

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

DEKÜRARİZE HASTALARIN DERLENME ÜNİTESİNDE REZİDÜEL
NÖROMUSKULER BLOK DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. CANAN YAYLA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET AKÇABAY

ANKARA

OCAK 2012

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Sinirden kasa iletide yer alan yapılar.....	3
2.1.2.Sinir Kas Kavşağı.....	5
2.2.Sinir kas kavşağında iletim.....	5
2.2.1.Nöromusküler Sinyalizasyon.....	5
2.2.2. Kas zarının uyarılması.....	6
2.2.3.Çizgili kasta kasılma.....	6
2.3.Nöromusküler blokerlerin sinir kas kavşağındaki etki prensipleri.....	7
2.3.1.Postsinaptik etkiler.....	7
2.3.2.Presinaptik etkiler.....	9
2.4.Sinir kas blokajı ve tipleri.....	10
2.4.1.Depolarizan blok (Faz I).....	10
2.4.2.Non-Depolarizan Blok.....	11
2.4.3.Faz II Blok.....	12
2.4.4.Karışık Blok.....	13
2.4.5.Antikolinesteraz Blok.....	13
2.4.6.Non-Asetilkolin blok.....	13
2.4.7.Kanal Blokajı.....	13
2.5.Sinir kas iletimi üzerine etkili faktörler.....	13

2.6.Sinir kas kavşığı iletiminin monitorizasyonu.....	15
2.6.1.Nondepolarizan bloğun ortadan kalktığıının değerlendirilmesinde klinik ölçütler ...	15
2.6.2.Periferik sinir stimülatörü ile uyarılmaya verilen yanıtlar.....	17
2.6.2.1.Tekli uyarı.....	17
2.6.2.2.TOF.....	17
2.6.2.3.Tetanik uyarı.....	18
2.6.2.4.Posttetanik sayım.....	19
2.6.2.5. Çift patlamalı uyarı.....	19
2.7.Sinir stimülasyonu monitorizasyon yerleri.....	20
2.8.Anestezi ırasında nöromuskuler monitorizasyon.....	20
2.9.Kas gevşeticiler ve antagonistleri.....	21
2.9.1.1.Depolarizan kas gevşeticiler farmakolojik özellikleri.....	21
2.9.1.2.Non-Depolarizan kas gevşeticiler ve farmakolojik özellikleri.....	22
2.9.1.2.1.Atrakuryum.....	23
2.9.1.2.2.Vekuronyum.....	25
2.9.1.2.3.Rokuronyum.....	26
2.9.2.Sinir kas blokajının geri döndürülmesi ve antagonist ajanların farmakolojik özellikleri.....	27
2.9.2.1.Antikolinesteraz ilaçlar.....	28
2.9.2.1.1.Neostigmin.....	28
2.9.2.1.2.Edrofonyum.....	28
2.9.2.1.3.Piridostigmin.....	29
2.9.2.1.4.Fizostigmin.....	29
2.9.2.2.Aminopiridin.....	29

2.10.Sinir kas bloğunun geri döndürülmesini etkileyen faktörler.....	29
2.11.Postoperatif rezidüel kürarizasyon.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	65
7. KAYNAKLAR.....	66
8. ÖZET	78
9. SUMMARY	80
10. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YEREL ETİK KURUL ONAYI.....	82
11. ÖZGEÇMİŞ.....	83

KISALTMALAR

Ach:	Asetil kolin
AMG:	Akseleromiyografi
AP:	Aksiyon potansiyeli
DBS:	Çift patlamalı uyarı
MMG:	Mekanomiyografi
mSA :	Minyatür sinaptik akım (mSC)
nAchR:	Nikotinik asetil kolin reseptörü
NDNMBA:	Nondepolarizan nöromusküler bloker ajan
NMBA:	Nöromusküler bloker ajan (Kas gevşetici ajan)
NMM:	Nöromusküler monitörizasyon
PAKU:	Postanestezik bakım ünitesi (PACU)
PORK:	Postoperatif rezidüel kürarizasyon (PORC)
PSS:	Periferik sinir stimülatörü
Sch:	Süksinil kolin
SD:	Standart sapma
SpO ₂ :	Periferik oksijen saturasyonu
TSP:	Tetani sonrası patlama
TSS:	Tetani sonrası sayım (PTC)
TS:	Tekli seyirme (Single twitch)
TOF :	Dörtlü uyarı (Train-Of-Four)

1.GİRİŞ

Bilim ve tıptaki gelişmelere paralel olarak anesteziyoloji alanında da önemli gelişmeler olmakta, her geçen gün hastalar için daha iyi, daha konforlu ve yan etkisi az uygulamalar hedefine biraz daha yaklaşılmaktadır (1-3) Günümüzde anestezi güvenli bir uygulama olarak kabul edilmektedir. Anestezinin güvenliğini artırmada nöromusküler bloker (NMB) ajanların önemli bir katkısı vardır (3,4). Nöromusküler bloker ajanlar (NMBA) yeterli kas gevşemesi sağlamak yanı sıra anestezik tüketimini ve entübasyona otonomik yanıtı azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (1,2,5). Öte yandan NMB'lerin operasyonun özelliklerine ve zamanlamasına uygun miktarda kullanılması önemlidir. Operasyon sırasında nöromusküler blokajı gerektiği gibi sürdürmek için anestezi derinliği gibi nöromusküler blok derinliği de izlenmelidir (2-6).

Nondepolarizan nöromusküler bloker ajanların (NMBA) blok derinliğini ölçmek amacıyla periferik sinir stimülasyonuna alınan yanıt değerlendirilmektedir (3,7). Günümüzde akseleromiyografi ile dörtlü uyarı [(Train of four (TOF)], verilerek alınan yanıtın değerlendirilmesi kas gevşeme derinliğinin ölçümünde standart hale gelmiştir (3,5,7-9). Hastaların kas gevşetici etkisinden kurtarılarak **“servise gidebilecek kadar deküarize edilmiş”** olduğu ise TOF monitorizasyonunda %90 değerinin elde edilmesi olarak kabul edilmektedir (9-13).

Genel anestezi sırasında kullanılan NMB etkilerinin geri döndürülmesi amacıyla antikolinesteraz bir ajan olan neostigmin kullanılmaktadır. Neostigmin kullanımından sonra klinik gözlemle kas gevşetici etkisinin ortadan kalktığı düşünülse de sinir kas kavşağındaki bir kısım reseptörün, kas gevşetici ajan ile blokajı halen devam etmektedir (5,9-14). Geriye döndürücü ajanların kullanımına rağmen, kas gevşeticilerin artık etkilerinin devam etmesine rezidüel blok ya da postoperatif rezidüel kûrarizasyon (PORK) ismi verilmektedir (9,10). Bu durumda nöromusküler fonksiyonda yetersizlik oluşmaktadır (10,15). PORK klinik olarak hipoventilasyon, aspirasyon, hipoksi ve derlenmede gecikmeye neden olabileceğinden yaşamsal önem taşımaktadır (4,10,15). Farklı metodlarla PORK sıklığının değerlendirildiği çalışmalarda nondepolarizan kas gevşetici verilen hastaların %33-64'ünün, nöromusküler bloktan tam olarak çıkmadan derlenme odasına getirildikleri gösterilmiştir (4,11).

Bu araştırmada genel anestezi sırasında orta etkili NMB kullanılmış olan geniş bir hasta grubu incelenerek, derlenme odasına alındıklarında hangi sıklık ve şiddette PORK gerçekleştiğinin ve PORK sıklığına etki eden faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sinirden kasa iletide yer alan yapılar

İskelet kas hücreleri medulla spinalis ön boynuzunda veya medullada bulunan α -motor nöronlarla uyarılırlar. Bu sinirlerin aksonları dallanarak birden fazla kasa temas eder yapıdadır. Her bir sinir lifi ile bunun uyardığı kas liflerinin oluşturduğu işlevsel birim motor üniteyi oluşturur. Motor işlevler ne kadar inceyse motor ünite o kadar az sayıda kas hücresi içerir. Kas liflerinin % 2'si dışında her kas lifinde 1 kavşak bulunur. Bu da sinir stimülasyonunun motor üniteye fasikülasyon oluşturmasını sağlar (16,17).

2.1.2. Sinir Kas Kavşağı

Motor nöronun iskelet kası içinde sonlandığı özelleşmiş alan sinir kas kavşağı olarak adlandırılır. Sinir hücresinin kas içine girdiği kısımda miyelin hücreleri bulunmaz, Schwann hücreleri bulunur. Tek bir kas lifi pek çok miyofibril içerir. Aksonları iskelet kas liflerini innerve eden sinir hücrelerine “motor nöron” denir. Hücre gövdeleri beyin sapında veya spinal kordda bulunur. Motor nöronların aksonları miyelinlidir ve vücuttaki en büyük çaplı aksonlardır, bu nedenle aksiyon potansiyellerini yüksek hızda santral sinir sisteminden iskelet kasına minimal gecikme ile iletirler (17).

Sinir kas kavşağı presnaptik membran, sinaptik aralık ve postsinaptik membrandan oluşur. Sinaptik aralık yaklaşık 20 nm genişliğindedir. Ekstrasellüler matriks oluşturan protein filamentleri aracılığı ile sinir ve son plak birbiriyle adezyon halindedir (17).

Motor nöronun akson terminalleri içinde bulunan veziküller asetil kolin (Ach) içerir. Asetil kolin akson terminalinden motor son plağa difüze olarak iyonotropik reseptörlere bağlanır. Asetil kolinin bağlanması her reseptör proteininde bir iyon kanalı açar. Bu kanallardan hem Na^+ hem de K^+ iyonları doğrudan geçebilirler. Snaptik kavşakta Ach reseptörlerinin yanı sıra Ach'i yıkan Ach-esteraz enzimi de bulunur. Açığa çıkan kolin akson terminaline geri alınarak yeniden Ach sentezinde kullanılır. Kas membranında kavşakta serbest Ach ile reseptöre bağlı Ach dengededir. Serbest Ach'in Ach-esteraz ile yıkımına bağlı olarak konsantrasyonu azalırsa, reseptöre bağlanacak daha az sayıda Ach bulunur (18). Ach salınımı, inhibitör aksonal voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarından GABA serbestleşmesini azaltır. Bunu çoğunlukla presinaptik M_2 ve daha az oranda M_1 reseptörlerinin aktivasyonu ile yapar. Memelilerin nöromusküler kavşaklarında; presinaptik spontan Ach salınımıyla, Ca^{+2} kanallarından harekete geçerek tonik Ca^{+2} salınımını başlatmasıyla aktive olan G(i/o) proteinleri birleşir. “P2Y” reseptörleri aktivasyonu da bunu izler, sonuçta presinaptik spontan Ach salınımını engelleyen bu olaylar zinciri ATP tarafından başlatılır (19). Endojen ATP salınımının başlattığı; membranda çok miktarda K^+ birikimi ile gerçekleşen depolarizasyon, aşırı nörotransmitter salınımını engeller ve presinaptik inhibisyona neden olur (20). Adenozin A_2A reseptör sitriyatal sinir terminallerinde Ach salınımı artırmak için iki sinyal yolağı kullanır;

- 1- Guanilat siklaz, adenilat siklaz, protein kinaz A aktivasyonu,
- 2- Kolera toksin duyarsız G-protein, protein kinaz C ve N-tipi Ca^{+2} kanalları aracılığı (20).

Sinir kas kavşağının kas tarafında kas yüzeyi derin kıvrımlar ile yüzey alanını genişletmiştir. Bu girintili çıkıntılı yapıda çıkıntı noktalarının üst bölümünde nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR) yoğun olarak bulunmaktadır (18). Girintilerde ise daha az sayıda reseptör ve daha çok sayıda Na^+ kanalları bulunur. Sinir kas kavşağına yakın fakat dışında kalan alana “kavşak dışı zon” denir. Bu bölgede yoğun olarak Na^+ kanalı az miktarda da nAChR bulunur ve son plak potansiyelinin depolarizasyon dalgası halinde kasa yayılmasıyla ilişkilidir. Ganglionik nöronlar, Ca^{+2} ’un ekstrasellüler kompartmandan tüm hücrelere tekrar tekrar girmesiyle doza bağımlı bir şekilde kolinerjik stimülasyonu aktive edebilirler, nAChR’nin aynı anda etkilendiği sayı bunu destekler (21). Bu kavşak dışı zondaki reseptörlerin yapısı, aktivitesi kişiden kişiye veya yaşamın evrelerine göre değişiklikler gösterebildiğinden bu klinikte kas gevşeticilere verilen yanıtın tek tip olmaması ile sonuçlanır (18).

2.2. Sinir kas kavşağında iletim

2.2.1. Nöromusküler Sinyalizasyon

Ach reseptörlerinin yarışmalı inhibitörü “d-tubokurarin”, Ach’in değişik miktarlarda salınımı olduğunu düşündüren bu aralıkta; daha büyük “minyatür sinaptik akım” (mSC) genliğini daha küçük mSC genliğine indirger. N-tipi Ca^{+2} kanallarından içeri akan Ca^{+2} tercihan büyük miktarda Ach içeriği ile veziküllerin serbest kalmasına neden olur (22,23).

Kürar nAChR reseptörlerine güçlü olarak bağlandığı halde iyon kanallarını açamaz ve Acheesteraz tarafından parçalanamaz. Reseptör kürar tarafından işgal edildiğinden Ach reseptöre bağlanamaz. Nöromusküler ileti olmadan kas

kontraksiyonu olamayacağından kürar zehirlenmesi paralizi yaparak asfiksi nedeniyle ölüme yol açabilir (23).

2.2.2. Kas zarının uyarılması

Nöromusküler kavşak motor sinir elektriksel olarak uyarıldığında kas hücresinde elektrik sinyali oluşturan kimyasal bir mesaj ortaya çıkar buna “eksitatuvar post snaptik akım” denir ve bu kasın kontraksiyonuna neden olur (16).

Kas kasılmasında sırayla aşağıdaki adımları izlenir;

- 1-Motor son plakta depolarizasyon; sinir iletimi,
- 2-Voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının açılışı,
- 3-Ach reseptörleri aracılığıyla postsinaptik membrandaki motor son plağın potansiyel üretimi,
- 4-Kas Na^{+} kanallarının depolarize olması,
- 5-Eksitasyon-kasılma kompleksi (24).

Kas kasılmasının her adımı çeşitli hastalıklar tarafından etkilenebilir. Presinaptik nöromusküler bileşkedeki aksonlar Guillain Barre sendromunda etkilenir. Elektromyografi ayırıcı tanıda kullanılabilir. Myestenia Gravis’de ise Anti-Ach reseptör antikorlarının varlığı nedendir. Hastaların %5’ inde kasa spesifik anti-kinaz antikorları pozitifdir. Uyarı-kasılma muhtemelen ryanodin reseptörlerine karşı antikör gelişen Myestenia Gravis tarafından etkilenir (25).

2.2.3. Çizgili kasta kasılma

Yukarıda anlatılan adımlardan sonra, miyozin başlarının bitişik ince filamanlara döngüsel olarak bağlanıp ayrılmasıyla kaslarda kasılma oluşur.

İstirahatteki kas lifinde kalın filamanların miyozin başları ATP ile bağlı olarak bulunur ince filamanların “troponin-tropomyozin” komplekslerinde bağlanmış kalsiyum bulunmaz ve aktin üzerindeki bağlanma bölgelerini bloke edecek şekilde dizilmiştir. Kas lifi aktive olduğunda sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salıverilir ve tropomyozin bölgelerine bağlanır. Bu etkiyle, ince filamanlarda aktin bağlanma bölgeleri açığa çıkacak şekilde yapısal bir değişiklik oluşur, böylece miyozin başları bağlanarak ince kalın filamanlar arasında köprüler oluşur. Bağlanan miyozin başları dönerek ince ve kalın filamanları üst üste gelecek şekilde çeker ve kas lifini kısaltır. ATP miyozin başına bağlanarak ayrılır. ATP’nin defosforilasyonu ile ortaya çıkan enerji miyozin başının başka bir bölgeye bağlanmasında kullanılır (18).

