son plakta depolarizasyon oluşturan kas gevşeticilerle oluşan depolarizan blok ve kompetitif antagonizma benzeri etki ile Ach reseptörleri etkileşerek oluşan non-depolarizan blok olarak ikiye ayrılır (2, 5, 7, 8).

2.2.1. Sinir-Kas Blok Tipleri

a) Non-depolarizan blok, b) Depolarizan blok, c) Dual blok (Faz II, bifazik, desensitizasyon), d) Antikolinesteraz blok, e) Karışık (mikst) blok, f) Non-asetilkolin blok

2.2.1.1. Non-depolarizan (Faz II) Blok:

Nöromusküler blokör ajanlar, nöromusküler kavşaktaki reseptörlere karşı Ach ile yarışır (kompetisyon). Kompetitif antagonizma ile Ach'nin kavşak üzerindeki depolarizan etkisini azaltırlar veya tamamen engellerler. Bu ajanların etkisi altında kavşak stabilize olur ve istirahat potansiyeli değişmez (2). Nöromusküler blokerlerin Ach ile etkileşimi, sempatik ve parasempatik sinir sistemindeki nikotinic-muskarinic reseptörler ve sinir-kas kavşağındaki nikotinic reseptörler üzerinde olur. Bir başka etkileşim yeri de asetilkolinesteraz ve plazma kolinesterazı üzerindeki esterase reseptörlerdir. Bu reseptörlerin tümüne birden kolinoseptif reseptörler denir. Kolinerjik reseptörlerle etkileşim kardiyovasküler yan etkilerden sorumludur. Non-depolarizan ajanlar tüm otonomik reseptörleri bloke ederler. Nöromusküler blokerlerin kas gevşetici dozu ED95 (Ulnar sinirin uyarılmasıyla addüktör pollicis kasında meydana gelen seğirme yanıtının % 95 oranında baskılanması için gerekli doz) ile vagal ve sempatik blokaj oluşturan dozları (ED50) karşılaştırıldığında ortaya çıkan orana "otonom güvenlik sınırı"ı denir. Klinik yan etkiler, güvenlik sınırı >5 ise görülmezler, 3-4 ise çok zayıf, 2-3 ise orta derece, ≤1 ise belirgin şekilde ortaya çıkarlar. Otonomik cevaplar ilacın yavaş verilmesiyle azalmazlar. Dozla ilişkilidir ve bölünmüş dozlarda verildiğinde de ortaya çıkarlar. Histamin salınımına bağlı etkilerin ortaya çıkışında bu durum etkili değildir. Histamin salınımına sekonder olarak ortaya çıkan kardiyovasküler yan etkiler yavaş enjeksiyonla azalır(7). Benzilizokinolon grubu kas gevşeticilerin yüksek dozları intravenöz (iv) yoldan hızlıca verilirse, boyun, yüz ve vücudun üst kısımlarında eritem, kan basıncında kısa süreli düşme ve kalp hızında orta derecede

artış gözlenebilir. Bu etkiler histamin deşarjına bağlıdır, bronkospazm nadiren görülür (3, 7, 8).

2.2.1.1.1. Non-Depolarizan Bloğun Özellikleri

1-Bloktan önce fasikülasyon ve seğirme yüksekliğinde artma görülmez.

2-Antikolinesterazlarla antagonize olur, depolarizan blokerlerle kısmen antagonize olur.

3-Kısmi paralizide, tekli uyarıya alınan yanıtta depresyon, tetanik sönme, posttetanik fasitilasyon, bitkinlik görülür ve dörtlü uyarıya yanıt giderek azalır.

4-Volatil anestezikler, hipermagnezemi ve hipotermi (33°C altında) etkisi ile potansiyelize,hafif hipotermi ile antagonize olur.

5-Asidoz bloğun derinlik ve süresini arttırır.

6-Adrenalin, süksinilkolin ve Ach bloğu azaltır.

7-Paralitik kas lifi direkt elektrik ve mekanik uyarılara yanıt verir

8- Nöromusküler iletide geniş bir güvenlik aralığı vardır. Reseptörlerin % 75'den fazlası inaktive edilmedikçe uyarılmış kas yanıtlarında belirgin düşüş görülmez (2-5).

2.3. Non-Depolarizan Kas Gevşeticiler

Etki sürelerine göre üç gruba ayrılırlar;

1- Kısa Etkili: Mivakuryum klorür, rapakuronyum bromid

2-Orta Etkili: Rokuronyum bromür, atrakuryum besilat, vekuronyum bromür, cisatrakuryum

3-Uzun Etkili: Pankuronyum bromür, metakurin, d-tubokürarin klorür, gallamin triiyodür, doksakuryum, piperkuronyum bromür (2, 5, 7, 8).

2.3.1. Kısa Etki Süreliler

2.3.1.1. Mivakuryum klorür:

Bir benzil izokolin türevidir. Psödokolinesteraz tarafından metabolize edilir. Entübasyon dozu 0,15-0,2 mg/kg'dır. İntraoperatif gevşeme için infüzyon dozları 4-10 µg/kg/dk ile başlanabilir. En önemli yan etkisi histamin salgılatmasıdır. Yavaş enjeksiyonla buna bağlı hipotansiyonun önüne geçilebilir (2, 8).

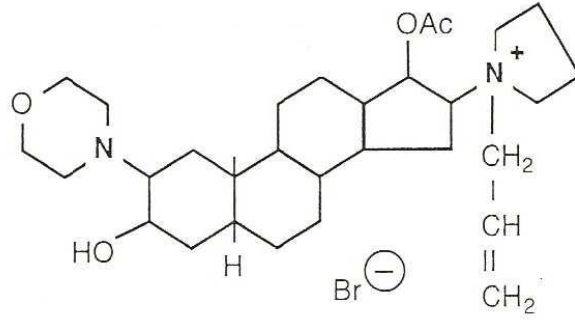
2.3.1.2. Rapakuronyum bromid:

Aminosteroid yapısında kısa etki süreli bir ajandır. Bunun sebebi hızla dengeye ulaşması ve Ach reseptörüne zayıf bağlanmasıdır. En düşük etki gücü olan non-depolarizan ajanlardandır. Karaciğerde metabolize olarak 3-deasetil metabolitine dönüşür. Kendisi ve metaboliti idrarla vücuttan atılır. Entübasyon dozu 1,5 mg/kg'dır. Yan etki olarak vazodilatasyonla hipotansiyon ve kalp hızını arttırma eğilimi ve bazı vakalarda ciddi bronkospazm bildirilmiştir. Fenitoin alan hastalarda bloğa direnç olabilir (2, 5, 7, 8).

2.3.2. Orta Etki Süreliler:

2.3.2.1. Rokuronyum Bromür (Org 9426):

Fiziksel özellikleri: Rokuronyum, orta etkili monokuaternal yapıda aminosteroidal non-depolarizan noromüsküler bloker ajandır. Vekuronyum'un 6-8 de biri kadar güce sahiptir. Rokuronyum, vekuronyuma göre 4 farklı özelliğe sahiptir. Bunlar; rokuronyum bir tane 2 beta morfolino grubu, 3 alfa hidroksi grubu içermesi ve 16 pirrolidino fonksiyonunu 16-N Alil grubuna bağlı olarak göstermesidir. Rokuronyumun kimyasal formülü 1-(17 beta (asetiloxi)-3a-hidroksil 2 beta-(4-moronil)-5a andostan-16 beta-yl)-1-(2-propenyl)prolidinum bromid. Moleküler formülü C₃₂H₅₃BrN₂O₂ dir (2, 5, 7, 8).



Şekil 2.3: Rokuronyum Bromür'ün moleküler yapısı (8)

Etki mekanizması: Rokuronyumun etkisi iskelet kasında nikotinik kolinerjik reseptörlerin kompetitif antagonizmasıyla oluşur. Sadece kavşak sonrası değil kavşak öncesi nikotinik reseptörleri de etkiler, etkisi antikolinesteraz ilaçlarla reverse edilebilir (1, 7).

Dağılım: Plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır ve plazma düzeyleri üç kompartman modeline uyar. Hızlı dağılım zamanı 1-2 dk ve yavaş dağılım zamanı 14-18 dk'dır (7, 8).

Biyotransformasyon ve atılım: Rokuronyum karaciğerde metabolize olarak safra ile atılır. Ayrıca % 10 kadarı değişmeden idrarla atılır. Eliminasyon klirensi, büyük oranda proteine bağlanmaya ve hepatik enzim aktivitesine (intrensek klirens) dayanmaktadır. Hepatik disfonksiyon etki başlama süresini değiştirmemekte, ancak etki süresini uzatmaktadır. Böbrek atılımının 24 saatte % 30 olduğu saptanmıştır, etki süresi böbrek yetmezliğinde önemli derecede etkilenmez. Metabolizması sonucu ortaya çıkan metabolitleri "17-deasetil-rokuronyum" ve "16 N deasetil-rokuronyum" insanlarda plazmada nadiren tespit edilmiştir, ancak bunlar farmakolojik olarak aktif değildir (1, 5, 7, 8, 9).

Doz ve uygulama yolları: Stabil solüsyon halinde 50 ve 100 mg'lık ampüller içinde bulunur. ED 95 dozu 0.3-0.4 mg/kg'dır. Dozu arttırıldığında etki başlangıç süresi hızlanır, ancak etki süresi doza bağımlı olarak uzar. Çocuklarda 0,6 mg/kg dozda, erişkinlerde

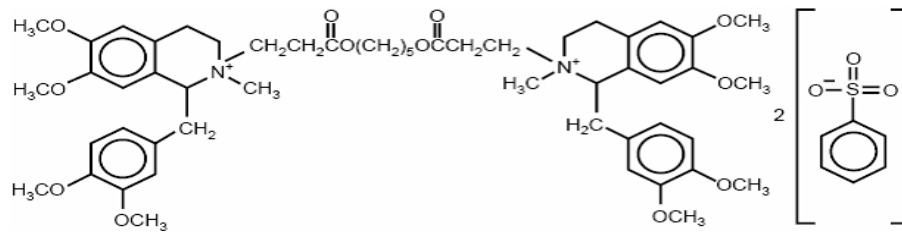
0,6-1 mg/kg dozun 60-90 saniye içinde klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları sağlar. Bu özelliği ile süksinilkoline bir alternatif olarak

kullanılmaktadır. Tek bolus uygulama yanında infüzyon (5-12 µg/kg/dk) şeklinde de uygulanabilen rokuronyum'un birikici özelliği yoktur (1, 8, 10, 11).

Yan etkileri: Klinik kullanım dozlarında kardiyovasküler yan etkileri belirgin değildir, 1,2 mg/kg dozlarda da kardiyovasküler yan etkiler gözlenmemekle birlikte hafif vagolitik etkisinden dolayı kalp atım hızında artışa neden olduğu bildirilmektedir. Histamin salınımına neden olan güvenlik marjı çok yüksektir ve 1,2 mg/kg dozlarda bile belirgin bir histamin salınımına neden olmaz. İntraoküler ve intrakraniyal basınç üzerine anlamlı bir etkisi yoktur (1, 7, 8, 10). Yaşlı hastalarda 0,6 mg/kg dozunda uygulanan rokuronyumun etki başlangıç süresi değişmezken etki süresi belirgin olarak artar. Plazma klirensinde ve dağılım hacminde belirgin bir düşme görülür, eliminasyon yarı ömrü genç hastalara oranla artar. Bu farklılıklar, yaşlı hastalarda azalmış total vücut sıvısı ve karaciğer kitlesindeki azalmadan kaynaklanan farmakokinetik etkilere bağlıdır (7, 8, 9).

2.3.2.2. Atrakuryum Besilat (BW 33A):

Fiziksel özellikleri: Atrakuryum, orta etkili biskuarternler izokinolinium yapısında non-depolarizan nöromüsküler bloker ajandır. Molekül ağırlığı 1243, pH'sı 3,5 olup, 2-8⁰C'de saklanabilir. 10 mg/ml madde içeren 2,5 ve 5 ml'lik ampulleri vardır. İnaktive olacağından, tiyopental veya herhangi bir alkali ajanla birlikte verilmemelidir (2, 7, 8).



Şekil 2.4: Atrakuryum Besilat'ın moleküler yapısı (8)

Biyotransformasyon ve atılım: Atrakuryum'un yarı ömrü 20 dk'dır ve büyük oranda Hoffman eliminasyonu, az miktarda da spesifik olmayan esterazlarla ester hidrolizi şeklinde metabolize olur. Hoffman yıkımı fizyolojik pH ve ısıda spontan enzimatik olmayan kimyasal bir parçalanmadır. Bu nedenle

atrakuryumun farmakokinetikleri böbrek ve hepatik fonksiyondan bağımsızdır ve %10'undan azı da değişime uğramadan böbrek ve safra ile atılır. Hoffman eliminizasyonunun son ürünü olarak lodanozin açığa çıkar, yavaş atılır ve kan-beyin bariyerini geçer (2, 7, 8).

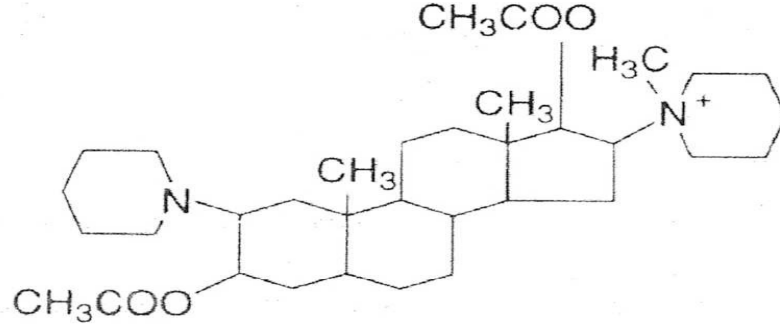
Doz ve uygulama yolları: Bolus dozu 0,3-0,6 mg/kg olup etkisi 1-2 dk'da başlar. Entübasyon için 0,5-0,6 mg/kg'lık doz intravenöz olarak uygulanır. İntraoperatif nöromusküler blokaj, 10-20 dk'da bir 0,1 mg/kg tekrarlanan dozlarla sağlanır. Aralıklı bolusların yerine 5-10 µg/kg/dk'lık infüzyon etkin olarak geçebilir. Her ne kadar doz gereksinimi yaşla önemli ölçüde değişirse de atrakuryum, dağılım hacmine bağlı olarak, çocuklar ve bebeklerde erişkinlerden daha kısa etkili olabilir. Oda sıcaklığında her ay etkisinin % 5-10'unu kaybettiğinden 2-8⁰C'de muhafaza edilmelidir (2, 8).

Yan etkileri: Kardiovasküler yan etki olarak hipotansiyon ve taşikardi görülebilir ancak 0,5 mg/kg'dan fazla verilmediği sürece bu etkiler seyrek olur. En belirgin yan etkilerinden biri histamin salınımıdır. Ciltte kızarıklık ve döküntü görülebilir. Yavaş enjeksiyon bu etkileri azaltabilir. Astımlı hastalarda atrakuryum kullanılmamalıdır. Astım hikayesi olmayan hastalarda bile bronkospazm görülebilir. Atrakuryumun Hoffman eliminasyon ürünü olarak açığa çıkan Lodanozin ve santral sinir sisteminin uyarılmasına eşlik ederek minimum alveolar konsantrasyonun yükselmesine, hatta nöbetlerin başlamasına neden olabilir. Lodanozin karaciğerde metabolize olur. Hasta çok yüksek doz almadığı veya karaciğer yetmezliği olmadığı sürece lodanozin toksisitesi gelişmez. Hipotermik ve asidotik hastalarda, kendine özgü metabolizması nedeniyle, atrakuryumun etki süresi uzayabilir. Plasentayı önemli ölçüde geçmez (2, 7, 8, 9)

2.3.2.3. Vekuronyum Bromür (Org NC 45):

Fiziksel özellikleri: Vekuronyum, demetile olmuş monokuaterner aminosteroid yapısında bir pankuronyum türevidir. Bu küçük yapısal farklılık ilacın fiziksel, kimyasal ve farmakolojik özelliklerini önemli ölçüde değiştirerek, etki gücünü etkilemeksizin, ajanı yan etkiler bakımından avantajlı hale getirmiştir. Molekül ağırlığı 638, pH'sı 4'tür. Karanlıkta, 25⁰C'nin altında 3 yıl saklanabilir.

Ticari formları 10 mg'lık toz şeklinde hazırlanmış olup, kullanımdan hemen önce 5 veya 10 ml koruyucu ilave edilmemiş su ile sulandırılarak kullanılır. Sulandırıldıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır (2, 7, 8, 12).



Şekil 2.5:Vekuronyum Bromür'ün moleküler yapısı (8)

Biyotransformasyon ve atılım: Metabolizması teorik olarak pankuronyuma benzer, yani deasetilasyonla hidroksi metabolitlere yıkılır. İnsanlarda karaciğer tarafından hızla alınır ve küçük miktarda karaciğerde metabolize edilerek 1/3 kadarı değişmeden safra ile, % 25 kadarı da böbreklerden atılır. Geri kalanı hidroksi metabolitlerine yıkılır. Yoğunbakım ünitelerinde yatan hastalarda uzun süreli kullanıldığında, muhtemelen ilacın 3- hidroksi metabolitinin birikimi, ilaç klirensinin değişmesi veya polinöropati gelişmesi nedeniyle uzamış nöromüsküler bloğa neden olur. Polinöropati gelişimi için risk faktörleri; kadın cinsiyet, uzun süreli veya yüksek doz kortikosteroid tedavisi veya sepsis ile ilişkili olabilir. Bu nedenle bu hasta grupları monitörize edilmelidir. Uzun süreli kas gevşetici verilmesi ve buna bağlı olarak kavşak sonrası Ach reseptörlerine uzun süreli Ach'in bağlanamaması, bir kronik denervasyon durumu oluşturabilir. Bu nedenle uzun süreli kullanımdan sonra non-depolarizan kas gevşeticilere tolerans gelişir (1, 2, 27, 12, 13).

Doz ve uygulama yolları: Erişkinlerde ED95 dozu 0,05 mg/kg, entübasyon dozu 0,1-0,12 mg/kg'dır, 0,04 mg/kg başlangıç dozunu takiben 15-20 dk'da bir 0,01 mg/kg'lık ilave dozların uygulanması ile intraoperatif kas gevşemesi sağlanır. Alternatif olarak, 1-3 µg/kg dk infüzyon dozu ile de iyi kas gevşeme idamesi sağlanabilir. Çocuklar ve bebeklerde ilave dozlar daha seyrek gerekse de,

yaş başlangıç dozunu etkilemez. Süksinilkolin ve inhalasyon ajanları ile etkisi potansiyalize olur ve etki süresi uzar, yeterli süre geçtiğinde blok etkisi spontan olarak kalkabilir (2, 7, 8).

Yan etkileri: Vekuronyum 0,28 mg/kg dozlarda bile önemli kardiyovasküler yan etkilere yol açmaz. Safra ile atılmasına karşın, 0,15 mg/kg'dan yüksek dozda verilmediği sürece karaciğer yetmezliğinde etki süresi belirgin derecede uzamaz. Postpartum hastalarda hepatik kan akımı veya karaciğer alım değişikliklerine bağlı olarak etki süresi uzayabilir. Böbrek yetmezliğinde etkisi değişmez veya çok hafif derecede uzayabilir. Histamin salınımı yapmaz, plasentayı önemli ölçüde geçmez ve göz içi basıncını düşürür (1, 2, 8). Yaşlı hastalarda, vekuronyum ile yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarda, spontan geri dönme zamanlarının daha uzun olduğu saptanmıştır (13). Eliminasyon yarı ömrü belirgin olarak uzar, plazma klirensi azalır. Tekrarlayan dozlarda etki süresinin uzaması eliminasyon yarı ömrünün uzaması ile açıklanmaktadır. Yaşlılarda hepatik ve renal fonksiyonlardaki azalmanın vekuronyumun etki süresinin uzamasına neden olduğu bildirilmektedir (8). Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada yaşlı hastalarda vekuronyumun plazma klirensinde belirgin azalma olduğu, ancak eliminasyon yarı ömrünün ve geri dönüş indeksinin değişmediği saptanmıştır (7).

2.3.2.4. Cisatrakuryum (51 W 89)

Atrakuryumun on stereoizomerinden biridir. Hoffman eliminasyonu ile yıkılır. Ortaya çıkan metabolitlerin sinir bloğu oluşturma etkileri yoktur. Entübasyon dozu 0,1-0,15 mg/kg ve ortalama infüzyon hızı 1-2 µg/kg/dk'dır. Vekuronyumla aynı, atrakuryumdan ise daha potentdir. 2-8⁰C'de saklanmalı ve oda sıcaklığında 21 gün içinde kullanılmalıdır. Atrakuryumdan farklı olarak histamin salınımını etkilemez. Kalp hızını ve kan basıncını etkilemediği gibi otonomik etkiler de yaratmaz. Yan etkileri arasında lodanozin toksisitesi, pH ve ısıya duyarlılık ile alkali çözeltilerle kimyasal uyumsuzluk vardır (2, 7, 8).

