T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SİGARA KULLANIMININ NÖROMUSKULER BLOĞUN GERİ DÖNDÜRÜLMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.ÖMÜR ÖZTÜRK

DÜZCE-2013

T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SİGARA KULLANIMININ NÖROMUSKULER BLOĞUN GERİ DÖNDÜRÜLMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

DR. ÖMÜR ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

YRD.DOÇ.DR.GÜLBİN YALÇIN SEZEN

DÜZCE-2013

ÖNSÖZ:

Uzmanlık eğitimimin son zamanlarında aramıza katılan, bilgi ve tecrübelerini bizlere aktarmaktan mutluluk duyan anabilim dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Onur ÖZLÜ'ye,

Asistanlık sürem boyunca her zaman yanımda olan ve her konuda beni sabırla dinleyen değerli hocam Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN'a,

Tezimin her aşamasında ve ihtisasım süresince sabırla ve hoşgörüyle bilgisini ve yardımını esirgemeyen ve yol gösteren değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Gülbin Yalçın SEZEN'e,

Yaşamın her alanında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Abdülkadir İSKENDER'e,

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. İlknur Suidiye ŞEKER'e,

Asistanlık eğitimime başladığımda ilk tanıştığım, önce kıdemlim daha sonra uzmanım olan her konuda fikirlerine başvurduğum Uzm. Dr. İbrahim KARAGÖZ'e,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine,

Bana bilgi ve tecrübelerini aktaran mezun olan kıdemlilerime, her zaman karşılıklı saygı, sevgi, samimiyet ve hoşgörüye dayalı ilişkilerle çalıştığım asistan arkadaşlarıma, beraber mesai yaptığımız anestezi teknisyeni arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakım hemşire ve personeline, tüm cerrahi bölüm hoca ve asistanlarına ve son olarak da beni her konuda destekleyen anne ve babama, asistanlık sürem boyunca bana hayatı kolaylaştıran ve hep yanımda olan sevgili eşime, doğmasını sabır ve heyecanla beklediğimiz canım kızıma teşekkürlerimi sunarım.

Haziran, 2013 Dr. Ömür ÖZTÜRK

ÖZET:

Amaç: Bu çalışmamızda nondepolarizan bir nöromuskuler bloker olan roküronyum bromürün antagonize edilmesinde kullanılan sugammadeksin sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda etki şiddeti ve antagonize etme süresinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Prospektif olarak planlanan çalışmaya, elektif cerrahi geçirecek yaşları 18-60 arasında ASA 1-2 olan en az 10 yıldır günde 20 ve daha fazla sigara kullanan ve halen sigara içen 20 hasta ve hiç sigara kullanmamış 20 hasta dahil edildi.

Tüm hastalara operasyondan 30 dakika önce 0.03 mg/kg midazolam intravenöz uygulanarak premedikasyonları sağlandı. ''Datex-Ohmeda S/5'' cihazı ile monitorizasyon uygulanarak, EKG, SpO2, TA, vücut sıcaklığı takibi yapıldı. İndüksiyonda 2 mg/kg propofol, 1 mcg/kg fentanil intravenöz uygulandı. Kirpik refleksi kaybından sonra, Datex-Ohmeda S/5 cihazının nöromuskuler monitorizasyon modülüne otomatik olarak supramaksimal uyarı yaptırıldı. Rokuronyum 0,6 mg/kg olacak şekilde intravenöz uygulandı. Kronometre kullanılarak TOF süreleri kaydedildi. T2i süresinde hasta ayni kişi tarafından entübe edildi. 5 dakika aralıklarla TOF değerleri ölçüldü. T2d süresi klinik etki süresi olarak kaydedildi. Operasyon esnasında TOF Count 2 değerine ulaştığında 0,15 mg/kg rokuronyum hastaya uygulandı. Anestezinin idamesi %50 O2 + %50 hava ve sevofluran % 2 ile sürdürüldü. Operasyon bitiminde son rokuronyum dozundan en az 15 dakika sonra sugammadeks 2 mg/kg yapıldı. TOF 0,7-0,8-0,9 değerlerine ulaşma süreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda sigara içen grupta entübasyon süresi; 132,8±46,4 saniye iken sigara içmeyen grupta; 127,6±32,7 saniye olarak bulundu.

Sigara içen grupta klinik etki süresi; 35,1±9,4 saniye iken içmeyen grupta; 36,3±12,8 olarak bulundu.

Sigara içen grupta TOF 0,7 değerine ulaşma süresi; 153,3±54,7 saniye, içmeyen grupta; 125±67,2 saniye, içen grupta TOF 0,8 değerine ulaşma süresi; 178,4±58,8

saniye, içmeyen grupta; 146,6±72,6 saniye ve içen grupta TOF 0,9 değerine ulaşma süresi; 200,8±55,8 saniye, içmeyen grupta; 170,4±77,8 saniye olarak bulundu.

Gruplar arasında entübasyon süresi, klinik etki süresi, TOF 0,7'e ulaşma süresi, TOF 0,8'e ulaşma süresi, TOF 0,9'a ulaşma süresi açısından istatistiksel anlamlılık bulunamadı.

Sonuç: Biz çalışmamızın sonucunda, sigara içen grupta ve sigara içmeyen grupta TOF geri dönüş zamanlarımızda istatiksel olarak anlamlılık gözlemlemedik. Tüm vücut sistemleri üzerine olumsuz etkileri olan sigaranın sugammadeks kullanımı açısından değerlendirilmesi için farklı bakış açılarıyla ve daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Genel anestezi, sugammadeks, sigara, rokuronyum

ABSTRACT:

Aim: In this study we aim to compare the time of antagonism and intensity of effect of sugammadex that is used for antagonism of rocuronium which is a non-depolarizing neuromuscular blocker on smokers and non-smokers.

Material method: In the prospectively planned study, 20 smokers aged between 18-60 who were ASA 1-2 and have been smoking 20 or more cigarettes per day for at least 10 years and 20 non-smoker who were undergoing elective surgery were included.

All patients were premedicated by being given 0.03 mg/kg midazolam ıv for 30 minutes before the surgery. EKG, SpO2, TA and heat of the body were monitorized by ‘‘Datex-Ohmeda S/5’’. 2 mg/kg propofol, 1 mcg/kg fentanyl ıv was given in induction. After the loss of lash reflexion, the neuromuscular monitorization module of Datex-Ohmeda S/5 was automotically made to give supramaximal warning. Intravenöz was applied by keeping Rocuronium 0,6 mg/kg. TOF times were recorded with timekeeper. During T2i, the patient was entubated by the same person. TOF amount was measured every 5 minutes. T2d time was recorded as the clinical effect time. During the operation when TOF level was 2, 0,15 mg/kg was applied to the patient. Anesthesia was kept with %50 O2 + %50 air and % 2 sevoflorane. At the end of the surgery, after applying last rocuronium doze at least 15 minutes later 2 mg/kg was applied. The time of TOF reaching 0,7-0,8-0,9 levels were recorded.

Result: In our study the entubation time in smokers were 132,8 ± 46,4 whereas 127,6 ± 32,7 in non-smokers.

The clinical effect time in smokers were 35,1 ± 9,4 and 36,3 ± 12,8 in non-smokers.

The time of TOF reaching 0,7 level was 153,3 ± 54,7 in smokers and 125 ± 67,2 in non-smokers; the time of TOF reaching 0,8 level was 178,4 ± 58,8 in smokers and 146,6 ± 72,6 in non-smokers and the time of TOF reaching 0,9 level was 200,8 ± 55,8 in smokers and 170,4 ± 77,8 in non-smokers.

The entubation time, clinical effect time, the time of TOF reaching 0,7-0,8-0,9 between the groups were statistically irrelevant.

Conclusion: We didn’t observe statistically relevance in reversing times of TOF in smokers and non-smokers. We believe different point of views and studies with wider population are needed to evaluate smoking which has negative effects on the whole body system and usage of sugammadex.

KEY WORDS: General anesthesia, sugammadex, smoking, rocuronium.

SİMGELER VE KISALTMALAR:

PORK : Postoperatif rezidüel kürarizasyon

ATP : Adenozin trifosfat

AcH : Asetilkolin

TOF : Dörtlü Uyarı (train of four)

DBS : Çift patlamalı uyarı (double burst

Hz : Hertz

ASA : Amerikan Anesteziyoloji Derneği

EKG : Elektrokardiyografi

SKB : Sistolik kan basıncı

DKB : Diastolik kan basıncı

OKB : Ortalama kan basıncı

T2i : Entübasyon süresi

T2d : Klinik etki süresi

EtCO2: End-tidal Karbondioksit Basıncı

VKİ : Vücut kitle indeksi

Ca++ :Kalsiyum

Na+ : Sodyum

K+ : Potasyum

Sn : Saniye

Dk : Dakika

msn : Milisaniye

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1: Presinaptik motor sinir terminalinin işleyişi.

Şekil 2: AsetilkoIin ve küranın son plak reseptörIeri üzerine etkileri

Şekil 3: Tekli uyarı modunda elektriksel uyarı ile nondepolarizan ve depolarizan nöromüsküler blokta alınan kas yanıtları

Şekil 4: Dörtlü uyarı dizisi uyarımı ile nondepolarizan ve depolarizan kas gevşetici ajan enjeksiyonundan önce ve sonraki kas yanıtlarının karşılaştırılması

Şekil 5: yaş grafiği

Şekil 6: VKİ grafiği

Şekil 7: Operasyon süreleri grafiği

Şekil 8: Vücut ısısı grafiği

Şekil 9: Entübasyon süresinin (T2i) grafiği

Şekil 10: TOF 0,7 ulaşma süresi grafiği

Şekil 11: TOF 0,8 ulaşma süresi grafiği

Şekil 12: TOF 0,9 ulaşma süresi grafiği

Şekil 13: Operasyon boyunca toplam uygulanan rokuronyum grafiği

Şekil 14: Syrdsyas grafiği

Şekil 15: Aldrete skoruna ulaşma süresi grafiği

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1: Entübasyonun kalitesi

Tablo 2: Aldrete skoru

Tablo 3: Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 4: Gruplara göre operasyon süresi ve vücut ısısının özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 5: Gruplar arası TOF sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 6: Gruplar arası operasyon süresince kullanılan rokuronyum dozunun karşılaştırılması

Tablo 7: Gruplar arası son yapılan rokuronyum dozu ile sugammadeks yapılması arasındaki sürenin karşılaştırılması

Tablo 8: Gruplar arası aldrete derlenme skoruna ulaşma sürelerinin karşılaştırılması

İÇİNDEKİLER:

Sayfalar

Önsöz ……i
Özet ……..……..ii
İngilizce Özet (Abstract) ……iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini ……..vi
Şekil Listesi ……vii
Tablo Listesi ……...viii
İçindekiler…….....ix
1. Giriş ve Amaç ……1
2. Genel Bilgiler ……..3
2.1. Sinir kas kavşağı ve nöromuskuler iletim……...……..3
2.1.1. İskelet kasının fizyolojik anatomisi ……...3
2.1.2. Kas kasılma mekanizması ……..……...3
2.1.3. Sinir kas kavşağının yapısı ve fizyolojisi ……..4
2.1.4. Presinaptik motor sinir terminalinin yapısı ve fonksiyonları ……....4
2.1.5. Sinaptik aralığın yapısı ve fonksiyonları ……...……6
2.1.6. Postsinaptik membranın yapısı ve fonksiyonları ……..6
2.2. Nikotinik asetilkolin reseptörleri ……..……...7
2.3. Nöromüsküler blokaj tipleri ……..……..……8
2.3.1. Depolarizan nöromüskuler blok ……8
2.3.2. Nondepolarizan nöromuskuler blok ……..9
2.4. Nöromüsküler iletinin monitörizasyonu ……..…...9
2.4.1. Periferik Sinirin Uyarılması ……..……....9
2.4.2. Tekli Uyarı…….. ……..11
2.4.3 Dörtlü Uyarı Dizisi (Train Of Four)…….....11
2.4.4.Tetanik Uyarı…….……..…..12
2.4.5. Posttetanik Sayım ……....13
2.4.6 Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimulasyon)……..…13
2.5. Postoperatif rezidüel kürarizasyon (PORK)……..13
2.6. Roküronyum bromür (organon 9426, esmeron)…….14
2.7. Sugammadeks (org 25969,bridion)……15
2.8. Sigara……..17
2.8.1. Nikotinin farmakolojisi……...….17
3.Gereç ve Yöntem…….....19
3.1. Verilerin istatistiksel analizi……..…….21
4. Bulgular…….....23
5. Tartışma…….....30
6. Sonuç…….....34
7. Kaynaklar……...35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezi uygulamasında, entübasyon ve kas gevşemesi amacıyla kullanılan nöromuskuler blokerler çok önemli bir yer tutar. İlk kez D-tubokürarin'i 1942'de Kanada'da Grifith ve Johanson'ın kas gevşetici ilaç olarak genel anestezi altındaki hastada kullanmaları anestezide çok önemli bir adım olmuştur. 1948'de Huguenard ve Boue Fransa'da gallamin trietiyodid'i ve Stoelting, Graf ve Vieira yarı sentetik kürar olan dimetiltübokürarini klinik kullanıma soktular. İlk sentetik madde olan süksinilkolini Thesleff ve Foldes 1952 yılında bulmuştur (1). Ancak süksinilkolinin depolarizan etki mekanizmasından kaynaklanan birçok yan etkisi vardır ve bundan dolayı bu konudaki araştırmalar non-depolarizan ilaçlar üzerinde yoğunlaşmıştır (2). Rokuronyum, ideal kas gevşetici arayışının sonucunda klinik kullanıma giren non-depolarizan, orta etki süreli, monokuaterner, aminosteroid yapılı bir kas gevşeticidir (3).

