

T1234



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

**0.06 – 0.09 mgr/kg PRIMİNG VE 0.6 – 0.9 mgr/kg
ENTÜBASYON DOZUNDA KULLANILAN
ROKURONYUM KOMBİNASYONLARININ
HEMODİNAMİK PARAMETRELER,
NÖROMÜSKÜLER BLOK VE DERLENMEYE ETKİSİ**

T1234 / 1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma ERTUĞRUL

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Meliha ERMAN

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2000

TEŐEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince, eğitime emeği geçen tüm hocalarıma, tez hocam Sayın Prof.Dr.Meliha ERMAN'a ve tezime yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç.Dr.Tülin AYDOĐDU'ya,
İstatistiksel analizlerdeki yardımlarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Sayın Evren TERCAN'a,
Birlikte alıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma,
Hemşire, tekniker ve tüm ameliyathane çalışanlarına,
Özellikle aileme ve eşime,
Sonsuz teşekkürler ediyorum.

Dr. Fatma ERTUĞRUL

Antalya, 2000

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1 - 2
GENEL BİLGİLER	3 - 41
• <i>Sinir Kas İletimi</i>	3
• <i>Sinir Kas Kavşağı</i>	4
• <i>Depolarizan Blok Yapan İlaçlar</i>	9
• <i>Non Depolarizan Blok Yapan İlaçlar</i>	10
• <i>Sinir Kas İletimini ve Bloğunu Etkileyen Faktörler</i>	11
• <i>Sinir Kas İletiminin Gözlem ve Ölçüm Yöntemleri</i>	13
• <i>Periferik Sinir Stimülasyonunun Prensipleri</i>	16
• <i>Sinir Stimülasyonlarının Patemleri</i>	16
• <i>Uyanlarla İlgili Teknik Özellikler</i>	20
• <i>Uyanılmış Yanıtların Değerlendirilmesi</i>	22
• <i>Sinir Stimülatörünün Anestezi Sırasında Kullanımı</i>	23
• <i>Kas Gevşeticiler</i>	25
• <i>Rokuronyum</i>	26
• <i>Hızlı Paralizi İçin Priming Tekniği</i>	36
• <i>Vekuronyum İçin Önerilenler</i>	39
• <i>Atrakuryum İçin Önerilenler</i>	40
• <i>d-Tubocurarine İçin Önerilenler</i>	40
• <i>Rokuronyum İçin Önerilenler</i>	40
MATERYAL VE METOD	42 - 51
BULGULAR	52 - 70
TARTIŞMA VE SONUÇ	71 - 86
ÖZET	87 - 89
KAYNAKLAR	90 - 103

GİRİŞ

İdeal bir trakeal entübasyonda, günümüzde çeşitli depolarizan ve nondepolarizan kas gevşetici ajanlar hızlı ve kaliteli entübasyon koşullarını sağlamak için kullanılmaktadır Süksinilkolin (Sch) ile entübasyonun hızlı yapılmasının yanısıra aritmiler, kas ağrısı, hiperpotasemi, masseter spazmı, malign hipertermi, myoglobüni, ganglion stimülasyonu, pseudokolinesteraz eksikliğine bağlı uzamış etki, göz içi basınç artışı, histamin salınımı, sekresyon artışı gibi arzu edilmeyen yan etkiler gözlenmektedir. İlacın kısa etki süresinin zor ve tekrarlanan entübasyon girişimlerinde yetersiz kalması, etkisi kısa sürede başlayan nondepolarizan kas gevşetici ajanların arayışına yol açmıştır (1,2,3,4).

Atrakuryum ve vekuronyumda olduğu gibi pek çok nondepolarizan ajan etki başlangıçlarının Sch'ne göre yavaş olması ve histamin deşarjına yol açmaları, her olguda kullanımlarını sınırlamaktadır. Bu ajanların prekürarizasyon yada yüksek dozda uygulamaları, hızlı entübasyona olanak tanımaması ayrıca nöromusküler blok süresinin uzaması gibi sakıncaları oluşturmaktadır. Bu amaçla hızlı entübasyon için etki başlama ve süresi daha kısa olan bir nondepolarizan ajana gereksinim duyulmaktadır (3,5,7)

Etki başlama süresi vekuronyuma göre daha kısa bir nondepolarizan ajan olan rokuronyumun yapılan çalışmalarda birikici etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Çok yüksek dozlara çıkılmadıkça kardiyovasküler yan etkiler gözlenmemektedir (3,6,7,8,9,10).

İdeal entübasyon koşullarını sağlamada rokuronyum, Sch ile karşılaştırıldığında; etki başlama süresinin ve etkisinin uzun olması gibi dezavantajları vardır. Ayrıca yüksek dozları ile son plakta konsantrasyonunun fazla olması nedeniyle etki süresinin uzadığı bilinmektedir (2). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda; etki başlama süresinin kısa olması nedeniyle, hızlı entübasyon gerektiren durumlarda $2 \times ED_{95}$ dozunda kullanılabileceği bildirilmiştir. Ancak bu dozda nöromusküler blok başlama süresi Sch'den daha uzundur. $3 \times ED_{95}$ dozunda verildiğinde ise 60 saniye sonra sağladığı entübasyon koşullarının Sch'e benzer olduğu bildirilmiştir (3,7)

Nondepolarizan kas gevşeticilerdeki Sch'ne göre bir dezavantaj olan etki başlangıcının uzunluğunu kısaltmak için priming tekniğinin son yıllarda kullanılması önerilmektedir. Bu

uygulamada subparalitik küçük bir doz induksiyon öncesi verilerek nöromusküler reseptörlerin bir kısmı bloke edilmekte, kalan doz verildiğinde etkinin hızlı başlaması sağlanmaktadır (4,7,11,12,13)

Rokuronyumla priming uygulanması uzun etki başlangıcını kısaltmakta, ayrıca yüksek doz rokuronyumun artmış kardiyovasküler, uzamış nöromusküler blok etkisinden de sakınılmakta ve bu dezavantaj ortadan kalkmaktadır (4,12,14)

Rokuronyum ile Sch'nin entübasyon koşullarının karşılaştırıldığı çalışmalarda; Sch'nin bilinen yan etkilerinin rokuronyumda gözlenmediği vurgulanmaktadır (2,4,9,15)

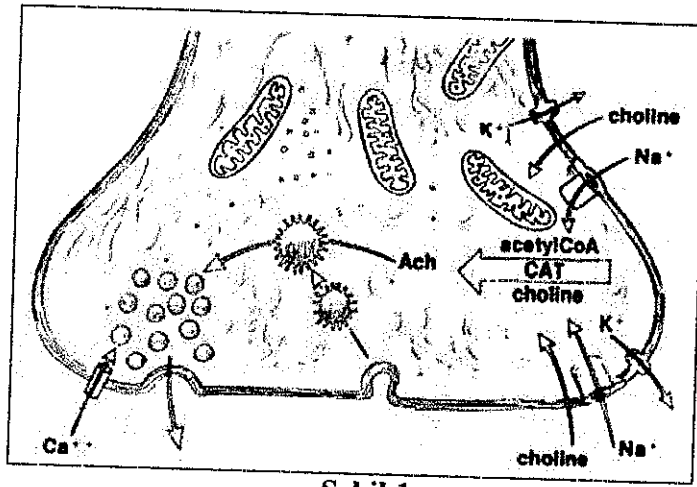
Kısa etkili bir nondepolarizan ajan olan mivakuryumun kardiyovasküler yan etkilere yol açması kullanımını sınırlamaktadır (16). Orta etki süresine sahip olan rokuronyum hızlı ve kaliteli entübasyon koşullarını sağlamak için istenmeyen yan etkileri nedeniyle gerek Sch'ne gerekse mivakuryuma iyi bir seçenek oluşturmaktadır. Bu amaçla rokuronyumun 0.9mg/kg—1.2mg/kg gibi entübasyonda yüksek dozlarda ya da priming tekniği ile kullanıldığı bildirilmektedir. Genellikle bu teknikte önerilen priming doz alışılmış total dozun %15-20'sidir. Rokuronyumun farklı priming dozlarıyla yapılan çalışmalarda; 0.04-0.1 mg/kg arasında değişen dozlarda kullanıldığı bildirilmiş, 0.6 mg/kg 'lık entübasyon dozunun %10'u priming ile etki başlama süresinin %20 oranında kısaltıldığı saptanmıştır (7,12,13,14,17)

Çalışmamızda rokuronyumun iki farklı entübasyon dozunu iki farklı priming dozuyla birlikte kullanarak; endotrakeal entübasyon koşulları ve bu dozlardaki etki başlangıç hızları ve süreleriyle, gerek entübasyona yanıt ve intraoperatif hemodinamik parametrelere olan etkileri, gerekse cerrahi gevşeme ve postoperatif derlenme kalitesine olan etkilerini nöromusküler monitorizasyon ve solunum fonksiyon testleri de kullanarak araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

SİNİR KAS İLETİMİ

İskelet kas liflerini uyaran sinir lifi (Şekil 1) bir çok dallara ayrılarak çok sayıda kas lifini uyarır. Sinir ucu kas lifinin ortasına yakın bir yerde sonlanarak sinir kas kavşağını yada diğer bir deyişle motor son plağı oluşturur.



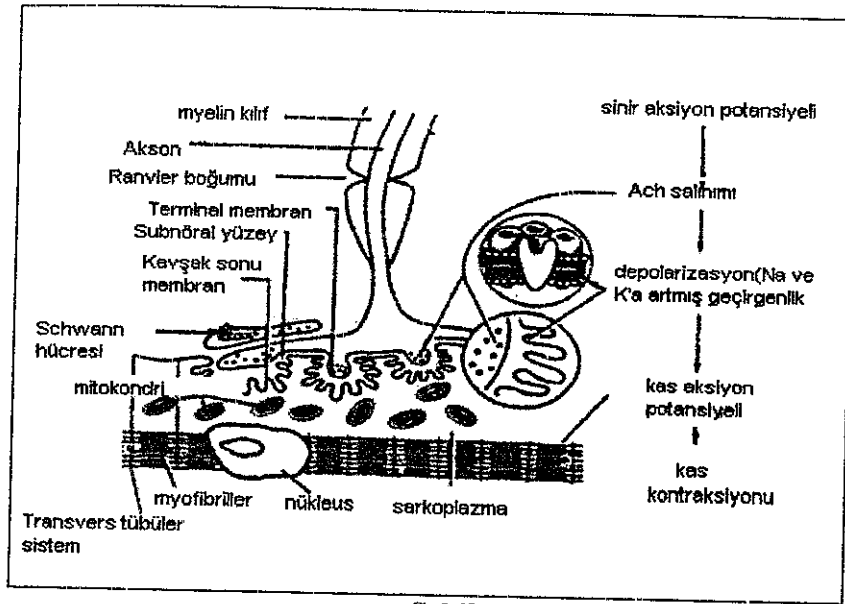
Şekil 1

Sinirlerde Uyarı İletimi

Sinir hücre membranının geçirgenliği seçici olup, bazı iyonların giriş çıkışı daha fazla engellenir. Bu nedenle istirahat sırasında hücre içi potasyum (K⁺) yoğunluğu hücre dışındakinden 30-50 kez daha fazla; sodyum (Na⁺) yoğunluğu 8-10 ve klor (Cl⁻) yoğunluğu ise 50 kez daha azdır. İyon yoğunluklarındaki bu farklılık nedeniyle hücre zarında 60-90 milivoltluk (mV) (-) bir gerilim oluşur ve hücre polar durumdadır.

Sinir aksonu bir noktasından uyarıldığında zar geçici olarak geçirgenliğindeki seçiciliğini kaybeder ve iyonlar zardan yoğunluk farklarına göre serbestçe geçerler. Bu olaylar sonucu 100 mV dolayında bir aksiyon potansiyeli oluşur ve hücre içi gerilimi +40 mV'a ulaşır. Bu gerilimi oluşturan olayın tümüne "*depolarizasyon*," denir.

Geçirgenlik artışı bütün iyonlara karşı olmakla birlikte K^+ iyonlarının hücre dışına çıkışı , Na iyonlarının hücre içine girmesinden sonra başlar ve daha yavaştır. Membrandaki depolarizasyon yeri ile kendinden sonra gelen kısım arasında oluşan gerilim farkı komşu bölgede yeni bir depolarizasyona neden olur. Böylece depolarizasyon dalgası sinir boyunca iletilir. İletim miyelinsiz sinirlerde devamlı, miyelinli sinirlerde ise zardaki iyonik değişimlerin yalnızca ranvier düğümlerinde olması nedeniyle sıçrayıcı tiptedir (6)(şekil 2).



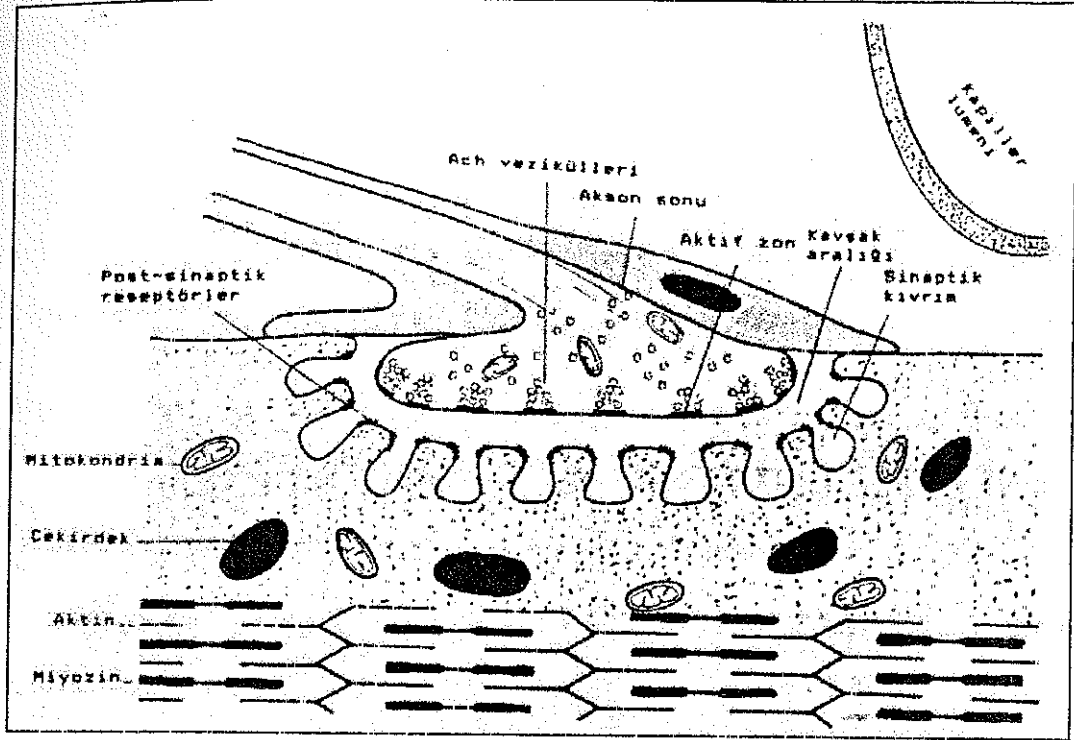
Şekil 2

SİNİR KAS KAVŞAĞI

Sinir boyunca depolarizasyon dalgası şeklinde ilerleyen uyarının sinir sonuna geldiğinde kas hücresine geçişi (sinir kas iletimi) bir kimyasal aracı ile sağlanır. Kimyasal iletim teorisi ilk kez Dale ve arkadaşları tarafından 1936'da ileri sürülmüş, sinir kas kavşağına asetilkolin (Ach) verilmesinin kas lifi membranında depolarizasyona yol açtığı ve yeterli yoğunluğa ulaştığında uyarının yayılarak kasılma sağladığı gösterilmiştir. Sinir kas iletimindeki temel olaylar; bir elektriksel uyarıyı takiben sinir sonundan Ach' nin salınımı, salınan Ach' nin kolinoreseptörle etkileşmesi ve Ach' nin kolinesteraz tarafından yıkılarak bu etkileşmenin sonlandırılmasıdır. Ancak Ach' nin sentezinden başlayarak bütün basamaklarda gelişen kompleks olaylar nedeniyle sinir kas iletiminin hala açıklanamayan yönleri vardır (6)

İskelet kas lifleri omuriliğin ön boynuzunun büyük motor nöronlarından başlayan büyük miyelinli sinir lifleri ile inerve edilir. Sinir lifi iskelet kas lifini uyarır. İki uyarılabilen doku

yani kas ve sinir elemanının oluşturduğu uyarıların iletildiği bölgeye "sinir kas kavşağı," denir (şekil 3)



şekil 3

Kavşak presinaptik ve postsinaptik olmak üzere iki membran ve aralarındaki sinaps aralığından oluşur. Burada kimyasal iletimle ilgili mediatörler ve diğer ajanlar yoğun olarak bulunurlar. Kas liflerinin yaklaşık % 2'si dışında her lifde sadece bir kavşak vardır (6,18,19). Myelinli motor sinir lifi kas liflerine yaklaşırken çok sayıda miyelinsiz liflere ayrılır. Bu dalların herbiri ait olduğu kas lifinin uzun eksenine paralel olarak uzanır ve kas lifi yüzeyindeki sığ çöküntülere gömülür. Burada sinir lifini saran aksoplazmik zarın tabakaları kas lifine doğru kıvrımlar yaparlar (6). Kıvrımlı oluşu yüzey alanını yaklaşık 6 kez artırır; fakat son plak çizgili kas hücresi membran yüzeyinin ancak %0.1'ini oluşturur. Nikotinik tipteki Ach reseptörleri kıvrımların tepesinde yoğunlaşmıştır. Burada reseptör dansitesi yaklaşık 10000 reseptör molekülü/ μm^2 'dir. Kıvrımların çukurluğuna doğru dansite düşer. Kas hücresinin kavşak dışında kalan membran bölümünde ise reseptör dansitesi düşük veya hiç yoktur; denerve kasta ise bu bölümdeki reseptör dansitesi belirgin şekilde artar. Bir son plaktaki toplam reseptör sayısı, bulunduğu kasa göre 1 milyon ile 10 milyon arasında değişir (20).

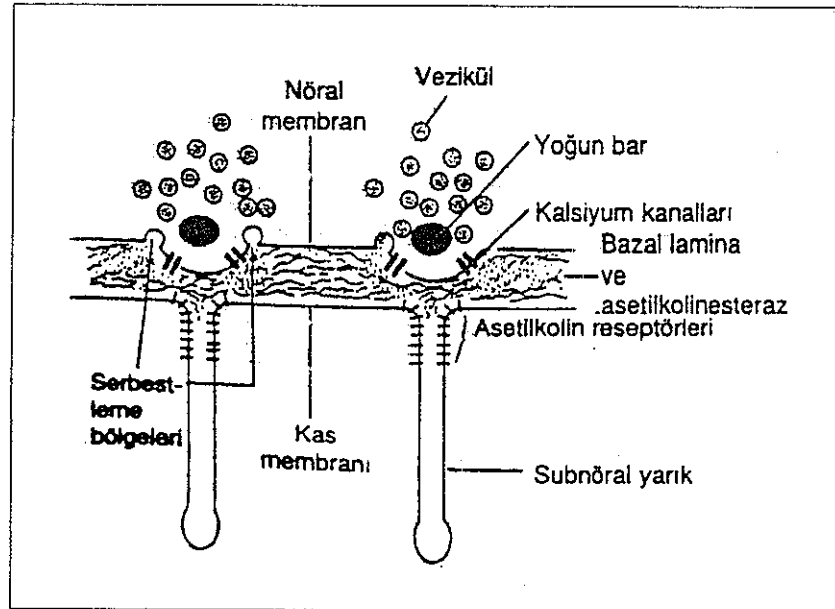
Kavşak öncesi alan, sinir sonunu örten, Ach' nin sentez, depolanma ve salınmasından sorumlu nörilemmadan oluşan bir membrandır. Bu membranda kalınlaşmış transvers bantlar

içeren 1000'e yakın sayıda aktif zon bulunur. Her aktif zon kavşak sonu membrandaki bir sinaptik kıvrımın karşısında bulunur (6)

Ach; motor sinir içinde iletken doku ve kavşaklarda yüksek yoğunlukta bulunan kolin-o-asetiltransferaz ve asetilkoenzim A aracılığı ile kolinin asetilasyonu sonucu meydana gelir. Normal koşullarda Ach sentez hızı ve kapasitesi çok büyük olup, önemli ölçüde Ach tüketen çok hızlı bir uyarı dizisinden sonra bile birkaç saniyelik dinlenme ile daha sonraki uyarılara normal yanıt alınabilir. Sinir sonunda bulunan Ach nin % 80' i aktif zona yakın veziküller içinde, %20' si de aksoplazmada erimiş halde bulunur. Ach veziküller içinde proteine bağlı olarak depo edilir (6).

Sinir terminallerinden asetilkolin sekresyonu

Nöral membranın iç yüzeyinde lineer yoğun barlar (koyu renkli çubuklar ; şekil 4) vardır. Her yoğun barın iki tarafında membrana penetre olmuş voltaj kapılı kalsiyum (Ca^{+}) kanalları olduklarına inanılan proteinler bulunur. Aksiyon potansiyeli terminal boyunca yayıldığı zaman bu kanallar açılır ve çok miktarda Ca^{+} 'un terminal içine diffüze olmasını sağlar. Ca^{+} iyonlarının Ach veziküllerini etkileyerek, onları nöral membranda yoğun barlara yakın bölgelere çektiği düşünülmektedir.



Şekil 4

Bir sinir uyarısı sinir-kas kavşağına ulaştığı zaman, yaklaşık olarak 125 Ach vezikülü terminalden sinaptik aralığa geçer. Bazı veziküller membranla birleşir ve Ach içeriklerini ekzositozla boşaltırlar. Veziküllerden Ach serbestleşmesine neden olan uyarının kalsiyum

iyonlarının girişi olduğu bilinmektedir. Ayrıca veziküller yoğun barlara komşu membrana doğru boşaltılırlar (18). Ach molekülleri motor sinir ucundan serbestleştikten sonra difüzyonla kas son plağındaki nikotinik reseptörlere ulaşarak onları etkiler. Sinaps aralığındaki ve reseptörler üzerindeki Ach molekülleri kavşakta bol miktarda bulunan asetilkolinesteraz tarafından çok çabuk parçalanır. Böylece kolinerjik reseptörler tekrar serbest duruma geçerek daha sonraki impulsa cevap vermeye hazır hale gelirler. Nikotinik reseptörlerin Ach tarafından etkilenmesi son plağın lokalize ve dereceli olarak depolarizasyonuna neden olur (20,21). Böylece son plak potansiyeli (SPP) oluşur. Bu depolarizasyon bir spike potansiyeli tetikleyecek derecede şiddetli olmuşsa meydana gelen depolarizasyon çizgili kas hücre membranı boyunca yayılır. Nondepolarizan nöromusküler blokerler SPP'nin yüksekliğini düşürürler. SPP'nin güvenlik faktörü nispeten yüksektir. Yayılan aksiyon potansiyelinin tetiklenmemesi için nöromusküler blokerlerin SPP'nin yüksekliğini genellikle en az % 70 oranında azaltmaları gerekir. Çizgili kas hücre membranının SPP tarafından tetiklenen depolarizasyonu, transvers tübüllere yayılarak, sonunda kas hücresinin sarkoplazmik retikulumunda bulunan, bağlı Ca iyonlarının saliverilmesini sağlar. Saliverilen Ca iyonları aktin-myozin sistemini etkileyerek çizgili kas hücresinin kasılmasına neden olur. Sonuç olarak Ca çizgili kasın kasılması ile iki olayda aracılık eder: 1) Motor sinir ucunda depolarizasyonla Ach saliverilmesi olayı arasındaki kenetlenmeyi sağlar (eksitasyon-saliverilme keneti) 2) Çizgili kas hücresinde hücre membranının depolarizasyonu ile kasılma arasındaki kenetlenmeyi sağlar (eksitasyon-kontraksiyon deneti) Ca'un bu etkileri magnezyum (Mg) tarafından antagonize edilir (20).

Asetilkolinin postsinaptik membranda Ach kapılı iyon kanallarını açıcı etkisi : Kas membranındaki Ach reseptörleri, gerçekte Ach kapılı iyon kanallarıdır ve Ach veziküllerinin sinaptik aralığa boşaltıldığı yoğun bar alanlarının hemen altında uzanan subnöral kıvrımların ağzlarında yerleşmişlerdir. Her reseptör, toplam molekül ağırlığı 275000 olan büyük bir protein kompleksidir. Kompleks, iki alfa ve birer beta, delta, gama olmak üzere beş protein altbirimden oluşmuştur (18). Kavşak sonu reseptörler temelde Na kanalları olup kas membranına saplanmış ve normalde kapalı olan tübüler yapılar şeklindedir. Bir kavşaktaki sayıları milyonları bulur. Ach ve depolarizan gevşeticiler bu tüplerin zar dışındaki ucuna ve alfa tipinde olan iki proteine (kolinoreseptör) bağlanır (1). Kanal iki alfa altbirim proteinine iki Ach molekülü bağlanıncaya kadar kapalı kalır. Bağlanma biçimsel bir değişikliğe neden olarak kanalın açılmasını sağlar (18,19). Açık Ach kanalının çapı yaklaşık 0.65 nanometre

kadardır ki, bu bütün önemli pozitif iyonların (Na^+ , K^+ ve Ca^{+2}) kanaldan kolaylıkla geçmesine izin verecek kadar büyüktür. Diğer taraftan kanalın ağzındaki güçlü negatif yükler nedeniyle klor iyonları gibi negatif iyonlar geçmezler(18).

Pratikte Ach kanallarından 2 nedenle diğer iyonlardan daha çok Na iyonları geçer:

- 1) Konsantrasyonu yeterince büyük olan sadece iki pozitif iyon – ekstrasellüler sıvıda Na iyonları ve intrasellüler sıvıda K iyonları – vardır.
- 2) Kas membranının iç yüzündeki -80 ile -90 mV'luk negatif potansiyel (+) yüklü Na iyonlarını lifin iç tarafına çekerken K^+ iyonlarının dışarıya çıkışını engeller. Bu nedenle Ach kanallarının açılmasının başlıca etkisi çok sayıda Na iyonlarının birçok (+) yükü taşıyarak lifin içine girmesini sağlamasıdır. Bu kas lifi membranında son plak potansiyeli denen lokal bir potansiyel değişiklik oluşturur. Daha sonra son plak potansiyeli kas membranında aksiyon potansiyelini başlatır ve kas kasılmasına neden olur (18).