2.3. Nöromusküler blokerlerin sinir kas kavşağındaki etki prensipleri

2.3.1. Postsinaptik etkiler

Yetişkin motor son plak yüzeyinde yer alan nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR) 5 ayrı alt ünite yapısına sahip (2 α , β , δ , ϵ) bir iç membran proteinidir. Her bir alt ünite M_{1-4} olarak adlandırılan dört tane zincir içerir. M_2 zinciri kanal gözenegini oluşturur (23,26,27) N ve C terminal uçlar arasında α alt ünitesi, membranın iki tabakası arasında köprü yapan dört zincir (M_1 , M_2 , M_3 , M_4) içerir (23,26). M_2 , M_3 ve/veya M_4 muskarinik asetil kolin reseptörleri sempatik nöronların presinaptik inhibisyonuna aracılık eder. M_1 reseptörleri $K(V)_7$, $Ca(V)_1$ ve $Ca(V)_2.2$ kanalları üzerinde inhibitör etkili bulunmuştur. Bu etkiler sırasıyla nörotransmitter salınımında artma ve azalmaya neden olur, ancak genelde presinaptik M_1 reseptörleri nörokimyasal olayları kolaylaştırdığı kabul

edilir (25). Yine motor son plak üzerinde, iki alt ünitenin N terminalleri bir araya gelip iki ayrı Ach bağlanma cebi oluştururlar. Bu cepler ϵ - α ve δ - α alt üniteleri ara yüzeyinde bulunurlar. Her bir alt ünitenin membranda köprü görevi yapan 2 bölgesi iyon kanalını çevreler. Çift bağlı iyon kanalının geçirgenliği Na^+ ve K^+ 'unkine eşittir; Ca^{+2} total geçirgenliğe yaklaşık %2,5 kadar katkı sağlar (26). Alfa-7 nAChR ve dopamin D reseptörü prefrontal kortekste bilişsel ve dikkat süreçlerinin herikisine de kısmen aracılık etmektedirler (27).

Asetilkolin reseptörünün iyon kanalı istirahat durumunda fonksiyonel olarak kapalıdır. A-alt ünitesine iki Ach molekülünün eşzamanlı olarak bağlanması, kanalı açan değişiklikleri başlatır (28).

Nondepolarizan NMBA'nın (kompetitif antagonist) bir molekülünün bir alt üniteye bağlanması blok oluşturmaya yeter (29). Paul ve ark. (30) yetişkin nAChR'de ED₅₀ (kas geriliminde % 50 depresyon yaratan doz) ile nondepolarizan blokerlerin potensi arasında bir korelasyon saptamışlardır.

Süksinilkolin gibi depolarizan NMBA (1) nAChR'nün desensitizasyonu (2) sinir-kas kavşağındaki voltaj bağımlı Na^+ kanallarının inaktivasyonu ve (3) membranda K^+ geçirgenliğinde artış ile sonuçlanan son bölgenin uzamış depolarizasyonunu sağlar (29). Aksiyon potansiyeli oluşumu böylece engellenir ve nöromusküler blok oluşur. Ach'in depolarizasyon yapmasına rağmen, etki süresinin çok kısa (birkaç salise) olmasından dolayı kas kontraksiyonuna yol açtığı unutulmamalıdır (29). Yetişkin nAChR'nin tersine fetal nAChR, düşük iletken bir kanaldır. Bu yüzden Ach salınımı kısa bir aktivasyona yol açar ve kanalın açılma olasılığı düşüktür (27).

Fonksiyonel veya cerrahi denervasyon durumlarında oluşan nAChR'nin up regülasyonu, çoğu fetal tip olan nAChR'nin yayılması ile karakterizedir. Bu reseptörler NDNMBA'lara dirençli ve Sch'e daha duyarlıdır (31,32).

2.3.2. Presinaptik etkiler

Presinaptik reseptörler sinir kavşağından Ach salınımında görev alırlar. Motor son plakta nikotinik ve muskarinik reseptörlerin varlığı kanıtlanmıştır. Presinaptik nikotinik reseptörler, α^3 , β^2 alt üniteleri bulunan beşgen yapıdır (33). Presinaptik nikotinik reseptörlerin Ach tarafından aktive edildiğini ve talep arttığında (ör. tetani sırasında) Ach salınımını sürdürecektir bir pozitif-feedback kontrol sistemi ile fonksiyon gördüğü ileri sürülmüştür (33). Bu reseptörlerin NDNMBA ile bloke edilişi tetanik uyarı ve TOF uyarısı ile görülen sönme (fade) fenomenini açıklar (33,34). Presinaptik uyarı yokluğunda bu sinaptik hücrede küçük spontan elektriksel yanırlar ortaya çıkar. Düşük oranda eksternal Ca^{+2} oranı "minyatür sinaptik akım" (mSCs) ile birlikte sinir stimülasyonu geniş quantal salınımına neden olur (25). Tek bir son plak potansiyeli presinaptik hücre tarafından salıverilen en küçük miktardaki transmitterle oluşan postsinaptik yanıtı kuantal salıverilme denir (25). Dışarıdan K^+ enjekte edilirse deneysel ortamda, presinaptik terminalde depolarizasyon meydana getirilir. N-tipi Ca^{+2} kanal blokörü ω -conotoxin ile mSCs'le birlikte bloke edilir. Tapsigargin (Thapsigargin) veya kafeine bağlı endojen Ca^{+2} salınımı artırılır. N-tipi Ca^{+2} kanallarından içeriye akan Ca^{+2} , büyük miktarda Ach içeren veziküllerin salınımına neden olur (25) M_1 reseptörleri $K(v)7$, $Ca(V) 1$ ve $Ca(V)2,2$ kanallarında bir inhibisyon yapar. Bu etkiler sırasıyla transmitterin serbest bırakılmasıyla artar veya azalışa neden olur,

ama presinaptik M_1 reseptörleri genellikle kolaylaştırıcı olarak kabul edilir (26). M_2 , M_3 , M_4 yanında M_1 reseptörleri de fosfolipaz C yoluyla voltaj aktivasyonlu Ca^{+2} kanallarını kapatarak presinaptik sempatik motor nöronları inhibe ederler (26). Presinaptik G proteini bağlı muskarinik reseptörler de Ach salınımının feedback mekanizmasında yer alırlar (35,36). Ca^{+2} girişi yoluyla presinaptik M_1 reseptörleri Ach salınımında ve M_2 reseptörleri salınım inhibisyonunda rol alırken (37,38), presinaptik nikotinik reseptörler direkt olarak salınım işlevine katılmazlar. Ach'i mobilize ederler (29). Bundan dolayı, presinaptik nAChR'nin NDNMBA'lar tarafından bloke edilmesi Ach'in tetanik veya TOF uyarısını destekleyecek kadar hızlı davranmasını engeller. Bunun aksine presinaptik muskarinik reseptörler salınım mekanizmasının artış ve azalmasından sorumludurlar. NDNMBA'ların muskarinik reseptörler üzerinde etkisinin olduğunu gösteren bir kanıt yoktur (15,23).

Nöromusküler kavşak motor sinir elektriksel olarak uyarıldığında kas hücresinde elektrik sinyali oluşturan kimyasal bir mesaj ortaya çıkar. Ortaya çıkan bu “eksitatuvar post sinaptik akım” kasın kontraksiyonuna neden olur. Presinaptik uyarı yokluğunda bu sinaptik hücrede küçük spontan elektriksel yanıtlar ortaya çıkar. Sinir daha büyük postsinaptik akım oluşturacak şekilde uyarıldığında ortaya çıkan son plak potansiyeli minyatür son plak potansiyellerinin toplamına eşittir (15).

2.4. Sinir kas blokajı ve tipleri

2.4.1. Depolarizan blok (Faz I)

Depolarizan kas gevşeticiler postsinaptik reseptöre uzun süre bağlı kalarak depolarizasyonun devam etmesine ve ardından bloğa neden olur. Bu sırada kaslarda kontraksiyon ve fasikülasyonlar izlenir (39-42). Süksinilkolin sinaps aralığında Acheesteraz tarafından yıkılamaz (41-43). Plazmaya difüzyonu ardından psödokolinesteraz (butiril kolinesteraz) ile daha uzun sürede yıkılır. Depolarizan kas gevşeticilerin etkisi antikolinesterazlarla geri döndürülemez (41). Depolarizan blokta TOF yanıtında sönme görülmez ancak yanıt eşit yükseklikte görülür (40). Tekli uyarıya alınan yanıtta depresyon olur. Tetanik uyarıya alınan yanıtta ise sönme olmaz. Blok etkisi geçtikten sonra izlenen seyirme yanıtının yüksekliği ise kontrol yanıtın yüksekliğinden fazladır. Uzun süren uygulamalarda taşıflaksi gelişebilir (41). Bir süre sonra uzayan uzayan son-plak depolarizasyonu Ach reseptörlerinde iyonik ve konformasyonel değişimlere neden olarak, klinikte NDNMBA'a benzer Faz II (dual) blok gelişir. Tekrarlayan uygulamalarda Faz II ortaya çıkabilir.

Depolarizan blok, Ach, inhalasyon anestezikleri, hipotermi, solunumsal alkaloz ve magnezyum etkisi ile potansiyalize olur. Asidoz ve non-depolarizan kas gevşeticilerle antagonize olur. Depolarizan kas gevşeticiler K^+ salınımını artırarak malign hipertermiyi tetikleyebilir, bradikardik ritm bozukluğuna yol açarak ciddi yan etkilere neden olabilirler. Günümüzde depolarizan kas gevşeticiler grubundan Sch kullanılmakta olup dekametonyum kullanılmamaktadır (40,41).

2.4.2. Non-Depolarizan Blok

Nondepolarizan kas gevşeticiler motor son plakta kolinerjik reseptörlere bağlanarak uyarımın sinirden kasa iletimini engellerler. Bu bağlanmada Ach ile yarış sözkonusu olduğundan oluşturulan blok kompetitif blok olarak adlandırılır (41,43-45). Non depolarizan blok yapan ilaçlar kavşak sonu reseptörlerin α -ünitlerine bağlanarak Na kanallarının kapalı kalmasını sağlayarak depolarizasyonu olmasını önlerler. Blok öncesi fasikülasyon, seyirme yanıtında artış görülmez. Tekli uyarıların boyunda azalma olur. Nondepolarizan blok antikolinesterazlarla antagonize olur. Dörtlü uyarılara alınan yanıtlar giderek zayıflar. Volatil anestezikler, magnezyum ve hipotermi ile non-depolarizan blok potansiyalize olur. Asidoz bloğun derinlik ve süresini arttırır. Adrenalin, Sch ve Ach etkisi ile non-depolarizan blok azalır. Pankuronyum bromid, vekuronyum bromid, atrakuryum besilat, mivakuryum, rokuronyum, cis-atrakuryum günümüzde kullanılan nondepolarizan kas gevşeticilerdir (41).

2.4.3. Dual (Faz II, Bifazik, Desensitizasyon) Blok

Bir depolarizan kas gevşeticinin uzun süre tekrarlayan dozlarda kullanımı ile ortaya çıkar. Uzun süreli kullanımda, depolarizan bloğun tipi değişerek non-depolarizan bloğun özelliklerini göstermeye başlar. Tekrarlayan dozlarda kullanıldığında veya genetik olarak anormal plazma kolinesteraz aktivitesi olan hastalara, normal dozlarda süksinilkolin verildiğinde tetanik uyarıya alınan yanıtta sönme veya posttetanik fasilasyonun gözlemlendiğinde nondepolarizan benzeri blok ortaya çıkar (41-43). Dual bloğun ortaya çıkış mekanizması tam bilinmemektedir. Uzun süreli uygulanan depolarizan ilacın reseptörde yapısal değişiklik yaptığı

reseptörün ilaca duyarlılığını azalttığı Ach sentezini azalttığı şeklinde farklı açıklamalar yapılmaktadır. Dual blok gelişten sonra süresi yaklaşık non-depolarizan blok kadardır. Dual bloğun etkisinin geri döndürülmesini hızlandırmak için antikolinesteraz (neostigmin) kullanılması gerekmektedir (41).

2.4.4. Karışık (Miks) Blok (42-44)

Depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticinin birlikte verilmesi durumunda görülür. Reseptörlerin bir kısmı depolarizan bir kısmı da non-depolarizan kas gevşeticinin etkisi altındadır. Blok süresi sıklıkla nondepolarizan bloğun süresi kadar olmakla birlikte tam olarak kestirilemez.

2.4.5. Antikolinesteraz Blok (42-44)

Antikolinesteraz ilaçlar, asetilkolin birikimine neden olarak ve kendi depolarizan etkileri ile blok yapabilirler.

2.4.6. Non-Asetilkolin Blok (42-44)

Asetilkolinin yapımı, salınımı ve taşınmasının engellendiği durumlarda ortaya çıkar. Magnezyum gibi Ach salınımını azaltan maddeler kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize ederler.

2.4.7. Kanal Blokajı (42-44)

Bazı ilaçlar, depolarizasyona neden olmadan ya da Ach ile yarışmaya girmeden kavşak sonrası Na^+ iyon kanallarının açılmasına engel olarak blok oluştururlar. Lokal anestezikler, antibiyotikler, barbitüratlar bu şekilde sinir-kas bloğu yaparlar.

2.5. Sinir kas bloğunu etkileyen faktörler (42)

Yaş: Yenidoğan grubu kas gevşeticilere erişkinlere göre daha fazla duyarlıdır.

Vücut ısısı: Hipotermi sinir kas iletiminin blokajı yanı sıra ilaçların dağılım ve metabolizmasını etkiler. Depolarizan blok uzar.

Kan akımı: Kardiyak out-putun azaldığı durumlarda özellikle şok durumunda etki başlangıcı ve etki süresi uzar.

Kanın pH ve CO₂ içeriğinde değişiklikler: Nöromuskuler iletimin etkilenmesi yanı sıra ilaç metabolizması etkilenir.

Serum proteinleri: Kan albümin düzeyinde artış atrakuryum için serbest ilaç fraksiyonunu azaltacağından ilaç gereksinimini artırır.

Elektrolit değişiklikleri: Na⁺ ve K⁺ azlığında nondepolarizantlara, Ca²⁺ azlığı ve Mg²⁺ fazlalığında ise tüm kas gevşeticilere duyarlılık artmıştır.

Sinir kas hastalıkları: Motor nöron hastalıklarında etkilenmemiş kaslar da olabileceğinden sinir stimülasyonu kesin sonuç vermez. Myotonik distrofilerde myotonik kas kantraktürleri görülebilir. Bu olgularda malign hipertermi sıklığı artmıştır. Myastenia Graves hastalığında ise depolarizan kas gevşeticilere direnç varken nondepolarizan grubu kas gevşeticilere duyarlılık artışı vardır.

Karaciğer hastalığı: Depolarizantlardan Sch'e duyarlılık artmıştır. Tıkanma tipi sarılıkta nondepolarizantları daha düşük dozda vermek gerekirken karaciğer yetmezliğinde daha yüksek dozda kullanmak gerekir.

Böbrek yetmezliği: İdrarla NMB atılımı azalacağından etki süresi uzayabilir.

Kollajen doku hastalıkları: NDNMB'lere duyarlılık artışı bildirilmiştir.

İlaçlar:

Antibiyotikler: Aminoglikozid grubu antibiyotikler hem Ach salınımını azaltır hemde postsnaptik membranı stabilize ederek potansiyasyon yaparlar.

Aminoglikozidlerden neomisin ve streptomisin nöromusküler fonksiyonu deprese eder, steroid yapılı NMB'lerin etki süreleri uzatır.

Etkilerinin geri döndürülmesinde Ca^{2+} , neostigmin, 4-aminopiridin etkilidir.

İnhalasyon anesteziikleri: Kas tonusunu santral refleks yolların inhibisyonu ile azaltırlar.

Ganglion bloke ediciler: Trimetofan ve heksametonyum kas sinir bloğu oluştururlar.

Lokal anesteziiler: Kinidin, prokainamid ve lidokain sinir kas iletimini baskılar ayrıca nondepolarizanların etkilerini artırır.

Diğer: Magnezyum, verapamil, lityum, β -blokerler, diazepam grubu ilaçlar iletimi baskılar veya kas gevşetici etkilerini potansiyelize ederler.

2.6.Sinir kas kavşağı iletiminin monitorizasyonu

2.6.1. Non-Depolarizan Bloğun Ortadan Kalktığını Gösteren Kriterler

Klinik gözlemlerle hastanın;

- 1- Sözel uyarı ile gözlerini tam açabilmesi
- 2- Dil basacağı testi
- 3- Eline verilen bir nesneyi sıkı bir şekilde kavrayabilmesi,
- 4- Başını en az 5 saniye süre ile havada tutabilmesi
- 5- Etkili bir şekilde öksürebilmesi,
- 6- Yeterli tidal volüm sağlayabilmesi,
- 7- 15-20 ml/kg vital kapasitesinin olabilmesi,

8- 20-25 cmH₂O değerinde negatif basınç sağlayabilen inspirasyon gücünün olmasıdır (41-43).

Öte yandan NMB'ın reversal etkinin objektif metodları ile değerlendirilmesi önerilir. Hastada klinik olarak kas gevşetici etkisinin ortadan kalktığı tespit edilse de, sinir-kas kavşağında reseptörlerin bir kısmı kas gevşetici ilaç ile bloke olabilir. Benzer şekilde, bloğu geri döndürmek için kullanılan ilacın etkisi de ortadan kalkabilir. Bu iki durumda da, klinik olarak kas gevşetici etkisinden kurtulmuş görünen hastada tekrar solunum gücülüğü gelişebilir. Bu durum **rekürarizasyon** (rezidüel krarizasyon) olarak adlandırılır (41-43).