Non-depolarizan nöromuskuler bloker ajanların etkilerinin uzamasına bağlı olarak gelişen postoperatif rezidüel kürarizasyon (PORK) günümüzde hala yaygın görülen ve hasta güvenliğini ciddi etkileyen önemli bir problemdir (4). Günümüzde dekürarizasyon için kolinesteraz inhibitörü ajanlar muskarinik antagonistlerle kombine edilerek yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak derin nöromusküler bloğun döndürülmesinde kolinesteraz inhibitörleri etkisizdir. Aynı zamanda bu ilaçların istenmeyen kardiyovasküler, solunumsal ve kolinerjik yan etkileri sık görülür (5,6).

Son yıllarda steroid yapıdaki nöromusküler bloker ile sağlanan nöromuskuler bloğun dekürarizasyonunda modifiye γ-siklodekstrin yapısındaki sugammadeks kullanılarak, kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan dekürarizasyon işlemine bir alternatif sunulmaktadır (7,8).

Sigara kullanımı, Türkiye'de de öncelikli halk sağlığı sorunlarından biridir. Sigaranın içinde bulunan nikotin; nikotinik-kolinerjik reseptörler üzerinde agonist etki gösteren alkaloid maddedir. Kronik sigara kullanımı kandaki nikotin konsantrasyonunun yükselmesine neden olur. Yüksek kan nikotin seviyesi down regülasyonuna ve reseptör sayısında azalmaya yol açar (9,10). Literatür incelemesi

göstermiştir ki, sigara içen kişilerde nöromuskuler bloğun özelliklerinin incelenmesi; peroperatif nöromuskuler bloker kullanımını, nöromuskuler bloğun geri döndürülmesini ve PORK riskini değerlendirilmesini etkiyebilir. Ayrıca cerrahi girişim sonunda kas gevşetici etkisinin sorunsuz olarak kaldırılması, ilaç etkileşimi, miyopati, toksisite gibi problemlerin azaltılması iyi bir sinir kas ileti monitörizasyonu ile sağlanabilir (11).

Son yıllarda özellikle PORK'u önlemek ve kısa sürede nöromuskuler bloğu geri döndürmek amacıyla kullanımı artan sugammadeksin sigara içen kişilerde nöromuskuler bloğa etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler doğrultusunda planladığımız çalışmada hipotezimiz sigara içen hastalarda sugammadeksin etkinliğinin içmeyen kişilere göre değişeceği yönündeydi.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1. SİNİR KAS KAVŞAĞI ve NÖROMUSKULER İLETİM

2.1.1. İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi

İnsan vücudunda iskelet kasları, kalp kasları ve düz kaslar olmak üzere 3 tip kas yapısı bulunur. İskelet kasları çapları 10-80 μm arasında değişen çok sayıda liften oluşmaktadır (12). Kas lifi; silindir şeklinde tek bir hücredir ve birden fazla nükleus içermektedir, elektriksel olarak uyarılabilen sarkolemma denen hücre membranı ile sarılmıştır. Kas lifleri sayıları birkaç yüz ile birkaç bin arasında değişen birbirine paralel olarak uzanmış miyofibrilleri içerir. Kas lifi içinde yan yana asılı durumda bulunan miyofibrillerin aralarındaki boşluklar sarkoplazma denen intrasellüler sıvı ile doludur. Miyofibrillerin etrafında uzunlamasına seyreden tüplerden ibaret olan sarkotübüler sistem bulunmaktadır. Sarkotübüler sistemde, transverstübül (T tübül) ve sarkoplazmik retikulum olmak üzere başlıca 2 kısım vardır. T tübülleri, kas liflerinin etrafında bulunan membranın devamıdır ve aksiyon potansiyelinin daha hızlı iletilmesi amacıyla miyofibrillerin iç kısımlarına doğru yönlenmektedir. Kas kasılması için gerekli olan kalsiyum (Ca++) sarkoplazmik retikulumda depo edilir.

Miyofibriller, kas kasılmasından sorumlu olan kalın miyozin ve ince aktin flamentlerini içerir. Miyozin flamenti 200 veya daha fazla miyozin molekülünden, aktin flamenti ise aktin, tropomiyozin ve troponin olarak bilinen 3 protein kompleksinden oluşmaktadır. Bu flamentler kısmen iç içe girerek birbirini izleyen koyu ve açık bantlar oluşturur. Sadece aktin flamenti içeren açık bantlar I bandı olarak adlandırılır. Koyu bantlar ise miyozin flamentleri arasına girmiş aktin flamentleri oluşturur ve A bandı olarak adlandırılır. Aktin flamentlerinin ucu, Z diski denen farklı bir flamentöz proteinden oluşan yapıya tutunur. İki Z diski arasında kalan miyofibril bölüm sarkomer olarak adlandırılır. Kasta görev gören kısım sarkomerdir (12,13).

2.1.2. Kas Kasılma Mekanizması

Miyozin, çubuk şeklinde bir boyun ve aktin bağlayan enzimatik aktiviteye sahip baş kısmından oluşur. Miyozinin baş kısmı aktin flamentleri ile etkileşime girerek kasılmaya neden olur. Kas lifinin kasılması esnasında aktin ve miyozin

flamentlerinin boyları değişmez. Aktin flamentleri miyozin flamentlerinin üzerinden kayarak uçları birbirinin üzerine gelir. Bu ilişkinin sürdürülmesinde gerekli iskelet görevini titin adı verilen esnek yapıdaki protein molekülleri sağlar. Miyofibrillere paralel olarak uzanan mitokondriler tarafından üretilen adenozin trifosfat (ATP) kas kasılması için gerekli olan enerjiyi sağlar (12,14).

Kas kasılmasının başlangıç ve oluşum aşamalarını kısaca maddeler halinde özetleyecek olursak:

1.Motor sinir boyunca ilerleyen aksiyon potansinyelinin kas lifinde sonlanması.

2.Sinir ucundan asetilkolinin salınması.

3.Kas lifi membranında bulunan asetilkolin reseptörlerine asetilkolinin bağlanması sonucu iyon kanallarının açılması.

4.Kas lifi içine Na+ iyonu girmesi sonucu kas lifinde aksiyon potansiyelinin oluşması.

5.Oluşan aksiyon potansiyelinin kas lifi membranınca yayılması.

6.Aksiyon potansiyelinin kas lifi membranını depolarize etmesi sonucu sarkoplazmik retikulumdan Ca++ iyonlarının serbestleşmesi.

7.Ca++ iyonlarının sitoplazmada troponine bağlanarak aktin ve miyozin flamentleri arasındaki kayan iplikçik mekanizmasını başlatması.

8.Uyarı kesildiğinde Ca++ iyonlarının troponinden ayrılarak sarkoplazmik retikuluma geri pompalanması ile kasılmanın sona ermesi.

2.1.3. Sinir Kas Kavşağının Yapısı ve Fizyolojisi

Sinir kas kavşağı, elektriksel aktivitenin iletiminin anlaşılmasında çok önemli bir sinapstır. Sinir ve kas tarafından kimyasal mesajları almak ve iletmek üzere farklılaşmıştır. Sinir kas kavşağı presinaptik motor sinir terminali, sinaptik bazal laminayı içeren sinaptik aralık ve postsinaptik kas membranı olmak üzere 3 temel yapıdan oluşmaktadır.

2.1.4. Presinaptik Motor Sinir Terminalinin Yapısı ve Fonksiyonları

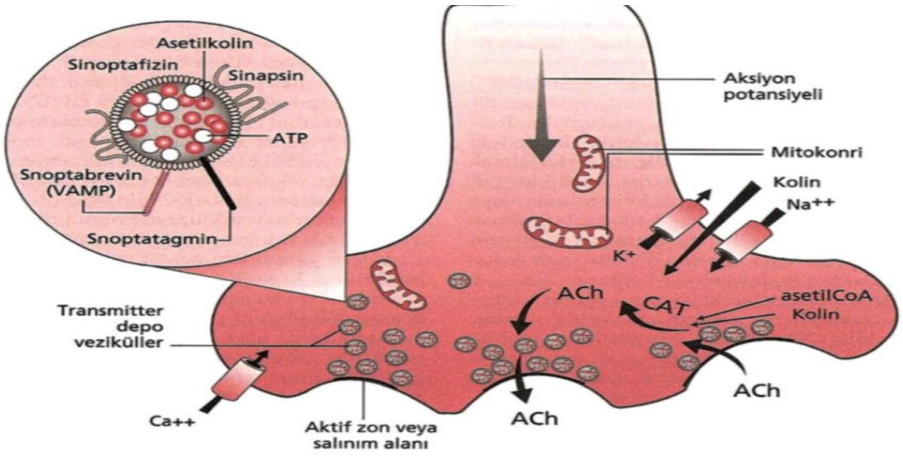
Sinir kas kavşağı, kas kontraksiyonlarının oluşması için sinirden kaynaklanan elektriksel uyarıların kimyasal iletiminden sorumludur. İskelet kası liflerini innerve eden sinirler medulla spinalisin ön boynuzundaki büyük motor nöronlardan köken

alır ve miyelinli bir akson olarak kesintisizce uzanırlar. Sinir lifleri kasın içine girdikten sonra birçok kas hücresi ile temas etmesi amacıyla miyelinsiz terminal dallara ayrılır (15). Bir motor nöron hücresi ve innerve ettiği kas liflerinin tümüne motor ünite denir. Kasın fonksiyonuna bağlı olarak tek bir motor sinir ile uyarılması gereken kas liflerinin sayısı 3-1000 arasında değişir. Kas lifine ulaşan terminal sinir bölgesi myelinini kaybeder ve schwann hücresi ile kaplanır. Schwann hücreleri sinir ile kas arasında bağlantıyı destekler ve motor nöronların hayatta kalmasını sağlar. Schwann hücreleri bunu nöroglin, sinir büyüme faktörlerinin salınımı ve distal sinir terminalinden salınan büyüme faktörleri ile gerçekleştirir (16,17).

Presinaptik membranın aktif zon adı verilen bölümünde salınmaya hazır şekilde veziküller bulunur (16). Sinir ucuna yayılan aksiyon potansiyeli sonucu aktif zonun kenarlarında bulunan voltaj bağımlı Ca++ kanallarını açılır ve içeriye Ca++ girer. P, Q, L, N, R ve T gibi farklı tipte Ca++ kanalları bulunmaktadır ancak sinir terminallerinde sadece P/Q kanalları bulunur (18).

Sinir kas kavşağının presinaptik bölümü; nörotransmitter sentezi, veziküllere taşınması, salınımı, yeniden terminal bölgeye alınması ve sinir membranı boyunca iyon transportunu gerçekleştirmek için özelleşmiş yapıdadır. İhtiyaç duyulan enerji mitokondrilerden sağlanır (Şekil 1).

Asetilkolin; presinaptik sinir terminallerinde sentezlenen, depo edilen ve salınan en önemli nörotransmitterdir. Ekstrasellüler sıvıdan sağlanan kolin ve mitokondride asetil koenzim A'dan sağlanan asetat, kolin asetiltransferaz enzimi ile sitozolde asetilkoline dönüştürülmektedir. Sentezlenen asetilkolin golgi cisimlerinde yapılan salınıma hazır veziküller ve depo veziküllerine taşınır (19). Presinaptik aksiyon potansiyeli P/Q tipi Ca++ kanallarından hücre içine Ca++ girişine yol açar ve salınıma hazır veziküller sinir membranı ile reaksiyona girerek egzositoz ile asetilkolini kavşak aralığına boşaltır.



Şekil 1: Presinaptik motor sinir terminalinin işleyişi (Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics 2011;4(2):1-7).

2.1.5. Sinaptik Aralığın Yapısı ve Fonksiyonları

Sinir, kas yüzeyinden yaklaşık 50 nanometrelik genişlikte sinaptik aralık denilen bir alan ile ayrılır. Sinaptik aralıkta bulunan bazal membran; kollojen, alfa ve beta laminin, fibronektin gibi protein yapılarını içerir. Bu proteinler presinaptik ve postsinaptik membranın farklılaşmasını düzenlemekte görevlidir. Aktif alandan sinaptik aralığa salınan yoğun asetilkolin molekülleri presinaptik membranda çok kısa mesafe katederek birkaç mikrosaniye içerisinde postsinaptik bölgedeki reseptörlere bağlanırlar (20). Sinirden salınmış olan asetilkolinin %50'si son plaktaki reseptörlerle reaksiyona girer ve kas kontraksiyonunu başlatır. Reseptörlerle reaksiyona girmemiş olan ve reseptörle bağlandıktan sonra ayrılan asetilkolin, sinaptik aralıkta asetilkolinesteraz tarafından asetat ve koline yıkılır. Kasta son plağın altında yapılan asetilkolinesterazlar sinaptik aralığa geçerek bazal membrana tutunur. Asetilkolin güçlü bir habercidir ancak asetilkolinesterazlarla hemen yıkıldıkları için sinaptik aralıktaki etkileri 1 milisaniye kadardır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri sinaptik aralığa ulaştığında ise enzimi bloke ederler ve asetilkolin miktarının artmasına neden olurlar (21).