Serbestlenen Ach 'nin asetilkolinesterazla yıkılması: Ach sinaptik aralığa verildikten sonra aralıkta bulunduğu sürece Ach reseptörlerini aktive etmeye devam eder. Ancak iki nedenle hemen uzaklaştırılır:

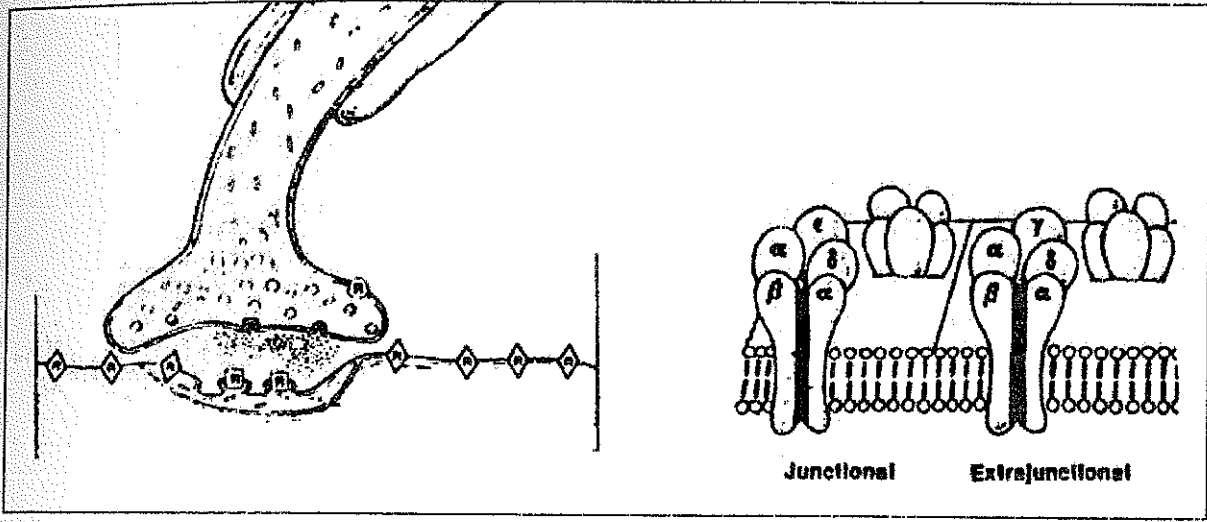
- 1) Ach'nin çoğu presinaptik uç ile postsinaptik kas membranı arasındaki sinaptik boşluğu dolduran ince süngerimsi bağ dokusu tabakası olan bazal laminaya tutunmuş bulunan asetilkolinesteraz enzimi ile yıkılır.
- 2) Küçük bir miktar ise sinaptik alanın dışına difüze olur ve artık kas lifi membranını etkileyemez. Ach sinaptik aralıkta ancak birkaç milisaniye (msn) kalır ve hidrolize edilir (18,21). Bu süre hemen hemen bütün kas liflerini uyarmaya yeterlidir. Daha sonra Ach'nin hızla uzaklaştırılması kas lifinin ilk aksiyon potansiyelinden sonra yeniden uyarılmasını engeller (18). Ach, substrat spesifik enzim olan asetilkolinesterazla hızlıca asetat ve koline hidrolize olur. Bu enzim (aynı zamanda spesifik kolinesteraz veya doğru kolinesteraz olarak adlandırılır) motor son plak membranı içinde Ach reseptörlerine yakın yerleşmiştir (19).

Sinir kas kavşağında kavşak sonu zardaki reseptör dışında iki tip reseptör daha vardır(Şekil 5)

Kavşak öncesi reseptörler ; Ach salımı ve sentezi için gereken Na^+ 'un spesifik iyon kanallarını kontrol ederler. Kürar, bazı antibiyotikler, kortikosteroidler, barbitüratlar,

antiaritmik, antikonvülzan, betabloker ilaçlar ve lityum tarafından bloke olurlar. Bu maddelerin kas gevşetici etkisini potansiyalize etmesi bu yolla olur.

Kavşak dışı reseptörler ; yaralanma felç veya kullanılmama sonucu kas denerve olduğu veya hiç uyarılmadığı zaman kas lifi yüzeyinde ortaya çıkarlar. Kavşak reseptörlerine benzerler, ancak depolarizan ajanlara daha duyarlı, nondepolarizantlara daha duyarsızdırlar. Bu reseptörler çok sayıda bulduklarında, Sch membrandan aşırı miktarda iyon akımına ve hiperkalemiye neden olur (6)



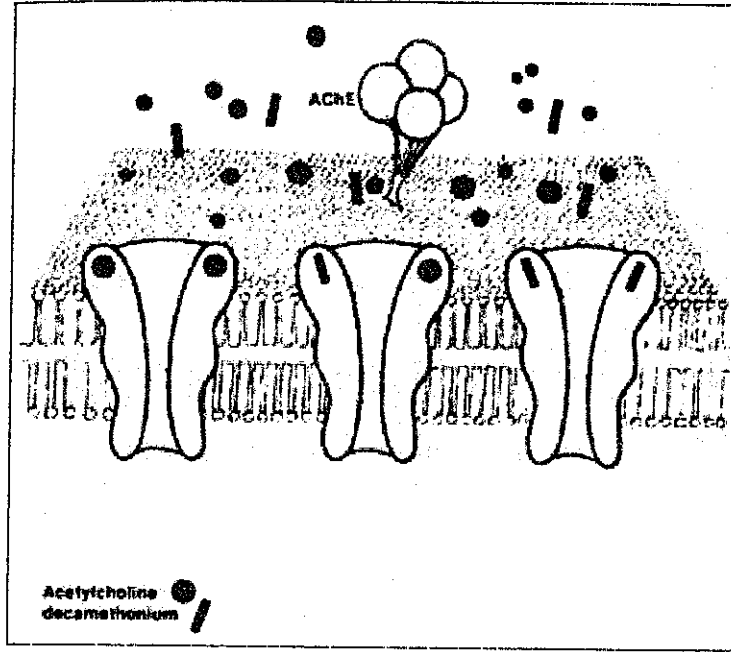
Şekil 5

DEPOLARİZAN BLOK YAPAN İLAÇLAR

Depolarizan ilaçlar Ach gibi etki ederek blok süresince kanalın açık kalmasını sağlarlar (6,11,21,22). Bu ilaçların fizyolojik olarak yapıları Ach' ne benzer ve bu nedenle Ach moleküllerine bağlanırlar (19).

Nöromusküler kavşaklardaki etkileri bakımından da Ach'ne benzerler. Son plaktaki kolinerjik reseptörleri etkileyerek Ach gibi depolarizasyon yaparlar. Ancak bu ilaçların yaptığı depolarizasyon bir impulsun açığa çıkardığı Ach'nin normalde yaptığı birkaç msn'lik depolarizasyonun aksine uzun süreli olur ve dakikalarca devam eder (21,22). Bunun sonucu olarak son plakta desensitizasyon gelişir. Ach molekülleri bu durumdaki kas tabanındaki plağa etki edemeyecekleri için kas gevşemesi oluşur. Bu grup ilaçlar intravenöz (IV) yoldan verildikleri zaman başlangıçta bir süre için (bir veya birkaç dakika) nöromusküler kavşağı tıpkı Ach gibi uyarırlar ve blok bundan sonra yerleşir. Başlangıçtaki uyarıcı etkileri nedeniyle

fasikülasyonlar şeklinde kasılmalarda yaparlar (20). Fakat Ach aksine bu ilaçlar asetilkolinesteraz tarafından metabolize edilmezler, bu yüzden sinaptik aralıktaki konsantrasyonları o kadar hızlı düşmez ve kas son plak depolarizasyonunda uzamayla sonuçlanır (19) (Şekil 6)

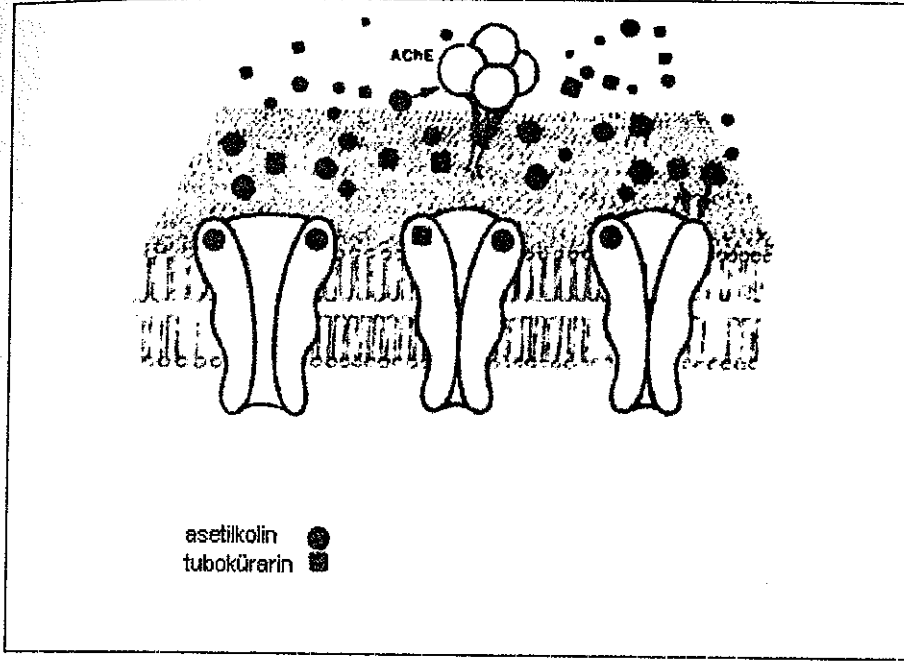


Şekil 6.

NON DEPOLARİZAN BLOK YAPAN İLAÇLAR

Bu ilaçlar alfa ünitelerine bağlanarak Ach'nin bunlara ulaşımını engellerler ancak iyon kanallarını açmak için gerekli yapısal değişikliğe yol açmazlar, blok süresince kanal kapalı kalır (6,19). Presinaptik ve kas son plağındaki reseptörlere karşı Ach molekülleri ile yarışarak (kompetisyon), kompetitif antagonizma ile Ach' nin son plak üzerindeki depolarizan etkisini azaltırlar veya tamamen engellerler (20,21). Bu ilaçların etkisi altında son plak stabilize edilmiş olur, plağın istirahat potansiyeli değişmez ve son plak potansiyeli küçülür. Fizyolojik olarak son plağın motor sinir ucundan salıverilen Ach ile tam bir depolarizasyonu ve kasılmanın başlatılması için plaktaki Ach reseptörlerinin en az yaklaşık % 75'ini işgal edene kadar nöromusküler iletimde zayıflama ve kas felci başlamaz. Nöromusküler kavşakların çoğunda aslında bu oran % 80-90 arasındadır. Bu nedenle bu ilaçlar verildiğinde kısmi blok dar bir reseptör işgal oranı aralığında gelişir ve çok çabuk maksimum blok yerleşir (20). Lokal anestezikler (prokainamid, lidokain), aminoglikozid grubu bazı antibiyotikler (neomisin,

streptomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin), barbitüratlar ve kinidin reseptör blokajı ve transmitter salınımını etkileyerek nondepolarizan ilaçların etkisini artırır (6,22,23,24) (Şekil 7).



Şekil 7

SİNİR KAS İLETİMİNİ VE BLOĞUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yaş: Yeni doğanda sinir kas iletiminin gelişimi tamamlanmadığından güvenlik sınırı erişkinlere göre daha azdır. Yeni doğan Sch'ne dirençli, nondepolarizan kas gevşeticilerine ise duyarlıdır, bu durum iki-üç ay arasında düzelir. Kas gevşeticilere olan yanıt çocuklarda büyüklere benzese de, farklı etki oluştuğunda ise bunun etki mekanizmasından değil; metodoloji, diyaframın periferik kaslarla birlikte paralize olması, vücut sıvıları dağılımı, doz hesaplanırken vücut ağırlığı veya yüzeyinin esas alınması gibi diğer etkenlerden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Çocukların erişkinlere göre daha fazla kas gevşetici dozuna ihtiyaç olduğu ve derlenme zamanlarının erişkinlerden daha kısa olduğu bildirilmiştir. Yaşlılıkla birlikte kas dokusu ve vücut sıvısı azalırken yağ dokusu artar. Kas gevşetici gereksinimi belirgin olmasa da azalır veya etkisi uzayabilir, ancak etkilerinin döndürülmesinde belirgin bir değişiklik olmaz. Yaşlıların kullandıkları lidokain, kinidin, kalsiyum kanal blokeri gibi ilaçlar kas gevşeticileri etkileyebilir (6,11,25,26,27).

Sinir ve kas hastalıkları : Myastenia Gravisli hastalar depolarizanlara dirençli, nondepolarizanlara duyarlıdır. Bu hastalarda sisatrakuryum kullanılması ile daha belirgin nöromüsküler blok ve daha hızlı etki başlangıcı bildirilmiştir. Motor nöron hastalığı olanlarda normal ve etkilenmiş kaslar farklı yanıt verir. Myotonik distrofide myotonik kasılma olabilir ve bu olay bir malign hipertermi atağını başlatabilir. Polinöropati, steroide bağlı myopati ve Duchenne'nin müsküler distrofisinde nondepolarizan kas gevşeticilere bağlı duyarlılık ve uzamış nöromüsküler blok olabileceği bildirilmiştir (6,28,29,30)

Karaciğer hastalıkları: karaciğer yetmezliği olan olgular Sch'ne duyarlı iken nondepolarizan ilaçlara direnç gösterebilirler. Tıkanma sarılığında nondepolarizan gereksinimi azalır (6).

Böbrek yetmezliğinde; kas gevşeticilere duyarlılık arttığından bu ajanların hem dozunu azaltmak, hem de bir sinir stimülatörünün kullanılması gerekebilir. Yüksek plazma nitrojeni ve böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle etkileri uzar. Gallamin kontrendikedir. Sch hiperpotasemiye daha da artırabilir. Tercihen atrakuryum kullanılır. Atrakuryumdan 3 kez daha potent ve primer eliminasyon yolu organ bağımsız olan sisatrakuryumun yaklaşık olarak %77'si Hoffman eliminasyonuna uğrarken, %16'sı böbrek yolu ile metabolize olur. Son dönem böbrek yetmezliğinde kullanımında nöromüsküler bloktan derlenme uzamadığı ve bu hasta grubunda uygun bir seçim olduğu bildirilmiştir (6,31,32,33,34,35).

Kollojen doku hastalığı veya nörofibromatozisi olanlar; non depolarizanlara duyarlılık artmıştır (6).

Hipokalemi ve hiponatremide nondepolarizan kas gevşeticilere; hipokalsemi ve hipermagnezemide bütün kas gevşeticilere duyarlılık söz konusudur (6)

Antibiotikler ; Aminoglikozid grubu antibiotiklerin kas gevşeticilerle etkileşme mekanizması potansiyalizasyona dayanmaktadır. Ach salınımını azaltarak ve postsinaptik membranı stabilize ederek etkili olurlar (6,11,23,24).

İnhalasyon anesteziikleri; santral sinir sisteminde kas tonusunun korunmasından sorumlu refleks yolların doza bağımlı inhibisyonu ile iskelet kasında gevşeme yaparlar. Bu etki klinik olarak izlenebilir derecede olmayıp, anestezi çok derin olduğunda ve duyarlı izlem yöntemleri ile gösterilebilecek düzeydedir. Kas gevşeticilerin etkisini doza bağımlı olarak artırırılar. Genel olarak bilinen inhalasyon ajanlarının doz gereksiniminden çok idame doz için gerekli sürede, klinik etki süresi ve derlenmede uzama ve blok yoğunluğunda artma yaptığıdır (6,36,37)

Lokal anesteziıklar ve antiaritmikler: prokainamid lidokain gibi lokal anesteziıklar postsinaptik reseptör bloğu yaparak, antiaritmik etkili kinidin postsinaptik reseptör blokajı ve

kas aksiyon potansiyelini azaltarak, bir betabloker olan propranonol aksiyon potansiyelinin inhibisyonu ile sinir kas iletimini deprese ederek nondepolarizan ilaçların etkisini artırır (6,11).

Mg; kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize eder ve uzatır (6)

Vücut ısı; hipotermi hem sinir kas iletimini hem de ilaçların dağılım ve metabolizmasını etkiler. Depolarizan blok uzar (11). Pankuronyumun etkisi 30-34°C'ye kadar azalır, daha düşük derecelerde ise bu etki aniden potansiyalize olur. Hipotermide atrakuryumun eliminasyonu yavaşlar, yeni doğan bebeklerde ve yaşlı olgularda postoperatif dönemde gelişen hipotermi rekürarizasyona neden olabilir (6,11)

Kan akımı; kasa gelen kan akımı ne kadar fazlaysa blok o kadar çabuk başlar ve kısa sürer. Kardiak output ve kas kan akımının azaldığı durumlarda ise etki geç başlar. Kan akımının çok azaldığı durumlarda hipoksi ve H⁺ iyonlarında artış da olaya eklenerek blokta uzamaya neden olur (6,11,38,39)

SİNİR KAS İLETİMİNİN GÖZLEM VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Nöromusküler monitorizasyon; nöromusküler fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla bir periferik motor sinirin yapay olarak supramaksimal elektriksel stimülasyon kullanılarak uyarılmasıyla, ilgili kasta meydana gelen yanıtın gözlenmesi ve ölçülmesidir. Christie ve Churchill Davidson, 1958 yılında anestezi sırasında nöromusküler fonksiyonun objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla sinir stimülatörlerinin nasıl kullanılacağını tanımlamışlardır. Ancak teknik ve bilgi birikimi gerektirdiğinden uzun süre az sayıda anestezi sinir stimülatörlerini rutin olarak kullanmış, bunun yerine genelde nöromuskular blokajın değerlendirilmesinde klinik bulguların izlenmesini tercih etmişlerdir (6,11,19,21,22,40)

Klinik gözlem ve ölçümler

Kas gevşeticilerin sinir kas iletimine etkilerinin değerlendirilmesinde; kas gücünü göstermek üzere ağız veya gözü açma, dil çıkarma, öksürme, yutkunma gibi işlevleri yapamama; yumruk sıkma kuvvetinde azalma, başı yataktan kaldırıp bir süre yüksekte tutabilme (head lift) gibi *klinik gözlemler* kullanılabilir. Ayrıca aynı amaçla dakika volümü, vital kapasite, maksimum inspirasyon volümü, maksimum inspiratuar veya ekspiratuar kuvvet ölçümü gibi *solumum*

fonksiyon testlerinden de yaygın olarak yararlanılmaktadır (6,41). TOF (Train-of-four= dörtlü uyarı) oranı 0.60'a ulaştığında vital kapasite, inspiratuar gç ve ekspiratuar akım hızının klinik olarak uygun değerlerde olduğu bildirilmiştir. TOF 0.70'e ulaştığında ise tüm hastaların gözünü açabildiği, elkavrama gücünün olduğu, dili dışarıda tutabildikleri ve %90 hastanın da başını kaldırabildiği bildirilmiştir. Buna bağlı olarak 0.7 oranında bir TOF değerinin nöromüsküler fonksiyonun yeterli derlenmesinin göstergesi olduğu bildirilmiştir (42,43). Ancak bu derlenme solunum fonksiyon testleri ile desteklendiğinde bir anlam taşır. Çünkü narkotik ve hipnotik ilaçlar gibi, inhalasyon anesteziikleri de solunumu deprese edebilirler. Solunum fonksiyonları normal olduğu halde, sinir kas iletiminde belirgin depresyon olabilir (6).

Alveoler ventilasyon hem nöral uyarının yeterli olması, hem de kas-iskelet sisteminin yeterli fonksiyon yapmasına bağlıdır. Bu sistemin herhangi bir basamağındaki aksama solunum sisteminin fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Solunum fonksiyon testleri nefes darlığı yakınması olan hastaların değerlendirilmesinde, solunum sisteminin ventilasyon, difüzyon ve mekanik özelliklerinin incelenmesinde objektif bir yöntemdir. Spirometrik testlerin büyük kısmı efora bağımlıdır ve iyi kooperasyon gerektirir. Solunum fonksiyon testleri genellikle oturur pozisyonda ve burun bir mandalla kapalı olarak uygulanmaktadır. Pozisyonla olası volüm değişmelerinin standardizasyonu amacıyla buna gerek vardır. Akciğer volümleri statik ve dinamik akciğer volümleri olmak üzere ayrılır. Statik testlerde akciğer volümleri, dinamik testlerde ise ekspiratuar akım hızları ölçülmektedir.

Statik akciğer volümleri : Akciğerler ve intratorasik havayollarındaki gaz volümü; akciğer parankiminin ve çevreleyen dokuların elastik özellikleri gibi faktörlerce belirlenmektedir. Akciğer volümleri yapısal, cinsiyet , ağırlık, etnik özellikler , yaş ve boy gibi faktörlerden etkilenmektedir. Vital kapasite ile yaş arasında ters, boy ile doğru orantı vardır. Kadınlarda erkeklere oranla volümlerin küçük olmasının nedeni toraks yapısı ve solunum kas gücüdür.

Vital kapasite (VT): Maksimum inspirasyondan sonra derin solunumla dışarı atılan hava volümüdür.

Tidal volüm (VT): Normal ekspirasyonun bitiminden itibaren maksimum inspirasyonla akciğerlere alınabilen hava volümüdür.

Inspiratuar kapasite, inspiratuar yedek hacim, ekspiratuar yedek hacim, total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite, rezidüel volüm statik akciğer volümleri içindedir.

Dinamik akciğer volümleri ve zorlu ventilatuar akım hızları: Zorlu ekspirasyon ve inspirasyon sırasında ölçülerek zaman ile ilişkili olarak ifade edilirler. Yüksek akciğer

volümlerindeki maksimal akım hızları trakea ve ana bronşlar gibi santral havayollarının hava akım özelliklerini yansıtırken , düşük volümlerdeki akım hızları daha düşük çaplı periferik hava yolları hakkında bilgi verir. Zorlu ekspirasyon sırasında FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, FEF₅₀, FEF₇₅ ölçümleri yapılabilir

FVC: Maksimum inspirasyondan sonra zorlu, derin ve hızlı solunumla dışarı atılan hava volümüdür.

FEV₁: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volümdür. Normalde 1 saniyede volümün %80'i atılır, efor bağımlıdır (44,45)

Bazı akciğer volüm ve akımlarının efora bağımlı olması nedeniyle respiratuar kas gücünün değerlendirilmesinde maksimal inspiratuar basınç (MIP) ve maksimal ekspiratuar basınç (MEP) ölçümleri de yapılabilir MIP ve MEP değerleri nöromüsküler hastalıklarda solunum kas yorgunluğu olan hastalarda azalmıştır (45,46)

Nöromüsküler fonksiyonun değerlendirilmesinde yatak başı(bed side) uygulanan testler

Bu testler genellikle anestezi bitiminde anestezik ajan kesilip spontan solunum başladığında, kas gevşeticiler revers edildiğinde ve hasta bilinçli ise kullanılır Bunlar:

- 1) 5 sn başı kaldırabilme
- 2) El kavrama kuvvetinin değerlendirilmesi
- 3) 5 sn 'den uzun süreyle gözlerini açık tutabilme
- 4) Konuşma sesinin kalitesinin değerlendirilmesi
- 5) Dişe dokunabilme
- 6) Dili dışarıda tutabilme (11)

Hastaların ayılma odasına güvenli bir şekilde alınabilecekleri maksimum inspiratuar basınç – 20,-25 cmH₂O olarak bildirilmiştir. Buna karşın Paulin ve arkadaşları –25 cm H₂O'luk bir maksimum inspiratuar basınca sahip hastaların yutamadıklarını, vokal kordları yaklaştıramadıklarını, mandibulayı kaldıramadıklarını veya dilin orofarinksi kapamasını engelleyemediklerini göstermişlerdir Başlarını 5 sn kaldıran hastalar bahsedilen havayolu kontrolü testlerinin hepsini yapabilirler Bu nedenle 5 sn'lik baş kaldırma havayolu yeterliliğinin geri döndüğünü gösteren yararlı bir işarettir (21)

PERİFERİK SİNİR STİMÜLASYONUNUN PRENSİPLERİ

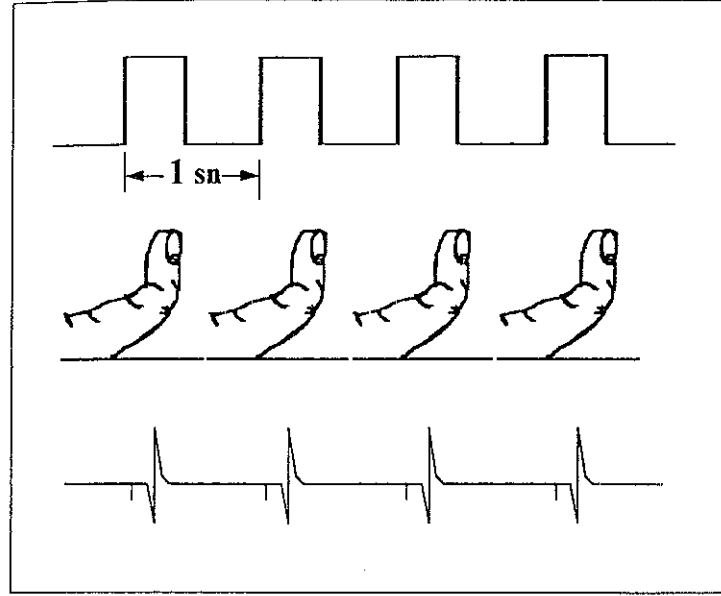
Sinir kas iletiminin değerlendirilmesinde en objektif yöntem, bir periferik motor sinirin yapay olarak uyarılması ile ilgili kasta meydana gelen yanıtın gözlenmesi ve ölçülmesidir (6,11). Nöromusküler fonksiyon bir periferik motor sinirin supramaksimal elektriksel stimülasyonuna kas yanıtının değerlendirilmesi ile monitorize edilir (21,22). İlk kez 1941'de Harvey ve Masland tarafından uygulanan bu yöntem günümüzde basit periferik sinir stimülatörlerinden karmaşık elektromyografi sistemlerine kadar yaygın olarak kullanılmaktadır (6).

Bir nöromusküler ajan uygulandıktan sonra kasın stimülasyona yanıtı deprese olan fibril sayısı ile paralel olarak azalır. Sabit stimülasyon koşullarında yanıtta azalma nöromusküler blokaj derecesini gösterir (22). Değerlendirmeyi doğru yapabilmek için uyarının supramaksimal olması gereklidir (21,22). Bu nedenle elektriksel stimülüs maksimum bir yanıt için gerekenin en azından %20-25 üzerinde olmalıdır. Bu yüzden bu tip bir uyarıya "supramaksimal uyarı", denir. İmpuls monofazik ve rektangüler (karedalga) olmalıdır. Bifazik bir uyarı sinirde aksiyon potansiyeli patlamasına neden olacağı için stimülasyona yanıtı artıracaktır. Optimum impuls süresi 0.2-0.3 msn'dir (5,6). 0.5 msn'yi aşan bir impuls kası doğrudan stimüle edebilir (22).

SİNİR STİMÜLASYONLARININ PATERNLERİ

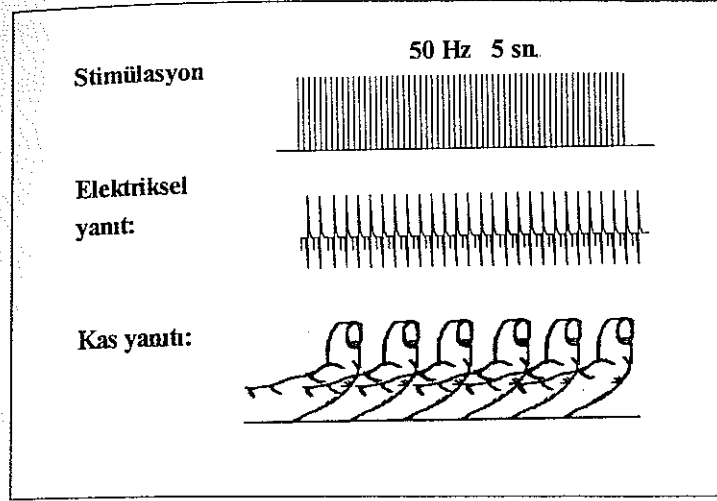
Bir kas gevşetici ajanın etkisiyle sinir kas iletiminde azalma olduğunda uyarı hızındaki değişiklikler, alınan kas yanıtlarında da değişmeye neden olur. Bu değişikliklerden sinir kas bloğunun tipi ve derinliği saptanabilir (6).

1-Tek uyarılar (ST= Single twitch) 1 Hz (sn'de bir) ya da 0.1 Hz (10 sn'de bir) arasında değişen frekanslarda periferik motor sinire tek bir uyarı şeklinde uygulanır. Anestezi induksiyonunda 1 Hz'lik bir uyarı supramaksimal stimülasyonun tesbiti için gereken süreyi kısalttığı için kullanılabilir. Ancak azda olsa derin bloklardan etkilenmeleri, yanıt kontrol değerine döndüğü halde önemli derecede bloğun varlığı ve kontrol değeri gerektirmeleri gibi sakıncaları vardır (6,21,22) (Şekil 8).