2.3.3. Uzun Etki Süreliler

2.3.3.1. Pankuronyum bromür (Org NA 97):

Bikuvaterner steroidal yapıya sahip bir kas gevşeticidir. Karaciğerde metabolize edilir. Metabolik ürünleri de blok oluşturabilir. Atılım büyük oranda böbrek ve bir kısmı da safra ile olur. Entübasyon dozu 0,08-0,12 mg/kg'dır. İntraoperatif gevşeme 0,04 mg/kg başlangıç ve takiben her 20-40 dk'da bir 0,01 mg/kg doz ile sağlanır. 2-8⁰C'de saklanır. Yan etkilerinden hipertansiyon ve taşikardi, vagal blok ve katekolamin salınımı sebebiyle gelişir. Disritmi olasılığını arttırır. Bromidlere duyarlılığı olan hastalarda allerjik reaksiyon yapabilir (2, 7, 8).

2.3.3.2. D-tubokürarin klorür:

Tersiyer amin grubu olan bir monokuvaterner bileşiktir. Önemli miktarda metabolize olmaz. Eliminasyon primer olarak böbrek ve sekonder olarak safra ile olur. Entübasyon dozu 0,5-0,6 mg/kg'dır. Buzdolabında saklanması gerekmez. Yan etkileri histamin salınımına bağlı olarak oluşur. Hipotansiyon, taşikardi ve bronkospazmla karşılaşılabılır (2, 7, 8).

2.3.3.3. Metokürin:

Tubakürarinin biskuvaterner türevidir. Metabolize olmaz. Büyük oranda böbreklerle az miktarda safra ile atılır. Entübasyon dozu 0,03 mg/kg'dır. İntraoperatif gevşeme 0,08 mg/kg başlangıç dozu ve takiben 0,03 mg/kg'lık ek dozlarla sağlanır. Buzdolabında saklanması gerekmez. Yan etkileri histamin salınımına bağlı hipotansiyon, taşikardi, bronkospazm ve allerjik reaksiyondur. Ayrıca iyot içerdiğinden iyot alerjisi olanlar aşırı duyarlı olabilirler (2, 7, 8).

2.3.3.4. Gallamin triiyodür:

Sentetik bir ilaçtır. başlangıç dozu 1-1,5 mg/kg'dır. % 15-40 oranında metabolize olur ve eliminizasyon başlıca böbreklerle olur. Tekrarlayan dozları uzun ve antagonize edilmesi güç bloğa yol açabilir. Vagal blokaj ile taşikardi, kan basıncında hafif yükselme ve allerjik reaksiyonlara yol açabilir (2, 7, 8).

2.3.3.5. Doksakuryum:

Bir benzil izokinolin türevidir. Plazma kolinesterazları ile az miktarda metabolize olur. Başlıca eliminizasyon yolu böbreklerden atılımdır. Entübasyon dozu 0,05 mg/kg'dır. İntraoperatif gevşeme 0,02 mg/kg başlangıç dozu ve takiben 0,005 mg/kg'lık ek dozlarla sağlanır. Etki başlama süresi oldukça uzundur (4-6 dk) ve etki süresi pankuronyuma benzer (60-90 dk). (2, 7, 8).

2.3.3.6. Piperkuronyum Bromür:

Bikuvaterner steroidal bir yapıya sahiptir. Eliminizasyon başlıca böbrekler ve safra yolu ile olur. Pankuronyumdan daha potentdir. Entübasyon dozu 0,06-0,1 mg/kg'dır ve idame dozları da pankuronyuma göre % 20 azaltılabilir. Pankuronyuma göre en önemli avantajı kardiovasküler yan etkilerinin olmamasıdır. Histamin salınımına yol açmaz (2, 7,8).

2.4. Non Depolarizan Bloğu Geri Çeviren İlaçlar

Uygun monitörizasyon ve klinik değerlendirmelerin sonucunda PORC ihtimalini öngördüğümüz hastalara mutlaka deküarizasyon yapılmalıdır. Geleneksel deküarizasyon için kolinesteraz inhibitörü ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar nöromusküler kavşaktaki Ach yıkımını sağlayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederler. Böylece kavşakta bulunan Ach miktarının artmasını ve dolayısıyla nöromusküler bloker ajanların kompetitif antagonist etkisine karşın agonist cevabın restorasyonunu sağlarlar.

Bu ajanlar arasında neostigmin en potent ve selektif olanıdır. Bu noktada selektivite (seçicilik); nikotinic etkinliğin muskarinic etkinliğe üstünlüğü ve asetilkolinesteraz enzim inhibisyonunun psödokolinesteraz enzim inhibisyonundan fazla oluşu olarak tanımlanabilir.

Kolinesteraz inhibitörü ajanların birçok istenmeyen etkilerinin varlığı da akıldan çıkarılmamalıdır. Özellikle bu ajanların tam nikotinic selektivitelerinin olmayışından dolayı muskarinic sistemi de uyarmaları nedeniyle ciddi sayılabilecek birçok istenmeyen etki ile karşılaşılabilir. Bunlar arasında bradikardi, QT uzaması, bronkokonstriksiyon, hipersalivasyon, motilite artışı vb. sayılabilir. Bu etkilerden

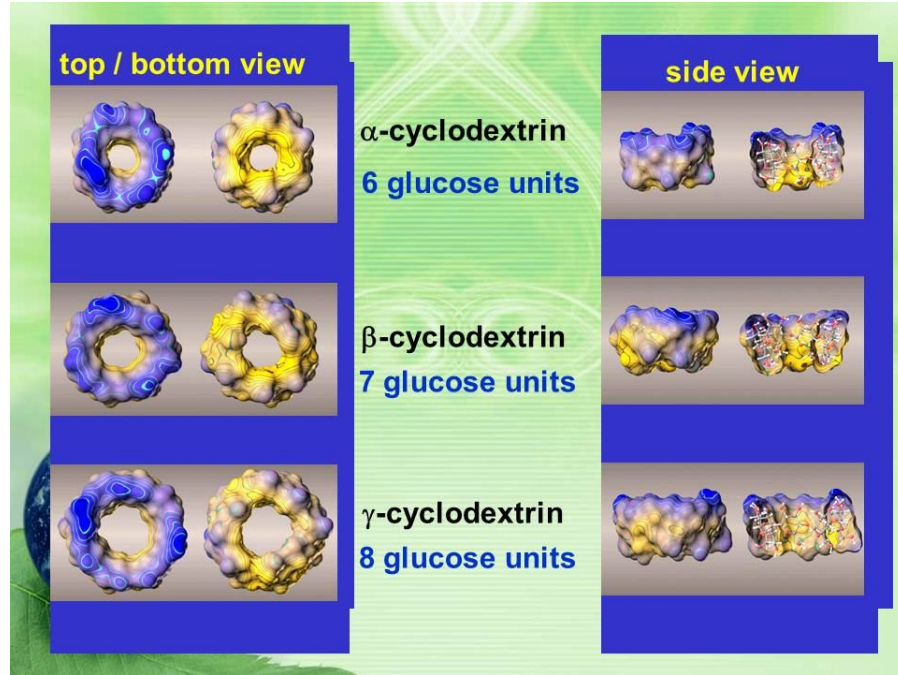
sakınmak için deküarizasyon işlemi, bir antikolinergik ajanın (atropin, glikopirolat vb.) birlikte kullanımı ile yapılır.

Deküarizasyon işlemi için neostigmin dozunu nöromusküler blokajın derinliğine göre belirlemek uygun olacaktır. Blokajın derinliğini kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirmek mümkündür. Kantitatif olarak TOF monitörizasyonunu, kalitatif olarak da periferik sinir uyarımını kullanmak uygun seçeneklerdir.

Deküarizasyon ile ilgili dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da neostigmin dozudur. Dozun düşük kalması durumunda hastanın önce deküarize olması, ancak ardından neostigminin etki süresi dolduktan sonra ortamda hala kas gevşetici bir ajanın (orta-uzun etkili) varlığı, hastanın re-küarize olmasına ve buna bağlı ciddi problemlere neden olabilir. Diğer yandan, neostigmin dozunun yüksek (>5mg) olması da ortamda Ach'in aşırı derecede artmasına ve reseptörlerin kontrolsüz depolarizasyonuna bağlı depolarizan blok oluşmasına yol açabilir. Bu sebeplerden ötürü, hastalar deküarize edildiğinde dahi tedbirli davranmaya ve uygun gözlemleri yapmaya devam edilmelidir.

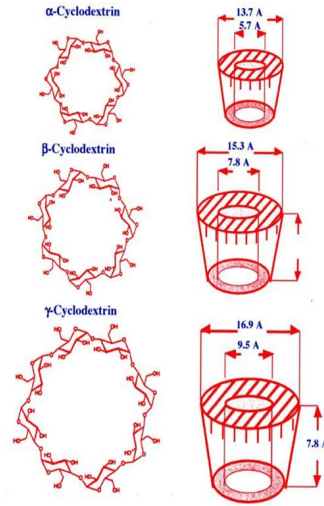
2.4.1.Sugammadeks:

Günümüzde Kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan geleneksel Deküarizasyon işlemine güncel bir alternatif sunulmaktadır. Uzun yıllardır bilinen siklodekstrin moleküllerinin deküarizasyon için de kullanılabilceği uzun çalışmaların ardından ortaya konmuştur. Siklodekstrinler dışları hidrofilik, içleri lipofilik olan ajanlardır. Bunlar, maddeleri “moleküler enkapsülasyon” ile içlerine hapsederek suda eriyebilir hale getirip hızlıca idrar yoluyla atılabilmelerini sağlarlar.

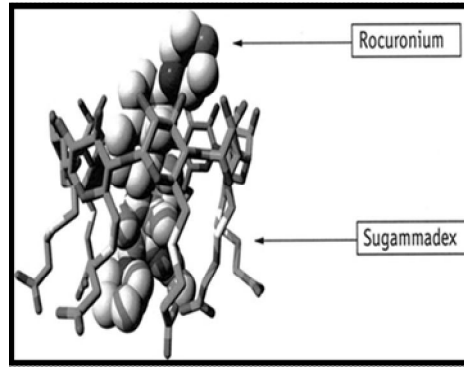


Şekil 2.6: Siklodekstrinlerin alt üniteleri

Aminosteroid yapılı nöromusküler blokörler olan roküronyum ve veküronyum'a selektif olarak geliştirilen Sugammadex isimli ajan, 8 adet glukoz monomerinin silindirik bir şekilde dizilmesiyle meydana gelmiş bir siklodekstrin'dir. Plazmada bir sugammadex molekülü yine bir roküronyum veya veküronyum molekülünü mekanik olarak bağlar ve bu ajanların plazma konsantrasyonlarında düşüşe sebep olur. Oluşan gradient ile tüm ekstrasvasküler bölgelerden kana doğru roküronyum / veküronyum geçişi olur. Bu yolla hızlı bir atılım ve dekürarizasyon sağlanır. Bu mekanizma ile oluşan dekürarizasyonda rekürarizasyon ve muskarinik yan etkiler beklenmez.

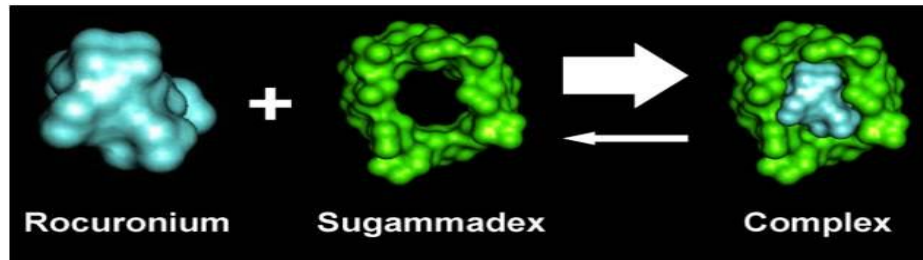


Şekil 2.7: Siklodekstrinlerin moleküler boyutları,



Şekil 2.8: Kompleksin moleküler yapısı

Rokuronyum ya da vekuronyumun neden olduğu nöromüsküler bloğun geriye döndürülmesi için kullanılır



Şekil 2.9: Rokuronyum ve sugammadeksten kompleks oluşumu

Nöromüsküler bloğun iyileşmesinin izlenmesi için uygun bir nöromüsküler izleme tekniğinin kullanılması tavsiye edilmektedir.

Sugammadexin tavsiye edilen dozu, geriye döndürülecek olan nöromüsküler bloğun seviyesine bağlıdır.

Tavsiye edilen doz, anestezik rejime bağlı değildir.

Sugammadex, tek bolus enjeksiyon halinde intravenöz olarak uygulanmalıdır. Bolus enjeksiyon, 10 saniye içinde doğrudan venöz damar içine ya da mevcut bir IV yola hızlıca verilmelidir Sugammadex, klinik araştırmalarda yalnızca tek bolus olarak uygulanmıştır

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz tavsiyeleri yetişkinler ile aynıdır. Hafif ve orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 30 ile < 80 ml/dk arasında) yetişkinler ile aynı doz tavsiyeleri izlenebilir.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar için (kreatinin klerensi < 30 ml/dk olan diyalize ihtiyaç duyan hastalar dahil olmak üzere). sugammadexin kullanımı kesinlikle tavsiye edilmemektedir

Sugammadex büyük oranda böbrekler yoluyla atıldığı için, hafif ve orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmaya gerek yoktur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışmalar tamamlanmadığı için, çok ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda sugammadex dikkatle kullanılmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Rokuronyum kaynaklı bloğu takiben T₂'nin yeniden ortaya çıkması durumunda sugammadex uygulamasından sonra, 0.9' luk T₄/T₁ oranının geri kazanımına kadar geçen medyan sürenin yetişkinlerde (18–64 yaş) 2.2 dakika, yaşlılarda (65–74 yaş) 2.6 dakika ve çok yaşlılarda (75 yaş ve üstü) 3.6 dakika olduğu görülmüştür. Yaşlılardaki nöromüsküler bloktaki geri dönüş sürelerinin daha yavaş olmaya doğru eğilimli olmasına rağmen, yaşlılar için yetişkinler ile aynı doz tavsiyesi uygulanmalıdır

Pediyatrik popülasyon:**Çocuklar ve Adolesanlar:**

Çocuklar ve adolesanlarda (2–17 yaş), T2' nin yeniden ortaya çıkması durumunda rokuronyum kaynaklı bloğun **rutin** geriye döndürülmesi için yetişkinler ile aynı doz tavsiyeleri izlenebilir. Diğer rutin geriye döndürme durumları araştırılmamıştır ve bu nedenle daha fazla veri elde edilene kadar kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Çocuklar ve adolesanlarda 2.0 mg/kg' dan daha yüksek dozların kullanılması (hızlı geriye döndürme için) araştırılmamıştır ve bu nedenle daha fazla veri elde edilene kadar kullanılması tavsiye edilmemektedir

Sugammadeks, pediyatrik popülasyonda doz uygulaması doğruluğunun artırılması için seyreltilebilir

Yeni doğanlar ve Bebekler:

Sugammadeksin bebeklerde (30 günlük ile 2 yaş arası) kullanımı ile ilgili yalnızca sınırlı deneyim bulunmakta olup yeni doğanlar (30 günlükten küçük) ile herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle sugammadeksin yenidoğanlar ve bebeklerde kullanımı daha fazla veri elde edilene kadar tavsiye edilmemektedir.

Diğer:

Obez hastalarda, sugammadeks dozu gerçek vücut ağırlığına dayanılarak belirlenebilir. Yetişkinler ile aynı doz tavsiyeleri izlenebilir.

Nöromüsküler Bloktaki Geri Dönüş Sırasında Solunum Fonksiyonunun İzlenmesi:

Nöromüsküler bloğun geriye döndürülmesini takiben yeterli spontan solunum sağlanana kadar, hastalara ventilatör desteği verilmesi zorunludur. Nöromüsküler blokdan iyileşme tamamlansa dahi, operasyon öncesi ve operasyon sonrasında kullanılan diğer ilaçların solunum fonksiyonunu baskılayabilmesi nedeniyle ventilatör desteği hala gerekli olabilir.

Ekstübasyon sonrasında nöromüsküler bloğun yeniden meydana gelmesi durumunda, yeterli ventilasyon sağlanmalıdır.

Uzayan Nöromusküler Blok (diğer bir deyişle, bloğun yavaş geri kazanımı):

Klinik araştırmalarda, uzayan nöromusküler blok çoğunlukla en uygun dozların altındaki dozlar (doz bulma çalışmalarında) uygulandığında bildirilmiştir. Uzayan nöromusküler bloğun önlenmesi amacıyla, tavsiye edilen dozların altındaki dozlar kullanılmamalıdır

- **Hafif** böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50 ile 80 ml/dk arasında) bu süreler **ikiye** katlanmalıdır.
- **Orta** şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ile 50 ml/dk arasında) bu süreler üçe katlanmalıdır.
- Tavsiye edilen bekleme süresinin geçmesinden önce nöromusküler blok gerekli olursa, steroid olmayan nöromusküler blok ajanı kullanılmalıdır.

Rokuronyum ya da Vekuronyumun Devam Eden Etkisinden Kaynaklanan Etkileşimler Nöromusküler bloğu artıran ilaçlar operasyon sonrası periyotta kullanıldığında, bloğun yeniden oluşması olasılığına karşı özel dikkat edilmelidir. Nöromusküler bloğu artıran spesifik ilaçların listesi için rokuronyum ya da vekuronyumun kullanma talimatına bakınız. Bloğun yeniden oluştuğu gözlenirse hastanın ventile edilmesi sağlanmalıdır

Rokuronyum/Vekuronyum Dışındaki Nöromusküler Blok Ajanlarının Geri Döndürülmesi için kullanım:

Süksinilkolin ya da benzilizokuinolinium bileşikleri gibi steroidal olmayan nöromusküler blok ajanlarının neden olduğu bloğun geriye döndürülmesi için sugammadeks kullanılmamalıdır.

Bu tür durumlar için etkinlik ve güvenilirlik verilerinin olmamasından dolayı, rokuronyum ya da vekuronyum dışındaki **steroid** yapıdaki nöromusküler blok ajanlarının neden olduğu nöromusküler bloğun geriye döndürülmesi için sugammadeks kullanılmamalıdır. Pankuronyum kaynaklı bloğun geriye döndürülmesine yönelik sınırlı veriler bulunmakta fakat sugammadeksin bu durumda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Gecikmeli nöromusküler bloktaki geri dönüş :

Kardiyovasküler hastalık, yaşlılık ya da ödem durumu gibi uzayan dolaşım süresi ile ilişkili koşullar daha uzun nöromusküler bloktaki geri dönüş sürelerine neden olabilir.

Sodyum diyetinde olan hastalar:

Çözeltinin her 1 ml'si 9.7 mg sodyum içermektedir. Bu tıbbi ürün her 1 ml'sinde 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Eğer 2.4 ml çözeltinin uygulanması gerektiğinde, hastanın kontrollü sodyum diyetinde olduğu dikkate alınmalıdır.

Allerjik Reaksiyonlar:

Klinisyenler, allerjik reaksiyonlar olasılığına karşı hazırlıklı olmalı ve gerekli önlemleri almalıdır

QT-aralığının uzaması:

Sugammadexin sevofluran veya propofol ile kombinasyon şeklinde kullandığı klinik çalışmalar sırasında az sayıda hastada QT uzaması (QT aralığının >500 milisaniye ve QT artışları >60 milisaniye olması) bildirilmiştir. Anestezi sırasında, QT aralığını uzatma potansiyeline sahip birçok tıbbi ürün (örneğin sevofluran) verilmiştir. Aritmilerin tedavisine yönelik rutin önlemlerin alınması göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Potansiyel Olarak Sugammadexin Etkinliğini Etkileyen Etkileşimler

Toremifen ve flukloksasilin Afinite sabiti ve plazma konsantrasyonları oldukça yüksek olduğu için, sugammadex ile meydana gelen kompleksten vekuronyum ya da rokuronyumun yer değiştirmesi meydana gelebilir. 0.9 ile T4/T1 oranının geri kazanımı bu nedenle operasyon gününde toremifen ve flukloksasilin alan hastalarda gecikebilir. Flukloksasilin uygulamasının gerekli olduğu durumda ventilasyon yakın şekilde izlenmelidir.

Potansiyel Olarak Diğer İlaçların Etkinliğini Etkileyen Etkileşimler

Hormonal Kontraseptifler:

FK/FD modelinin taklit edilmesi ile, 4 mg/kg sugammadeks ve progesteron arasındaki etkileşim, progesterone maruz kalmada (% 34 AUC) oral kontraseptifin günlük dozunun atlanması durumunda görülene benzer bir azalmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle, sugammadeksin bolus dozunun uygulanması, **oral** kontraseptif steroidlerin atlanan bir günlük dozuna eşdeğer olduğu düşünülmektedir. Sugammadeksin uygulandığı günde oral kontraseptif alınması gerekirse, alınması gereken herhangi bir önlem için oral kontraseptifin kullanma talimatındaki atlanan doz tavsiyesine bakınız.

Oral olmayan hormonal kontraseptiflerin kullanılması durumunda, hasta, sonraki 7 gün boyunca ilave bir hormonal olmayan kontraseptif bir metot kullanılmalıdır.