2.1.6. Postsinaptik Membranın Yapısı ve Fonksiyonları

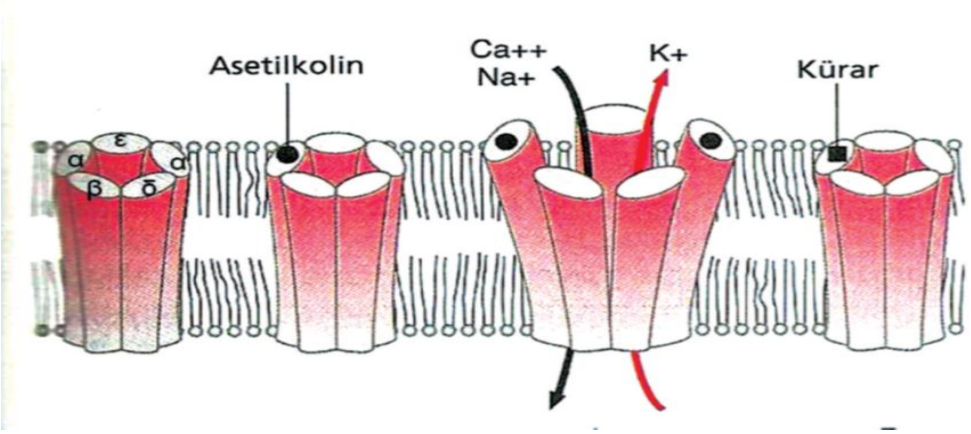
Son plak alan yüzeyinin oldukça büyük olmasının sebebi kas yüzeyinde çok sayıda derin kıvrımların olmasıdır. Bu kıvrımların tepesinde, mikrometre karede 10000 reseptörden fazla olacak şekilde yoğun nikotinik asetilkolin reseptörleri

bulunmaktadır. Bu yüksek yoğunluktaki reseptörler sayesinde nöromusküler iletiminin güvenliği sağlanır. Kıvrımın derinliklerinde ise yoğunluğu azalmış asetilkolin reseptörlerinin yerini reseptör bağımlı Na+ kanalları yer alır. Motor son plak bölgesinde yer alan reseptör bağımlı Na+ kanalları asetilkolin veya agonist bağlanmasına yanıt verir. Kavşak bölgesinin dışındaki kavşak dışı alan olarak tanımlanan bölgede ise asetilkolin reseptör yoğunluğu az, Na+ kanal yoğunluğu fazladır (16). Kas son plağının çevresinde bulunan Na+ kanallarının görevi depolarizasyon dalgasının kas membranı boyunca taşınmasıdır. Na+ kanalları iki kapı içermektedir. Kasta dinlenme döneminde altta kalan zaman bağımlı Na+ kapısı açık, üstte kalan voltaj bağımlı Na+ kapısı ise kapalıdır. Depolarizasyon sonrası üsteki voltaj bağımlı Na+ kapısı açılır ve içinden iyon geçişi sağlanarak aksiyon potansiyelinin kas boyunca yayılması sağlanır. Üstteki kapının açılmasından çok kısa bir süre sonra alttaki zaman bağımlı kapı kapanır ve iyon geçişi sonlandırılır. Depolarizasyonun sonlanması ile voltaj bağımlı kapı kapanır ve kas dinlenme durumuna geri döner (22).

2.2. NİKOTİNİK ASETİLKOLİN RESEPTÖRLERİ

Nikotinik asetilkolin reseptörleri sinir kas kavşağındaki en önemli reseptörleridir. Nikotinik asetilkolin reseptörleri kas hücresinde sentezlenir. Presinaptik ve postsinaptik membranlara rapsin adı verilen bir proteinle bağlanır. İki Alfa (α), birer beta (β), delta (δ), gamma (γ) veya epsilon (ε) olmak üzere beş protein alt biriminden oluşan bu reseptörler, ortasında iyon kanalı bulunan silindirik yapılardır ve kas hücresi membranının her iki tarafı arasında geçiş sağlayacak şekilde yerleşmişlerdir. Dinlenme esnasında reseptörlerin iyon kanalları kapalı durumundadır. Her iki α altünitesine asetilkolin bağlandığında iyon kanalları açılır. Na+ ve Ca++ iyonları içeri girerken, K+ dışarı çıkarak hücre membranı depolarize olur. Ancak her iki α alt birimi aynı anda asetilkolin ile tutulmalıdır, sadece bir tanesi tutulursa kanal açılmaz (Şekil 2). Son plak potansiyeli denen lokal potansiyeli kas lifi içine giren Na+ iyonu oluşturur. Yaklaşık 5 milyon asetilkolin reseptörü postsinaptik son plakta bulunmaktadır. Kas kontraksiyonunu başlatmak için; %5-%10 asetilkolin reseptörünün agonistlerle açıldığında oluşan son plak potansiyeli yeterlidir (23).

Yerleşim yerine göre reseptörler kavşak öncesi, kavşak sonrası ve kavşak dışı reseptörler olmak üzere üç şekilde isimlendirilir. Kavşak öncesi reseptörleri motor sinir ucunda bulunur ve asetilkolin salınımını kolaylaştırıcı ve inhibe edici etkilerden sorumludur. Kavşak sonrası reseptörler ise postsinaptik alanda sinir son ucundaki aktif zonların karşısına denk gelen bölgelerde yerleşmişlerdir. Postsinaptik bölgede klinik olarak önemli olan 3 tip nikotinik asetilkolin reseptörü bulunur. Biri; 2 tane α, birer tane β, δ, ε subüniti içeren erişkin tipi (matür) asetilkolin reseptörü, ikincisi ise ε yerine γ subüniti içeren immatür veya fetal tip olarak isimlendirilen asetilkolin reseptörüdür. Üçüncü tip ise 5 tane nöronal α7 alt tipinden oluşan nikotinik asetilkolin reseptördür (15,23,24).



Şekil 2: AsetilkoIin ve küraın son plak reseptörIeri üzerine etkileri (Miller Anestezi 2010).

2.3. NÖROMÜSKÜLER BLOKAJ TİPLERİ

2.3.1. Depolarizan Nöromüskuler Blok

Depolarizan kas gevşeticiler (süksinilkolin ve dekametonyum), asetilkolinin etkisini taklit ederler. Ach reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler ve kasta aksiyon potansiyeli oluştururlar. Asetilkolinesteraz enzimi depolarizan kas gevşeticileri ayrıştıramaz. Bu sebepten dolayı motor plaktaki yoğunlukları kısa zamanda azalmaz. Uzun süreli depolarizasyon meydana getirirler. Başlangıçta açılmış olan sodyum kanalları kapanır ve depolarizasyon devam ettiği sürece tekrar açılamazlar (13,16,25).

2.3.2. Nondepolarizan Nöromuskuler Blok

Sinir terminalinden aksiyon potansiyeli ile salınan asetilkolin, reseptördeki 2 α alt birimine bağlanınca iyon kanalı açılır ve depolarizasyon olur. Reseptör antagonisti olarak adlandırılan nondepolarizan kas gevşeticiler, α alt birimine bağlanmak için asetilkolin ile yarışırlar. Böylece, asetilkolinin reseptöre bağlanarak iyon kanalını açmasını ve depolarizasyonun gerçekleşmesini önlerler. Nondepolarizanların α alt biriminin bir tanesine bile bağlanması iyon kanalının açılmasını engeller (Şekil 2). Nondepolarizan kas gevşeticiler ile asetilkolin arasındaki yarışma, her ikisininde konsantrasyonlarına ve reseptör afinitilerine bağlıdır (16,25,26). Sinaptik aralıkta ilaç konsantrasyonun artması ile bağlanılan reseptör sayısı artacak ve böylece blok derinleşecektir. Bloğun antagonize edilmesi, sinaptik aralıktaki ilacın miktarının azalması ve asetilkolin miktarının artması ile sağlanır.

2.4. NÖROMÜSKÜLER İLETİNİN MONİTÖRİZASYONU

Küraın 1942 ‘de klinikte kullanılmaya başlanmasından bu yana devam eden uğraşlar sonucu kas gevşeticiler endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak ve uygun cerrahi ortamı sağlamak amacıyla genel anestezinin ve yoğun bakımın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Fakat kullanımlarıyla ilgili muhtemel komplikasyonlar ve ilaç etkileşimleri, kişisel cevabın farklı olması kas gevşeticilerin kullanılmasında bazı tereddütler doğurmuştur (27,28,29).

Hasta morbiditesini azaltmak, hasta konforunu artırmak ve de iyi bir cerrahi bakım sağlamak amacıyla perioperatif dönemde nöromüsküler blok monitörizasyonu gereklidir (27,28).

2.4.1. Periferik Sinirin Uyarılması

Sinir kas iletiminin değerlendirilmesinde, periferik motor sinire verilen uyarı, periferik sinir stimülatörü yardımıyla yapılmaktadır. Uyarı izole bir sinire iletilir ve sonuçta kas kontraksiyonu oluşur. Elektrik akımı yüzeyel bir sinir üzerine yerleştirilen iki elektrod aracılığıyla verilir. Küre, iğne ve jelli olmak üzere üç tip elektrod bulunmaktadır. Bunlardan jelli olanlar en çok kullanılanlardır. Uyarının negatif (aktif) çıkışı (çoğunlukla siyah işaretlidir) distal uyarı elektroduna; pozitif (inaktif) çıkış da (çoğunlukla kırmızı renkte işaretlidir) proksimal elektroda bağlanır.

Negatif elektrod pozitif olandan daha etkilidir ve mümkün olabildiğince sinirin yüzeyelleştiği yerde sinire yakın yerleştirilmelidir. Elektrodları birbirine yakın ve sinir boyunca yerleştirmek, artefaktları azaltmakta ve uyarı etkinliğini artırmaktadır (30,31).

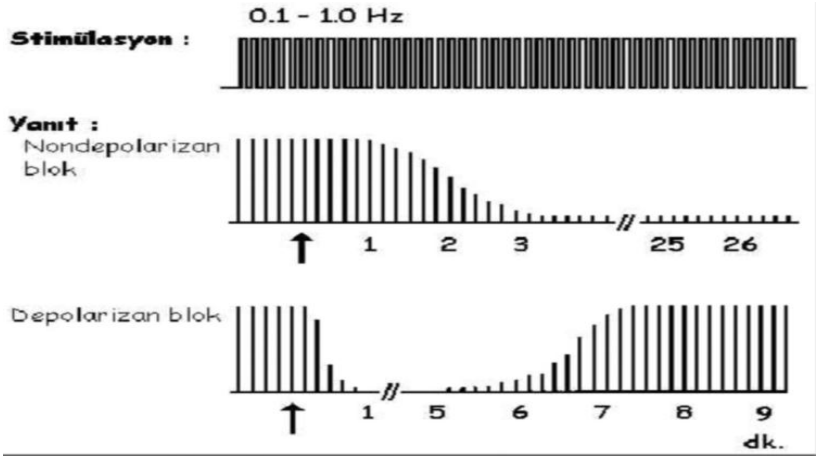
Nöromusküler fonksiyon, bir periferik motor sinirin supramaksimal elektriksel stimülasyonuna kas yanıtının değerlendirilmesi ile monitorize edilir. Bir elektriksel stimulusa tek bir kas fibrili "hep ya da hiç" şeklinde yanıt verir. Buna karşılık uyarılan bir kasın yanıtı, aktive edilen kas fibrillerinin sayısına bağlıdır. Eğer bir sinir yeterli yoğunlukta stimüle edilirse, bu sinirin innerve ettiği tüm kas fibrilleri reaksiyon gösterir ve maksimum yanıt tetiklenir. Bir nöromusküler bloker ajan uygulandıktan sonra kasın stimülasyona yanıtı, deprese olan fibril sayısı ile paralel olarak azalır. Sabit stimülasyon koşullarında yanıttaki azalma, nöromusküler blokajın derecesini gösterir. Değerlendirmenin doğru olması için stimulusun supramaksimal olması gereklidir. Bu nedenle elektriksel stimulus, maksimal bir yanıt için gerekenin en azından % 20-25 üzerinde olmalıdır. Bu yüzden bu tür bir uyarıya "supramaksimal uyarı" denilir. Elektriksel impulsun süresi ve dalga boyunun karakteri de önemlidir. İmpuls, monofazik ve rektangüler (kare dalga) olmalıdır. Bifazik bir uyarı, sinirde aksiyon potansiyeli patlamasına neden olacağından stimülasyona yanıtı arttıracaktır. Optimum impuls süresi, 0,2-0,3 msn'dir. 0,5 msn'yi aşan bir impuls, kası doğrudan stimüle edebilir veya yineleyen tetiklemeye neden olabilir (31).

Nöromusküler monitörizasyon için yüzeyel lokalizasyonlu herhangi bir periferik motor sinir stimüle edilebilirse de, en sık tercih edilen sinirler ulnar, median, posterior tibial, peronealis komminis ve fasial sinirlerdir. Erişebilirlik ve basitlik gibi pratik nedenlerle, nöromuskuler monitörizasyonda ulnar sinir-adduktor pollicis kombinasyonu sık olarak kullanılmaktadır. Ayrıca adduktor pollicis kasının sadece dolaylı yoldan uyarılabilmesi nedeniyle bu kas motor son plağın deprese edilmesinin ölçümünde iyi bir tercihtir. Ulnar sinir önkolun volar yüzünde el bileği ekleminin biraz proksimalinden uyarılır. Distal elektrod bileğin proksimal cilt kıvrımının fleksor karpi ulnaris tendonu ile kesiştiği noktanın 1 cm proksimaline yerleştirilir. Proksimal elektrod ise sinir çizgisi üzerinde distal elektrodun 2-3 cm proksimaline yerleştirilmelidir

Sinir kas iletiminin değerlendirilmesi için farklı yöntemler mevcuttur. Bunlar; tekli uyarı, dörtlü uyarı, tetanik uyarı, post tetanik sayım ve çift patlamalı uyarıdır.

2.4.2. Tekli Uyarı

Bu yöntemde periferik sinire 0,1 Hz ile 1,0 Hz arasında değişen tekli supramaksimal stimulus uygulanır. Tekli uyarıya alınan cevap uygulanan uyarının frekansına bağlıdır. Uyarılan kastaki cevabın derecesi bloke olmamış kas sinir kavşağının sayısına bağlıdır. Yanıtın büyüklüğü kontrol değerle karşılaştırılmadıkça yorumlanamaz. Nondepolarizan blok esnasında tekli uyarıya cevap azalması için reseptörlerin %75-80'i işgal edilmelidir, dolayısıyla %70'in altındaki blok belirlenemez. Nondepolarizan blok ve depolarizan blok arasında tekli uyarıda zaman değişkenliği dışında uyarılmış yanıtın kuvveti açısından fark yoktur (Şekil 3) (31,32,33).