Kas gevşeticilerin monitörizasyonu periferik sinir stimülatörleri yardımıyla yapılmaktadır (4). Kısaca yüzeyel bir sinire elektriksel bir uyarı veren cihaz ve bunun kasta yarattığı kasılmayı algılayıp, görsel verilere eviren bir monitörden ibarettir; vizüel, taktil, mekanomyografi veya elektromyografi gibi yöntemlerle monitörize edilir. Monitorizasyona alınan cevaba göre elektrik akımı yüzeyel bir sinir üzerine yerleştirilen iki elektrot ile verilir. Bu elektrot iğne, metal kre veya jelli elektrot olabilir. Sinir trasesi üzerinde negatif elektrot (siyah) distale, pozitif (beyaz ya da kırmızı) elektrot proksimale yerleştirilir. Kas kontraksiyonu cilt direnci, voltaj, akım, dalga formu, devredeki yk değişiklikleri ve ısı gibi faktörlerden etkilenip yanlış sonuçlar verebilir. Bu nedenle dikkat edilmesi gerekenler; cihaz sabit akım vermelidir. Supramaksimal uyarı (maksimal kas kontraksiyonu için gerekli olandan %20-25 fazla) akım vermelidir. Klinik uygulamada bu 20mA'den başlayarak kademeli olarak artırılır ve maksimum yanıt alınan akıma göre ayarlanır. Dalga formu monofazik ve dikdörtgen

olmalıdır. Optimal uyarı süresi 0,2-0,3 msn olmalıdır. 0,5 msn'yi aşan uyarılar kası doğrudan uyarabilir. Cilt ısısı 35°C altında ise seyirme yüksekliğinde azalma meydana gelebilir. 32°C altındaki vücut sıcaklığında monitörizasyon güvenli olmayabilir (40).

2.6.2. Periferik sinir sitimülatörleri ile uyarılmaya verilen yanıtlar

2.6.2.3. Tekli uyarı (single twitch-ST):

Tekli seyirme 0,1 Hz ile 1 Hz arasında değişen bir frekansta sinire supramaksimal bir uyarı verilirmesinden oluşur (13,40,41). 0,15 Hz'lik bir frekans seçimi sönme nedeniyle kas kasılmasında azalmaya yol açar (13,40,46). Tekli uyarı sinir-kas bloğu düzeyinin saptanmasında, sinirin doğru yerinin saptanmasında ve ilaçların karşılaştırmalı incelemelerinde kullanılır (44,46). En basit tekniktir (40).

Sinir-kas kavşağı depolarizasyon sonrası 10 sn içinde başlangıç konumuna döner. 0,1 Hz kullanıldığında kas yanıtı daha kuvvetlidir. Seyirme değeri kas gevşemesi başlamadan önceki ilk duruma göre değerlendirilir. T₁ gevşemesi öncesi ve T_c de 0 andaki durumu belirtir ve T₁/T_C oranı olarak verilir. Klinikte tekli seyirme uyarısının kullanımı sınırlıdır. Blok tipleri arasında ayırım yapılması güçtür, kuvvet göstergelerine ihtiyaç duyulur ve derin paralizilerde iyi bir seçim değildir (40).

2.6.2. TOF (Dörtlü Uyarı)

İlk kez 1970'te kullanılmıştır. 0,5 Hz'de 0,2 msn (200µsn) süresince kare-dalga şeklinde uyarı verilmesi yaygın hale gelmiştir. 2 sn'de gerçekleşen, dört ardışık supramaksimal uyarı yapılır (40,47). TOF uygulaması tekli uyarıya göre

daha duyarlıdır 50 Hz' lik tetanik uyarıya benzer. Düşük frekans kasılmaların gözle görülmesi imkânı vardır, dolayısıyla hem vizüel hem de cihaz ile monitörize edilebilir. TOF 12-15 saniyede bir tekrar edilebilir (40,47). TOF, uyarılara alınan 4. yanıt yüksekliğinin 1. yanıt yüksekliğine oranıdır ve % değer olarak belirtilir (40). Azalma blok derecesiyle ters orantılıdır. Reseptörler 0-75 bloke edildiğinde oran düşmeye başlar (40,41).

Nöromuskuler blok derinliği arttıkça yalnızca ilk 3 kasılmayı oluşturarak kaybolur, blok derinleşmesi üçüncü, ikinci ve nihayet ilk seyirmenin kayboluşuna yol açar. Bu daha derin blok seviyeleri ile TOF kavramının tanıtılmasına izin verir. İki sayım, üç ya da dört sayım daha derin bir bloğu temsil eder. Dördüncü seyirmenin kaybolması %75, üçüncü seyirmenin kaybolması %80, ikinci seyirmenin kaybolması %90 blokajı gösterir (13,48). Spontan remisyon döneminde, sırasıyla yaklaşık % 90 bir seyirme T_4/T_0 , % 80, % 75, ikinci, üçüncü ve dördüncü kasılmaların yeniden ortaya çıkmaya başlaması kabul edilir (47). Süksinil kolin kullanıldığında TOF değeri görülüyorsa Faz II blok gelişmiş demektir (40). Pretetanik değerlere dönebilecek bir derlenme için 1-10 arasında bir zaman gerekebilir. TOFR <0,9 ise rezidüel nöromuskuler blokaj anlamına gelmektedir (49).

2.6.2.5. Tetanik uyarı

Nöromuskuler blok kalıntısının klinik monitörizasyonunda standarttır. Bir uyarım 2 Hz baz frekansta dört uyarıdan oluşmaktadır. Eğer NMBA uygulanmadıysa 4'lü seyirme yükseklikleri eşittir (15). 30 Hz frekansın üzerinde

bir stümülasyon uygulandığında cevap tekli uyarıya olan yanıtların toplamıdır. Genellikle yüksek frekansta (50-200 Hz) uyarı 5 sn boyunca verilir (13,42,47,48). Sonra mutlaka 1-2 dakika ara verilmelidir aksi takdirde posttetanik potansiyasyon görülür. Parsiyel bir nondepolarizan blok sırasında uygulanan tetanik uyarının, bir sonraki seyirmeye uyarılmış yanıtını artırma yeteneğine “posttetanik potansiyasyon” denir (39). Az sayıda uyarı, posttetanik potansiyasyona neden olmaz (39,41). Kas gevşetici yokken sönme olmaz ve kasılma cevabı devam eder. Nondepolarizan blokta mekanik cevap sönme olur (11,17,27). Kas gevşetici etkinliği tetanik uyarıya sönme cevabının derecesi ile ölçülür.

2.6.2.6. Post Tetanik Sayım (PTC)

Derin nöromuskuler blokta tekli uyarı tetani ve TOF yanıtı alınmaz. 50 Hz’lik 5 sn süren supramaksimal uyarının 3 sn sonrasında 1 Hz’lik tekli stimülasyonu uygulanır. Tekli seyirmelerin sayısı 0-12 arasında olabilir. 0-6 seyirme yoğun blok varlığını gösterir. Blok yoğunluğu azalınca TOF uyarısına yanıt oluşmadan PTC yanıtı oluşur (13,40). PTC oluşmasıyla ilk TOF yanıtı arasında geçen süre atrakuryum ve vekuronyumda 6-9 dakika pankuronyumda 40 dakikadır. Derin bloklarda kullanılır. PTC 6 dakikadan daha sık sürelerle uygulanmamalıdır (40).

2.6.2.7. Çift Patlamalı Uyarı (DBS)

TOF yöntemi vizüel veya taktil yöntemle nöromuskuler blok değerlendirilmesinde yetersiz kaldığında 50 Hz intervalde 3 uyarı içeren ve 750 msn aralıklı iki kısa tetanik stimülasyon verilir (18,48). 12-15 saniye aralıklarla tekrarlanabilir (37). Bir yanıt varsa cerrahi paralizi yeterli demektir. 2.ci yanıt varsa blok antagonize edilebilir (5).

2.7. Sinir stimölasyonu monitorizasyon yerleri

Monitörizasyon için transkutan akım verileceğinden yüzeysel seyreden motor sinirler uygundur. Ulnar, fasiyal, posterior tibial ve peroneal sinirler kullanılabilir.

Ulnar Sinir: Ulnar sinir uyarılıp musculus adduktor pollicis brevis yanıtı değerlendirilir. Başparmak addüksiyonu ve ve metakarpal eklemlerde fleksiyon izlenir. Elektrotların biri ulna başına diğeri 3-5 cm proksimale yerleştirilir (6,40).

Fasiyal Sinir: Temporal dal uyarılarak alına doğru musculus orbicularis oculi kasılması izlenir. Elektrotların biri gözün dış kantusunun 2 cm lateraline, diğeri kulak tragusunun proksimaline yerleştirilir (6,40).

Posteriyor Tibial Sinir: Elektrotlar aşil tendonunun yanındaki oluğa ve medial malleolun arkasına yerleştirilir. Musculus Flexor Hallucis Brevis'in ayak başparmağındaki plantar fleksiyon yanıtı izlenir (6,40).

Peroneal Sinir: Elektrotlar fibula boynunun lateraline ve lateral malleolun arkasına yerleştirilir. Ayaktaki dorsifleksiyon yanıtı değerlendirilir (6,40).

2.8. Anestezi Sırasında Nöromuskuler Monitorizasyon

Anestezi altında NMB verilmesinden sonra yapılan TOF kayıtları blok seviyesinin 4 fazını gösterir. Derin blok entübasyondan 3-6 dakika sonra görülür ve stimölasyonun hiçbir paternine yanıt alınamaz. Bunu izleyen derin blok safhasında sadece PTC yanıtı alınır. Cerrahi sırasında ise TOF' a tek yanıt alındığında blokaj %90-95, 4. Yanıt ortaya çıktığında ise blokaj %60-85 seviyesindedir. Bir ya da iki yanıtın olması operasyon sırasında yeterli gevşemeyi

sağlamaktayken, beklenmedik hareketlerin önlenmesi veya derin anestezi ve blok sağlanması isteniliyorsa PTC bakılmalıdır. Derin blok varlığında antikolinesteraz verilmiş olsa da yetersiz olacaktır (10). Bu nedenle TOF'a 3 ya da 4 yanıt alınmadan antikolinesteraz kullanılmamalıdır. Geçmişte derlenme fazında TOF değerinin 70 ve üzeri olması yeterli dekürrizasyon olarak yorumlanırken günümüzde 90 üzeri değerler yeterli dekürrizasyon olarak kabul edilmektedir (6,10,40).

2.9. Kas Gevşeticiler ve Antagonistleri

2.9.1. Kas gevşeticiler

Tüm kas gevşeticiler yapısal olarak kuaterner amonyum bileşikleridir. Klinik etkilerini AchR üzerinden başlatırlar (14).

2.9.1.1. Depolarizan Kas Gevşeticiler

2.9.1.1.1. Süksinilkolin

İki Ach molekülünün birleşmesiyle oluşmuştur. Etkisi hızla başlar kısa sürede sonlanır. Psödokolinesteraz enzimiyle hızla süksinilmonokolin ve koline parçalanır. Verilen ilacın çok küçük bir kısmı sinir kas kavşağına ulaşır. Plazma yarılanma ömrü 47 sn'dir. Psödokolinesteraz yokluğunda veya azlığında yıkımı gecikir. Sinüzal bradikardi, nodal ritimler, ventriküler disritmiler, hiperkalemi, göz ve kafa içi basınç artışı, miyalji sık görülen yan etkileridir. Günümüzde yan etkileri daha az olan orta etkili bazı kas gevşeticilerin varlığı ve bunlar için antidot geliştirilmiş olması kullanımını tereddütlü hale getirmiştir (40).

2.9.1.2. Non-Depolarizan kas gevşeticiler ve farmakolojik özellikleri

Nondepolarizan kas gevşeticiler sinir kas kavşağında Ach ile yarışarak postsinaptik asetil kolin reseptörü α -alt ünitesine bağlanırlar (44). Nondepolarizan NMB'ler kimyasal yapılarına, ya da etki sürelerine göre sınıflandırılırlar. Steroid yapıdaki bileşikler vagolitik olarak davranırlar. Benzilizokuinolinium yapıda olanlar histamin salıverilmesine neden olurlar. Nondepolarizan kas gevşeticilerin Sch gibi hızlı etki başlangıcı yoktur. Etki başlamasını hızlandırmada yüksek doz ve priming dozun kullanılması önerilir. Normal koşullarda ED95'in bir veya iki katı kullanılır (28).

Doz artımı etki süresinin uzamasına neden olabilir. Potent NMB'ler geç etki başlangıcına sahiptir. Kaslarda tam paralizi sağlandığında sinir kas kavşağındaki reseptörlerin %75-80'i bloke edilmiştir. Ancak NMB etkilerinin geri dönüşünde kas gruplarının cevabı farklı olmakta, laringeal kaslardaki paralizinin geri dönmesi musculus adductor pollicis'e göre daha hızlı olmaktadır. Bu nedenle spontan solunum gayretleri başladığında ek doz kas gevşetici vermeden önce bir periferik sinir stimülatörü ile kas fonksiyonlarının izlenmesi yüksek doz NMB kullanımını engelleyerek, rezidüel blok ihtimalini de azaltabilir (23). İnhalasyon anestezikleri doz bağımlı olarak nondepolarizan nöromusküler bloğu potansiyalize eder. Bu etki en fazla desfluranda daha sonra sırasıyla sevofluran, enfluran, izofluran ve halotan'da izlenir (41). Propofol anestezisinde potansiyasyon görülmez (41). Anesteziklerin potansiyasyonu seçilen kas gevşetici ile de ilişkilidir (45). Pankuronyum da en fazla olup vekuronyum ve atrakuryum sırasıyla gözlenir. Nöromusküler bloğun midazolam ile çok az bir şekilde arttığı

görülmüştür, tiyopental, propofol, fentanil ve ketaminin blok üzerine etkileri yoktur (41). Depolarizan ve nondepolarizan NMB'ler karşılıklı olarak antagonisttir. Tek istisna; psödokolinesterazı inhibe eden pankuronyumun Sch ile agonist etkisidir.

Atrakuryum yüksek dozlarda histamin salınımını uyarır (50,51). Bu da allerjik reaksiyonları tetikleyebilir ve periferik vazodilatasyon, hipotansiyon meydana gelebilir. Karaciğer yetmezliği rokuronyumun bloğunu uzatırken vekuronyumu daha az etkiler. Atrakuryum, ekstrahepatik yollarla metabolize olur. Atrakuryum ağır karaciğer yetmezliklerinde kullanılabilir.

Vekuronyum ve pipekuronyum kısmen böbreklerden atılır, böbrek yetmezliği etki sürelerini uzatır (52). Atrakuryum ve rokuronyumun eliminasyonları böbrek fonksiyonlarından bağımsızdır. Hipotermide metabolizmanın azalması ve atılımın gecikmesine bağlı olarak NDNMB etki süreleri uzar. Hipopotasemi, hipokalsemi ve Mg^{++} uygulanması nondepolarizan blok süresini artırır (52). Respiratuvar asidoz PORK olan bir hastanın bloğunu kuvvetlendirerek klinik duruma olumsuz etki yapabilir. Diyafram, çene kasları, larinks kasları, yüz kasları, musculus adductor pollicise göre daha çabuk yanıt verir. Glottik kas yapıları da bloğa oldukça dirençlidir (39).

2.9.1.2.1. Atrakuryum

Benzilizokinolinyum grubu NDNMB'dir. Bisquartener amonyum derivesidir (40). Yüksek dozları hızla verildiğinde histamin salıverilmesine neden olarak, hipotansiyon taşikardi ürtiker ve bronkospazma neden olabilir. Nonspesifik esterazlarla oluşan metabolitlerinden biri olan laudanosine uzun süreli infüzyonda,

santral sinir sistemi eksitasyonuna neden olabilir. Atrakuryumun ED₉₅x3 dozu 0,6mg/kg'dır (14). Doza bağımlı olarak etki 2-3 dakikada maksimuma ulaşır. 0,5 mg/kg uygulandığında 3,2 dakikada maksimum etki görülür (8,53) Uygulandıktan 20-30 dakika sonra blok geri dönmeye başlar, %95 düzelme 60-70 dakika sürer (11). Enjeksiyondan %25 tekli uyarı düzelmesine kadar olan ortalama zaman 46 dakikadır. Kullanım dozu, histamin salınımı ve kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle 30 saniyede yavaş intravenöz enjeksiyonla uygulanır (40). Erişkin ve 2 yaşından büyük çocuklar için dozları entübasyon için IV 0,4-0,5 mg/kg, daha sonra idamede 20-45 dakika aralıklarla 0,08-0,1 mg/kg'dır. Sürekli infüzyon için önce: 9-10 mcg/kg/dk, blok gelişip dengeli anestezi oluştuktan sonra 5-9 mcg/kg/dk dozu ile idame yapılabilir (11). Sch ile başlanan blok sonrası dozu 0,2-0,4 mg/kg'dır. Priming için entübasyon dozunun %10'u 3-5 dak önce uygulanır. 1-24 ay arası çocuklarda entübasyon için IV 0,3-0,5 mg/kg, idamede 0,25mg/kg ihtiyaç oldukça yapılır (11). Doz gereksinimleri yaş ile değişmemekle birlikte atrakuryum bebeklerde, erişkinlerden daha kısa etkili olabilir. Oda sıcaklığında her ay etkisinin %5-10'unu kaybeder. 2-8 derecede saklanır. İnsanlarda plazmakolinesterazları ile "Hoffman Eliminasyonu" ile yıkılır.