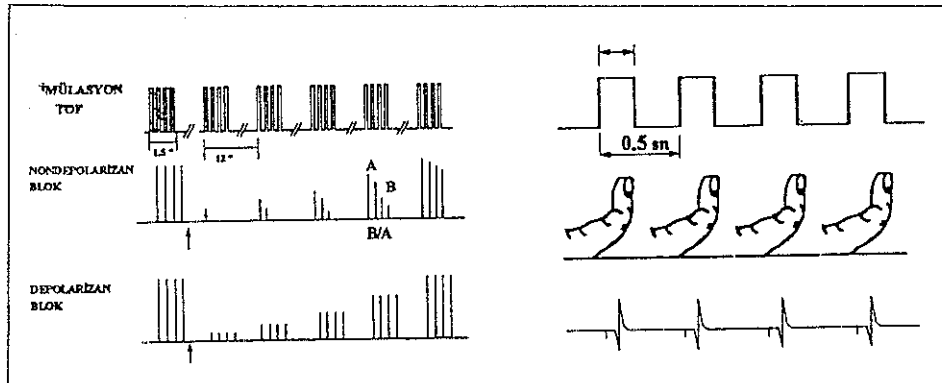
Şekil 8

2-Tetanik uyarılar: Sinir kas kavşağında büyük bir güvenlik sınırı olması nedeniyle normal iletim sırasında yüksek hızda tetanik uyarılara alınan yanıtlar, Ach salınımındaki azalmaya karşın uzun süre aynı düzeyde tutulabilir. Ancak bir hastalık veya kürarize edici ilaç nedeniyle güvenlik sınırı daralmışsa, tekrarlanan uyarılar sırasında Ach miktarında meydana gelen azalma sonucu tetanik uyarılara alınan yanıtların yüksekliği giderek azalır (*TF = tetanik fade*,) (1). Tetanik stimülasyona yanıtaki sönme presinaptik bir yanıt olarak kabul edilir (6). Bu tetanik uyarılar genellikle bloğun derecesini göstermekte tek uyarılardan daha değerli olmaktadır. Uyarı ne kadar fazla ise o kadar duyarlı sonuç alınır. Pratikte 5 sn süreli 50 veya 100 Hz hızda uyarılar kullanılmaktadır. Ancak bilinçli hastada bu uyarıların çok ağrılı olması, anestezi almayan olgulara uygulanamaması ve özellikle nöromusküler derlenmenin geç dönemlerinde tetanik stimülasyonun, stimüle edilen kasta nöromusküler blokajın antagonizmasının uzamasına neden olabilmesi dezavantajlarıdır (6,21,22) (şekil 9)



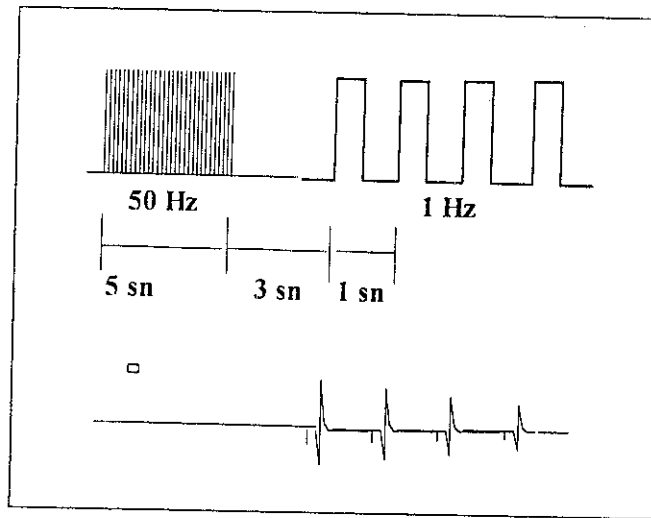
Şekil 9

3-Dörtlü uyarılar: (TOF =Train- of-four) İlk kez 1968 de Roberts ve Wilson tarafından uygulanan TOF günümüzde sinir kas iletiminin izlenmesinde kullanılmaktadır. Bu yöntemde 2 Hz hızda, 2 saniye süreli 4 supramaksimal uyarıdan oluşan ve 10 saniyeden kısa aralıklarla olmamak üzere tekrarlanabilen uyarı dizisi kullanılır. Uyarılara alınan 4. yanıtın yüksekliğinin 1. yanıt yüksekliğine oranı yüzde olarak ifade edilir ve değerlendirmede yanıtların birbirine oranı kullanıldığından kontrol değer gerektirmez (6,21,22,40). Normal iletimde dört yanıt eşit yükseklikte ve iletim % 100'dür. Nondepolarizan gevşetici kullanıldığında gittikçe artan miktarlarda gevşetici ile temas eden motor son plakta Ach 'nin etkinliği azalır. Motor son plak potansiyelinin giderek azalması ile 4, 3, 2, ve son olarakta 1. uyarılar eşik üstü potansiyel oluşturmaya yetmeyerek yanıtlar sırasıyla kaybolur ve tam blok oluşur. Bloğun düzelmesi sırasında da önce 1. olmak üzere 2, 3, ve 4. yanıtlar alınmaya başlar, daha sonra da giderek bütün yanıtlar eşit yüksekliğe ulaşır (6). Preoperatif kontrol değeri gerektirmemesi, tetanik stimülasyona göre daha az ağırlı olması, bir nondepolarizan blok sırasında bloğun derecesinin TOF yanıtından okunabilmesi avantaj oluşturur (22,40) (Şekil 10)



Şekil 10

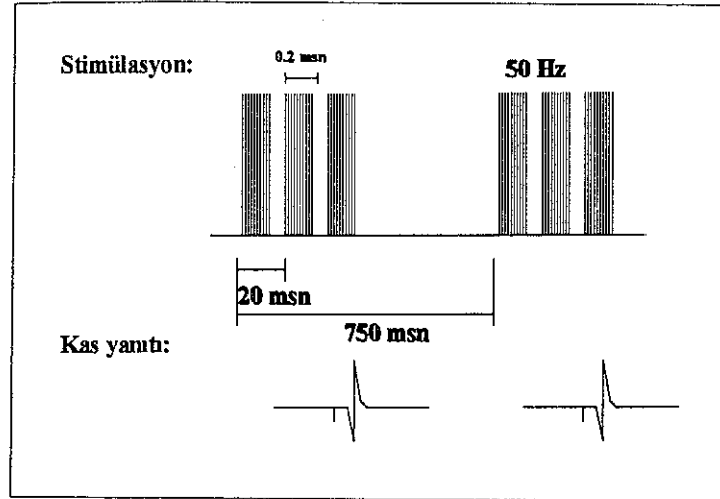
3-Posttetanik sayım (PTC=Post-tetanik count) Endotrakeal entübasyona hastayı ikındırmadan olarak sağlayacak dozda nondepolarizan nöromusküler bloker (NDNB) verildiği zaman ancak periferik kaslarda yoğun bir nöromusküler blokaj sağlanır. Bu durumda tek uyarıya ve TOF'a yanıt alınamayacağından blokajın düzeyini saptamak amacıyla bu paternler kullanılmaz. Bununla birlikte bir tetanik stimülasyondan 3 sn sonra uygulanan tek uyarıya alınan yanıtın gözlenmesi ile nöromusküler blokajın derecesi değerlendirilebilir. Ancak çok yoğun bir blokajda ne tetanik, ne de posttetanik stimülasyona yanıt alınabilir. Böylesine yoğun bir nöromusküler blokaj geri dönerken TOF'a ilk yanıtın gözlenmesinden önce posttetanik twich stimülasyona yanıt alınması mümkündür (21,22,40). Genellikle 8-9 yanıt alındığında artık TOF'a yanıt alınabilir (6). PTC'nin başlıca kullanım amacı büyük miktarda nöromusküler bloker verildiğinde olduğu gibi tek veya dörtlü uyarıya yanıt alınmadığı durumlarda nöromusküler blokajın değerlendirilmesidir. Ayrıca göz içi cerrahisinde olduğu gibi ani hareketlerin istenmediği durumlarda kullanılabilir. Diyafram paralizisini sağlamak veya öksürüğü engellemek için posttetanik twich stimülasyona hiç yanıt alınmayacak kadar yoğun bir nöromusküler blokaj gereklidir (22,40,47) (Şekil 11)



Şekil 11

5-Double burst stimulation (DBS= İkili tetanik uyarılar) Rezidüel nöromusküler blokajın manuel (taktil) değerlendirilmesini sağlayan bir stimülasyon modudur. Nöromusküler blokajın derlenmesi sırasında rezidüel blokajın derecesi, TOF yanıtlarının kaydedilmesi ile değerlendirilebilir. Ancak bir kayıt ekipmanı yoksa rezidüel blokajın şüpheli olduğu durumlarda visüel veya taktil yöntemler yeterli bilgi vermeyebilir. DBS ile yanıtaki sönme hissetmek daha kolay olacaktır (22,40,48)

DBS 50 Hz' lik çok kısa süreli 2 yada 3 tetanik stimülüs kümesinin 750 msn ile ardarda verilmesi ile oluşur (21,22,40). Derlenme sırasında ve cerrahiden hemen sonra yanıtın taktik değerlendirilmesinde DBS_{3,3} TOF stimülasyonuna daha üstündür. Alınan yanıtlarda sönme olmaması klinik olarak anlamlı bir rezidüel blok olmadığını gösterir (22) Bu uygulama çok kısa süreli tetanik uyarıya toplu halde tek yanıt alınması ve bu yanıtın ST'e alınan yanıtın daha yüksek olması esasına dayanır (6) (Şekil 12)



Şekil 12

UYARILARLA İLGİLİ TEKNİK ÖZELLİKLER

Uyarı yeri: Sinir uyarılarına alınan yanıtın değerlendirilmesinde daha çok üst extremitelerden yararlanılmaktadır. Pratikte yaygın olarak en çok N. Ulnaris kullanılmakta olup, bu sinirin inerve ettiği M. Abductor Digiti Minimi veya M. Adductor Pollicis Brevis kaslarının yanıtı değerlendirilmektedir (6,11). Daha az olarak da fasial, peroneal ve posterior tibial sinirler kullanılmaktadır (22,40). Orbicularis oculi ve flexör hallucis brevis kaslarının nöromüsküler fonksiyonun monitörizasyonu için alternatif bölge olarak kullanıldığı bildirilmiştir (49). Yüzde TOF cevaplarının derlenmesinin adductor pollicis kasına göre daha hızlı olduğu, buna bağlı olarak orbicularis oculinin monitorizasyonu ile düşük nöromüsküler blok saptanabileceği ve reversibilitenin değerlendirilebilmesinde sorun olabileceği bildirilmiştir (50,51). Diyafragmada ise adductor pollicis kası ile aralarındaki fizyolojik - yapısal değişiklikler ve bölgesel kan akımındaki farklılıklara bağlı olarak derlenmenin daha erken olduğu gösterilmiştir (52).

Uyarı şekli : Sinire uygulanacak uyarı dik açılı, 0.2 – 0.5 msn süreli ve supramaksimal şiddette (transkutan olarak yaklaşık 15- 40 mA) olmalıdır. Aksiyon potansiyelinin yüksekliği ve sınırları içinde kalan alan çalışan kas liflerinin sayısı ile doğrudan ilgilidir. Bir kas gevşetici uygulandığında yanıtın yüksekliği giderek azalır ve tam bloğu göstermek üzere izoelektrik çizgiye iner (6)

Elektrotlar: Rutin uygulamada yuvarlak uçlu veya plaka şeklinde yapışan elektrotlar tercih edilmektedir. Şişman hastalarda iğne elektrotları kullanılabilir. Elektrotlar doğrudan sinir içine girmemelidir (6) Ulnar sinirin stimülasyonu için elektrotlar bileğin volar yüzüne yerleştirilmelidir. Distal elektrod proksimal bilek çizgisinin, fleksör karpı ulnaris kasının tendonunun radial tarafını kestiği noktanın 1 cm proksimaline yerleştirilmelidir. Bunun 2-3 cm proksimaline de proksimal elektrod yerleştirilir. Bu şekilde elektriksel stimülasyon sadece parmak fleksiyonu ve başparmak adduksiyonuna neden olur (22)

Tablo 1: Yoğun Bakımda Sinir Stimülasyonuna Yanıtı Etkileyen Faktörler

SORUN	ÖNERİ
Düşük ısı	Santral ısı <36 °C, periferik ısı <34°C, periferik cilt ısısı <32°C olduğunda TOF kadar seğirme yüksekliği de düşer. Bu durumda olgu yoğun paralizide görülecektir.
Supramaksimal stimülüsün oluşmaması	Doku ödemi ve aşırı subkutan yağ varlığı
Elektrotların uygun Yerleştirilmemiş olmaması	Kas yakınına yada üstüne yerleştirilirse sinir yerine kas stimülasyonu olur. Bu anda parsiyel blokta TOF'a yanıtta sönme görülmez veya total blok olsa bile görülmez.
Tekrarlanan tetanik stimülasyon veya PTC	Tetanik stimülasyon her 5-6 dakikadan daha sık yapılırsa stimüle edilen kasta bloğun antagonizması olabilir. Bu kasta diğer kaslardan daha az olarak paralizisi olacaktır.

(40) *Viby-Mogenson. Int Care Med 1993 19:574-579*

UYARILMIŞ YANITLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

1-Vizüel yöntem: Tetanik yanıtta sönme olup olmadığı, dörtlü yanıtlardaki sönme ve alınan yanıtların sayısı görülerek değerlendirme yapılabilir (6,21).

2-Taktil yöntem: Hastanın eli veya parmaklarına dokunarak sönme mevcudiyeti ve yanıt sayısı hissedilir (6,21).

3-Mekanomyografi (MMG) : Klinik anesteziye baş parmağın 200-300 gr'lık bir baskıya karşı kas kontraksiyonunun ölçülmesi doğru bir ölçümdür. Ulnar sinir stimüle edildiğinde başparmak (m.adduktor pollicis) bir kuvvetle yer değiştiren transduser rolünü oynar. Ölçümlerde en çok kullanılan başparmak tercih edilmekle birlikte orbikularis okulide kullanılmıştır (21). Kontraksiyon kuvveti bir elektrik sinyaline dönüştürüldükten sonra artırılabilir, ekranda gösterilebilir ve kayıt edilebilir. Kol ve el sıkıca tesbit edilmeli ve transduser aşırı yük binmesi engellenmelidir. Ayrıca baş parmağın transduserine doğru teması (baş parmağın transduserin uzun eksenini boyunca kuvvet uygulanması) sağlanmalıdır (22). Bu yöntem bebek ve küçük çocuklarda da sağlıklı sonuçlar verebilmekte ancak bazı teknik güçlükler taşımaktadır. Teknik güçlük göstermesi ve pahalılığı nedeniyle daha çok araştırma amacı ile kullanılmaktadır (6,21,22).

4-Elektromyografi (EMG): Uyarılmış EMG yanıtı sıklıkla ulnar veya median sinirin inerve ettiği kaslardan elde edilir. Stimüle eden elektrotlar kuvvet ölçümlerinde olduğu gibi uygulanır. Hem yüzey hem de iğne elektrotları kayıt için kullanılabilir. En sık uyarılmış EMG yanıtları elin tenar ve hipotenar tümseklerinden veya dorsal interosseöz kasta ve fleksör hallucis brevis kasından, kasın motor noktası üzerine aktif elektrotların yerleştirilmesi ile elde edilir (21,22).

Uyarılmış elektriksel ve mekanik yanıtlar arasında bazı fizyolojik farklılıklar bulunmaktadır. Uyarılmış EMG bir veya daha fazla kasın elektriksel aktivitesindeki değişiklikleri kaydederken uyarılmış MMG kas kontraksiyonu ve eksitasyon- kontraksiyon kenetiyle ilgili değişiklikleri kaydeder. Bu nedenle iki yöntemle elde edilen sonuçlar farklı olabilir. Aralarında genelde iyi bir korelasyon olmasına karşın özellikle Sch kullanıldığında ve nondepolarizan nöromusküler blokajın derlenmesi sırasında TOF stimülasyonunda alınan yanıtlar arasında büyük farklılıklar gözlenebilir. EMG yanıtlarının kasın motor noktası üzerinden aktif elektrotlarla kaydı için kullanılan *Datex Relaxograf* cihazı ile alınan EMG kayıtlarında tam derlenme gözlenirken, mekanomyogram ile baş parmağın elde edilen kayıtlarda derlenmenin yeterli olmadığı bildirilmiştir (22).

Teorik olarak EMG yanıtlarının kaydının uygulanan mekanik yanıtların kaydına göre avantajları; hazırlanmasının kolay olması, yanıtların sadece nöromusküler transmisyonu etkileyen faktörleri yansıtmaması ve doğrudan kastan elde edilmesidir. Buna karşın elektrotların uygunsuz yerleşimi elin tam fikse edilmemesi EMG yanıtlarını etkileyebilir (22).

5-Akselerasyon ölçümü: Nöromusküler transmisyon monitörizasyonunda yeni bir yöntemde bir periferik motor stimülasyonundan sonra baş parmağın akselerasyonunun ölçülmesidir. İkinci Newton kanunundan (kuvvet = kitle x akselerasyon) orjin alır. Böylelikle kitle sabit olduğundan kuvvet akselerasyona eşit olacaktır. Akselerometri çift taraflı bir piezoelektrik seramik elektrod kullanır. Bu elektroda uygulanan bir kuvvet elektriksel voltaj oluşturur. Akselator başparmağa fikse edildiğinde başparmağın hareketi bir elektriksel uyarı oluşturacaktır. Bu sinyal bir analizörden geçerek ekrana verilir. Nöromusküler fonksiyonun değerlendirilmesinde basit bir yöntemdir (21,22). Bu amaca uygun kullanımı kolay ve küçük bir akselerasyon monitörü (TOF Guard) de yapılmıştır (6). Nondepolarizan nöromusküler blok sırasında bu yöntemle elde edilen TOF oranı mekanik kayıtle elde edilen TOF oranı ile iyi bir ilişki gösterir (6,22).

SİNİR STİMÜLATÖRÜNÜN ANESTEZİ SIRASINDA KULLANIMI

İndüksiyonda; sinir stimülatörü anestezi indüksiyonundan önce hastaya bağlanmalıdır. Başlangıçta supramaksimal uyarı şiddetinin belirlenmesinde tek uyarılar kullanılabilir ancak kas gevşetici verilmeden önce ve sonra TOF verilerek etki başlaması izlenir. TOF'a yanıt kaybolduğunda iyi bir entübasyon olanağı sağlanır (6,22).

Cerrahi sırasında; entübasyon için Sch kullanılmışsa sinir stimülasyonuna yanıt alınana ve nöromusküler fonksiyonun döndüğüne dair bulgular gözlenene kadar yeniden nöromusküler ajan verilmez. Eğer plazma kolinesteraz düzeyi normalse 4-8 dk içinde TOF stimülasyonuna yanıt alınacaktır.

Trakeal entübasyon için bir nondepolarizan ajan kullanıldıysa bu süre daha uzundur. Bu periyotta TOF'a ilk yanıtın ne zaman çıkacağı PIC stimülasyon ile anlaşılır. Kas gevşekliği gerektiren pek çok durum için %90 lık bir twitch değeri yeterli anestezi kaydıyla yeterli olacaktır. TOF'a bir ya da iki yanıt alındığında anestezi seviyesi yeterli değilse hasta kımıldayabilir. Bunu engellemek için PIC sıfır olacak kadar yoğun bir blok gereklidir. Ancak TOF stimülasyonuna bir yada iki yanıt alındığı düzeyde bir kas gevşekliğinin sürdürülmesi operasyonun bitiminde reversi kolaylaştıracaktır (6,22).

Girişim sonunda—reverse sırasında kullanım; Bir nondepolarizan nöromusküler bloğun antagonize edilmesine dörtlü uyarıya en az iki yanıt alınıyor olmadıkça (tercihen 3-4) başlanmamalıdır. Eğer kolinesteraz inhibitörü enjeksiyonundan evvel TOF'a 4 yanıtta gözleniyorsa uzun etkili bir kas gevşeticide kullanılmış olsa 10 dk'dan daha kısa bir süre içinde yeterli bir revers sağlanacaktır (6,22). Nöromusküler fonksiyonun derlenmesi sırasında TOF'a 4 yanıtta alınmaya başladığında TOF oranında değerlendirmeye alınmalıdır. Ancak TOF stimülasyonunun taktik değerlendirilmesi rezidüel nöromusküler blokajın dışlanması DBS kadar güvenilir değildir. Aslında tüm manuel değerlendirmelerde hastanın başını 5 sn kaldırabilmesi, gözlerini açabilmesi, dilini çıkarabilmesi ve yeterli öksürebilmesi gibi klinik bulgularla da desteklenmelidir (6).

Tablo 2: Seyirme Yüksekliği, TOF, Klinik Uygunluk ve Reseptör Tutulumu

Seğirme yüksekliği (%)	TOF – Seğirme	TOF oranı	Klinik durum	Reseptör tutulumu (%)
5-10	1	0	Entübe edilebilir, tek seğirme palpe edilir	90
10-20	2	0	--	--
20-25	3	0	Abdomen gevşektir	--
25	4	>0	--	--
75	4	0.4	TOF sönmesi palpabl, görülebilir, baş kaldırılamaz	--
90	4	0.6	3 sn süreyle baş kaldırılabilir, VC %90, inspiratuar güç %70, normal DBS palpe edilebilir	--
100	4	0.75	Çoğu olgu 5 sn başını kaldırabilir, öksürebilir ve dilini çıkarabilir.	80
100	4	0.8	Tüm olgular 5 sn süreyle başını kaldırabilir, Normal vital kapasite ve inspiratuar güç vardır	75

(21) Crafts ve arkadaşları: *Br J Of Hosp Med*, 1992, Vol: 48 No: 10

KAS GEVŞETİCİLER

Kas gevşeticiler anestezi uygulamasının vazgeçilmez bir parçası haline gelmişlerdir. Bu ilaçlar çabuk ve atravmatik endotrakeal entübasyon yanında; uygun bir çalışma ortamı yaratarak, cerrahi girişimin daha güvenli, rahat ve kısa sürede yapılmasını da sağlarlar. Bu şekilde hastalar daha az anestezi madde almakta, inhalasyon ajan gereksinimi ve kanama azalmakta, cerrahi travma süresi kısalmaktadır. Bu ilaçlar kas kasılması ile birlikte seyreden hastalıklarda, yapay solunum gerektiren her türlü olguda ve laringospazmı çözmek amacıyla da kullanılmaktadır. Kas gevşetici ilaçların hepsi kuaterner amonyum yapısındadır. Motor son plaktaki kolinerjik nikotinik reseptörlerle etkileşmeleri yanında kalp ve otonom sinir sistemindeki kolinerjik reseptörlerle de etkileşerek istenmeyen yan etkilerine neden olurlar. 1935 yılında D-tubokürarin izole edilmiş ve 1942 yılında ilk kez cerrahi girişim sırasında kas gevşemesi sağlamak üzere anestezi uygulamasına girmiştir. Ancak kürar hammaddesinin sağlanmasındaki güçlük ve kürarın istenmeyen yan etkileri, ideal bir kas gevşetici sentezi için günümüze dek süregelen yoğun çalışmaları başlatmıştır. Gallamin ve dekametonyumun sentezi ve 1949 yılında Sch'nin kas gevşetici etkisinin keşfi bu çalışmaların önemli aşamalarıdır. Ancak Sch'nin depolarizan etki mekanizmasından kaynaklanan birçok yan etkisinin olması bu konudaki arayışları nondepolarizan ilaçlar üzerine yoğunlaştırmıştır. Daha sonraki yıllarda alkuronyum, pankuronyum, vekuronyum, atrakuryum, pipekuronyum, mivakuryum, doksakuryum, rokuronyum ve sisatrakuryum klinik değerlendirmeye girmiş ilaçlardır (6,11)

İdeal bir kas gevşeticide bulunması gereken özellikler ;

1. Yüksek etkinlikte, hızlı ve kısa etkili olmalı
1. Birikici olmamalı
2. Kısa sürede etkisi tamamen ortadan kalkmalı
3. Kardiyovasküler yan etkileri olmamalı
4. Histamin salınımına neden olmamalı
5. Antikolinesterazlarla antagonize edilebilmeli
6. Farmakolojik olarak inaktif metabolitlere yıkılabilmeli
7. Etki mekanizması nondepolarizan tipte olmalıdır (6,9,53,54)

Nondepolarizan ajanlar etki sürelerine göre ;

Uzun etkililer: D-tuboküarin, metakürin , oksakuryum, ankuronyum, gallamine, alkuronyum

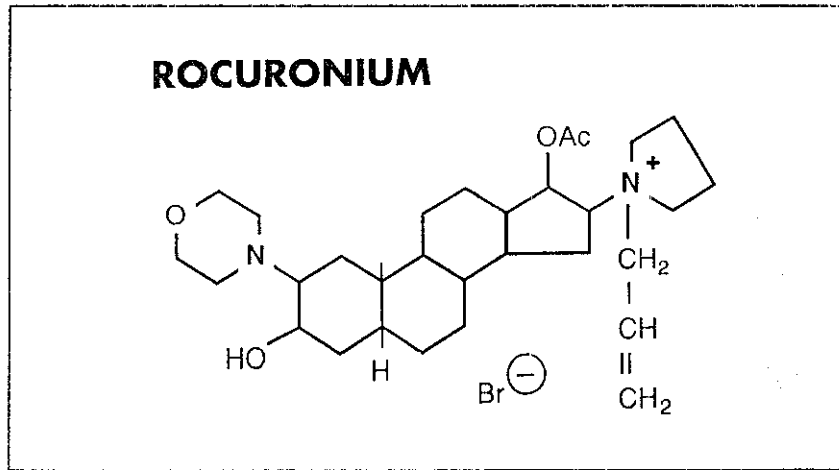
Orta etkililer: Rokuronyum, atrakuryum, vekuronyum, sisatrakuryum

Kısa etkililer: Mivakuryum olarak sınıflandırılabilirler (11)

Süksametyumda olduğu gibi etki başlangıcı çok hızlı ancak 10 -12 dk'lık klinik etki süresi olan, depolarizan ajanlarla görülebilen yan etkilere(hiperkalemi, göz içi basıncında artma, kas ağrıları gibi) sahip olmayan, en ideali eliminasyonu organ fonksiyonlarından bağımsız olan nondepolarizan bir ajana ihtiyaç vardır (7)

ROKURONYUM

1994 yılında süksametyum ile nondepolarizan ajanların etki başlangıçları arasındaki süre farkını azaltan yeni bir ilaç kullanıma girmiştir. **Rokuronyum**; pankuronyum ve vekuronyum ile benzer bir yapıya sahiptir. Vekuronyuma benzer şekilde, rokuronyum bir monoquaterner aminosteroiddir (6,7). Vekuronyumun 3-hidroksi metabolitinin 2-morfolino, 16 N-allyl-pirolidino derivativesidir, yapı olarak 4. Pozisyonda vekuronyumdan farklılık gösterir (8,10)



Şekil 13.

Rokuronyum vekuronyuma göre 6, doksakuryuma göre 10, atrakuryuma göre 5 kez daha az potent, tuboküarine göre daha potentir (55,56).

Kullanılan anestezi tekniği ve stimülasyon moduna bağlı olarak ED₅₀ dozu (kasılma cevabını %50 deprese etmek için gereken doz) 0,105 mg/kg-0,170 mg/kg, ED₉₀ dozu 0,259 mg/kg -0,305 mg/kg olarak bildirilmiştir (7,17,57).

Rokuronyumun vekuronyuma göre daha düşük olan dağılım volümü düşük lipofilik özelliğine bağlanmıştır (58). Volatil anesteziklerle farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda V_d^{ss} (stabil dönem dağılım volümü) = 0,20-0,22 lt/kg, Cl_p (plazma klirensi) = 3,7-5,2 ml/kg/dk, $t_{1/2}$ (terminal yarılanma ömrü) = 69-97 dk, MRT (ortalama kalış süresi) = 44,1-58,3dk olarak bildirilmiştir (58,59,60). Propofol anestezisi altında $V_d^{ss} = 0.21$ lt/kg, $Cl_p = 4.42$ ml/kg/dk, $t_{1/2} = 86$ dk, MRT = 49 dk olarak bulunmuştur (61)

Neonatal ve infantlarda artmış dağılım volümü, azalmış veya değişmemiş plazma klirensi ne bağlı terminal yarılanma ömrü ve ortalama kalış süresi uzundur. Çocuklarda dağılım volümü değişmemiştir, artan klirensi bağlı daha kısa yarılanma ömrü ve ortalama kalış süresi vardır (62). Yaşlılarda dağılım volümü değişmemiş yada hafifçe azalmıştır. Buna bağlı yarılanma ömrü erişkinlere göre hafifçe uzundur (63,64).