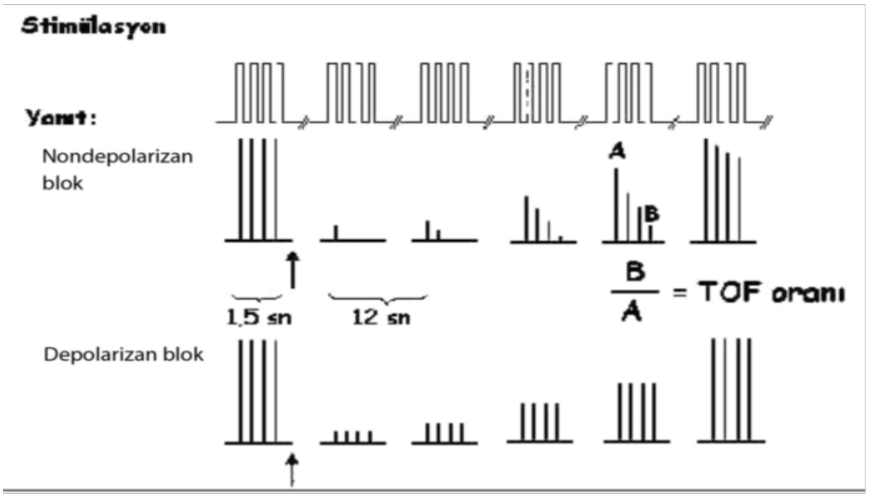


Şekil 3: Tekli uyarı modunda elektriksel uyarı ile nondepolarizan ve depolarizan nöromüsküler blokta alınan kas yanıtları.

2.4.3 Dörtlü Uyarı Dizisi (Train Of Four)

Train of four (TOF); Ali ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve klinikte en çok kullanılan yöntemdir (34). TOF sinir stimülasyonunda dört supramaksimal uyarı her 0,5 saniyede bir uygulanır. Eğer devamlı ölçüm amacıyla kullanılacaksa her 10 ila 15 saniyede bir tekrarlanır. Dizideki her bir uyarı kas kontraksiyonuna neden olur ve değerlendirmenin temelini birbirini izleyen kas yanıtlarındaki sönme oluşturur. Dördüncü uyarıya alınan kas yanıtı derecesinin, ilk uyarıya alınan kas yanıtı derecesine oranı ile TOF değeri elde edilir. Nondepolarizan kas gevşetici ajanın

olmadığı kontrol yanıtta dört yanıt da aynıdır; yani TOF oranı 1,0'dır. Parsiyel nondepolarizan blokta ise oran azalır ve bu bloğun derecesi ile ters orantılıdır. Depolarizan blokta ise TOF yanıtı kontrol yanıtla aynıdır, sönme görülmez, TOF 1,0'dır. Sönme görülmesi halinde ise faz II bloğun geliştiği akıllara gelmelidir (Şekil 4) (35,36).



Şekil 4: Dörtlü uyarı dizisi uyarımı ile nondepolarizan ve depolarizan kas gevşetici ajan enjeksiyonundan önce ve sonraki kas yanıtlarının karşılaştırılması.

2.4.4.Tetanik Uyarı

Yüksek frekansda (50 Hz ve üstü) stimülasyon, normal nöromüsküler ileti sırasında tetanik kontraksiyona neden olur. Klinikte genelde 5 sn süreyle 50 Hz'lik stimülasyon kullanılır. Nöromusküler iletimin normal olduğu durumlarda veya depolarizan blok sırasında tetanik stimülasyona kas yanıtı süreklidir. Bir nondepolarizan blokta veya süksinilkolinden sonra oluşabilen faz II blok sırasında kas yanıtında bir tepe görülür ve daha sonra sönme oluşur. Tetanik uyarının duyarlılığı rezidüel nöromüsküler blok belirlenmesinde tekli uyarıdan daha yüksektir. Tetanik uyarının avantajı kontrol değere gerek olmamasıdır, çünkü kas gücü kaybı tetanik stimülasyonu izleyen sönmenin derecesi ile değerlendirilmektedir. Sönmenin derecesi nöromusküler bloğun düzeyine, stimülasyonun frekansına (Hz), süresine ve tetanik stimulusların uygulama sıklığına bağlıdır. Bu yöntemin en büyük dezavantajı posttetanik güçlenmedir. Parsiyel bir nondepolarizan blok sırasında tetanik sinir stimülasyonu sonrasında alınan kas yanıtı giderek artar. Tetanik stimülasyon boyunca asetilkolin mobilizasyonu ve sentezinde oluşan artış, tetanik stimülasyon

sonlandırıldıktan sonrada bir süre devam eder. Posttetanik güçlenme genellikle tetanik stimülasyondan sonraki 60 saniye içinde kaybolur. Bu süre zarfında tekli uyarı uygulanırsa, yanıt abartılı olacaktır (35,36,37).

Tetanik stimülasyon uygulaması ağrılı bir işlemdir, anestezi altında olmayan hastalarda kullanılmamalıdır.

2.4.5. Posttetanik Sayım

Tekli, tetanik veya dörtlü uyarı dizisi stimülasyonlarına derin nöromüsküler blok esnasında yanıt yoktur. Dolayısıyla bloğun derecesi bu yöntemlerle değerlendirilemez. Ancak beş saniye süreyle 50 Hz'lik tetanik stimülasyondan 3 sn sonra başlamak üzere 1 Hz sıklıkla uygulanan tekli uyarılara alınan yanıt sayısı (posttetanik yanıt) yoğun nöromusküler bloğun değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (38). Ani hareketlerden kesinlikle kaçınılması gereken operasyonlarda kullanılabilir. Ancak bu metodun güvenilir olabilmesi için tetanik stimülasyon 6 dakikadan daha sık aralıklarla kullanılmamalıdır (35,36,38).

2.4.6 Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimulasyon)

Nöromüsküler bloğun derlenme döneminde TOF ile veya görsel olarak değerlendirme yapmak zor olabilir. DBS ile yanıttaki sönmeyi hissetmek ise daha kolay olur. Çift patlamalı uyarı TOF ile uyumludur ve manuel olarak daha kolay gözlenebilir (39). Çift patlamalı uyarı birbirinden 750 msn ile ayrılmış 50 Hz'lik iki kısa tetanik stimülasyondan oluşur. Her bir tetanik stimülasyon kümesi kare dalga şekli oluşturur ve 0,2 msn sürer. İki DBS ölçümü arasında 12-15 saniye boşluk bırakılmalıdır (36).

2.5. POSTOPERATİF REZİDÜEL KÜRARİZASYON (PORK)

Hastada klinik olarak kas gevşetici etkisinin ortadan kalktığı tespit edilse de, sinir kas kavşağında reseptörlerin bir kısmı kas gevşetici ajan ile bloke olabilir. Bu durum postoperatif rezidüel kürarizasyon (PORK) olarak adlandırılmaktadır (40). PORK operasyon sonrası dönemde morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir faktördür. Orta etki süresine sahip kas gevşetici kullanımına rağmen bu sorun devam etmektedir (41). Geçmiş yıllarda dörtlü uyarıya yanıt oranı 0,7' in altındaki değerler PORK için eşik değer olarak kabul edilmekteyken, bu düzeyde üst hava yolu

koruyucu reflekslerinin tam olarak düzelmeyip aspirasyon riskinin yüksek olduğunu gösteren çalışmaların yayınlanması ile TOF oranı için eşik değer 0,9 olarak kabul edilmiştir (41,42,43).

2.6 ROKÜRONYUM BROMÜR (Organon 9426, Esmeron)

Roküronyum bromür, monokuarterner aminosteroid yapısında, nondepolarizan kas gevşeticidir. Etkinliğini koruyabilmesi için 2-8 C'de stabil solüsyon olarak saklanmalıdır. ED 95 dozu 0,3 mg/kg'dır (29). Roküronyum otonomik gangliyon blokajı yapmaz, başlangıç etki zamanı kısa, etki süresi orta ve uyanma veya eliminasyonu hızlıdır.

Roküronyum klinik dozlarda Ach ile antagonist olarak yarışarak etki gösterir. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir (11,44,45,46).

Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragmada son bulur. Larinksin adduktor kasları," adductor pollicis" kasından daha önce etkilenir.

Roküronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Asetilkolin lehine dönmesi ile son bulur.

Enfluran ve isofluran, roküronyumun etkisini potansiyalize ederler. Halotanın etkisi diğer iki inhalasyon anesteziğine göre daha azdır (45,46).

Bazı intravenöz anestezikler, droperidol, midazolam, etomidat, tiyopental ve propofolün roküronyumun etkisi üzerinde herhangi bir klinik etki değişimi yapmadıkları bildirilmiştir. Buna rağmen bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı etkiyi hafif potansiyalize eder (46,47).

Pankuronyumda A-halkasına bağlı Ach'e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Vekuronyum ve roküronyumda bu bölge modifiye edilmiştir ve bu sebepten bunların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır (48,49).

Klinik dozlarda roküronyumun iskelet kasındaki nikotinik reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur (48,50).

Roküronyum bir aminosteroidal kas gevşetici olup klinik olarak anlamlı histamin salgılanmasına neden olmaz (11,29).

Roküronyumun farmakokinetiği vekorunyuma benzer, yalnız dağılım hacminde küçük bir fark vardır. Roküronyumun eliminasyonu ilk olarak hepatobilyer yoldan olmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon uzamaktadır.

Vekuronyum ve roküronyum farmakokinetik açıdan dağılım volümleri hariç birbirlerine benzerlik gösterirler, roküronyum vekuronyuma göre daha az lipofilik olduğundan dağılım volümü daha azdır (11,29,48).

Birikim, ilacın eliminasyonu azaldığında ortaya çıkmaktadır. İlk olarak plazmadan temizlenmesi iki şekilde olmaktadır: Dağılım (distribüsyon) ve atılım (eliminasyon). Plazma protinlerine % 30 oranında bağlanır. İlacın büyük bir kısmı hepatobiliyer yol ile elimine olmaktadır. Böbrek atılımı %10 kadardır. Roküronyumun metabolitleri 17-desasetilroküronyum ve 16 N-desallilroküronyumdur ve bunlar farmakodinamik açıdan aktif değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda, roküronyumun plazma klirensi değişmemekte, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artmaktadır. Bunun sonucu etki süresi uzayabilir (50).

Roküronyumun potensi vekorunyumdan 6-8 kat daha azdır. Etki başlama zamanı vekorunyumdan iki kat hızlıdır. Roküronyum ile 0,6 mg/kg dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir (11,29).

2.7. SUGAMMADEKS (ORG 25969,BRİDİON)

Gama-siklodekstrin türevi olan sugammadeks yüksek afinite ile steroid yapıdaki non depolarizan kas gevşeticiye bağlanır, kas gevşeticileri inaktif hale getirir (51). Rokuronyuma afinitesi vekuronyum ve pankuronyumdan fazladır. Diğer endojen steroid bileşiklere afinitesi yoktur. Benzilizokinolin tipteki kas gevşeticilere bağlanmaz. Derin seviyelerde paralizi olsa bile seğirme boyutunda hızlı dönüş yapar, yan etkileri azdır (51).

Sugammadeks modifiye ve en güçlü siklodekstrindir. Rokuronyuma karşı afinitesini iyileştirmek için uygun yan zincirler eklenerek iç kavitesinin derinliği artırılmıştır. Rokuronyumun pozitif yüklü dörtlü amonyum grupları, elektrostatik etkileşim yoluyla sugammadeksin negatif yüklü karboksil grupları tarafından çevrilir. Böylece rokuronyumun steroid yapıdaki dört halkası, sugammadeksin lipofilik kavitesi içerisinde enkapsüle edilir.

Sugammadeksin yüksek suda çözünürlüğü vardır, molekül ağırlığı 2178 dalton, pH: 7,5,osmolalite: 300-500 mOsm/kg arasındadır (52). Sugammadeksin dağılım volümü 10-15 litre olup ekstraselüler sıvıya yakındır. Plazma yarı ömrü 2,2 saattir. Klerensi glomerüler filtrasyon hızına yakındır (91 ml/dk). Vücutta metabolize olmaz, %80'i değişmeden 24 saat içinde böbrekle atılır. Ağır böbrek yetmezliği olanlarda sugammadeks kullanımı tavsiye edilmemektedir. Plazma proteinlerine ya da eritrositlere bağlanmamaktadır. Kan beyin bariyerini geçişi ve plasental geçişi minimaldir. Sugammadeks rokuronyum kompleksinin farmakokinetiği sugammadekse benzer. Kompleksin ayrışım hızı çok düşüktür. İntrensek farmakolojik aktivitesi yoktur. Hayvanlarda üreme sistemi üzerine toksisite, teratojenite veya genotoksisite göstermemektedir (52). İki binden fazla hastada kullanımına yönelik veriler iyi tolere edildiğini göstermektedir. Güvenlik profili diğer siklodekstrinlere benzemektedir.

Yaygın yan etkileri; ağrı, bulantı, kusma, ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, sırt ağrısı, öksürük ve konstipasyondur. Bu yan etkilerin bazıları anestezide kullanılan diğer ilaçlara bağlı olabilmektedir. Ağızda metalik ya da acı tat daha çok yüksek dozlarda görülmektedir. Yaş, cinsiyet, ırk sugammadeksin güvenliliğini etkilememektedir (52).

Sugammadeks ile ilgili ürinanaliz testlerini içeren çalışmalarda, yüksek değerlerde bile 24 saat içinde sekel kalmadan normale dönen idrar kreatinin, p2 mikroglobulin, mikroalbumin ve N asetil p glukozaminidazda (NAG) saptanan geçici artışların nedeni ve klinik önemi bilinmemektedir (52).

Hipertansiyonun yanı sıra hipotansiyon ve QT uzaması görülebilir. Allerjik reaksiyonlara rastlanabilmektedir. Düşük doz sugammadeks sonrası bloğun kalkmasında yetersizlikler olabilmektedir (52).