Hoffman eliminasyonu normal fizyolojik koşullarda meydana gelen, kimyasal bir parçalanmadır. Isı ve pH artışı ile artar. Diğer yıkım yolu ise non-spesifik ester hidrolizidir. Ach veya plazma kolinesterazlarından farklı olarak bir grup doku esterazları ile yıkılır. Plazmakolinesterazlarında genetik bozukluk olan hastalarda atrakuryuma normal cevap alınır. Atrakuryum yıkımının 2/3'ü ester hidrolizi ile 1/3'ü ise Hoffman eliminasyonu ile gerçekleşir (54). Atrakuryum

karaciğer ve renal fonksiyonlardan bağımsızdır. Son ürünleri laudanozin ve akrilat fragmanlarıdır. Laudanozin karaciğerde metabolize olup idrar ve safra ile atılır. Çok yüksek dozlarda ve karaciğer yetmezliğinde toksisite yaratabilir (54). Atrakuryum orta etkili bir KGA olup yarılanma ömrü 20 dakikadır. ED₉₅ 0,2-0,25 mg/kg'dır. Yüksek dozlarda 2x ED₉₅ hipotansiyon ve taşikardiye neden olur. Histamin salınımına yol açar. Bronkospazm, ciltte kızarıklık ve alerjik reaksiyonlar görülür. Bunları önlemek için 1-3 dakikada yavaş IV enjeksiyon veya H₁-H₂ reseptör blokerleri önceden verilebilir. Astımlı hastalarda kontrendikedir. İlaça karşı anafilaksi diğer kas gevşeticilerle benzerdir. Allerjiyi yaratan neden akrilik aracılı immün aktivasyon olabilir. Doz ihtiyacı yaş ile değişmez. Yanık hastalarında protein bağlanması, reseptör duyarlılığının artması nedeniyle doz artışına gidilir. Isı ve pH bağımlı yıkımı olduğu için hipotermide ve daha az olarak da asidozda etki süresi uzayabilir (40). Atrakuryum ile sağlanan kas gevşemesi hipopotasemi, hipokalsemi ve Mg⁺² kullanılması ile daha da artar (52).

2.9.1.2.2. Vekuronyum

Yapısal olarak pankuronyuma benzemekle birlikte, pankuronyumun A-halkasındaki azota bağlı metil grubunun çıkarılmasıyla monoquarterner hale gelmiştir. Bu değişiklik lipofilik özelliğini artırmıştır. Vekuronyum kardiyovasküler yan etkileri bulunmayan orta etkili bir aminosteroid bileşiğidir. Histamin salınımına yol açmaz. İntravenöz yolla verildikten sonra 2-3 dakikada etkisi başlar. Priming amacıyla tam dozunun %10'unun (0,01mg/kg) 3-4 dakika önce verilmesi önerilir. İdamede 0,08-0,1mg/kg dozu takiben 20-40 dakika süren

gevşeme sağlar. Bloğun %95 geri dönmesi 45-65 dakikadır (40). Süksinilkolin ile entübasyon sonrasında anestezi idamesi için 0,04-0,06 mg/kg dozda kullanılabilir. Sürekli infüzyon dozu 0,8-2 mcg/kg/dk olarak bildirilmektedir. Spontan deasetilasyonla yıkılır (40).

2.9.1.2.3. Rokuronyum

Monokuarterner aminosteroid yapıda bir kas gevşetici. Etki başlangıcı 1-1.5 dakikadır. Klinik olarak etkin blok 0,6-1,2 mg/kg dozda 31-67 dakika sürer. Uzun yarılanma ömrüne rağmen etki süresi redistribüsyonla belirlenir. (40). Rokuronyum indüksiyonda IV 0,6 mg/kg dozda kullanılır. İdamede 0,1-0,15 ve 0,2 mg verilerek aynı sıra ile 12,15 ve 24 dakika kas gevşemesi sağlaması beklenir. Sürekli infüzyon için başlangıçta 10-12 mcg/kg/dak'da daha sonra 4-16 mcg/kg/dakika verilebilir. Hızlı entübasyon sağlamak için; 0,9-1,2 mg/kg dozda 2 dakikadan az sürede kardiyovasküler yan etkiler olmaksızın iyi entübasyon koşulları sağlanır. Bu dozda bloğun 58-67 dk sürmesi beklenir. Rokuronyum metabolize olmaz. Önemli ölçüde karaciğerden safraya atılırken yaklaşık %10'u idrarla atılır. Rokuronyumu diğer ajanlardan ayıran ED95 dozunun iki katı olan (2x ED95) 0,6 mg/kg dozda maksimum bloğu 1,5-2 dakikada oluşturmasıdır. Daha yüksek indüksiyon dozlarında (0,9-1,2 mg/kg) kardiyovasküler stabilite bozulmadan hızlı entübasyon koşulları sağlanabilir (40). 1,2mg/kg (4x ED95) gibi yüksek dozlarda bile hipotansiyon, kalp hızı değişiklikleri gibi kardiyovasküler yan etkiler izlenmez, histamin salınımına yol açmaz (40). Alerjik reaksiyonlar seyrek olmayarak bildirilmiştir. Ancak gerçek anaflaksi olduğunu düşündürecek kanıt yetersizdir. Rokuronyumun gücü ve etki süresi kadın cinsiyette ve sarı ırkta

daha fazladır. Yaşlılarda gençlerle potensi aynıdır fakat etki süresi uzayabilir. Böbrek yetmezliğinde etki süresi uzar. Karaciğer hastalığında da yavaş alınımı ve eliminasyonuna bağlı etki süresinde beklenen uzama dağılım hacminin artması ile kompanse olur, böylece değişiklik olmaz. Rokuronyumla priming yapılması önerilmez. Hasta uyanırken etkisi başlar. Bilinçli hastada enjeksiyon ağrısı görülür (40).

2.9.2. Sinir kas blokajının geri döndürülmesi ve antagonist ajanların farmakolojik özellikleri

Spontan solunumun sürdürülebilmesi için kas gevşeticilerin etkilerinin ortadan kalkmış olması gereklidir. Bu amaçla geri döndürücü ajanların kullanılmasından önce hemodinamik stabilite sağlanmış olmalıdır. Hipoksi, hipotansiyon, şok, dehidratasyon, elektrolit ve asit-baz dengesizliği olmamalıdır. Depolarizan kas gevşeticilerle ortaya çıkan bloğu geri döndürmek amacıyla kullanılabilecek özgün bir antagonist yoktur (40). Ancak bu amaçla taze kan veya insan plazma kolinesterazı konsantresi kullanılarak Sch'in yıkımı hızlandırılabilir. Bu yöntemlerin etkili olabilmesi için Sch'in plazmaya difüzyonu gereklidir. Plazma kolinesteraz enzimi (psödokolinesteraz, butiril-kolinesteraz) karaciğerde sentezlenir, beyin pankreas ve böbrekte bulunur. Seviyesi bireysel farklılıklar gösterir (40). Atipik enzim varlığında depolarizan kas gevşeticiye afinitesi az olur ve kas gevşeticinin yıkılması uzun sürer. Radyoterapi, kemoterapi, organofosfat zehirlenmesi, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, üremi, hipoproteinemi ve gebelikte ise enzim yetersizliği ortaya çıkar. Bu durumda da depolarizan kas gevşetici yıkımında uzama görülür. Toksik guatr, depresyon ve alkolizmde enzim

düzeyi artarak, depolarizan kas gevşeticilerin etki süresinde kısaltmaya yol açar (40). Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini ortadan kaldırmak için Ach yıkımının engellenmesi ya da salınımın arttırılması gerekmektedir. Bu amaçla antikolinesterazlar kullanılmaktadır. Antikolinesterazlar sinir kas kavşağında asetilkolinesterazı inhibe edip Ach düzeyini artırarak etki gösterirler. Antikolinesterazlar, yapısal olarak asetilkoline benzeyen bileşiklerdir. Kolinesteraz tarafından Ach'e göre daha yavaş yıkılırlar (40).

2.9.2.1. Antikolinesteraz İlaçlar

2.9.2.1.1. Neostigmin:

Non-depolarizan bloğun geri döndürülmesinde en sık kullanılan antikolinesterazdır. 0.04-0.08 mg/kg aralığında bir doz seçilmekle birlikte, günlük doz 5 mg'ı aşmamalıdır. Etkisi yaklaşık 5 dakika içinde başlar ve 30-60 dakika sürer. Çocuk ve yaşlılarda daha düşük dozlar yeterli olmaktadır. Antikolinesterazlar karaciğer ve böbrekten elimine olur (40). Hepatik ve renal yetmezlikte etki sürelerinde uzama görülür. Antikolinesterazlar antimuskarinik etkiyle bradikardi, bronkospazm, gastrointestinal peristaltizmde artma, sekresyon artışı yaparlar. Muskarinik etkileri önlemek amacıyla neostigmin uygulanmadan ya da birlikte glikopirolat veya atropin kullanılır. Önerilen doz; Atropin 1 mg neostigmin için 0.4 mg, veya glikopirolat 1mg neostigmin için 0.2 mg kullanılır (40,41).

2.9.2.1.2. Edrofonyum:

Etkisi neostigminden hızlı başlar ve daha kısa sürer. Bu nedenle rekürarizasyon gelişebilir (40,41).

2.9.2.1.3. Piridostigmin:

Etkisi neostigminden daha zayıf, daha geç başlangıçlı ve uzundur. Kan beyin bariyerini geçemez. Neostigmin, edrofonyum ve piridostigmin, suda çözünürler (41).

2.9.2.1.4. Fizostigmin:

Tersiyer amin yapısındadır ve lipid solübilitesi nedeniyle kan-beyin bariyerini geçer. Kas gevşetici etkilerini geri döndürmek amacıyla kullanılmaz. “**Antikolinerjik Sendrom**” tedavisinde kullanılır. Morfinin sedatif ve solunum fonksiyonlarını baskılayıcı etkilerini antagonize eder. Ketaminin etkisini de ortadan kaldırarak uyanmayı sağlar (40,41).

2.9.2.2. Aminopiridin:

Antikolinesteraz bir ilaç değildir. Sinir sonundan Ach salınmasını arttırarak ve K^+ kanallarını bloke ederek etki gösterir. Muskarinik etkileri yoktur. Neostigmin ve piridostigminin etkisini potansiyalize eder (41).

2.10. Sinir kas bloğunun geri döndürülmesini etkileyen faktörler

Blok derinliği: Sinir-kas kavşağındaki kas gevşetici düzeyi çok yüksekse antikolinesteraz uygulamasının bir yararı olmadığı bilinmektedir. Yani antikolinesterazla geri döndürme işleminden önce, kas gevşetici uygulamasının üzerinden belirli bir süre geçmiş olması gerekmektedir. Blok derinliği az ise, antikolinesteraz dozu arttırılarak blokun geri döndürülmesi hızlandırılabilir. Antikolinesteraz ilaç verilmeden önce blokun derinliği, sinir stimülatörü kullanılarak belirlenmelidir (41).

Bloğun tam ve hızlı geri döndürülebilmesi için, tekli uyaran yüksekliğinin (T1) kontrol değerinin % 20'si olması ya da TOF uyarısına en az 3 cevabın alınması gerekmektedir. Bir kas gevşeticinin belirli bir dozunun kişiden kişiye farklı derecede blok derinliği oluşturduğu bilinmektedir. Bu nedenle geri döndürmede de beklenecek süre değişkendir. Blok derinliğini belirlemek için sinir stimülatörü yoksa son ilaç dozunun üzerinden yeterli süre geçmiş olmasına dikkat edilmelidir (41).

Kas gevşetici ilacın özellikleri: Orta etki süreli vekuronyum ve atrakuryum ile oluşturulan pankuronyum ile oluşturulmuş olan aynı derecedeki bloğa göre daha hızlı ve güvenilir bir şekilde geri döndürülebilir. Non-depolarizan kas gevşeticilerinden biri olan mivakuryum, diğer nondepolarizanlardan farklı olarak plazma kolinesterazı ile yıkılır. Antikolinesteraz ilaçlar, asetilkolinesteraz enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederler. Aynı zamanda, plazma kolinesterazında da zayıf bir inhibisyon yaparlar. Plazma kolinesteraz eksikliğine bağlı olarak, mivakuryum ile uzamış tam blok varsa, insan plazma kolinesterazı verilebilir. Ancak tekli uyarıya yanıt alınıyorsa, bloğu geri döndürmek için neostigmin verilebilir (41).

Asit-baz dengesi bozukluğu: Solunumsal asidoz, nondepolarizan kas gevşeticinin etkisini potansiyalize ederek ve antikolinesteraz etkisini inhibe ederek bloğun antagonize edilmesini geciktirebilir. Bu nedenle antikolinesteraz verilmeden önce, asidozun düzeltilmesi gerekmektedir (41).

Yaş: Çocuk ve yaşlılarda, antikolinesterazlara duyarlılık artmıştır. Bu nedenle daha düşük dozlarda neostigmin kullanılmalıdır. Bu yaş grubundaki hastalarda, neostigminin yan etkileri de daha belirgin ortaya çıkmaktadır (41).

İlaç etkileşimleri: Birçok ilaç, geri döndürmeyi yavaşlatarak kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize eder. Bunlar volatil, intravenöz ve lokal anestezikler, anti-aritmikler, antibiyotikler, immün sistemi baskılayan ilaçlar, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar, magnezyum, simetidin ve oral kontraseptiflerdir (41).

Hipokalemi, hipokalsemi, hipermagnezemi ve böbrek yetmezliği de, bloğun ortadan kaldırılmasını etkileyen faktörlerdir.

2.11. Postoperatif Rezidüel Kürarizasyon

Postoperatif Rezidüel Kürarizasyon tanım olarak post-operatif hastada nikotinik reseptörlerin bir kısmının blokajının devam etmesidir (1,5,10). Bu durumun herhangi bir belirtiye yol açmadığı durumlarda dahi reseptörlerin %60-70'inin halen kürarize kalmış olabileceği bildirilmektedir. Kas gevşeticilerin etkisi tam olarak ortadan kaldırılmadığında TOF>0.7 değerleri sağlansa bile üst havayolu açıklığı tam sağlanamayabilir. Bu da aspirasyon riskini artırır. Hipoksiyi algılayan periferik kemoreseptörler etkilenecek, hipoksik solunum uyarısını bozabilirler (55). Bu nedenle PORK, hastaların geç derlenmesinden hipoksiye, metabolik bozulmalardan nadiren ölüme kadar pek çok probleme yol açabilir. Bu yüzden yakın takip ve önleyici tedbirlerin alınması elzemdir (4,5,8,52). PORK'dan sakınmak için hastalara nöromusküler stimülasyon testleri yaparak kantitatif, klinik bazı testler uygulayarak da kalitatif değerlendirmeler yapılmalıdır (4). Kantitatif ölçümlerden en sık olanı TOF (Dörtlü uyarı) skorunun ölçülmesidir

(1,6). PORK için ABD'deki genel insidansın %30-50 arasında olduğu düşünülecek olursa, uyanma odalarına gelen her 2-3 hastadan birinin ciddi risk altında olduğu söylenebilir (8). PORK riskini arttıran nedenler arasında yetersiz nöromusküler monitörizasyon ve yetersiz deküarizasyon 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 (51,52).

2.11.1. PORK un önlenmesi

Uygun monitörizasyon ve klinik değerlendirmelerin sonucunda PORK olabileceği öngörülen hastalara mutlaka deküarizasyon yapılmalıdır (52). 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 karşı agonist cevabın restorasyonunu da sağlarlar.

Bu ajanlar arasında neostigmin en potent ve seçici olanıdır. Bu noktada seçicilik nikotinik etkinliğin muskarinik etkinliğe üstünlüğü ve nöromusküler bileşkede Acheesteraz enzim inhibisyonunun psödokolinesteraz enzim inhibisyonundan daha fazla oluşu olarak tanımlanabilir (13,48,53). Ancak

neostigmin derin seviyelerdeki nöromuskuler bloğu antagonize edemez (10,52). Kolinesteraz inhibitörü ajanların birçok istenmeyen etkilerinin varlığı da akıldan çıkarılmamalıdır. Özellikle bu ajanların tam nikotinik seçici aktivitelerinin olmayışından dolayı muskarinik 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 antikolinerjik ajanın (atropin, glikopirolat vb.) birlikte kullanımı ile yapılır.