Laboratuvar Testlerindeki Etkileşim:

Genel olarak, sugammadeks, olası serum progesteron tayini ve bazı koagülasyon parametreleri [APTT, PT ve PT(inr)] istisnaları dışında laboratuvar testlerinde etkileşime neden olmamaktadır. Bu etkileşim, 16 mg/kg dozu sonrasında C_{max} için elde edildiği gibi aralıktaki sugammadeks konsantrasyonu ile spike edilen plazma numunelerinde gözlenmiştir.

Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Sugammadeks için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Sugammadeks gebe kadınlara uygulanırken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sugammadeks, plazma seviyeleri düştüğünde azalan şekilde bir gram süt başına dozun maksimum % 0.22' si seviyesinde sıçanların sütüne geçmektedir. Süt yoluyla oral maruz kalma, perinatal ve postnatal gelişme çalışmalarında yenidoğan sıçanlarda izlenen hayatta kalma, vücut ağırlığı ve fiziksel veya davranışa yönelik gelişme parametrelerinde herhangi bir etkiye neden olmamaktadır. Sugammadeksin

insan sütüne geçmesi incelenmemiştir, fakat prelinik verilere dayanılarak beklenebilmektedir. Sugammadeks, emziren kadınlara uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sprague-Dawley sıçanlarında yapılan fertilite ve erken embriyonik geliştirme çalışmalarında fertilite ve erken embriyonik gelişime etkide hiçbir istenmeyen etkinin gözlemlenmediği sugammadeks doz seviyesi günde >500mg/kg olarak saptanmıştır. Buna ek olarak, 4 haftalık sıçan ve köpeklerdeki erkek ve dişi üreme organlarının toksisite çalışmalarındaki histopatolojik incelemelerde fertilite üzerine herhangi bir istenmeyen etki görülmemiştir.

İstenmeyen etkiler

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Allerjik reaksiyonlar

Yaralanma, Zehirlenme ve yapılan işleme bağlı komplikasyonlar

Yaygın: Anestezik komplikasyon, uzayan nöromüsküler blok

Sinir Sistemi Hastalıkları

Çok yaygın: Disgezi

Disgezi:

Faz I çalışmalarında gönüllülerin % 12' sinde disgezi bildirilmiştir (plasebo grubunda % 4' e karşı). Disgezi (metal tadı ya da acı tat alma) çoğunlukla, 32 mg/kg ya da daha yüksek sugammadeks dozlarından sonra görülmüştür. Hastalarda disgezi bildirilmemiştir.

Uzayan Nöromüsküler Blok (bloğun yeniden oluşması):

Plasebo grubu ile yapılan birleştirilmiş faz I-III çalışmalarda, nöromüsküler izleme ile ölçüldüğü gibi bloğun yeniden meydana gelme insidansı, sugammadeks grubunda % 2 ve plasebo grubunda % 0 bulunmuştur. Bu vakaların aslında tamamı, normalin altında doz (2 mg/kg' dan az) uygulanan doz aralığı bulma çalışmalarında görülmüştür.

Allerjik Reaksiyonlar:

Sugammadeks sonrasında birkaç farklı allerji benzeri reaksiyon (diğer bir deyişle, sıcak basması, eritematoz döküntü) bildirilmiştir. Bu vakaların kişilerde sınırlı kaldığı ve tedavi gerektirmediği görülmüştür

2.4.1.1. Farmakolojik Özellikler

2.4.1.1.1. Farmakodinamik özellikler

Etki Mekanizması:

Sugammadeks, modifiye bir gama siklodekstrindir. Nöromüsküler blok ajanları rokuronyum ya da vekuronyum ile kompleks oluşturur ve nöromüsküler bağlantıdaki nikotinic reseptörlere bağlanan mevcut nöromüsküler blok ajanın miktarını azaltır. Bu durum, rokuronyum ya da vekuronyumun neden olduğu nöromüsküler bloğun geriye dönmesi ile sonuçlanır.

Sugammadeks, farklı zaman ve derinlikteki rokuronium kaynaklı bloğu (idame dozları ile ve idame dozları olmaksızın 0.6, 0.9, 1.0 ve 1.2 mg/kg rokuronyum bromür) ve vekuronyum kaynaklı bloğun (idame dozları ile ve idame dozları olmaksızın 0.1 mg/kg vekuronyum bromür) doz cevap çalışmalarında 0.5 mg/kg ile 16 mg/kg arasında değişen dozlarda uygulanmıştır. Bu çalışmalarda belirgin bir doz cevap ilişkisi gözlenmiştir

2.4.1.1.2. Farmakokinetik özellikler

Yetişkinlere yapılan intravenöz uygulamayı takiben, sugammadeks, aşağıdaki gibi farmakokinetik parametreler göstermiştir: 2.9 dakikalık dağılım yarı ömrü ($t_{1/2}$) olan hızlı dağılım fazı; 27 dakikalık dağılım yarı ömrü ($t_{1/2}$) olan yavaş dağılım fazı; 2.2 saatlik eliminasyon yarı ömrü ve 15 litrelik kararlı hal dağılım hacmi (V_{ss}). Klerensin 91 ml/dk olduğu hesaplanmıştır. Sugammadeks, IV bolus dozu olarak uygulandığında 1 ile 16 mg/kg dozaj aralığında doğrusal bir kinetik sergiler.

Dağılım:

Sugammadeksin kararlı hal dağılım hacmi 15 litredir. Erkek insan plazması ve tüm kan kullanılarak in vitro olarak gösterildiği üzere, ne sugammadeks ne de

sugammadeks ve rokuryum kompleksi plazma proteinleri veya eritrositlere bağlanmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Prelinik ve klinik çalışmalarda, sugammadeksin herhangi bir metaboliti gözlenmemiştir ve eliminasyon yolu olarak yalnızca ürünün değişmeden böbrek yoluyla atıldığı gözlenmiştir.

Eliminasyon:

Sugammadeksin eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) 2.2 saattir ve plazma klerensinin 91 ml/dk olduğu tahmin edilmektedir. Bir kütle denge çalışmasında, dozun % 90' dan fazlasının 24 saat içinde atıldığı gösterilmiştir. En az % 95' i değişmeden atılan sugammadekse katkı sağlayan dozun % 96' sı idrarla atılmıştır. Feçes ya da ekspire edilen gaz ile atılım dozun % 0.02' sinden azdır. Sugammadeksin sağlıklı gönüllülere uygulanması, kompleks halindeki rokuryumun artan renal eliminasyonu ile sonuçlanmıştır.

Cinsiyet:

Cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenmemiştir.

Irk:

Japon ve Asyalı sağlıklı denekler ile yapılan bir çalışmada, farmakokinetik parametrelerde klinik açıdan önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

Vücut Ağırlığı:

Yetişkin ve yaşlı hastaların popülasyon farmakokinetik analizi, klerens ve dağılım hacmi ile vücut ağırlığı arasında klinik açıdan önemli bir ilişki ortaya koymamıştır.

Klinik öncesi güvenlik verileri

Prelinik veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite potansiyeli ve üreme toksisitesi, lokal tolerans ya da kan ile geçimlilik ile ilgili geleneksel çalışmalara dayanılarak insanlara yönelik özel bir tehlikenin olmadığını ortaya koymuştur.

Sugammadeks, birçok organdan hızlıca atılır; bununla birlikte sıçanda kemik ve dişte bir miktar birikme olmuştur. Bağlanmada yer alan en olası bileşen, bu dokulardaki anorganik matris olan hidroksi apatittir. Genç ve yetişkin sıçanlar ile yapılan prelinik çalışmalarda, bu tutulmanın, diş rengi ya da kemik kalitesi, yapısı, yapım-yıkımı ve gelişimini istenmeyen şekilde etkilemediği gösterilmiştir. Yavru sıçanlarda, kesici dişlerde beyazımsı renk değişimi gözlenmiştir ve tekrarlanan doz uygulamasından sonra diş minesi oluşumunda bozukluk gözlenmiştir, bununla birlikte klinik kullanım koşulları altındaki güvenilirlik sınırının (4 mg/kg olan tavsiye edilen insan dozu için 48–480' den fazla) yeterince geniş olduğu düşünülmektedir.

2.5. Sinir-Kas Kavşak Monitörizasyonu

Christie ve Churchil-Davidson 1958 yılında sinir stimülatörü ile sinir-kas fonksiyonunun objektif olarak değerlendirilebileceğini tanımlayınca kadar anestezi süresince ve sonra sinir-kas bloğunun derecesi sadece klinik olarak değerlendirilmekteydi. Sinir-kas kavşak monitörizasyonu; verilecek uygun kas gevşeticinin seçimi, verilme zamanının belirlenmesi, rezidüel kürarizasyonun saptanması ve uygun ekstübasyon zamanının belirlenmesi amacıyla yapılmaktadır (3, 8, 14).

2.5.1. Periferik sinir uyarılma prensipleri:

Sinir-kas ileti fonksiyonu, bir periferik motor sinirin supramaksimal elektriksel uyarıya kas yanıtının değerlendirilmesi ile monitörize edilir. Bir elektriksel uyarıya tek bir kas fibrili hep ya da hiç şeklinde yanıt verir. Buna karşılık uyarılan bir kasın yanıtı, aktive edilen kas fibrillerinin sayısına bağlıdır. Eğer bir sinir yeterli yoğunlukta uyarılırsa, bu sinirin uyardığı tüm kas fibrilleri reaksiyon gösterir ve maksimum yanıt tetiklenir. Bir kas gevşetici ajan uygulandıktan sonra, kasın uyarıya yanıtı deprese olan fibril sayısı ile paralel olarak azalır. Sabit uyarı koşullarında yanıtındaki azalma sinir-kas bloğunun derecesini gösterir (3, 14,15). Sinir stimülatörü ile elde edilen sonuçların doğru olması için aşağıdaki bazı kurallara uyulması gerekir.

1- Isı: Santral ısının 36°C , periferik kas ısısının 34°C , periferik cilt ısısının 32°C 'nin altında olması yanlış sonuç alınmasına neden olur. Periferik kaslardaki hipotermi sinir-kas blok düzeyinin yanlış değerlendirilmesinin en sık nedenlerinden biridir. Hipotermide seyirme yüksekliği, TOF oranı azalır.

2- İletim yetersizliği: Elektrot-sinir arası mesafe uzun ise (obez, masif doku ödemi vb) TOF ölçümü etkilenir.

3- Elektrotlar birbirine yakın yerleştirilmesi: Sinir ve kasa gidecek uyarı iletimi kısa devre yaparak yanlış TOF ölçümüne neden olabilir.

4- Supramaksimal uyarı: Sinir-kas iletiminin monitörizasyonu periferik sinirin supramaksimal elektriksel uyarı sonucunda oluşan kas yanıtının değerlendirilmesi ile olur. Bu nedenle uyarı maksimal yanıt için gerekenin en azından % 20-25 üzerinde olmalıdır, bu uyarıya supramaksimal uyarı adı verilir.

5- Elektriksel impulsun süresi: Optimum implus süresi 0,2- 0,3 msn'dir. 0,5 msn'yi aşan impuls süresi kası doğrudan uyarabilir veya yineleyen tetiklemeye neden olabilir.

6- Uyarı sıklığı: Çok sık uygulanan uyarılar, sinir ucunda Ach'nın tükenmesine yol açarak yanıtın giderek azalmasına neden olur (2, 3, 14, 17).

Sinir-kas kavşak monitörizasyonu endikasyonları:

- 1- Genel durum bozukluğu olanlarda,
- 2- Ağır pulmoner hastalığı olanlarda,
- 3- Ağır böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda,
- 4- Antikolinesterazların sakıncalı olacağı kalp hastalığı veya astımı olanlarda,
- 5- Sinir kas sistemini etkileyen hastalıklarda,
- 6- İleri derecede şişmanlarda,
- 7- Çok uzun süreli cerrahi girişimlerde,
- 8- Süksinilkolin infüzyonu kullanılması gereken durumlarda,

9- Yoğun bakımda uzun süreli kas gevşetici kullanılması gereken durumlarda sinir kas kavşak monitörizasyonu yapılmalıdır (2, 14, 17). Bu endikasyonları hastaların klinik durumuna göre daha da artırmak mümkündür.

2.5.2. Periferik Sinir Uyarılma Teknikleri:

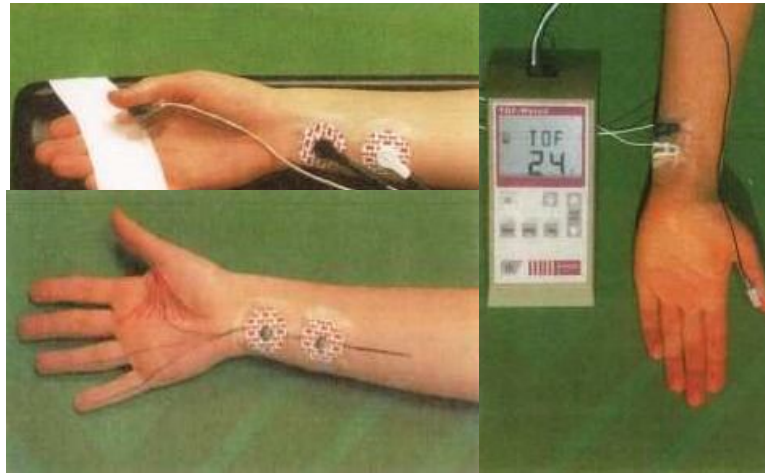
1- Vizüel yöntem: Verilen uyarılara sönme olup olmadığı, TOF'a alınan yanıtların sayısı ve değerlendirilmesi vizüel olarak yapılır. Vizüel belirleyiciler için gözlemci başparmak hareket düzlemine göre 90 derecelik açıda yer almalıdır.

2- Taktil yöntem: Hastanın uyarılan kaslarına dokunarak sönme ve yanıt sayısı belirlenir. Taktil belirleyiciler için, başparmak tamamen abdüksiyonda tutulmalı ve gözlemcinin parmak uçları hareket yönünde distal falanks üzerine yerleştirilmelidir.

3- Mekanomiyografi: Kasın kontraksiyonu transdüser aracılığıyla elektriksel enerjiye çevrilerek bir basınç monitöründe sayısal olarak gösterilir.

4- Elektromiyografi: Dolaylı uyarılan büyük kas lifi gruplarının mekanik kontraksiyonlarına eşlik eden elektromiyografik akımların ölçülmesidir.

5- Akseleromiyografi: Bu yöntemde amaç, ulnar sinir tarafından uyarılan başparmağın ivmesinin ölçülmesidir. Baş parmağın addüksiyonu esnasında baş parmak pulpasına bir transdüserin yerleştirilmesi kontraksiyon kuvveti hakkında bilgi sağlar (2, 15,18)



Şekil 2.10: Akseleromiyografin yerleştirilmesi

2.5.3. Akseleromyografin teknik özellikleri:

Sinir stimülatörünün aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir.

1-Uyarının refraktör periyoda kadar uzanmasından kaynaklanan tekrarlayan sinir uyarısının önüne geçmek için maksimal uyarı süresi 0,2-0,3 msn olmalıdır. 0,5 msn'yi aşan uyarılar kası doğrudan uyarabilir veya yinelenen tetiklemelere neden olabilir. 0,2 msn'den daha kısa süreli uyarılar ise supramaksimal düzeyde akımlar uygulandığı halde maksimal yanıt oluşturmada yetersiz kalacaktır.

2-Uyarı monofazik ve dikdörtgen şekilli olmalıdır. Bifazik uyarı, sinirde aksiyon potansiyeli patlamalarına neden olarak uyarıya yanıtı arttırabilir.

3-Uyarı kendi süresince sabit akımda olmalıdır. Uyaran belli bir akıma göre ayarlandığında, değişen cilt empedansına göre kendi voltajını değiştirerek akımı sabit tutabilmelidir.

4-Akım çıkışı, 10 mA'den 80 mA'e kadar ayarlanabilmelidir (2, 3, 14).

2.5.4. Uyarı yeri:

İlke olarak bir motor sinir tarafından inerve edilen ve motor yanıtları açıkça gözle görülebilen her kas sinir-kas ileti gözlemi için kullanılabilir. Elektrotlar sinirin yüzeyleştiği yere yerleştirilmelidir, sinir uyarısı bir ekstiremitenin tamamında kas hareketine yol açmamalıdır. En yaygın olarak, el bileğinde veya dirsekte ulnar sinir tarafından inerve edilen ve başparmağın addüksiyonunda etkili olan addüktör pollisis kasının kasılması monitörize edilir (şekil 10). Bu alan görsel, dokunsal ve mekanomyografik tesbit açısından uygundur, uyarı alınan yer, kolun lateral kısmındayken; uyarı yapılan yer kolun medial kısmındadır. Bu nedenle direkt kas uyarılmasına bağlı yanılma ihtimali çok azdır. Addüktör pollisis kasının motor siniri unlar sinir olup o bölgenin duysal innervasyonu median sinir tarafından yapılmaktadır. Bazı durumlarda, hastanın pozisyonuna bağlı olarak veya yaralanma durumlarında medial malleolus önünde posterior tibial sinir, peroneal veya lateral popliteal sinirler monitörize edilebilir.

Fasial sinir: Orbikularis okuli kas kontraksiyonu izlenir. Elektrotlardan biri dış göz kantusunun 2 cm laterali, diğeri kulak tragusunun proksimaline yerleştirilir.

Posterior tibial sinir: Ayak başparmağındaki plantar fleksiyon değerlendirilir. Elektrotlar medial malleolün arkası ve aşıl tendonu yakınındaki oluğa yerleştirilir.

Peroneal sinir: Ayaktaki dorsofleksiyona bakılır. Elektrotlar fibula boyununun lateral ve lateral malleolün arkasına yerleştirilir (3,14).

Periferik ve santral kasların kas gevşetici ajanlara duyarlılıkları farklıdır. Orbikularis okuli kasının kas gevşeticilere duyarlılığı diyafragma en yakındır. Bu farklılıklar kan akımının değişken olmasından, kas ısı değişikliklerinden, reseptör yoğunluk farkından kaynaklanabilir. Diyafragma, hem depolarizan hem de non-depolarizan kas gevşeticilere en dirençli kastır. Diyafragmanın, adduktor pollisis ile aynı düzeyde gevşemesi için 2 kat fazla kas gevşeticisine ihtiyaç duyulur. Benoit ve ark.ları (16) larinks, çene ve diyafragma gibi santral yerleşimli kaslarda sinir-kas bloğunun, adduktor pollisis gibi periferik yerleşimli kaslardan daha hızlı gevşediğini ve bunun kasların yüksek kanlanma seviyeleri ile açıklanabileceğini bildirmektedirler. Sinir-kas bloğunun bu kaslarda daha çabuk gelişmesiyle beraber, daha çabuk da geri döndüğü ifade edilmektedir. Ancak, duyarlılıktaki bu fark nedeniyle, larenks kaslarının daha dirençli olmasına dayanarak hiçbir zaman bir hastanın larinks kaslarının derlenmesinden sonra solunum yollarını aktif olarak açık tutabileceği sonucuna varılamaz. İnspirasyon sırasında üst solunum yolunun açık tutulmasında önemli bir rol oynayan geniyooid kası non-depolarizan kas gevşeticilere karşı adduktor pollisis kasına benzer bir duyarlılık gösterir. Bu nedenlerle monitörizasyon alanının seçimi önemlidir (3, 8, 17, 30).

2.5.5. Uyarı elektrotları:

İğneli veya jelli yüzeyel elektrotlar kullanılır. Elektrotların iletici sağlayan alanı küçük olmalıdır (7-8 mm). Elektrotların yüzey büyüklüğü, deri direnci ve yüksek akım yoğunluğuna bağlı deri hasarını azaltır ancak, temas yüzeyi büyüklüğü ile elektrik akımı yoğunluğu ters orantılıdır. Büyük yüzeyli elektrotlarda daha yüksek akım gerekmektedir. Çapları 10-19 mm olan elektrokardiyografi (EKG) elektrotlarıyla ulnar sinir için 50-70 mA, fasial sinir için 30-40 mA akım uygulamak yeterlidir. Elektrot yerleştirilmeden önce deri alkol ile silinmeli ve temas yüzeyinde direnç en aza indirilmelidir. Elektrotlar artefaktları azaltmak ve uyarı

etkinliğini arttırmak amacıyla sinir trasesi üzerinde birbirine yakın yerleştirilmelidir. Negatif (aktif) çıkış distal uyarı elektrotuna, pozitif (inaktif) çıkış proksimal uyarı elektrotuna bağlanır (3, 5, 14).