Steroid ve nonsteroidler ile kompleks oluşturması, rokuronyumdan 120-700 kat daha azdır. Endojen steroidler ve steroid yapıdaki ilaçlarda, kas gevşeticilerin amonyum gruplarında olan, sugammadeksin negatif yüklü karboksietil kısmına bağlanan, yüklü kuvaterner nitrojenleri yoktur. Ayrıca steroid yapıdaki hormonların protein taşıyıcılara çok sıkı bağlanmaları sugammadekse erişebilirliği azaltmaktadır (52).

Sugammadeks depolarizan ajanlara ve benzilizokinolinlere karşı etkisizdir. Sugammadeks sonrası kas gevşetici kullanmak gerektiğinde 24 saat beklenmesi önerilmektedir. Daha erken uygulama gerekirse steroid olmayan kas gevşetici yapılmalıdır. Sugammadeks sonrası cisatrakuryum bloğu yoğundur, suksinilkolinde ise etki geç başlamasına rağmen tam blok oluşur (52).

2.8. SİGARA:

Sigara; tüm uyarılara ve önlemlere rağmen halen sanayileşmiş ülkelerde nüfusun üçte biri tarafından kullanılmaktadır (53,54).

Sigara dumanı içinde bazıları farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4.000'den fazla madde ihtiva eder. Gaz fazı ve partikül fazı içerir. Sigara dumanının partikül fazının ana toksik maddesi nikotindir.

2.8.1. Nikotinin Farmakolojisi

Nikotin, 1-metil-2-(3-piridil) pirilodin yapısında bir alkaloid olan ve tütün yapraklarında yaklaşık olarak %5 oranında bulunan, renksiz ve uçucu bir sıvıdır. Nikotin, molekül yapısının küçük ve lipofilikliğinin yüksek olması nedeni ile uygulandığı vücut yüzeylerinden oldukça hızlı bir şekilde absorbsiyona uğrar. Sigara şeklinde kullanılması sonrası akciğerlerden süratle absorbe olarak dolaşıma geçer.

Absorbsiyon sonucu dolaşıma giren nikotin, hızlıca santral sinir sistemine geçer. Sigara dumanının inhale edilmesi sonrası absorbe edilen nikotinin, yaklaşık %25'i 7 saniye gibi kısa bir sürede beyine ulaşır ve bu nedenle etkisi çok çabuk başlar. Absorbe olan nikotinin, yaklaşık %80-90 kadarı karaciğerde, az bir kısmı ise akciğer ve böbreklerde metabolize edilir. %10-20 kadarı ise, böbreklerden değişmeden atılır. Nikotin, karaciğerde CYP2A6 enzimi aracılığı ile major metaboliti olan kotinine dönüşür. Etkisi nikotine göre oldukça düşük olan kotinin, böbreklerden eliminasyona uğrayarak vücudu terk eder. Kotininden başka, %4 oranında meydana gelen N-oksid metaboliti de, idrarla vücuttan elimine edilir. Nikotinin böbreklerden eliminasyon oranı idrar pH'ına bağlıdır. İdrarın bazikleşmesi, nikotinin renal eliminasyonunu yavaşlatır. Uzun süreli sigara içenlerde, nikotinin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saat kadardır. Ana metaboliti olan kotinin ise, çok daha yavaş bir şekilde vücuttan atılır ve yaklaşık 19 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir (55).

Nikotin, hem nöromusküler kavşakta ve hem de otonomik ganglionlarda eksitatör etkiye sahiptir. Küçük dozlardaki etki özellikle ganglionlarda belirgindir. Doz arttırıldığında, nöromusküler kavşak üzerine olan etkisi de belirginleşir ve postsinaptik membranda uzun süreli depolarizasyona ve sonuçta kaslarda güçsüzlük ve paralizi ile karakterize desensitizasyona neden olur. Nikotin küçük dozlarda verildiğinde, kalpteki parasempatik ganglionların aktive edilmesi ile bradikardi ve hipotansiyon yapar. Ancak dozu arttırıldığında nikotin; sempatik ganglionların uyarılması, adrenal medullada kromafin hücrelerinin uyarılması sonucu katekolamin salıverilmesinin arttırılması, aorta ve karotid arterler üzerindeki kemoreseptörlerin stimüle edilerek vazomotor merkezi aktivasyonu ve adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesinin arttırılması gibi çeşitli etkilerin bir sonucu olarak, taşikardi ve hipertansiyona neden olur. Nikotin aterosklerotik damarlarda daha belirgin olmak üzere, koronerlerde vazokonstriksiyona neden olur. Benzer şekilde cilt damarlarını da daraltan nikotin, çizgili kas damar yataklarında gevşetici etki gösterir. Gastrointestinal sistemde, parasempatik otonomik ganglionların nikotin tarafından aktive edilmesi, mide asit salgılanmasının artmasına ve peristaltik hareketlerin hızlanmasına neden olur. Söz konusu bu etkiler sonucu nikotin, ülsere karşı zemin hazırlar ve kronik diareye neden olabilir. Nikotin lipid metabolizması ile ilgili metabolik etkilere de sahiptir. Sempatoadrenal sistemin nikotin tarafından uyarılması, lipolizi aktive eder. Bunun sonucu olarak, plazmada serbest yağ asiti çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-c), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-c) düzeyleri yükselir, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-c) ise düşer. Diğer taraftan, nikotin yine sempatoadrenal sistem aktivasyonuna bağlı olarak, bazal metabolizma hızını arttırır. Arka hipofizden vazopressin ve ön hipofizden ACTH (Adrenokortikotropik hormon) salgılanması, nikotin tarafından arttırılır. Ayrıca nikotin, insülin ve kortizol salgılanmasını da artırır. Beyin sapı ve omurilikteki ağrı ile ilgili nöronal yolakların stimüle edilmesi ve kısmen de sinir uçlarından opiod peptidlerin salıverilmesindeki artışın bir sonucu olarak, nikotin az da olsa analjezik etkiye sahiptir (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, etik kurul izni ve bilgilendirilmiş hasta onamı alınarak, Nisan 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, ASA sınıflamasına göre 1-2 grubuna giren, 18-60 yaş arasında, elektif cerrahi girişim planlanan hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya 20 sigara kullanan, 20 sigara kullanmayan toplam 40 hasta dahil edildi.

Preoperatif değerlendirmede nöromüsküler hastalığı olanlar (Myastenia Gravis, Myotonik distrofi, Motor nöron hastalığı vb.), radyoterapi ve/veya kemoterapi alanlar, karaciğer ve/veya renal hastalığı olanlar, elektrolit dengesinde bozukluk olanlar, nöromüsküler iletiyi etkileyen ilaç kullanım öyküsü olanlar, VKİ:27'den fazla olanlar ve alkol kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca cerrahi kanama, hemodinamik instabilite, akciğerde travma, serebrovasküler olaylar, hipotermi gibi ekstübasyon süresinde uzamaya neden olabilecek postoperatif komplikasyon gelişen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Sigara kullanan hasta seçiminde, 10 paket/yıl ve üzeri sigara kullanan, halen sigara içen hastalar seçildi. Sigara kullanmayan hasta seçiminde ise hiç sigara kullanmayan hastalar seçildi.

Hastaların operasyon öncesi 8 saat süre ile sigara içmemesi ve 8 saatlik süre içerisinde oral gıda almamaları istendi.

Cerrahi girişim öncesi hastalar premedikasyon salonuna alınarak antekübital bölgeden 18 G'lik bir kanül ile damar yolu açıldı, 8-10 ml/kg/saat hızında %0.9 NaCl infüzyonu başlatıldı. Tüm hastalara operasyondan 30 dakika önce 0.03mg/kg midazolam intravenöz uygulanarak premedikasyonları sağlandı.

Operasyon salonuna alınan olgulara Datex-Ohmeda S/5 cihazı ile monitorizasyon uygulanarak, EKG (DII derivasyonu), periferik oksijen satürasyonu (SpO2), non-invaziv arteryel kan basıncı, solunum sayısı, soluk sonu karbondioksit (ETCO2), inspiratuvar sevofluran konsantrasyonları izlendi. Damar yolu ve kan basıncı manşonu aynı kola alınarak diğer kol nöromüsküler monitörizasyon amaçlı hazırlandı. Nöromüsküler ileti monitörizasyonu için Datex-Ohmeda S/5 cihazının nöromuskuler monitorizasyon modül cihazı kullanıldı. Deri alkollü pamuk ile

temizlenip kurulandıktan sonra el bileğinin volar tarafında ulnar arter komşuluğunda distal elektrod (Neotrode ® Neonatal ECG Electrode, USA) el bileği ekleminden 1 cm yukarıya ulnar sinir üzerine yerleştirildi. Proksimal elektrod distal elektrodun 2-3 cm proksimalinde olacak şekilde cilde yerleştirildi. Akselarasyon transdüseri parmak adaptörü ile başparmağa monte edildi, el baş parmak serbest kalacak şekilde flaster ile operasyon masasına tespit edildi. Nöromusküler monitorizasyonun uygulandığı elin deri ısısının 33 C° üstünde olması sağlandı.

Kalp atım hızı, SKB, DKB, OKB, SpO2 değerleri indüksiyon öncesi, sonrası ve operasyon süresince 5 dakika aralıklarla ölçülerek kaydedildi.

Tüm hastalara 3 dk. %100 oksijen ile preoksijenizasyon uygulandı. İndüksiyonda 2 mg/kg propofol, 1 mcg/kg fentanil intravenöz uygulandı. Kirpik refleksi kaybından sonra, Datex-Ohmeda S/5 cihazının nöromuskuler monitorizasyon modülüne otomatik olarak supramaksimal uyarı yaptırıldı. Rokuronyum 0,6 mg/kg olacak şekilde 5-10 saniye içinde tamamlanacak şekilde intravenöz uygulandı. Önceden belirlenen supramaksimal uyarı ile 2 Hz frekansta 10 saniye aralıklarla TOF stimülasyonuna başlanarak TOF Count = 2 olduğunda hastanın orotrakeal entübasyonu gerçekleştirildi. Endotrakeal entübasyon aynı anestezist tarafından gerçekleştirilerek entübasyon kalitesi "Cooper ve arkadaşlarının entübasyon skalası" kullanılarak değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1: Entübasyonun kalitesi

Ağız açılması	Vokal kordların durumu	Entübasyona yanıt	Puan
İmkansız	Tam kapalı	Şiddetli sıçrama	0
Zor	Yarı kapalı	Hafif sıçrama	1
Orta	Hareketli	Hafif diafragma hareketi	2
Kolay	Tam açık	Yanıt yok	3

Total puan 8-9 ise entübasyon mükemmel, 6-7 ise iyi, 3-5 ise zayıf ve 0-2 ise kötü olarak değerlendirildi.

5 dakika aralıklarla TOF monitörizasyonu sürdürüldü. T2i süresi (Kas gevşetici uygulamasından sonra TOF Count 2 yanıtı elde edilinceye kadar geçen süre)

entübasyon süresi olarak kaydedildi. T2d süresi (Kas gevşetici uygulanmasından sonra maksimum blok sonrası TOF Count 2 yanıtının alınmaya başladığı ana kadar geçen süre) klinik etki süresi olarak kaydedildi. Operasyon esnasında TOF Count 2 değerine ulaştığında 0,15 mg/kg rokuronyum hastaya uygulandı. Her iki grupta da "Datex-Ohmeda S/5" model anestezi cihazı ve yarı kapalı halka sistemi kullanıldı. Anestezinin idamesi %50 O2 + %50 hava ve sevofluran %2 ile sürdürüldü. Hastaların entidal karbondioksit (EtCO2) düzeyleri 30-35 mmHg olacak şekilde ventilasyon parametreleri ayarlandı. Operasyon bitiminde son rokuronyum dozundan en az 15 dakika sonra sugammadeks 2 mg/kg yapıldı. TOF 0,7-0,8-0,9 değerlerine ulaşma süreleri kaydedildi. TOF değeri 0,9 olduğunda hasta ekstübe edildi. Olgular uyandırma odasına alındı. Aldrete derlenme skorunun 9'a ulaşma süresi kaydedildi ve hastalar servise gönderildi (tablo 2).

Tablo 2: Aldrete skoru

Aktivite (emirle veya serbest hareketle)	4 ekstremite	2 puan
	2 ekstremite	1 puan
	0 ekstremite	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeyel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı ± 20 mmHg preanestezik dönem	2 puan
	Kan basıncı ± 20 - 50 mmHg preanestezik dönem	1 puan
	Kan basıncı ± 50 mmHg preanestezik dönem	0 puan
Şuur	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
O2 saturasyonu	Oda havasında > % 92	2 puan
	% 90 SpO2 için O2 inhalasyonu gerekli	1 puan
	O2 desteği ile < % 90	0 puan

3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Literatür ve klinik bilgi yardımıyla TOF 0,9 ulaşma süresinde 2 dk ± 2 dk'lık değişimin önem taşıdığı düşünülmüş ve testin gücü %80, I. Tip hata yapma ihtimali %5 alındığında sigara içen ve içmeyen gruplarda 20' şer deneğin bulunması yeterli görülmüştür. TOF 0,9 ulaşma süresi majör kriter olarak belirlendiği için minimum örneklem genişliği bu süreye göre belirlenmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Bağımsız t testi (İndependent samples t test) ve ki kare testleri kullanıldı.