Potensin düşük olmasının nöromusküler blok başlangıcının belirlenmesinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Hangi nöromusküler bloke edici ilaç kullanılırsa kullanılsın, nöromusküler bileşkedeki moleküllerin tamamına yakını postsinaptik nikotinic reseptörlere bağlanır. Nöromusküler blok sağlanması için bu reseptörlerin çoğu bağlanmış olmalıdır, bu nedenle önerilen düzeyde bir blok oluşturmak için nöromusküler bileşkeye girmesi gereken nöromusküler bloke edici ilaç molekül sayısı sabittir. Fakat bileşikler halinde uygulandığında çok daha az potent bir ilaç yüksek dozda verilerek potent ilacın az sayıda molekülünden çok daha fazlası nöromusküler bileşkeye diffüze olabilir. Böylece hızlı etkime süresine; daha az potent ajan ile daha kolay ulaşılabilir (7)

Blok başlangıcı

Atrakuryum ve vekuronyum 1982'de kullanılmaya başlandığında bu ajanların daha önceden bilinen nondepolarizan ilaçlardan daha kısa etki başlama süresine sahip oldukları günümüzde belki de hatırlanmamaktadır. Maksimum bloğun 0.5 mg/kg atrakuryum sonrası 2 dk ve 0.1 mg/kg vekuronyum sonrası 3 dk içinde oluştuğu bildirilmiştir (7,8) Bu süreler; 0.6 mg/kg tuboküarin sonrası 4 dk olan etki başlangıcından kısa fakat 1mg/kg süksametonyumun etki başlangıcından daha uzundur. Depolarize edici ajanın 1 dk içinde maksimum blok oluşturabileceğine güvenilebilir. Herşeyden önemlisi bireyler arasında etkide çok az varyasyonlar vardır ve cevabın standart sapma değeri yalnızca 12 sn olarak bildirilmiştir (7). Sch ile oluşan iyi entübasyon koşulları, hızlı etki başlama süresine sahip olmasının yanısıra diğer nondepolarizan ajanlardan daha fazla larengeal kas gevşemesi oluşturmasına da bağlıdır (12)

0.3 mg/kg ED₉₅ dozu ile rokuronyumun eski aminosteroid yapılı kas gevşeticilerden olan, ED₉₅ dozu 0.056 mg/kg olan vekuronyum ve 0.064 mg/kg olan pankuronyuma göre etki başlangıcının daha hızlı olması beklenebilir (7) Rokuronyumun etki başlangıcının hızlı olmasına rağmen orta etki süreli olduğu bildirilmiştir (12,55) İlacın etkisinin hızlı başlamasına ve lipofilik özelliğine bağlı membranlardan difüzyonu hızlı olup sonuçta plazma ve etki göstereceği kompartman arasındaki konsantrasyon dengelenmesi de hızlı olmaktadır. Hızlı etki başlangıcı için ileri sürülen diğer bir mekanizma da presinaptik kolinerjik reseptörlerin erken ve büyük oranda inhibisyonu ile asetilkolin salınmasında ciddi bir azalma oluşmasıdır. Rokuronyumun etki başlangıcı ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda bu sürenin 33 ile 108 sn arasında değiştiği vurgulanmaktadır Ayrıca etkinin başlangıç hızının kullanılan anestezi teknik ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Rokuronyum farklı inhalasyon ajanlarıyla birlikte kullanıldığında; Cooper ve arkadaşları halotan anestezi uygulanan olgularda 0.6 mg/kg rokuronyum ile nöromüsküler bloğun 89 sn'de, Naguib ve arkadaşları N₂O/isofluran anestezi uyguladıkları olgularda 99 sn'de başladığını bildirmişlerdir (7,8,65,66)

Halotan anestezi altında 0.45 mg/kg rokuronyum dozu ile maksimum blok başlangıcının 72±20 sn olduğu bildirilmiştir (10). Meistelman ve arkadaşları 0.25 mg/kg dozda rokuronyum etkisinin 3 dk'da başladığını ve % 69 düzeyinde bir maksimum blok oluştuğunu bildirmişlerdir (67)

Rokuronyumla beraber IV anestezi ajanlarla etki başlangıç süresi farklı bir çalışmada ise; tiyopental-nitrosoksit-fentanil anestezi altında ED₉₀ dozu 0.36mg/kg, etki başlangıcı 3.8 dk, klinik etki süresi 17.4 dk, total etki süresi 31.9 dk ve derlenme indeksi 9.96 dk olarak bildirilmiştir (68) Propofol- alfentanil- N₂O/O₂ anestezi altında 0.6mg/kg ile etki başlangıcı (271±129) sn, 0.9 mg/kg ile 139±79 sn olarak bulunmuştur (69)

İndüksiyonda midazolam ve etomidat, idamede ise enflurane-fentanil-N₂O/O₂ kullanılarak yapılan bir çalışmada; 0,9 mg /kg rokuronyum ile etki başlangıcı 1.2 dk, klinik etki süresi 46 dk, total etki süresi 63 dk olarak bildirilmiştir (68)

Eğer doz 1.2 mg/kg olacak şekilde artırılırsa 1 mg/kg suksametonyum ile oluşturulan entübasyon koşullarına ulaşılabilir Fakat bu dozda (4xED₉₅) rokuronyum, 0.1 mg/kg pankuronyum ile benzer bir etki süresine sahiptir (7)

Laringeal addüktör kaslar diğer nondepolarizan kas gevşeticilerde olduğu gibi rokuronyuma addüktör pollicis kasından daha dirençlidir. 0.8 mg/kg rokuronyum ile laringeal kaslardaki etki 1mg/kg süksametonyuma göre daha geç, daha değişken ve daha az derindir.

Rokuronyumun 0.6 mg /kg dozunda diyafragma üzerine olan etkisi, 0.5 mg/kg ile adduktor pollicis kasına olan etkisiyle eşdeğerdir. Adduktor pollicisin tamamen nöromuskular blokajı, laringeal kasların ve diyafragmanın tam paralizi anlamına gelmez (7,13). Wright ve arkadaşları rokuronyum ile süksinilkolinin adduktor pollicis ve laringeal adduktor kaslarına olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; 1.2 mg/kg rokuronyumun süksinilkolin gibi laringeal adduktor kasına etkisinin adduktor pollicisten daha hızlı olduğunu göstermişlerdir (70). Anestezi alan hastalarda vekuronyumun etki başlangıcının vokal kordlarda adduktor pollicis kasından daha hızlı olduğu bildirilmiştir (12). Rokuronyum her iki kasta vekuronyumdan daha hızlı etki başlama süresine sahiptir (67).

Acil cerrahi girişim gereken hiperpotasemili olgular ve penetre göz yaralanmalarında olduğu gibi aynı zamanda Sch'nin konrendike olduğu durumlar sözkonusu olduğunda; etki başlangıcı kısa olan bir nöromusküler blok gerekirse; rokuronyum en az 2x ED₉₅ (0.6 mg/kg) dozunda diğer nondepolarizan nöromusküler bloker ilaçlara göre belirgin avantajlara sahiptir (7). Paralize eden doz öncesi maksimum blok başlangıç zamanını kısaltmak amaçlanıyorsa, küçük bir priming doz diğer tüm nondepolarizan nöromusküler bloker ajanlara tercih edilir; bu durumda şuuru açık hastaya kürarizasyonun riski yoktur (7).

Beklenen güç entübasyonda önemli olan etki başlama hızı değildir. Entübasyonun yapılamama olasılığı nedeniyle, çabuk ortadan kaldırılabilir derin bloğa ihtiyaç vardır. Bu durumlarda; rokuronyum kısa etkili bir ilaç olmadığı için hala kullanılacak ideal ajan süksametonyumdur (7).

Bloğun ortadan kalkması

Nondepolarizan nöromusküler bloğun önemli özelliği antikolinesteraz ajanlarla etkili antagonize edilebilme yeteneğidir. Bu özellikle postoperatif rezidüel kürarizasyon problemi görüldüğünde önemlidir. Reversibilite sadece kullanılan ajana bağlı olmayıp aynı zamanda bloğun derinliğine, kullanılan doza ve kas gevşetici ajanın uygulanmasından sonra geçen süreye de bağlıdır (9). Diğer aminosteroid nöromusküler bloker ilaçlar gibi rokuronyumun potansiyalize olması enfluran veya isofluran anestezisi altında nörolept anestezide göre fazladır ve cerrahinin sonunda TOF cevabına sönmenin antagonize edilmesinde neostigmin edrofonyumdan daha etkilidir. Yarılanma ömrü vekuronyuma göre (53 dk) daha uzun olan rokuronyumun (86 dk) etki süresi de yarılanma ömrüyle orantılı olarak uzun olup nöromusküler bloğun ortadan kalkması sırasında yeniden redistribüsyonu beklenebilir (7).

0.6 mg/kg rokuronyum ile nöromusküler bloğun süresi; Cooper'ın bir çalışmasında halotanla 33dk, Mayer'e göre enfluranle birlikte 29 dk olduğu ifade edilmiştir (36,71).

Propofol -alfentanil ile TIVA yapılan olgularda 0,6 mg kg rokuronyum' un etki süresinin 25,3 dk olduğu bildirilmiştir (72). 0.45 mg/kg rokuronyum ile TOF cevabında ilk seyirmelerin %10 geri dönüşü (T_1/T_0) halotan anestezisi alan olgularda ortalama 27 dk'dır. İzofluran anestezisi altında 0,6 mg/kg rokuronyum sonrası %10 derlenme 34 dk, %25 derlenme 42 dk'da olur. Vekuronyum ile nörolept anestezi sırasında %10 derlenme ortalama 27 dk, %25 derlenme ise 44 dk'dır (7).

Rokuronyum ile 0.6 mg/kg dozda T4 oranında % 75 derlenmenin ortalama 82 dk olduğu bildirildiği bilindiğinden, rokuronyum kısa etki süresine sahip değildir (6)

Etki başlangıcı ve süresi ile derlenme indeksi yaşlı hastalarda uzamıştır. Bu süreler vekuronyuma benzer şekilde çocuklarla kıyaslandığında infantlarda daha uzun olarak bulunmuştur (56)

Rokuronyumla oluşan nöromusküler bloğun antagonize edilmesinin zor olmadığı bildirilmiştir. Antagonize etmek için neostigmin ve edrofonyumun kullanıldığı bir çalışmada; saptanan sonuçlar vekuronyuma benzer bulunmuştur. Bu çalışmada hem twitch hem de TOF daki derlenmenin spontan derlenmeye oranla antagonist uygulandığında daha hızlı olduğu bildirilmiştir. Edrofonyumu izleyen başlangıç derlenmesi daha hızlı olmasına karşın, neostigminin daha efektif ve T_1 %10 yüksekliğine ulaştığında bloğun antagonizmasında daha fazla anti-fade etkisi olduğu gösterilmiştir (9). Cerrahi sonunda TOF cevabına olan sönmenin antagonize edilmesinde neostigmin edrofonyumdan daha etkilidir (7,9)

40 μ /kg neostigminin, rokuronyum uygulanmasını izleyen 2 dk içinde verilmesinin, T_1 %25 derlenmede neostigmin verilmesine göre güvenli antagonizma için gereken zamanı kısaltmadığı görülmüştür. Bu süre sırasıyla 29 dk ve 32 dk olarak bildirilmiştir. Derin rokuronyum bloğunda neostigmin uygulanmasının, daha yüksek bir spontan derlenme ortaya çıktığında uygulanan neostigmine avantajı olmadığı, yeterli spontan derlenme oluştuğunda (T_1 >%25) rokuronyum bloğunun kolaylıkla edrofonyum veya neostigminle antagonize edilebileceği sonucuna varılmıştır (9)

Renal yetmezlikte kullanımı

Khuenl-Brody ve arkadaşları 0.6mg/kg tek bolus doz rokuronyum uygulanması ile etki süreleri ile 0.15mg/kg'lık üç kez tekrarlanan dozlarda etki sürelerinin renal fonksiyonları normal ve hasarlı kişilerde benzer olduğunu bulmuşlardır. Tekrar dozları ile blok süresinde

uzama görülmemesine karşın renal hasarlı kişilerde etki başlangıcında anlamlı olmayan bir artışa görülmüştür. Bu çalışmada renal yetmezlikli kişilerde sirkülasyon zamanının yavaşlaması, ayrıca dialize bağlı intravasküler volümün değişmiş olmasına bağlı rokuronyumun uzamış etki başlangıcı süresiyle ilişkili olarak nöromusküler bloğun az da olsa uzama riskinin olabileceği bildirilmiştir (73).

DeneySEL çalışmalarda ağırlıklı olarak safra ile atılmakla birlikte insanda eliminasyonu ile ilgili yeterli veri yoktur (6). Hayvan çalışmaları rokuronyumun karaciğerde metabolize edilip safra ile atıldığını göstermektedir; kedilerde bolus dozun %10'dan daha azı 24 saatlik idrarda saptanmıştır. İnsanlarda renal atılımın daha fazla olabileceğine ait kanıtlar vardır; bir çalışmada 24 saatlik idrarda %30 olarak saptanmıştır (7).

Rokuronyumun uygulandığı renal yetmezlikli olgulardaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bir çalışmada renal transplantasyon yapılan hastalarda 0.6 mg/kg rokuronyum ile başlangıç ve derlenme sürelerinin aynı olduğu görülmüştür. Sağlıklı kişilerde eliminasyon yarı ömrünün ortalama 71 dk, renal yetmezlikli hastalarda ise 97 dk ve plazma klirensinin iki grupta eşit fakat belirli bir dönem için volüm distribüsyonunun renal yetmezlikli hastalarda daha fazla (264 - 207 ml/kg) olduğu ve bunun renal yetmezlikli hastalardaki uzun eliminasyon yarı ömrünü açıkladığı bildirilmiştir (7).

Arteriovenöz fistül onarımı yapılacak renal yetmezlikli olguların sağlıklı kimselere oranla ortalama blok derlenme süresini daha uzun bulmakla birlikte bu farkın anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Renal yetmezlikli hastalarda rokuronyumun Hofman eliminasyonuna uğrayan atrakuryum kadar güvenilir etki oluşturması beklenmemelidir. Örneğin renal yetmezlikte 0.6 mg/kg rokuronyumun sonrası T₁ 'de %25 derlenme 35-115 dk'da, sağlıklı kişilerde 32-60 dk'da oluşur (7). Rokuronyumun renal ve hepatik sorunları olan kişilerde dikkatli ve nöromusküler monitorizasyonla kullanılması gerektiği bildirilmiştir (9).

Karaciğer yetmezlikli olgularda kullanım

Rokuronyumun primer olarak hepatik uptake ve hepatobiliar eksresyon ile elimine edildiği düşünüldüğünden hepatik disfonksiyonlu hastalarda farmakokinetiğinde değişiklik beklenebilir. Magorian ve arkadaşları (74); 0.6 mg/kg dozda rokuronyumun hepatik disfonksiyonlu olgulardaki farmakokinetik özelliklerini tiyopental-isofluran-N₂O/O₂ anestezisi uyguladıkları bir çalışmalarında sağlıklı bireylerle karşılaştırdıklarında rokuronyumun plazma klirensi, volüm dağılımı ve etki başlangıcının değişmediği ancak yarılanma ömrünün uzamasına bağlı etki süresinin uzayabileceğini bildirmişlerdir. Yapılan

başka çalışmalarda da; hepatik disfonksiyonlu hastalarda etki başlangıcının değişmez iken, etki süresinin sağlıklı bireylere göre daha uzun olduğu bildirilmiştir (75,76).

Hepatik sirozlu hastalarda rokuronyumun etkileri üzerine olan sınırlı bulgular birbirleriyle çelişmektedir. 0.6 mg/kg rokuronyumun bu hastalık grubunda daha değişken ve uzamış etkisinin olduğu gösterilmiştir Yapılan bir çalışmada sirozlu hastalarda klirenste istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gösterilmiştir Daha geniş çaplı bir araştırmada ise aynı dozda rokuronyum sonrası azalmış klirens ve uzamış derlenmeye ait kanıtların daha inandırıcı olduğu bildirilmiştir (7).

Kardiyovasküler sistem üzerine olan etkiler

Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkilerinin muskarinik reseptör blokajı, ganglion bloğu, artmış noradrenalin salınımı ve geri alınımının blokajı veya histamin serbestleşmesiyle oluştuğu bilinmektedir (9)

Rokuronyumla ilk yapılan hayvan çalışmalarında muskarinik reseptör ve ganglion bloke edici etkilerin sadece nöromusküler blok için gereken dozlardan daha yüksek dozlarda oluştuğu bildirilmiştir (9) Köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda; 3x ED₉₅'e yükselen dozlarda kardiyovasküler etkilerin minimal olduğu gösterilmesine rağmen, 5xED₉₅ 'ten daha yüksek dozlarda kalp hızının yükselme eğiliminde olduğu belirtilmiştir (9).

Rokuronyumla yapılan nöromusküler çalışmalar sırasında; arteriyel basınç ve kalp hızının rutin ölçümlerinde 2-3xED₉₅ dozlarında bu değişkenlerde minimal etkilenme olduğu görülmüştür Rokuronyum ve vekuronyumun 2xED₉₅ dozlarında karşılaştırmalı çalışmalarında; rokuronyum ile kalp hızında istatistiksel olarak anlamlı olmayan % 7' lik bir yükselme gözlenmiştir. Kardiyak indekste %1 'lik istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme görülmesine karşın bunun klinik öneminin az olduğu belirtilmiştir Ortalama arteriyel basınçta az bir değişme olduğu (9), 2xED₉₅ dozundan daha yüksek dozlarda ılımlı taşikardi olabileceği bildirilmiştir (55)

Transözefagial ekokardiyografi kullanılarak sol ventrikül fonksiyonlarına bakılan bir çalışmada abdominal aort cerrahisi yapılan hastalarda rokuronyum'un anlamlı etkisi olmadığı bildirilmiştir (9)

Yapılan çalışmaların bazılarında rokuronyumun hafif vagolitik etkisinin olduğu (10,15) , kalp hızını %10-20 artırdığı bildirilmiştir (6). Booth ve arkadaşları 0.6 mg/kg lık rokuronyum ile kalp hızında % 30 dan daha fazla bir yükselme göstermişlerdir (9). Rokuronyumun kalp hızını

artırması belki de kolesistektomi gibi vagal stimülasyonun sıklıkla olduğu cerrahi girişimler sırasında tercih nedeni olabilir (7).

Rokuronyumun kardiyovasküler etkileri, diğer kas gevşetici ajanlarla birlikte karşılaştırıldığı Tablo 3'de görülmektedir (9).

Tablo 3: Kas Gevşeticilerin Kardiyovasküler Etkileri

	Hipotansiyon	Hipertansiyon	Taşikardi
Tuboküarin	+	-	-
Gallamin	-	+ ?	+
Pankuronyum	-	+	+
Atrakuryum	+*	-	-
Vekuronyum	-	-	-
Pipekuronyum	-	-	-
Doksakuryum	-	-	-
Mivakuryum	+*	-	-
Rokuronyum	-	-	+**

(9) Mirakhur ve arkadaşları :Eur J Of Anaest 1994, 11(Suppl 9)1-8

(*Sadece yüksek dozlarda eşlik eden taşikardi varlığında ; **Sadece yüksek dozlarda)

Histamin salınımı ve anafilaktik reaksiyonlar

Nondepolarizan nöromusküler blokerlerin hemodinami üzerine olan etkilerinde histamin salınımı önemli bir faktördür. Bu etki direkt veya kompleman gibi enzim sistemleriyle etkileşme yoluyla da oluşabilir. Histamin plazma seviyesi ve klinik belirtiler arasında iyi bir korelasyon vardır. Genellikle histamin konsantrasyonu 10-20 ng/ml düzeyinde hipotansiyon ve bronkospazma, 100 ng/ml'den daha yüksek düzeylerde ilerleyen ve düzelmeyen kollapsa neden olur (9,41). İlimli dozlarda birçok ajan histamin salınımına neden olmazken, bu etki daha çok yüksek doz uygulamalarında görülür. Ancak steroid yapılı kas gevşeticilerin yüksek dozlarda bile sadece minimal serum histamin seviyesi değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir (77,78,79).

İngiltere, Fransa ve Avusturalya'da kas gevşeticilerle etkileşen hastaların büyük kısmının alerji ve atopi insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Hastaların büyük kısmındaki belirtiler; süperfisial ödemli veya ödemsiz kutanöz eritem, hipotansiyon ve taşikardidir Bronkospazm arasına görülebilir (9) Süksametonyum anafilaktik reaksiyonlar

açısından en çok suçlanan ajandır (80,81,82). Nondepolarizan ajanlar arasında anaflaktik reaksiyon frekansı; alkuronyum, tubokürarin, atrakuryum ve pankuronyum şeklinde sıralanır (9,80,81,82).

Levy ve arkadaşlarının çalışmalarında; ED₉₅ dozunun 2,3,4 katı kullanılmış; midazolam ve sufentanil induksiyonu yapılarak induksiyon öncesi, induksiyondan hemen sonra, rokuronyum bolus doz sonrası 1-2-3 dk'larda alınan kan örneklerinde plazma histamin seviyelerinde anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (77).

Naguib ve arkadaşları histamin salıcı etki ve hemodinamik değişiklikleri benzilizokinolinyum bileşikleri (tubokürarin, atrakuryum, mivakuryum) ve aminosteroid yapılı kas gevşeticilerde (rokuronyum ve vekuronyum) karşılaştırmışlar; mivakuryum, atrakuryum ve tubokürarinin plazma histamin seviyelerinde anlamlı yükselme yaptığı, fasial eritem ve anlamlı hemodinamik değişikliklere neden olduğunu bildirmişlerdir. Rokuronyum ve vekuronyumun ise plazma histamin konsantrasyonlarında ve hemodinamide anlamlı değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (79).

Kas gevşeticiler arasında çapraz reaktivite sıklıkla oluşabilir. Bu etki tüm kas gevşeticilerde genel bir allerjen olan quaterner amonyum yapıya karşı oluşan spesifik IgE antidyleri ile oluşturulur. Ancak çapraz reaktivitenin bir kas gevşeticisiye karşı allerjik şok gelişen hastaların hepsinde bulunmadığı, nedenininde kas gevşeticinin IgE'lerinin, afinitelerinin, moleküler yapılarının ve antidy zonunun yerleşim farklılığından olduğu bildirilmiştir. Laxenare ve arkadaşları bir kas gevşeticisiye karşı allerjisi olduğu bilinen 31 hastada rokuronyom ve diğer nöromusküler ajanların (süksametonyum, gallamin, vekuronyum, atrakuryum) çapraz reaktivitesini araştırdıklarında; farklı kas gevşeticiler arasında çapraz reaktivite 30 hastada gözlenmiş, rokuronyum kullanılan hastaların 10'unda bu reaksiyon görülmediği için bu hastaların daha sonraki anesteziplerinde rokuronyumun seçilecek ajan olduğu bildirilmiştir (82,83).

Penisilin allerjisi olduğu bilinen bir olguda 40 mg/kg rokuronyum uygulaması ile taşikardi, hipotansiyon, generalize ödem, bronkospazm ve hipoksi geliştiği, adrenalin ve hidrokortizon sodyum süksinat ile tedaviye yanıt alındığı bildirilmiştir (84).

Köpeklerle yapılan ilk çalışmalarda rokuronyumla histamin salınımına ait kant gösterilememiştir. Rokuronyumla ilgili klinik deneyimler geniş olmamasına rağmen bazı çalışmalarda potansiyel histamin salınımına neden olduğu için dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda 3xED₉₅ dozlarında anlamlı histamin salınımı gösterilmiştir. Genel olarak rokuronyumla ilgili pek çok klinik çalışmada kutanöz belirtiler veya arteriyel

basınçta bir etkilenme olmadığı (9), diğer aminosteroid nöromusküler bloker ajanlar gibi rokuronyum kullanımı sonrası histamin salınımına ait kanıt olmadığı belirtilmiştir (7,68,77,85)

Kümülyasyon

Uzun etkili nondepolarizan kas gevşetici ilaçların orta etkili ilaçlara göre daha çok kümülyasyona yol açtığı bilinmektedir (9). Yapılan çalışmalar rokuronyumun anestezi sırasında 3-4 kez tekrarlanan dozları sonrasında anlamlı kümülyasyon olmadığını göstermiştir. 75 µgr/kg da 8-9 dk, 150 µgr/kg'da 15 dk ve 225 µgr/kg'da 23 dk'ya yükseldiği gösterildiğinden tekrarlanan dozların etki süresi doza bağımlı olarak değişir. Rokuronyumun iki saat süreyle kullanılan infüzyonlarında gerekli ideal kas gevşemesi sağlamak için gereken rokuronyum dozunda anlamlı bir değişiklik saptayamamışlardır (9)

İntraoküler ve intrakranial basınca etki

Genellikle nondepolarizan kas gevşeticilerde Sch'de olduğu gibi intraoküler basınç (IOP) ve intrakranial basınçta (ICP) anlamlı bir artma gözlenmez. Süksametonyum kullanımının kontrendike olduğu perforan göz yaralanması onarımında, vekuronyumun modifiye edilmiş hızlı seri indüksiyonda kullanımı savunulmaktadır. Rokuronyum etki başlangıcının vekuronyumdan hızlı olması nedeniyle açık göz yaralanmalarında Sch'ne ve vekuronyuma alternatif ajan olarak değerlendirilebilir (9). Yapılan çalışmalarda ICP ve IOP 'ı artırmadığı bildirilmiştir (9,86). Rokuronyumun IOP'a olan etkileri vekuronyuma benzer olup her iki ajanında uygulanmasından sonraki 5 dk içinde IOP'da anlamlı bir azalma olmasına karşın, entübasyonu izleyen ılımlı bir IOP yükselmesi olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden rokuronyum IOP'da minimal değişiklikler açısından açık göz yaralanması olgularında hızlı seri indüksiyon için ,vekuronyum gibi, özellikle indüksiyon ajanından önce uygulandığında güvenilir görünmektedir (9).

Metabolitler

Kas gevşeticilerin metabolitleri çok uzun süreli kullanılmadıkça az oranda sorun yaratırlar. Bu durumda orta etkili kas gevşeticiler bile metabolitleriyle sorun oluşturabilirler (9). Rokuronyumun metabolitleri vekuronyumdan farklı olarak nöromusküler bloker aktiviteye sahip değildirler. Yoğun bakım hastalarında uzun süreli kullanımında vekuronyumda olduğu gibi önceden tahmin edilemeyen etkileri yoktur (10). 17 desasetilrokuronyum ve 16 N-

asetilrokuronyumun, rokuronyumun metabolitleri olduğu varsayımına karşın plazmada genellikle saptanmadıklarından rokuronyumun farmakokinetik etkilerine olan katkıları tartışmalıdır (9).

HIZLI PARALİZİ İÇİN PRIMİNG TEKNIĞİ

Priming ve prekürarizasyon sözcükleri eş anlamlı olmakla birlikte; genellikle priming, nondepolarizan gevşeticilerin etkisini hızlandırmak için; prekürarizasyon ise Sch ağırlarını azaltmak için önceden küçük dozda nondepolarizan gevşetici verilmesini ifade etmekte kullanılmaktadır (6).

Bu teknik ilk defa Paton ve Waud tarafından tanımlanmıştır. Nöromusküler iletide orta derecede ılımlı bir inhibisyon oluşturan ancak istenilmeyen bir semptomu neden olmayacak miktarda priming dozun uygulanması; nondepolarizan ajanın tam paralizi sağlayan dozu için bir zemin oluşturacaktır (11). Alışılmış total dozun yaklaşık %15-20'si; son plak reseptörlerinin %75'ini işgal etme yeteneğindedir. 4-6 dakikalık bir periyoddan sonra, tam nöromusküler blok için ikinci doz uygulanır. Bu doz alışılmış tek bolus dozun %60-80'idir. Laringoskopi ve trakeal entübasyon için mükemmel koşulları ve %90-95 reseptör işgaliyle sonuçlanan derin bir nöromusküler bloğu sağlar (11,13). Foldes tarafından değişik kas gevşeticilerle priming tekniği ile yapılan çalışmalarda entübasyon için mükemmel koşulların 50-90 saniye içinde sağlandığı bildirilmektedir (11).