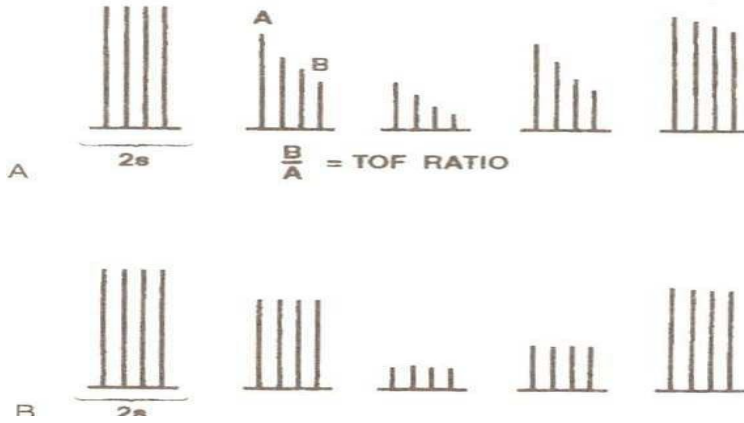
2.5.6. Uyarı Kalıpları:

1) Tekli seğirme, 2) Tetanik Uyarı, 3) Posttetanik güçlenme veya posttetanik sayım, 4) Çif Patlamalı Uyarı, 5) TOF

a. TOF:

Dörtlü uyarı kalıbı 1970'li yıllarda tanımlanmıştır. Bir kas gevşeticinin kullanılmasından önce bir kontrol cevabı gözlemlemek her zaman kolay veya klinik açıdan uygulanabilir değildir. Oysa non-depolarizan sinir-kas bloğunun derecesinin buna ihtiyaç kalmadan öğrenilmesi istendiği veya rezidüel blok varlığından şüphe edildiği durumlarda TOF kalıbı kullanılabilir. Bu kalıp, 2 Hz'lik frekansta, 2 sn süresince, her biri 0,2 msn süren,

4 supramaksimal uyarıdan oluşan, 10-12 sn'de bir yinelenen bir uyarı şeklindedir. Uyarı 10 sn'den daha kısa sürede tekrarlanırsa kavşakta daha düzelmeye olmadan ikinci uyarı verilmiş olur. Normal sinir-kas iletim dizisindeki her bir uyarı eşit yükseklikte kas kontraksiyonu oluşturur. Dörtlü uyarıya alınan yanıt sayısı (TOF count-TOFC) ve 4. uyarının 1. uyarıya oranı (T_4/T_1) ile değerlendirme yapılır ve bu oran rakamsal (0.9 gibi) veya yüzde (% 90 gibi) olarak ifade edilir. Herhangi bir kas gevşetici verilmeden önce bu oran 1'dir (dört yanıt birbirine eşittir). Parsiyel non-depolarizan blok sırasında dört yanıtta da sönme olur. Blok derinleştikçe TOF oranı düşer; % 70-75 blok oluştuğunda T_4 amplitüdü düşmeye başlar, T_4 cevabı kaybolduğunda % 80, T_3 ve T_2 kaybı % 85-90, T_1 kaybı ise % 90-95 blokajı gösterir. Parsiyel depolarizan blokta ise sönme gerçekleşmez ancak seğirme yüksekliğinde azalma görülür, TOF oranı yaklaşık olarak 1 dir. Depolarizan blok altında bir sönme gerçekleşirse bu dual blok veya Faz II bloğun geliştiğini gösterir. TOF; sinir-kas bloğunun derecesini etkilemez, sadece bloğun derecesini ölçer. Tetanik uyarıdan daha az ağırlı olduğundan uyanık hastada anesteziden sonra ve yoğun bakımda kolaylıkla kullanılabilir (2, 8, 14).



Şekil 2.11. Non-depolarizan (A) ve depolarizan (B) kas gevşeticilerde TOF paterni (7)

2.5.7. Klinik Değerlendirme Yöntemleri:

Sinir-kas bütünlüğünün klinik testleri, bloğun derecesini ortaya koymakta yararlı olmakla birlikte, hastanın koopere olmasını gerektirdiğinden bilinci kapalı hastada uygulanamazlar. Operasyondan sonra sinir-kas iletilisinin derlenmesini değerlendirmede birçok klinik test bulunmaktadır, bunların bazıları güvenilir, bazıları ise güvenilir olmadığı bildirilmektedir (7, 19, 20).

Güvenilir klinik testler: Baş kaldırma (yardımsız olarak 5 sn süreyle), ayak kaldırma (5 sn süreyle), kas gücü muayenesi (5 sn süreyle el sıkma), dil basacağı testi (kesici dişler arasına tahta dil basacağı yerleştirilerek, hastadan dil basacağını çıkarmamıza izin vermemesi istenir), maksimum soluk kapasitesi > -50 cmH₂O olması (7, 19, 20).

Güvenilir olmayan klinik testler: Orofarengeal kas zayıflığı (yutkunma), Fasial zayıflık (Gülmede zorluk, fasial uyuşukluk), vizüel semptomlar (bulanık görme), göz açma, dil çıkarma, kolu karşı omuza kaldırma, normal veya normale yakın vital kapasite, maksimum soluk basıncı < -25 cmH₂O (7, 19, 20).

2.6. Inhalasyon Anestezikleri

İlk kullanılan inhalasyon anestezikleri eter, kloroform ve azot protoksit olmuştur. Dietilelerin sentezi Valerius Cordus tarafından yapılmış (1540), fakat 1842'ye kadar insanda anestezi için kullanılmamıştır. 1842'de Crawford W. Long bir hastanın boynundan tümör çıkarılması için eter vermiş ve bunda başarılı olmuştur. 1844'te Horace Wells adlı bir diş hekimi Massachusetts General Hospital'de bir hastada azot protoksiti, cerrahi anestezi sağlamak üzere kullanmış; ancak bu gösteri başarısızlıkla sonuçlanmış, kendisi de alay konusu olmuştur. Bir diş hekimi olan William Morton da eteri kendi üzerinde ve hayvanlarda denemiş, daha sonra da Massachusetts General Hospital'de gösteri yapmak için izin istemiştir. Hastayı başarı ile uyutan Morton dünyaya eterin bir anestezi olarak kullanılabilceğini göstermiştir. 16 Ekim 1846'da yapılan gösterinin yeri olan ameliyathane (Ether Dome), ilk başarılı genel anestezi uygulamasının yapıldığı yer olarak tarihe geçmiştir(21). Mevcut ilaçlar içinde eter, azot protoksitten daha iyi bir seçenek oluşturmuştur. Sıvı eter şişeleri kolaylıkla taşınmış ve ilacın uçuculuğu etkin şekilde inhale edilmesine olanak sağlamıştır. Cerrahi anestezi sağlanması için gerekli olan konsantrasyon o kadar düşüktür ki, uygulama sırasında oda havası solumakta olan hastalarda ciddi boyutta hipoksi yaşanmamıştır. Solunumu uyarıcı etkisinin bulunması ve yavaş induksiyon sağlıyor olması, hekimlerin bir inhalasyon anesteziğinin uygulanması konusunda deneyim kazanmaya çalıştıkları dönemde, hasta yönünden geniş bir güvenlik sınırı sağlamıştır(22). Eter ve azot protoksitten sonra yaygın olarak kullanılan diğer ajan, kloroform olmuştur.

1853'te Kraliçe Victoria'nın doğumlarından birinde, kendisine kloroform verilmesini kabul etmesinin de büyük katkısı olmuştur. Hepatotoksik ve şiddetli kardiyovasküler depresyon yapıcı etkisi nedeniyle günümüzde pek kullanılmamaktadır.(21) Siklopropan 1929'da bulunmuştur ve 30 yıl boyunca yaygın olarak kullanılmıştır. Fakat patlayıcı özelliğinden dolayı kullanımı sınırlanmıştır. Metoksifluran 1960'larda kullanıma girmiş, ancak bu ajan bilinen en potent ve en uçucu volatil anestezi ajan olmasına rağmen, nadir fakat ciddi postoperatif hepatotoksikite ve daha sık fakat doza bağımlı nefrotoksikite gösterdiği için terkedilmiştir. Yan etkileri, toksisitesi ve fizik özellikleri nedeniyle kullanımı sınırlı olan kloroform, dietileter ve siklopropan, potent florlu hidrokarbonların

keşfiyle yerlerini bu bileşiklere bırakmışlardır. 1951'de keşfedilen halotan 1956 yılında, 1958'de keşfedilen metoksifluran 1960 yılında, 1963'te sentezi yapılan enfluran 1973 yılında, 1965'de keşfedilen izofluran 1981 yılında kullanıma girmiştir. 1992'de kullanımına izin verilen desfluran, izofluranın özelliklerine sahiptir. İndüksiyondaki ve uyanmadaki etkisi N₂O kadar hızlıdır. Sevofluranın ise toksik metabolitleri sebebiyle ABD'de kullanımına 1995 yılına kadar izin verilmemiştir.(23)

Genel anestezi uygulamasında en çok kullanılan ilaçlardır. Solunum yolu ile alınan bu anestezi gaz ve buharlar; alveollere ve kana diffüze olur, oradan beyne ulaşan anestezi miktarının belirli düzeylerinde genel anestezi meydana gelir.

Oda ısısındaki durumlarına göre iki gruba ayrılırlar:

1.Gaz şeklinde olanlar: Dietileter, trikloretilen, siklopropan, N₂O, xenon bu grupta yer alırlar.

2.Sıvı şeklinde olanlar: Bu gruptaki ilaçlara volatil anestezi de denilmektedir. Belli ısı ve basınç altında vaporizatör dediğimiz özel buharlaştırıcılar ile buhar haline getirildikten sonra uygulanırlar. Halotan, enfluran, metoksifluran, isofluran, sevofluran ve desfluran bu grupta yer alırlar.Halotan dışındakilerin hepsi yapısında eter bağı taşımaktadır.

İnhalasyon anestezi etkisinin iyi anlaşılabilmesi için bu ilaçların alınımlı(uptake), dağılım (distribüsyon) ve atılım (eliminasyon) konularının iyi anlaşılması gerekmektedir

2.6.1.İnhalasyon Ajanlarının Alınımlı

İnhalasyon ajanlarının meydana getirdiği anestezinin derinliği, doğrudan bu maddelerin beyindeki parsiyel basıncına, uyuma ve uyanmanın hızı da bu basıncın değişim hızına bağlıdır. Beyindeki anestezi ilaç basıncı, hemen daima arteriyel kandaki basınca çok yakındır. Arteriyel kandaki anestezi ajanın parsiyel basıncı da doğrudan alveollerdeki gazın parsiyel basıncına bağlıdır.

Bu basınçları kontrol eden faktörleri şöyle sıralayabiliriz:

a. İnspire edilen gaz karışımı içindeki anestezi yoğunluğu

- b. Anestezik ilacın akciğerlere ulaştırılmasını sağlayan pulmoner ventilasyon
- c. Anestezik ilacın alveollerden arteriyel kana geçmesi

2.6.2. Anestezik Maddenin Dokulara Dağılımı

İnhalasyon anestezikleri arteriyel kan tarafından dokulara taşındığında bu dokular tarafından tutulur ve giderek parsiyel basıncı yükselir. Gazın kandan dokulara geçiş hızı, gazın dokudaki erirliği, dokuların kan akımı ve doku ile kandaki anestezik parsiyel basıncına bağlıdır. Bu etkenler, anestezinin akciğerlerden difüzyonundaki etkenler gibi etkili olmaktadır.

Yağ dokusunun da özel bir önemi vardır. Adipoz doku kalp dakika volümünün küçük bir yüzdesini almasına rağmen inhalasyon ajanlarının yağda eriyirliklerinin yüksek olmasına bağlı olarak, dolaşımdan fazla miktar inhalasyon ajanı çekebilmekte ve potansiyel bir depo görevi yapmaktadır.

Bir inhalasyon ajanının alımı, daha yüksek konsantrasyonda verilen bir başka ajan tarafından hızlandırılabilir. İkinci gaz etkisi olarak bilinen bu durum yüksek konsantrasyonda kullanılan N₂O ve halotan anestezisinde oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca inspire edilen gaz yoğunluğunun yüksek olmasının hızla kana geçerek akciğerlere daha fazla gaz çekilmesini sağlaması da konsantrasyon etkisi olarak bilinmektedir. Esasen bu durumun tersi olan diffüzyon hipoksisinin (Fink Fenomeni) yüksek konsantrasyonda kullanılan ajan olarak özellikle N₂O için anlamlı olduğu vurgulanmıştır.

2.6.3. İnhalasyon Anesteziklerinin Redistribüsyonu ve Eliminasyonu

Başta beyin dokusu olmak üzere kan akımı daha az olan organlara doğru, bu organlarda da denge oluşana dek redistribüsyon olur. Anestezi süresi arttıkça, çeşitli dokulardaki anestezik madde düzeyi birbirine yaklaşacağından dağılım azalacaktır. Bu arada yağ dokusu, barsaklar, cilt ve cerrahi sırasında opere edilen dokulardan kayıplar olacak, indüksiyon sırasındaki gereksinim azalarak sabit bir düzeye inecektir (idame).

Anesteziklerin alınımında etkili olan benzer faktörler eliminasyonunda da etkili olmaktadır. Anestezik madde verilmesi durdurulduktan

sonra tersine bir yolla dokulardan venöz kana, alveollere ve ekspiryumla dışarı atılmaktadır. Bu atılımın hızına bağlı olarak hasta değişik ajanlarla farklı hızda uyanır. Hastanın bilinci dönmesine rağmen yağ dokusundan yavaş eliminasyon nedeni ile, saatler hatta gün boyu subanestezi dozda salınım devam edecektir. İnhalasyon anesteziğinin büyük bir kısmı bu şekilde akciğerlerden atılırken az bir kısmı metabolize olur veya ciltten atılır (N₂O'nun az bir kısmı). Uzun süre düşük yoğunluklu inhalasyonlarda metabolize olan kısmın arttığı bildirilmiştir.

2.6.4. İnhalasyon Anesteziğinin Metabolizması

Günümüzde inhalasyon anesteziğinin tamamen metabolize olmadığı, akut ve kronik toksisiteye yol açtığı bilinmektedir. Büyük oranda karaciğerde, az oranda GIS, böbrekler, akciğerler ve deride metabolize olurlar.

En genel metabolik reaksiyon oksidasyondur. Bu enzim sisteminin temel ögesi sitokrom p450'dir. İnhalasyon anesteziği metabolizmasında dehalojenizasyon ve dealkilasyon olmak üzere başlıca iki çeşit oksidasyon reaksiyonu önemli bulunmuştur. Redüksiyon (indirgeme) reaksiyonu ile metabolize olduğu bilinen tek inhalasyon anesteziği halotandır. İnhalasyon anesteziği ester bağı içermediği için hidroliz reaksiyonu tipi hiç görülmez.

Bilinen en potent ve en uçucu inhalasyon anesteziği olan metoksifluran % 50-75 oranında metabolize olur. Oksidatif sürecin önemli rol aldığı bu metabolik olayda major metabolit florürdür. Belirli bir düzeyden sonra artan toksisitenin nedeni bu florürdür. Başlıca etkiler; dirençli poliürik böbrek yetmezliği, enzim sistemi inhibisyonu ve ADH yapımının inhibisyonudur.

Tüm florize olmuş inhalasyon anesteziği arasında en yavaş metabolize olan izoflurandır. Oldukça stabildir. Ancak % 0.2'si metabolize olur. Bir halojenli eter olan sevofluranın da ana metabolik ürünü florürdür. Ancak bu miktar metoksiflurana göre çok düşüktür. Düşük lipid çözünürlüğü olan desfluranın metabolizması kesin olarak bilinmemektedir. Sodallime ve barollime ile geçimsizdir.

2.6.5. İnhalasyon Anesteziklerinin etkinliği ve MAC değeri

DeneySEL ve klinik çalışmalarda en çok kullanılan bir etkinlik ifadesi olan MAC değeri yani minimal alveoler anestezik yoğunluk; insan veya deney hayvanlarının yarısında, bir atmosfer basıncında, ağırlı uyarana cevapsızlık oluşturan anestezik yoğunluğu olarak tarif edilmektedir.

a.MAC değerini etkileyen faktörler

1.MAC'ı azaltan faktörler: Hipotermi,ciddi hipotansiyon,ileri yaş, opioidler, ketamin, benzodiazepinler, barbitüratlar, intravenöz lokal anestezikler (Lidokain) gebelik, hipoksemi, anemi, sempatolitikler (Klonidin)

2.MAC'ı artıran faktörler hipertermi, hipertiroidizm, alkolizm, semptomimetikler, hipernatremi, İnfanlar

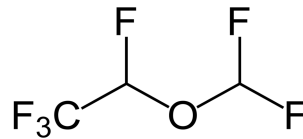
3.MAC'ı değiştirmeyen faktörler: Anestezi süresi,cinsiyet, aşırı olmayan pCO2 değişiklikleri, asidoz, alkaloz, hipertansiyon

2.6.5.1.Desfluran

Desfluran 1960 yılı başında Terrell ve arkadaşları tarafından Ohio Medical Products laboratuarlarında sentezlenmiştir. 1992'de ABD'de daha sonra da tüm Avrupa ülkelerinde piyasaya çıkmıştır.

2.6.5.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Desfluranın kanda düşük çözünürlük şeklindeki kinetik özelliği; anestezi derinliğine hızlı alım, hızlı atılım olarak yansır. Desfluran, birden fazla florlanmış bir metil eter anestetiğidir (CF₂H- OCFH-CF₃).



Şekil 2.12:Desfluranın moleküler yapısı

Bu özelliği ile diğer potent inhalasyon ajanlarından ayrılmaktadır. Desfluranın moleküler şeklinin etkisi, desfluran ve izofluranın kıyaslanmasında görülebilir. Bu bileşiklerdeki tek fark alfa etil karbonundaki Cl⁻ atomu yerine flor

atomu olmasıdır. Bunun sonucu olarak oluşan desfluran 3 kat daha az çözünür ve 5 kat daha az potenttir. Ek olarak desfluran 3 kat daha fazla buhar basıncına sahip, in vivo ve in vitro yıkıma 10 kat daha fazla dirençlidir.

Renksiz ve patlamayan bir gazdır. 22.8°C altında sıvı haldedir. Buhar basıncının oda ısısında 1 atm olması yeni vaporizatör teknolojisini gerektirir. Bu günümüzde kullanılan değişken by-passlı vaporizatörlerden farklıdır. Her ne kadar mekanizma yeni olsa da görüntü ve fonksiyon olarak dağıtım sistemi günümüzdeki vaporizatörlere benzer.

Kimyasal olarak stabil bir bileşiktir. Degradasyon ve toksisite arasında potansiyel bir ilişki olduğu için desfluranın degradasyona direnci bu ilacın güvenliğini sağlar. Bilinen tek degradasyon ürünü sodalime ile çok uzun süre temasla ortaya çıkan ve düşük miktarlarda oluşan fluoroform'dur (CHF₃). Karaciğerde metabolizması sonucu oluşan florid ölçülemeyecek derecede azdır ve izofluranda ölçülenin 1/15'inden daha az trifloroasetata dönüşür. Compound A oluşumuna neden olmaz. Desfluran kullanımının sonucu olarak hiç hepatotoksisite ve nefrotoksisite bildirilmemiştir.

Desfluran'ın Fizikokimyasal Özellikleri(24)

Kaynama Noktası (°C) 22.8

Buhar Basıncı (mmHg) (20°C) 669

Molekül Ağırlığı (g) 168

Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı 19

Kan/Gaz Partisyon Katsayısı 0.45

Kan/Beyin Partisyon Katsayısı 1.3

MAC (% 60-70 N₂O'da) (%) 2.38

MAC (% 100 O₂ ile) (%) 6.6

MAC >65 yaş (%) 5.17

Nemli CO₂ Absorber'ında Stabilite Stabil

Yanma Sınırları (% 70 N₂O/% 30 O₂) (%) 17

2.6.5.1.2. Farmakokinetik

Desfluran, insan karaciğerinde minimal biyotransformasyona uğrar. % 0.02'den daha az bir oranda metabolitleri üriner sistemle atılır. İlerleyen yaş, benzodiazepinler veya narkotikler MAC değerini düşürürler. Desfluran diğer potent inhalasyon anesteziğine göre en düşük çözünürlüğe sahiptir. Düşük kan gaz çözünürlüğü sayesinde alveoler konsantrasyonu hızla değiştirilebilir. (wash- in) Düşük doku çözünürlüğü sayesinde ise daha hızlı vücuttan atılır(wash-out)(25) Sonuç olarak, desfluranla derlenme daha hızlıdır. Bilinç daha hızlı döner ve bazı çalışmalarda gösterildiği gibi bu hastaların uyanma odasında kalma süreleri daha kısadır.

2.6.5.1.3. Klinik Kullanım

Desfluran, keskin kokusu nedeniyle anestezinin indüksiyon döneminde salgı artışı, öksürük, nefes tutma ve laringospazm gibi solunum belirtilerine yol açarak indüksiyon hızını sınırlayabilir. Erişkinlerde olmamakla birlikte çocuklarda solunumla ilgili bu etkiler hipoksemiye yol açabilir ve desfluranın çocuk hastalarda anestezisi indüksiyonu için kullanılması önerilmez. Keskinliği desfluran anestezisinin idamesinde sorun yaratmaz(26, 27).

2.6.5.1.4. Solunum Sistemine Etkisi

Volatil anestezi ajanların; solunum fizyolojisi, solunum sayısı, tidal volüm, karbondioksit ve hipoksik yanıt, bronş düz kas tonusu ve mukosilyer fonksiyon üzerine birçok etkisi vardır. Tüm volatil anestezi ajanlar tidal volümü azaltır, dakika ventilasyonunu solunum sayısındaki artış nedeniyle daha az etkiler. Dakika ventilasyonuna net etki artan PaCO₂ ile ilişkilidir. PaCO₂'deki relatif artış volatil anesteziğin respiratuvar depresyon indeksini etkilemektedir. 1.2 MAC'ın altındaki değerlerde bu artış enfluran > desfluran = izofluran > sevofluran =< halotan şeklindedir. PaCO₂'deki artış oranı desfluran ve sevofluran anestezisine N₂O eklenmesiyle belirgin azalmakta, normale dönebilmektedir. Desfluran ve sevofluran hızlı atılımından dolayı avantajlı olup rezidüel etkiye rastlanmamaktadır. Subanestezi konsantrasyonlarda hipoksik sensitivite üzerine en az etkili volatil ajanın desfluran ve sevofluran olduğu belirtilmektedir. Volatil anesteziğin hava yolu düz kasında kontraktiletiyi deprese ederek gevşemeye neden olur.

