

TC.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**MAGNEZYUM SÜLFAT İNFÜZYONU UYGULANAN
HASTALARDA ROKURONYUM İLE SAĞLANAN
NÖROMÜSKÜLER BLOĞUN ANTAGONİZE EDİLMESİNDE
SUGAMMADEKS VE NEOSTİGMINİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mustafa ÇİFTÇİOĞLU

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

2013

TC.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MAGNEZYUM SÜLFAT İNFÜZYONU UYGULANAN
HASTALARDA ROKURONYUM İLE SAĞLANAN
NÖROMÜSKÜLER BLOĞUN ANTAGONİZE EDİLMESİNDE
SUGAMMADEKS VE NEOSTİGMINİN KARŞILAŞTIRILMASI

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ÇİFTÇİOĞLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr.Nur BAYKARA

Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr.Mine SOLAK

Etik Kurul Onayı: 26.03.2013

KAEK: 7/18

2013

ÖNSÖZ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon konusunda bilgi ve deneyimlerini bilimsel bir sorumluluk ve özveriyle bizlere aktaran, yetişmemiz için bilgi, emek ve vakitlerini esirgmeden gerekli olanakları sağlayan sevgili hocalarım Prof. Dr.Mine Solak ve Prof. Dr. Kamil Toker' e,

Eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında hoşgörü ve iyi niyetiyle, bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr.Nur Baykara' ya,

Tüm eğitim sürem boyunca bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof.Dr.Yavuz Gürkan, Doç.Dr.Tülay Şahin, Doç. Dr.Murat Tekin, Doç.Dr.Dilek Özdamar, Doç.Dr.Tülay Hoşten, Yrd.Doç.Dr.Alparslan Kuş ve Yrd.Doç.Dr. İpek Aydın'a,

5 yıllık eğitim hayatım ve tez çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen tüm asistan ve teknisyen arkadaşlarıma,

Bugüne gelmemde sonsuz destekleri olan sevgili aileme,

Sabrı, hoşgörüsü, şefkati ve sevgisiyle bana her zaman güç veren, sevgili eşim Defne'ye ve neşe kaynağı kızım Begüm'e sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

İÇİNDEKİLER	SAYFA
1. Simge ve Kısaltmalar Dizini	4
2. Şekiller Listesi	5
3. Tablolar Listesi	6
4. Amaç Ve Kapsam	7
5. Genel Bilgiler	9
5.1. Magnezyum Sülfat (MgSO ₄)	9
5.2. Mg'un Genel Anestezide Kullanımı	12
5.3 Nöromusküler Blokerler	15
5.3.1. Nöromusküler Kavşak	15
5.3.2. Nöromusküler İletim	16
5.3.3. Nöromusküler Blokerlerin Sınıflandırılması	17
5.3.4. Rokuronyum	18
5.4. Nöromusküler Bloğun Antagonize Edilmesi	19
5.5. Nöromusküler Bloğu Antagonize Eden İlaçlar	20
5.5.1. Antikolinesterazlar	20
5.5.2. Neostigmin	21
5.5.3. Sugammadeks	22
5.6. Kas Gevşeticilerin Monitörizasyonu	24
5.6.1. Sinir Stimülasyonu Monitörizasyon Yerleri	25
5.6.2. Tekli Uyarı (ST)	26
5.6.3. Dörtlü Uyarı (TOF)	27
5.6.4. Tetanik Uyarı	28
5.6.5. Post- tetanik Sayım (PTC)	29
5.6.6. Çift Patlamalı Uyarı (DBS)	30
6. Materyal- metod	31
7. İstatistik	33
8. Bulgular	34
9. Tartışma	38
10. Sonuçlar	42
11. Özet	43
12. Summary	44
13. Kaynaklar	45

1. SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

DKG : Depolarizan kas gevşetici
NDKG : Nondepolarizan kas gevşetici
Ach : Asetil kolin
cAMP : Siklik adenozin mono fosfat
AMI : Akut myokard infarktüsü
MAC : Minimum Alveolar Konsantrasyon
NMDA : N-metil- D-aspartat
AV : Atrioventriküler
TOF : Train of four
Hz : Hertz
PTC : Post tetanik sayım
DBS : Çift patlamalı uyarı
ST : Tekli uyarı
SpO₂ : Oksijen saturasyonu
NIKB : Noninvaziv kan basıncı
VKI : Vücut kitle indeksi
OAB : Ortalama arter basıncı
KH : Kalp hızı
ark. : Arkadaşları

2. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Nöromüsküler Kavşak

Şekil 2: Rokuronyum Bromür

Şekil 3: Sugammadeks

Şekil 4: Sugammadeks-Rokuronyum kompleksi

Şekil 5: Periferik sinir stimülatörü

Şekil 6: Periferik sinir stimülatörü monitörizasyonu

Şekil 7: Tekli uyarı

Şekil 8: Dörtlü uyarı

Şekil 9: Tetanik uyarı

Şekil 10: Post-tetanik sayım

Şekil 11: Çift patlamalı uyarı

3. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Nöromüsküler blokerlerin sınıflandırılması

Tablo 2: Kimyasal yapılarına göre NDKG'ler

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4: Mg değerleri

Tablo 5: Hasta gruplarının anestezi süresi, cerrahi süre ve nöromüsküler blok oturma süreleri açısından karşılaştırılmaları

Tablo 6: Antagonizan ajan verildikten sonra TOF oranının 0.7, 0.8 ve 0.9'a ulaşması için gereken süreler

Tablo 7: Antagonizan ajan kullanımı sonrası OKB değerleri

Tablo 8: Antagonizan ajan kullanımı sonrası KH değerleri

Tablo 9: Peroperativ kullanılan total ek rokuronyum miktarı

Tablo 10: Postoperativ yan etkiler

4. AMAÇ VE KAPSAM

Magnezyumun (Mg) terapötik kullanımı ilk olarak 1900'lü yılların başında tetanus tedavisinde uygulanmasıyla başlar (1). Sonraki dekadlarda eklampsi ve preeklampside hipotansiv, antikonvülsan ve tokolitik özellikleri nedeniyle kullanılmaya başlanmıştır (2,3). Günümüzde aritmi, şiddetli astım ve migren tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (4). Konstipasyon (5) ve dispepsi (6) tedavisinde etkinliği kesin olmasa da rutin olarak uygulanmaktadır. Mg kullanımının umut verici olduğu diğer alanlar ise metabolik sendromun önlenmesi (7) , glukoz ve insülin metabolizmasının düzenlenmesi, dismenore (8) ve gebelerdeki bacak kramplarının önlenmesi olarak görünmektedir (9).

Mg'un peroperativ kullanımı anestezi ihtiyacını azaltan, laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı baskılayan, postoperativ analjeziye katkıda bulunan, kas gevşeticilerin etkisini potansiyalize eden bir ajan olarak bazı çalışmalarda önerilmiştir (10,11). Anestezi sırasında Mg kullanımının çeşitli avantajlarına karşın en önemli sakıncasını, antagonizan ajan (antikolinesteraz) kullanımına rağmen kas gevşetici etkisinin operasyon sonunda geç dönüşü oluşturmaktadır.

Kas gevşeticiler, endotrakeal entübasyonun daha rahat ve kısa sürede yapılmasını sağlarlar (12). Böylece cerrahi uygulamalar daha güvenli gerçekleştirilebilir. Kürarın anestezi uygulamasında ilk kullanımından beri çok sayıda kas gevşetici geliştirilmiş ve kas gevşeticiler genel anestezi uygulamalarının bir komponenti olarak anestezi pratiğinde yerlerini almışlardır.

Kas gevşeticiler, depolarizan kas gevşeticiler (DKG) ve nondepolarizan kas gevşeticiler (NDKG) olarak ikiye ayrılmaktadır. NDKG'lerin antagonizması için kullanılan kolinesteraz inhibitörü ajanların tam nikotik seçiciliklerinin olmayışından dolayı muskarinik sistemi de uyardıkları nedeniyle birçok istenmeyen etki oluşabilmektedir. Bunlar arasında bradikardi, QT uzaması, bronkokonstriksiyon, hipersalivasyon, bulantı, kusma, aritmi ve motilite artışı sayılabilir. Bu etkilerden

sakınmak için genellikle bir antikolinergik ajanla (atropin, glikopirolat vb.) birlikte kullanılmaktadırlar.

Günümüzde kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan geleneksel dekürrarizasyon işlemine alternatif olarak sugammadeks geliştirilmiştir. Aminosteroid yapıli nöromusküler blokörlere (örn: rokuronyum ve vekuronyum gibi) selektif olarak geliştirilen sugammadeks, 8 adet glukoz monomerinin silindirik bir şekilde dizilmesiyle meydana gelmiş bir siklodekstrin'dir. Plazmada bir sugammadeks molekülü yine bir rokuronyum veya vekuronyum molekülünü mekanik olarak bağlar ve bu ajanların plazma konsantrasyonlarında düşüşe neden olur. Oluşan gradient ile tüm ekstrasvasküler bölgelerden kana doğru rokuronyum/vekuronyum geçişi olur. Bu yolla hızlı bir atılım ve dekürrarizasyon sağlanır. Bu mekanizma ile oluşan dekürrarizasyonda muskarinik yan etkiler beklenmez (13).

Bu çalışmada, Magnezyum Sülfat ($MgSO_4$) alan ASA I-II erişkin hastalarda rokuronyum ile oluşturulan nöromusküler bloğun antagonize edilmesinde sugammadeks ve neostigminin etkileri karşılaştırıldı.

5. GENEL BİLGİLER

5.1. Magnezyum Sülfat (MgSO₄)

Mg bir bivalent iyondur. Mg iyonu insan vücudunda en yaygın dördüncü ve intrasellüler alanda potasyumdan (K) sonra ikinci en önemli katyondur. Fosforilasyon reaksiyonlarında, farklı iyon kanallarının regülasyonun da rol alır (14). 300'ün üzerinde enzimin kofaktörüdür. Bu enzimler de enerji metabolizması, protein ve nükleik asit sentezinde görev alırlar. Mg kas kontraksiyonunda, nöronal aktivitede, vazomotor tonus kontrolünde, kardiyak eksitabilite ve transmitter salınımında etkilidir. Ayrıca trombosit adezyonu, agregasyonu ve tromboksan salınımını azaltır. Antiagregan etki gösterir. Tüm bu özellikleri ile hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde gereklidir ve fizyolojik kalsiyum antagonisti olarak tanımlanır (15). Nöromusküler blokerlerin etki süresini uzatır. Mg hücrede mikrozom, mitokondri ve plazma membranında bulunur. Hücredeki serbest Mg, membrandaki bağlı formu ile dengededir. Hücre metabolizmasını hücre içi Ca düzeyini dengeleyerek kontrol eder. Bunu sitozolden Ca girişini sağlayan membran pompasını aktive ederek veya hücre içine Ca girişini sağlayan transmembran kanallarda Ca'la yarışarak yapar. Protein kinazlara bağlanmada Ca ile yarışır. Ca aracılı transmitter salınımına etki eder (16).

Mg düzeyini kas ve kemikteki Mg depoları ile ekstrasellüler kompartman arası dağılım, hormonal etkiler, diyet, gastrointestinal absorpsiyon, renal atılım belirler (17). Günlük alınan Mg %30-50'si kolon ve ince bağırsaklardan absorbe edilir. Lifler, fitatlar ve oksalik asit Mg absorpsiyonunu azaltır. Hipomagnezemi, renal kayıplar, sindirim sisteminden kayıplar (diyare, biliyer fistüller v.b) sonucu oluşmaktadır (14). Gastrointestinal sistemden Mg kaybı günlük 2 mEq'dir. Böbrek Mg dengesini düzenleyen majör organdır. Yetişkin erkekte, glomerülden filtre edilen Mg'un %3'ü atılıma uğrar. Mg infüzyonu alan hastada atılım infüzyon hızına bağlı olarak %25'e kadar çıkar. Mg'un %20-30'u proksimal tüpten, %65'i henle kulpundan çok azı da distal tüpten reabsorbe edilir (17). Diüretikler, gentamisin, siklosporin, sisplatin renal reabsorpsiyonu inhibe ederler (14).