Deküarizasyon işlemi için neostigmin dozunu nöromuskuler 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 dekürrarizasyon işlemine güncel bir alternatif sunulmakta, siklodekstrin molekülleri rekürronyum ve vekürronyum’a “moleküler enkapsülasyon” ile bağlanarak hızlıca idrar yoluyla atılabilmelerini sağlamaktadır. Bu yöntemle sağlanan dekürrarizasyonda rekürrarizasyon ve muskarinik yan etkiler de beklenmemektedir (11,53).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, gözlemsel araştırma “*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul*” onayı (29 Eylül 2010, Karar no:146) ve “*Bilgilendirilmiş Gönüllü Hasta Oluru*” alınarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Ameliyathanesi Derlenme Odasında gerçekleştirildi.

Bu çalışma genel anestezi altında operasyon geçiren, anestezi uygulamasında orta etkili NMB (rokuronyum, vekuronyum, atrakuryum) kullanılarak entübe edilmiş, ASA I-II risk grubunda yer alan, 18-65 yaş arası randomize olarak seçilen kadın veya erkek 357 olgu dahil edildi. ASA III ve üzeri risk grubunda bulunanlar, BMI> % 30 olanlar, acil veya 6 saatten uzun süren operasyon geçirenler, birden fazla ünite kan ve/veya kolloid replasmanı yapılanlar, operasyon sırasında rejyonel anestezi uygulananlar, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, nöromusküler hastalık, psikiyatrik hastalığı olanlar, gebeler çalışmaya alınmadı.

Operasyon sonrası ekstübe edilerek derlenme odasına gönderilen ve çalışmaya katılabilme koşullarını sağlayan hastalara derlenme odasına geldikleri 1. dakikada TOF monitorizasyonu (TOF Watch® SX Interface Organon Ireland Ltd, Dublin Ireland) uygulandı. Bu amaçla cilt alkollü spanç ile silinerek hastaların el bileği volar tarafına iki adet yüzeysel EKG elektrodu ulnar sinir trasesi boyunca 3-4 cm aralıkla distal elektrodu bilek kıvrımından yaklaşık 1 cm ileriye, proksimal elektrodu fleksör karpi ulnaris kas tendonu radyal kesişim noktasına

gelecek şekilde yapıştırıldı. Başparmak ön yüzüne akselerasyon transduseri yerleştirildi. Diğer parmakların hareketini engellemek için flasterle sabitlendi. TOF cihazının ısı probu da hastanın avuç içine yerleştirildi (**Resim1**).



Resim 1: TOF monitorizasyonu uygulaması

TOF cihazı kalibre edildi. 50 mA şiddetinde, 2 Hz frekansında 0.2 ms süreli dört stimülasyon 2sn'de uygulanarak adductor pollicis kası yanıtı değerlendirildi ve TOF oranları kaydedildi. Postoperatif rezidüel kürarizasyonun değerlendirilmesinde TOF stimülasyonuna verilen dördüncü seyirme yanıtının, birinci seyirme yanıtına oranından (T4/T1) elde edilen TOF değeri kullanıldı. TOF oranı<90 olanlar (Grup I) “**PORK var**”, TOF≥90 olanlar (Grup II) “**PORK yok**” olarak yorumlandı. Akseleromiyografik yöntemde kantitatif ölçüm sağlayan TOF oranı <% 90 ise hastaya 1 mg neostigmin [Neostigmin Ampul® (Neostigmin metilsülfat 0.5 mg/1 mL) Adeka İlaç, Samsun Türkiye], ve atropin [Atropin Ampul® (Atropin Sülfat ½ mg/mL, Galen İlaç Sanayi AŞ, İDOL, İstanbul,

Türkiye)] karışımı verilerek 1 dakika sonra tekrar ölçüm yapıldı. TOF değeri ≥ 90 olana kadar 5 dakikada bir ölçümler tekrarlandı.

Ayrıca aynı hastaların genel anestezi uygulamalarına ait anestezi kayıtları değerlendirildi. Hastaların American Society of Anesthesiologist (ASA) risk sınıflandırmasına göre risk grupları, cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, operasyon grubu, anestezi süresi, kullanılan NMB dozları (indüksiyon dozu ve toplam doz), son NMB verilme zamanı, antagonizma amacıyla neostigmin+atropin verilme zamanı, verilen neostigmin miktarı ve NMB etkisinin geriye döndürülme zamanı kaydedildi.

Yapılan operasyonlar baş boyun, batin, beyin, ekstremitte cerrahisi sınıflamasına göre 4 gruba ayrıldı.

Operasyon süresi: Anestezi indüksiyon ajanının verilmesinden hastanın derlenme odasına alındığı zamana kadar geçen süre (dakika),

NMB son doz yapılma zamanı: Operasyon esnasında son NMB uygulamasından, derlenme odasında ilk TOF ölçümüne kadar geçen süre (indüksiyonda tek doz yapılanlarda NMB uygulamasından derlenme odasında ilk TOF ölçümüne kadar geçen süre),

Revers süresi: Operasyon sonunda neostigmin+atropin uygulanmasından derlenme odasında ilk TOF ölçümüne kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Hastaların anestezi formlarından elde edilen demografik özellikleri ve anestezi uygulamalarına ait veriler ile derlenme odasında yapılan TOF ölçümlerine ait veriler ve PORK arası ilişkiler;

- Hastaların derlenme odasında ölçülen TOF değerlerine göre dağılımı (TOF<90, TOF≥90),
- ASA risk grubu, cinsiyet, yaş, BMİ ile TOF değerleri arası ilişki,
- Hastaların TOF değerleri ve operasyon gruplarına göre dağılımı,
- Hastaların anestezi indüksiyonunda ve operasyon boyunca tüketilen toplam NMB miktarlarının TOF değerlerine göre dağılımı,
- Operasyonda son NMB yapılma zamanının TOF değerlerine göre dağılımı,
- Operasyonda seçilen NMB ajanlara ve TOF değerlerine göre 2 mg ve üzeri neostigmin yapılma sıklığı,
- Ek neostigmin yapılan hasta sayısının TOF değerlerine göre dağılımı şeklinde belirlenen parametrelere göre değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12,0 (Statistical Package for Social Sciences) bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama ± standart sapma, (En az-En çok), n (%)] olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında bu çalışmada 218 kadın, 139 erkek olmak üzere toplam 357 hasta yer aldı. Hastalara ait demografik veriler Tablo 1’de özetlenmektedir.

Tablo 1. Demografik özellikler [Ort ± SS (En az-En çok), n]

Demografik özellikler	(n=357)
ASA (I/II)	256/101
Cinsiyet (E/K)	139/218
Yaş (yıl)	40.51±14.80 (18-65)
Boy (cm)	167.81±8.93 (150-193)
Ağırlık (kg)	68.07±12.09 (44-105)
BMI (%)	24.04±3.25 (16.10-30)

Operasyon gruplarına göre hasta dağılımları Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2. Operasyon gruplarına göre hastaların dağılımı [n (%)]

Operasyon grupları	[(n=357), (n,%)]
Baş, boyun cerrahisi	135 (37.8)
Batın cerrahisi	41 (11.5)
Beyin cerrahisi	119 (33.3)
Ekstremitte cerrahisi	62 (17.4)

Yapılan TOF monitorizasyonu sonucunda elde edilen verilere göre hastalar TOF<90 [(**Grup I**), PORK var] veya TOF≥90 [(**Grup II**), PORK yok] olarak ayrıldı (Tablo 4.3). Grup I' de 59 hasta ASA II risk grubunda (% 39.9), Grup II' de 42 hasta ASA II risk grubunda (% 20.1) olarak tespit edildi. ASA II risk grubunda olan hasta yüzdesi Grup I' de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.0001$), (Tablo 4.3). Erkek ve kadın olguların gruplara göre dağılımı ($p=0.093$) ve BMI oranları ($p=0.681$) ise benzerdi. Grup I' de yaş ortalaması Grup II'den yüksek bulundu ($p=0.012$).

Tablo 4. Gruplara göre olguların demografik özellikleri[Ort $\pm$ SS (En az-En çok), n]

	Grup I (TOF<90) (n=148)	Grup II (TOF$\geq$90) (n=209)	p
ASA (I/II)	89/59 (39.9)	167/42 (20.1)*	<0.0001
Cinsiyet (E/K)	50/98	89/120	0.093
Yaş (yıl)	42.88 $\pm$ 14.77 (18-65)	38.83 $\pm$ 14.64* (18-65)	0.012
BMI (%)	23.95 $\pm$ 3.37 (16.10-30)	24.11 $\pm$ 3.16 (16.50-30)	0.681
Operasyon süresi (dk)	122.00 $\pm$ 60.60 (25-357)	119.85 $\pm$ 50.83 (30-350)	0.843

*p<0.05 Grup I ile karşılaştırıldığında

Operasyon türlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 4’ de sunulmaktadır. Ameliyat türü Grup I’ de % 25.2, Grup II’ de % 74.8 oranında baş-boyun cerrahisi olarak tespit edildi. Grup II’ de baş boyun cerrahisi geçiren hasta yüzdesi Grup I’ den anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.0001),(Tablo 4.5). Grup I’ deki hastaların % 56.3’ ünde Grup II’ deki hastaların % 43.7’sinde beyin cerrahisi ameliyatı yapıldığı ve Grup I’ de beyin cerrahisi ameliyatı geçirme sıklığının Grup II’ den daha fazla olduğu belirlendi (p<0.001), (Tablo 4.5). Batın ve ekstremiteler cerrahisi geçirme oranları gruplar arasında benzer bulundu.

Tablo 4. Ameliyat türlerinin gruplara göre dağılımı [n (%)]

	Grup I (n=148)	Grup II (n=209)	p
Baş boyun	34 (25,2)	101 (74,8)*	<0.0001
Batın cerrahisi	20 (48,8)	21 (51,2)	0.940
Beyin cerrahisi	67 (56,3)	52 (43,7)	0.620
Ekstremitte cerrahisi	27 (43,5)	35 (56,5)	0.754

*p<0.05 TOF<90 ile karşılaştırıldığında

Gruplarda kullanılan NMB indüksiyon dozu, toplam doz ve son dozun verilme zamanları Tablo 5’de gösterilmiştir. İndüksiyonda kullanılan NMB dozları her iki grupta da benzer iken, Grup I’ de tüketilen toplam NMB dozu Grup II’ ye göre belirgin olarak fazla bulundu (p<0.0001). Son NMB yapılma zamanı Grup I’ de anlamlı olarak kısa tespit edildi (p<0.0001).

Tablo 5. Operasyonda tüketilen NMB verileri [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

	Grup I (n=148)	Grup II (n=209)	P
İndüksiyonda verilen doz (mg.kg⁻¹)	0.59 $\pm$ 0.18 (0.06-0.9)	0.57 $\pm$ 0.17 (0.05-1.0)	0.254
Anesteziye verilen toplam NMB (mg.kg⁻¹)	0.71 $\pm$ 0.27 (0.1-1.8)	0.63 $\pm$ 0.23* (0.05-1.7)	<0.0001
Son NMB uygulama zamanı (dakika)	85.20 $\pm$ 41.00 (15-230)	100.54 $\pm$ 40.74* (15-225)	<0.0001

*p<0.05 TOF<90 ile karşılaştırıldığında

Operasyon sırasında tüketilen NMB toplam dozu (mg)/hastanın vücut ağırlığı (kg)/operasyon süresi(dakika) verilerinin gruplara göre değişimi Tablo 6 da gösterilmiştir. Kas gevşeticilerden Grup I' de tüketilen toplam rokuronyum dozu belirgin olarak yüksek bulunmuştur (p=0.002). Tüketilen atrakuryum ve vekuronyumun miktarı ise her iki grupta da benzer olarak bulunmuştur.

Anestezi indüksiyonunda verilen NMB dozları gruplara uygun olarak Tablo 6 de gösterilmiştir. İndüksiyonda tüketilen MNB dozlarında gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Tablo 6. Anestezi indüksiyonunda tüketilen kas gevşetici dozlarının (mg.kg⁻¹) gruplara göre dağılımı [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup I (n=148)	Grup II (n=209)	P
Rokuronyum mg.kg⁻¹	0.63±0.14 (0.06-0.9)	0.61±0.13 (0.1-1.0)	0.086
Atrakuryum mg.kg⁻¹	0.52±0.16 (0.1-0.7)	0.51±0.17 (0.1-0.8)	0.766
Vekuronyum mg.kg⁻¹	0.13±0.12 (0.1-0.6)	0.11±0.05 (0.1-0.4)	0.272

Anestezi uygulamasında tüketilen NMB toplam doz verileri Tablo 7’de gösterilmektedir. Operasyon boyunca kullanılan toplam rokuronyum dozu Grup I’ de Grup II’ den yüksek iken, atrakuryum ve vekuronyum kullanımında gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Tablo 7. Operasyonda tüketilen toplam NMB miktarları [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup I (n=148)	Grup II (n=209)	P
Rokuronyum	0.75±0.22 (0.1-1.8)	0.66±0.19* (0.1-1.7)	<0.0001
Atrakuryum	0.67±0.26 (0.1-1.2)	0.61±0.35 (0.2-1.5)	0.210
Vekuronyum	0.13±0.12 (0.1-0.6)	0.13±0.10 (0.1-0.6)	0.875

*p<0.05 Grup I ile karşılaştırıldığında

Kullanılan NMB ajanının son dozunun verilme zamanı verileri Tablo 8’da gösterilmiştir. Kas gevşeticilerden rokuronyumun son dozunun verilme zamanı

Grup I' de belirgin olarak kısa bulunurken, vekuronyum ve atrakuryum kullanımının gruplar arasında fark yaratmadığı saptanmıştır.

Tablo 8. Operasyonda NMB son dozunun verilme zamanı [(dakika), Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

	Grup I (n=148)	Grup II (n=209)	p
Rokuronyum	83.10 $\pm$ 38.63 (15-230)	101.86 $\pm$ 40.86* (15-225)	<0.0001
Atrakuryum	84.17 $\pm$ 42.31 (30-170)	90.61 $\pm$ 39.74 (20-180)	0.908
Vekuronyum	110.27 $\pm$ 58.88 (35-220)	112.06 $\pm$ 45.16 (54-235)	0.902

*p<0.05 Grup I ile karşılaştırıldığında

Gruplarda tüketilen neostigmin dozu Tablo 9'da gösterilmiştir. Rokuronyum kullanılan hastalardan Grup I' e dahil olanlarda % 20.8 sıklığında, Grup II' ye dahil olanlarda ise % 12.0 sıklığında 2 mg ve üzerinde neostigmin kullanılmıştır. Grup I olgulardan rokuronyum kullanılanlarda 2 mg ve üzeri neostigmin kullanımı daha fazla bulunmuştur (p=0.001).

Tablo 9. Gruplara ve NMB'lere göre 2 mg ve üzeri neostigmin yapılma sıklığı [n,%]

	Grup I (n=148)	Grup II (n=209)	P
Rokuronyum	26 (20.8)	22 (12.0)*	0.027
Atrakuryum	1(8.3)	2(16.7)	0.500
Vekuronyum	3(27.3)	1(8.3)	0.261

*p<0.05 Grup I ile karşılaştırıldığında

Derlenme odasında ek neostigmin yapılan hasta sayısı ve ek neostigmin yapılma zamanı verileri Tablo 10’de gösterilmiştir. Grup I’de; rokuronyum kullanılan hastaların % 22.4, atrakuryum kullanılan hastaların % 41.7 ve vekuronyum kullanılan hastaların % 20.8’ inde ek revers ihtiyacı olduğu belirlenmiştir. Grup II’de ise ek revers ihtiyacı olmamıştır. Grup I, Grup II ile karşılaştırıldığında; her üç NMB (rokuronyum, atrakuryum, vekuronyum) kullanımında da ek revers ihtiyacı duyulan hasta yüzdesi belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 10.Ek revers/neostigmin yapılan hasta sayısı [n (%)]

	Grup I (n=148)	Grup II (n=209)	p
Rokuronyum	28 (22.4)	0 (0)	<0.0001
Atrakuryum	5 (41.7)	0 (0)	0.019
Vekuronyum	5 (20.8)	0(0)	0.037

5.TARTIŞMA

Anestezi uygulamalarında hava yolu açıklığını sağlamak için uygun girişimleri yapmak, mekanik ventilasyonu kolaylaştırmak ve çalışma koşullarını iyileştirmek için NMBA kullanılmakta, operasyon bitiminde ise etkilerinin geri dönmesi ve artık etkilerinin kalmaması hedeflenmektedir. Rekürarizasyon yapılsa bile NMBA artık etkileri devam edebilmekte ve istenmeyen durumlara yol açmaktadır. Bu nedenle anestezi uygulamaları sırasında istenilen kas gevşemesi düzeyini sürdürmek, ihtiyaç kalmadığında da rezidüel etkileri değerlendirebilmek amacıyla TOF monitorizasyonu yapılmaktadır.