2.6.5.1.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Desfluranla da, sevofluran ve izoflurandaki gibi kardiyak output korunmaktadır(27, 28, 29) Kalp hızı sevofluranda stabil kalırken desfluran ile belirgin artar(30, 31, 32). Yine de 1 MAC değerinin üstündeki dozlarda kalp hızına etkisi izoflurana eşittir(33). İnspire edilen konsantrasyonlardaki hızlı artışlarda izofluran ve desfluranda kalp hızında geçici belirgin artışlar görülmektedir (33, 34). Desfluranın etkisi yüzeysel anestezide hafifken anestezi derinleştğinde artar. Yüksek doz desfluran taşikardiye yol açabilir. Ve artmış kalp atım sıklığı yetersiz anestezide ait bir belirti olmayabilir (bu durum desfluranın alveolar konsantrasyonunun yükselmesiyle daha da artabilir). Kalp atım hızındaki artışın bir bölümü geçicidir; anestezinin derinleştirilmesiyle birlikte aniden ortaya çıkar ve birkaç dakika içinde azalır. Kalp atım hızındaki artışa kan basıncında geçici artış oluşması eşlik edebilir. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekte ama bu ajanların kokusunun neden olduğu hava yolu reseptör aktivasyonunun refleks taşikardi ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda desfluranın, sevofluran ve izofluranda olduğu gibi miyokardiyal fonksiyon üzerine ekokardiyografik değişiklik yapmadığı gösterilmiştir(35, 36). Yine de tüm bu ajanların direkt etkisi doza bağımlı miyokardiyal depresyondur(24)

Hemodinami üzerine tüm volatil anesteziklerde olduğu gibi desfluranın arteriyel kan basıncını doza bağımlı azaltıcı etkisi belirgindir(29). Desfluranın bu etkisi rejyonel ve sistemik vasküler rezistansa bağlı potent etkisi mekanizmasıyla olmaktadır(33, 37). Genel anestezi sırasında organ ve kas kan akımı, O₂ sunumu % 10-15 azalır.Desfluran anestezisinde, eşit konsantrasyonda izoflurana benzer şekilde kan akımında artış etkisi yapar. Yeni volatil anestezik ajanlar gibi desfluran da ventriküler aritmi ve epinefrinin disritmojenik etkisine karşı kalbi duyarlı yapmaz.

2.6.5.1.6. Hepatik Etkileri

Postoperatif karaciğer disfonksiyonu, volatil anesteziklerle ilişkilidir. Bu hasara hepatosit hipoksisi neden olur. Karaciğerin kanlanması oksijenden zengin hepatik arter kanı ve oksijenden fakir portal ven kanı ile olmaktadır. Desfluran ve sevofluran hepatik arter kan akımını korumakta ve/veya artırırken, portal ven kan

akımını etkilemez ve/veya azaltırlar(24). Desfluran, sevofluran, izofluran anestezisinde, geçici plazma alanin aminotransferaz (ALT) artışı görülmez. Volatil anesteziğin metabolizmasına bağlı hepatit, halotanla çok sık görülür. Bunun nedeni açığa çıkan trifloroasetil antijenine (TFA) karşı humoral ve hücrel sensitizasyondur. Serumda anti TFA albumin aktivitesi Eliza yöntemi ile izlenir(24).

2.6.5.1.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Desfluran elektroensefalografik aktiviteyi doza bağımlı bir şekilde azaltır, anestezinin derin dönemlerinde elektriksel sessizliğe yol açar. Anestezinin hiçbir döneminde EEG'de diken görünümü ya da konvulsif aktivite görülmez. Desfluran, kan basıncı sabit tutulduğunda serebral damar direncini azaltabilir ve beyin kan akımını artırabilir. 0.8 MAC'a kadar olan desfluran konsantrasyonları kafa içi basıncı çok az etkiler ancak daha yüksek konsantrasyonlar özellikle beyin tümörlerinin varlığında kafa içi basıncını artırabilir .

2.6.5.1.8. Otonom Sinir Sistemine Etkileri

Yapılan çalışmalar volatil anesteziğin; parasempatik ve sempatik sinir sisteminin efferent aktivitesi üzerine, doza bağımlı depresyon yaptıklarını göstermiştir. Arteriyel barorefleks, kan basıncı değişikliklerinden en hızlı etkilenen sistem olup, tüm volatil anesteziğin doza bağımlı olarak kalp hızının barorefleks kontrolünü deprese eder(24). Sevofluran ve desfluranda bu etki, izofluranda da olduğu gibi daha azdır(29,38,39). Desfluran özellikle % 5-6'nın üzerindeki konsantrasyonlarda nöroefektör sistemi uyarak geçici sempatik deşarj, hipertansiyon ve taşikardiye neden olur(33,34,37,40). Ek olarak endokrin aksı da aktive ederek, ADH ve epinefrinin plazma düzeyini 15-20 kat artırır(34). Hemodinamik etki 4-5 dakika, endokrin etki 15-20 dakika sürmektedir. Desfluranın konsantrasyonundaki artıştan önce yeterli dozda opioid verilmesi ile bu etkiler engellenebilmektedir (41). Nöroendokrin aktivasyonda, üst ve alt hava yollarındaki reseptörlerin sempatik aktivasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir(42). En keskin kokulu anesteziğin ajanı olan desfluranın, iritan hava yolu reseptörlerini aktive ettiği bildirilmektedir(24)

2.6.5.1.9.Obstetrik Etki

Vasküler düz kas üzerine etkisinden dolayı volatil anestezikler uterin düz kas kontraktilesi ve kan akımını doza bağımlı olarak azaltmaktadır. Genel anestezi altında yapılan acil sezaryan ameliyatlarında düşük konsantrasyonda (0.5 MAC) N₂O ile kombine edilerek kullanılabilir(24).

2.6.5.1.10. Renal Etkileri

Doza bağımlı olarak kan akımını, glomerüler filtrasyon hızını düşürür.

2.6.5.1.11. Nöromusküler Sisteme Etkileri

Sinir-kas kavşağını deprese, kas gevşetici ajanları potansiyalize eder.

2.6.5.1.12. Kontrendikasyonları

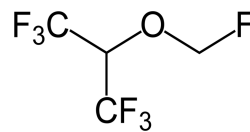
Desfluran diğer halojenli ajanlara duyarlı hastalarda, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda, hipovolemide, intrakraniyal hipertansiyonda kullanılmamalıdır.

2.6.5.2.Sevofluran

Etil izopropil eterin yüksek florürlü bir türevi olan sevofluran ilk kez halotan ve izofluran karşısında güvenilirlik ve etkinlik yönünden avantaja sahip bir inhalasyon anestezi ajanı bulma çabalarının bir parçası olarak 1960'da Regan Wallin tarafından sentez edilmiştir. 1990'da Japonya'da en popüler halojenlenmiş inhalasyon anesteziği haline gelmiştir. 1992'de ilacın lisansı alınmış, Japonya'daki klinik deneyimler, ABD ve Avrupa'daki klinik çalışmalar; ilacın birçok özelliğini ortaya koymuş ve diğer inhalasyon anesteziğine alternatif olabileceğini göstermiştir.

2.6.5.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Kimyasal formülü; florometil-2,2,2-trifloro-1-(triflorometil) etil eterdir.



Şekil 2.13:Sevofluranın moleküler yapısı

Sevofluran renksiz, hafif eter kokusunda, non-irritan, yanıcı ve patlayıcı olmayan volatil anestezi bir ajandır. (43) Sevofluranın yüksek kaynama noktası ve düşük buhar basıncı nedeniyle konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilir. Desfluran dışında diğer tüm anesteziyelerden daha hızlı indüksiyon ve uyanma sağlayabilmektedir. Maske ile indüksiyon sırasında minimal respiratuar irritasyon oluşturur. Anestezi derinliğinin daha iyi kontrolünü sağlar.

Sevofluran ve desfluran, kauçuk ve plastiklerle temas ettiklerinde izofluran ve halotana göre daha düşük çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle anestezi devreleri, anestezi verilimi sırasında küçük ajanlar açığa çıkarılır ve eliminasyon süresince bu küçük ajanlar tekrar solunan gazlara katkıda bulunurlar(44)

Sevofluran'ın Fizikokimyasal Özellikleri(45)

Kaynama Noktası (°C) 58.6

Buhar Basıncı (mmHg) (20°C) 157

Molekül Ağırlığı (g) 200.05

Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı 47

Kan/Gaz Partisyon Katsayısı 0.63

Kan/Beyin Partisyon Katsayısı 1.7

MAC (% 60-70 N₂O'da) (%) 0.66

MAC (% 100 O₂ ile) (%) 1.8

MAC >65 yaş (%) 1.45

Nemli CO₂ Absorber'ında Stabilite Stabil değil

Yanma Sınırları (% 70 N₂O/% 30 O₂) (%) 10

2.6.5.2.2. Farmakokinetik

Kan/gaz partisyon katsayısının düşük bir değer olması nedeniyle hızlı uptake ve eliminasyona uğrar. Sevofluranın alveoler dengesi izofluran ve halotana göre daha hızlı ama desflurana göre daha yavaştır. Sevofluran kan/doku partisyon

katsayısının yüksek olmasına rağmen izoflurandan daha hızlı elimine olur. Anestezi uygulamasının sonlandırılmasından sonraki ikinci saatte sevofluranın atılımı izoflurandan 1.6 kat daha hızlı, ancak desflurandan daha yavaştır.(46) Kandaki düşük çözünürlük nedeniyle, indüksiyon aşamasında alveol havası konsantrasyonunun, inspirasyon havası konsantrasyonuna oranının hızla yükseldiği, anestezi uygulaması sonlandırıldığında bu oranın hızla azaldığı gözlenir(47).

2.6.5.2.3. Metabolizma ve Biyotransformasyon

İnhalasyon anestezikleri primer olarak oksidasyon reaksiyonu ile metabolize olurlar. Anestezik gazların metabolizmasından başlıca sorumlu tutulan reaksiyonlar dehalojenizasyon ve oksidohalojenizasyondur.(48)

Bütün inhalasyon ajanları bir derecede metabolik dönüşüme uğralar. Sevofluranın sınırlı biyotransformasyonu inorganik flor (F^-) ve karbondioksitin salınmasıyla heksafloro izopropanol (HFIP) üretir. Bir kez oluştuğunda, HFIP hızla glukuronik asitle konjuge edildikten sonra hızla idrar metaboliti olarak elimine edilir. İnsanda eksojen yoldan verilen HFIP 15 dakikada konjuge olurken serbest HFIP konsantrasyonları ölçülebilir düzeyde değildir. Sevofluran metabolik ürünlerinin daha ileri metabolizma ve ekskresyonu için Faz II biyotransformasyon (glukuronidasyon)gerektiren yegane halojenli inhalasyon anestezisi ajanıdır(49)

İnsan karaciğer mikrozomlarında sitokrom P450'nin 2E1 izoformu sevofluran, izofluran ve enfluran defluronizasyonundan sorumlu olmakla birlikte 2A6 ve muhtemelen 3A izoformu da sevofluran defluronizasyona katkıda bulunmaktadır. Ancak 2E1 yolağı insan böbreğinde anlamlı değildir. Sevofluran bu organda sadece minimal olarak deflorine edilmekte ve deflorinasyonun büyük bölümü karaciğerde gerçekleşmektedir. Buna karşılık, metoksifluran sitokrom P450 izoformları olan 2E1,2A6, 2B, 2C9/10 ve 3A tarafından deflorine edilmekte ve karaciğerde olduğu kadar böbrekte de anlamlı deflorinasyon gerçekleşmektedir. Dolayısıyla sevofluran metabolizması kalitatif ve kantitatif olarak metoksifluran metabolizmasından farklı görünmektedir. Sitokrom P450 sisteminin fenobarbital ve izoniazid gibi ajanlarla indüksiyonu sevofluran dahil florlu anestezik ajanların deflorinasyonunu artırmaktadır. Tüm florlanmış anesteziklerde renal yetmezliğin

patogenezinde inorganik florürün potansiyel rolü belirlenmiş olup, plazma florür konsantrasyonunun 50 μM 'den fazla olmasını gerektirir.

Sevofluran CO_2 absorbanlarıyla reaksiyonu değişik bileşikler olan ve Compound A,B,C,D,E,F diye adlandırılan bileşiklere yol açar. Compound A dışındakilerin miktarı anlamlı değildir. Ratlarda Compound A renal tübüler asidozu indükleyen kortikomedüller toksisite ile ilişkilidir. Hayvanların % 50'sinde letal dozun uygulama süresiyle değiştiği bulunmuştur. İnsanlarda Compound A pik seviyeleri uzamış sevofluran anestezisinden sonra bile 40 ppm'den daha düşük düzeyde kalır. İnsanlarda düşük akımlı uzamış sevofluran anestezisi sırasında CO_2 absorbanı olarak sodalime kullanıldığında oluşan Compound A miktarı 7.6 ppm'in altında olup renal bozukluk bildirilmemiştir. Düşük akımlı anestezi devrelerini inceleyen çalışmaların hiçbirinde karaciğer ya da böbrek toksisitesi bulgusuna rastlanmamıştır.

İnsanlarda inhalasyon ajanlarının terapötik konsantrasyonlarda hepatik mikrozomal florür üretimi şu şekilde sıralanmıştır:

Metoksifluran > sevofluran > enfluran > izofluran > desfluran.

2.6.5.2.4. Klinik Kullanım

Sevofluran itici olmayan bir kokuya sahiptir ve bilinci açık hastalar için inhale edilmesi hoştur; bu nedenle, kokusu, indüksiyon üzerinde ters bir etkiye yol açmaz. Sevofluran ile alveoler/inspire edilen konsantrasyondaki hızlı artış, hızlı bir anestezi indüksiyonu sağlar. Sevofluran hızlı bir anestezi indüksiyonu için hem çocuklarda hem de erişkinlerde kullanılabilir. Salivasyon, nefes tutma, öksürük veya laringospazm insidansı halotandan daha düşüktür. Anestezi indüksiyonu yumuşaktır ve inspire edilen sevofluran konsantrasyonu kademeli olarak artırılarak (0.5 MAC, ~% 1) hızla tamamlanabilir.

2.6.5.2.5. Solunum Sistemine Etkileri

Sevofluran 1 MAC ve üzerindeki konsantrasyonlarda halotan ve enflurandan daha belirgin şekilde doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Anestezi derinliği arttıkça, tidal volüm ve karbondioksit cevap eğrisi düşer.

Sevofluran bronkospazmın düzeltilmesinde etkin olmakla birlikte, histaminin neden olduğu bronkospazmı azaltmadaki etki mekanizması bilinmemektedir.

Sevofluran ve halotanın santral respiratuar merkezler üzerine olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sevofluran ile solunum siklusunun süresinin daha uzun olduğu, oklüzyon basınç dalgalarına bakıldığında iki ajanın diafragma ve göğüs kafesi kaslarını farklı etkiledikleri görülmüş ve iki ajanın santral respiratuar merkezleri farklı etkiledikleri sonucuna varılmıştır.

Sevofluran, izofluran gibi pulmoner vazokonstruksiyonu doza bağımlı olarak inhibe eder. Tek nefes inhalasyon indüksiyonu için uygun olduğu tespit edilmiştir. Özellikle çocuklarda hava yolu irritasyonu yapmadığı ve öksürük refleksini uyarmadığı için, iyi bir inhalasyon indüksiyonu sağlanabilmektedir.

2.6.5.2.6. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Sevofluran, doza bağımlı olarak periferik ve negatif inotropik etki yoluyla kardiyovasküler sistemi deprese eder, sistemik vasküler rezistansı azaltır. Kardiyak output, atım volümü ve yaşamsal organlara kan akımını devam ettirir. Sevofluranın kardiyovasküler sisteme etkileri birkaç farklılık dışında desfluran ve izoflurana benzeyip stabil hemodinamiğe sahiptir. Kalp hızında, desfluran ve daha az olarak da izofluran da artışa neden olabilir. Kalp hızındaki bu artış miyokard iskemisi olan hastalarda iskemiye tetikleyebilir.

Sevofluranın vazodilatatör etkisinin, koroner çalma sendromuna neden olup olmayacağını araştırıldığı çalışmada; iskemik miyokarddaki kollateral dolaşımın azalmadığı sonucuna varılmıştır. Eşdeğer konsantrasyonda, izofluran ve desfluran gibi miyokard kontraktilesini azaltır. Epinefrinin neden olduğu kardiyak aritmileri potansiyalize etmez.

Sevofluranın neden olduğu kan basıncındaki düşme, desfluran ve izofluran ile oluşandan belirgin derecede azdır. Sevofluranda doza bağlı olarak kardiyak output, atım hacmi, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, aort, pulmoner arter ve sol atrium basıncı değişmez. Kalp hızı ve kardiyak output % 50 N₂O ilavesi ile etkilenmez, fakat ortalama aort basıncı düşer.

2.6.5.2.7. Hepatik Etkileri

Sevofluran, trifluoroasetik asitle ilgili bileşiklerle metabolize olmayan ilk bileşiktir. Bundan dolayı immünolojik hepatit yüksek bir oranda olanak dışıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karaciğer kan dolaşımının etkilenmediği ve klinik uygulamalar karaciğer üzerine olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir.

Sevofluran karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda kullanıldığında izofluran kadar iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ajanın kendisi veya yıkım ürünleri karaciğerde hasara neden olmaz.

İzofluran ve desfluranın kardiyovasküler depresyon (ortalama arteriyel kan basıncında ve kardiyak outputta azalma) oluşturacak dozlarda hepatik dolaşımı baskıladığı gösterilmiştir. 1.5 MAC sevofluran, eşdeğer izoflurana portal kan akımında daha az depresyon oluşturmuştur. Sevofluran karaciğer kan akımını koruma özelliği nedeniyle, sirozlu hastalarda kabul edilebilir bir inhalasyon anestezisi olabilir.

2.6.5.2.8. Renal Etkileri

Sevofluran anestezisi sırasında, inorganik florid düzeyi yükselse de böbrekte deflorinizasyonun az olması nedeniyle nefrotoksisite görülmediği bildirilmiştir. Sevofluran metabolizması ürünlerinden Compound A, sodalime ile etkileşerek böbrek korteks-medulla bileşkesindeki hücrelerde mikroskopik hasar oluşturmaktadır. İdrar konsantrasyon yeteneğini etkilediği bildirilmemiştir. İnsanda kullanıldığı yoğunluklarda henüz bu tür toksik etkiler bildirilmemiştir.

2.6.5.2.9. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Diğer inhalasyon ajanları ile benzer etkiye sahiptir. Sevofluran serebral vasküler rezistansı ve serebral metabolik hızı azaltır(50). Artan anestezik dozlarda verildiğinde, kafa içi basıncı artırmayacağı görülmüştür(51). Kısaca, sevofluran serebral otonöregülasyonu sağlar.

2.6.5.2.10. Nöromüsküler Sisteme Etkileri

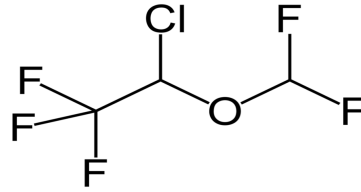
Diğer inhalasyon ajanları gibi sevofluran yeterli derecede kaslarda gevşeme meydana getirir. Ek olarak, nondepolarizan nöromüsküler blokerlerin etkisini potansiyalize eder.

2.6.5.2.11. Kontrendikasyonları

Sevofluran ve diğer halojenli ajanlara duyarlı hastalarda, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda kullanılmaz

2.6.5.3. Isofluran

Kimyasal adı 1-kloro- 2,2,2 trifloro etil diflorometil eter olan isofluranın kimyasal yapısı şekil 14’de gösterilmektedir.



Şekil 2.14. İzofluranın moleküler yapısı

Enfluranın bir izomeridir. 1965 yılında Terrell tarafından sentezlenmiş, 1971’de klinik kullanıma girmiştir (52)

2.6.5.3.1 Fizikokimyasal özellikleri

Renksiz, keskin eter benzeri kokulu, yanıcı olmayan bir volatil ajandır. Molekül ağırlığı 184.5 g, kaynama noktası 48.5 °C, özgül ağırlığı 1.5’tur. Buhar basıncı (20°C’de) 238 mmHg olup halotana yakındır (52).