- *p<0,05 anlamlı
- ** p<0,01 ileri düzeyde anlamlı
- ***p<0,001 çok ileri düzeyde anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

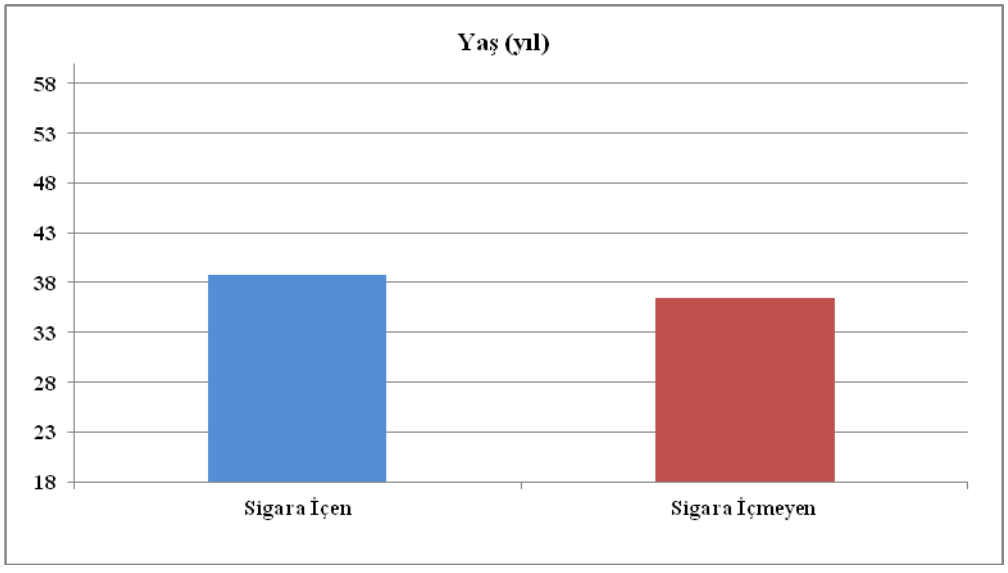
4.1. Demografik Veriler Tablosu

Tablo 3: Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

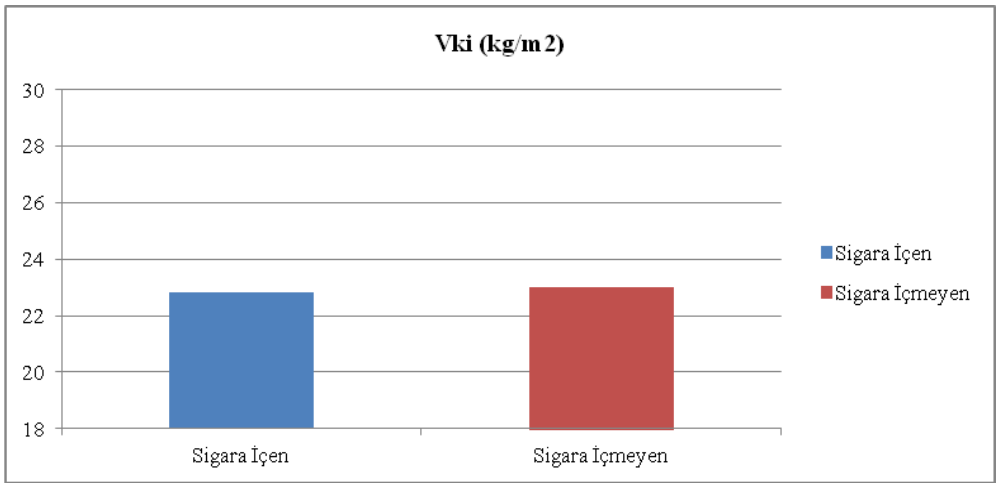
	Sigara içen (n=20)	**Sigara içmeyen (n=20)**	**p**
Yaş (yıl) Ort ± SD	38,8±8,5	36,4±11,3	0,445
Vki (kg/m^2) Ort±SD	22,8±1,3	23,0±2,2	0,770
Cinsiyet (%) Bayan	6 (%42,9)	8 (%57,1)	0,507
Bay	14 (%53,8)	12 (%46,2)	

Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Şekil 5: Yaş grafiği



Şekil 6: VKİ grafiği

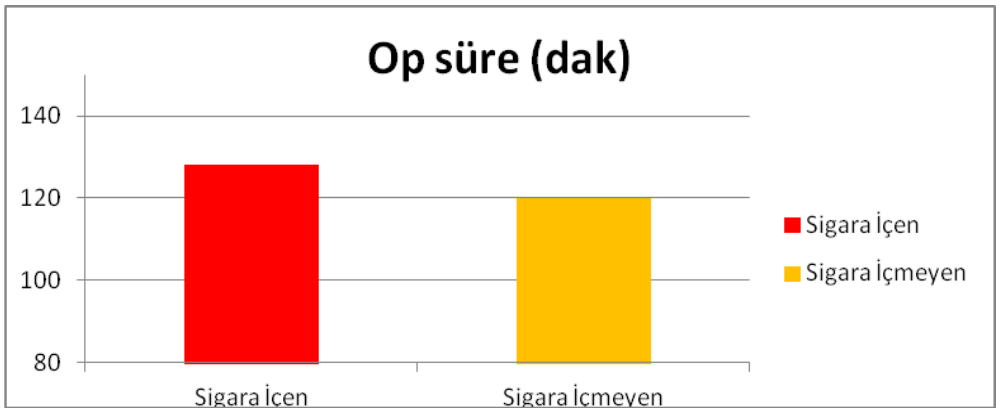


Tablo 4: Gruplara göre operasyon süresi ve vücut ısısının özelliklerin karşılaştırılması

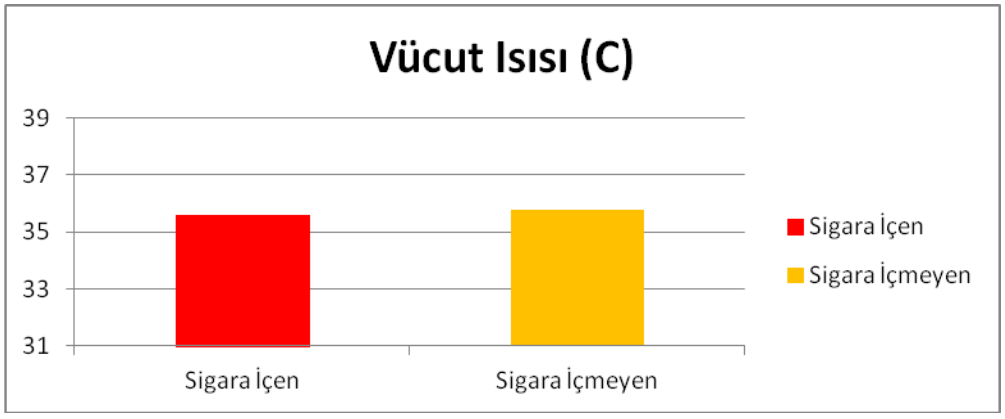
	Sigara içen (n=20)	**Sigara içmeyen (n=20)**	**p**
Op süre (dak) Ort±SD	128±3,1	120±31	0,436
Vücut Isısı (C) Ort±SD	35,6 ±0,47	35,8±0,48	0,089

Gruplar arasında operasyon süresi ve operasyon boyunca vücut ısısı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Şekil 7: Operasyon süreleri grafiği



Şekil 8: Vücut ısısı grafiği

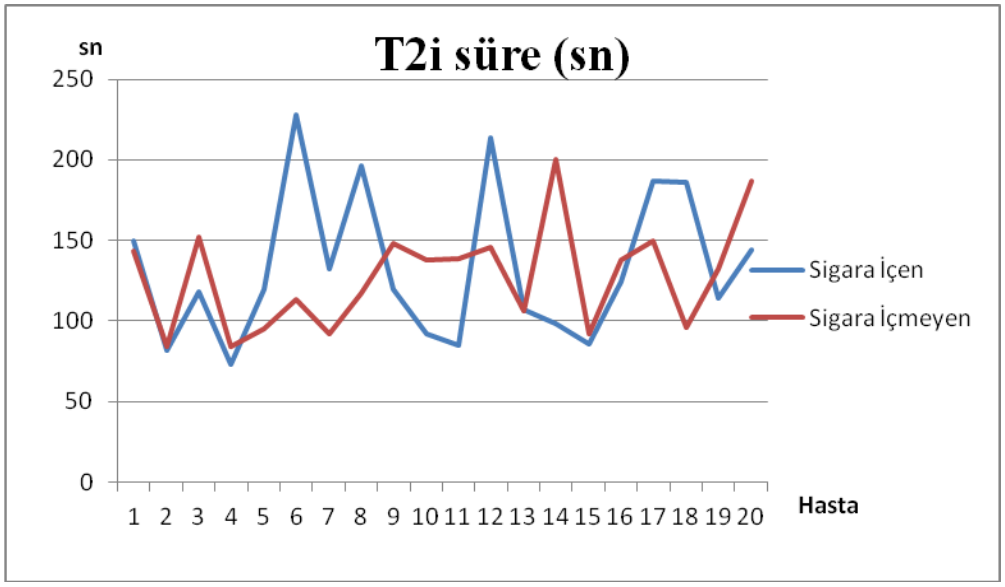


Tablo 5: Gruplar arası TOF sürelerinin karşılaştırılması

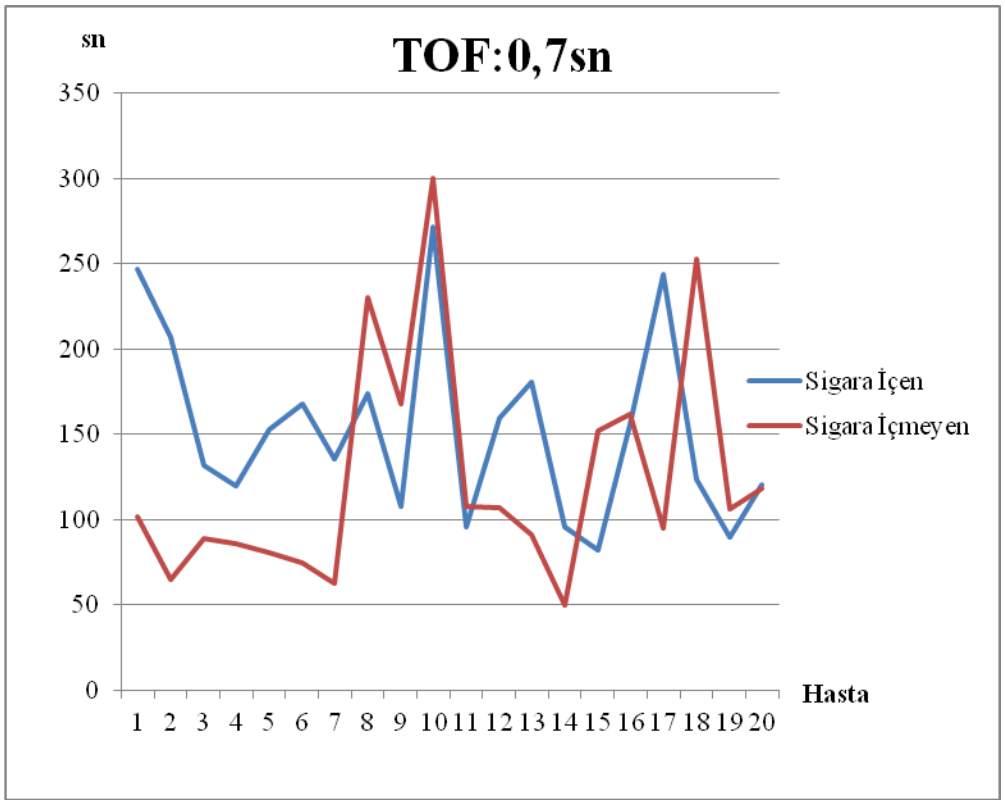
	Sigara içen (n=20)	**Sigara içmeyen (n=20)**	**p**
T2i (Sn)	132,8±46,4	127,6±32,7	0,685
T2d (dk)	35,1±9,4	36,3±12,8	0,738
Tof 0,7 (sn)	153,3±54,7	125±67,2	0,153
Tof 0,8 (sn)	178,4±58,8	146,6±72,6	0,136
Tof 0,9 (sn)	200,8±55,8	170,4±77,8	0,165

Gruplar arasında TOF değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

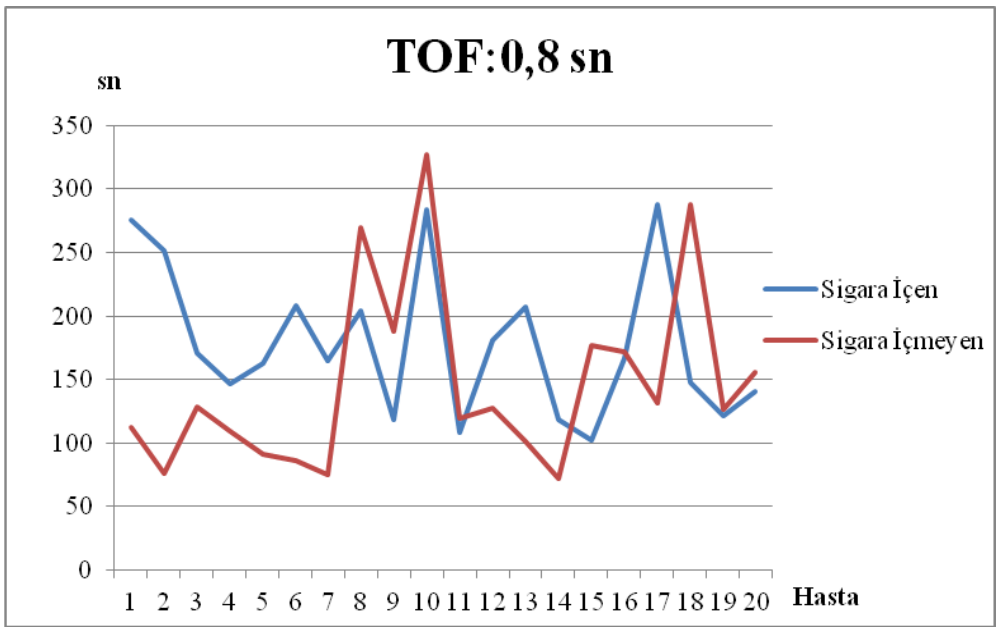
Şekil 9: Entübasyon süresinin (T2i) grafiği