Kliniğimizde PORK sıklığını ve ilişkili faktörleri değerlendirmek için yapılan bu araştırmada 218 kadın, 139 erkek olmak üzere toplam 357 hasta yer aldı. Orta etkili kas gevşetici verilerek genel anestezi altında opere edilen hastaların operasyon sonrası derlenme odasına geldiklerinde TOF değerleri ölçülerek, PORK sıklığı değerlendirildi. TOF değeri 0,9 değerinden düşük olan olguların sayısı 148 (% 39,9) olarak saptandı. Araştırmamızda derlenme döneminde PORK saptanan olguların hiç birinde reentübasyon gerektirecek solunum sıkıntısı gözlenmedi. Ancak; ayılmada gecikme, kas güçsüzlüğü, derlenme odasından taburcu etme süresinde uzama dikkat çekiciydi.

Tsai ve ark. (10) 2008 yılındaki çalışmalarında; PORK insidansını TOF oranı 0,7 ve 0,9 olanlarda sırasıyla % 5 ve % 31 olarak saptamış, PORK insidansının kadınlarda daha sık olduğunu ve antikolinesteraz kullanımının bu insidansı istatistiksel olarak anlamlı değiştirmedığını bildirmişlerdir (10).

Guy Cammu ve ark. (55) TOF<% 90 kabul edilerek PORK insidansını gününbirlik hastalar için %38, yatan hastalar için % 47 olarak bulmuşlardır. Bu amaçla yapılan diğer çalışmalarda da PORK sıklığı % 33-64 arasında bildirilmektedir (8,10,56). Yapılan bu araştırma sonucunda saptanan PORK sıklığının, literatür verileriyle uyumlu ve dikkate değer oranda olduğu görülmektedir.

Bailard ve ark. (57) yaptıkları başka bir çalışmada yıllara göre klinik anestezi uygulamalarındaki değişikliklerle PORK arası ilişkileri araştırmışlar ve hastaların ortalama yaşı, vücut ağırlığı, cerrahi süresinin PORK sıklığı ile ilişkili olduğunu ve intraoperatif nöromusküler monitorizasyon (NMM) oranı ve antikolinesteraz kullanımı artarken PORK insidansının % 60'dan % 5'e dramatik olarak azaldığını bildirmişlerdir. PORK gelişen hastalarda daha yüksek dozda kas gevşetici kullanılmasının antikolinesteraz kullanılmamasının ve son NMBA süresinin uzun olmasının etkileyici faktör olduğunu vurgulamışlardır.

PORK sıklığının nedenlerinin araştırıldığı çalışmalarda orta etkili kas gevşetici kullanılmasının uzun etkililere kıyasla avantajlı olduğu fakat tümüyle ortadan kaldırmadığı da bildirilmektedir (5,58).

Bevan ve ark. (59) PORK insidansının, kullanılan NMBA etki süresi ile ilişkili olduğu görülse de birçok çalışmada orta etkili kas gevşetici kullanımında da bu komplikasyonun insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (5,59).

Hayes ve arkadaşları orta etkili kas gevşetici kullanılan hastaların yaklaşık üçte ikisine Ach esteraz verilmesine rağmen derlenme odasında % 41'nin TOF oranının <% 70 olduğunu bildirmiştir (58).

Debaene ve ark. (60) yaptıkları çalışmada; vekuronyum, atrakuryum ve rokuronyum kullanılan hastalarda TOF<% 70 için PORK insidansını % 16 (rokuronyum için, % 15,9, atrakuryum için % 16,9 vekuronyum için % 17); TOF<% 90 için % 45 (rokuronyum için % 45, atrakuryum için % 41,6, vekuronyum için % 46,8) olarak bulmuşlar ve dil depresör testi, baş kaldırma, taktıl uyarım, TOF ve DBS ile yapılan değerlendirmenin PORK için özgünlüğünün yüksek; fakat özellikle TOF<% 90 için duyarlılığının düşük olduğunu da belirtmişlerdir.

Hayes ve ark. (58) yaptıkları çalışmada; TOF<70 kabul edildiğinde PORK insidansını % 41 olarak bulmuşlar ve kas gevşeticiler arasında PORK insidansları yönünden anlamlı fark saptamamışlardır.

Bailard ve ark. (61) yaptıkları çalışmada; TOF<70 olarak kabul ederek hastaların % 42'sinde yetersiz derlenme tespit etmişlerdir. Yüksek yaş ortalamasının, vekuronyum total dozunun, son NMBA verilme süresinin kısa oluşunun yetersiz derlenme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (61,62).

Murphy ve ark. (63) orta etkili kas gevşeticilerin kullanıldığı ve kısa süren cerrahi işlemlerin yapıldığı girişimlerde de PORK oranı % 15-88 gibi geniş bir aralık içinde bildirilmektedir.

Bevan ve ark. (59) operasyon süresi daha uzun olup, orta etkili kas gevşetici kullanılan operasyonların sonrasında da PORK'u dışlamanın mümkün olmadığını ifade etmişlerdir.

Guy-Cammu ve ark (55). TOF<0,9 kabul ederek PORK sıklığını değerlendirdikleri çalışmalarında; gününbirlik cerrahilerde % 38, yatan hastalarda % 47 sıklığında görüldüğünü bildirmişlerdir.

Son yirmi yıl içinde PORK'un önemi daha iyi fark edilmiştir. Önceki yıllarda kas gevşetici etkisinden yeterli kurtulma olarak TOF $\geq$ 0,7 değeri kabul edilmekte iken (4) günümüzde (TOF)<0,9 (5,62,64) olarak tanımlanmıştır. Gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar aspirasyon (8), hipoksi (65), ve bozulmuş solunum cevabı sıklığının TOF<0,9 değeri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (1).

Anestezi almamış sağlıklı gönüllülerde kısmi nöromusküler blok yapılarak klinik etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar sonucunda rezidüel nöromusküler blokaja bağlı istenmeyen yan etkilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (54,66-73). Bunlar; yutma refleksinin yeterli olmaması, üst özefageal sfinkter tonusunda azalma, aspirasyon riskinde artma, üst hava yolu hacimlerinde azalma, inspiratuar hava hacminde azalma, üst hava yolu obstrüksiyonu, hipoksik ventilatör yanıtın bozulması, görmede bozukluk, konuşma ve içmede güçlük gibi kas güçsüzlüğü semptomlarıdır. Operasyon nedeniyle kas gevşetici uygulamalarında ise postoperatif derlenme odasına transfer sırasında üst hava yolu obstrüksiyonu riskinin, hipoksi ve derlenmede solunum yolu sorunlarının arttığı, kas güçsüzlüğü bulgularının ortaya çıktığı, derlenme ünitesinden ayrılma zamanı ve taburculuğun

geciktiği, postoperatif entübe kalma süresinin uzadığı ve postoperatif pulmoner komplikasyonların arttığı bildirilmiştir (4,12,15).

Öte yandan, ve TOF=1 olduğu durumlarda bile bazı hastalarda yutma güçlükleri olduğu gözlenmiştir (72,73). Bu farklılık kas gruplarının NMBA'lere duyarlılıklarının farklı olması ile ilişkilendirilebilir. Benzer olarak NMBA postoperatif dönemde pulmoner komplikasyonlar ve kritik solunum yolu olayları ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (10). Araştırmamızda PORK varlığı TOF $\geq$ 0.9 olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada PORK sıklığının artan yaş ve ASA risk sınıflaması, ek kas gevşetici uygulamasıyla ilişkili artış gösterdiği ve abdominal cerrahilerde daha sık görüldüğü saptanmıştır. PORK izlenen hastalardan 59'unun ASA II risk grubunda (% 39.9), PORK izlenmeyenlerin ise 42'sinin ASA II risk grubunda (% 20.1) olduğu ve PORK izlenenlerde ASA II grubundaki hasta sayısının daha fazla olduğu belirlenmiştir (Tablo 4). Benzer olarak PORK görülen grupta yaş ortalaması daha yüksek bulundu. Cinsiyetin ise PORK sıklığı üzerine herhangi bir etkisi gözlenmedi.

Tsai ve ark. (10) PORK insidansının kadınlarda daha sık olduğunu bildirmişlerdir.

Hayes ve ark. (58) orta etkili NMBA kullanılan 84 hastanın verilerini değerlendirdikleri çalışmanın sonucunda, kadın cinsiyette PORK sıklığının fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu farkı kadınlarda vücut yağ yüzdesinin erkekten daha büyük ve vücudun su bölmesinin daha küçük olması ve NMBA gibi suda çözünen ilaçların dağılım hacminin kadınlarda daha küçük olması ile

ilişkilendirilmiştir (74). Kadınlarda amino steroid kas gevşetici etkilerine % 20-30 daha fazla hassasiyet vardır. Öte yandan YIP ve ark (15). ise PORK'un erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirmişler; çalışmamızda PORK sıklığının cinsiyete bağlı bir artış göstermediği gözlenmektedir. Literatürdeki bu farklı sonuçların metodolojik farklılıklardan kaynaklandığı kanısındayız.

Leo ve ark. (74) yaşlı hastalarda vücut yağ oranını artışı ve suyunun azalışı nedeniyle NMBA etkisinde uzama olacağını bildirmiştir. Çalışmamızda PORK görülen grupta yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Viby ve ark. (75) yaşlı hastalarda rokuronyum kullanımına bağlı PORK sıklığını azaltmak için, TOF ölçümünün yapılması ve revers endikasyonu için TOF değerlerinin dikkate alınması önerilmektedir. Yaşlı hastalarda rokuronyum kullanımına bağlı PORK sıklığını azaltmak için TOF ölçümünün yapılması ve revers endikasyonu için TOF değerlerinin dikkate alınması önerilmektedir.

Butterly ve ark. (76) yapılan T_4/T_1 TOF ölçümünde PAKU'da NMB geriye dönüşün zamana bağlı değerlendirilmesinde; TOF 0,9 yeterli geriye dönüş (243 dak) ile karşılaştırıldığında (323dak) ($p=0,027$), yaşlı hastalarda belirgin şekilde daha yavaş bir derlenme izlenmiştir ($p=0,21$).

Gaszynski ve ark. (77) NMBA uygulanan hastalarda BMI % 25'in üzerinde olması nöromusküler blokajı etkilemektedir. Artan vücut ağırlığı PORK için bir risk faktörü gibi görülmektedir (10). Bu çalışmada da literatür bilgileri ile uyumlu olarak PORK gözlenen gruptaki hastaların vücut ağırlıkları diğer gruptan yüksek bulunmuştur.

Leo ve ark. (74) yağsız vücut ağırlığı baz alınarak uygulanan rokuronyumun dağılımı ve eliminasyonu ile etki süresinin değişmediğini göstermişlerdir. Ancak Gaszynski ve ark. (77) gerçek vücut ağırlığına bağlı uygulamada rokuronyumun etki süresinin uzadığını bildirmiştir. BMI>40 olan 70 hastada tüm operasyon boyu verilen rokuronyum ortalama dozu sırasıyla 87,9 (sugammadeks gurubu için) ve 85,6 mg (neostigmin gurubu için) ($p>0,005$) verilirken TOF=0,9 olma süresi de sırasıyla 2,7 ve 9,6 dak. arasında ($p<0,05$) bulunmuş, aynı çalışmada neostigmin ve sugammadeks grupları arasında süre yönünden anlamlı fark olsa da PORK için anlamlı bulunan veriye rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda anestezi uygulamasında tüketilen NMB toplam doz verileri Tablo 7’de gösterilmektedir. Operasyon boyunca kullanılan toplam rokuronyum dozu Grup I’ de Grup II’ den yüksek iken, atrakuryum ve vekuronyum kullanımında gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Yip ve ark . (15) 2010 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında son NMBA dozu ile PAKU’ya varış süresi ölçülmüş, TOF<0,9 ve TOF>0,9 değerleriyle PORK ilişkisi araştırılmıştır ve sonuç son verilen NMBA dozu ile hastanın uyandırılmasına kadar geçen süre ne kadar kısa ise PORK şiddeti o kadar fazla bulunmuştur ($p=0,016$) (15). Bizim çalışmamızda da benzer sonuca ulaşılmıştır. Son NMB yapılma zamanı PORK izlenen Grup I’de anlamlı olarak kısa tespit edilmiştir ($p<0.0001$). Ayrıca atrakuryum ve rokuronyum kullanılan hastalarda son doz verilmesinde fark yokken, PORK gelişen Grup I’deki hastalardan rokuronyum verilenlerde son doz uygulanması ve PAKU’ ya geliş zamanı kısa bulunmuştur ($p<0.0001$) (Tablo 8).

Yip ve ark. (15) PORK sıklığının hastalara son NMBA yapılmasından derlenmeye gelişine kadar geçen süre kısaldığında arttığını bildirmişlerdir. “Son kas gevşetici dozu” ile derlenmeye geliş arasındaki süreyi 81 dk olarak bildirilmişlerdir. Yapılan bu araştırmada da son NMBA dozunun verilmesi süresinin PORK olan grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Murphy ve ark. (56) rokuronyum verilenlerde respiratuvar sıkıntı görülen grup ve kontrol grubu arasında operasyonda aldıkları dozda fark izlenmemiş, ek doz yapılanlar arasında 27(%64,3), 23 (%54,8)($p=0,285$) her iki grupta da anlamlı fark izlenmemişlerdir. Hiç ek doz yapılmayan gruplar arasında da her iki gruba dair fark izlenmemiştir (1(0-4), 1(0-4) ($p=0,0442$)). Son doz uygulanması ve dakika cinsinden ölçümünde ise 80 ± 37 ve 82 ± 31 dak ($p=0,746$) şeklinde gruplar arası fark izlenmemiştir.

Capron ve ark. (78) AMG kullanılabilen hastalarda PORK’un güvenle dışlanabilmesi için TOF oranının 1 olması zorunludur demişlerdir.

Pedersen ve ark. (79) çalışmalarında anestezi süresi ve vekuronyum ile pankuronyum verilen hastalarda kas gevşetici dozu (mg) ilişkisi değerlendirilmiş, ED_{95} /saatlik dozun operasyonda verilen toplam doza oranının TOF ölçümlerinde $TOF \geq 0,9$ olan grup ile $TOF \leq 0,9$ arasında ($P < 0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda operasyon boyunca kullanılan toplam rokuronyum dozu Grup I’de Grup II’den yüksek bulunmuştur ($p < 0,0001$) (Tablo 7).

Viby ve ark. (62) 134 hasta içeren çalışmalarında rokuronyum indüksiyonda 0,7- 1 mg/kg bolus, ek doz olarakda 10 mg ve 15-25 mg/kg/sa sürekli infüzyon halinde verilerek; rokuronyuma bağlı felçten spontan iyileşme sırasında TOF ölçülmüş, ameliyat sonunda çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Rokuronyumla oluşan felçten 2 saat sonra spontan geriye dönüş ($p=0,002$) bulunup son rokuronyum dozu uygulanişından itibaren geçen zamanın hastalar asında değişkenlik gösterdiği saptanmıştır ($p<0,0001$).

Çalışmamızda indüksiyonda kullanılan NMBA dozları her iki grupta da benzer iken, PORK gözlenen 1. grupta tüketilen toplam NMB dozu Grup II' ye göre belirgin olarak fazla bulundu ($p<0.0001$). Son NMB yapılma zamanı Grup I' de anlamlı olarak kısa tespit edildi ($p<0.0001$). Yip ve ark. (15) çalışmasında operasyon boyunca verilen NMBA ek dozların toplamı ya da bir başka değişle birikici dozun PORK sıklığına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (15). Atrakuryum'un rokuronyum ve vekuronyuma göre daha birikici etkiye sahip olduğu izlenmiştir (15). Bu sonuç bizim sonuçlarımızla benzerdir.

Naguib ve ark. (80) 3375 kişilik bu metaanalizde yine yüksek doz NMBA uygulanması, bunu takiben son doz ve PAKU' ya geliş aralığının kısa oluşu kümülatif etkiyi artırmaktadır denilmiştir. Araştırmamızda PORK görülen grupta son NMBA uygulanmasından PAKU' ya kadar geçen zaman diğer gruptan anlamlı ölçüde kısaydı (Tablo 8).