MAC değeri oksijen içinde 1.15, %70 azot protoksit içinde 0.56’dır. Partisyon katsayıları, kan:gaz için 1.4, su:gaz için 0.6, yağ dokusu:gaz için 94.5’tur. Bu değerler, halotan ve enfluranın partisyon katsayılarından düşük olduğundan, uyuma ve uyanma onlardan daha hızlıdır. Bu özellikler anestezi derinliğinin de daha iyi kontrol edilmesine olanak verir(52)

2.6.5.3.2. Metabolizma ve Toksikitesi

Stabildir, metal veya diğer substanslarla reaksiyona girmez, koruyucu gerektirmez. %0.2’si metabolize olur. Üç MAC saati sonunda plazma florür düzeyi 2-3 mmol/L’dir. Bütün bu özellikler, izoflurana akut veya kronik toksisite yönünden diğer ajanlara göre daha güvenilir bir nitelik kazandırmaktadır. Uzun

sürelili ve tekrarlanan uygulamaları renal hasara neden olmaz ve böbrek hastalığı olanlarda kullanılabilir (53).

2.6.5.3.3.Sistemlere etkileri

Hemodinamik etkileri: Myokardı deprese eder. Ventriküler iletimi deprese etmez; bu nedenle katekolaminlerin endojen veya eksojen olarak arttığı durumlarda myokardın sensitizasyonu halotan ve enflurana göre çok daha azdır. Kalp hızı genellikle stabildir. Çocuklarda biraz artabilir (52,53)

Koroner damarları genişletir. Esas olarak proksimal arterlerde değil de distal arteriollerde genişleme yaptığı için bu etkinin koroner arter hastalarında zararlı olabileceği belirtilmektedir. İzofluranın koroner kalp hastalarında kullanımının güvenilirliği konusunda görüş birliği yoktur (52).

Solunum sistemine etkileri: Solunum depresyonu yapar. Bronkodilatatör etkisi ile birlikte aritmi yapıcı etkisi olmaması astmatik hastalarda tercih nedenidir (52).

Santral sinir sistemine etkileri: Serebral oksijen tüketimini azaltır. Yüksek yoğunluklarda serebral kan akımı dolayısıyla intrakranial basıncı artırır. Ancak bu etki halotanınkinden daha az olup, yer tutan lezyon varlığında hiperventilasyonla kontrol altında tutulabilir. Nöroanesteziye tercih edilen inhalasyon anesteziğidir (52)

Renal: Renal kan akımı, glomerüler filtrasyon miktarı ve atılımını azaltır.

Hepatik: Total hepatik kan akımı azalır. Karaciğer fonksiyon testleri minimal derecede etkilenir.

2.6.5.3.4.Klinik uygulama:

İndüksiyon ve ayılma hızlıdır. Hafif eter kokusunda olması inhalasyonunu güçleştirebilir, ayılma döneminde öksürük, sekresyon artışı ve huzursuzluk olabilir (53).

2.6.5.3.5.Biyotransformasyon ve Toksikite

Trifloroasetik asit temel son ürünüdür. Serum florür düzeyi yükselbilirse de, enzim tetikleyiciler varlığında bile nefrotoksikite çok azdır.

2.7. Anesteziden Sonra Derlenme

2.7.1. Anesteziden Sonra Derlenmenin Değerlendirilmesi:

Derlenme odasında hastanın uyanıklılığını göstermede bazı fiziksel ve mental testler yapılır. Derlenmenin 3 evresi vardır; erken evre (faz 1), ara evre (faz 2) ve geç evre (faz 3). Anestezinin sonlanmasından koruyucu refleks ve motor fonksiyonların geri dönüşüne kadar geçen süre erken evredir ve genellikle derlenme odasında tamamlanır. Ara evre, hastaneden taburcu edilinceye kadarki dönemdir. Geç evre ise, preoperatif dönemdeki psikolojik ve fiziksel fonksiyonlarına yani normal günlük aktivitesine geri dönmesine kadar geçen süreye denir. İdeal olan, hastanın erken evre derlenme kriterlerini operasyon odasında yerine getirene kadar takip edilmesidir. Seçilen anestezi teknik, postoperatif dönemde uygulanan analjezik ve antiemetik ilaçlar, ara evre süresini etkilemektedir. Erken ve ara evre derlenme sürelerinin uzaması hastane masraflarını oldukça arttırmaktadır. Bu evreyi uzatan faktörler; kadın cinsiyet, yaş, uzamış operasyon süresi, sıvı ve kan kayıplarının fazla olması, opioid ve non-depolarizan kas gevşetici ilaç kullanılması, postoperatif ağrı ve bulantı-kusma olarak sayılabilir. Geç evre hastanın hastaneden evine taburcu edilmesi ile başlar ve tüm günlük fonksiyonlarını yerine getirebildiği döneme kadar uzar. Kullanılan anestetik, analjezik ve antiemetik ilaçlar bu evre süresini etkileyebilir. Fakat uygulanan cerrahi prosedür bu evrenin uzamasını etkileyen en önemli faktördür. Hastaneden taburcu edilme kriterleri ise vital bulguların tamamen normale dönmesi, ağrının minimal düzeyde olması, cerrahi alanda kanamanın tamamen kontrol altına alınmasıdır (54-55).

Hastaların derlenme odasından servise gönderilmesinde sıklıkla Modifiye Aldrete Skorlama Sistemi kullanılır (Tablo I) (54). Yenidoğanlar için kullanılan Apgar skorlama sisteminin modifikasyonu olan Modifiye Aldrete Skorlaması, 38 yıl önce tanımlanmasından bu yana birçok derlenme ünitesinde, kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu, bilinç, motor aktivite ve solunum değerlendirilir. Postanestezi Taburcu Skorlama Sistemi (PADSS) de hastanın hastaneden taburculuğa hazırlığını göstermede objektif bir sistemdir ve PADSS ile vital bulgular, mental durum, bulantı-kusma, cerrahi kanama düzeyi, sıvı elektrolit düzeyi olmak üzere 5 majör kriter değerlendirilir (56). Her iki skorlama sisteminde de skoru 9 ve üzerinde olan hastalar güvenli olarak taburcu edilebilir (55,56,57).

Tablo2.1: Modifiye Aldrete Skoru (54)

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

2.7.2. Derlenme Odasında Görülen Komplikasyonlar:

Pek çok hastanın anesteziden derlenmesi rutin bir şekilde ve problemsiz olmakla birlikte, bazen anesteziden sonra derlenme odasında görülen komplikasyonlar ani ve hayatı ciddi şekilde tehdit eden boyutta olabilir (54, 56). Derlenme odasında anestezideye bağlı komplikasyon sıklığının yaklaşık olarak % 24 olduğu ileri sürülmektedir. ASA durumunun yüksek olması, anestezinin 4 saatten uzun sürmesi, acil cerrahi yapılması, abdominal ve ortopedik cerrahiler komplikasyon oranını önemli ölçüde artırmaktadır. Gününbirlik anestezide postoperatif komplikasyonlarla ilgili faktörler, dişi cinsiyet, daha önce genel anesteziklerle karşılaşmamış olmak, endotrakeal entübasyon, abdominal cerrahi ve cerrahi süresinin 20 dk'yı aşmasıdır (58). Anestezideye bağlı mortalite, genellikle anestezisi süresi ve sonrasında 24 saati kapsamaktadır. Ancak bazı değerlendirmelerde 1 aya kadar değişen dönemlerdeki ölümler dikkate alınmaktadır. Eichorn ve ark.ları (59) postoperatif mortalite oranını 1976-1988 yılları arasında Harvard Medical School hastanelerinde ASA I ve II grubu hastalar

için 1:200 000 olarak bildirmiştir. Günümüzde ise bu oranın 1.200 000-1:300 000 civarında olduğu düşünülmektedir (59).

En yaygın görülen komplikasyonlar (54, 56, 60, 61)):

- 1) Bulantı-kusma
- 2) Hipotermi ve titreme
- 3) Mental durum değişiklikleri
- 4) Üriner retansiyon
- 5) Residüel kürarizasyon
- 6) Kardiyovasküler komplikasyonlar
- 7) Solunum sistemi komplikasyonları
- 8) Sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesizlikleri
- 9) Postoperatif ağrı

a. Rezidüel Kürarizasyon:

Klinik olarak non-depolarizan kas gevşetici etkisinin, spontan olarak veya antagonize edildikten sonra, kalktığına karar verilip derlenme odasına alınan hastada, bloğun yetersiz olarak düzelmiş olması sonucu solunum güçlüğü gelişebilir (2). Hastada kas gevşetici etkisinin ortadan kalktığı klinik olarak tespit edilse de, sinir kas kavşağında reseptörlerin bir kısmı kas gevşetici ajan ile bloke olabilir. Bu durum rezidüel kürarizasyon olarak adlandırılmaktadır. Hastalarda normal tidal volümle yeterli ventilasyona rağmen, hava yolu refleksleri ve öksürme refleksi yetersiz kalabilir. Rezidüel sinir-kas bloğunun farengeal disfonksiyona neden olarak aspirasyon riskinin arttırmakta, hipoksiye kemoreseptör sensitivitesinin azaltarak solunumsal komplikasyonların artmasına neden olabilmektedir (62-63).

Derlenme ünitesinde görülen rezidüel paralizi klinik olarak önemli bir postoperatif problemdir (64, 65). Sinir-kas ileti bloğu derinliğini ve geri döndürücü tedavinin yeterliliğini ortaya koymak oldukça güçtür ve mekanografik yöntemler gibi objektif değerlendirmeler kullanılmadığında sonuçlar güvenilir olmamaktadır. Ancak pratik uygulamalarda sinir-kas ileti bloğunun

değerlendirilmesinde daha çok klinik gözlemlere dayalı yöntemler kullanılmaktadır (7,65).

Tidal volüm santral olarak lokalize solunum kaslarındaki derlenmeyi yansıtır ve sadece diyafragma hareketine bağlıdır. En az 5 ml/kg tidal volüm ile Ach reseptörlerinin %80'i hala non-depolarizan kas gevşeticilerle bağlı olabilir. İnspiratuvar güç, -40 cmH₂O olduğunda, baş ve ayak 5 sn süre ile kaldırılılabildiğinde Ach reseptörlerinin % 50'si hala non- depolarizan kas gevşeticilerle bağlı olabilir (7). Dörtlü uyarı oranı % 40 ve daha düşük iken, hastalar genellikle kol ve bacaklarını kaldıramazlar, tidal volüm normal olabilir fakat vital kapasite ve inspratuvar güç azalmıştır. Dörtlü uyarı oranı % 60-% 70 iken üst özefagus kas tonusunda ve yutma sırasında özefagus kasları arasındaki koordinasyonda yetersizlik vardır. Bu durum regürjitasyona yatkınlık ve aspirasyon riski doğurur. Postoperatif dönemdeki farenks ve üst özefagus kaslarındaki fonksiyonel yetersizliğin akciğer komplikasyonu riskini artırdığı belirtilmektedir (7, 19, 20). Dörtlü uyarı oranı % 80 iken vital kapasite normaldir fakat hastada hala diplopi ve fasiyal güçsüzlük olabilir. Dörtlü uyarı oranı % 80 iken bile yapılan çalışmalarda klinik olarak önemli düzeyde rezidüel paralizi olduğu saptanmıştır (7).

Rezidüel paralizi, uzun etkili kas gevşeticilerde orta etkili olanlara göre postoperatif dönemde daha fazladır (2, 4, 65). Nöromusküler iletim monitörizasyonunun ve operasyon sonlandığında spesifik antidot yapımının, postoperatif rezidüel paraliziye önlemeye yardımcı olabileceği ve postoperatif dönemdeki mortalite ve morbiditenin önlenmesine katkısı olabileceği belirtilmektedir (64, 65, 66). Ameliyat sonrası solunum depresyonuna sadece kas gevşeticilerin rezidüel etkileri değil, solunumun santral uyarısının baskılanması, opioidlerin ve anestetik ajanların rezidüel etkileri ile düşük arteriyel CO₂ seviyeleri de neden olabilir. Rezidüel kürarizasyonun yaşlı olgularda daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle, özellikle yaşlı olgularda rezidüel kürarizasyonun önlenmesi için ameliyat sonrası TOF oranı % 90 ve üstü oluncaya kadar derlenme odasında sinir-kas kavşak ileti monitörizasyonu yapılarak izlenmesi önerilmektedir (2, 7, 8, 19, 20).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü ve cumhuriyet üniversitesi etik kurul onayı alındıktan ve cumhuriyet üniversitesi bilimsel araştırma projelerine (cüba) yapılan başvuru onaylandıktan sonra elektif şartlarda genel anestezi alması planlanan ASA I-II grubu 18-60 yaş arası 90 hasta anestezi poliklinikte görüldü. Gerekli bilgiler anlatıldıktan sonra yazılı onamları alınarak, rastgele seçilen 15 er kişilik 6 gruba ayrıldı

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

1.18-60 yaş ASA I, ASA II hastalar

2.Genel anestezi alacak hastalar

3.Onam veren hastalar

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

1.Majör organ disfonksiyonu,

2.Atriyoventriküler (AV) blok

3.Obesite (vücut kitle indeksi (BMI) %30'un üstünde olanlar)

4.Myastenia gravis

5.Hipnotik ve opiyoid analjezik kullanımı

6.Magnezyum sülfat kullanımı

7.Kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi

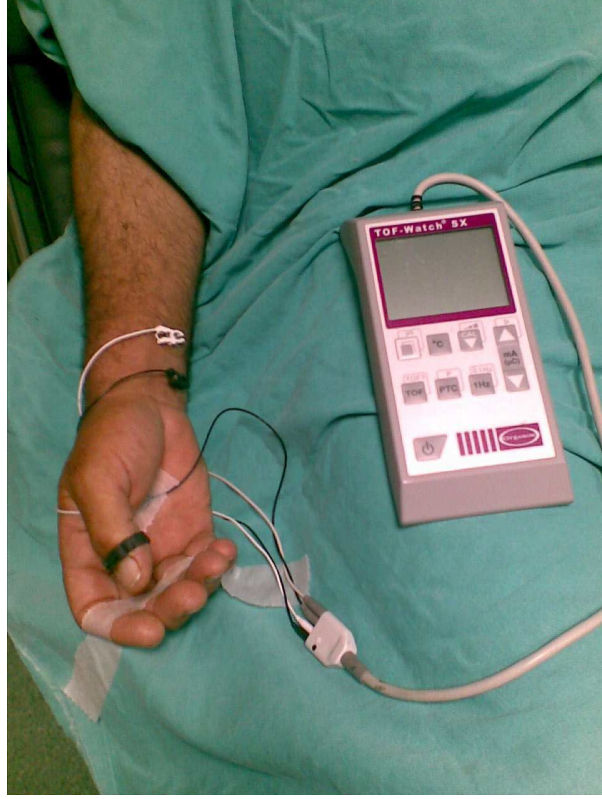
8.Gebelik ve antikoagülan kullanımı

9.Oral kontraseptif kullanımı, Toremfen, Flukloksasilin kullanımı

10.Çalışmaya katılmak istemeyenler

Olgular operasyon masasına alındıktan sonra rutin anestezi monitorizasyonları uygulandı. Bu monitorizasyonlardan kalp atım hızı (KAH), noninvaziv sistolik, diyastolik arter basınçları, periferik oksijen satürasyonları (SpO₂) kayıt edildi. Her hastanın yaşı, kilosu, cinsiyeti, bölümü, ameliyatın türü ve grubu kayıt altına alındı. Ayrıca her hastaya noromuskuler blokajın düzeyini

ölçebilmek için akseleromyograf (TOF-Watch©-SX Monitör, Organon Teknika, Duplin, Ireland) bağlandı, Hastaların induksiyon öncesi KAH, SKB, DKB, , SpO2 değerleri kaydedildi.



Şekil 3.1: Akseleromyografin elektrot ve proplarının yerleştirilmesi

Tüm gruplarda anestezi induksiyonunda tiopental sodyum 6 mg/kg, 1mcg/kg fentanil ve 0,6mg/kg rokuronyum kullanıldı. Hastalara 1 mcg/kg fentanil yapıldıktan sonra 6mg/kg, pentotal intravenoz yolla yapıldı, kas gevşetici yapılmadan önce her hastanın bazal TOF değeri ölçüldü. Kas gevşetici yapıldıktan sonra hastanın TOF değeri 0 olunca uygun endotrakeal tüple entübe edilip tüp endotrakeal tüpün yeri doğrulandıktan sonra 6mlt/kg tidal volüm 12/dk frekansla hasta anestezi makinasına bağlandı

Anestezi idamesinde grup 1 ve 4 hastalara isofluran, grup 2 ve 5 hastalara desfluran ve grup 3 ve 6 hastalara sevofluran inhalasyon anesteziği uygulandı. Tüm gruplarda operasyon boyunca TOF monitarizasyonu yapılarak TOF değeri %25

olduğunda 0.15mg/kg dozunda ek rokuronyum bolus olarak yapıldı. Operasyonun 10.dk'sı, 20.dk'sı,30.dk'sı, 1.st'i ve 2.st'indeki TOF değerleri kayıt altına alındı.

Operasyonun bitimine yakın preextübasyon TOF değerine bakıldı TOF değeri 3 lü seyirme ve altında olanlar extübe edildi ve post extübasyon TOF değerleri kaydedildi. Operasyon esnasında TOF ile ölçülen initial cevap, TOF %10, TOF %25 değerlerinin indüksiyondan kaç dakika sonra ölçüldüğü ve toplam rokuronyum tüketimi kaydedildi.

Hastalara son yapılan rokuronyum dozundan sonraki TOF'a verilen ikinci cevabın tekrar görülmesi sonrasında Grup 1, 2 ve 3 hastalara 2mg/kg sugammadeks, grup 4, 5 ve 6 hastalara da 50 mcg/kg neostigmin uygulandı. Her hastada sugammadeks veya neostigmin yapılmasından TOF oranı %10,%25 ve 0.9 olana kadar geçen süreler kaydedildi

Verilerimiz SPSS(Statistical Package for Social Sciences-SPSS inc. Chicago, IL) (VER:14) programına yüklendi ve verilerin değerlendirilmesinde Kruskal –Wallis testi, Man Whitney U testi ve Khi-kare testi uygulandı yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır

4- BULGULAR

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz sugammadeks ve neostigmin adlı ilaçlara izofluran desfluran ve sevofluranın etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet yaş, kilo, boy ve ameliyat süresi yönünden dağılımları ve karşılaştırmaları aşağıdaki gibidir

Tablo 4.1:Sugammadeks grubundaki bireylerin yaş, boy, kilo ve operasyon süresi yönünden karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuç
Yaş (yıl)	42,93±11,02	37,53±11,76	42,66±8,19	Kw=2,62 P=0,357
Boy (cm)	165,40±7,12	164,06±7,25	150,80±38,79	Kw=3,35 P=0,187
Ağırlık (kg)	77,80±11,52	76,40±13,52	72,73±15,52	Kw=2,07 P=0,355
Operasyon Süresi (dk)	104,60±49,37	72,46±38,23	83,13±29,72	Kw=3,52 P=0,190

Bu gruptaki değişik gaz verilen bireylerin yaş, boy, kilo ve ameliyat süreleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur

Tablo 4.2: Neostigmin grubundaki bireylerin yaş, boy, kilo ve operasyon süreleri açısından karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuç
Yaş (yıl)	42,06±9,48	36,13±12,54	37,20±10,37	Kw=2,32 P=0,312
Boy(kg)	164,00±2,44	171,66±2,63	168,80±2,25	Kw=3,31 P=0,191
Ağırlık(kg)	73,80±2,22	79,93±2,54	77,60±2,85	Kw=3,15 P=0,207
Operasyon süresi(dk)	103,26±58,54	97,13±48,11	119,66±101,64	Kw=0,01 P=0,995

Bu gruptaki değişik anestezi gaz verilen bireylerin yaş, boy, kilo ve operasyon süreleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur

Sugammadex ve neostigmine grubuna ait bireyler cinsiyet yönünden karşılaştırıldıklarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 4.3: Sugammadex grubundaki bireylerin izofluran, desfluran, sevofluran anestezi gazlarının etkisi altındaki TOF %10, TOF %25, TOF 0,9 değerlerinin karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuç
TOF %10	0,86±0,39	0,84±1,24	0,60±0,42	Kw=4,47 P=0,107
TOF %25	1,26±0,59	1,04±1,53	0,86±0,51	Kw=6,75 *P=0,034
TOF 0,9	3,06±1,43	2,65±3,66	1,93±0,96	Kw=7,00 *P=0,029

Sugammadeks grubunda anestezi gazlara ait TOF %10 süreleri değerlendirildiğinde farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0,05$)

Sugammadeks grubunda anestezi gazlara ait TOF %25 süreleri değerlendirildiğinde farklılık önemli bulunmuştur($p<0,05$)

Sugammadeks grubunda anestezi gazlara ait TOF 0,9 süreleri değerlendirildiğinde farklılık önemli bulunmuştur ($p>0,05$)

T1 %25 olma süresi açısından değerler ikişerli karşılaştırıldığında izofluran ile desfluran arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$) diğerleri arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0,05$)

TOF 0,9 olma süresi açısından değerler ikişerli karşılaştırıldığında izofluran ile desfluran arasındaki farklılık önemli bulunmuştur($p<0,05$) diğerleri arasındaki farklılık önemsizdir ($p>0,005$)