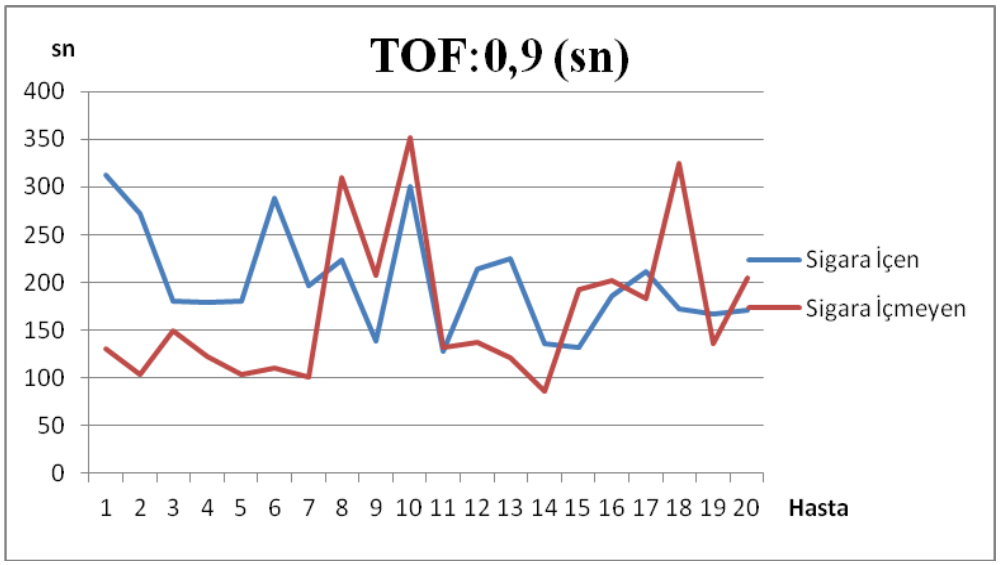
Şekil 10: TOF 0,7 ulaşma süresi grafiği



Şekil 11: TOF 0,8 ulaşma süresi grafiği



Şekil 12: TOF 0,9 ulaşma süresi grafiği

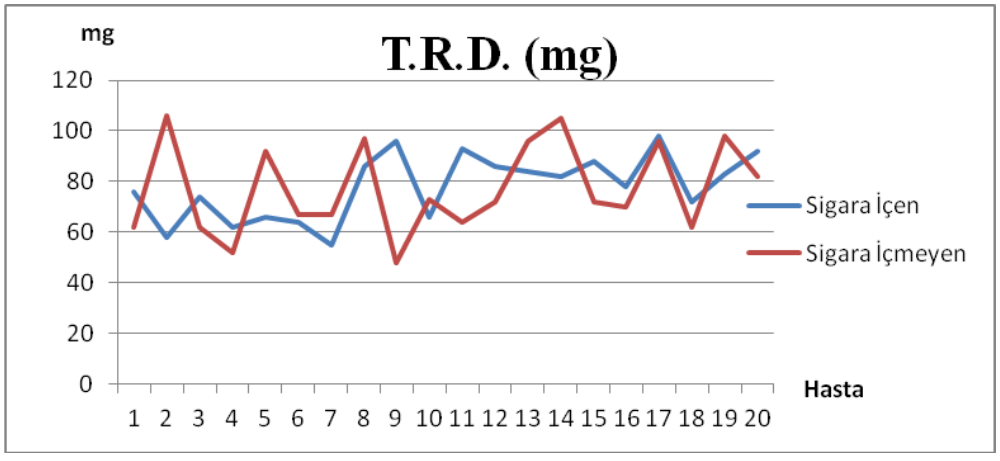


Tablo 6: Gruplar arası operasyon süresince kullanılan rokuronyum dozunun karşılaştırılması

	Sigara içen (n=20)	**Sigara içmeyen (n=20)**	**p**
Total rokuronyum (mg)	77,9±12,9	77,1±17,8	0,872

Gruplar arasında operasyon süresince kullanılan rokuronyum dozunun istatistiksel açıdan incelenmesinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Şekil 13: Operasyon boyunca toplam uygulanan rokuronyum grafiği

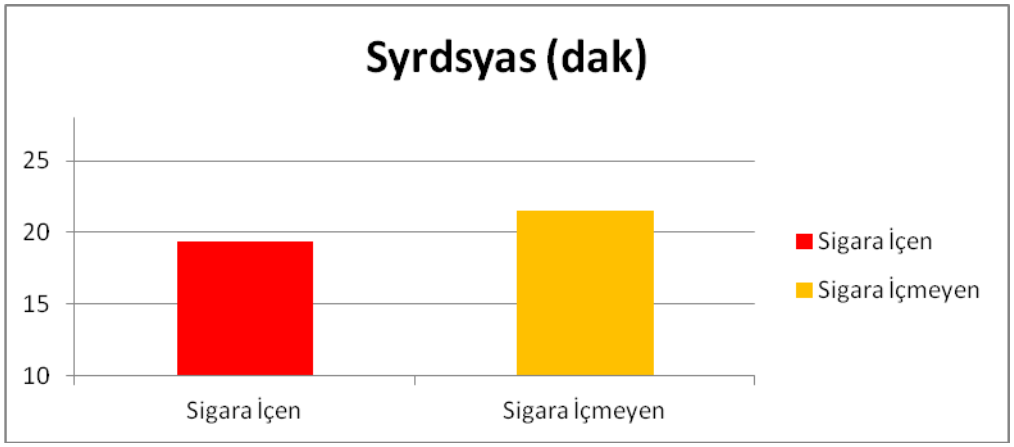


Tablo 7: Gruplar arası son yapılan rokuronyum dozu ile sugammadeks yapılması arasındaki sürenin karşılaştırılması

	Sigara içen (n=20)	**Sigara içmeyen (n=20)**	**p**
Syrdsyas (dak)	19,4±3,8	21,5±5,3	0,164

Gruplar arasında son yapılan rokuronyum dozu ile sugammadeks yapılması arasındaki sürenin istatistiksel açıdan incelenmesinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Şekil 14: Syrdsyas grafiği

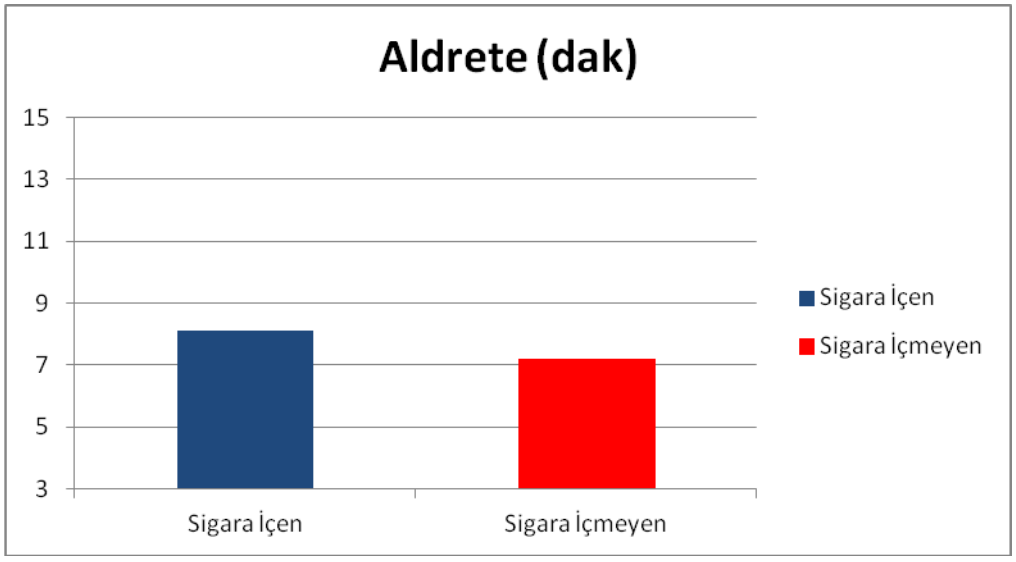


Tablo 8: Gruplar arası aldrete derlenme skoruna ulaşma sürelerinin karşılaştırılması

	Sigara içen (n=20)	**Sigara içmeyen (n=20)**	**p**
Aldrete (dak)	8,1±3,03	7,2±2,9	0,319

Gruplar arasında aldrete derlenme skoruna ulaşma açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Şekil 15: Aldrete skoruna ulaşma süresi grafiği



5. TARTIŞMA:

Çalışmamızda; nöromuskuler bloker ajan olarak kullanılan rokuronyumun sigara içen ve içmeyen hastalarda entübasyon zamanı, ilk rokuronyum gereksinim zamanı, toplam rokuronyum dozu ve ekstübasyon aşamasında TOF 0,7 - TOF 0,8 - TOF 0,9 zamanları karşılaştırıldı ve istatiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Biz bu farklılığın sebebinin 1-1 inklüzyon kompleksi oluşturarak serbest rokuronyuma etki eden sugammadeksin sigara içen grupta içmeyen gruba göre azalmış nikotinik reseptör seviyesine bağlı olarak artmış serbest rokuronyum seviyesi olduğunu düşünüyoruz.

Sigara tüketimi hala günümüzün temel sağlık problemidir. Aşırı sigara içme alışkanlığı 10 yıldan fazla günde en az 24 adet sigara içme şeklinde tanımlanır (57). Kronik sigara içme alışkanlığının solunum, dolaşım ve diğer sistemler üzerine olumsuz etkileri vardır. Enzim indüksiyonuna neden olarak karaciğer ilaç metabolizmasını etkilerler. Sigara çeşitli ilaçların farmakodinamiğini değiştirebilir (58). Sigara dumanının ana toksik maddesi nikotindir. Kronik sigara kullanımı sonucu kandaki nikotin konsantrasyonu yükselir. Bunun sonucunda oluşan yüksek kan nikotin seviyesi down regülasyonuna ve reseptör sayısında azalmaya yol açar (9-10).

Teiria ve arkadaşları (59) yaptıkları çalışmada sigara içen ve içmeyen hastalarda vekuronyum dozlarını karşılaştırmışlar ve sigara içen grupta, vekuronyumun klinik etki aralığında düşüş sonrasında vekuronyumun idame dozunda % 25 artış fark etmişlerdir. Bu durumu reseptör düzeyinde veya vekuronyumun karaciğer metabolizmasındaki değişiklik ile açıklamışlardır.

Rautoma ve arkadaşları (60) sigaranın rokuronyum üzerine etkisi araştırmışlardır. Benzer anestezi sırasında sigara içenlerin daha fazla rokuronyuma ihtiyaç duyduklarını ve cerrahi ekibi etkileyecek yetersiz nöromuskuler bloktan kaçınmak için nöromuskuler bloğun sürekli kontrol edilmesinin gerektiği sonucuna varmışlardır. Çalışmalarının sonuçlarını sigara içenlerde rokuronyumun yüksek metabolizmasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise ameliyat süreleri istatiksel

anlamda farklı olmayan gruplarda toplam rokuronyum gereksinimi benzer bulunmuştur.

Pühringer ve arkadaşları (61) yaptıkları bir araştırmada sigara kullanımının rokuronyumun doz gereksinimini ve farmakodinamiğini değiştirmediği sonucunu bulmuşlardır.

Ziya ve arkadaşları (62) yaptıkları bir çalışmada sigara içen grupta içmeyen gruba göre rokuronyumun nöromuskuler etkisi, başlama zamanı,%25 iyileşme zamanını azalmış olarak bulmuşlardır. Bunu kronik nikotin kullanımının nikotinik reseptörlerde yaptığı down regülasyonuna bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda rokuronyumun nöromuskuler blok etkisi başlama süresi sigara içmeyen grupta daha kısa bulunmuştur ancak bulunan sonuç istatiksel anlamda anlamlı değildir.

Latorre ve arkadaşları (63) 40 kişilik çalışmalarında sigaranın rokuronyum sonrası nöromuskuler iletimi üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışma sonunda sigara kullanımının ilacın farmokinetik ve farmodinamiğini etkilemediği sonucuna varmışlardır.

Postoperatif Rezidüel Kürarizasyon (PORK); postoperatif hastada halen bloke kalmış nikotinik reseptörlerin varlığı olarak tanımlanır. Bu durum herhangi bir semptoma yol açmadığında dahi reseptörlerin %60-70'inin halen kürarize kalmış olabileceği bilinmektedir (64). Mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli etkenlerden birinin postoperatif rezidüel kürarizasyon olduğu bilinmektedir (65,66). Adductor pollicis kasında yapılan nöromuskuler monitorizasyonda TOF oranı 0,90 ve üzeri olmadığı sürece normal vital kas fonksiyonları ve normal solunumun sağlanması garanti değildir (67).

Hastalarda postoperatif değerlendirme yapılırken hastada klinik iyileşmeyi etkileyecek faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Uzun süre maruz kalınan volatil anestetikler kanlanması az olan dokularda bile yüksek konsantrasyonda bulunur ve vücuttan atılmaları uzun sürebileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumda postoperatif dönemde inhalasyon anestetiklerinin uzamış sedatif etkileri ile birlikte nöromuskuler blok yapıcı etkileri de görülebilir (30,66,68).

Cinsiyete bağlı olarak nondepolarizan nöromusküler blok yapan ilaçların etki potansiyelleri ve etki süreleri değişiklik gösterebilir, kadınların erkeklere göre daha duyarlı oldukları ve bu ilaçların etki sürelerinin kadınlarda daha uzun olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (69,70). Bizim çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet farkı bulunmamaktaydı.

Anestezik teknik roküronyumun farmakokinetiğini etkilememektedir. Ancak yaş farmakokinetik üzerinde etkili olmaktadır (44,47,50). Yaşın ilerlemesi ile vücut sıvısındaki azalma (özellikle ekstraselüler hacim azalması) ve fonksiyonel organların yetersizliği sonucu roküronyumun farmakokinetiği etkilenir ve ilacın eliminasyonu yaş artıkça azalır. Biz ayni yaş gruplarını çalışmamıza alarak yaşa bağlı oluşabilecek yanlış sonuçları ortadan kaldırdık.