Naguib ve ark. (80) 568 hastada yaptıkları çalışmada, daha fazla kümülatif dozda vekuronyum uygulanıp da revers edilmeyen hastalarda PAKU' da $TOF<0,7$

şeklinde belirlenen PORK oranı % 42 (239/568) bulmuşlardır. Çalışmamızda vekuronyumun kümülatif dozu ile PORK arası ilişki anlamlı değildir, bu hastalarımıza reversal ajan yapılmış olmasının bir sonucu olabilir.

Yip ve ark. (15) operasyon zamanı ve TOF,< veya > 0,9 ilişkisi incelenmiş, ve PORK gözlenen grupta zaman daha kısa bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise operasyon süresinde PORK ile ilişkili anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Naguib ve ark. (80) 3375 hasta verilerinin değerlendirildiği bir metaanaliz sonucunda; PORK sıklığı ve şiddetini etkileyen faktörlerden NMBA farmakolojik özelliklerini incelemişlerdir. Çalışma verilerinin değerlendirilmesi sonucunda uzun etkili NMBA kullanımından sonra PORK sıklığının fazla olduğu ve introperatif NMM kullanmanın bunu azaltmadığını gösteren sonuç elde edilememiştir. Günümüzde tüm ameliyathanelerde objektif ölçüm sonuçları veren NMM cihazlarının rutin kullanıma girmemesinde bu görüş de etkindir. Ancak NMM operasyon sırasında derin NMB'dan kaçınmak ve NMBA ihtiyacını titre etmek için kullanılmalıdır.

Fawcett ve ark. (81) sinir stimülatörü kullanılarak bolus ya da infüzyon şeklinde orta etkili NMBA verilmesini takiben gelişen PORK sıklığında sinir stimülatörü kullanılmamasına göre bir azalma olmadığını bildirmişlerdir.

Butterly ve ark. (76) TOF<% 90 olanların TOF>% 90 olanlardan daha yüksek ve PORK insidansının % 22 olarak gerçekleştiğini bulmuşlardır. PORK insidansının vekuronyum kullanılmış hastalarda, cisatrakuryum kullanılanlardan

daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. PORK'un derlenme odasını maliyet açısından zora sokacağını bildirmişlerdir.

Hayes ve ark.'da (58) Vekuronyum, Rokuronyum, Atrakuryum kullanılan hastalarda derlenmede PORK'u % 52 olarak saptamış ve orta etkili NMBA kullanmanın PORK sıklığını azaltmadığını bildirmişlerdir.

Naguib ve ark. (80) da uzun etki süreli NDNMBA verilen hastalarda PORK sıklığını % 40 olarak bulmuşlardır.

Debaene ve ark. (60) orta etkili NMBA'ların kullanıldığı ve kısa süreli cerrahi işlemlerin yapıldığı girişimlerde PORK oranı % 15-88 gibi geniş bir aralık içinde bildirilmektedir.

NMBA operasyonun başlangıcında prekürarizasyon için de kullanılmaktadır. Fukano ve ark. (82) randomize çalışmalarında prekürarizasyon için verilen 0,03 mg/kg rokuronyum dozunun PORK'a neden olmadığını, TOF' un 0,9 ölçüldüğünü; ancak 0,06 mg/kg dozda belirgin oranda PORK tespit edildiğini bildirmişlerdir. Araştırmamızda orta etkili NMBA'lar kullanılmış olup, derlenme döneminde PORK saptanan olguların hiç birinde reentübasyon gerektirecek solunum sıkıntısı gözlenmemiştir. Ancak derlenmede gecikme, kas güçsüzlüğü derlenme odasından taburcu etme süresinde uzama dikkat çekici olduğu görülmüştür. Bulgularımız literatür verileri ile uyumludur.

Ilman ve ark. (12) 50 hastaya indüksiyon dozunda rokuronyum verilip operasyon sonunda TOF'ta 2 seyirme yanıtı alındığında 50 mcg/kg neostigmin ve 2 mg/kg sugammadex verip, indüksiyon rokuronyum dozunun, neostigmin ve

sugammadexin TOF oranlarına etkilerini değerlendirmiş. İndüksiyon rokuronyum dozu (mg) verilip, neostigmin $48 \pm 8(35-62)$ ve sugammadex ile $48 \pm 8(35-62)$ antagonize edildiğinde başlangıç dozuna yanıt açısından (TOF sırasıyla 0,7 -0,8-0,9), her iki grupta fark görülmediğini bildirmişlerdir ($p=0,903$). Çalışmamızda indüksiyonda kullanılan NMBA dozları her iki grupta benzer bulunurken indüksiyon rokuronyum dozunun antagonize edilmesi ile TOF'un 0,9' a ulaşmasına kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5). Bunun sebebi operasyon süresinin uzunluğuna karşın, ek doz NMBA verilmemesi, bu nedenle spontan derlenmenin gerçekleşmesi için yeteri kadar zaman kazanılmış olması olabilir.

Illman'ın (12) çalışmasında operasyon boyunca verilen toplam rokuronyum dozunun reversal ilaç grubuyla antagonize edilmesi değerlendirilmiş ve fark gözlenmemiştir ($p=0,932$). PSS'de sönme görülmesinden geriye döndürme sürecinde TOF>0,9 olana kadar geçen zaman aralığı neostigminde ortalama 10,3 dakika, sugammadex'te 1 dakika ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Ancak sönme olmadığı zamanki TOF oranları neostigminde 0,34; sugammadex'te 0,86 ($p<0,001$) neostigmin ve sugammadex antagonizasyonlarının dak. cinsinden farkı ise anlamlı bulunmuştur. Yine antikolinesteraz yapıldıktan sonraki TOF 0,7, TOF 0,8 ve TOF 0,9'a ulaşma zamanları dakika cinsinden sırasıyla neostigmin grubunda 7,6 dak ve 10,1 dak ve TOF 0,9 için 13,3 dak bulunmuştur. Sugammadex grubunda neostigmin grubuna göre 1,3 dak., 1,4 dak., 1,7 dak. gibi anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Çalışmamızda indüksiyonda kullanılan NMBA dozları her iki grupta da benzer iken (Tablo 7), Grup I’de tüketilen toplam NMBA dozu Grup II’ ye göre belirgin olarak fazla bulunmuştur ($p<0.0001$). Çalışmamızda Grup I, Grup II ile karşılaştırıldığında; her üç NMB (rokuronyum, atrakuryum, vekuronyum) kullanımında da ek revers ihtiyacı duyulan hasta yüzdesi PORK grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Grup I olgulardan rokuronyum kullanılanlarda 2 mg ve üzeri neostigmin kullanımı daha fazla bulunmuştur ($p=0.001$).

Bailard ve ark. (57) kısa süren cerrahi, yüksek doz NMBA kullanılması, reversal ajan kullanılmayışını PORK nedeni saymışlardır.

Naguib ve ark. (8) yaptıkları çalışmada; antikolinesteraz kullanımının USA’ da, nöromuskuler monitorizasyon kullanımının ise Avrupa’da daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Amerika Birleşik Devletlerinden katılımcıların % 68,2’sinin, Avrupa’lı katılımcıların % 43,5’nin klinik testleri yeterli gördüğünü belirtmişlerdir. Antikolinesteraz kullanımında NMBA verilme süresinin etkili olduğu, hastaların çoğunda antikolinesteraz kullanımından sonraki 5 dak. içinde ekstübasyonun gerçekleştirildiği, çoğu uzmanın antikolinesteraz olarak 0,05 mg/kg dozunda neostigmin kullandığı ve antikolinesteraz kullanımında çekinilen yan etki bulantı-kusma takiben hemodinamik değişikliklerin olduğu belirtilmiştir.

O’Conar ve ark. (83) neostigmin verildikten yaklaşık 2 dak. sonra etkisinin başladığını, 30 dak kadar Ach esterazı inhibe ettiğini, ancak maksimal etkinin 5-7 dak.’olduğunu, yarılanma ömrünün yaklaşık 45 dak. olduğunu belirtmişlerdir. İlaç verildikten 20 dak. sonra nöromuskuler bloğun geri çevrilmesi beklenir. Aynı

zamanda O'Conar ve ark. (83) ilaç verildikten 20 dak. sonra nöromusküler bloğun geri çevrilmesi beklenir, antikolinesteraz kullanımında PSS'de TOF'a en az 3'lü seyirmenin gözlenmesi doğru zamandır demişlerdir.

Fukano ve ark. (82) bir bloğun geriye tamamen döndürülüşünün en güvenilir kanıtının periferik sinir stimülasyonu ile tetanik stimülasyonda solmayan sürekli bir yanıt olduğunu bildirmişlerdir.

Murphy ve ark. (4) TOF oranı henüz hasta ameliyathane odasında iken ekstübe edilmeden önce bakılarak, gerekliyse bloğun geriye döndürülmesi idealdir. Akseleromyografi ile kantitatif nöromusküler iyileşme ölçülemiyorsa son kas gevşetici dozundan sonra iki saat bile geçmiş olsa geriye döndürücü ajanların kullanılması gerekmektedir. Kantitatif monitorizasyonda izlenen hastalar geriye döndürme gerekli olmasa bile NMM rezidüel blok kaydedilen hastaların antikolinesterazlarla geriye döndürülmesi gereklidir denilmiştir. NM fonksiyonun baş kaldırabilme, dil basacağı testi gibi klinik göstergelerle değerlendirildiğinde hasta başarısız ise $TOF < 0,7$ veya $0,9$ 'dur.

Bevan ve ark. (59) buna karşın klinik testlerde hasta başarılı bile olsa rezidüel paralizi ekarte edilemez.

Coşar ve ark. (84,85) çalışmalarında antikolinesteraz kullanımı ile spontan derlenmeyi kıyaslamışlar ve bulantı-kusma insidansının antikolinesteraz kullanımı ile değişmediğini ancak ekstübasyon süresini kısalttığını belirtmişlerdir. Benzer olarak Boeke ve ark. (86) total 1,5 mg neostigmin kullanımının bulantı kusmayı

arttırmadığını bildirmişlerdir. Buna karşın King ve ark. (87) 2,5 mg neostigminin bulantı-kusmayı arttırdığını saptamışlardır.

Araştırmamıza konu olan hastaların hemen tamamında operasyon sonunda antikolinesteraz kullanımına rağmen PORK oranı % 39,9 gibi oldukça yüksek bir değerde bulunmuştur. Baillard ve ark. (57) NMM ve geriye döndürme uygulanmayan 568 hastadan 239'unda (% 42) derlenme odasında TOF<0,7 bulduklarını bildirmişlerdir. TOFR eşiği 0,7'den 0,9'a yükseltildiğinde % 16 olan PORK insidansı ise % 45'e çıkmıştır. Geriye döndürme uygulanmadığında ise daha yüksek PORK oranları kaydedilmiştir.

Yip ve ark. (15) 10 dak. önce neostigmin verilen ve PAKU' ya geldikten sonra ölçüm yapılan 3 hastada TOF<0,7 bulmuşlar bu hastalarda 2'sinde 10 dakika içinde TOF oranı 0,7'nin üzerinde diğer hastada ancak 20 dk sonra TOF>0,7 bulmuşlardır.

Murphy ve ark. (88) 2004 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında 4 mg neostigmin verilen rokuronyum ve pankuronyum grubunda istatistiksel fark bulmamış, 2008' deki çalışmalarında (56) ise 4 mg neostigmin verilen her iki grupta anlamlı fark izlemediklerini bildirmişlerdir. Rokuronyum alan grup pankuronyum grubuna göre % 40 PAKU'dan erken ayrılmıştır.

Pedersen ve ark. (79) çalışmasında 2,5 mg neostigmin ve 1mg atropin ile NMB antagonize edilmiş, sonra çalışmamıza benzer şekilde (Tablo 10) 1 ya da 2 kez 1,25 mg daha ek neostigmin yapılması gerekmiştir. Çalışmamızda (Tablo 10) Grup I' de; rokuronyum kullanılan hastaların % 22,4, atrakuryum kullanılan

hastaların % 41.7 ve vekuronyum kullanılan hastaların % 20.8'inde ek doz revers ihtiyacı olduğu belirlenmiştir. Grup II' de ise ek doz revers ihtiyacı olmamıştır. Grup I, Grup II ile karşılaştırıldığında; her üç NMB (rokuronyum, atrakuryum, vekuronyum) kullanımında da ek revers ihtiyacı duyulan hasta yüzdesi belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Fuchs-Buder ve ark. (89) yaptıkları çalışmada atrakuryum kullanılan hastalarda farklı neostigmin dozlarının etkisini araştırmışlardır. Dozun artırılmasının derin blokta derlenme süresini kısalttığını, 10-20-30 mcg/kg neostigminin yüzeysel atrakuryum bloğunu antagonize etmede etkin olduğunu ve 30 mcg/kg dozunda neostigminin 5 dk içinde TOF oranını %100 çıkarttığını bildirmişlerdir. Düşük doz neostigminde TOF oranı 0,9 için yaklaşık 10 dak beklemek gerekir denilmiştir. Yüksek doz neostigminin rezidüel paralizi düzeyi ile uyumsuz ise NMB antagonize etmek yerine artırabilir ve düşük dozla ve bekleyerek derlenmenin sağlanmasının daha doğru olacağını belirtmişlerdir.

Brull ve ark. (6) TOF oranı $<0,7$ olan hastalarda neostigmin verildikten sonra ekstübasyona kadar geçen süreyi 6 dak. bulmuşlardır. Halotana maruz kalındıktan 5 dak. sonra verilen neostigmin nöromusküler bloğu geriye döndürmüştü ancak 2-5 dak sonra verilen ek doz tetanik kontraksiyon pikini deprese etmiş ve tetanik sönmeyi tekrar başlatmıştır.

Illman ve ark. (12) rokuronyum bloğu neostigminle geriye döndürüldüğünde sönmenin kaybolmasının gözle görülmesi ve $TOFR > 0,9$ olması arasında belirgin bir zaman aralığı mevcut olduğunu, neostigminle kıyaslandığında sugammadexsin

orta dereceli NMB'un görsel TOF değerlendirilmesiyle daha güvenli geriye döndürülmesini sağladığını bildirmişlerdir.

Kirkegaard ve ark. (90) yaptıkları çalışmada neostigmin verilmesi sonrası 10 dak içinde TOF 0,7 olacak şekilde bir derlenme için, neostigmin verilmesi sırasında TOF uyarısına 3 veya 4 yanıt olması gerektiğini göstermişlerdir.

Yip (15) 2010 gibi, bizim çalışmamıza benzer şekilde derlenmeye gelen hastalarda AMG ölçümü yapılmış, TOFR< 0.7 olan hastalar 10 dk içinde düzelmezse ek neostigmin dozu uygulanmıştır.

Allary ve ark. (91) iki ayrı dönemi içeren retrospektif bir çalışma gerçekleştirmiş anestezi sırasında ve sonrasında veritabanına girerek; sedasyon skoru, ısı ile PAKU'da neostigmin alan hastaların sayısına göre mekanik ventilasyona kadar giden olayları sayısına göre değerlendirmişlerdir. Çalışmada iki dönem, sırasıyla 12.033 ve 11.805 hastayı, PAKU'da değerlendirmişler, ısınma cihazlarının kullanımındaki artış, sevofloran , desfloran ve remifentanil gibi modern anestezi ilaçlarının kullanımında belirgin artış olduğunu saptamışlardır. Postoperatif ventilasyon sıklığı PAKU'da % 1,1'den (n=132), % 0,2 ye (n=30) düşmüş. Ek revers yapılma oranı PAKU'da 73'ten 11'e düşmüş ve sedasyon skorlarında belirgin gelişim kaydedilmiştir. Taburculuk süresi 122-114 dak ile PAKU'da ($p<0,05$) azalmıştır.

Alary ve ark. (91) PORK sorununun uzun etkili NMBA kullanımının zaman içinde yerini orta etkililere bırakmasıyla azalması bekleniyorken, bu tahminden öteye geçememiştir. Yazarlar NMM tüm ameliyathanelerde değil, sadece

araştırmacılar ve meraklıları tarafından kullanıldığını, artık harekete geçme zamanı olduğunu, kas gevşeticilerin her kullanımında nöromuskuler izleme yapılmasını tavsiye etmişlerdir.

6.SONUÇ

1. Orta etkili kas gevşetici ajanların kullanımından sonra da kayda değer oranda PORK görüldüğü ve bu nedenle önemli bir hasta bölümünün PORK ve komplikasyonlarının tehdidi altında olduğu anlaşılmaktadır. Antikolinerjik ilaçlarla revers edilmenin sorunu tümüyle ortadan kaldırmadığı kanısını güçlendirmektedir. Hastalara kullanılan kas gevşetici total dozunun, son verilme zamanının PORK sıklığı ile ilişkisi gözlenmiştir.