Tablo 4.4: Neostigmin grubundaki bireylerin izofluran, desfluran, sevofluran anestezi gazlarının etkisi altındaki TOF %10, TOF %25, TOF 0,9 değerlerinin karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuç
TOF %10	1,20 ± 0,56	2,80 ± 3,36	4,73 ± 5,32	Kw=10,25 *P=0,006
TOF %25	2,93 ± 0,96	4,66 ± 1,15	7,13 ± 6,57	Kw=7,26 *P=0,026
TOF 0,9	8,73±1,98	14,73±6,50	12,22±5,55	Kw 9,32 *P=0,009

Neostigmin grubunda anestezi gazlara ait TOF %10 süreleri değerlendirildiğinde farklılık anlamlı bulunmuştur($p>0,05$)

Anestezi gazlara ait TOF %10 olma süresi açısından değerler ikişerli karşılaştırıldığında izofluran ile desfluran arasındaki farklılık önemli bulunmuştur($p<0,05$) diğerleri arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0,05$)

Neostigmin grubunda anestezi gazlara ait TOF %25 süreleri değerlendirildiğinde farklılık anlamlı bulunmuştur($p>0,05$)

Anestezi gazlara ait TOF %25 olma süresi açısından değerler ikişerli karşılaştırıldığında izofluran ile desfluran arasındaki farklılık önemli bulunmuştur($p<0,05$) diğerleri arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0,05$)

Neostigmin grubunda anestezi gazlara ait TOF 0,9 olma süreleri karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$)

Anestezi gazlara ait TOF 0,9 olma süresi açısından değerler ikişerli karşılaştırıldığında izofluran ile desfluran, izofluran ile sevofluran arasındaki farklılık önemli bulunmuştur($p<0,05$). Diğerleri arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0,05$)

Tablo 4.5:Sugammadekse ait ilaç gruplarında değişik gazlara ait değişik zamanlarda ölçülen TOF değerlerinin karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuç
TOF Bazal	118,53±10,37	116,93±13,72	113,40±14,35	Kw=1,91 P=0,383
TOF 10. dk	0,06±0,25	0,26±0,59	0,00±0,00	Kw=3,82 P=0,148
TOF 20. dk	0,00±0,00	0,20±0,56	0,00±0,00	Kw=4,09 P=0,129
TOF 30. dk	0,06±0,25	0,25±0,45	0,00±0,00	Kw=4,93 P=0,085
TOF 1. saat	0,20±0,77	0,85±0,89	1,22±3,66	Kw=5,43 P=0,058
TOF 2.saat	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	
TOF preext	1,40±0,98	1,13±1,35	0,93±2,05	Kw=4,56 P=0,103
TOF postext	2,53±1,06	3,60±6,50	1,40±2,50	Kw=7,84 P=0,020

Sugammadekse ait ilaç gruplarında değişik gazlara ait değişik zamanlarda ölçülen TOF değerleri karşılaştırıldığında gruplara ait farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$). Sadece TOF postext değerinde farklılık anlamlı bulunmuştur($p<0,05$)

Değerler ikişerli karşılaştırıldığında izofluran ile sevofluran arasındaki fark önemli bulunmuştur. Diğerleri önemsiz bulunmuştur

Tablo 4.6: Neostigmine grubunda değişik gazların farklı zamanlarda ölçülen TOF değerleri üzerine etkisinin karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuç
TOF Bazal	117,93±10,03	115,93±10,32	116,66±18,62	Kw=0,39 P=0,821
TOF 10. dk	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	Kw= P=
TOF 20. dk	0,00±0,00	0,14±0,36	0,06±0,25	Kw=2,27 P=0,321
TOF 30. dk	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	Kw= P=
TOF 1. saat	0,07±0,27	0,36±0,67	1,30±4,71	Kw=2,29 P=0,318
TOF 2.saat	0,00±0,00	0,00±0,00	0,40±0,89	Kw=2,00 P=0,368
TOF preext	1,73±1,94	1,53±1,30	1,86±3,83	Kw=2,65 P=0,112
TOF postext	3,80±2,67	3,13±1,95	3,86±4,99	Kw=2,65 P=0,265

Bu ilaç grubunda değişik gazlara ait değişik zamanlarda ölçülen TOF değerlerinin hiç biri anlamlı bulunmamıştır

Tablo 4.7:Sugammadeks ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki farklı zamanlarda ölçülen saturasyon değerlerinin karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	
Sat.bazal	99,60±0,6	99,73±0,79	99,53±1,12	Kw=0,31 P=0,854
Sat.10dk	99,53±0,88	99,46±0,91	99,20±1,20	Kw=0,41 P=0,812
Sat.20dk	99,53±0,63	99,53±0,83	98,53±1,53	Kw=1,22 P=0,54
Sat.30dk	99,46±0,83	99,08±0,99	99,26±0,96	Kw=1,32 P=0,517
Sat1.st	99,53±0,74	99,57±0,78	99,44±0,72	Kw=0,29 P=0,864
Sat.2st	98,66±1,52	98,00±2,82	99,66±0,57	Kw=0,83 P=0,627
Sat.preext	99,66±0,48	99,46±1,06	99,46±0,74	Kw=0,46 P=0,791
Sat.postext	99,33±0,72	99,66±1,63	99,53±0,63	Kw=1,42 P=0,492

Sugammadeks ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki değişik zamanlarda ölçülen saturasyon değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir($p>0,05$)

Tablo 4.8: Neostigmin ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki farklı zamanlarda ölçülen saturasyon değerlerinin karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuçlar
Sat.bazal	99,26±1,32	99,40±1,35	99,26±1,79	Kw=5,22 P=0,073
Sat.10dk	99,60±0,73	99,40±1,05	99,53±0,74	Kw=0,35 P=0,838
Sat.20dk	99,46±0,99	99,00±0,91	99,26±0,88	Kw=2,88 P=0,236
Sat.30dk	99,35±1,15	99,38±0,76	99,21±0,92	Kw=0,66 P=0,719
Sat 1.st	99,46±0,77	99,54±0,68	98,46±2,68	Kw=1,96 P=0,375
Sat.2st	99,60±1,34	99,80±0,44	99,00±1,00	Kw=3,06 P=0,223
Sat.preext	99,53±0,91	99,26±1,03	99,33±0,81	Kw=1,01 P=0,603
Sat.postext	99,80±1,32	99,80±1,32	98,93±1,09	Kw=0,03 P=0,985

Neostigmin ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki değişik zamanlarda ölçülen saturasyon değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir(p>0,05)

Tablo 4.9: Sugammadeks ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki farklı zamanlarda ölçülen nabız değerlerinin karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuç
Nab bazal	86,86±16,,58	89,06±19,68	88,80±12,42	Kw=0,33 P=0,846
Nab 10.dk	87,00±14,16	85,26±16,97	82,40±11,98	Kw=0,80 P=0,668
Nab 20.dk	81,93±18,67	81,40±17,54	81,00±12,67	Kw=0,18 P=0,914
Nab 30 dk	81,00±11,63	72,83±11,80	80,66±12,61	Kw=4,61 P=0,100
Nab 1.st	81,40±10,38	77,57±9,84	64,80±23,94	Kw=5,82 P=0,060
Nab 2.st	85,00±10,14	64,50±10,60	72,33±19,93	Kw=4,18 P=0,823
Nab preext	83,46±,11,44	77,33±15,33	80,20±11,09	Kw=2,22 P=0,328
Nab postext	84,53±11,42	84,60±12,94	84,73±11,27	Kw=0,29 P=0,86

Sugammadeks ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki değişik zamanlarda ölçülen nabız değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir(p>0,05)

Tablo 4.10: Neostigmin ilaç grubundaki bireylerin değişik anestezi gazlarının etkisindeki değişik zamanlarda kayıt edilen nabız değerlerinin karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuç
Nab bazal	83,73±9,12	87,80±13,77	90,60±15,14	Kw=1,77 P=0,412
Nab 10.dk	80,33±8,11	85,33±19,24	88,53±14,73	Kw=1,96 P=0,374
Nab 20.dk	77,13±9,24	74,69±12,75	81,00±15,43	Kw=0,93 P=0,607
Nab 30 dk	75,71±7,55	71,46±9,68	77,78±16,56	Kw=1,43 P=0,489
Nab 1.st	72,92±9,59	70,72±8,43	74,92±14,50	Kw=0,21 P=0,897
Nab 2.st	71,40±11,43	72,26±6,64	86,00±9,56	Kw=5,07 P=0,062
Nab preext	77,00±8,67	74,93±10,59	80,93±8,76	Kw=1,16 P=0,558
Nab postext	85,00±11,25	82,20±10,96	87,66±11,89	Kw=0,74 P=0,689

Neostigmin ilaç grubundaki bireylerin değişik anestezi gazlarının etkisindeki değişik zamanlarda kayıt edilen nabız değerleri karşılaştırıldığında değerler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$)

Tablo 4.11: Sugammadex ilaç grubundaki bireylerin değişik anestezi gazlarının etkisi altındaki değişik zamanlarda ölçülen sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuç
Skb bazal	122,53±12,29	131,86±18,04	126,13±22,33	Kw=1,973 P=0,373
Skb 10.dk	117,80±10,05	118,60±17,71	122,20±21,71	Kw=0,105 P=0,949
Skb 20.dk	117,40±13,93	115,86±15,88	120,60±15,30	Kw=1,226 P=0,542
Skb 30.dk	114,46±11,37	115,00±19,41	117,65±14,79	Kw=0,342 P=0,843
Skb 1.st	114,66±15,86	120,14±16,83	118,33±15,61	Kw=1,145 P=0,564
Skb 2.st	119,33±31,08	120,50±21,92	107,00±9,53	Kw=0,316 P=0,854
Skb preext	117,53±13,14	117,66±15,98	118,06±13,61	Kw=0,649 P=0,723
Skb postext	124,33±15,07	125,40±17,73	129,80±17,29	Kw=1,288 P=0,525

Sugammadex ilaç grubundaki bireylerin değişik anestezi gazlarının etkisindeki değişik zamanlarda kayıt edilen sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında değerler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0,05$)

Tablo 4.12: Neostigmin ilaç grubundaki bireylerin değişik anestezi gazlarının etkisi altındaki değişik zamanlarda ölçülen sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuç
Skb bazal	125,06±19,83	125,60±13,13	135,00±13,17	Kw=4,089 P=0,129
Skb 10.dk	118,46±11,49	113,66±2137	125,06±17,57	Kw=3,582 P=0,167
Skb 20.dk	121,13±9,59	103,53±14,36	124,20±19,22	Kw=12,718 P=0,002
Skb 30.dk	119,07±12,19	106,23±9,36	116,57±16,84	Kw=6,360 P=0,042
Skb 1.st	119,38±11,43	109,90±13,22	117,07±16,58	Kw=2,740 P=0,254
Skb 2.st	118,20±17,16	116,00±17,21	122,00±6,32	Kw=0,155 P=0,925
Skb preext	119,40±10,81	106,33±29,54	115,06±18,63	Kw=2,620 P=0,270
Skb postext	124,60±11,43	123,13±16,84	121,26±18,56	Kw=0,225 P=0,893

Sugammadeks ilaç grubundaki bireylerin değişik anestezi gazlarının etkisindeki değişik zamanlarda kayıt edilen sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında değerler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0,05$)

Tablo 4.13: Sugammadeks ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki farklı zamanlarda ölçülen diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuç
Dkb bazal	74,00±11,14	75,93±16,85	80,93±13,81	Kw=2,072 P=0,355
Dkb 10.dk	75,33±9,96	70,60±13,70	77,53±15,08	Kw=0,908 P=0,635
Dkb 20.dk	72,06±17,23	72,73±15,90	77,73±8,06	Kw=1,982 P=0,371
Dkb 30.dk	65,20±16,78	66,08±14,15	74,86±10,02	Kw=4,044 P=0,132
Dkb 1.st	68,20±8,73	70,14±15,04	74,33±9,30	Kw=1,947 P=0,378
Dkb 2.st	66,66±15,01	69,00±22,62	68,33±11,23	Kw=0,222 P=0,895
Dkb preext	69,40±9,14	67,13±12,21	77,00±8,46	Kw=7,863 P=0,020
Dkb postext	70,66±13,46	75,06±12,65	80,13±15,41	Kw=2,390 P=0,303

Sugammadeks ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki değişik zamanlarda ölçülen diastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir($p>0,05$)

Tablo 4.14: Neostigmin ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki farklı zamanlarda ölçülen diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	İzofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Desfluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sevofluran (n=15) $\bar{X} \pm s$	Sonuç
Dkb bazal	75,60±14,52	78,53±12,58	78,20±9,22	Kw=1,148 P=0,563
Dkb 10.dk	69,60±10,06	70,26±16,34	72,33±13,48	Kw=0,294 P=0,863
Dkb 20.dk	69,93±10,81	64,61±12,06	71,53±13,83	Kw=2,583 P=0,275
Dkb 30.dk	69,64±10,20	64,00±5,16	70,57±11,86	Kw=2,898 P=0,235
Dkb 1.st	68,46±12,90	69,60±12,77	66,15±11,13	Kw=0,781 P=0,677
Dkb 2.st	72,60±12,21	73,80±11,75	65,20±11,60	Kw=1,367 P=0,505
Dkb preext	69,53±9,98	65,93±9,13	67,53±12,07	Kw=0,952 P=0,621
Dkb postext	66,60±13,22	70,26±13,24	69,60±12,07	Kw=0,777 P=0,678

Neostigmin ilaç grubundaki bireylerin değişik gazların etkisindeki değişik zamanlarda ölçülen diastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir($p>0,05$)

5-TARTIŞMA

Çalışmamızda genel anestezi idamesinde inhaler ajan olarak isofluran, sevofluran ve desfluran alan hastaların nöromusküler blokajının ortadan kaldırılmasında neostigmin ve sugammadeks arasındaki farklılıkları araştırdık. Bulgularımız her 3 grupta da sugammadeksin etkinliğinin neostigmine göre daha hızlı olduğunu göstermektedir. Çalışmamızı tamamladığımızda ise sugammadeksin ve neostigminin tüm gruplarda iyi tolere edildiğini ve sugammadeksin neostigmine göre daha potent ve daha hızlı geri döndürme sağladığını inhalasyon anesteziklerinin ise sugammadeksle ve neostigmin ile olan nöromusküler blokajın geri döndürülmesini etkilediğini gördük. TOF 0.9 a ulaşma süreleri sugammadeks uygulanan gruplarda sevofluran(1.93 dk) ve desfluran (2.65 dk) alan hastalarda isofluran (3.06 dk) alan hastalardan daha kısa bulunurken, neostigmin uygulanan gruplarda sevofluran (12.2 dk) ve isofluran (8.73 dk) gruplarında desfluran (14.73 dk) grubundan daha kısa bulunmuştur. Sugammadeks alan gruplarda TOF 0.9 ulaşma süreleri sevofluran ile en kısa değerlerde ölçüldü. Neostigmine alan grupta ise en kısa değerler izofluran ile ölçüldü

Gijzenberg ve arkadaşları insanda ilk Org 25969 (sugammadeks) kullanılması adını verdikleri çalışmalarında 29 sağlıklı yetişkin gönüllüyü ilacın güvenilirliğini farmakokinetiğini ve etkililiğini saptamak için kayıt altına almışlardır. Çalışmaya ilk etapta 19 kişi alınmış ve 3 ayı bölümde değerlendirilmişlerdir. İlk etapta rastgele ya org 25969 yada plasebo vermişler ikinci etapta çalışmaya diğer 10 kişide dahil edilmiş ve iki farklı günde genel anestezi almışlardır. Hastalara 0,6 mg/kg rokuronyum yapılmış ya entübe edilmiş yada laringeal maske kullanılmıştır. Bu gruba rokuronyum yapıldıktan 3 dk sonra ya salin 0.1-8 mg/kg yada org 25969 0.1-8 mg/kg uygulanmış. 8 mg/kg sugammadeks uygulanan grupta TOF 0.9 olma değeri 2 dk sürmüştür (67).

Illman ve arkadaşlarının 50 hasta üzerine yaptığı bir çalışmada neostigmin ve sugammadeksin etkinliği TOF kullanılarak karşılaştırılmış ve sugammadeksin rokuronyumla oluşmuş nöromusküler blokajı neostigmine göre daha güvenli ve hızlı bir şekilde geri dönderdiği gözlenmiştir (68).

Khuenl-Brady ve arkadaşlarının 13 merkezde yaptığı çok merkezli, prospektif, randomize bir çalışmada veküronyumun oluşturduğu nöromuskuler blokajı geri döndürmede sugammadeks neostigmininden 7 kat hızlı etkili bulunmuştur (69). Nöromuskuler blokaj geri döndürülmesinde TOF oranının 0.9 a ulaşması altın standarttır (69). Bundan dolayı bu tür çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi TOF oranında 0.9 a ulaşma süresi göz önünde bulundurulmuştur.

Flockton ve arkadaşlarının 2008 yılında 84 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada cis-atraküryuma bağlı nöromuskuler blok için neostigmin ve sugammadeks kullanılmış ve sugammadeks ile TOF oranının 0.9 a kadar geçmesi gereken süre neostigmininden 4.7 kat hızlı bulunmuştur. Sugammadeks ve neostigminin her ikisinde güvenilir ve iyi tolere edilebilir olduğuda yine bu çalışmada ifade edilmiştir (70).

Lemmens ve arkadaşlarının sevofluran anestezisi alan hastalarda veküronyum ilişkili derin nöromuskuler bloğun geri dönderilmesinde neostigmin ve sugammadeksi karşılaştırmışlar ve derin bloklarda dahi sugammadeksin neostigmine göre belirgin derecede daha hızlı bir geri dönüş sağladığını belirtmişlerdir (71).

Rex ve arkadaşlarının 2006-2007 yılları arasında yaptığı 52 hastalı çalışmada propofol ve sevofluran anestezisi verilen hastalara 0,6 mg/kg rokuronyumla induksiyon yapıldıktan sonra rokuronyum infuzyonu başlanmış ve daha sonra her iki grubada 4mg/kg sugammadeks verilmiş sugammadeksin her iki grupta iyi tolere edildiğini ve TOF 0,9 değerini kazanma açısından anlamlı bir fark görülmediğini bulmuşlardır (72).

Puhringer ve arkadaşları rastgele seçilmiş 176 hastaya yaptıkları bir çalışmada hastalara propofol anestezisi altındayken yüksek doz kas gevşetici vermişler. Daha sonra 3. ve 15. Dk'da 2, 4, 8, 12, 16 mg/kg sugammadeks veya placebo verdikleri hastaların TOF 0,9 olma sürelerini inceledikleri çalışmada hastaların sugammadeksi iyi tolere ettiklerini ve sugammadeksin placeboya göre (111.1 dk , 99 dk placebo) (1.6 dk, 0.9 dk 16mg/kg sugammadeks) iyi bir sonuç ortaya koyduğunu bir hastada QT uzaması ve bir hastada ise 15 dakika içinde düzelen tansiyon anormalliği dışında herhangi bir problem yaşamadıklarını görmüşlerdir. Biz daha düşük doz sugammadeks kullandığımız için herhangi bir yan etki veya komplikasyonla karşılaşmadık (73).

Sparr ve arkadaşları 98 yetişkin erkek hastayla yaptıkları çalışmada 0,6 mg/kg esmeron kullanımından sonra 3, 5, 15. dakikada 1, 2, 4, 6, 8 mg/kg sugammadeks veya placebo kullanmışlar. Tüm hastalara anestezide propofol ve fentanyl kullanmışlar. Ve hastalar 0,9 luk train of four değerine ulaştıklarında çalışmayı sonlandırmışlardır. Noromuskuler blokaj akseleromyograf ile değerlendirilmiştir. Rokuronyum ve sugammadeks konsantrasyonları venöz kan örnekleri ve idrarda belirlenmiştir. Hastalara nonmem testi kullanan bir farmakokinetik model uygulanmıştır. Sonuçta 3., 5., 15. dakikada plasebo yapıldıktan sonraki TOF 0,9 olma süresi sırasıyla 52.1, 51.7, 35.6 olurken 8 mg/kg sugammadeks yapıldıktan sonraki değerler sırasıyla 1.8, 1.5, 1.4 olmuştur ayrıca sugammadeks tüm gruplarda iyi tolere edilmiştir sadece sugammadeks uygulandıktan sonra %20,4 lük bir grupta yetersiz anestezi bulguları saptanmıştır. Ayrıca yapılan kan ve idrar örneklemelerinden sugammadeksin esmeronun idrardan atılımında hızlandırdığı görülmüştür (74).

Chingmuh lee ve arkadaşları 115 ASA 1-2 cerrahi hastasıyla yaptıkları bir bir faz 3 a çalışmasında kas gevşetici olarak rokuronyum yaptıktan 3 dk sonra sugammadeks uygulamışlar ve sonuçlarını süksinilkolinle kıyaslamışlardır. Hastaları propofol ve bir opioidle uyutmuşlardır. Hastalara induksiyon uygulandıktan sonra hastaların bir kısmına 1.2 mg/kg rokuronyum bir kısmına 1mg/kg süksünil kolin yapılmıştır. Rokuronyum yapılan gruba 3 dakika sonra 16 mg/kg sugammadeks yapılmış ve sonuçlar train of four ölçümü yapabilen bir akseleromyograf ile kayıt altına alınmıştır. Rokuronyum grubunda daha hızlı olan T1den TOF %10 T4denTOF %90 olma süresi sırasıyla 4.4, 6.6 dk süksünil grubunda ise sırasıyla 7.1, 10.9 olmuştur. Sugammadeks uygulandıktan sonra TOF 0,9 olma süresi 2.2 dk olmuştur (75).