İlacın etki başlangıç süresi anestezinin en tehlikeli fazı olan trakeal entübasyon için kullanılan kas gevşeticinin uygulanması ile yeterli entübasyon koşullarının gelişmesi arasındaki zaman dilimidir. Mide içeriğinin regürjitasyonu ve trakeal aspirasyon en sık bu dönemde olduğundan bu zaman aralığı mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır. Sch'nin uygulanması ile genellikle 1 dk içinde iyi entübasyon koşulları sağlanabilmesine karşın istenmeyen yan etkileri çoktur (13,53). Vekuronyum, pipeturonyum, atrakuryum, mivakuryum veya doksakuryumun 2 x ED₉₅ dozunda etki başlama süreleri eskiden beri kullanılan diğer nondepolarizan kas gevşeticilerden daha hızlı değildir. 2xED₉₅ dozunda rokuronyumun etki başlangıcı diğer kas gevşeticilerden daha kısadır (13).

Nondepolarizan kas gevşeticilerin entübasyon amacı ile kullanılmalarını sınırlayan önemli etken etkilerinin yavaş başlamasıdır (6).

Bu ajanların etki başlangıçlarını hızlandırmada kullanılan en azından 3 farklı teknik vardır:

- 1) Kas gevşeticinin ED₉₀ dozunda tekrarlanması, yüksek dozlarda kullanılması veya kombine edilmesi (12,13),
- 2) Kas gevşeticinin IV indüksiyon ajanından hemen önce veya aynı anda birlikte kullanılması (13),
- 3) Entübasyon dozundan 3-6 dakika önce aynı yada farklı bir kas gevşeticinin marjinal etkili dozunun IV olarak enjeksiyonu ki; bu teknik "priming" olarak adlandırılır (11,12,13).

Priming tekniğinde farklı araştırmacıların deneyimlerini karşılaştırmak güçtür. Bunun sebepleri; priming doz uygulanmasından önce sedasyon düzeylerindeki geniş varyasyonlar, priming dozun miktarı, priming ve entübasyon zamanı arasındaki intervaller, entübasyon sırasında anestezinin derinliği ve entübasyon dozunun miktarıdır. Çalışmaların çoğu priming dozun uygulanması ile, priming ve entübasyon dozlarının tek bir bolus doz içinde toplanarak uygulandığı diğer araştırmalardan daha önce trakeal entübasyon için yeterli koşulları sağladığını ve etki başlama zamanını kısalttığını saptamıştır (87,88,89). Bir kısım araştırmada ise priming ile etki başlama süresinde hiçbir kısalma bulunamamıştır (90,91).

Priming tekniğinde önerilen entübasyon dozlarından daha yüksek dozların etki başlangıç zamanını kısaltmadığı, Sch'nin hızlı etki başlangıcına ulaşamadığı ve uzamış etki süresi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (12).

Priming kurallarının dengeli anestezi tekniği ile birlikte kullanılması önerilir (13). Priming uygulaması, priming dozuna karşı gelişen beklenmedik hipersensitivitenin farkedilmesini ve entübasyon ve idame dozlarının yeniden kararlaştırılmasını sağlar (11,13).

Foldes tarafından kas gücünde %80'e kadar düşme oluşturan kas gevşeticisi dozlarının (örneğin 0.1 mg/kg d-tubokürarin) bilinçli hastada vital kapasitede %15'den az bir düşme ve respiratuar tidal volümün sabit kalması ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu dozlarda kas gevşeticinin maksimal etkisinin 5-8 dakika içinde geliştiği görülmüştür (13).

İlacın tam dozunun enjeksiyonundan birkaç dakika önce küçük ve subparalitik dozda verilmesi (priming), reseptörlerin bir kısmını işgal ederek kavşaktaki güvenlik sınırını daraltmakta ve daha sonra verilen entübasyon dozunun daha hızlı etki etmesini sağlamaktadır (6).

Ach mobilizasyonu için nikotinik feedback mekanizmanın nondepolarizan kas gevşeticisi tarafından inhibisyonunda priming ile hızlı entübasyonun sağlanmasında rol oynar. Presinaptik nikotinik reseptörler nondepolarizan kas gevşeticilere postsinaptik nikotinik reseptörlerden

daha duyarlıdır. Fakat kas gevşeticilerin bu presinaptik reseptörler üzerindeki etkisi postsinaptik reseptörlerden daha yavaş gelişir (13)

İnvitro hayvan deneylerinde; fare frenik sinir –hemidiyafram preparatlarında d-tubokürarinin total konsantrasyonunun %15-20'si ile priming yapılarak, 5-10 dk sonra total konsantrasyonun %80-85'i uygulandığında ; nöromusküler bloğun %50 veya %80 gelişmesi için gereken zamanın anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Sağlanan maksimum bloğun priming ile değişmediği görülmüştür Benzer gözlemler vekuronyum ile yapılan priming çalışmalarını için de bildirilmiştir (13)

İnvivo hayvan deneylerinde ; anestezi uygulanmış kedilerde 10 µgr/kg priming dozun ardından uygulanan 40 mikrogr/kg vekuronyumun etki başlangıcının, tek doz 50 mikrogr/kg verilmesini takiben oluşan etki başlama süresinin yarısından az olduğu görülmüştür Priming ile veya primingsiz; T4/T1 oranında daha hızlı düşme olması , presinaptik pozitif feed back mekanizmanın nondepolarizan kas gevşeticisi tarafından quantal Ach'nin mobilizasyonu için inhibisyonunun, primingin neden olduğu etki başlangıcındaki kısalmadan bir ölçüde sorumlu olabileceği varsayımını doğrulamaktadır (13)

Kas gevşeticinin klinik etki süresi ve maksimal etkisinin total doz ile doğru orantılı olduğu ve priming'den etkilenmediği bildirilmiştir (13) Priming dozu ile indüksiyon ajanı arasındaki süre uzun olduğunda hastaya göz kapak hareketinin kontrolünde zayıflama, çift görme, yutkunma güçlüğü'nün gelişebileceği anlatılmalıdır. Ayrıca priming dozun yol açtığı azda olsa solunum depresyonu ve arzu edilmeyen belirtilerin hastayı daha az rahatsız etmesi için sedasyon, ağız ve farinksin yüzeysel anestezisi yanında bir orofaringeal airway kullanılması önerilmektedir (6,13) Yapılan bir çalışmada; 10-15 mikrogr/kg vekuronyum veya 50-75 mikrogr/kg atrakuryumla yapılan priming sonrası submental kasların EMG'deki amplitüdlerinin anlamlı şekilde düştüğü bildirilmiştir. Bu dozlarda atrakuryumun kavrama gücünde etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Bu bulgular yutkunma mekanizmasının vekuronyum veya atrakuryum tarafından bozulabileceğini göstermiştir (13).

“Priming” amacıyla kullanılan ilacın seçimi

Priming için kullanılacak ajanın seçimi birbirine benzer kas gevşeticiler arasından olmalıdır. Bazı çalışmalarda metokurin 0.03mgr/kg ve d-tubokürarine 0.04mgr/kg'lık dozlarda pankuronyumdan önce kullanılmıştır. Mehta ve arkadaşları pankuronyum, metakurin, tubokürarin gibi farklı priming ajanları sonrası anestezinin entübasyon ve idamesinde pankuronyum uyguladıkları bir çalışmalarında; entübasyon koşullarının tüm gruplarda

mükemmel olarak sağlandığını, atrakuryumun diğer kas gevşeticilerin priming dozu ile birlikte kullanıldığında entübasyon koşullarının sadece %44'ünün mükemmel, %17'sinin daha iyi olduğunu bildirmişlerdir(11,94)

Priming dozu ile saptanan huzursuzluk ve sıkıntı gibi belirtiler hem olası bir nondepolarizan ajan sensitivitesine karşı yol gösterici hem de bu sıkıntı hissini gidermede indüksiyonda bir IV ajan kullanma gereksinimini ortaya koymaktadır. Küçük dozda fentanilin primingden önce verilmesi bu semptomları hafifletebilir (11)

Paralizi edici dozla eş zamanlı 2 mg/kg'lık ek doz tiyopental uygulanması TOF oranında daha hızlı bir supresyona neden olur Bunun nedeni; santral sinir sistemindeki depresyonun derinliğinin artmasıdır Naguib ve arkadaşları 0.06mg/kg rokuronyum yada 0.015mg/kg mivakuryum verilmesinden 3 dk sonra 0.6 mg/kg rokuronyum verilmesi ile Sch'ne benzer entübasyon koşulları, etki başlangıcı ve nöromusküler blok elde etmişlerdir Mivakuryum ile priming ile %40, rokuronyum ile priming ile %20-35 oranında etki başlangıcında kısalma olduğu saptanmıştır (10,12).

Vekuronyum veya pankuronyumun 10 ve 15 µgr/kg arasındaki dozlarda çok az huzursuzluk veya distrese ait semptomlar oluşturduğu görülmüştür. TOF oranında minör bir azalma oluşur Solunumsal değişkenlerden frekans, vital kapasite, inspiratuar güç ve pik ekspiratuar akım (PEF)'a ait çalışmalarda; sadece PEF'da yaklaşık % 20 bir azalma saptanmıştır (11)

Optimal priming dozu; istenmeyen semptomlara en az neden olan ve twich depresyonda en hızlı başlangıca neden olan en düşük doz olmalıdır (11)

Priming intervali; priming dozdan entübasyon dozuna kadar olan; entübasyon dozunun uygulanmasından sonra en hızlı twich depresyonunu sağlayan en kısa zaman aralığı olarak tanımlanmıştır (11).

Entübasyon dozu; optimal entübasyon koşullarını sağlayan, twich depresyonda en hızlı başlangıca neden olan en düşük dozdur (11)

VEKURONYUM İÇİN ÖNERİLENLER

Priming dozu: 10-15 µgr/ kg vekuronyum ile primingin efektif olduğu, optimal dozun 10µgr/kg olabileceği ve bu dozlarda %20'den daha fazla twich yüksekliğinde depresyon olmadığı, yan etkilerin gözlenmediği bildirilmiştir 20 µgr/kg'lık dozda priming doza ait yan etkiler gözlenmiştir (11).

Zaman intervali: Optimal priming dozdan sonra 4. dakikada IV tiopental ile induksiyon yapılarak bu zaman intervali; 60-70 saniyede twich yüksekliğinde %80, 100 saniyede %100 depresyon ile en hızlı entübasyon koşullarının başlangıcına izin verdiği bildirilmiştir (11) Vekuronyum için priming ve entübasyon dozları arasındaki 4 dk lık interval 2 veya 4 dk lık intervelden daha kısa bir etki başlama zamanı ile sonuçlanmıştır (13)

Entübasyon dozu: 10 µgr/kg'lık priming doz , 4 dakikalık priming intervali ve tiyopental induksiyonunu takiben 0.1 mg/kg'lık doz hızlı seri entübasyon için uygun bulunmuştur. Potent inhalasyon ajanları kullanıldığı zaman daha düşük entübasyon dozları kullanılabilir (11).

ATRAKURYUM İÇİN ÖNERİLENLER

0.5 mg/kg'lık tek entübasyon dozu 2-3 dakika içinde iyi entübasyon koşulları sağlar. 60-75 µgr/kg priming doz ve 300-400 µgr/kg'lık entübasyon dozuyla birlikte kullanıldığında; 45-75 saniye arasında iyi entübasyon koşulları sağlanır. Priming intervali olarak 2, 3, 5 ve 6 dakikalık zaman aralıklarının seçilmiş olduğu çalışmalarda ise; en iyi priming intervalinin 3dk olduğu saptanmıştır. 5 dakikadan sonra ise entübasyon koşullarında bir düzelme saptanamamıştır. Atrakuryum ile priming dozun uygulanmasından 2 dakika sonra paraliz edici dozun uygulanması ile yaklaşık 75 saniye sonra, priming intervalinin 3 dakika olarak kullanılması ile 42-60 saniye içinde uygun entübasyon koşulları sağlanmıştır. Bu yüzden hızlı entübasyon için optimal priming intervali 3 dakika olarak önerilmektedir (11)

d-TUBOCURARİNE İÇİN ÖNERİLENLER

Priming doz genellikle 75 µgr/kg, entubasyon dozu ise 250-400µgr/kg'dır Hızlı seri entübasyon için entübasyon dozu 500 µgr/kg'a arttırılabilir (11).

ROKURONYUM İÇİN ÖNERİLENLER

Nondepolarizan bir kas gevşeticiden sonra başarılı bir trakeal entübasyon için gereken optimal süreyi birçok faktör etkiler. Rokuronyumun hızlı etki başlangıcının erken presinaptik etkisinden dolayı olduğu düşünülmektedir. 2XED₉₀ dozunun arttırılmasıyla etki başlangıcının kısalmadığını ve priming'in yararlı olmadığını gösteren çalışmalar (17,92) yanında

rokuronyumla priming uygulaması ile nöromusküler blok başlangıcının hızlandığını destekleyen ve etki başlangıcı diğer nondepolarizan kas gevşeticilerden daha hızlı olduğundan priming tekniğinde tercih edilecek kas gevşetici olabileceğini belirten çalışmalar da vardır (12,14)

Griffith ve arkadaşlarının çalışmasında; propofol-fentanyl induksiyonundan sonra 0.06 mgr/kg'lık priming doz verilmesini takiben 2 dakika sonra total doz 0.6 mgr/kg tamamlanmış ve rokuronyumla priming kullanılan grupta etki başlangıcı (34 ± 6 saniye), priming kullanılmayan grupta ise etki başlangıcı (59 ± 14 saniye) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada klinik etki süresi ve derleme indeksinde iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (14). Rokuronyum gibi hızlı etkili bir ilaç için 4 dk'lık bir priming intervalinin çok uzun olabileceği belirtilmiştir (12).

Priming dozda 0.06mg/kg rokuronyum veya 0.015 mg/kg mivakuryumun 3 dk ardından entübasyon dozunda 0,54 mg/kg rokuronyum verilmesi ile nöromusküler blokta hem etki başlama süresi hem de entübasyon koşulları açısından Sch'ne benzer sonuçlar alınmış olup farklı bir ilaçla primingin avantaj sağlamayacağı bildirilmiştir. Bu çalışmada rokuronyumun hem priming hem de entübasyon amaçlı kullanılması ile etki başlangıç zamanı yaklaşık %20 oranında kısalmıştır (12).

Rokuronyum ve vekuronyumun priming dozunun gençlerde (25-35 yaş) ve yaşlılarda (67-73 yaş) kas gücüne ve pulmoner fonksiyon testlerine olan etkisi araştırılmıştır. ED₉₅ dozun %20'si vekuronyumdan 4 dakika, rokuronyumdan 3 dakika sonra verilerek SpO₂, TOF oranı ve pulmoner fonksiyon testlerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Yaşlı hastalar her iki grupta da daha yüksek oranda kas güçsüzlüğü semptomları göstermişlerdir. TOF oranı yaşlı hastalarda rokuronyum için 0.77, vekuronyum için 0.79; genç hastalarda ise sırasıyla 0.89 ve 0.90 olarak saptanmıştır. Dinamik spirometri ile FEV₁ ve FVC her iki grupta da azalma göstermiştir. PEF'de (peak ekspiratuar flow) değişiklik görülmemiştir. Ekspiratuar rezerv volüm yaşlı hastalarda daha fazla azalmış, O₂ saturasyonu her iki grupta da azalmıştır. Sonuç olarak; rokuronyum ve vekuronyumun ED₉₅ dozun %20'si ile SpO₂, pulmoner fonksiyon testleri ve kas gücündeki azalma yaşlı hastalarda daha yüksek oranda olduğu gözlenmiş ve yaşlı hasta grubunda priming tekniğinin güvenilir bir yaklaşım olmadığı savunulmuştur (93).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi etik komite onayı alınan, elektif cerrahi girişim geçiren, yaşları 18-70 yaş arasında değişen 53 kadın, 27 erkek ASA I-II grubunda olan toplam 80 hasta dahil edildi. Olgulara ait demografik özellikler tablo 5, 6, 7 ve 8'de görülmektedir.

Tablo 4: Olguların Gruplara Göre Cinsiyetleri; Yaş, Ağırlık ve Boy Değerleri.

Gruplar	Kadın	Erkek	Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	Boy (cm)
Grup I	18	2	21-59	56-85	157-175
			40.05±12.01	69.80 ±8.11	164.70±4.14
Grup II	13	7	18-60	50-85	160-178
			38.45±12.30	67.55±9.35	164.50±4.59
Grup III	12	8	25-62	45-85	157-175
			39.25±10.12	71.55 ±11.67	165.35±4.97
Grup IV	10	10	18-70	48-100	150-176
			37.75±12.96	71.05 ±13.39	166.70 ±7.60

Gelişigüzel yirmişer kişilik dört eşit gruba ayrılan olgulara, indüksiyonda bir kez kas gevşetici ajan kullanılarak, operasyon süresi nöromusküler blok boyunca kayıtların yapılmasına olanak tanıyacak ve ek bir doza gereksinim göstermeyecek türden seçildi.

İskelet kas sistemi hastalığı, gastroözefagial reflü, allerji veya astım, sürekli ilaç kullanma öyküsü, böbrek veya karaciğer hastalığı, ameliyat sırasında pozisyon değişikliği gerektirecek olanlar, nöromusküler iletiyi etkileyen ilaç kullananlar, boyun cerrahisi geçirenler, radyoterapi veya kemoterapi almış olanlar, zor entübasyon olma olasılığı düşünülen hastalar ve gebe olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Olguların tümü preoperatif olarak anestezi polikliniğinde değerlendirilip fizik muayeneleri ve laboratuvar tetkikleri yapıldı. Premedikasyon uygulanmayan olgulara; ameliyathanede nöromusküler monitörizasyon yapılmayacak koldan 18-20 numara intravenöz kateter ile venöz damar yolu açıldı ve %0.9 NaCl solüsyonu ile sıvı tedavisine başlandı.

Tablo 5: Grup I'deki Hastalara Ait Demografik Özellikler.

Sıra No	Cinsiyet (E/K)	Yaş (Yıl)	Ağırlık (kg)	Tanı	Operasyon Türü
1	K	50	68	Taşlı kese	Lap Kolesistektomi
2	K	54	85	Diz MML	Artroskopi
3	K	59	56	Diz MML	Artroskopi
4	K	26	67	Diz MML	Artroskopi
5	K	33	60	Over kisti	Laparoskopi
6	K	36	65	Over kisti	Laparoskopi
7	K	29	70	Over kisti	Laparoskopi
8	K	39	75	Taşlı kese	Lap Kolesistektomi
9	K	54	70	Diz MML	Artroskopi
10	K	26	75	RIA	Histereskopi
11	K	30	65	Taşlı kese	Lap. Kolesistektomi
12	K	34	62	Kr pelvik ağrı	Laparoskopi
13	E	45	80	Taşlı kese	Lap. Kolesistektomi
14	K	56	80	Taşlı kese	Lap Kolesistektomi
15	K	40	70	Endometrioma	Laparoskopi
16	K	34	60	Endometrial polip	Histerektomi+Polipeksizyon
17	K	30	65	Taşlı kese	Lap. Kolesistektomi
18	K	46	68	Diz MML	Artroskopi
19	K	59	85	Diz MML	Artroskopi
20	E	21	70	Diz MML+ACL	Artroskopi

Tablo 6: Grup II'deki Hastalara Ait Demografik Özellikler

Sıra No	Cinsiyet (E/K)	Yaş (Yıl)	Ağırlık (kg)	Tanı	Operasyon Türü
1	E	25	78	Tibia fraktürü	İlizarov uygulaması
2	K	35	55	Myoma uteri	Myomektomi
3	K	25	58	Over kisti	Laparoskopi
4	E	18	60	Femur fraktürü	Plak yerleştirme
5	K	18	56	Femur fraktürü	Plak yerleştirme
6	K	32	70	Over kisti	Laparoskopi
7	K	43	65	Myoma uteri	Myomektomi
8	K	49	80	Myoma uteri	Myomektomi
9	E	54	85	Taşlı kese	Lap Kolesistektomi
10	E	59	70	Taşlı kese	Lap Kolesistektomi
11	K	26	50	Endometrioma	Laparoskopi
12	K	30	65	Over kisti	Laparoskopi
13	E	49	70	Taşlı kese	Lap Kolesistektomi
14	K	39	65	Over kisti	Laparoskopi
15	K	39	82	Bilateral inguinal herni	Herniorafi
16	K	60	70	Taşlı kese	Lap Kolesistektomi
17	K	40	70	Myoma uteri	Lap Histerektomi
18	E	41	75	Travmatik doku defekti	Flep kaydırma
19	E	30	63	Tendon kesisi	Tendon transferi
20	K	51	64	Desensus uteri	Vaginal histerektomi

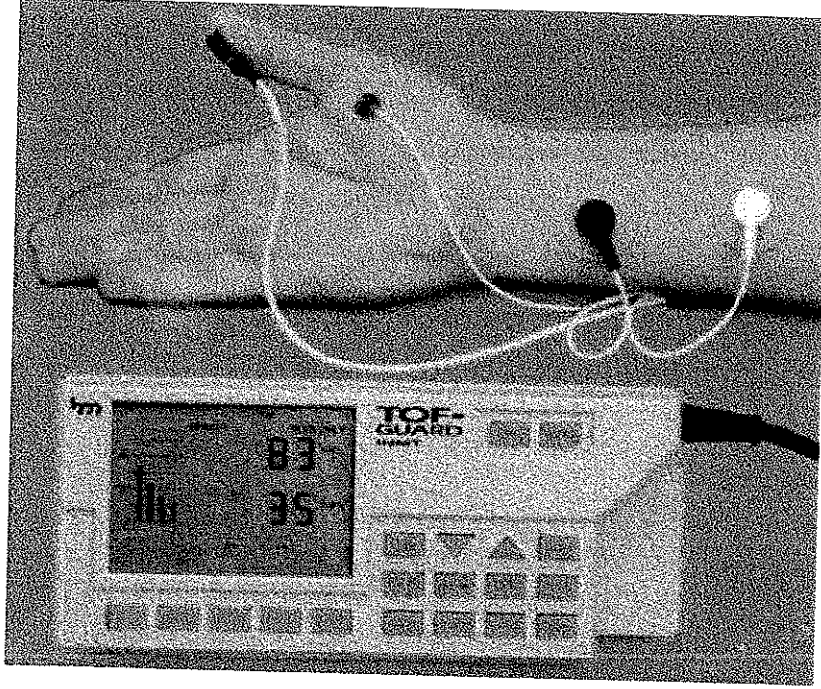
Tablo 7: Grup III'deki Hastalara Ait Demografik Özellikler

Sıra No	Cinsiyet (E/K)	Yaş (Yıl)	Ağırlık (kg)	Tanı	Operasyon Türü
1	K	49	85	Diz MML	Artroskopi
2	K	35	83	Diz MML	Artroskopi
3	E	27	80	Diz ACL+MML	Artroskopi
4	E	39	78	Diz MML	Artroskopi
5	K	37	68	Diz MML	Artroskopi
6	K	49	76	Diz MML	Artroskopi
7	E	27	63	Diz MML	Artroskopi
8	K	43	70	Taşlı kese	Lap. Kolesistektomi
9	K	32	60	Taşlı kese	Lap. Kolesistektomi
10	K	47	52	Diz MML	Artroskopi
11	E	54	85	Taşlı kese	Lap. Kolesistektomi
12	E	40	85	Taşlı kese	Lap. Kolesistektomi
13	E	25	80	Skrotal herni	Hernioplasti
14	K	62	45	Taşlı kese	Lap. Kolesistektomi
15	K	39	85	Diz MML	Artroskopi
16	K	25	73	Taşlı kese	Lap. Kolesistektomi
17	K	35	65	Umblikal herni	Laparoskopik onarım
18	K	49	60	Bacakta deformite	Greftleme
19	K	39	65	Diz MML	Artroskopi
20	E	32	73	Diz MML	Artroskopi

Tablo 8: Grup IV'deki Hastalara Ait Demografik Özellikler

Sıra No	Cinsiyet (E/K)	Yaş (Yıl)	Ağırlık (kg)	Tanı	Operasyon Türü
1	K	45	66	Kronik pelvik ağrı	Laparoskopi
2	E	26	75	Diz ACL	Artroskopi
3	E	31	75	Kulak deformitesi	Flep kaydırma
4	K	31	63	Over kisti	Laparoskopi
5	K	35	50	Kronik pelvik ağrı	Laparoskopi
6	E	24	65	Tibia fraktürü	External fixasyon
7	K	31	66	Pelvik ağrı	Laparoskopi
8	E	18	55	Radius fraktürü	Plak yerleştirme
9	K	38	86	Diz MML	Artroskopi
10	K	52	75	İdrar inkontinansı	Vajinal Wall
11	E	21	83	İnguinal herni	Laparoskopik onarım
12	E	34	74	El bilek kesisi	Median sinir grefti
13	K	70	60	Vajinal prolapsus	Laparoskopik histerektomi
14	K	43	60	El bilek kesisi	Tendon sinir onarımı
15	E	46	100	Sol diz MML	Artroskopi
16	E	27	90	Sol diz MML	Artroskopi
17	E	42	80	Tibia pseudoartrozu	İntramedüller çivi
18	E	60	80	Sol femur fraktürü	İnternal fixasyon
19	K	42	70	İnguinal herni	Laparoskopik onarım
20	K	39	48	Kronik pelvik ağrı	Laparoskopi

Operasyon odasına alınan hastaların EKG, noninvaziv kan basıncı ve SpO₂ değerleri için Sony, Mennen Medical Inc Horizon 1000 ve nöromusküler monitörizasyon (NM) için ise TOF Guard (Şekil 14) kullanılarak monitorizasyon yapıldı.



Şekil 14: Çalışmamızda kullandığımız periferik sinir stimülatörü

NM monitörizasyon için sıvı tedavisi uygulanmayan kol tercih edilerek , aynı kolun el başparmağının hareketleri engellenmeyecek şekilde tesbit edildi Cilt alkolle temizlendikten sonra ulnar sinir trasesine iki stimülüs elektrodu (Bioflez,Biometer, Denmark) başparmak distal falanksına bir akselerasyon transduseri ve adduktor pollicis kası üzerine periferik ısı sensörü yerleştirildi Sinir stimülatörü çalıştırılıp indüksiyon öncesi otomatik kalibrasyon yapıldı ve daha sonra cihaz geçici bir süre için "stop ,, düğmesine basılarak durduruldu. Bir kas gevşetici ajanın etki başlama süresini hızlandırmak için, priming ile indüksiyon öncesi entübasyon dozunun %10-20'si gibi küçük dozda kullanılarak nöromusküler reseptörlerin bir kısmı bloke edilip, daha sonra önerilen entübasyon dozunun geriye kalanının verilmesiyle birçok yayında hızlı bir nöromusküler blok başlangıcı elde edildiği bildirilmektedir (6,11,13,89,95,96,97).

Çalışmamızda rokuronyumun iki farklı entübasyon dozuyla , iki farklı priming dozunu birlikte kullanılarak trakeal entübasyon koşulları, nöromusküler blok ve hemodinamik parametreler üzerine olan etkilerini değerlendirdik. Ayrıca priming doza bağlı gelişebilecek yan etkileri de araştırdık Rokuronyum **entübasyonda** 0,6 mg/kg (2xED₉₅) ve 0.9mg/kg

(3xED₉₅); primingde ise 0.06mg/kg (2xED₉₅ dozun %10'u) ve 0.09mg/kg (3xED₉₅ dozun %10'u) olarak kullanıldı

Priming intervali, priming başlangıç dozu ile entübasyon dozu arasındaki süre olup priming tekniği için oldukça önemlidir. Bu sürenin uygunluğu hem entübasyon kalitesi, hem de nöromüsküler blokerin kas güçsüzlüğü, çift görme, yutkunma ve solunum güçlüğü gibi istenmeyen yan etkilerinden, ayrıca en önemlisi de koruyucu laringeal reflekslerin korunması için önem taşımaktadır. Priming intervali farklı kas gevşetici ajanlar için ortalama 2 ile 4 dk arasındadır (6,10,22,96,97). Çalışmamızda tüm gruplarda Griffith ve arkadaşlarının çalışmasında (14) olduğu gibi 2 dk olarak önerilen priming intervalini kullandık.