2. Demografik veriler içinde hastaların yaşının ileri olması PORK sıklığını artıran sebepler arasındadır.

3. NMBA yeterli kas gevşemesi sağlamak yanı sıra anestezi tüketimini ve entübasyona otonomik yanıtı azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Öte yandan NMB'lerin operasyonun özelliklerine ve zamanlamasına uygun miktar ve zamanda kullanılması önemlidir. Operasyon sırasında nöromusküler blokajı gerektiği gibi sürdürmek için anestezi derinliği gibi nöromusküler blok derinliği de izlenmelidir. İzlem yalnızca ameliyathanede değil risk grubundaki hastalara derlenme odasında da sürdürülmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Cammu G. Postoperative residual curarisation: complication or malpractice? *Acta Anaesthesiol Belg.* 2004;55:245-9
2. Miller RD. How should residual neuromuscular blockade be detected? *Anesthesiology.* 1989;70:379-80
3. Hemmerling TM, Donati F. Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercili muscle: *Can J Anaesth.* 2003;50:779-94.
4. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg.* 2010;111:120-8.
5. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 97-109
6. Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg.* 2010;111:129-40.
7. Baillard C, Bourdieu S, Le Toumelin P, Ait Kaci F, Riou B, Cupa M, Samama CM. Assessing residual neuromuscular blockade using acceleromyography can be deceptive in postoperative awake patients. *Anesth Analg.* 2004;98:854-7
8. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brul SJ. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth analg* 2010; 111:110-9.

9. Viby-Mogensen J, Claudius C. Evidence-based management of neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2010;111:1-2.
10. Tsai CC, Chung HS, Chen PL, Yu CM, Chen MS, Hong CL. Postoperative residual curarization: clinical observation in the post-anesthesia care unit. *Chang Gung Med J*. 2008;31:364-8
11. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology*. 2008;108:1117-40.
12. Illman HL, Laurila P, Antila H, Meretoja OA, Alahuhta S, 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.
13. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia*. 2009;64 Suppl 1:82-9.
14. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*. 2009;64 Suppl 1:10-21.
15. Yip PC, Hannam JA, Cameron AJ, Campbell D. Incidence of residual neuromuscular blockade in a post-anaesthetic care unit. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38:91-5.
16. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC Synaptic Transmission in: Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC, (eds) *Molecular Neuropharmacology Second Edition* Mc Graw Hill China. 2009;61-62.
17. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Functional Anatomy of Synapses,

Mechanisms of Neurotransmitter Release In: Skeletal Muscle in: Widmaier EP, Raff H, Strang KT Wander's Human Physiology The Mechanisms of Body Function Eleventh Edition, Mc Grawhill New York. 2008;159-162.

18. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM The Motor Unit and Muscle Action In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds) Principles Of Neural Science Fourth Edition Mc-Graw Hill, USA. 2000;674-693.

19. De Lorenzo S, Veggetti M, Muchnik S, Losavio A. Presynaptic inhibition of spontaneous acetylcholine release mediated by P2Y receptors at the Mouse neuromuscular junction. Neuroscience. 2006 29;142:71-85.

20. Richardson CM, Dowdall MJ, Bowman D. Inhibition of acetylcholine release from presynaptic terminals of skate electric organ by calcium channel antagonists: a detailed pharmacological study. Neuropharmacology. 1996;35):1537-46

21. Rafalzik S, Pehl U, Ott D, Strotmann J, Wolff M, Gerstberger R. Cholinergic signal transduction in the mouse sphenopalatine ganglion. Brain Res. 2008 19;1241:42-55.

22. Widmaier EP, Raff H, Strang KT Skeletal Muscle In: Widmaier EP, Raff H, Strang KT Wander's Human Physiology The Mechanisms of Body Function Eleventh Edition, Mc Grawhill New York. 2008;264-268.

23. Miller RD. Miller Anestezi. Kas gevşeticiler ve antagonistlerinin farmakolojisi. Bölüm 13. 6. Baskı. İzmir. 2010: 481-547.

24. Kuwabara S. Neurophysiologic assessment of disorders affecting the neuromuscular junction. Brain Nerve. 2011 ;63:713-7.

25. Sun XP, Chen BM, Sand O, Kidokoro Y, Grinnell AD. Depolarization-induced Ca^{2+} entry preferentially evokes release of large quanta in the developing *Xenopus* neuromuscular junction. *J Neurophysiol.* 2010; 104:2730-40.
26. Kubista H, Kosenburger K, Mahlke P, Drobny H, Boehm S. Inhibition of transmitter release from rat sympathetic neurons via presynaptic M(1) muscarinic acetylcholine receptors. *Br J Pharmacol.* 2009;156:1342-52.
27. Duffy AM, Fitzgerald ML, Chan J, Robinson DC, Milner TA, Mackie K, Pickel VM. Acetylcholine $\alpha 7$ nicotinic and dopamine D(2) receptors are targeted to many of the same postsynaptic dendrites and astrocytes in the rodent prefrontal cortex. *Synapse.* 2011;65:1350-67.
28. Grosman C, Salamone FN, Sine SM, Auerbach A. The extracellular linker of muscle acetylcholine receptor channels is a gating control element. *J Gen Physiol.* 2000; 116:327-40.
29. Bowman WC, Prior C, Shall IG. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;604:69-81.
30. Paul M, Kindler CH, Fokt RM, Dresser MJ, Dipp NC, Yost CS. The potency of new muscle relaxants on recombinant muscle-type acetylcholine receptors. *Anesth Analg.* 2002;94:597-603.
31. Martyn JA. Basic and clinical pharmacology of the acetylcholine receptor: implications for the use of neuromuscular relaxants. *Keio J Med.* 1995;44:1-8.
32. Kallen RG, Sheng ZH, Yang J, Chen LQ, Rogart RB, Barchi RL. Primary structure and expression of a sodium channel characteristic of denervated and immature rat skeletal muscle. *Neuron.* 1990;4:233-42.

33. Bowman WC.1980 Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg*.1980;59:935-43.
34. Prior C, Miller 33, Tian L, Dempster J, Marshall IG. Prejunctional actions of muscle relaxants: synaptic vesicles and transmitter mobilization as sites of action. *Gen Pharmacol*. 1995; 26:659-66.
35. Wessler I, Diener A, Offermann M. Facilitatory and inhibitory muscarine receptors on the rat phrenic nerve: effects of pirenzepine and dicyclomine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1988; 338:138-42.
36. Slutsky I, Silman I, Parnas I, Parnas H. Presynaptic M(2) muscarinic receptors are involved in controlling the kinetics of ACh release at the frog neuromuscular junction. *J Physiol*. 2001 1;536:717-25.
37. Slutsky I, Parnas H, Parnas I. Presynaptic effects of muscarine on ACh release at the frog neuromuscular junction. *J Physiol*. 1999 1;514:769-82.
38. Slutsky I, Wess J, Gomeza J, Dudel J, Parnas I, Parnas H. Use of knockout mice reveals involvement of M2-muscarinic receptors in control of the kinetics of acetylcholine release. *J Neurophysiol*. 2003;89:1954-67.
39. Morgan G.E, Mikhail MS, Michael MJ. Nöromuskuler bloke edici ilaçlar. In: *Klinik Anesteziyoloji*. Lange. Güneş Tıp Kitabevleri. 2008. Ankara. 4. Baskı. 9;205-224.
40. Sayın MM. Kas gevşeticiler. In: Keçik Y, Alkış N, Temel Anestezi. Güneş Tıp Kitapevleri. 2010;11:131-151.
41. Karlı B. Bigat Z. Sinir-kas Blok Çeşitleri, Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005, 3:131-135.

42. Kayhan Z. Klinik Anestezi: Sinir kas iletimi ve kas gevşeticiler.3.Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004;151-80.
43. Savarrese JJ. Neuromuscular blocking agent. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Editors. Clinical Anesthesiology. Third ed. Newyork: Mc Graw-Hill; 2002;192-97.
44. Demirel E, Ünal N. Kas gevşeticiler ve klinik kullanımları: Anestezide Güncel Konular, Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul. 2002;125-158,
45. Nepveu ME, Donati F, Fortier LP. Train-of-four stimulation for adductor pollicis neuromuscular monitoring can be applied at the wrist or over the hand. Anesth Analg. 2005;100:149-54.
46. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. Anesthesiology. 2010;112:1013-22.
47. Pollard BJ. Neuromuscular monitoring.Current Anaesthesia Critical Care; 2004 ;15,383-391.
48. Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring: In:Miller R.D. (Ed), Anaesthesia (fourth edition), Churchill Livingstone Inc., New York, Edinburg, London, Melburn, 1345-1361, 1994.
49. Padjama D, Mantha S. Monitoring of neuromuscular junction. Indian J. Anaest. 2002; 46 (4): 179-288
50. Morgan G.E., Mikhail MS. Murray M.J. Hasta monitörleri In: Klinik Anesteziyoloji. Güneş Tıp Kitapevleri. 4. Baskı. Ankara.2008-151-153.

51. Sharpe MD. The use of muscle relaxants in the intensive care unit. *Can J Anaesth.* 1992 ;39:949-62.
52. Donnelly AJ, Cunningham FE, Baughman VL. *Anesthesiology and Critical Care Handbook.* 4th ed. Lexi-Comp. Inc. US.2001;1-917.
53. Brull SJ, Connely NR, O'Connor TZ, Silverman DG. Effect of tetanus on subsequent neuromuscular monitoring in patients receiving vecuronium. *Anesthesiology* 1991;74:64-70.
54. Welliver M. New drug sugammadex: a selective relaxant binding agent. *AANA J.*2006; 74:357-63.
55. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, Vandenbroucke G, Deloof T. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg.* 2006;102:426-9.
56. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg.* 2008;58:130-7.
57. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Samama CM. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth.* 2005;95:622-6.
58. A Hayes, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia.* 2001;56:312-8.

59. Bevan DR, Smith CE, Donati F. Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology*. 1988; 69:272-6.
60. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003;98:1042-8
61. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth*. 2000;84:394-5.
62. Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2000;84:301-3.
63. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Vender JS, Avram MJ, Rosengart TK, Alwawi EA. Recovery of neuromuscular function after cardiac surgery: pancuronium versus rocuronium. *Anesth Analg*. 2003;96:1301-7.
64. Kopman AF. Undetected residual neuromuscular block has consequences. *Anesthesiology*. 2008;109:363-4.
65. Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg*. 2010;111:129-40.
66. Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A. Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992 ;36:710-5.

67. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology*. 1993;78(4):693-9.
68. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylensstierna R. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology*. 1997;87:1035-43.
69. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86:765-71.
70. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylensstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology*. 2000;92:977-84.
71. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 2003;98:1333-7.
72. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Predictive value of mechanomyography and accelerometry for pulmonary function in partially paralyzed volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:365-70.

73. Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology*. 1990 ;73: 870-5.
74. Leo H.D.J. Booij, Leon Drobnik. 2009; 3: 154-184. Variability in the effect of muscle relaxants. Factors involved in the pharmacodynamic profile of neuromuscular blocking agents. Part I 2009; 3: 154-184 *Anaesthesiology*
75. Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2000;84(3):301-3.
76. Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth*. 2010;105(3):304-9.
77. Gaszynski T, Szewczyk T, Gaszynski W. Randomized comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2011.19 (Epub ahead of print).
78. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology*. 2004;100:1119-24.
79. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, Olsen NV, Jensen E, Engboek J. Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the

frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology*. 1990;73(5):835-9.

80. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2007;98(3):302-16.

81. Fawcett WJ, Dash A, Francis GA, Liban JB, Cashman JN. Recovery from neuromuscular blockade: residual curarisation following atracurium or vecuronium by bolus dosing or infusions. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39:288-93.

82. Fukano N, Suzuki T, Ishikawa K, Mizutani H, Saeki S, Ogawa S. A randomized trial to identify optimal precurarizing dose of rocuronium to avoid precurarization-induced neuromuscular block. *J Anesth*. 2011;25:200-4.

83.[http://www.anaesthesiauk.com/documents/PharmacologyNMBDsandAnticholinesterases Final.pdf](http://www.anaesthesiauk.com/documents/PharmacologyNMBDsandAnticholinesterases%20Final.pdf)

84. Coşar A, Yıldız C, Orhun E, Yanmış I, Ergun A, Tunay S. The effect of neostigmine and atropine combination on postoperative nausea and vomiting after arthroscopic surgery. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2005;39:341-4.

85. Coşar A, Kurt E, Özçelik S, Pabuçcu R, Süer AH. Jinekolojik operasyonlarda atropin-neostigmin kombinasyonunun kullanımı bulantı-kusmayı artırır mı?. *T Klin J Gynecol Obs* 1999;9;52-6.

86. Boeke AJ, de Lange JJ, van Druenen B, Langemeijer JJ. Effect of antagonizing residual neuromuscular block by neostigmine and atropine on postoperative vomiting. *Br J Anaesth*. 1994 ;72:654-6.

87. King MJ, Milazkiewicz R, Carli F, Deacock AR. Influence of neostigmine on postoperative vomiting. *Br J Anaesth*. 1988;61:403-6.
88. Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesth Analg*. 2004;98:193-200.
89. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F. Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology*. 2010;112:34-40.
90. Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE. Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology*. 2002;96:45-50.
91. Allary J, Weil G, Bourgain JL. Impact of anaesthesia management on post-surgical ventilation in post-anaesthesia care unit. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011 ;308):538-45.

8.ÖZET

Postoperatif reküarizasyon (PORK) farkedildiğinde hayati riske yol açacak komplikasyonlar erken ve uygun şekilde tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle planlanan prospektif, gözlemsel çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde genel anestezi sonrasında derlenme odasına alınan hastaların operasyonda kullanılan NMBA'ların artık etkilerinin objektif olarak değerlendirilmesi ve ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Genel anestezi altında operasyon geçiren 18-65 yaş arası olguların NMBA kullanılarak anestezi sonrası derlenme odasına alındıklarında TOF monitorizasyonu ile rezidüel blok sıklık ve şiddeti ölçülmüştür.

Çalışmada 218 kadın, 139 erkek olmak üzere toplam 357 hasta yer almıştır. PORK değerlendirilmesinde TOF stimülasyonuna verilen dördüncü seyirme yanıtının, birinci seyirme yanıtına oranından (T4/T1) elde edilen TOF değeri kullanılmıştır. TOF oranı<90 olanlar (Grup I) “**PORK var**”, TOF≥90 olanlar (Grup II) “**PORK yok**” olarak yorumlanmıştır. Operasyon sırasında tüketilen NMBA dozu Grup I’de Grup II’den anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PORK’un olduğu düşünülen hastalara 1 mg neostigmin ve 0.5 mg atropin karışımı verilerek 1 dakika sonra tekrar ölçüm yapılmıştır. TOF değeri ≥90 olana kadar 5 dakikada bir ölçümler tekrarlanmıştır. Grup I’de rokuronyum kullanılan hastalarda % 22,4, atrakuryum kullanılan hastalarda % 41,7 ve vekuronyum kullanılan hastalarda % 20,8’ inde ek antikolinesteraz ilaç kullanılması gerekmiştir.

PORK görülme sıklığının yaş ortalaması yüksekliği ile arttığı, baş boyun cerrahisi ile, verilen toplam dozun yüksekliği ile son NMBA yapılmasından kısa süre sonra operasyonun bitişı ile ilişkili olarak arttığı dikkat çekmiştir. Kliniğimizde PORK görülen grupta daha fazla oranda rokuronyum kullanılmış olduğu ve bunlar içinde de ek antikolinesteraz ilaç ihtiyacının diğer gruba göre daha fazla olduğu izlenmiştir.

9.SUMMARY

Postoperative recurarisation (PORC) may cause life threatening complications which could be treated with early diagnosis. This non-randomized prospective observational study was performed in patients operated under general anesthesia, in the recovery room of Gazi University Faculty of Medicine to investigate the rate of recovery of neuromuscular blocker agents (NMBA) objectively.

This study included 218 women and 139 men; totally 357 patients. TOF ratio (TOFR) which is the ratio of T4 divided by T1 by TOF stimulation is used to evaluate PORC. $\text{TOFR} < 90$ (Group I) was classified as PORC positive, $\text{TOFR} \geq 90$ (Group II) as PORC negative. The dose of NMBA in Group I was significantly higher than Group II ($p=0.002$). PORC positive patients were administered 1 mg neostigmine and atropine mixture and TOFR was reevaluated in 1 minute. Measurements were repeated until $\text{TOFR} \geq 90$. In Group I patients, who were administered rocuronium, vecuronium and atracurium needed 22.4%, 41.7% and 20.8% additional antagonizing drug doses, respectively.

PORC is found to be increased by age, in head and neck surgeries and when period between the last dose of NMB and end of the operation was short. In our clinic, rocuronium is the most preferred NMBA, so PORC is mostly seen in patients given rocuronium and it is obvious that these patients needed more antagonizing agents than others.

As a result, PORK is an important threat in clinical practice. It may be reduced by intraoperative and especially postoperative TOFR evaluation by acceleromyporaphy and common utilization of NMBA drugs.