Çesitli hormonlar da (parathormon, kalsitonin, D vitamini, glukagon, insülin, epinefrin, antidiüretik hormon, aldesteron, seks hormonlari) Mg'un regülasyonunda rol alırlar. Parathormon ve D vitamini intestinal absorpsiyonu artırır. Parathormon ayrıca renal reabsorpsiyonu ve kemiklerden geri alımı kolaylaştırır. İnsülin, sellüler alımı artırırken, glukagon renal reabsorpsiyonu artırır (18,19). Erişkinlerde günlük magnezyun ihtiyacı 250-350 mg (10,4-14,6 mmol) dir. Çocuklarda, gebelerde ve emziren annelerde bu ihtiyaç artabilir (17).

Mg, Ca kanallarında ve pompalarında transmembran düzenleyicisi gibi görev yapar ve adenilat siklazı aktive eder. Adenilat siklaz da siklik adenozin mono fosfat (cAMP) üzerinden etki gösterir. Ayrıca miyokard hücrelerinde miyozitlerdeki troponin C üzerine Ca alınımını inhibe ederek indirek etki gösterir. Bu mekanizmalarla miyokard kontraktilesini azaltır (14). Akut miyokard infarktüsünde (AMİ) koroner vazodilatasyon, reperfüzyon hasarının önlenmesi, antiplatelet ve antiaritmik etkiler yoluyla miyokardiyal hücre koruyucu etkiye sahiptir (20). Böylece, AMİ'nde ölüm oranını azaltır ve miyokardın reperfüzyonuna faydalı olur.

Mg, vasküler rezistansı azaltarak pulmoner ve sistemik arter basınçlarında hipotansif etkiye neden olur. Mg yetmezliği koroner spazm ve varyant anjina patogenezinde rol oynar. İnfüzyon şeklinde verilmesi, koroner dilatasyon sağlayabilir ve vazospastik anjinalarda Ach'in indüklediği koroner spazmı baskılar (14).

Diğer tedavilere dirençli ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyonda, torsades de pointes ve multifokal atriyal taşikardide kullanılır. Mg eksikliğinde perioperatif aritmi riski artar (15,16).

Kalp operasyonlarında bazı kardiyoplejik solüsyonlarda, reperfüzyon esnasında myokardı iskemiye karşı korumada MgSO₄ kullanılır. Erken dönemde, iskemik myokard kasında kontraksiyonu azaltarak yararlı olur. İyon bağımlı NMDA antagonisti olduğu için, suprarenal aort anevrizma cerrahisinde spinal kordu iskemiden korur. Hem vazodilatatör (katekolamin salınımını inhibe ederek ve sempatik blokaj yoluyla) hem de antiaritmik özellikleri ile aortik kross klamp konan major vasküler operasyonlarda başarı ile kullanılır.

Ca ve Mg'un kaslar üzerinde zıt etkisi vardır. Hipomagnezemi kontraksiyonu stimüle ederken, hipokalsemi relaksasyonu indükler. Mg nöromüsküler kavşakta presinaptik alanda hücre içine Ca girişini bloke eder ve postsinaptik alanda Ach'in etkisini azaltır (14). Hipomagnezemi sarkoplazmik retikulumdan Ca'un pasif ve hızlı salınmasına neden olarak nöromüsküler hipereksitabiliteyi indüklerken, hipermagnezemi ise derin tendon reflekslerinin azalması gibi nöromüsküler zayıflık nedenidir (14). Mg motor son plağa benzer şekilde, otonom gangliyonlar ve vagal sinir uçlarında da etki gösterir. 2.5 mmol/L üzerindeki değerlerde, adrenerjik sinir ucundan ve adrenal medulladan katekolamin salınımını inhibe eder. Daha yüksek dozlarda ganglion blokajı yapar (16).

Eklampside, antikonvülsan olarak kullanılan Mg bir santral sinir sistemi depresanı olarak kabul edilir. Mg, NMDA reseptör inhibisyonu ve vazodilatatör prostoglandinlerin üretimindeki artış ile antikonvülzan etki göstermektedir (14). Mg eksikliğine bağlı konvülsiyonda da etki gösterir. Serebral vazodilatasyon yaparak vazospazma bağlı konvülsiyonları tedavi eder.

Konvülsiyonlar genellikle, MgSO₄'in başlangıç bolus dozundan sonra sonlanır (21) Yüksek dozlarda preeklampside hipotansif ve tokolitik etkilidir. Mekanizma tam olarak açık değildir. Ca antagonisti etki ve kas kontraksiyonlarında inhibisyon gibi mekanizmalar etkin olabilir (14). Motor sinir ucundan Ach salınımını inhibe ederek, membran sensivitesi ve kas eksitabilitesini azaltır (15). MgSO₄ tedavisi alan gebede NDKG'lerin etkisi uzayacağından doz ayarlaması yapılmalıdır.

Mg trombosit adezyonu, agregasyonu ve tromboksan salınımını azaltır. Vasküler endotelde antiagregan etki gösterir. Trombin oluşumunu geciktirir ve pıhtılaşma zamanını uzatır. Normalin üzerindeki (3-4 mmol/L üzerinde) Mg konsantrasyonlarının trombosit agregasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda serum düzeyi 3 mmol/L ise tromboelastograma yansıyan bir etkinin olmadığı, 3-7 mmol/L arası minimal bir etki görüldüğü, 7 mmol/L üzerinde ise kanama diyatezine yol açabileceği gösterilmiştir.

Mg solunum merkezini etkilemeden nöromusküler blok yaparak solunumu deprese edebilir. Düz kas hücrelerindeki Ca'u antagonize ederek, kas kontraksiyonlarını önlemekle bronkodilatator etki göstermektedir (14). İnhalasyon MgSO₄'ün özellikle beta agonistlere ilave edilmesiyle akut astım ataklarında pulmoner fonksiyonların düzelmesinde faydalı olduğu görülmüştür. Ayrıca astım hastalarının hastaneye başvuru sıklıklarında önemli azalma sağlamaktadır (22). Astımda, beta agonistlerin etkisini ve güvenilirliğini artırarak, yaptıkları taşiflaksiyi, kardiyak ve metabolik toksisiteyi önler (16). Ayrıca geleneksel astım tedavisine cevap vermeyen vakalarda ikincil tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Mg ayrıca düz kas kontraksiyonunu önler, mast hücresinden histamin ve kolinerjik sinir ucundan Ach salınımını inhibe eder. İnflamasyon sürecinde serbest radikal salınımını önler. Azalmış Mg düzeyi solunum kas gücünde zayıflığa neden olur (15).

Bazı çalışmalarda dahili ve cerrahi YBÜ'de hipomagnezeminin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23-24). Hipermağnezemi, daha nadir olarak böbrek yetmezliğinde Mg kullanımı, ya da eklampside Mg kullanımı gibi durumlarda görülür. Halbuki Mg uygulaması nispeten güvenli bir yöntemdir. 30 gr'dan düşük oral alımda toksisite oluşmaz. 30 gr ve üzeri alımda QRS'de genişleme gözlenir. Dozun daha da artmasıyla hipotansiyon, solunum depresyonu, koma görülebilir. Kardiyak arrest serum Mg konsantrasyonu 6-7.5 mM düzeyinden daha yukarıda iken görülür. Mg toksisitesinde Ca glukonat verilir, dolaşım ve solunum desteklenir. Kıvrım diüretikleri ile Mg atılımı artırılır, gerekirse dializ yapılır.

5.2. Mg'un Genel Anestezide Kullanımı

Geçen yüzyılın başlarında Mg anestezi ajanı olarak önerilmiştir (25). Sonraki çalışmalar bu tezi desteklemese de, Mg'un peroperatif kullanımı anestezi ihtiyacını azaltan, laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı baskılayan, postoperatif analjeziye katkıda bulunan, kas gevşetici etkisi olan bir ajan olarak diğer bazı çalışmalarda önerilmiştir (10,11). Genel anesteziyi potansiyalize edici etkisinin mekanizması tam olarak bilinmese de hipokampusdaki presinaptik Ca

kanallarında Ca'la kompetitif bir antagonizmaya giriyor olması en muhtemel mekanizmadır. Adrenal medulladan katekolamin salınımını azaltması, damar düz kaslarında Ca antagonisti etkisi göstermesi de anesteziyi potansiyalize etmesine katkıda bulunuyor olabilir.

Entübasyon esnasında oluşan taşikardi ve hipertansiyon, katekolamin salınımına bağlıdır. Mg'un, adrenal medulla ve adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salınımını azaltarak, bu yanıtı baskıladığı düşünülmektedir (14). Durmuş ve ark. yapmış olduğu bir çalışmaya göre perioperativ Mg kullanımı (50 mg/kg bolus+10mg/kg/sa infüzyon) sevofuran MAC'unu artırsa da Mg endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıt baskılamasının yanında cerrahi insizyona yanıt olarak gelişen taşikardi ve hipertansiyonu da kontrol altına almaktadır (26)

Mg kullanımı feokromasitoma cerrahisinde de yer alır. Feokromasitoma cerrahisinde kullanılması adrenal medulladan katekolamin geri alımının inhibisyonu ve adrenerjik reseptörlerin sensitivitesini azaltması esasına dayanır (14). Mg, endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarı gibi katekolamin salınımını indirekt uyaran durumlarda etkiliyken tümörün manipulasyonu sırasında oluşan katekolaminin dolaşıma katılmasının oluşturduğu direkt uyarılarda ise etkili değildir.

Mg, NDKG'lerin etki süresini uzatır, doz ihtiyacını azaltır. Bu nedenle Mg alan hastalarda daha düşük doz NDKG kullanılmalıdır. Nöromusküler bloğun antagonize edilmesinde de daha fazla antikolinesteraza ihtiyaç duyulur (14). Eklampsili hastalarda olduğu gibi Mg kullanan hastalara anestezi vermek durumunda kalındığında antikolinesteraz kullanımına rağmen kas gevşemesinin geri döndürülüşünde uzama görülmektedir. Anestezi sırasında Mg kullanımının da yukarıda bahsedildiği gibi çeşitli avantajları olmasına karşın, en önemli sakıncasını kas gevşetici etkisinin operasyon sonunda geç dönüşü oluşturmaktadır (27).

Mg, DKG'lerin etki başlama hızlarını ve sürelerini ise etkilemez. Süksinilkoline bağlı fasikülasyonlara ve serum K düzeyindeki artışa engel olur.

Sıçanlarda intratekal MgSO₄'la spinal anestezi oluşturulabilmektedir. İnsanlarda spinal anestezide adjuvan olarak kullanımı postoperatif analjezik ihtiyacını azaltmaktadır. Spinal blok seviyesi ve motor blok süresini ise potansiyalize ettiği (28) ya da etmediği (29) yönünde yayınlar mevcuttur.

Peroperatif dönemde adjuvan olarak Mg kullanımının analjeziye katkısı tartışmalıdır. Ancak yakınlarda yapılan bir metaanalize göre perioperatif dönemde Mg kullanımı postoperatif 24 saat içinde morfin tüketimini azaltmakta, ağrı skorlarını düşürmektedir. Analjezi açısından Mg'un bolus, infüzyon ya da bolus+infüzyon şeklinde uygulanmasının herhangi avantajı saptanmamıştır. 40-50 mg/kg dozunda i.v. uygulama morfin tüketimini azaltmakta, ancak daha yüksek dozların daha etkili olup olmadığı bilinmemektedir (30).

Analjezik etkinin Mg tarafından Ca kanallarının bloke edilmesi ve NMDA reseptörlerinin inhibisyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (14). NMDA reseptör antagonistleri periferik nosiseptif stimülasyona bağlı santral sensitizasyonun indüksiyonunu önleyebilirler (14).

Kas zayıflığı yaptığı için Eaton-Lambert Sendromu ve Miyastenia Gravis'de kullanımına dikkat edilmelidir (16).

Yoğun bakımda insülin dozlarının artmasına karşın hiperglisemi görülebilir. Gerçekte insülin rezistansı, serum Mg konsantrasyonunun azaldığı durumlarda artar. Mg, insülin için ikincil haberci gibidir (14). Hipomagnezemi yoğun bakımda mortalite ile ilişkili bulunmuştur (23,24).