Tablo 9: Gruplara Göre Kullanılan Priming ve Entübasyon Dozları;

Gruplar	Priming dozu	Total entübasyon dozu
Grup I (Düşük priming ve düşük entübasyon dozu)	0.06mg/kg	0.6mg/kg
Grup II (Düşük priming ve yüksek entübasyon dozu)	0.06mg/kg	0.9mg/kg
Grup III (Yüksek priming ve düşük entübasyon dozu)	0.09mg/kg	0.6mg/kg
Grup IV (Yüksek priming ve yüksek entübasyon dozu)	0.09mg/kg	0.9mg/kg

Priming doz uygulandıktan sonra göz kapaklarında zayıflık, ptozis, çift görme, yutma güçlüğü, tüm kaslarda güçsüzlük hissi, göğüste ağırlık hissi, dilini dışarda tutmada zorluk, nefes alma zorluğu gibi belirtilerle hatta gastrik içeriğin aspirasyonu da olabilir (118,25).

Çalışmamızdaki tüm olgular priming doz uygulanmasından sonra hemodinamik değişiklikler ve priminge bağlı olası gelişebilecek yanma, ağrı, kızarıklık, ürtiker, aritmi, solunum güçlüğü, yutkunma güçlüğü, ptozis gibi bulgular açısından değerlendirildiler. Gelişen solunum, yutkunma güçlüğü ve ptozisin oluşma süreleri kaydedildi. Priming doz sonrası solunum ve yutkunma güçlüğünden, huzursuzluktan yakınan hastalarda 5-7 mg/kg Na tiyopental ve 2 µ/kg fentanil ile induksiyon hemen başlatıldı. Kalan hastalarda induksiyona priming intervali dolmadan başlandı. Priming sonrası 2 dk'da rokuronyumun hesaplanan entübasyon dozu beş sn'den az olmayacak şekilde intravenöz uygulandı. Entübasyon dozundan sonra spontan el çekme hareketi olup olmadığı gözlemlendi.

Hastalarda indüksiyon sonrası TOF Guard ile ulnar sinire her 15 sn de bir, 2 Hz frekansta supramaksimal TOF stimülüsleri uygulanmaya başlandı. TOF stimülasyonuna birinci yanıt (T_1) yüksekliğinin % 95 depresyonu ve maksimum blok oluşma süreleri , maksimum blok yüzdesi kaydedildi Tüm hastalar maksimum blokta entübe edildi ve entübasyona alınan yanıt entübasyon skalası (98) ile değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10: Entübasyon Skalası

Skor	Çene gevşemesi	Kord vokaller	Entübasyona cevap
0	Olanaksız,kötü	Kapalı	Şiddetli öksürme veya sıçrama
1	Az	Kapalı	Orta derecede (ılımlı)öksürük
2	Orta	Hareketli	Hafif diafragma hareketi
3	İyi	Açık	Hiçbiri

Total skor 8-9=*mükemmel*, 6-7=*iyi*, 3-5=*fena değil*, 0-2=*kötü*

Anestezinin devamında %33O₂- % 66 N₂O karışımı içinde %1-1.5 konsantrasyonda isofluran kullanıldı. Kalp hızının preoperatif değere göre % 20'nin üzerine çıktığı durumlarda fentanyl 1µg/kg yapıldı. End Tidal CO₂ (ETCO₂) 30-35 mmHg arasında olacak şekilde intermitant pozitif basınçlı ventilasyon uygulandı. Periferik vücut ısısının 35°C üzerinde tutulmasına dikkat edildi.

Olguların tümünde preoperatif, priming doz sonrası, entübasyon öncesi ve sonrası 10 dk'ya kadar 1,3,5,7 ve 10.dk'da daha sonra intraoperatif 15 dk'da bir ve postoperatif, hemodinamik parametreler ve SpO₂ değerleri izlenerek kaydedildi. Entübasyon sonrası ise ETCO₂ değerleri ve nasofarengal ısı probu ile vücut ısısı değerleri kaydına başlandı.

Nöromusküler iletinin değerlendirilmesi amacıyla ;

- ***Etki başlama süresi*** = Rokuronyumun entübasyon dozunun tamamlanmasından maksimum blok oluşmasına kadar geçen süre (sn)
- ***Klinik etki süresi*** = Rokuronyumun entübasyon dozunun tamamlanmasından T_1 yanıtının %25 derlenmesine (T_1 %25) kadar geçen süre (dk)
- ***Total etki süresi*** = Rokuronyumun entübasyon dozunun tamamlanmasından T_1 yanıtının % 90 derlenmesine kadargeçen süre (dk)
- ***Derlenme indeksi*** = T_1 yanıtının %25 derlenmesinden % 75 derlenmesine kadar geçen süreler (dk) kaydedildi.

Ayrıca rokuronyum entübasyon dozundan sonra TOF%10, TOF%25, TOF%50 ve TOF%70 derlenmeye kadar geçen süreler de kaydedildi. Bu kayıtlar bitene dek hastalara ek doz kas rokuronyum verilmedi. Hastalar nöromüsküler blok kayıtları süresince cerrahi gevşeme skoru (99) ile değerlendirildi (tablo 11).

Tablo 11: Cerrahi Gevşeme Skoru

Skor	Klinik kriterler
1	İyi gevşeme hastada hareket yok
2	Ventilasyona hafif direnç veya cerrahiyle etkileşmeyen hafif hasta hareketi
3	Cerrahi girişime olanak vermeyen yetersiz gevşeme

Nöromüsküler blok kayıtları tamamlandıktan sonra hastalara gerekirse ek doz 0,15 mg/kg rokuronyum uygulandı. Hastalar spontan solunumları başlayıp TOF oranı %70'e ulaştığında ekstübe edildiler. Ekstübasyon sonrası hastalar Steward ayılma skoru ile (154) değerlendirildi (Tablo 12)

Tablo 12: "Steward,, Ayılma Skoru

Bilinç	Hava yolu	Hareket	Puan
Uyanık	Emirle öksürüyor, ağlıyor	İstemli ekstremitte hareketi var	2
Stimülüse cevap veriyor	İyi bir hava yolu sağlıyor	Anlamsız olarak ekstremitelerini oynatıyor	1
Cevap yok	Havayolunun açılmasına ihtiyaç duyuyor	Hareket ettirmiyor	0

Genellikle nöromüsküler derlenmenin değerlendirilmesi baş kaldırma, dil çıkarma, göz açma gibi klinik testlerle yapılmaktadır. Bu testler arasında 5 sn süreyle başı kaldırabilme ve olgularda TOF'un 0.7'ye ulaşması ile yeterli derlenmenin olduğu bilinmektedir (101). Kaynak taramamızda nöromüsküler derlenmenin solunum fonksiyon testleri ile birlikte değerlendirildiği çalışmalarda (93); yalnızca priming doz sonrası azalmış FEV₁ ve FVC ölçümleri yapılmış ancak postoperatif ölçümlere rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda

hastaların ekstübasyon sonunda ve derlenme odası 10 dk'da kas gücünü klinik olarak değerlendirmek için 5 sn baş kaldırma, geniş göz açma, öksürme, dil çıkarma yetenekleri ile birlikte TOF oranı %70 'e ulaşınca ekstübe ettiğimiz olgularımızda derlenmeyi solunum fonksiyon testleriyle de değerlendirmek için; mikro spirometre cihazı ile FEV₁ ve FVC değerlerinin preoperatif ve postoperatif 30 dk'da ölçümü yapılarak karşılaştırıldı. Bu ölçümler hasta oturur pozisyonda ve burun tıkalı iken yapıldı. Yaş ve boya göre düzenlenmiş bir skaladan bu ölçümlerin o hasta için beklenen değerleri kaydedildi. Total akciğer kapasitesi (TLC) ve rezidüel volüm (RV) gibi bazı akciğer volümlerinin ve pik ekspiratuar akım hızı ve FEV₁ gibi ekspiratuar akımların efor bağımlı olması nedeniyle solunum kas gücünü değerlendirmek için maksimum inspiratuar basınç ve maksimum ekspiratuar basınç ölçümleri daha hassastır. Ancak bu ölçümlerde gereken üç yollu respiratuar valvi olan kapalı bir port ve basınç ölçer sistemimizin olmaması nedeniyle elimizdeki spirometre ile FEV₁ ve FVC ölçümlerini yaptık. Ayrıca olgular postoperatif bulantı kusma, boğaz ve kas ağrısı (postoperatif ve 24 saatte) yönünden değerlendirildiler. Çalışmanın standardizasyonunu sağlamak amacı ile olguların takibi ve izlenen parametreler tek anesteziist tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde; gruplar arası karşılaştırmalar için tek yönlü Anova ve Kruskal Wallis, ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney ve PostHoc Tukey HSD testleri kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar Friedman testi ile yapıldı. Kategori değişkenler karşılaştırılırken ise Ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Olgulara ait yaş, ağırlık ve boy ortalamaları değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 13) ($p>0.05$)

Tablo 13: Olguların Gruplara Göre Cinsiyetleri; Yaş, Ağırlık ve Boy Ortalamaları.

Gruplar		Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	Boy (cm)
Grup I	Düşük priming (0.06mg/kg)	21-59	56-85	151-175
	Düşük entübasyon (0.6mg/kg)	40.05±12.01	69.80 ±8.11	164.70± 4.14
Grup II	Düşük priming (0.06mg/kg)	18-60	50-85	160-178
	Yüksek entübasyon (0.9mg/kg)	38.45±12.30	67.55±9.35	164.50±4.59
Grup III	Yüksek priming (0.09mg/kg)	25-62	45-85	157-175
	Düşük entübasyon (0.6mg/kg)	39.25±10.12	71.55 ±11.67	165.35± 4.97
Grup IV	Yüksek priming (0.09mg/kg)	18-70	48-100	150-176
	Yüksek entübasyon (0.9mg/kg)	37.75±12.96	71.05 ±13.39	166.70 ±7.60

Anestezi ve operasyon süreleri açısından değerlendirildiğinde; her iki sürede hem grup II ve Grup IV'de diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 14) ($p<0.05$) Fakat grup II ve grup IV'deki bu yükseklik kendi aralarında anlamsızdı ($p>0.05$)

Tablo 14: Olgulara Ait Operasyon ve Anestezi Süreleri Ortalamaları.

	Anestezi süresi (dk)	Operasyon süresi (dk)
Grup I	88,6 ± 23,58	76,9 ± 24,92
Grup II	128,1 ± 33,06*	116,15 ± 31,62*
Grup III	79,4 ± 11,73	64,75 ± 11,70
Grup IV	132 ± 44,76*	120,75 ± 43,11*

* $p<0,05$

Nöromüsküler monitorizasyon bulguları gözden geçirildiğinde;

T_1 %95 bloğa ulaşma süresi;

Olgular T_1 %95 bloğa ulaşma süreleri değerlendirildiğinde; bu süre (Tablo 15) en kısa grup II'de $69,90 \pm 26,54$ sn, en uzun grup III'de $97,35 \pm 35,05$ sn idi, Grup II'de %95 blok süresi grup III'e göre anlamlı bir azalma gösterirken ($p < 0,05$) bu süre grup II ve grup IV karşılaştırıldığında anlamsızdı ($p > 0,05$)

Tablo 15: Olgulara Ait T_1 %95 Bloğa Ulaşma ve Etki Başlangıcı Süreleri ve Maksimum Blok %'leri

Gruplar	% 95 blok (sn)	Max blok (%)	Etki başlangıcı (sn)
Grup I	$79,55 \pm 28,68$	$99,85 \pm 0,67$	$102,15 \pm 28,06$
Grup II	$69,90 \pm 26,54^*$	$99,85 \pm 0,67$	$87,35 \pm 29,04$
Grup III	$97,35 \pm 35,05$	$99,50 \pm 1,23$	$130,45 \pm 42,66^*$
Grup IV	$80,75 \pm 26,84$	$99,75 \pm 1,11$	$98,85 \pm 32,79$

* $p < 0,05$

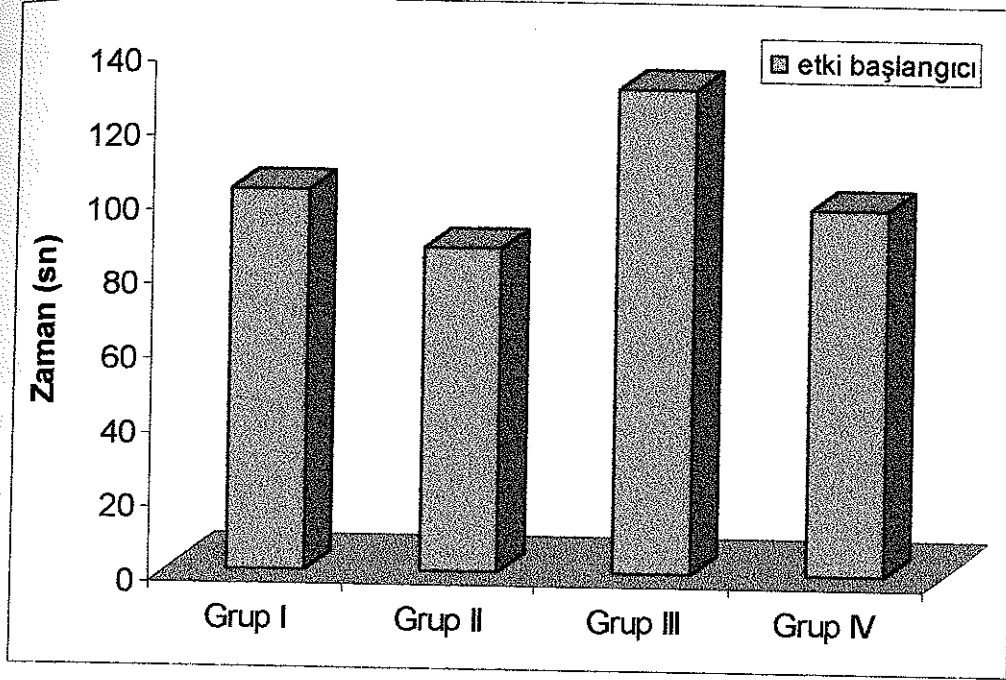
Maksimum blok %'leri değerlendirildiğinde;

Maksimum blok %'si ortalamaları (Tablo15) incelendiğinde; her dört grupta bu ortalamalar benzerdi ($p > 0,05$).

Etki başlangıcı değerlendirildiğinde ;

Etki başlangıç süreleri değerlendirildiğinde (Tablo 15); en uzun etki başlangıcı grup III'de $130,45 \pm 42,66$ sn olup, bu süre grup I,II ve IV'le karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Grup I,II ve IV'deki etki başlangıcı süreleri birbirine yakın olup aralarındaki fark anlamsızdı ($p > 0,05$)

Grafik 1: Gruplara Ait Etki Başlangıç Süreleri



Entübasyon skoru açısından gruplar değerlendirildiğinde;

Entübasyon skalasına (Tablo 10) göre elde ettiğimiz skorlar olguların tümünde mükemmel entübasyonu gösteren 8 yada 9 puan idi. Olguların hiçbirinde kötü entübasyon saptanmadı.

Mükemmel entübasyonun gruplara göre dağılımına baktığımızda; Grup I’de hastaların % 75’inde 9, %25 hastada 8; Grup II’de %85 olguda 9, %15 olguda 8; grup III’de % 40 olguda 9, %60 olguda 8; grup IV’de ise olguların tamamında 9 olarak kaydedildi. Bu entübasyon skorunda eğer diyafragma hareketi gözlemlenirse 8, olmadıysa 9 puan olarak değerlendirmeye alındı.

Diyafragma hareketinin olmadığı; mükemmel entübasyonlar karşılaştırıldığında grup IV’de olguların tümünün puanı 9 ‘du ve grup I ve III’e göre anlamlıydı($p < 0.05$)

Diyafragma hareketinin en fazla olduğu; grup III’de 12 olguda 8 olarak saptanan entübasyon skoru grup I ve II ve IV’e göre anlamlı idi ($p < 0.05$)

T1'deki derlenme süreleri ;% 10, % 25, % 50, % 75 ve % 90 gruplar arasında değerlendirildiğinde;

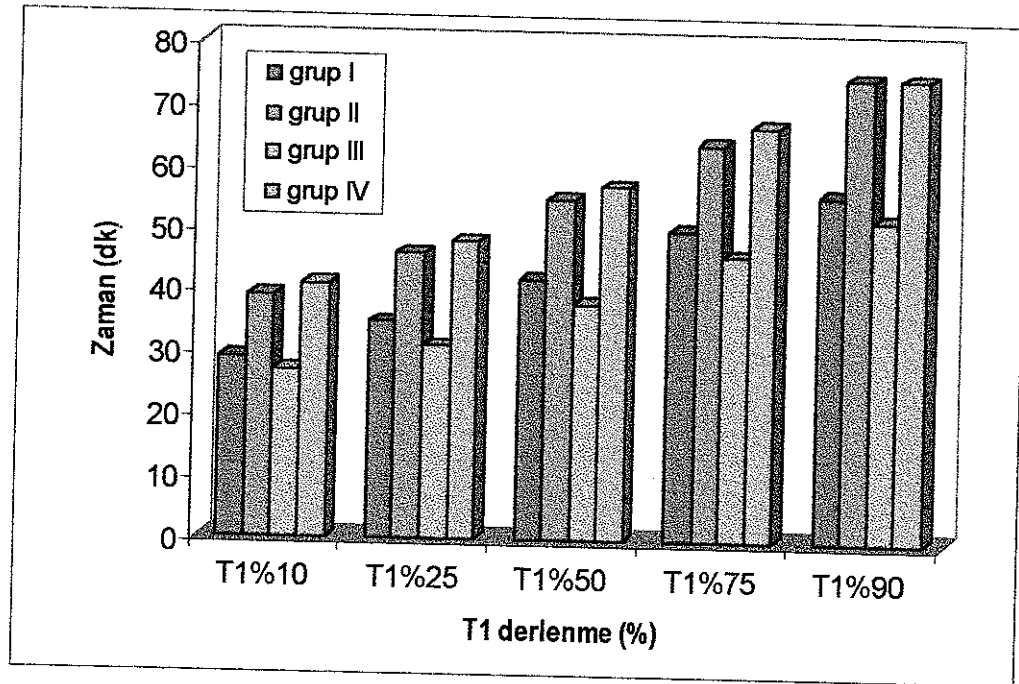
Olguların T1'e ait derlenme süreleri Tablo 16'da verilmiştir. Yüksek entübasyon dozu (0.9mg/kg) uyguladığımız hem grup II, hem de grup IV'deki T1'e ait derlenme süreleri, düşük entübasyon dozu (0.6mg/kg) uyguladığımız grup I ve III'le karşılaştırıldığında bu süre anlamlı olarak uzun saptandı(p<0.05)

Tablo 16: Olgulara Ait T1 Derlenme Süreleri (Dk)

Gruplar	T ₁ %10	T ₁ %25	T ₁ %50	T ₁ %75	T ₁ %90
Grup I	29,25± 6,67	35,30± 7,96	42,90± 9,51	50,35± 11,75	56,10± 12,43
Grup II	39,4± 7,38*	46,45± 8,92*	55,05± 11,4*	64,8± 13,58*	75,95± 21,28*
Grup III	27,30± 9,05	31,60± 7,13	38,25± 8,84	46,15± 13,15	52,60± 13,78
Grup IV	41± 13,17*	48,30± 14,97*	57,80± 19,86*	67,60± 24,06*	75,95± 27,78*

*p<0.05

Grafik 2: Olgulara Ait T1 Derlenme Süreleri



Derlenme indeksi açısından gruplar değerlendirildiğinde ise;

Derlenme indeksi Grup I'de $14,95 \pm 7,26$ dk, Grup II'de $17,25 \pm 7,03$ dk , Grup III'de $14,55 \pm 9,04$ dk, Grup IV'de $19,30 \pm 10,12$ dk olup bu süredeki (T1%25-75) gruplar arasındaki farklılık anlamsızdı ($p>0.05$)

TOF %10, %25, %50, %70 derlenme süreleri açısından gruplar değerlendirildiğinde;

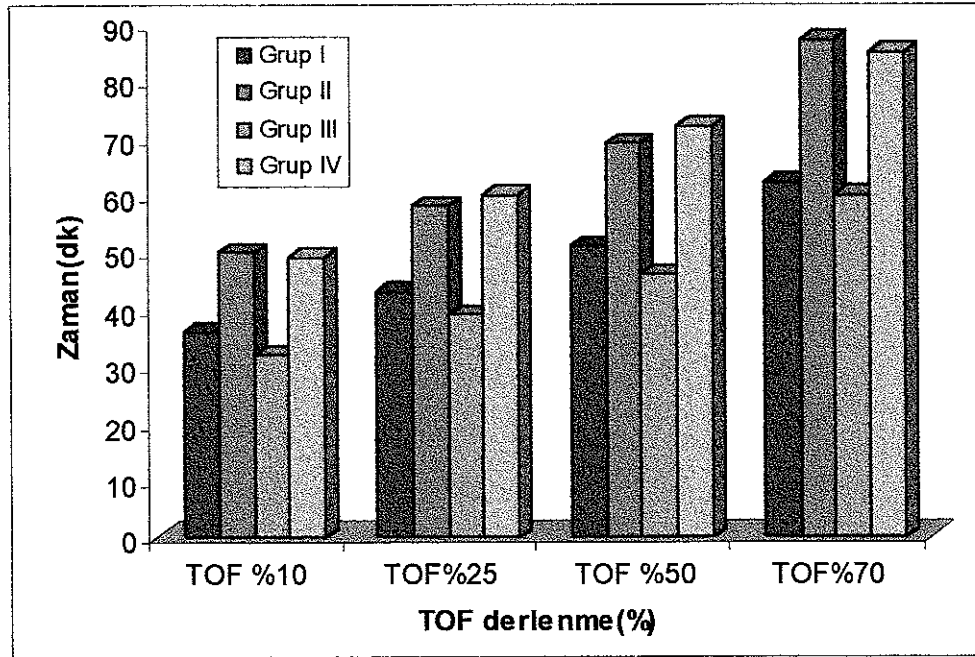
TOF'da % 10, % 25, % 50, %70 de saptadığımız derlenme süreleri (Tablo 17) T1'de aynı oranlardaki derlenme sürelerine göre daha uzundu. TOF'da grup II ve grup IV'deki derlenme süreleri aynı T1'de olduğu gibi grup I ve grup III'le karşılaştırıldığında anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0.05$).

Tablo 17: Olgulara Ait TOF Derlenme Süreleri (Dk)

Gruplar	TOF%10	TOF%25	TOF%50	TOF%70
Grup I	$36,50 \pm 6,56$	$43,45 \pm 7,85$	$51,95 \pm 9,25$	$62,30 \pm 11,59$
Grup II	$50 \pm 13,55^*$	$58,90 \pm 13,91^*$	$69,80 \pm 14,78^*$	$87,25 \pm 18,37^*$
Grup III	$32,85 \pm 7,39$	$39,40 \pm 7,40$	$46,90 \pm 7,69$	$60,05 \pm 12,17$
Grup IV	$49,95 \pm 13,61^*$	$60 \pm 15,90^*$	$72 \pm 20,74^*$	$85,75 \pm 24,11^*$

* $P<0.05$

Grafik 3: Olgulara Ait TOF Derlenme Süreleri



Hemodinamik veriler değerlendirildiğinde;

Sistolik arter basıncının (SAB) değerlendirilmesi;

SAB'da grup I'deki istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler; preoperatif değerlere göre entübasyon öncesinde düşme, entübasyonun 5 dk ve 7 dk'sında ise yeniden düşme gösterdi ($p<0.05$) (Tablo 18)

Grup II'de SAB preoperatif değerlere göre 5, 7, ve 10 dk'da istatistiksel olarak anlamlı artma gösterdi ($p<0.05$). Grup III'de SAB preoperatif değerlere göre priming sonrası ve entübasyon sonrası 1 dk'da anlamlı artış ($p<0.05$), entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 5 dk, 7 dk, ve 10 dk'da ise anlamlı bir düşme gösterdi ($p<0.05$). Grup IV'de SAB preoperatif değerlere göre entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 5 dk, 7 dk ve 10 dk'daki düşme anlamlıydı ($p<0.05$)

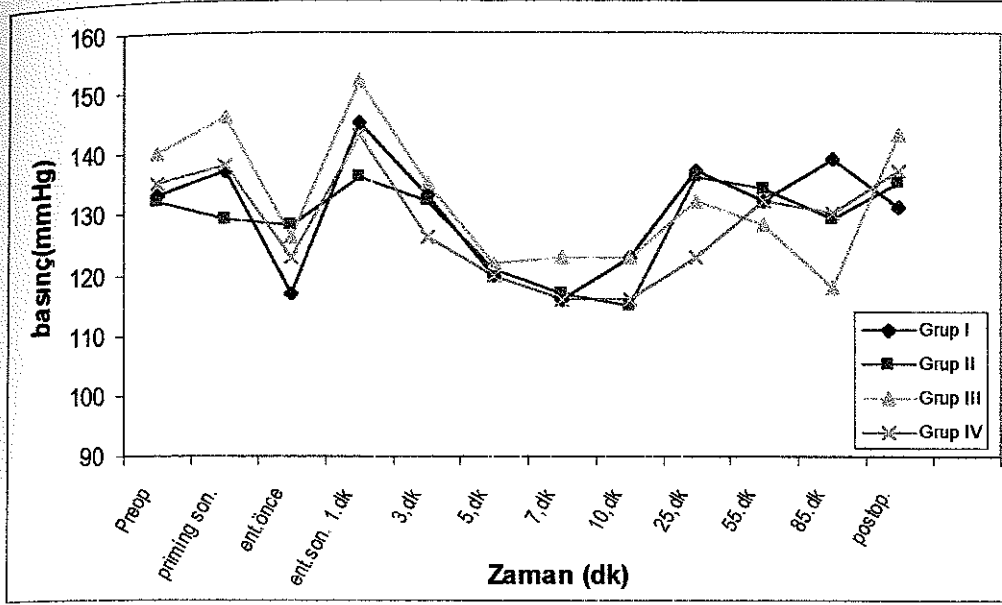
Tablo 18: Olgulara Ait Sistolik Arter Basıncı Değerleri (mmHg)

Süre	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Preop.	133.20±18.29	132.55±15.92	140.30±15.39	135.85±18.24
Priming sonrası	137.35±17.88	129.55±20.22	146.30±18.31**	138.25±27.05
Entübasyon öncesi	117.95±16.43*	128±22.85	126.35±15.60*	123.60±17*
1. dk	145.55±19.16**	136.05±36.82	152±16.59**	143.85±30.43
3. dk	133.45±16.91	132.55±20.81	135.70±14.93	126.15±21.36
5. dk	120.95±12.94*	121.91±7.59**	122.55±14.81*	120.95±23.60*
7. dk	116.95±14.30*	117.90±12.78**	123.20±14.13*	116.85±24.61*
10. dk	123.40±12.27	115.45±13.06**	123.35±17.58*	116.15±22.17*
25. dk	137.75±18.54	136.95±25.20	132.15±22.95	123.55±20.45
55. dk	132.15±15.38	134.80±15.31	128.95±18.31	132.35±16.50
85. dk	139.30±12.51	129.57±12.86	118.75±18.66	130.12±16.24
Postop.	131.70±17.99	135.95±18.59	143.20±17.55	137.45±18.61

* $p<0.05$ (anlamlı düşme)

** $p<0.05$ (anlamlı artma)

Grafik 4: Olgulara Ait SAB Değerleri



Diastolik arter basıncının (DAB) değerlendirilmesi;

DAB grup I'de preoperatif değerlere göre priming sonrası ve entübasyondan sonra 1 dk'da anlamlı artış gösterirken , grup II'de sadece entübasyon sonrası 1 dk ve 25 dk'da anlamlı artış gösterdi ($p < 0.05$) (Tablo 19) Hem grup III , hem de grup IV'de DAB preoperatif değerlere göre entübasyon sonu 1.dk da anlamlı artış, 7. ve 10. dk'larda anlamlı düşme gösterdi ($p < 0.05$)

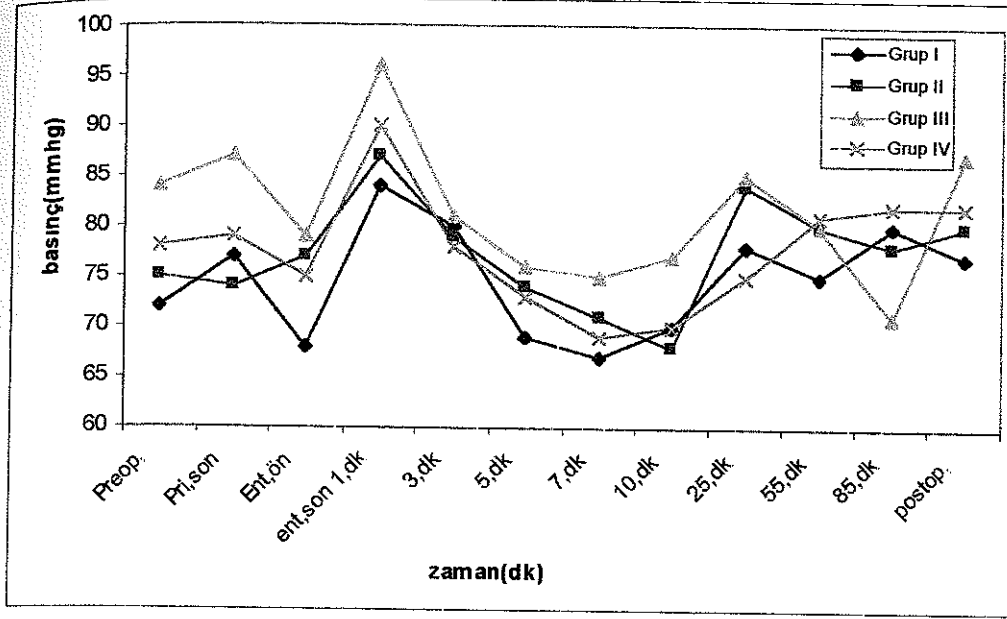
Tablo 19: Olgulara Ait Diastolik Arter Basıncı Değerleri (mmHg).