Jones ve ark derin rokuronyum blokajının geri döndürülmesini araştırdıkları 18 yaş üstü ASA I-IV, faz III hastaları araştırdıkları randomize araştırmada hastaları randomize bir şekilde iki gruba ayırmışlardır. Bir gruba 4 mg/kg sugammadeks diğer gruba 70µg/kg neostigminle birlikte glikopirolat yapılması planlanmıştır. Hastalara anestezi verildikten sonra 0,6 mg/kg esmeron yapılmıştır ve gerektiğinde 0,15 mg/kg esmeron kullanılmıştır ve sonuçlar akseleromyolograf ile kayıt altına alınmıştır. Sugammadeks ve neostigmine 1-2 posttetanik seyirme (derin blok)

görüldüğünde yapılmıştır ve etkinliği ölçmek içinde TOF 0,9 olana kadar geçen süreler ölçülmüştür. Sugammadekste bu süre 2.9 dk olurken neostigminde 50.9 dakika ölçülmüştür. Genellikle sugammadekse bağlı TOF 0,9 olma sürelerinin bizim çalışmamızda dahil düşük dozlarda bile 3 dk yı geçmediği görülmektedir. Derin bloklarda ise bu süre uzamaktadır fakat kolinesteraz inhibitörlerinin derin blokları geri döndermede yetersiz kaldığı bilinmektedir (76).

De boer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4 dişi rhesus maymun üzerinde sugammadeksin derin rokuronyum bloğu üzerine etkisi araştırılmıştır. Maymunlar üzerinde 3 deney yapılmıştır. Her bir deneyde önce tüm maymunlara 100µg/kg rokuronyum yapıp spontan derlenme izlenmiştir. Her bir maymunda tam derlenme sağlandıktan sonra 500 µg/kg ek rokuronyum yapılmıştır. Bu duruma kadar bütün yapılan gözlem ve uygulamalar 3 deneydede aynıdır. Rokuronyum yapıldıktan 1 dakika sonra tam blok oluştuğu gözlemlenince 1 gruba saline 1 gruba 1mg/kg sugammadeks 1 grubada 2.5mg/kg sugammadeks yapılmış ve rokuronyum dozundan sonra train of four değerinin 0,9 olması saline enjeksiyonundan sonra 28 dakika 1mg/kg sugammadeks enjeksiyonundan sonra 26 dakika ve 2.5 mg/kg sugammadeks enjeksiyonundan sonra 8 dakika sürmüştür. Ve sugammadeks enjeksiyonu herhangi bir kalp hızı değişikliği yada tansiyon değişikliği oluşturmamıştır (77).

Yine De Boer ve arkadaşları tarafından 18-64 yaş arası, ASA I-II 90 dakikadan fazla anestezi alması beklenen cerrahi ameliyat olması planlanan 45 hastaya faz II, multicenter, paralel, plasebo kontrollü kör bir çalışma planlamışlar. İndüksiyon propofol ve opioid ile yapıldıktan sonra derin kas bloğu için 1.2 mg/kg rokuronyum yapılmıştır. Hastalara rokuronyum yapıldıktan 5 dakika sonra ya sırasıyla 2, 4, 8, 12, 16 mg/kg sugammadeks yada plasebo (0,9 saline) yapılmış. Daha sonra train of four monitorizasyonla yapılan ölçümlerde değerler 122 dakika (spontan derlenme) ile 2 dakika arasında değişmiştir (78).

Plaud ve arkadaşları sugammadeksin rokuronyum bloğunu geri döndermesini pediatrik ve yetişkin hastalarda incelemişlerdir. Hastalar doz yanıt ilişkisi açısından incelenmişler ancak infant grubun sayısı az olduğu için değerlendirme dışı bırakılmıştır. Bu faz IIIA araştırmaya ASA I-II infantlar (28 gün-23 ay), çocuklar (2-11 yaş arası), adolosanlar (12-17 yaş arası) ve yetişkinler (18-65 yaş arası), alınmıştır. Hastalara 0,6 mg/kg rokuronyum yapıldıktan sonra TOF 0,9 olma süresi

plaseboda 21 dk infantlarda (n=8), 19 dk çocuklarda (n=22), 23,4 adolosanlarda (n=28), 28.5 yetişkinlerde (n=26) bulunmuştur. 2mg/kg sugammadeks enjeksiyonundan sonra ise TOF 0,9 değeri sırasıyla 0.6, 1.2, 1.1, 1.2 olmuştur. Tüm gruplarda sugammadeksin kan konsantrasyonları birbirine yakın olurken herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (79).

Sorgentfrei ve arkadaşları rokuroyumla yapılan bloğun selektif kas gevşetici bağlayıcı ajan sugammadeksle geri döndürülmesi adını verdikleri çalışmada yaşları 18-64 arasında değişen 27 erkek cerrahi hastasını rastgele iki farklı gruba ayırmışlardır. Gruplar plasebo ve sugammdeks (0.5, 1.0, 2.0, 3.0 ve 4.0 mg/kg) diye bölünmüş ve anestezi idamesinde propofol ve fentanyl kullanılmıştır. Yeni kas hareketlenmeleri akseleromyograf kullanılarak ölçülmüştür. Sugammadeks ve plasebo train of four ölçümünün T2 değeri görülünce uygulanmış ve pirimer etkililik değeri TOF 0,9 olana kadar geçen süre olarak kabul edilmiştir. Derlenme süresi plaseboda 21 dakika olmak üzere artan sugammadeks dozlarında (4mg/dk) 1.1 dakika kadar düştüğü görülmüş ve 2 mg ve üzerindeki sugammadeks dozları 3 dakika içerisinde etkisini göstermiştir (80).

Sonuç olarak, inhalasyon anesteziklerinin sugammadeksle ve neostigmin ile olan nöromuskuler blokaj geri döndürülmesini etkilediği kanaatindeyiz. Bu konu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz

6-SONUÇ

Sugammadex birkaç yıldır Avrupa'da kullanılmakta olup, ülkemizde ise yakın zamanda satışı onaylanmış ve kullanılmaya başlanmıştır. Yeni kullanılmaya başlanan bu ajan için yaptığımız literatür taramasında sugammadexin izofluran desfluran ve sevofluran anestezisi altındaki etkinliğini gösteren ve neostigminle kıyaslayan bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda 3 farklı anestezi gaz kullanılan (sevofluran, desfluran, isofluran) 18-60 yaş arasında asa I-II, bilgilendirilmiş onamları alınan 90 adet hastayı altı farklı gruba ayırarak hem farklı anestezi gaz kullanılan hastalarda kendi etkinliklerine hemde aynı anestezi gazın kullanıldığı hastalarda sugammadex ve neostigminin birbirlerine olan üstünlüklerini araştırmak istedik. Çalışmamızı tamamladığımızda ise sugammadexin ve neostigminin tüm gruplarda iyi tolere edildiğini ve sugammadexin neostigmine göre daha potent ve daha hızlı geri döndürme sağladığını inhalasyon anesteziğinin ise sugammadexle ve neostigmin ile olan nöromuskuler blokajın geri döndürülmesini etkilediği kanaatindeyiz. TOF 0.9 a ulaşma süreleri sugammadex uygulanan gruplarda sevofluran(1.93 dk) ve desfluran (2.65 dk) alan hastalarda isofluran (3.06 dk) alan hastalardan daha kısa bulunurken, neostigmin uygulanan gruplarda sevofluran (12.2 dk) ve isofluran (8.73 dk) gruplarında desfluran (14.73 dk) grubundan daha kısa bulunmuştur. Sugammadex alan gruplarda TOF 0.9 ulaşma süreleri sevofluran ile en kısa değerlerde ölçüldü. Neostigmine alan grupta ise en kısa değerler izofluran ile ölçüldü. Sugammadex klinik kullanıma yeni girmiş bir ilaç olduğundan hakkında yapılmış çalışmalar şu an sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda olduğu gibi farklı volatil anesteziğinin sugammadex ve neostigminin blokaj geri döndürülmesine etkilerini araştıran bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Bu konu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz

7-KAYNAKLAR

1. Hunter JM. Rocuronium the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1996; 76; 481-3.
2. Kayhan Z. Klinik anestezi. 3.Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 151-80.
3. Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring. In: Miller RD (ed). *Anaesthesia*, 6 th ed.Philadelphia, Churchil Livingston 2006: 1551-69.
4. Guyton JA. Tıbbi fizyoloji. 3. Baskı Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 1989: 199-214.
5. Bevan DR, Donati F. Muscle Relaxants. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK ed(s). *Clin Anaesth*. 4th edition Newyork, Lippincot Williams &Wilkins 2001: 419-47.
6. Benoit P, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesth* 2001; 95: 96-101.
7. Naguib M. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonist neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD (ed). *Anaesthesia*. 6th ed. Philadelphia, Churchil Livingston 2006: 481-572.
8. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular blocking agent. In: Morgan GE, Mikhail MS. Murray MJ ed(s). *Clinical Anaesthesiology*. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2002: 179-98.
9. Della Rocca G, Pompei L, Coccia C, Costa MG, Cecchini V, Vilardi V, Pietropaoli P. Atracurium, cisatracurium, vecuronium and rocuronium in patients with renal failure. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69: 605-15.
10. Baykara N, Solak M, Toker K. Predicting from deep neuromuscular block by rocuronium in the elderly. *J Clin Anaesth* 2003; 15: 328-33.
11. Baykara N, Woelfel S, MD, Fine GF, MD, Solak M, Toker K, Brandom BW. Predicting Recovery From Deep Neuromuscular Block by Rocuronium in Children and Adults. *J Clin Anesth* 2002: 14; 214 –7.

12. Prielipp R, Coursin DB, Scuderi PE, et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51 W89 in intensive care unit patients. *Anaesth Analg* 1995; 81: 3-12.
13. Xue FS, Liao X, Liu JH, et al. A comparative study of the dose-response and time course of action of rocuronium and vecuronium in anaesthesia adult patients. *J Clin Anesth* 1998; 10: 410-15.
14. Diefenbach C. Anestezi ve cerrahi girişim sırasında nöromusküler monitörizasyon. Çeviri: Midilli K, İstanbul, Turgut Yayıncılık 1999: 23-123.
15. Jeavandra M, Frank G, Miller RD. Neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD (ed). *Anaesthesia*. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2006: 859-79.
16. Benoit P, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesth* 2001; 95: 96-101
17. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Patient Monitor. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds) *Clinical Anaesthesiology*. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2002: 86-126
18. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minevra Anestesiol* 2006; 72: 97-109.
19. Kopman AF, Yee P, Neuman G. Relationship of the train of four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesth* 1997; 86: 765-71.
20. Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 301-2.
21. Elar Z. Bir Uzmanlık Dalı Olarak Anestezi: Geçmiş, Bugünü Ve Geleceği. *Klinik Anestezi El Kitabı*. Üçüncü Baskı. Logos yayıncılık, 1999;2
22. Morgan E, Mikhail S. The History Of Anesthesia: Clinical Anesthesiology. İkinci baskı. Morgan E, Michail S (eds) Appleton & Lange, Stamford 1996, S:1-4.

23. Thomas J, Ebert and Phillip G et al. Clinical Anesthesia. (Eds) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 377417, 2001.
24. Edmond I. Eger. Desflurane, An Overview Of Its Properties. Clinical Drug Appraisal. 1993;3:87-91
25. Eger II E I. New Inhalational Agents Desflurane And Sevoflurane. Can J Anaesth 40:5:pp R3-R5, 1993.
26. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalation Anesthetics: Desflurane And Sevoflurane. J Clin Anesth :564-577, 1995.
27. Eger, EI:II.: New Inhaled Anesthetics, Anesthesiology, 80:906-922, 1994.
28. Ebert TJ, Harkin JP, Muzi M, Cardiovascular Responses To Sevoflurane: A Review. Anesth Analg. 81 (6s):11-22, 1995.
29. Consen PF, Vollmar B, Habazettl H et al: Systemic And Regional Haemodynamics Of Isoflurane In Rats. Anesth. Analg. 74:79, 1992.
30. Bernard JM, Wouters PF, Doursout M-F et al. Effects Of Sevoflurane And Isoflurane On Cardiac And Coronary Dynamics In Chronically Instrumented Dogs. Anesthesiology, 72:659, 1990.
31. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT et al. Comparison of Systemic and Coronary Hemodynamic Actions of Desflurane, Isoflurane, Halothane and Enflurane in the Chronically Instrumented Dog. Anesthesiology, 74:539, 1991.
32. Ebert TJ, Muzi M et al. Sympathetic Hyperactivity During Desflurane Anesthesia in Healthy Volunteers. A Comparison with Isoflurane, Anesthesiology, 79:444-53, 1993.
33. Weiskopf RB et al. Rapid Increase In Desflurane Concentration Is Associated With Greater Transient Cardiovascular Stimulation Than With Rapid Increase In Isoflurane Concentration In Humans, Anesthesiology, 80:1035-45, 1994.

34. Weiskopf RB, Cahalan MK et al. Cardiovascular Actions Of Desflurane In Normocarbic Volunteers. *Anesth Analg.* 73:143,1991.
35. Malan TP, DiNardo JA et al. Cardiovascular Effects Of Sevoflurane Compared With Those Of Isoflurane In Volunteers. *Anesthesiology*, 83:918,1995.
36. Ebert TJ, Muzi M et al. The Neurocirculatory Responses To Sevoflurane Anesthesia In Humans: A Comparison To Desflurane. *Anesthesiology*, 83:88-95,1995.
37. Tanaka M, Nishikawa T. Arterial Baroreflex Function In Humans Anaesthetized with Sevoflurane. *Br. J. Anaesth.* 82:350,1999.
38. Ebert TJ, Perez F et al. Desflurane-Mediated Sympathetic Activation Occurs In Humans Despite Preventing Hypotension And Baroreceptor Unloading. *Anesthesiology*, 88:1227,1998.
39. Moore MA, Weiskoph RB et al. Increases Of End-Tidal Desflurane Concentration To Greater Than 5% Transiently Increase Heart Rate And Blood Pressure In Humans. *Anesthesiology*, 81:94,1994.
40. Pacentine GG, Muzi M et al. Effects Of Fentanyl On Sympathetic Activation Associated With The Administration Of Desflurane. *Anesthesiology*, 82:823,1995.
41. Weiskopf RB et al. Cardiovascular Stimulation Induced by Rapid Increases in Desflurane Concentration in Humans Results From Activation of Tracheopulmonary and Systemic Receptors. *Anesthesiology*, 83: 1173,1995.
42. Frink E. J., Brown. B. R. Sevoflurane *Baillieres, Clin. Anaesth.* 7(4):899-913,1993.
43. Eger, EI.II. New Inhaled Anesthetics, *Anesthesiology*, 80 : 906-922, 1994.
44. Sevoflurane kompendiyumu
45. Patel S., Goa K.L. Sevoflurane, A Review Of Its Pharmacodynamic And Pharmacokinetic Properties And Its Clinical Use In General Anaesthesia, *Drugs* 51 (4):658-700, 1996.

46. Yasuda N., Lockart S.H., Eger, EI.II. Comparison Of Kinetics Of Sevoflurane And Isoflurane In Humans, *Anesth. Analg.* 72:311-324, 1991.
47. Baden J.M., Rice S.A. Metabolism and Toxicity. *Anesthesia*, (ed) Miller, R.D., 3rd. Edition, Churchill Livingstone Inc., New York, 1990, 135-170.
48. Sevofluran Kompendiyum Deomed Medikal Yayıncılık Ekim 2001-istanbul. Biyotransformasyon ve Eliminasyon sayfa 18.
49. Scheller M, Tateishe A. The Effect Of Sevoflurane On Serebral Blood Flow, Cerebral Metabolic Rate For O₂, Intracranial Pressure, EEG Are Similar To
50. Takahoski H, Minaka K. Sevoflurane Does Not Increase ICP In Hyperventilated Dogs. *Br J Anesth* 1993;7:23:237-239
51. Baum J.A. (2002; xi-xiii) Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezi kuram ve uygulama. (Tomatır E.,Çev) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. (Orjinal Basım Tarihi 2000)
52. Kayhan Z: Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997, 78.
53. Morgan G, Mikhail M, Murray M, et al.: *Clinical Anesthesiology*. 3 ed The McGraw-Hill Companies,Inc., Los Angeles, 2002, 143
54. Thomas WF, Macario A. The postanaesthesia care unit. In: Miller RD. (ed) *Anaesthesia*. 6th ed Philadelphia, Churchil Livingston 2006: 2703-27.
55. Ead H. From Aldrete to PADSS: reviewing discharge criteria after ambulatory surgery. *J Perianesth Nurs* 2006: 21(4); 259-267.
56. Janet MW, Camparosi EM. Outpatient Anaesthesia In: Miller RD (ed). *Anaesthesia*. 6th ed Philadelphia, Churchil Livingston 2006: 2589-635.
57. Chung F. Recovery pattern and home-readiness after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1995; 80: 896-902.
58. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Outpatient anesthesia. In:Morgan GE, Mikhail MS. Murray MJ ed(s). *Clinical Anaesthesiology*. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2002: 882-8.
59. Kayhan Z. Klinik anestezi. 3.Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 590-654.

60. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD). Postanesteziik bakım. Anestezi uygulamaları klavuzları, Kasım 2005
61. Silverstein JH. Practice Guidelines for Postanesthetic Care. *Anesth* 2002; 96:742–52.
62. Kopman AF. Measurement and monitoring of neuromuscular blockade. *Cur Opin Anaesth* 2002; 15: 415-20.
63. Eriksson LI, Satoo M, Severinghaus JW. Effect of vecuronium induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesth*; 1993; 78: 693-9.
64. Pino MR. Residual neuromuscular blockade: a persistent clinical problem. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44: 7790.
65. Baillard C, Clech C, Catoire J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Samama CM. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005; 95: 622–6.
66. Baurain MJ, Hoton F, Hollander AA, Cantraine FR. Is recovery of neuromuscular transmission complete after the use of neostigmine to antagonize block produced by rocuronium, vecuronium, atracurium, and pancuronium?. *Br J Anaesth* 1996; 77: 496-9.
67. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, Van Iersel T, First Human Exposure of Org 25969, a Novel Agent to Reverse the Action of Rocuronium Bromide *Anesth* 2005; 103:695–703
68. Illman HL, Laurila P, Antila H, Meretoja OA, Alahuhta S, and Olkkola KT. The Duration of Residual Neuromuscular Block After Administration of Neostigmine or Sugammadex at Two Visible Twitches During Train-of-Four Monitoring *Anesth Analg* 2011; 112: 63–8
69. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, et al. Sugammadex Provides Faster Reversal of Vecuronium-Induced Neuromuscular Blockade Compared with Neostigmine: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial *Anest analg* 2010;110:64 –73

70. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, Giunta FG, Meistelman C, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth* 2008; 100: 622–30
71. Lemmens HJM, El-Orbany MI, Berry J, Ben Morte J, Martin G. Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: sugammadex versus neostigmine. *BMC Anesthesiology* 2010, 10:15
72. Rex C, Wagner S, Spies C, Scholz J, Rietbergen H, Heeringa M, Wulf H, Reversal of Neuromuscular Blockade by Sugammadex after Continuous Infusion of Rocuronium in Patients Randomized to Sevoflurane or Propofol Maintenance. *AnesthesiaAnesthesiology* 2009; 111:30–5
73. Puhlinger FK, Rex C, Sielenkamper AW, Claudius C, et al. Reversal of Profound, High-dose Rocuronium–induced Neuromuscular Blockade by Sugammadex at Two Different Time Points. *Anesthesiology* 2008; 109:188–97
74. Sparr HJ, Vermeyen KM, Proost JH, Saldien V, Velik-Salchner C, et al. Early Reversal of Profound Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade by Sugammadex in a Randomized Multicenter Study. *Anesthesiology* 2007; 106:935–43
75. Lee C, Jahr LS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of Profound Neuromuscular Block by Sugammadex Administered Three Minutes after Rocuronium. *Anesthesiology* 2009; 110:1020–5
76. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG, Reversal of Profound Rocuronium-induced Blockade with Sugammadex. *Anesthesiology* 2008; 109:816–24
77. De Boer HD, van Egmond J, et al. Reversal of Profound Rocuronium Neuromuscular Blockade by Sugammadex in Anesthetized Rhesus Monkeys. *Anesthesiology* 2006; 104:718–23
78. De Boer HD, Driessen JJ, Marcus MAE, et al. Reversal of Rocuronium-induced (1.2 mg/kg) Profound Neuromuscular Block by Sugammadex. *Anesthesiology* 2007; 107:239–44

79. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, et al. Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade with Sugammadex in Pediatric and Adult Surgical Patients. *Anesthesiology* 2009; 110:284–94
80. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, et al. Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Block by the Selective Relaxant Binding Agent Sugammadex. *Anesthesiology* 2006; 104:667–74