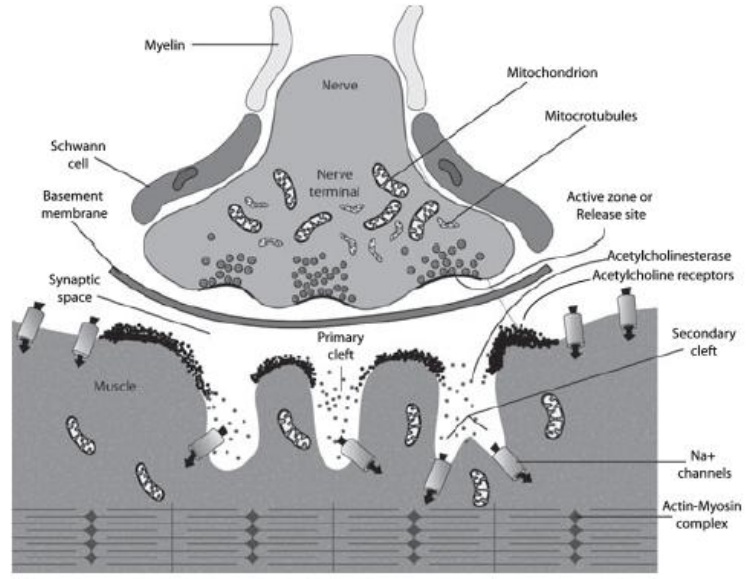
Mg i.v. kullanımında yanama hissi ve ağrı oluşturabilir. Mg tedavisinin en sık yan etkisi bradikardi, hipotansiyon, kas güçsüzlüğü, flushing ve sedasyondur. Daha önceki çalışmalarda Mg alan hasta grubu ve kontrol grubu arasında sedasyon skorları açısından fark bulunamamıştır (31). Bradikardi daha sık gözlenirse de ilk seçenek ilaçlarla (atropine, v.b.) kolaylıkla düzelir ve ısrarlı hemodinamik instabilite görülmez. 10000 preeklampatik gebede 24 saat içinde 28 gr Mg kullanılmış ve ciddi morbiditenin kontrol grubundakinden farklı olmadığı saptanmıştır (32). Nadiren

uzun süreli kullanımında (>48 sa) solunum depresyonu yapabilir. Ratlarda median letal doz, bolus olarak 150 mg/kg olarak saptanmıştır. Bu rakam, insanlarda gerek anestezi gerekse genel tıp alanında kullanılan dozun epeyce aşağısındadır.

5.3. Nöromusküler Blokörler

5.3.1. Nöromusküler Kavşak

Nöromusküler kavşak, bir motor nöron ve bir kas hücresinin arasındaki yakınlaşma bölgesidir. Motor nöron asetilkolin (Ach) sentezler ve bu Ach'i veziküllerde depolar. Nöronun bir aksiyon potansiyeli ile uyarılmasıyla distal uçta voltaj duyarlı kalsiyum (Ca) kanalları açılır ve hücre içi Ca konsantrasyonu artar. Artan Ca konsantrasyonu, hücre içi sinyal kaskadı oluşumunu tetikler ve Ach içeren veziküller hücre yüzeyine göç ederek içeriğini nöron ile kas hücresi arasındaki sinaptik aralığa boşaltır. Kas hücresi yüzeyindeki nikotinik Ach reseptörleri salınan Ach akışı ile aktive olur. Buna cevap olarak sodyum (Na) kanalları açılır, hücre içine Na geçişi olur ve kas hücresi depolarize olur. Oluşan bu son plak potansiyeli tüm kas hücresi boyunca iletilir ve kas kasılması gerçekleşir. Ach hemen reseptörden ayrılır ve 1 milisaniye (ms) içerisinde asetilkolin esteraz ile yıkılır. NDKG'ler, Ach'in Ach reseptörleri üzerine oturmasını ve reseptörün depolarize olmasını yarışmalı olarak engeller (33).



Şekil 1: Nöromusküler Kavşak

5.3.2. Nöromusküler İletim

Nöromusküler kavşak, nöron ile kasın yaklaşma bölgesinde, kimyasal mesajların iletimi ve alımının gerçekleştiği özelleşmiş bir yapıdır. Her bir motor nöron spinal kordun ön boynuzundan nöromusküler kavşağa kadar myelinize aksonu kesintiye uğramadan ilerler. Nöronun terminal ucu aksonun geri kalan kısmına göre farklılıklar içerir. Terminal uç kas lifine ulaştığında myelin sonlanır ve yerini Schwann hücresi alır. Nöron, kas hücresinden sinaptik aralık ile ayrılır. Kas hücresinin yüzeyinde oluklar, girinti ve çıkıntılar mevcut olup toplam yüzey alanı oldukça geniştir. Olukların yüzeyinde yoğun şekilde Ach reseptörleri olup bir nöromusküler kavşakta yaklaşık 5 milyon Ach reseptörleri bulunmaktadır. Olukların yan yüzlerinde derinlerde ise Na kanalları bulunmaktadır (33).

Kavşak etrafı alan ise düşük yoğunlukta Ach reseptörleri ve yüksek yoğunlukta Na kanalları içermektedir. Bu durum depolarizasyon dalgasının kas hücresi boyunca yayılmasını ve kas kontraksiyonunu sağlar (33).

Ach sinaptik aralıkta bulunan Asetilkolinesteraz ile yıkılır. Asetilkolinesteraz kas hücresinden salınır. Ach güçlü bir habercidir ama kısa ömürlüdür, salındıktan

sonra 1 ms içinde yıkılır. Neredeyse salınan Ach'in %50'si reseptöre ulaşmadan hidrolize olur. Normal şartlarda bir reseptöre 1 molekül Ach etki eder ve sonrasında kolin ve asetata hidrolize olur. Kolin nöronun terminal ucu tarafından alınır ve Ach sentezi için tekrar kullanılır (33).

5.3.3. Nöromusküler Blokerlerin Sınıflandırılması

Kas gevşeticiler; depolarizanlar (DKG) ve nondepolarizanlar (NDKG) olarak ikiye ayrılırlar. Bu ayrım, etki mekanizması, periferik sinir uyarılarına cevap ve nöromusküler bloğun antagonize edilmesindeki belirgin farklılıkları yansıtmaktadır (33).

DKG'ler, Ach'in etkilerini taklit ederler, nikotinik Ach reseptörünün üzerine oturur uyarının başlamasından sonraki sinir iletimini engellerler. Suksamethonium iki molekül Ach'den oluşur, nikotinik Ach reseptörüne bağlanınca Na kanalı açılır ve motor son plak depolarize olur. DKG'lerin kas üzerine bifazik etkileri olur. İlk kasılmayı takiben dakikalardan saatlere kadar süren bir gevşeme gelişir (33).

NDKG'ler, yarışmalı inhibisyon ile Ach'in reseptörüne bağlanmasını engelleyerek nöromusküler kavşakta iletiyi durdururlar. İletideki son durum (iletme ya da durdurma) reseptör üzerine etkili moleküllerin relatif konsantrasyonlarına bağlıdır. Eğer neostigmin gibi bir Asetilkolinesteraz inhibitörü eklenirse Ach, Asetilkolinesteraz tarafından yıkılmaz. Böylece sinaptik aralıkta Ach konsantrasyonu yüksek kalır ve yarışma Ach lehine döner ve uyarı iletilir (33).

Tablo 1 : Nöromusküler blokerlerin sınıflandırılması

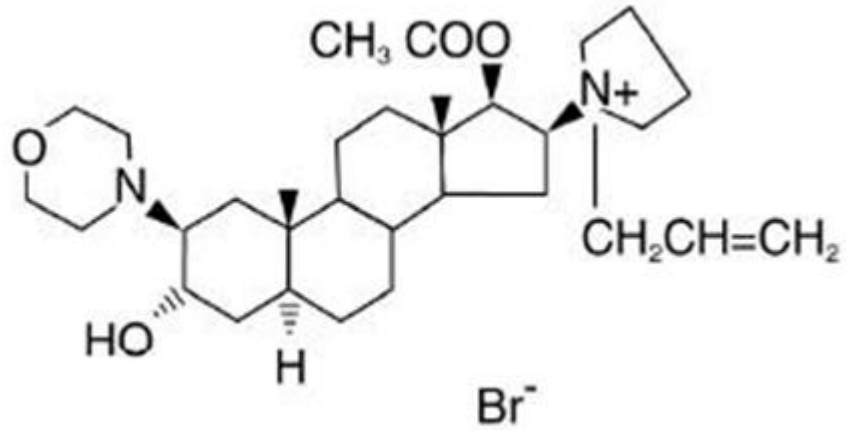
Depolarizan Kas Gevşeticiler	Nondepolarizan Kas Gevşeticiler
Süksinil Kolin	Mivakuryum
Dekametonyum	Atrakuryum
	Sistrakuryum
	Vekuronyum
	Rokuronyum
	Doksakuryum
	Pankuronyum
	Pipekuronyum

Tablo 2 : Kimyasal yapılarına göre NDKG'ler

Steroid yapılı NDKG	Benzilizokinolin yapılı NDKG
Rokuronyum	Mivakuryum
Vekuronyum	Atrakuryum
Pankuronyum	Sistrakuryum
Pipekuronyum	Doksakuryum

5.3.4. Rokuronyum

Rokuronyum, steroid yapılı, orta etkili bir NDKG'dir. Entübasyon için 0,45-0,60 mg/kg, etkinliğin devamı için 0,15 mg/kg bolus dozu gerekir. 1-1.2 mg/kg rokuronyum ile 0,6 mg/kg'a göre daha seri ve daha hızlı entübasyon koşulları sağlanır (13,34,35).



Şekil 2: Rokuronyum Bromür

Rokuronyum metabolize olmaz. Eliminasyonu primer olarak karaciğer ve daha sonra böbrek yoluyla olur. Etki süresi böbrek hastalıklarında önemli derecede değişmez. 0,6 mg/kg rokuronyum uygulandığında %12-22'si idrarla, 1 mg/kg

uygulandığında %31'i idrarla ilk 12 saatte atılmaktadır. Atılımın büyük kısmı ilk 2 saate gerçekleşmektedir. 48 saat sonra uygulanan dozun %26'sı idrarla, %7'si safrayla atılır. Sonuçta rokuronyumum %31'i feçesle, %27'si idrarla 4-8 günde atılır.

Rokuronyumun farmakokinetiği renal transplantasyon sırasında önemli değişime uğramamaktadır. Çünkü böbrek eliminasyonun az olduğu bir organdır. Ancak kronik böbrek yetmezliği olan hastada klirens azalır. Sirotik hastalarda rokuronyum klirensi azalır ve paralizi süresi uzar. Bu nedenle karaciğer transplantasyonlarında rokuronyum karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmede önemlidir. Rokuronyum derlenme süresi ile ameliyat sonrası karaciğer fonksiyonları arasında güçlü bağlantı olduğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Karaciğer transplantasyonunun neohepatik fazında rokuronyum klirensi sıcak iskemi süresi ile değişmektedir. Sıcak iskemi döneminin uzaması, rokuronyum klirensinin azalmasına neden olur (13).

Rokuronyum minimal kardiyovasküler yan etkileri olan, ihmal edilebilir histamin salınımına yol açan hızlı etki başlangıcı olan bir kas gevşeticidir. Rokuronyum, acil hızlı entübasyon gereken ve süksinilkolinin kullanımının kontraendike olduğu durumlarda (malign hipertermi hikayesi, süksinilkolin allerjisi, bilinen/beklenen hiperkalemi, kas distrofisi, subakut spinal kord hasarı, denervasyon sendromu, 48 saat önce gelişen ciddi yanık gibi) seçilecek en uygun NDKG'dir. Rokuronyumun hızlı entübasyonu için 1-1.2 mg/kg dozunda uygulanması 45 saniye içinde paralizi sağlar. Kalp hızını %10-20 artırır. Rokuronyum ile disritmi gelişmediği gibi yapılan çalışmalarda 3. Derece AV bloklı hastalarda rokuronyum uygulaması ile ciddi hemodinamik değişikliklerin olmadığı gösterilmiştir (13).