Süre	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Preop.	72.60±11.02	75.45±12.99	84.65±12.53	78.45±12.51
Priming sonrası	77.35±10.36**	74.50±20.89	87.40±14.58	79.20±17.05
Entübasyon öncesi	68.45±8.75	77.15±18.25	79.75±13.59	75.60±13.78
1. dk	84.20±13.91**	87.10±17.74**	96.05±14.83**	90.10±21.37**
3. dk	80.15±11.90	79.30±18.23	81.45±12.71	78.20±15.17
5. dk	69.40±11.25	74.70±13.43	76.10±13.26*	73.35±14.70
7. dk	67.25±10.55	71.05±11.36	75.90±16.41*	69.75±14.28*
10. dk	70.45±8.12	68.35±12.33	77.65±17.45*	70.10±13.31*
25. dk	78.50±11.98	84.30±21.29**	85.25±19.11	75.90±11.80
55. dk	75.42±13.84	80.15±18.03	80.60±18.02	81.60±10.95
85. dk	80.70±11.56	78.36±13.40	71.75±1.50	82.18±15.21
Postop.	77.55±14.43	80.75±15.36	87.65±1764	82.80±13.08

* $p < 0.05$ (anlamlı düşme)

** $p < 0.05$ (anlamlı artma)

Grafik 5: Olgulara Ait DAB Değerleri



Orta arter basıncının (OAB) değerlendirilmesi;

OAB grup I’de preoperatif değerlere göre priming ve entübasyon sonrası 1 dk’daki artma, 7.dk’daki azalma anlamlıydı (Tablo 20) ($p < 0.05$) Grup II’de entübasyon sonu 1. dk ve 25 dk da artma, 10 dk da ise azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Grup III ve grup IV’de entübasyon sonu 1. dk da anlamlı artış görülürken, 5 dk, 7.dk, ve 10 dk’ da düşme anlamlıydı ($p < 0.05$).

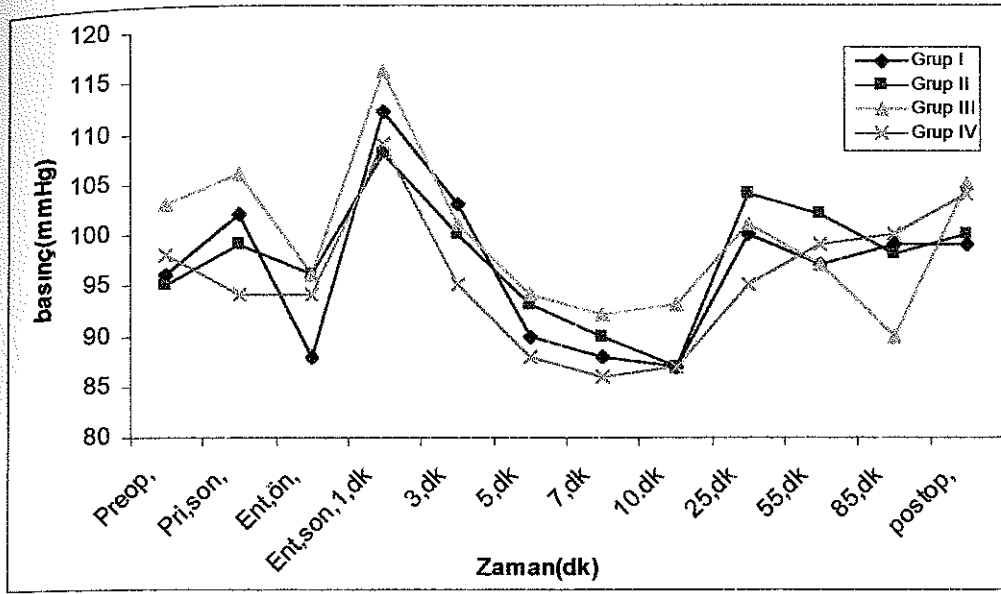
Tablo 20: Orta Arter Basıncının Değerlendirilmesi (mmHg)

Süre	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Preop.	96.40 ±15.70	95.26±13.30	103.60±12.75	98.75±12.06
Priming sonrası	102±14.48**	99.84±22.89	106.35±13.71	94.70±25.74
Entübasyon öncesi	88.85±10.74	96.10±21.33**	96±12.94	94.35±15.34
1. dk	112.15±14.70**	108.42±18.98	116.45±13.18**	109.95±21.40**
3. dk	103±14.49	100.26±16.62	101.15±13.24	95.70±16.15
5. dk	90.90±12	93.57±14.85	94.05±9.82*	88.75±17.63*
7. dk	88.10±11.46*	90.63±12.23	92.55±13.26*	86.50±16.90*
10. dk	87.95±20.25	87.21±11.55*	93.75±17.02*	87.65±14.52*
25. dk	100.10±15.65	104.84±22.34**	101.95±17.68	95.30±16.38
55. dk	97.42±17.39	102.78±19.69	97.25±17.40	99.42±9.70
85. dk	99.90±17.62	98.88±13.73	90.75±12.99	100.93±12.33
Postop.	99.30±14.84	100.68±20.73	105.85±17.24	104.15±12.30

* $p < 0.05$ (anlamlı azalma)

** $p < 0.05$ (anlamlı artma)

Grafik 6: Olgulara Ait OAB Değerleri



Kalp hızının (KH) değerlendirilmesi

Ortalama kalp hızı değerleri 0.6mg/kg entübasyon dozu rokuronyumun kullanıldığı fakat priming dozlarının farklı olduğu I ve III gruplarda priming sonrası, entübasyon sonrası 1.dk'da anlamlı artış gösterirken, 10 dk'da düşme anlamlıydı (Tablo 21) ($p < 0.05$)

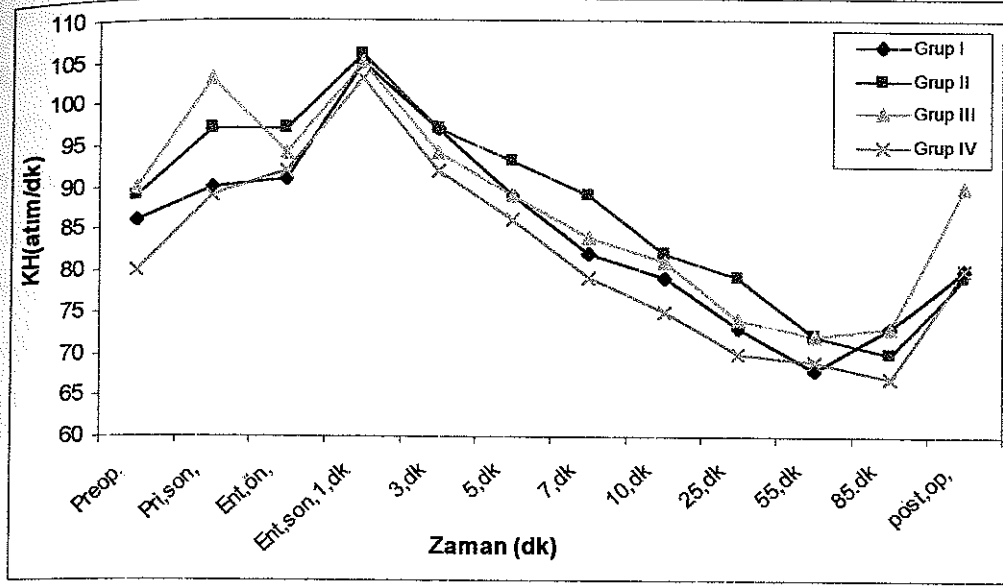
0.9mg/kg rokuronyum entübasyon dozu kullandığımız grup II ve IV'de ise priming sonrası, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1. ve 3 dk'da anlamlı artış gösterdi ($p < 0.05$)

Tablo 21: Olgulara Ait Kalp Hızı Değerleri (Atım /dk)

Süre	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Preop.	86.75±13.56	89.95±12.99	90.20±13.08	80.65±10.41
Priming sonrası	90.30±14.23**	97.70±15.75**	103.15±15.07**	89±15.69**
Entübasyon öncesi	91.95±17.88	97.95±15.42**	94.60±11.25	92±15.96**
1. dk	105±16.33**	106.55±15.77**	105.65±12.77**	103.50±14.31**
3. dk	97.55±19.17	97.10±14.43**	94.70±11	92.80±17.46**
5. dk	89.05±19.02	93.10±15.32	89.05±11.67	86.55±16.29
7. dk	82.80±19.03	89.05±14.14	84.55±13.29	79.60±15.60
10. dk	79.20±14.12*	82.95±14.56	81.35±10.32*	75.90±15.08
25. dk	73.40±16.21	79.80±11.32	74.55±11.44	70±9.85
55. dk	68.89±17.42	72.05±8.96	72.40±12.73	69.60±11.65
85. dk	73.70±20.90	70.89±10.41	73.25±16.33	67.06±9.69
Postop.	80.30±12.15	79±19.81	90.40±15.39	80.65±18.69

** $p < 0.05$ (anlamlı artma)

Grafik 7: Olgulara Ait KH Değerleri



Priming sonrası gelişebilecek klinik belirtiler açısından olgular değerlendirildiğinde ;

Gruplara ait belirtilerin dağılımı Tablo 22'de görülmektedir.

Tablo 22: Priming Sonrası Olan Yan Etkilerin Gruplara Göre Dağılımı

Priming sonrası	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Ağrı	2 (%10)	4 (%20)	2 (%10)	3 (%15)
Yanma	8 (%40)	10(%50)	8(%40)	10(%50)
Kızarıklık	2(%10)	1(%5)	1(%5)	2(%10)
Ürtiker	--	--	--	1(%5)
Aritmi	--	2(%10)	1(%5)	2(%10)
Solunum güçlüğü	1(%5)	6(%30)	5(%25)	8(%40)
Yutkunma güçlüğü	1(%5)	1(%5)	10*(%50)	4(%20)
Ent.dozu sonrası elçekme	1(%)	4*(%)	-	-

*p<0,05

Solunum ve yutkunma güçlüğü ile ptozis oluşma süresi (ortalama);

Solunum güçlüğü grup I'de 40. sn'de bir olguda, grup II'de 59,66±21,50 sn, grup III'de 59,60±15,82 sn, grup IV'de 54,11±25,60 sn olarak bulundu

Yutkunma güçlüğü grup I'de 50. sn'de bir olguda, grup II'de 50 sn 'de bir olguda, grup III'de 56,30±14,82 sn, grup IV'de 56,75±15,13 sn olarak saptandı.

Olguların hepsinde gözlenen **ptozis** grup I'de 32,55±5,18 sn, grup II'de 33,90 ± 10,24 sn, grup III'de 29,30 ± 8,27, grup IV'de 28,55 ± 9,58 sn 'de oluştu

Ağrı, yanma, kızarıklık, ürtiker, aritmi, solunum güçlüğü açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$)

Priming sonrası yutkunma güçlüğü; olguların %50'sinde gözlemlendi Bu grup I ve II'deki olgulara göre oldukça anlamlıydı ($p<0.05$)

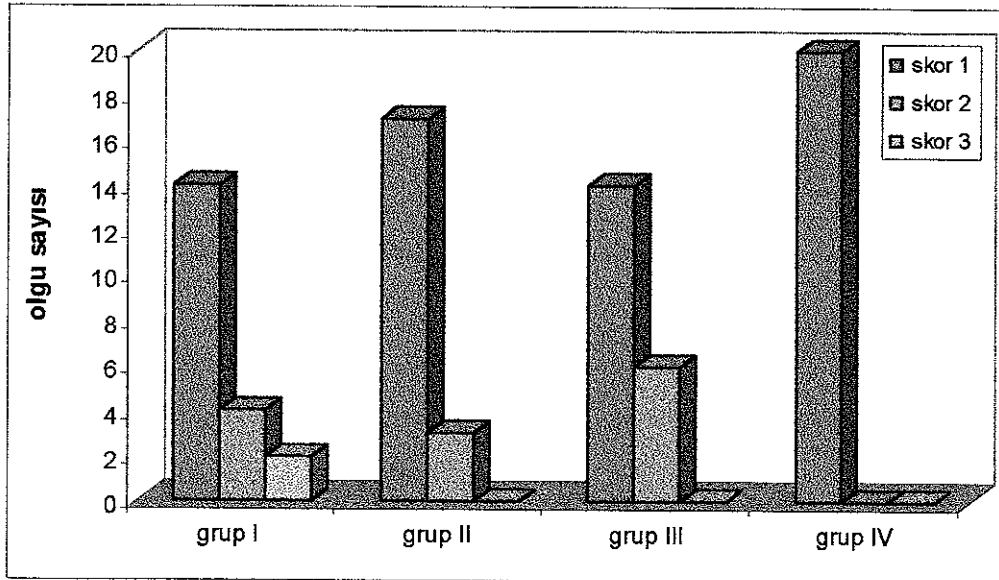
Ptozis oluşma süreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$)

Entübasyon dozu sonrası el çekme; Grup I'de 1 olguda (%5), grup II'de 4 olguda (%20) gözlemlendi. Grup III ve IV'de hiçbir olguda el çekme gözlemlenmedi. El çekme; grup II'de grup III ve IV'e göre anlamlı derecede fazlaydı. (Tablo 22) ($p<0.05$)

Cerrahi gevşeme skoru açısından olgular değerlendirildiğinde;

0.9mg/kg gibi rokuronyumun yüksek entübasyon dozunu kullandığımız grup II ve IV'de cerrahi gevşemeye bakıldığında; en iyi cerrahi gevşeme grup II'de %85 olguda, grup IV'de ise olguların tümünde saptandı. Gevşeme skoru açısından her dört grup kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$)

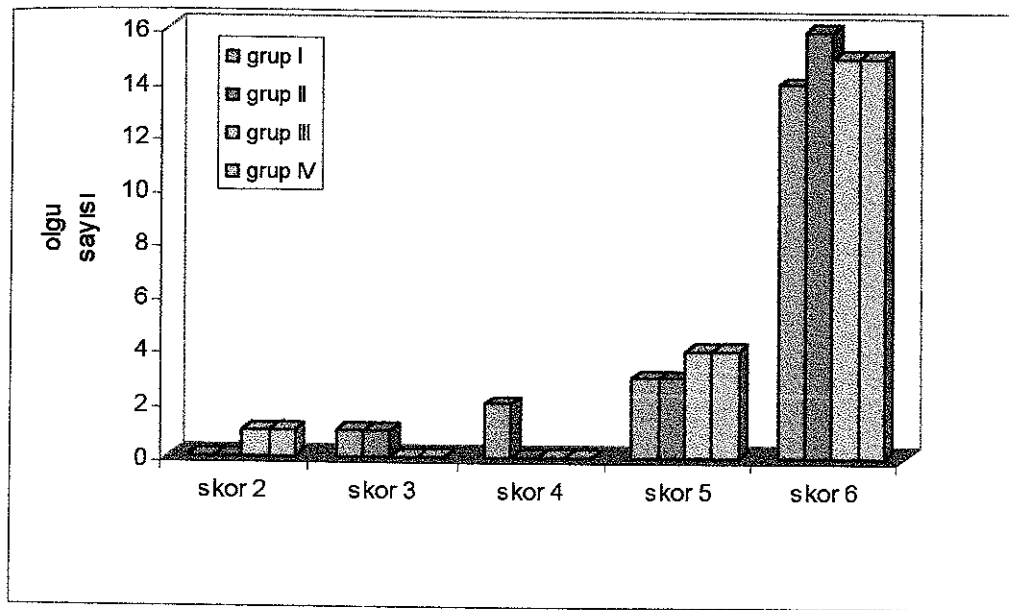
Grafik 8: Olgulara Ait Gevşeme Skorları



Steward ayılma skoru açısından gruplar değerlendirildiğinde;

Toplam Steward skoru açısından istatistiksel olarak gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$)

Grafik 9: Olgulara Ait Steward Skoru Değerleri



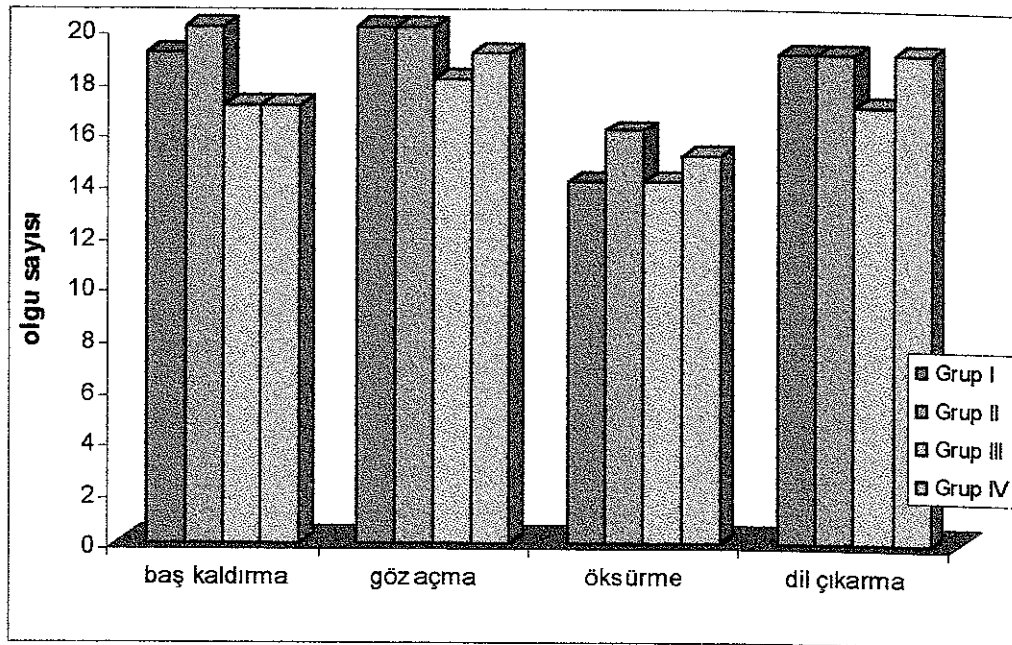
Olgulara ait derlenme klinik belirtileri değerlendirildiğinde;

Ekstübasyon sonu (ES) ve derlenme odası (DO) 10 dk'da 5 sn baş kaldırma, göz açma, öksürme ve dil çıkarma yetenekleri açısından olgular değerlendirildiğinde; gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 23) ($p>0.05$)

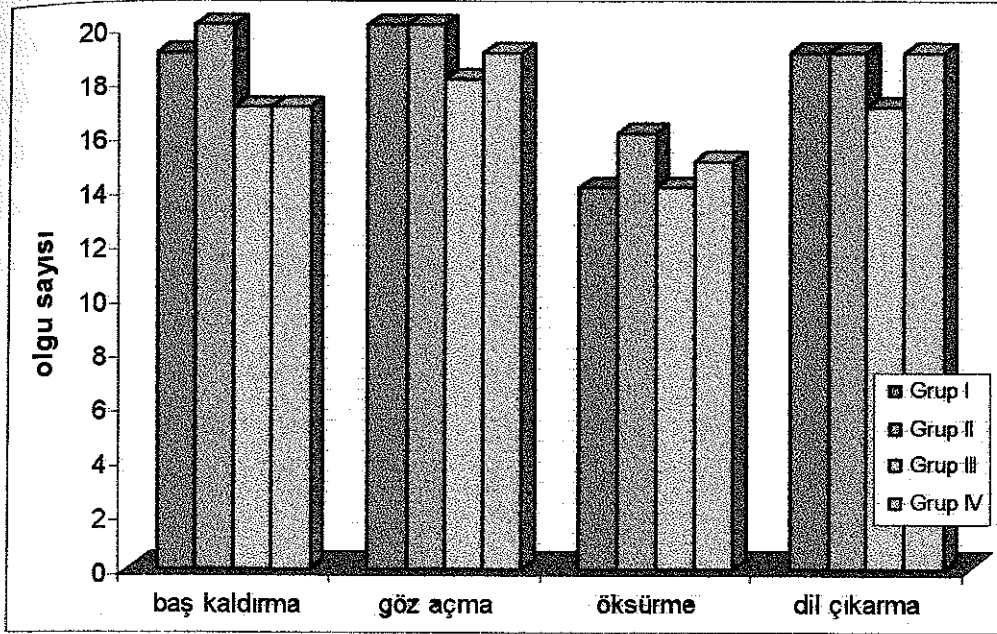
Tablo 23: Olgulara Ait Postoperatif Derlenmenin Klinik Testleri

Gruplar	Klinik belirti	Ekstübasyon Sonu	Ayılma odası
Grup I Düşük priming düşük entübasyon	baş kaldırma	% 95	%100
	göz açma	%100	%100
	öksürme	%70	%100
	dil çıkarma	%95	%100
Grup II Düşük priming yüksek entübasyon	baş kaldırma	%100	%100
	göz açma	%100	%100
	öksürme	%80	%100
	dil çıkarma	%95	%95
Grup III Yüksek priming düşük entübasyon	baş kaldırma	%85	%100
	göz açma	%90	%100
	öksürme	%70	%100
	dil çıkarma	%85	%100
Grup IV Yüksek priming yüksek entübasyon	baş kaldırma	%85	%100
	göz açma	%95	%100
	öksürme	%75	%100
	dil çıkarma	%95	%100

Grafik 10: Olgulara Ait Ekstübasyon Sonu (ES) Derlenme



Grafik 11: Olgulara Ait Ayrıma Odası Derlenme



Post operatif bulantı kusma, boğaz ağrısı, kas ağrısı (derlenme odası ve 24. saat) açısından olgular değerlendirildiğinde;

Derlenme odasında 10 dk'da bulantı kusma, boğaz ve kas ağrısı ile 24 saatte oluşan kas ağrısını değerlendirdiğimizde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 24) ($p>0.05$)

Tablo 24: Olgulara ait post operatif bulantı kusma, boğaz ağrısı, kas ağrısı (derlenme odası ve 24. saat)

Gruplar	Bulantı	Kusma	Boğaz ağrısı	Kas ağrısı	Kas ağrısı(24. h)
Grup I	7(%35)	3(%15)	5(%25)	1(%5)	---
Grup II	4(%20)	2(%10)	---	---	---
Grup III	7(%35)	2(%10)	5(%25)	3(%15)	---
Grup IV	5(%25)	5(%25)	2(%10)	1(%5)	1(%5)

Solunum fonksiyon testleri açısından olgular değerlendirildiğinde;

Olgulara ait preoperatif FEV₁ ve FVC değerleri ve beklenen değer %'leri Tablo 25 ve 26'da verilmiştir.

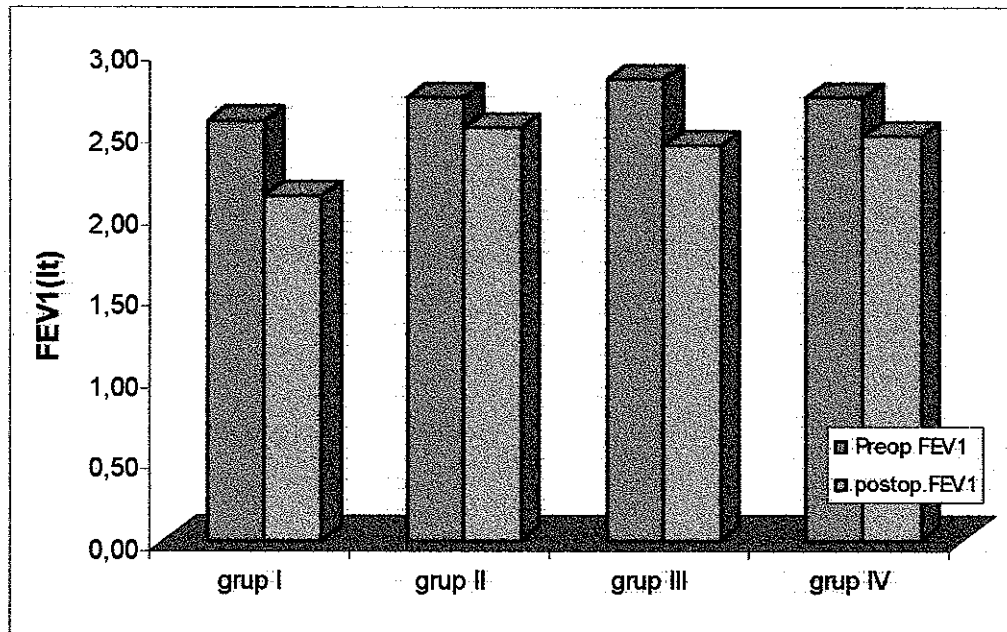
Preoperatif ölçtüğümüz FEV₁ değerleri ile postoperatif FEV₁ değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Fakat postoperatif FEV₁ değerleri her dört grupta da preoperatif FEV₁ değerlerine göre anlamlı bir düşme gösterdi (p<0.05)

Tablo 25: Preoperatif ve Postoperatif FEV₁ (lt) ve Beklenen Değer %'leri

Gruplar	Preop. FEV ₁ (lt)	Preop. Beklenen FEV ₁ %	Postop. FEV ₁ (lt)	Postop. beklenen FEV ₁ %
Grup I	2.57±0.39	86.15±11.24	2.11±0.46*	68.45±14.3
Grup II	2.71±0.46	86.95±8.65	2.53±0.55*	79.85±12.80
Grup III	2.82±0.59	89±7.80	2.42±0.58*	76.10±10.75
Grup IV	2.71±0.58	81.45±9.68	2.48±0.61*	74.4±11.88

*p<0.05(preop'a göre anlamlı düşme)

Grafik12: Olgulara ait Preoperatif ve Postoperatif FEV₁ Değerleri



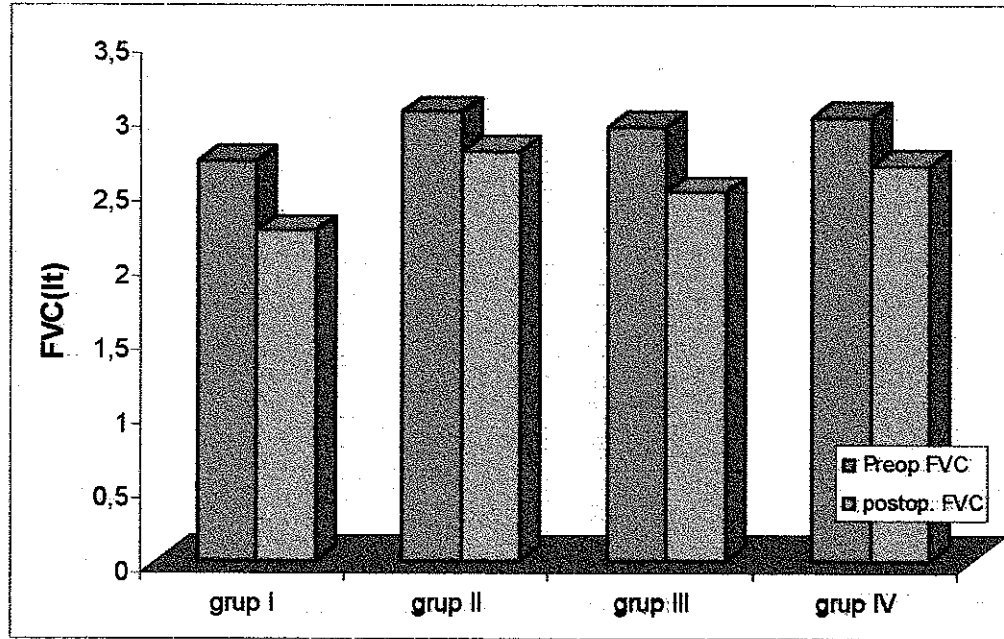
Preoperatif ölçtüğümüz FVC değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken; postoperatif ölçülen FVC değerlerinde grup I'de II'ye göre, anlamlı düşme saptandı ($p<0.05$). Postoperatif FVC değerleri tüm gruplarda olmak üzere preoperatif ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gösterdi ($p<0.05$).