Vücut ısısı kas gevşetici uygulamasından sonra nöromüsküler fonksiyonların geri kazanılmasını etkileyen en önemli faktörlerdendir (71). Feldman ve arkadaşları (72) yaptıkları çalışmada, hipotermi sırasında azalmış asetilkolin salınımına bağlı olarak nondepolarizan kas gevşeticilerin reseptörden ayrılmalarının yavaşladığını bunun sonucunda etki sürelerinin uzadığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda vücut ısıları operasyon boyunca ölçüldü ve periferik vücut ısısı 33°C altına düşürülmedi. Aynı zamanda vücut ısıları açısında gruplar arasında fark yoktu.

Sugammadeks; nöromusküler blokerler tarafından sağlanan bloğun geri döndürülmesinde kullanılan ilk selektif relaksan bağlayıcı ajandır. Sugammadeks ile sağlanan dekürarizasyon, rokuronyum yada vekuronyum kullanılarak yapılan nöromusküler bloğun hızlı ve güvenli geri döndürülmesi için yeni bir yaklaşım olmuştur (73). Steroid yapıdaki kas gevşeticiler ile 1-1 inklüzyon kompleksi oluşturarak bu ilaçların etkilerini sonlandırır. İntravenöz uygulama sonrası serbest rokuronyum ile birleşir, serbest formun konsantrasyonunu azaltır. Bu sinir kas kavşağı ve santral kompartman (plazma ve ekstraselüler sıvı) arasında konsantrasyon gradienti oluşturur. Rokuronyum sinir kas kavşağından plazmaya hareket eder, sugammadeks ile enkapsüle edilir, sinir kas bloğu hızla sonlandırılır. Asetilkolin üzerine etkisi yoktur. Antikolinerjik ilaçlara gerek kalmaz, böylece bunların yan etkilerinden de kaçınılmış olunur (52).

Sorgenfrei ve arkadaşları (74) yaptıkları çalışmada rokuronyum kullanılarak sağlanan nöromusküler bloğu geri çevirmede uygulanan sugammadeksin doz cevap ilişkisini, güvenliğini ve farmakokinetiğini incelemişler, 2 mg/kg ve üstündeki sugammadeks dozunun güvenli olduğunu bulmuşlardır. Bizim calışmamızda sugammadekse bağlı herhangi bir yan etki görülmemiştir.

Blobner ve arkadaşları (75) 198 hastada yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada rokuronyum ile nöromusküler blok sağlanan hastalara TOF 2 olduğunda 2 mg/kg dozunda sugammadeks ya da klasik yöntem olan 50 µg/kg dozunda neostigmin vermiştir. Sugammadeks grubunda TOF oranının 0,9'a ulaşma zamanı 1,4 dk olurken, neostigmin grubunda ise bu zaman 17,6 dk olarak ölçülmüştür.

6. SONUÇ:

Sigara; tüm uyarılara ve önlemlere rağmen günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Günümüzde sigara kullanan birçok kişi ameliyat olmaktadır. Sigaranın birçok ilacın farmodinamiğini değiştirdiği bilinmektedir.

Literatürde sigara kullanımın nöromuskuler ajanlara etkisinin araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim çalışmamızda 20 sigara kullanan ve 20 de sigara kullanmayan iki hasta grubu oluşturuldu. Sigara içmeyen grupta entübasyon zamanı daha kısa bulunmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı değildi. İlk rokuronyum ihtiyacı zamanı iki grupta da aynıydı. Operasyon sonunda ölçülen TOF 0,7 – TOF 0,8 – TOF 0,9 ulaşma sürelerinde sigara içen grupta sigara içmeyen gruba göre daha uzundu ancak istatiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak tüm vücut sistemleri üzerine olumsuz etkileri olan sigaranın sugammadeks kullanımı açısından değerlendirilmesi için farklı bakış açılarıyla ve daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR:

l. Atkinson RS, Rushman GB, Davies NJH. Lee's synopsis of anaesthesia, Chapter 10, XI.Ed.Buttenvorth-Heinemann Ltd, 1993, 187-215.

2. Esener Z. Klinik anestezi. 3.Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 151-80.

3. Özceng D. Neuromuscular blockers. Türkiye Klinikleri J. Anest. Reanim 2005;3:116-30.

4. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. Anesth Analg 2010; 111: 110-9.

5. Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. Anesth Analg 2002; 95: 1656-60.

6. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, Giunta FG, Meistelman C, Prins Me. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. Br J Anaesth 2008; 100: 622-30.

7. Sacan O, White PF, Tufanogulları B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. Anesth Analg 2007; 104: 569-74.

8. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. Eur j Anaesthesiol 2010; 27: 874-81.

9. Taylor P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, (eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, McGraw Hill Inc., 1990; 166-86.

10. Ross EM. Pharmacodynamics: Mechanism of drug action and the relationship between drug concentration and effect. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, (eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, McGraw Hill Inc, 1990; 33-48.

11. Özatamer O. Anestezide güncel konular. Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 105-23.

12. Guyton AC, Hall JE. Contraction of skeletal muscule. In: Gruliow R, ed. Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia; Elsevier Saunders; 2006. p.72-84.

13. Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. Physiol Rev 2000;80(2):853-924.

14. Huxley HE. Fifty years of muscle and the sliding filament hypothesis. Eur J Biochem 2004; 271 (8):1403-15.

15. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. British Journal of Anaesthesia 2009;103(1):108-14.

16. Martyn JAJ, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. Anaesthesia 2009;64(1):1-9.

17. Kelly RB. The cell biology of the nevre terminal. Neuron 1988;1 (6):431 -8.

18. Goodman BE. Channels active in the excitability of nerves and skeletal muscles across the neuromuscular junction: basic function and pathophysiology. Adv Physiol Educ 2008; 32(2):127-35.

19. Rizzoli SO, Betz WJ. The structural organization of the readily releasable pool of synaptic vesicles. Science. 2004 Mar 26;303(5666):2037-9.

20. Burden SJ. The formation of neuromuscular synapses. Genes Dev 1998;12(2):133-48.

21. Katz BB, Miledi R. The binding of acetylcholine to receptors and its removal from the synaptic cleft. J Physiol 1973;231 (3):549-74.

22. Marban E, Yamagishi T, Tomaselli GF. Structure and function of voltage gated sodium channels. Journal of Physiology 1998;508(3): 647-57.

23. Martyn JAJ. Neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia.7th.

24. Kopta C, Stelnbach JH. Comparison of mammalian adult and fetal nicotinic acetylchoIine receptors stably expressed in fibroblasts. The Journal of Neuroscience 1994;14(6): 3922-33.

25. Chinmuh L, Katz RL. Muscle relexant clinical and basic science update and commentary. Peroperative Medicine and Pain 2005; 24: 154-64.

26. Hull CJ. Pharmacodynamics of nondepolarizing neuromuscular bloking agents. Br J Anaesth 1982; 54:169-82.

27. Miller RD, Staendaert FG. Neuromuscular physiology and pharmacology.Anesthesia 4. Edition, 1994: 735-53.

28. Diefenbach C: Anestezi ve cerrahi girişim sırasında nöromüsküler monitörizasyon. 2. Baskı. İstanbul, Turgut yayıncılık 1999: 118-22.

29. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anestheisology. 3.Ed. Appleton-Lange, 2002:178-92.

30. Alver F, Evren Ç. Nöromusküler monitörizasyon: Anestezide Güncel Konular: Nobel Tıp Kitapevleri, 105-125, 2002.

31. Mogensen JV. Neuromuscular Monitoring. In: Miller RD ed. Anaesthesia, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000;1351-66.

32. Curan MJ, Donati F, Bevan DR. Onset and recovery of atracurium and suxamethonium-induced neuromuscular blockade with simultaneous train of four and single twichation. Br J Anaesth 1987;59(8):989-94.

33. Padmaja D, Mantha S. Monitoring of neuromuscular junction. Indian J Anaesth 2002; 46(4):279- 88.

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

35. Brull SJ, Silverman DG. Pulse width, stimulus intensity, electrod placement, and polarity during assessment of neuromuscular block. Anesthesiology 1995;83(4):702-9.

36. Bauraln MJ, Hennart DA, Godschalx A, Huybrechts I, Nasrallah G, d'Hollander AA, et al. Visual evaluation of residual curarization in anesthetized patients using one hundred hertz, five second tetanic stimulation at the adductor pollicis muscle. Anesth Analg 1998; 87(1):185-9.

37. Dupuls JY, Martin R, Tessonnier JM, Tetrault JP. Clinical assessment of the muscular response to tetanic nerve stimulation. Can J Anaesth 1990;37(4 Pt 1):397-400.

38. Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT, et al. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. Anesthesiology 1989;70(4):578-81.

39. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. Br J Anaesth 1989; 62(3):274-8.

40. 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(1): 120-8.

41. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, et al. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. Anesthesiology 2008; 109(3): 389-98.

42. 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(1): 193-200.

43. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. Anesthesiology 1993; 78(4): 693-9.

44. Eamon P, Venkat R, et al. Heamodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia, comparison with vecuronium. Can J Anesth1993; 40(8):703-5.

45. Shirashi K, et al. Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. Can J Anesth 1992;39: 216-22.

46. Meistelmen D, et al. Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. Can J Anesth1992;39(7):665-8.

47. Naguip M, Samarkandi AH, et al. Comperative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isibolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. Br J Anaesth 1995;75(1): 113-34.

48. Appadu BL, Lambert DG. Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. Br J Anaesth1994;72(1):214-23.

49. Cooper RA, Maddineneni VR, et al. Time Course of neruomuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. Br J Anaesth 1993; 71(2):222-4.

50. Cooper RA, Maddieneni VR, et al. Effect of rocuronium and vecuronium in patients with and without impaired renal functions. Br J Anaesth1993; 70(4):482-6.

51. Henning RH. Purinoceptors in neuromuscular transmission. Pharmacol Ther 1997;74(1):115-28.

52. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. Br J Anaesth 2009;103(1): 115-29.

53. Egan TD, Wong KC. Perioperative smoking cessation and anesthesia. J Clin Anesth. 1992;4:63-72.

54. Üzüm G, Diler AS, Ziylan YZ. Kronik nikotin tedavisinin pentilentetrazol ile oluşturulan nöbetlerde kan beyin bariyeri permeabilitesi üzerine etkisi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 1999;62:257-263.

55. Oldendorf WH. Lipid solubility and drug penetration in the blood brain barrier. Proc Soc Exp Biol Med, 1974;147:813-815.

56. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Principles of Neuropsychopharmacology, Massachusetts, Sinauer Associates, 1997;591- 61.

57. Collins VJ, Preanesthetic evaluation and preparation In Principles of Anesthesiology, Collins VJ (ed), Lea & Febiger, Philadelphia, 1993; 207-52.

58. Dawson GW, Vestal RE. Smoking and drug metabolism. Pharmacol Ther 1982; 15: 207–21.

59. Teiria H, Rautoma P, Yli-Hankala A. Effect of smoking on dose requirements for vecuronium. Br J Anesth 1996; 76: 154-5.

60. Rautoma P, Svartling N. Smoking increases the requirement for rocuronium. Can J Anaesth 1998; 45:651–4.

61. Pühringer FK, Keller P, Löckinger A, Kleinsasser A, Scheller A, Raedler C, Keller C. Smoking does not alter the dose-requirements and the pharmacodynamics of rocuronium. Can J Anaesth. 2000 Apr;47(4):347-9.

62. Z. Salihoglu, S. Karaca: Effects Of Smoking On Neuromuscular Blockade For Rocuronium. The Internet Journal of Anesthesiology. 2007 Volume 14 Number 1.

63. Latorre F, de Almeida MC, Stanek A, Kleemann PP. The interaction between rocuronium and smoking. The effect of smoking on neuromuscular transmission after rocuronium. Anaesthesist. 1997 Jun;46(6):493-5.

64. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular blocking agent. In: Morgan GE, Mikhail MS. Murray MJ ed(s). Clinical Anaesthesiology. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2010: 179-198.

65. Shorten G.D. Postoperative residual curarisation (PORC): Incidence, etiology and associated morbidity. Anaesthesia and Intensive Care.1993; 21:782789.

66. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. Genişletilmiş 2. Baskı, Ankara. Sayfa: 135–160, 1997.

67. Eriksson LI. Residual neuromuscular blockade; incidence and relevance. Anaesthesist. 2000;49 (1): 18-19.

68. Crul JF. Clinical aspects of rocuronium bromide. Data on file, OrganonTeknika 1998 page I-II, 1-6, 19-26, 29-34, 37-42.

69. Tsai CC, Chung HS, Chen PL, Yu CM, Chen MS, Hong CL. Postoperative residual curarization: Clinical observation in the postanesthesia care unit. Chang Gung Med J 2008;31:364-8.

70. Parker CJ, Hunter JM, Snowdon SL. Effect of age, sex and anaesthetic technique on the pharmacokinetics of atracurium. Br J Anaesth 1992; 69:439-43.

71. Bilgin F,Koçak T, Güler F. ve ark. Farklı hipotermik kardiyopulmoner bypass koşullarında rokuronyum ile reziduel noromuskuler blok. Turk Goğus Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. 2003;11(1)66-71.

72. Feldman SA, Englan AJ, Margarson MP. Tracheal intubation conditions after one minute: Rocuronium and vecuronium alone and in combination. Anaesthesia 1997;52:336-40.

73. Naguib M. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonist neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD (ed). Anaesthesia. 6th ed. Philadelphia, Churchil Livingston 2006: 481-572

74. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, et al. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadeks: a dose finding and safety study Anaesthesiology 2006;104: 667-74.

75. Blobner M, Eriksson L, Scholz J, Hillebrand H, Pompei L. Sugammadex (2.0 mg/, kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50 μg/kg). Eur J Anaesthesiol 2007; 24: 125