5.4. Nöromüsküler Bloğun Antagonize Edilmesi

Ameliyathaneden ayrılacak hastada kas gücünün tam olarak geri gelmiş olduğundan emin olunmalıdır. Hastanın solunumunun tam olarak düzelmesi, üst havayolu kaslarının işlevlerini tam olarak yerine getirdiği, öksürebildiği, sekresyonlarını uzaklaştırarak havayolunu açık tutabildiğinden emin olunmalıdır. Bu

amaca iki yöntemle ulaşılabilir; ameliyat sırasında kas gevşeticiler titre edilerek kullanılarak veya daha güvenli olarak, bloğu geri döndürücü ilaç verilerek.

Nöromusküler blok spontan solunum olmasına rağmen hala mevcut olabilir. Vekuronyum ile TOF değeri 0.9' un altındayken bile yutma bozukluğu ve laringeal aspirasyon bildirilmiştir (36). Bu problemi klinik testlerle anlamak zordur. Başın beş saniye boyunca kaldırılabilmesi, el sıkma, dil çıkartılabilmesi ve beş saniye boyunca ayakların yataktan kaldırılabilmesi nöromusküler fonksiyonu değerlendirmek için geliştirilmiş klinik testlerdir. Bir abeslangın dişler arasına kısıtılarak, çekilmesinin engellenebilmesi de klinik bir testtir ve TOF oranı olarak 0.86 ile koreledir (37). TOF oranı 0.9'un altında olduğunda laringeal aspirasyon olabilir. Sadece entübasyon dozu NDKG kullanılmış ve ek doz yapılmamış hastalarda bile operasyon sonunda (2 saat veya daha fazla süre geçmesine rağmen) hastaların %16'sında TOF oranı 0.7'den düşük, %45'inde de TOF oranı 0.9'dan düşük bulunmuştur (38). Bu hastaların pek çoğu başını 5 saniye süreyle kaldırabilmektedir. Rezidüel paralizi yakın zamana kadar küçümsemekteydi. Daha sonra önemli bir postoperatif morbidite nedeni olduğu ve pek çok respiratuar komplikasyona neden olduğu kanıtlandı. Bu nedenle nöromusküler bloğun antagonize edilmesinin önemi daha da artmıştır (39).

5.5. Nöromusküler Bloğu Antagonize Eden İlaçlar

Nöromusküler bloğun geri döndürülmesinde antikolinesterazlar kullanılmaktadır. Prensip olarak Ach molekülünü yıkan kolin esteraz enziminin inhibe edilmesiyle nöromusküler kavşakta Ach molekülü sayısını arttırarak bloğu antagonize ederler. Sugammadeks ise rokuronyum ve vekuronyum gibi steroid yapılı kas geşeticiler üzerine etkili yeni geliştirilmiş bir ajandır (40).

5.5.1. Antikolinesterazlar

Neostigmin, edrofonyum ve pridostigmin antikolinesteraz ilaçlar olup sadece sinir-kas kavşağı değil, bütün periferik sinir sistemindeki kolinerjik yapıları etkilerler. Bu ilaçlar ciddi parasempatometik aktivite gösterirler. Bu nedenle

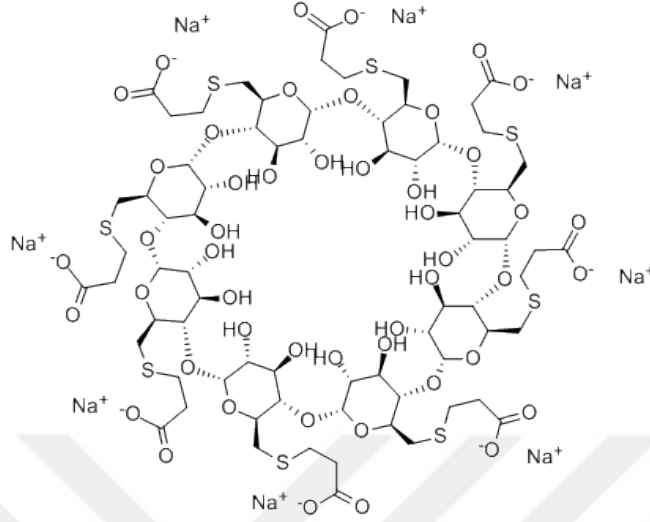
atropin veya glikopirolat gibi bir antimuskarinik ilaca ihtiyaç ortaya çıkarırlar. Bu üç madde kuaterner amonyum bileşiği olduğu için kan beyin bariyerini aşıp santral sinir sistemine geçemezler. Bu nedenle herhangi bir santral sinir sistemi etkileri yoktur. Tersiyer amin olan diğer bir antikolinesteraz, fizostigmin ise kan beyin bariyerini geçer, bu nedenle nöromusküler bloğu antagonize etmek için kullanılmaz (40).

5.5.2. Neostigmin

Neostigmin ilk kez 1931 yılında Aeschlimann ve Reinert tarafından sentezlenen, bir karbamat ve bir de kuaterner amonyum grubundan oluşur. Ach'in yıkılmasını azaltarak, hem nikotinik hem de muskarinik reseptörlerin indirekt olarak stimülasyonuna neden olur. Fizostigminden farklı olarak kuaterner amonyum içerdiği için daha polar olup, santral sinir sistemine geçemez. Kolinesteraz enziminin anyonik tarafına bağlanarak enzimi Ach molekülünü yıkamaz hale getirir. Etki başlaması, iv kullanımda 5-15 dk iken etki süresi 1-2 saatdir. İv olarak; nöromusküler blok antagonizması için atropin ile birlikte; erişkinlerde 40-80 µg/ kg, çocuklarda 25-80 µg/kg, bebeklerde 25-100 µg/kg dozlarında kullanılır. Primer olarak karaciğerde metabolize olur. İlacın %50' si böbrekten değişmeden atılır.

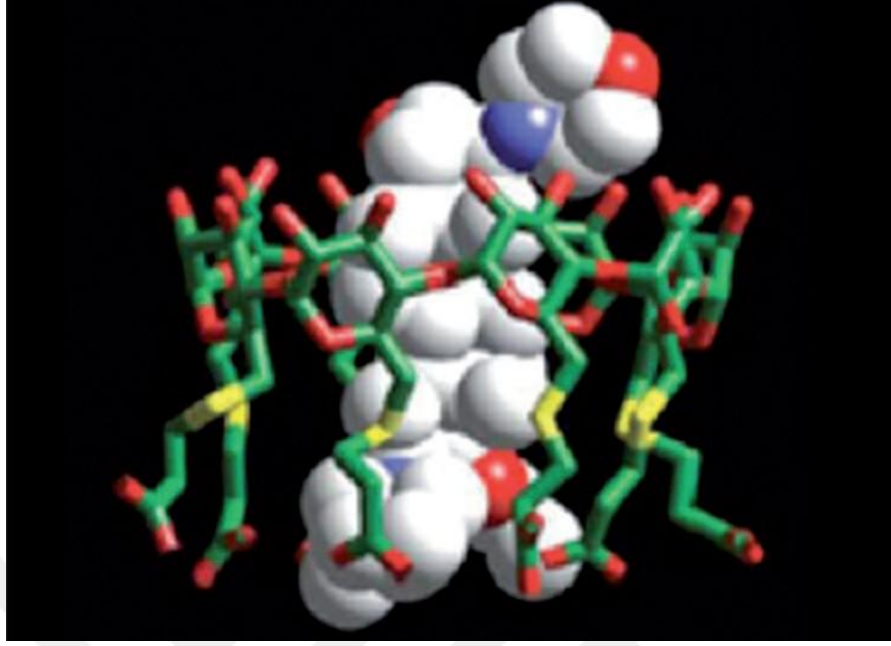
Klinik uygulamada hafif-orta bloğun geri çevrilmesinde 40 µg/kg, derin blokta 80 µg/kg dozu kullanılır. Ajan uygulanmadan önce veya birlikte antikolinerjik bir ilacın kullanılması muskarinik yan etkileri azaltabilir. Atropin (1 mg neostigmin için 0.4 mg) veya glikopirolat (1 mg neostigmin için 0.2 mg) kullanılır. Plasentayı geçtiği için fetal bradikardiye neden olabilir. Neostigmin ayrıca miyastenia gravis, mesane atonisi ve paralitik ileus tedavisinde de kullanılır. Spinal anestezide adjuvan olarak intratekal kullanımı da vardır (40).

5.5.3. Sugammadeks



Şekil 3: Sugammadeks

Sugammadeks kimyasal olarak modifiye edilmiş bir gamma-siklodekstrindir. Lipofilik kavitenin etrafında negatif yüklü karboksil yüzeyleri ile pozitif yüklü azot (N) grubu içeren kas gevşeticileri içine çeker. Kas gevşeticiyi etki yerinden (sinir kas kavşağındaki reseptörden) uzaklaştırır. Plazmada van der Waals, hidrofobik ve elektrostatik etkileşim ile “host-guest” kompleksi (inaktif) oluşur. İnvitro çalışmalarda maksimum etki (bloğun %95’inin kaldırılması) 3,6 mikromol (μM) doz ile sağlanır. Enkapsülasyon 1:1 oranında olduğu için bu doz rokuronyum konsantrasyonuna eşittir. Sugammadeks, rokuronyumun $3 \times \text{ED}_{95}$ (örn: 10,8 μM) dozundan sonra, bloğu $\%62 \pm 9$ oranında antagonize eder. İnvivo çalışmalarda rokuronyuma afinitesi fazladır (rokuronyum > veküroniyum > pankuronyum). Aminosteroidlerin aksine benzilizokinolinium grubu kas gevşeticiler ve süksinilkolin ile olan blok sugammadeks ile antagonize olmaz. Enkapsülasyon sinir kas kavşağında değil plazmada gerçekleşir. Plazmada serbest rokuronyum azaldığı için pasif difüzyon ile kavşaktan rokuronyum transfer olur (redistribisyon) ve plazmadaki toplam miktarı (serbest ve bağlı) artar. Kas gevşetici ve sugammadeks arasında oluşan şelasyon tersine çevrilemez. Rekürarizasyon olmaz. Asit-baz durumundan etkilenmez (41,42).



Şekil 4 : Sugammadex-Rokuronyum kompleksi

Sugammadex'in %59-77'si 16 saat içinde değişmeden idrarla atılır. Rokuronyumun doz bağımlı idrarla atılımını arttırır. Sugammadex-rokuronyum kompleksinin biliyer atılımı yoktur. Rokuronyumun total klerensi azalır. Kompleks değişmeden idrarla atılır. Tek doz uygulamada derlenme eliminasyona değil redistribüsyon ile olduğundan böbrek yetmezliğinde ilacın etkisi değişmez (41,42).

Siklodekstrin suda eriyen düşük molekül ağırlıklı karbohidrattır, iyi tolere edilir. Yüksek dozlarda geçici hipotansiyon dışında kardiyovasküler yan etki görülmez. EKG'de QT uzaması tam kanıtlanmamıştır. Diğer steroid yapısındaki ilaçları ve endojen steroidleri de enkapsüle ederler. Atropin ve verapamili enkapsüle ederler (700 kat az). Kolinerjik transmisyona direkt etkileri yoktur, antimuskarinik ajan ile kombinasyonu gerekmez (41).

Rokuronyumu antagonize etmekte edrofonyum ve neostigmine göre daha hızlıdır (43).

5.6. Nöromüsküler ileti monitorizasyonu

Cerrahi sonunda nöromüsküler bloğun geri döndürülmesi, postoperatif rezidüel blok ihtimalinin ortadan kaldırılması, iyi bir nöromüsküler blok monitorizasyonu ile sağlanır. Monitorizasyon, entübasyon ve ekstübasyon için ideal zamanın bilinmesini sağlayıp, gereksiz ve aşırı kas gevşetici kullanımını azaltır. 1941’de tanımlanan nöromüsküler ileti monitorizasyonu, 1948’de ilk olarak klinikte uygulanmıştır. Rutin olarak kullanıma girmesi ise son senelerde olmuştur (44).



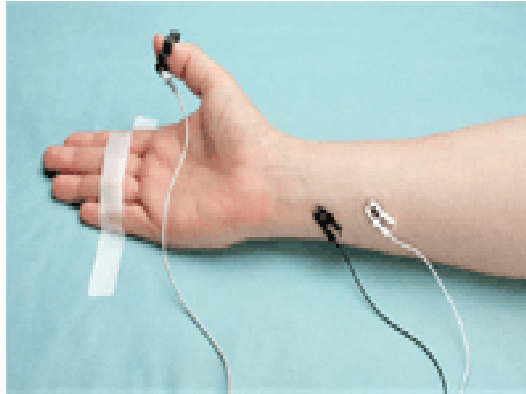
Şekil 5 : Periferik sinir stimülatörü

Monitorizasyon, periferik sinir stimülatörü yardımıyla yapılmaktadır. Basit olarak yüzeysel bir sinire elektriksel uyarı veren bir cihaz ve bunun kasta yarattığı kontraksiyonu algılayıp, görsel verilere çeviren bir monitörden ibarettir; vizüel, taktil, mekanomiyografi veya elektromiyografi gibi yöntemlerle monitörize edilir. Elektrik akımı yüzeysel bir sinir üzerine yerleştirilen iki elektrot ile verilir. Bu elektrot iğne, metal küre ve jelli elektrot olabilir. Günümüzde artık jelli elektrotlar tercih edilmektedir. Sinir trasesi üzerinde negatif elektrot distale, pozitif elektrot proksimale yerleştirilir. Kas kontraksiyonu cilt direnci, voltaj, akım, dalga formu, devredeki yük değişiklikleri ve ısı gibi faktörlerden etkilenip yanlış sonuçlar verebilir. Bu nedenle bazı özelliklere dikkat etmek gerekir. Sabit akımlı bir cihaz olmalıdır. Supramaksimal uyarı (maksimal kas kontraksiyonu için gerekli olandan % 20-25 daha fazla) akım verebilmelidir. Klinik uygulamada bu 20 mA’den başlayarak kademeli olarak arttırılır 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 temizlenmeli, elektrotlar ve cilt arasında kıllar, flaster artıkları vb olmamalıdır. Cilt ısısı 32 °C altında ise seğirme yüksekliğinde azalma meydana gelebilir. 36.5 °C derecenin altındaki vücut sıcaklığında monitörizasyon güvenli olmayabilir (44).

5.6.1. Nöromüsküler İleti Monitörizasyon Yerleri

Monitörizasyon için transkütan elektrik akımı verileceğinden ilke olarak yüzeysel seyreden motor sinirler uygundur. Nöromüsküler ileti, cerrahi girişime yakın yerlerdeki kasları veya ekstremitenin tümünü etkileyecek kasları uyarmayacak şekilde yapılmalıdır. Ulnar, fasiyal, posterior tibial ve peroneal sinirler kullanılabilir (44).

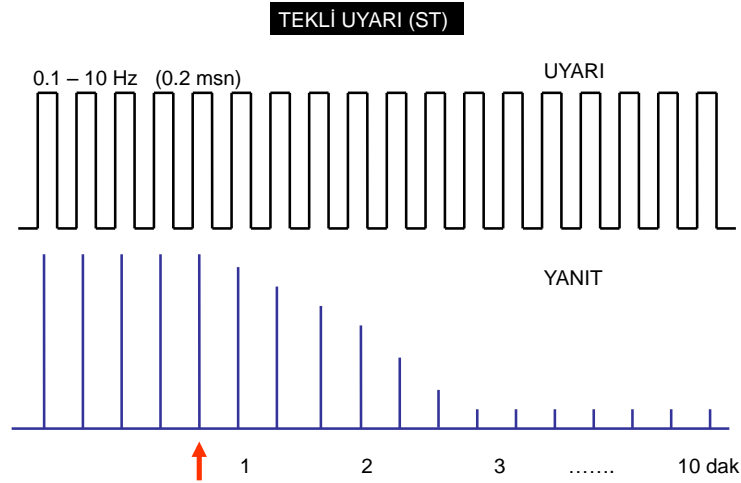


Şekil 6 : Periferik sinir stimülatörü monitörizasyonu

Sinir-kas kavşağı monitörizasyonunda kullanılan uyarı tipleri tekli uyarı, dördü uyarı, tetanik uyarı, post-tetanik sayım, çift patlamalı uyarılardır.

5.6.2. Tekli Uyarı (single twitch-ST)

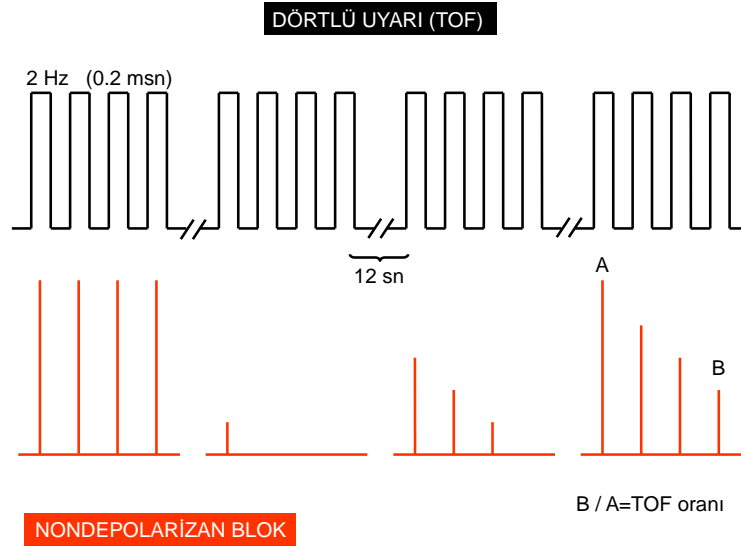
Periferik motor siniri 1 Hertz (Hz) ile 0.1 Hz arasında değişen frekansta tek bir supramaksimal elektrik uyarı verilir. Tekli uyarı sinir-kas bloğunun düzeyinin saptanmasında, sinirin doğru yerinin saptanmasında ve ilaçların karşılaştırmalı incelemelerinde kullanılır. Sinir-kas kavşağı depolarizasyon sonrasında 10 saniyede başlangıç durumuna döner. 0.1 Hz kullanıldığında kas yanıtı daha kuvvetli olur. NDKG'ler ile kasılmalar giderek zayıflar ve sonunda sönme olur. Seğirme değeri kas gevşemesi başlamadan önceki durumuna göre değerlendirilir. T_c kas gevşemesi öncesi ve T_1 de o andaki durumu belirtir ve T_1/ T_c oranı olarak verilir. Klinikte tekli seğirme uyarısının kullanımı sınırlıdır. Blok tipleri arasında ayırım yapılması güçtür, kontrol değerine ihtiyaç duyar, derin paralizilerde iyi bir gösterge değildir (44).



Şekil 7 : Tekli uyarı

5.6.3. Dörtlü Uyarı (Train-of-four / TOF)

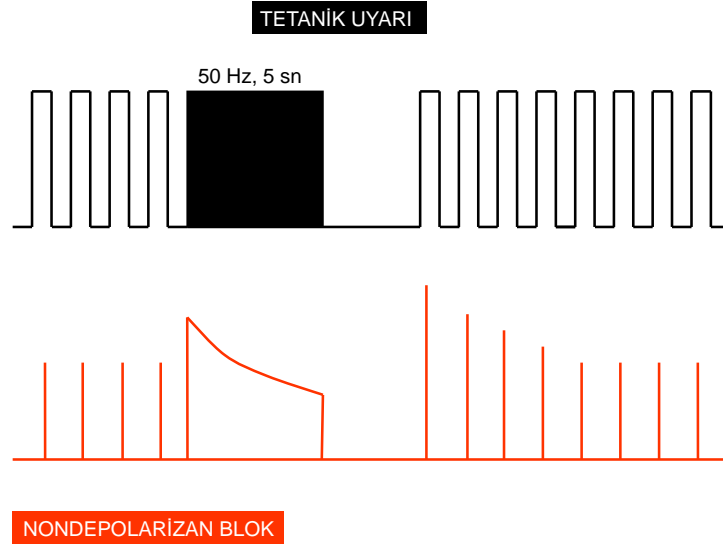
1970'lerin başında kullanılmaya başlanan bir yöntemdir. 2 Hz (0.5 sn aralıklarla) dört supramaksimal uyarı verilmesidir. TOF uygulamak tekli uyarıya göre daha fazla duyarlılık gösterir ve 50 Hz'lik tetanik uyarıdakine benzer. TOF 12-15 saniyede bir tekrar edilebilir. Uyarılara alınan dördüncü yanıtın birinci yanıt yüksekliğine oranı (T_4/T_1) TOF oranıdır ve yüzde değer olarak belirtilir. Oran kullanıldığından blok öncesi kontrol değerine gerek duymaz. Nondepolarizan blok sırasında oran azalır. Reseptörler %70-75 bloke edilince oran düşmeye başlar. Depolarizan blokta ise TOF yanıtında sönme görülmez. TOF: 1 olur. Ancak kasılma cevapları azalmıştır. Süksinilkolin kullanıldığında TOF sönmesi görülüyorsa faz 2 blok gelişmiş demektir (44).



Şekil 8 : Dörtlü uyarı

5.6.4. Tetanik Uyarı

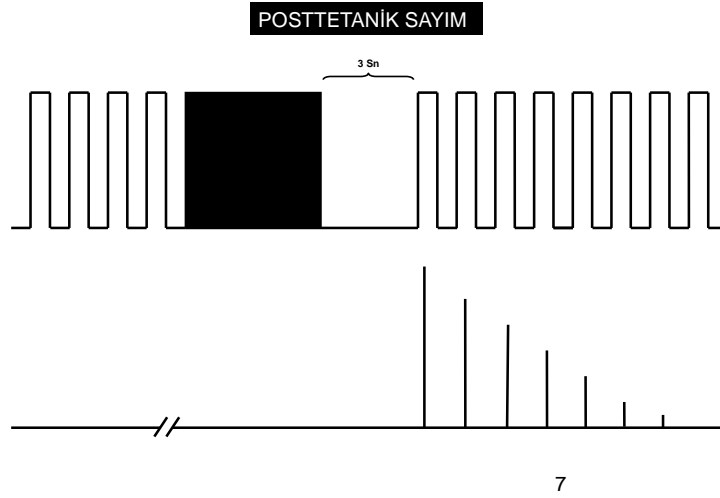
30 Hz frekansın üzerinde bir stimülasyon uygulandığında cevap tekli uyarıya olan cevapların birleşmesidir. Pek çok stimülatör 50 Hz'lik bir uyarıyı 5 sn boyunca verir. Kas gevşeticiler yokken, sönme olmaz ve kasılma cevabı devam eder. Non-depolarizan blokta mekanik cevap sönme olur. Tetanik uyarıda kas gevşetici öncesi kontrol cevabına gerek yoktur. Kas gevşetici etkinliği tetanik stimülasyona sönme cevabının derecesiyle ölçülür. Asıl dezavantajı frekans ve süreye göre posttetanik potensiyasyon görülebilmesidir. Bu durumdan kaçınmak için 50 Hz ve 5 saniyelik stimülasyondan sonra 1-2 dk ara verilmelidir. Bu süre içinde tekli uyarı verilirse abartılmış yanıt alınır (44).



Şekil 9 : Tetanik uyarı

5.6.5. Post- tetanik Sayım (Post- tetanic count / PTC)

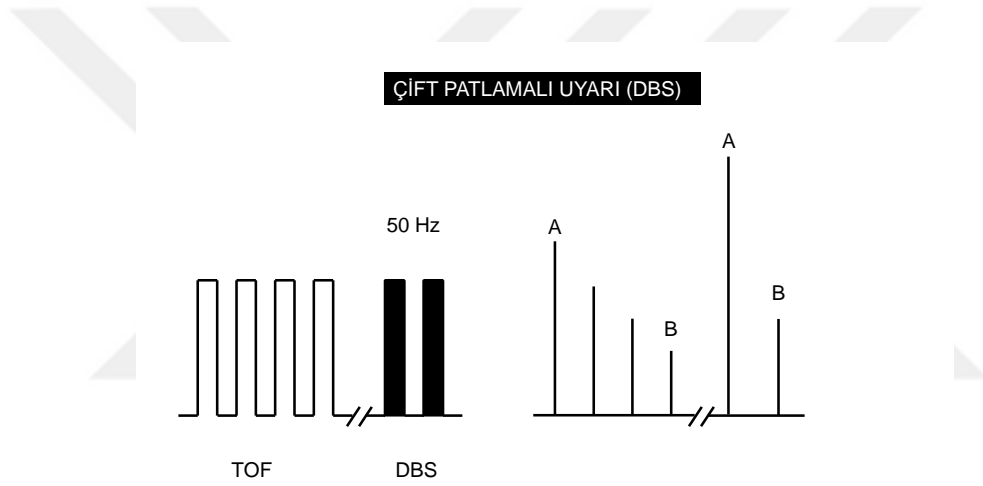
Derin nöromusküler blok sırasında tekli uyarı, tetanik uyarı ve TOF gibi yöntemlerin hiçbirine yanıt olmaz. Yanıtı tahmin edebilmek için tetanik uyarı sonrası artan cevap prensibi kullanılabilir. 50 Hz' lik 5 sn süren bir uyarının 3 sn sonrasında 1 Hz'lik tekli stimülasyon uygulanır. Tekli seğirmelerin sayısı 0-12 arasında olabilir. 0-6 seğirme blok varlığını gösterir. Blok yoğunluğu azalınca TOF uyarısına yanıt oluşmadan PTC yanıtı oluşur. PTC oluşmasıyla ilk TOF yanıtı arasında kullanılan ilaca göre değişen süreler vardır. Bu süre atrakuryum ve veküronyumda 6-9 dk iken panküronyumda 40 dk'dır. Anestezikler ile birlikte kullanımları bu süreleri uzatabilir. En önemli kullanım yeri tekli seğirme ve TOF'a cevap alınamayan derin bloklardır. PTC 6 dk'dan daha sık sürelerle uygulanmamalıdır (44).



Şekil 10 : Post-tetanik sayım

5.6.6. Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimulation / DBS)

TOF yöntemi nöromüsküler bloğun düzelmesi sırasında vizüel veya taktıl yöntemle değerlendirmede yetersiz kalabilir. Bir anesteziist deneyimi ne olursa olsun TOF oranını tam olarak bilemez. Bu kusur 50 Hz’de 3 uyarı içeren (veya ilki 3 sonraki 2 uyarı içeren) ve 750 msn aralıklı, iki kısa tetanik stimülasyon verilerek ve ikinci cevabın birinciye oranına bakılarak giderilebilir. TOF ile yakından koreledir. Tekrarlamak için 12-15 sn aralarla uyarı verilmelidir. Bir yanıt varken cerrahi paralizi yeterlidir. İkinci yanıt da güçlüyse blok antagonize edilebilir (44).



Şekil 11 : Çift patlamalı uyarı

6. MATERYAL METOD

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul Onayı (İAEK; 26.03.2013, 7/18) ve hasta onamı alındıktan sonra Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ameliyathanesi'nde genel anestezi uygulanacak ve kas gevşetici uygulanarak entübe edilecek 18-65 yaş arası, ASA fiziksel skoru I-II olan, 50 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar basit rastgele yöntemle randomize edilerek 25 hasta neostigmin (Grup N), diğer 25 hasta ise sugammadex (Grup S) grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. Hariç tutma kriterleri; immun yetmezlik (nötrofil<2000/mL, hipoimmunoglobulinemi, son 3 ay içinde kemo/radyoterapi uygulaması, AIDS, lösemi, lenfoma, v.b.), renal yetmezlik (kreatin>2 mg/dL), hepatik yetmezlik(bil>3 mg/dL), KKY (NYHA < Klas III), gebelik, morbid obezite, nöromusküler hastalık varlığı, kas gevşeticilerle etkileşebilecek ilaç kullanımı, ve allerji öyküsü olarak belirlendi.

Hastalara operasyondan önce iv 0,03 mg/kg midazolam ile premedikasyon uygulandı. Ameliyat salonuna alınan hastalara rutin olarak elektrokardiyografi (EKG), oksijen saturasyonu (SpO₂), noninvaziv kan basıncı (NIKB) monitörizasyonu yapıldı. Hastaların demografik verileri (yaş, kilo, boy, ASA fiziksel skoru, cinsiyet) kaydedildi. Kontrol Mg değeri için kan örneği alındı. M.addüktör pollisis kasının kontraksiyonu akseleromyografik yöntemle değerlendirildi (TOF-Watch SX® Monitor, Organon, Ireland). Bunun için elektrotlar ön kol distali ulnar traseye yerleştirildi. Diğer parmaklar kol tahtasına sabitlendi. Akselerasyon transduseri başparmak iç yüzüne, ısı probu avuç içine sabitlendi. Cilt ısısının 32 °C'nin altına düşmesini engellemek için ısıtıcı blanket (Warm-Touch, Covidien, Mansfield, England) kullanıldı. Anestezi indüksiyonunda 2 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanil uygulandıktan sonra TOF Watch kalibre (Kalibrasyon 2) edildi ve ulnar sinire train-of-four (TOF) modeli (0.5 sn aralıklarla (2 Hz), 0.2 sn süreli dört supramaksimal uyarı) uyarılar vermeye başlandı. Kontrol TOF stimülasyonunun sonunda ölçülen TOF değerleri normalize edilip kaydedildi. Hastaların hepsine 50 mg/kg MgSO₄ bolus yapıldıktan sonra 15 mg/kg/sa hızında infüzyon cerrahi bitene kadar uygulandı. Rokuronyum 0,6 mg/kg dozunda uygulandıktan sonra TOF <0> değerini gösterdiğinde hastalar entübe edildi.

Rokuronyum enjeksiyon ağrısı rokuronyum enjeksiyonuna hastanın verdiği tepkilere göre aşağıdaki şekilde değerlendirildi:

0. Hastada hiç hareket yok.
1. Hasta elini çekiyor.
2. Hasta kolunu ve omzunu çekiyor.
3. Hasta tüm vücudunu hareket ettiriyor.

Anestezi idamesi %2 sevofluran, %40 oksijen ve %60 azot protoksit karışımı ile sağlandı. Operasyon esnasında TOF'a bir yanıt alınmaya başlandığında 0,1 mg/kg dozunda ek rokuronyum uygulandı. Hastaların peroperativ rokuronyum ihtiyaçları mg olarak kaydedildi. Genel anestezi bitiminde MgSO₄ infüzyonu kesilerek TOF'a bir yanıt gözlemlendiğinde Grup N'ye 40 µg/kg neostigmin ile birlikte 20 µg /kg atropin yapılırken Grup S'ye 4 mg/kg sugammadex uygulandı. Antagonist ajan kullanımı sonrası TOF oranının giriş TOF değerinin %70, %80 ve %90'ına ulaşması için gereken süreler kaydedildi. TOF \geq %90 olduğunda hastalar ekstübe edildi. Hastalara analjezik olarak 1mg/kg tramadol ve yanında antiemetik olarak 4 mg ondansetron yapıldı. Operasyon çıkışı Mg değeri için kan örneği alındı. Hastalar bulantı, kusma, bronkospazm, aritmi, titreme v.b. yan etkiler açısından gözlemlendi. Postoperativ analjezi amacıyla morfin içeren hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulandı. HKA, 15 dk kilitli kalma süresi ve saatte 4 kere kullanma ile sınırlıydı.

Anestezi başlama ve bitiş zamanı ile cerrahi başlama ve bitiş zamanları kaydedildi. Rokuronyum yapılması ile TOF değerinin <0> olarak gözlenmesi arasındaki süre kas gevşeticinin etki başlama süresi olarak kaydedildi. Nöromüsküler blok antagonize edilmeden önceki ve 1 dk, 5 dk ve 10 dk sonraki kalp hızı (KH) ve ortalama arter basıncı (OAB) verileri kaydedildi. Postoperativ 30.dk derlenme odasındaki TOF değerleri ve derlenme dönemindeki yan etkiler kaydedildi. Postoperativ residüel kürarizasyon derlenmede ölçülen TOF değerinin %90'ın altında olması olarak tarif edildi. Aldrete derlenme skoru \geq 9 olan hastalara servisine gönderildi.

7. İSTATİSTİK

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Niceliksel verilerden normal dağılıma sahip olanların gruplar arası karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi; normal dağılıma sahip olmayanların gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve grup içi karşılaştırılmasında Wilcoxon ilişkili iki örneklem testi kullanıldı. Niteliksel verilerin değerlendirilmesinde ise Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık ve $p < 0,01$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

8. BULGULAR

İki grubun demografik verileri benzer bulundu. Hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmadı (Tablo 3).

Tablo 3 : Hastaların demografik özellikleri (ort.±ss ya da hasta sayısı:hasta sayısı)

	Grup N (n=25)	Grup S (n=25)	<i>p</i>
Yaş	37.1±12,7	37.9±11,4	0.8
VKİ	24.6±4.4	26.2±4.1	0.2
ASA (I:II)	22:3	19:6	0.3
Cinsiyet (K/E)	19:6	16:9	0.4

VKİ:Vücut kitle indeksi

İki grupta da hiçbir hastada rokuronyum enjeksiyon ağrısı gözlenmedi.

Grup N ve Grup S, operasyon öncesi ve operasyondan çıkış Mg değerleri açısından farklı değildi (Tablo 4).

Tablo 4 : Mg değerleri (ort. ± ss)

Mg (mg/dl)	Grup N (n=25)	Grup S (n=25)	<i>p</i>
Mg (kontrol)	2±0.2	2±0.2	0.8
Mg (Operasyon Çıkışı)	3.8±0.3	3.9±0.5	0.7

İki grubun anestezi, cerrahi süreleri ile nöromüsküler blok başlama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 5)

Tablo 5 : Hasta gruplarının anestezi süresi, cerrahi süre, nöromüsküler blok başlama süreleri açısından karşılaştırılmaları (ort. ± ss)

	Grup N (n=25)	Grup S (n=25)	<i>p</i>
Anestezi Süresi (dk)	158±55.1	151.7±42.4	0.2
Cerrahi Süre (dk)	136.2±56.3	129.6±41.2	0.2
Nöromüsküler Blok Başlama Süresi (TOF oranı <0>)	80±25.	67.6±23.9	0.8

Antagonizan ajan verildikten sonra TOF oranının 0.7, 0.8 ve 0.9'a ulaşması için gereken süreler Grup S'de Grup N'ye göre anlamlı olarak kısaldı ($p<0.001$)(Tablo 6).

Tablo 6 : Antagonizan ajan verildikten sonra TOF oranının 0.7, 0.8 ve 0.9'a ulaşması için geçen süreler (ort. ± ss)

	Grup N (n=25)	Grup S (n=25)	<i>p</i>
TOF 0.7 Süresi(dk)	6.4±2.8	1±0.3	<0.001
TOF 0.8 Süresi(dk)	8.1±2.9	1.3±0.4	<0.001
TOF 0.9 Süresi(dk)	10.7±3.4	1.7±0.4	<0.001

Grup N ve Grup S arasında antagonizan ajan kullanımı sonrası OKB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(Tablo 7).

Tablo 7 : Antagonizan ajan kullanımı sonrası OKB değerleri (ort. \pm ss)

OKB (mmHg)	Grup N (n=25)	Grup S (n=25)	<i>P</i>
Çıkış 0.dk	92.6 \pm 15.8	90.6 \pm 14.2	1
Çıkış 1.dk	97.2 \pm 17.1	97.2 \pm 13.2	0.9
Çıkış 5.dk	97.2 \pm 15.7	97.6 \pm 10.2	0.9
Çıkış 10.dk	96.5 \pm 10.6	97.7 \pm 10.01	0.7

Grup N ve Grup S antagonizan ajan kullanımı sonrası KH değerleri açısından farklı değildi(Tablo 8).

Tablo 8 : Antagonizan ajan kullanımı sonrası KH değerleri (ort. \pm ss)

KH (atım/dk)	Grup N (n=25)	Grup S (n=25)	<i>p</i>
Çıkış 0.dk	78.9 \pm 13.9	74 \pm 13.4	0.2
Çıkış 1.dk	83.8 \pm 14.1	78.8 \pm 13.6	0.2
Çıkış 5.dk	78.7 \pm 17.2	80.5 \pm 12.7	0.7
Çıkış 10.dk	79.2 \pm 13.1	78.8 \pm 9.9	0.7

Grup N’de 16, Grup S’de 13 hastaya ek doz rokuronyum yapıldı. Gruplar arasında ek rokuronyum gereksinimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.4) (Tablo 9).

Tablo 9 : Peroperativ kullanılan total ek rokuronyum miktarı (ort. \pm ss)

	Grup N	Grup S	<i>p</i>
Peroperativ ek rokuronyum miktarı (mg)	11.7 \pm 2.8	11.3 \pm 2.6	0.4

Postoperativ dönemde Grup N’de 2 hastada bulantı-kusma, 3 hastada bradikardi görüldü. Titreme, allerji, aritmi ve bronkospazm iki grupta da görülmeydi. Hastaların hiçbirinin takiplerinde SpO₂ %95’in altına inmedi (Tablo 10).

Tablo 10 : Postoperativ yan etkiler (sayı, %)

	Grup N	Grup S
Bulantı-Kusma	2 (%8)	-
Bradikardi	3 (%12)	-
Titreme	-	-
Allerji	-	-
Aritmi	-	-
Bronkospazm	-	-
Hipoksi	-	-
Residüel Rekürarizasyon	-	-

9. TARTIŞMA

Bu çalışmada i.v. MgSO₄ infüzyonu alan hastalarda rokuronyumla sağlanan nöromüsküler bloğun antagonize edilmesinde neostigmin ve suggamadeksin etkileri karşılaştırıldı. Operasyon çıkışı Mg değerleri neostigmin ve sugammadeks gruplarının her ikisinde artmasına rağmen, değerler güvenli aralıktaydı. Hiçbir hastada rokuronyum enjeksiyon ağrısı gözlenmedi. Sugammadeksin, peroperativ Mg alan hastalarda rokuronyumla oluşan nondepolarizan bloğu yaklaşık 2 (1.7±0.4)dk içinde, neostigmine (10.7±3.4 dk) göre daha hızlı bir şekilde antagonize ettiği görüldü. Peroperativ Mg kullanımının en önemli sakıncası olan operasyon bitiminde antagonizan ajan kullanımına rağmen nöromüsküler bloğun antagonize edilme süresinin uzaması sorunu sugammadeks ile ortadan kalkıyor görünmektedir.

Fuchs-Buder ve ark. (45), yaptıkları bir çalışmada MgSO₄ infüzyonu uygulanan ve uygulanmayan, ASA I-II, 48 hastada vekuronyum ile sağlanan nöromüsküler bloğun antagonize edilmesinde neostigminin doza bağlı etkilerini araştırmışlardır. Neostigmin uygulanmasına rağmen nöromüsküler bloğun geri dönüşü MgSO₄ infüzyonu alan hastalarda % 30 uzamıştır. Araştırmacılar bunun sebebinin, nöromüsküler bloğun spontan geri dönüşündeki yavaşlamaya bağlı olduğunu, neostigmine yanıtın değişmediğini öne sürmüşlerdir. Magnesium almayan erişkin hastalarda TOF değerinin 0.9'a ulaşması, antagonizan ajan TOF'a iki yanıt varken uygulandığında 2 mg/kg sugammadeks ile 3 dk. olarak beklenmektedir (46). Bu tez çalışmasında suggamadeks grubuna 4 mg/kg sugammadeks uygulandı. TOF değerinin 0.9'a ulaşması için geçen süre 1.7 dk kadar bulundu. Bu nedenle sugammadeksle nöromüsküler bloğun antagonize edilmesi için geçen süre magnezyum infüzyonundan hiç etkilenmiyor görülmektedir.

Gupta ve ark. (47), yaptıkları bir çalışmada TIVA uygulanan hastalarda 30 mg/kg iv bolus ve devamında 10 mg/kg/saat sürekli Mg infüzyonu ile peroperatif propofol, rokuronyum ve fentanil kullanımının anlamlı derecede azaldığını sonuç olarak Mg sülfatın anestezi, analjezik ve kas gevşetici etkinliği olduğunu bildirmişlerdir. Mg grubunda preoperatif 1.99 mg/dl olan ortalama Mg değeri postoperatif dönemde 2.17 mg/dl olarak ölçülmüş, beklendiği gibi kontrol grubunda

değerler sabit kalmıştır. Bu çalışmada kullanılan Mg dozlarının herhangi bir hemodinamik yan etki oluşturmadığı görülmüştür. Çalışmamızdaki veriler gözönüne alındığında kontrol Mg düzeyi 1.98 mg/dl iken operasyon sonunda 3.8-3.9 mg /dl düzeylerine ulaşmıştır. Bu artışa rağmen hiçbir hastada Mg kullanımına bağlı bir komplikasyon gözlenmedi.

Çalışmamızda rokuronyum enjeksiyonuna bağlı ağrı gözlenmedi. Bu her iki gruba da rokuronyum öncesi 50mg/kg i.v. Mg yapılmasından kaynaklanmış olabilir. Sheen Y.H ve ark. yaptıkları bir çalışmada (48) rokuronyum enjeksiyonu öncesi 10-20 mg/kg MgSO₄ ile rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenebileceğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda rokuronyum etki başlama süresi (TOF=0) tüm hastalarda ortalama 73 s kadar bulundu. Önceki çalışmalarda (49) Mg kullanılmayan hastalarda 0.6 mg/kg rokuronyum sonrası TOF <0> olma süresinin 107 s olduğunun saptandığı göz önüne alınırsa 50 mg/kg i.v. bolus Mg'un rokuronyumun etki başlangıcını kısalttığını söyleyebiliriz.

Sorgenfrei ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada (50) hastalar 6 gruba (plasebo, 0.5, 1, 2 ,3 , 4 mg/kg sugammadeks) ayrılmış ve 2mg/kg ve üzeri sugammadeks dozlarının 0.6 mg/kg rokuronyum ile yapılan nöromüsküler blokajın antagonize edilmesinde güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur. Groudine S.B. ve ark ise çalışmalarında 0.6 veya 1.2 mg/ kg rokuronyumu 0.5, 1, 2,4,8 mg/kg sugammadeks ile antagonize etmişler; 1mg/kg altındaki sugammadeks dozlarının rokuronyuma bağlı derin bloğun geri döndürülmesinde etkisiz olduğunu belirtmişlerdir. 2 mg/kg üzeri sugammadeks dozlarıyla ise 15 dk veya daha kısa sürede TOF \geq 0.9'a ulaşmıştır. Bu çalışmadaki tüm sugammadeks dozları iyi tolere edilmiştir. Biz de çalışmamızda kas gücünün geri döndürülmesinde 4 mg/kg dozunda sugammadeks kullandık. Sugammadeks kullanımına bağlı herhangi bir yan etki gözlemedik.

Sacan O ve ark. (43), yaptıkları bir çalışmada nondepolarizan blok sonrası bolus neostigmin-glikopiroilat, edrofonyum-atropin ve sugammadeksi TOF 0.7 ve

0.9'a ulaşma süreleri açısından karşılaştırmışlar ve antagonist ajanın uygulandığı andaki TOF değerleri benzer olmasına rağmen (TOF'a 1 yanıt mevcutken) TOF'un 0.7 ve 0.9'a ulaşma zamanları edrofonyum (202±171 ve 331±27 s, sırasıyla) ve neostigmin (625±341 ve 1044±590 s, sırasıyla) grubunda sugammadeks (71±25 ve 107±61 s, sırasıyla) grubuna göre uzun olarak tespit edilmiştir. Sugammadeks ile karşılaştırıldığında neostigmin glikopirolat ile antagonizma sonrası 2. ve 5. dk KH değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada da TOF oranının 0.7 ve 0.9'a ulaşma süreleri Grup N'de sırasıyla (386.2±165.2 sn ve 639.36±203.2 s) ile Grup S'de sırasıyla (58.5±20.3 sn ve 104.4±26.3 s) (p<0.001) olarak bulundu. Antagonizan ajan kullanımı sonrası 0., 1., 5. ve 10. dk'larda KH'nı değerlendirildiğinde ise Grup N ve Grup S arasında anlamlı fark saptanmadı. Bunun olası nedeninin her iki grubun da magnezyum infüzyonu almasından dolayı olduğu kanısındayız.

Schaller SJ ve ark. (50) yaptıkları çalışmada 99 hastayı plasebo (serum fizyolojik), neostigmin (5, 8, 15, 25 veya 40µg/kg) ve sugammadeks (0.0625, 0.125, 0.25, 0.5 veya 1 mg/kg) grupları olarak üçe ayırmış ve TOF değerinin 0.5 değerinden 0.9 ve üzerine çıkma sürelerini karşılaştırmışlardır. Bu süre plasebo ile ortalama 19 dk. iken, 40 µg/kg neostigmin ile 2 dk. ve 1mg/kg sugammadeks ile 1 dk. olarak belirlenmiştir. Hastaların hiçbirinde rezidüel blok gözlenmemiştir. Neostigmin grubunda hastaların %64'ünde yan etki görülürken, plasebo grubunun %44'ünde ve sugammadeks grubunun %27'sinde yan etki gözlenmiştir (p<0.05). Neostigmin grubunda en sık gözlenen yan etki bradikardi (% 27 hastada), plasebo grubunda hipotansiyon (% 44), sugammadeks grubunda ise postoperatif titreme (%18) olmuştur . Tüm gruplarda postoperatif titreme meperidin ile, bradikardi glikopirolat ile, hipotansiyon ise vazopresör ile tedavi edilmiştir.

Fawcett ve ark. (51) hipertansiyon hikayesi olan laparoskopik kolesistektomi operasyonu olacak 67 yaşında 104 kg olan bir hastaya indüksiyonda 14 mg sisatrakuryum uygulamış ve operasyon sonunda 2.5 mg neostigmin ve 0.5 mg glikoprolat ile antagonize etmişlerdir. Hasta uyandıktan sonra ekstübe edilerek 15 dk sonra derlenme odasına alınmış 5 dk sonra atrial fibrilasyon gelişmesi üzerine iv 2 g. MgSO₄ uygulanmıştır. Uygulamadan 3 dk sonra kas güçsüzlüğü gelişen ve solunumu

duran hasta tekrar entübe edilerek 20 dk ventilasyon uygulanmış. 20 dk sonra periferik sinir stimülatörü ile nöromusküler iletinin spontan olarak geri döndüğü gösterilmiş ve bu hastada MgSO₄ uygulamasının rekürarizasyona neden olduğu düşünülmüştür. Çalışma sonucunda nöromusküler bloğun antagonize edilmesi sonrası 30 dk içerisinde MgSO₄ kullanılmaması önerilmiştir. Hans ve ark. (52) randomize kontrollü bir çalışmada rokuronyum entübasyon dozundan 45 dk. sonra spontan olarak TOF oranının 0.9 olduğu gördükten sonra hastalara 50 mg/kg MgSO₄'ın 5 dk. içinde bolus olarak vermişlerdir. TOF oranı ortalama olarak 0.49'a (% 95 CI 0.4-0.6) düşmüştür. Çalışmamızda derlenme odasında ekstübasyon sonrası yapılan gözlemlerde hiçbir hastada rezidüel blok olgusu saptanmadı. Postoperatif rezidüel kürarizasyon en önemli klinik endişelerden biridir ve hipoksemiye solunumsal yanıtın bozulmasıyla, farenks ve üst özefagus disfonksiyonu sonucu aspirasyon riskinin artışıyla ve postoperatif pulmoner komplikasyon riskinin artışıyla ilişkilidir. Rezidüel bloğun, tek doz orta etkili NDKG etkisinden spontan geri dönen hastaların %16-64'ünde görüldüğü bildirilmiştir (42). Çalışmamızda nöronöromusküler blok görülmemesinin nedeni tüm hastalarda nöromusküler ileti yapılması olabilir.

Sonuç olarak sugammadeks kullanımının, peroperatif Mg kullanımının en önemli sakıncası olan antagonist ajan kullanımına rağmen nöromusküler bloğun geri dönüş süresinin uzaması problemini çözeceği görülmektedir.

10. SONUÇLAR

MgSO₄ infüzyonu alan hastalarda kas gevşeticilerin etkisi potansiyalize olmakta, etki süreleri uzamaktadır. Operasyon sonunda antagonizan ajan kullanımına rağmen kas gevşetici etki süresinin uzaması ise peroperativ Mg kullanımının en önemli sakıncasını oluşturmaktadır. Çalışmamızın sonucuna göre peroperativ dönemde i.v. Mg alan hastalarda sugammadeks rokuronyumla sağlanan nöromüsküler bloğu yaklaşık 2 dk ($1.7\pm 0.4s$) içinde antagonize edebilmektedir. Bu süre neostigminle yaklaşık olarak 6 kat daha uzundur ($10.7\pm 3.4s$) ($p<0.01$).

Mg infüzyonu alan hastalarda neostigmin ve sugammadeksin hemodinamiye olan etkileri benzerdir. Yan etki sıklığı açısından da iki ajan farklı değildir.

11. ÖZET

Bu çalışmada, MgSO₄ infüzyonu uygulanan hastalarda rokuronyum ile sağlanan nöromüsküler bloğun antagonize edilmesinde sugammadeks ve neostigminin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya, etik kurul onayı ve aydınlatılmış hasta onamı alınmış, entubasyon gerektiren elektif cerrahi operasyona alınacak ASA I-II , 18-65 yaş arası 50 hasta dahil edilmiştir. Hastalar rastgele yöntemle randomize edilerek 25 hasta neostigmin grubunda (Grup N), diğer 25 hasta ise sugammadeks grubunda (Grup S) olmak üzere ikiye ayrıldı. 2 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanil ile anestezi indüksiyonu sağlandıktan sonra anestezi idamesi %2 Sevofluran, %40 oksijen ve %60 azot protoksit karışımı ile sağlandı. TOF Watch ile kontrol TOF değerleri kaydedildi. Tüm hastalara 50 mg/kg MgSO₄ iv bolus olarak uygulandı. Kas gevşemesi her iki grupta 0,6 mg/kg dozunda rokuronyum ile sağlandıktan sonra TOF oranı <0> değerini gösterdiğinde hastalar entübe edildi.

Operasyon esnasında TOF'a bir yanıt alınmaya başlandığında 0,1 mg/kg dozunda ek rokuronyum uygulandı. Cerrahinin bitiminde MgSO₄ infüzyonu kesilerek TOF değeri ≥ 1 olarak gözleendiğinde Grup N'ye 40 µg/kg neostigmin ile birlikte 20 µg /kg atropin, Grup S'ye 4 mg/kg sugammadeks uygulandı. Antagonizan ajan kullanımı sonrası TOF 0.7, 0.8 ve 0.9 olma süreleri kaydedildi.

TOF oranının 0.7, 0.8 ve 0.9 olma süreleri Grup N'de sırasıyla 6.4±2.8 dk, 8.1±2.9 dk, ve 10.7±3.4 dk iken Grup S'de sırasıyla 1±0.3 dk, 1.3±0.4 dk ve 1.7±0.4 dk olarak ölçüldü (p<0.001). Her iki grubun antagonizan ajan kullanımı sonrası 10 dk süreyle OKB ve KH değerleri arasında anlamlı fark olmadı. Hastaların hiçbirinde rezidüel blok gözlenmedi.

Sonuç olarak MgSO₄ infüzyonu alan hastalarda rokuronyum ile oluşturulan nöromüsküler bloğu sugammadeks, neostigmine göre daha hızlı bir şekilde antagonize etmektedir.

12. Summary

In this study, it was aimed to compare the efficacy of sugammadex and neostigmine for reversal of neuromuscular blockade induced by rocuronium in patients receiving MgSO₄ infusion.

After obtaining ethics committee approval and informed patient consent, ASA I-II, 18-55 years old, 50 patients undergoing elective surgery were included to the study. Patients were divided randomly into two groups: Neostigmine group (Group N, n=25) and sugammadex group (Group S n=25). Anesthesia was induced with 2 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanyl and maintained with %2 Sevofluran, %40 oxygen and %60 N₂O. Control TOF values were recorded. All patients received i.v. MgSO₄ 50 mg/kg. Patients in both groups received rocuronium 0.6 mg/kg, and patients were intubated when the response to TOF stimulation was disappeared.

Additional doses of rocuronium (0.1 mg/kg) were given when T1 of the TOF reappeared. At the end of surgical procedure, MgSO₄ infusion was stopped and 40 µg/kg neostigmine and 20 µg/kg atropin were given to patients in Group N, 4 mg/kg sugammadex were given to patients in Group S, when T1 of the TOF reappeared. The times to reach a TOF ratio 0.7, 0.8 and 0.9 were recorded following administration of reversal agent.

The times to reach a TOF ratio 0.7, 0.8 and 0.9 were 6.4±2.8 min, 8.1±2.9 min, and 10.7±3.4 min in Group N, 1±0.3 min, 1.3±0.4 min and 1.7±0.4 min in Group S, respectively (p<0.001). There were no significant differences between between two groups with regard to heart rate and mean blood pressure values for 10 min after reversal drug administration. No residual block was observed in any patient.

As a result, sugammadex is faster than neostigmine in reversing rocuronium induced neuromuscular blockade in patients receiving MgSO₄ infusion.

13. KAYNAKLAR

1. Blake JA. The Treatment of Tetanus by Magnesium Sulphate. *Annals of Surgery* 1906; 44:367-73
2. Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1925; 9:178-88
3. Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; 176(3):623-7
4. Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium--essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology* 2011; 114(4):971-93
5. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *American Journal of Gastroenterology* 2005 Apr; 100(4):936-71
6. Holtmeier W, Holtmann G, Caspary WF, Weingärtner U. On-demand treatment of acute heartburn with the antacid hydrotalcite compared with famotidine and placebo: randomized double-blind cross-over study. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2007 Jul; 41(6):564-70
7. He K, Liu K, Daviglius ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, Jacobs DR Jr, Savage PJ. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* 2006 Apr 4; 113(13):1675-82
8. Proctor ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database System Review* 2001; (3): CD002124
9. Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database System Review* 2002; (1):CD000121

10. Somjen G, Hilmy M, Stephen CR. Failure to anesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulfate. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1966; 154(3):652-9
11. Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 74(4):405-9
12. Kayhan Z. Sinir kas iletimi ve kas gevşeticiler. İstanbul:Klinik Anestezi 3. Baskı, Logos Yayıncılık 2007:151-180
13. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular blocking agent. In: *Clinical Anaesthesiology*. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2010:179-198
14. Dube L, Granry C. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2003; 50(7):732-46
15. Fawcett W. J., Haxby E.J., Male D. A. Magnesium: physiology and pharmacology. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 83(2):302-320
16. James M. F. Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 74(1):129-136
17. McLean R. M. Magnesium and its therapeutic uses: a review. *The American Journal of Medicine* 1994; 96(1):63-76
18. De Rouffignac C., Quamme G.: Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiological Reviews* 1994; 74(2):305-22
19. Zaloga G. P., Chernow B.: Divalent ions: calcium, magnesium, and phosphorus. In: "The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient" Ed. B. Chernow, 3 rd Ed., 777-804, Baltimore: Williams and Wilkins Inc., 1994
20. Gowda R.M., Khan I.A.: Magnesium in treatment of acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2004; 96(3):467-9
21. Noor S., Halimi M., Faiz N. R., Gull F., Akbar N. Magnesium sulphate in the prophylaxis and treatment of eclampsia. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad* 2004; 16(2):50-4

22. Blitz M., Blitz S., Hughes R., Diner B., Beasley R., Knopp J., Rowe B.H.: Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review. *Chest Journal* 2005; 128(1):337-44
23. Soliman HM, Mercan D, Lobo SS, Mélot C, Vincent JL. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Critical Care Medicine* 2003; 31(4):1082-7
24. Safavi M, Honarmand A. Admission hypomagnesemia-impact on mortality or morbidity in critically ill patients. *Middle East Journal of Anesthesiology* 2007; 19(3):645-60
25. Birrer RB, Shallash AJ, Totten V. Hypermagnesemia-induced fatality following epsom salt gargles(1). *The Journal of Emergency Medicine* 2002; 22(2):185-8
26. Durmus M., But A.K., Erdem T.B., Ozpolat Z., Ersoy M.O.: The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses. *European Journal of Anaesthesiology* 2006; 23:54-59
27. Czarnetzki C, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: a randomised study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2010; 54(3):299-306
28. Dayioğlu H, Baykara ZN, Salbes A, Solak M, Toker K. Effects of adding magnesium to bupivacaine and fentanyl for spinal anesthesia in knee arthroscopy. *The Journal of Anesthesia* 2009; 23(1):19-25
29. Kroin JS, McCarthy RJ, Von Roenn N, Schwab B, Tuman KJ, Ivankovich AD. Magnesium sulfate potentiates morphine antinociception at the spinal level. *Anesthesia and Analgesia* 2000; 90(4):913-7
30. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2013; 68(1):79-90
31. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology* 2009; 33(3):130-7

- 32.** Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2002; 359(9321):1877-90
- 33.** Martyn JA, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia* 2009; 64 Suppl 1:1-9
- 34.** Demirel E, Ünal N. Kas Gevşeticiler ve klinik kullanımı. Özatemer O, Alkış N, Batislam Y, Küçük D. Anestezi güncel konular. 1. Baskı. Ankara: Nobel Matbaacılık; 2002:125-159
- 35.** Özcengiz D. Kas gevşeticiler ve klinik kullanımı. *Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation* 2005; 3:116-130
- 36.** Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna 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(5):1035-43
- 37.** Kopman AF, Khan NA, Neuman GG. Precurarization and priming: a theoretical analysis of safety and timing. *Anesthesia and Analgesia* 2001; 93(5):1253-6
- 38.** 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(5):1042-8
- 39.** Donati F, Bevan DR. Neuromuscular blocking agents. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds.) *Clinical Anesthesia*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006, 421-452
- 40.** Sayın M. Kas Gevşeticiler. Keçik Y, Alkış N, Yörükoğlu D, Alanoğlu Z. *Temel Anestezi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012; 149-151
- 41.** Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesthesia and Analgesia* 2007; 104(3):575-81
- 42.** Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, Viby-Mogensen J. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular

block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006; 104(4):667-74.

43. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesthesia and Analgesia* 2007; 104(3):569-74.

44. Alkaya Alver F, Demiralp S. Sinir-kas kavşağı monitörizasyonu ve uyarılmış yanıtlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesia Reanimation* 2005; 3:136-147

45. Fuchs-Buder T, Ziegenfuss T, Lysakowski K, Tassonyi E. Antagonism of vecuronium-induced neuromuscular block in patients pretreated with magnesium sulphate: dose-effect relationship of neostigmine. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 82(1):61-5

46. Ilmann HL, Laurila P, Antila H, Meretoja OA, Alahuhta S, Olkkala KT. The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. *Anesthesia and Analgesia* 2011; 112(1):63-8

47. Gupta K, Vohra V, Sood J. The role of magnesium as an adjuvant during general anaesthesia. *Anaesthesia* 2006; 61(11):1058-63

48. Shin YH, Choi SJ, Jeong HY, Kim MH. Evaluation of dose effects of magnesium sulfate on rocuronium injection pain and hemodynamic changes by laryngoscopy and endotracheal intubation. *Korean Journal of Anesthesiology* 2011; 60(5):329-33

49. Kussman B, Shorten G, Uppington J, Comunale ME. Administration of magnesium sulphate before rocuronium: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 79(1): 122-4

50. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology* 2010; 113(5):1054-60

51. Fawcett WJ, Stone JP. Recurarization in the recovery room following the use of magnesium sulphate. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 91(3):435-8

52. Hans GA, Bosenge B, Bonhomme VL, Brichant JF, Venneman IM, Hans PC. Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium: a randomised controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology* 2012; 29(2):95-9