Tablo 26: Preoperatif ve Postoperatif FVC (lt) ve Beklenen Değer %'leri

Gruplar	Preop.FVC	Preop.FVC beklenen değer%	Postop. FVC	Postop. Beklenen FVC %
Grup I	2.70±0.42	81.75±10.34	2.23±0.47*	65.05±13.55
Grup II	3.03±0.46	82±9.40	2.77±0.59*	75.20±14.65
Grup III	2.93±0.55	79.15±6.19	2.49±0.56*	67.05±9.11
Grup IV	3±0.65	76.85±10.82	2.67±0.68*	69.45±13.55

* $p<0.05$ (preop'a göre anlamlı düşme)

Grafik 13: Olgulara Ait Preoperatif ve Postoperatif FVC Değerleri



End-tidal CO₂'in (ET CO₂)değerlendirilmesi;

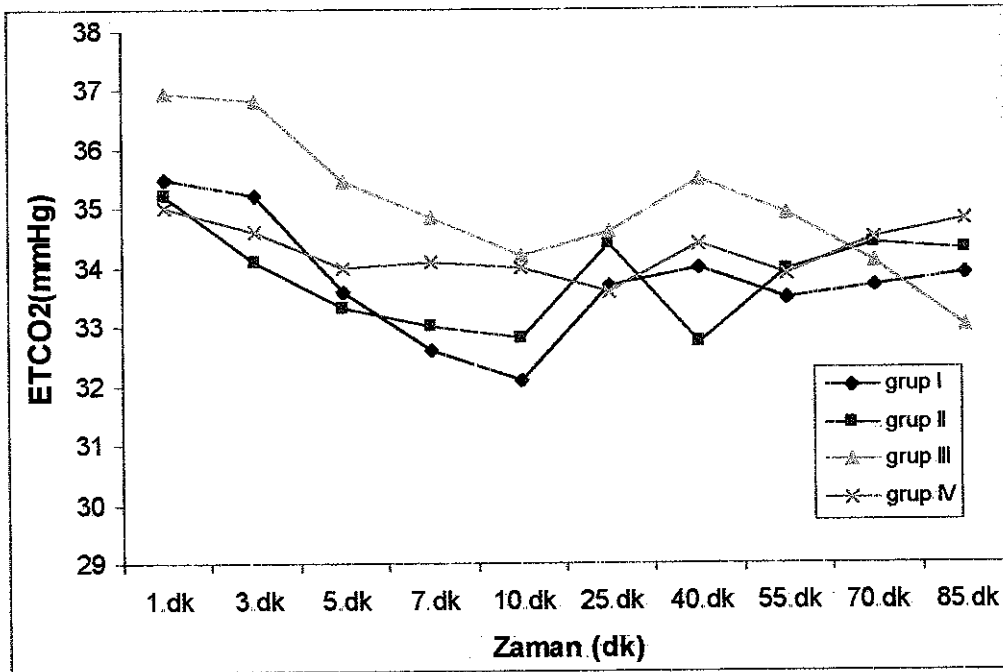
ETCO₂ değerlerinde grup içinde zaman içinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 27).

Gruplar arasında grup III'de 3. dk'da saptanan grup II'ye göre anlamlı yükselmenin ($p<0.05$) klinik bir önemi yoktu.

Tablo 27: Olgulara Ait ETCO₂ Değerleri

Süre	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
1.dk	35.50±3.18	35.25±3.43	36.95±2.45	35.05±2.92
3.dk	35.25±3.79	34.10±3.72	36.80±1.93*	34.65±2.25
5.dk	33.60±4.40	33.35±3.91	35.45±2.99	34±2.31
7.dk	32.60±3.78	33.05±3.70	34.85±3.39	34.10±2.59
10dk	32.10±3.62	32.80±3.88	34.20±3.83	34±2.40
25.dk	33.75±4.10	34.40±2.66	34.65±4.28	33.65±2.34
40.dk	34±4.18	32.75±7.89	35.55±4.31	34.45±2.48
55.dk	33.5±24.47	33.95±3.88	34.90±3.93	33.95±2.91
70.dk	33.70±4.63	34.40±3.23	34.10±2.88	34.52±3.11
85.dk	33.90±3.95	34.36±2.69	33±4.16	34.87±2.44

Grafik 14: Olgulara Ait ETCO₂ Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı



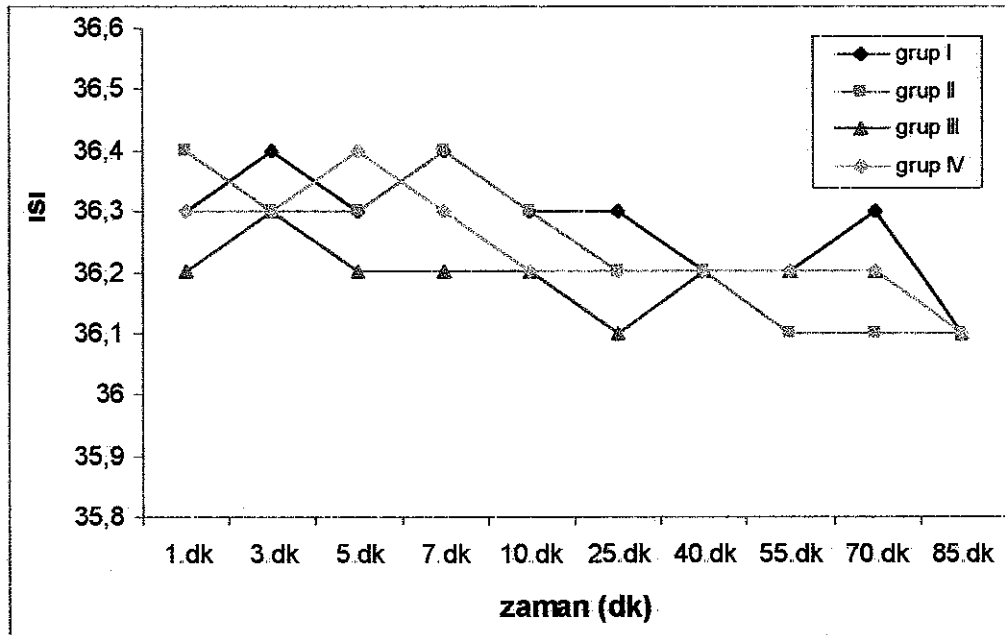
Vücut ısısının değerlendirilmesi;

Ortalama vücut ısısı hem gruplar arasında hem de grupların kendi içindeki zamana göre dağılımında anlamsızdı ($p>0.05$) (Tablo:28)

Tablo 28: Gruplara Göre Vücut Isısı Değerleri ($^{\circ}\text{C}$)

Süre	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
1.dk	36.39±0.54	36.40±0.44	36.26±0.46	36.39±0.49
3.dk	36.40±0.57	36.39±0.48	36.31±0.40	36.34±0.49
5.dk	36.39±0.62	36.34±0.52	36.28±0.41	36.41±0.47
7.dk	36.40±0.62	36.40±0.46	36.27±0.44	36.34±0.56
10dk	36.37±0.62	36.35±0.54	36.25±0.45	36.23±0.66
25.dk	36.35±0.64	36.27±0.60	36.18±0.53	36.23±0.63
40.dk	36.29±0.54	36.25±0.56	36.24±0.58	36.22±0.60
55.dk	36.22±0.54	36.14±0.61	36.27±0.33	36.23±0.57
70.dk	36.32±0.48	36.10±0.66	36.27±0.35	36.22±0.60
85.dk	36.19±0.69	36.13±0.72	36.13±0.58	36.17±0.62

Grafik 15: Grupların Vücut Isılarının Zamana Göre Dağılımı



Periferik oksijen saturasyonunun (SpO₂) değerlendirilmesi;

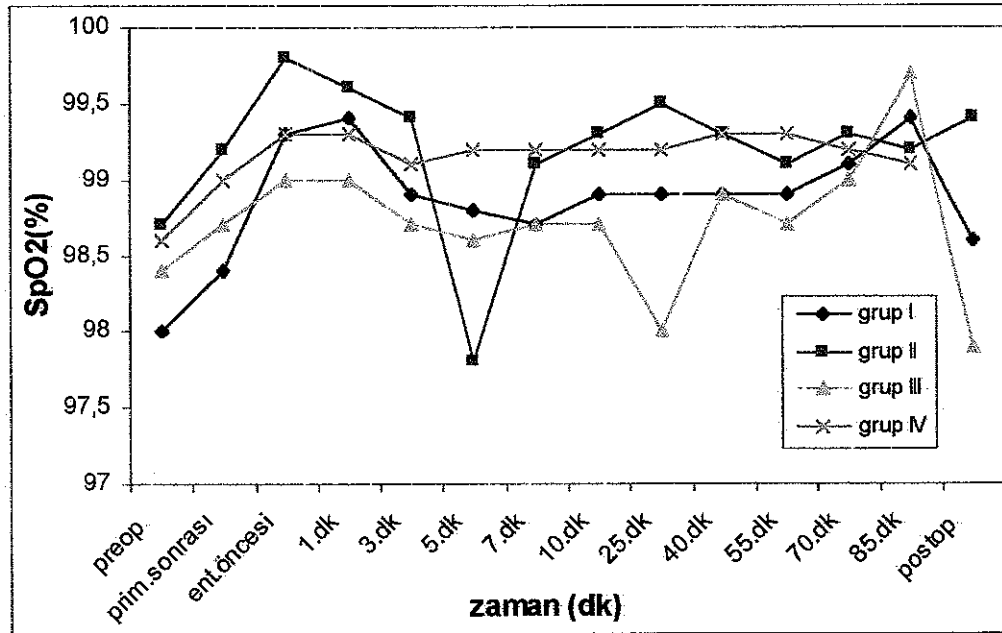
SpO₂ açısından gruplar değerlendirildiğinde ; priming sonu değerlerde gruplar arasında benzerdi. (p>0.05)

Tablo 29: Olgulara Ait Periferik Oksijen Saturasyonları (%)

Süre	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Preop.	98±1.37	98.70±1.38	98.45±1.27	98.60±1.23
Prim.sonrası	98.45±1.19	99.20±1	98.70±1.12	99±0.91
Ent. öncesi	99.35±0.87	99.80±0.52	99.05±0.88	99.35±0.87
1.dk	99.45±0.88	99.60±0.59	99.05±0.82	99.30±0.80
3.dk	98.95±0.94	99.40±0.82	98.75±0.91	99.10±0.85
5.dk	98.85±0.67	97.85±0.22	98.60±0.94	99.20±0.76
7.dk	98.75±0.55	99.15±0.81	98.70±0.92	99.20±0.89
10dk	98.95±0.60	99.30±0.73	98.70±0.92	99.25±0.85
25.dk	98.90±0.55	99.52±0.71	98.55±0.94	99.25±0.91
40.dk	98.90±0.71	99.30±0.92	98.90±0.85	99.35±0.81
55.dk	98.94±0.62	99.10±1.11	98.72±0.89	99.30±0.86
70.dk	99.11±0.69	99.30±0.86	99±0.73	99.27±0.82
85.dk	99.40±0.60	99.22±1.16	99.75±0.50	99.25±0.85
Postop.	98.65±1.08*	99.40±1.09	97.95±1.50*	99.10±1.29

*p<0.05

Grafik 16: Olgulara Ait SpO₂ Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı.



Postoperatif SpO₂ değeri ortalamaları karşılaştırıldığında; grup I'de grup II'ye göre (p<0.05), grup III'de ise hem grup II, hem de grup IV'e göre anlamlı bir düşme gösterdi (p<0.05) (Tablo 29)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Genellikle anestezi indüksiyonunda hızlı entübasyon gereken yada bilinci kapalı olan hastaların acil cerrahi girişimlerinde gastrik içeriğin pulmoner aspirasyon riski anestezinin korkulan en önemli komplikasyonlarından birisidir. Bu durumlarda hava yolunu açmak için hızlı ve seri entübasyon hayat kurtarıcıdır. Bilinen ciddi yan etkilerine karşın süksinilkolin kullanımından sonra hızlı entübasyon koşulları sağladığı için bu amaçla uzun zamandır en sık kullanılan ajandır (102)

Özellikle tok hastaların acil cerrahi girişimlerinde süksinilkolin ile yaklaşık 60 sn içinde hızlı ve güvenli bir entübasyon gerçekleştirilir. Ancak süksinilkolinin yan etkileri nedeniyle ciddi yanıklı, myotonili, ve malign hipertermiye yatkınlığı olanlarda güvenli kullanılamamaktadır. Ayrıca renal yetmezlik, ileri evre karaciğer hastalığı ve gözün penetre yaralanmalarında da göreceli kontrendikedir (6,19,22,96).

Bir kas gevşetici ajan uygulanmasından sonra başarılı bir trakeal entübasyon gerçekleştirebilmek için gerekli süre adduktor pollicis kasında bloğun başlangıç hızı, laringeal kaslardaki gevşeme, uygulayıcının yeteneği, entübasyonu değerlendirme metodu, anestezinin düzeyi, indüksiyon ajanının veriliş zamanı ile nöromusküler ilacın veriliş zamanı arasındaki süre ve kardiyak debi ve dolaşım gibi birçok faktöre bağlıdır (11,103,104,105)

Rokuronyumla, vekuronyumun nöromusküler blok özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda; etki başlangıç süresinin anlamlı olarak kısa olduğu ve vekuronyuma göre daha iyi entübasyon koşulları sağladığı bildirilmiştir (106,107,108,109,110).

İstenmeyen yan etkileri ve kısa etki süresi olan süksinilkoline alternatif geliştirilen nondepolarizan kas gevşeticilerin de etki başlangıçlarının uzun olması, hızlı entübasyona olanak tanımaması dezavantajlarıdır. Entübasyonda gereken süreyi kısaltmak için; yeni nondepolarizan ajan, ilacın farklı ve bölünmüş dozlarının kullanılması arayışı devam etmektedir. Nondepolarizan kas gevşeticilerin uygun dozları ile trakeal entübasyon için elverişli koşullara 2-3 dakikadan daha kısa sürede ulaşamadığı ve maksimum etkinin gelişmesi için gereken sürenin yaklaşık 5-6 dakika olduğu belirtilmiştir (89,111,112)

Bir nondepolarizan kas gevşetici ajanın entübasyon dozunda kullanımında oluşan etki başlangıcının kısaltılmasıyla birlikte atravmatik entübasyon koşulları sağlanabilmesi için önerilen teknik , bölünmüş dozlar şeklinde kullanılmasıdır. Bu ajanların hızlı entübasyon

koşulları oluşturması için bölünmüş doz tekniği ile uygulanımı için olanak tanıyan nedenler vardır:

- 1) Kolinerjik reseptörlerin %70-75'i işgal edilmiş bile olsa nöromusküler aktiviteye herhangi bir etkisi olmayan nöromusküler iletide geniş güvenlik sınırına sahiptirler
- 2) Klinik gözlemlerde kas gevşetici ajanların kullanılan bölünmüş dozları %70'den fazla reseptör tutulumunun göstergesi olan, uyanık hastalardaki kavrama gücünde ılımlı bir azalmaya neden olmasına karşın uyanık gönüllülerde hoş olmayan semptomlara neden olmaz
- 3) Kas gevşeticilerin efektif dozunun etki başlangıcı 5-8 dakikadır. Bölünmüş doz tekniğinde kullanılan priming dozun maksimum etkisinin başladığı zamanda geriye kalan entübasyon dozunun uygulanması ile reseptör tutulumu derin nöromusküler blok için gereken seviye olan %90-92'ye çabuk yükselecektir

Vekuronyum, atrakuryum ve alkuronyum klorid gibi ajanlarla yapılan çalışmalarda; alışılmış entübasyon dozunun %50-60'ının anestezi induksiyonundan ve priming dozdan 6-7 dk sonra uygulanması ile trakeal entübasyon için 40-90 sn içinde kas gevşemesi için uygun koşullar sağlandığı bildirilmiştir (11,89)

Etki gücü daha az olan ajanların daha güçlü ajanlarla karşılaştırıldığında; daha hızlı etki başlangıcına sahip olmaları, daha yüksek dozda kullanılmalarına bağlı olarak yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşmalarıyla çok sayıda reseptör işgal edebilmeleri ile açıklanabilir (113).

Rokuronyumun etki başlangıcının hızlı olmasının nedeni erken presinaptik etkisidir (114,115)

Vekuronyumun genellikle $3 \times ED_{90}$ dozunda ($120 \mu\text{g}/\text{kg}$) normal bir kişide 120 sn içinde mükemmel entübasyon koşulları sağladığı, dozun $8 \times ED_{90}$ 'a çıkarıldığında ise etki başlangıcının yaklaşık 90 sn'ye düştüğü fakat blok süresinin uzadığı çalışmalarda belirtilmiştir. $2 \times ED_{90}$ dozunda hem atrakuryum hem de vekuronyum ile hastaların çoğunda 180 sn içinde iyi entübasyon koşulları sağlanır. Mivakuryumda ise etki başlangıç süresi daha uzun, nöromusküler blok süresi ise daha kısadır (103)

0,6 mg/kg rokuronyum ve 1.5 mg/kg süksinilkolinin hızlı entübasyon tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada; her iki ilaçla iyi entübasyon koşullarının sağlandığı, kord vokaller ve diyafragmada motor blok başlangıcının Sch'den anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir (106)

Aynı dozlarda kullanılan bu iki ilacın nöromusküler özelliklerinin karşılaştırıldığı farklı bir çalışmada; rokuronyumla etki başlangıcı 213+71 sn, klinik etki süresi 24+4 dk, süksinilkolin ile ise etki başlangıcı 84+25 sn, klinik etki süresi ise 5+1 dk olarak bulunmuştur (102)

ED₉₀ dozunda 300 µgr/kg rokuronyum kullanıldığında; adduktor polliciste blok başlangıcının kullanılan anestezik yöntemle bağlı olarak 3.2 dk ile 4.3 dk arasında, 570-600 mikrogr/kg dozda bu sürenin 60-90 sn arasında olduğu ifade edilmiştir (103)

Nöromusküler blokaj etkisi ve bloğun gelişme hızındaki iskelet kası, kord vokaller ve diyafragma arasındaki farklılıklar insan ve hayvan çalışmaları ile belirlenmiştir. Atrakuryum ve vekuronyum kullanıldığında, kord vokaller ve diyafragmada adduktor pollicis kasından daha hızlı motor blok başlangıcı gösterilmiştir. Rokuronyum ile de larengeal kaslarda etki adduktor pollicis kasından daha hızlı başlar ve atrakuryum ve vekuronyumdan daha hızlı etkilidir (106) Diyaframın ise rokuronyumun etkisine adduktor pollicise göre daha dirençli olduğu nöromusküler blok başlangıcının daha yavaş olduğu bildirilmiştir (116).

Rokuronyum ve Sch'nin adduktor pollicis kası ve larengeal adduktor kaslarda etki başlangıcı ve süresinin araştırıldığı bir çalışmada; Sch ile etki başlangıcının larengeal adduktor kasta 34 sn, adduktor pollicis kasında ise 56 sn gibi daha uzun bir süre olduğu bulunmuştur. Bu süreler 0.4 mg/kg rokuronyum kullanıldığında ise larengeal adduktor kasta 92 sn ve adduktor pollicis kasında 155 sn olmuştur. Etki başlangıcının 0.8 mg/kg rokuronyumda adduktor polliciste 74sn, 1.2 mg/kg rokuronyum ile ise 54 sn olduğu bildirilmiştir (70) Biz çalışmamızda farklı priming dozları ile kullandığımız 0,6mg/kg rokuronyum ile adduktor pollicis kasında etki başlangıcını en kısa 102 sn, 0,9 mg/kg 'la ise 87 sn olarak saptadık.

Genellikle kas gevşetici ajanlar klinik uygulamada inhalasyon ajanları ve intravenöz anesteziklerle, opioidlerle ve antikolinesterazlarla birlikte kullanılırlar. İnhalasyon ajanlarının kas gevşeticilere etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda; halothan, enfluran ve isofluranın kas gevşetici ajanların oluşturduğu nöromusküler blok üzerindeki etkisinin doz gereksiniminden çok, idame doz için gerekli olan sürede uzama, ayrıca klinik etki süresi ve derlenme uzamıyla, blok yoğunluğunda artma şeklinde olduğudur. Sevofluran ve desfluran gibi yeni volatil ajanların düşük kan - gaz erirlikleri nedeniyle hızlı uptake ve eliminasyona uğradıkları bildirilmiştir.

Rokuronyumun isofluran, desfluran ve sevofluran anestezisi altında nöromusküler blok etkisini araştıran bir çalışmada; nöromusküler blok etkisinin desfluran ve sevofluran ile isoflurandan daha fazla arttığı bildirilmiştir. Halotanın ise %0,5 -0,75 konsantrasyonda

kullanıldığında nöromusküler blok üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (36,117,118)

Kedilerde anestezi sırasında kullanılan ilaçların nöromusküler bloğa etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; halothan ve enfluranın ile total derlenme süresinde anlamlı olmayan minimal bir yükselme oluşturduğu, nöromusküler blok için gerekli rokuronyum dozunu ise anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Halothanın enfluran ve isofluran ile karşılaştırıldığında; daha az potansiyelize edici etkisi olduğu, % 60 oranında N₂O'in ise rokuronyum ile oluşturulan nöromusküler bloğun derinliğini etkilemediği, derlenmeyi biraz geciktirdiği saptanmıştır (24).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada rokuronyumun etkilenme oranı enfluran > isofluran > halothan > intravenöz anestezikler olarak sıralanmış ve rokuronyumun etki süresinin enfluran ve isofluran altında uzadığı bildirilmiştir (11,117)

Gomez ve arkadaşlarının, erişkinlerde rokuronyumun farmakokinetik ve farmakodinamiklerini araştırdıkları bir çalışmada; induksiyonda propofol, idamede halothan-N₂O-O₂-alfentanil kullanarak 0.6 mg/kg rokuronyum ile etki başlangıcı 182 ±64 sn ; gelişen maksimum blok %94±4; klinik etki süresi 26±10 dk; derlenme indeksi (DI) 11±8 dk olarak bildirilmiştir (119)

Farklı iki primingle 0.6mg/kg entübasyon dozunda rokuronyum uyguladığımız her iki grupta etki başlangıç sürelerini düşük doz priming kullandığımız grup I'de 102,15±28,06 sn, daha yüksek doz priming kullandığımız grup 2'de ise 130,45±42,66 sn olarak saptadık. Derlenme sürelerini ise sırasıyla; klinik etki süresini 35,30±7,96 dk ve 31,60±7,13 dk; DI'ni ise 14,95±7,26 ve 14,55±9,04 dk olarak bulduk. Çalışmamızdaki etki başlangıç süreleri her iki grupta Gomez ve arkadaşlarının saptadığı süreye göre daha kısa olmasına rağmen, klinik etki ve derlenme indeksi sürelerimiz biraz daha uzundu. Oris ve arkadaşlarının (72) isofluranın rokuronyumun etki süresini artırdığını saptadıkları gibi, bizde inhalasyon ajanı olarak kullandığımız isofluranın bu süreyi artırdığını bulduk. Bu bulgunun yapılan çalışmalarda isofluranın rokuronyumun etki süresini artırdığı görüşüyle uyumlu olduğu düşüncesindeyiz.

Rokuronyumun nöromusküler bloğunun yaşla ilişkisinin araştırıldığı fentanil- N₂O/O₂ kullanılarak yapılan bir çalışmada; yaşlı (70-78 yaş) ve genç (28-58 yaş) hastalarda 0.6 mg/kg rokuronyum ile mekanomyografi kullanılarak maksimum blok süresi yaşlılarda 4.5±2.4 dk, gençlerde 4.1 ±1.5 dk ; DI yaşlılarda 21.7±10.7 dk, gençlerde ise 13.2 ±6.1 dk olarak

bulunmuştur (120). Çalışmamızda grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık olmadığı için yaşla rokuronyum ilişkisini değerlendirmeye almadık

Intravenöz anestezi ajanlar volatil anesteziğin aksine genelde kas gevşeticilerle etkileşmiyor gibi görünse de bu ilaçlar bazı mekanizmalarla entübasyon koşullarını etkilerler; Bu olası mekanizmalarda ilki, laringeal ve faringeal reaktivitenin entübasyon stimülüsüne yanıtının depresyonu şeklindedir. Propofolün bu refleksi tiyopental göre daha çok deprese ettiği bilindiğinden entübasyonu daha da kolaylaştırdığı bildirilmiştir *İkincisi*; bazı kas gevşeticiler Iv anesteziğinle direkt olarak potansiyalize olabilirler. Etomidatın rokuronyumun nöromusküler blokaj etkisini artırdığı bildirilmiştir. *Üçüncüsü*; nöromusküler bloğun başlangıcı dolaşım ve dolaşım ile ilgili olmayan faktörlere bağlıdır. Dolaşım faktörleri enjeksiyon yerinden farklı kaslara kadar kas gevşeticisi ajanların dağılımını etkiler. Bu yüzden kasın perfüzyonu, dolayısıyla nöromusküler bloğun başlangıcı intravenöz anesteziğin tarafından etkilenebilir. Gill ve Scott nöromusküler blok ve ortalama arterial basıncındaki değişikliğin ters orantılı olduğunu vurgulamışlardır (11,116,121).

Propofol, Na tiyopental ve ketamin gibi farklı intravenöz ajanların rokuronyumun oluşturduğu nöromusküler bloğa etkileri kedilerde araştırıldığında; 15 dakika süren 5 mg/kg propofol ve 10 µg/kg alfentanil infüzyonu sonrasında tekli uyarı kullanarak %50 blok oluşturmak için hesaplanan rokuronyum dozunun anlamlı bir şekilde etkilenmemesi sonucu rokuronyumu potansiyalize etmediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada Na tiyopental ve ketaminin rokuronyum bloğunu güçlendirdiğini ayrıca ketaminin derlenme indeksi ve total derlenme süresini uzattığı gözlenmiştir (24).

Hızlı bir indüksiyon için Na tiyopental ve etomidatla 0.6 mg/kg rokuronyumun birlikte kullanıldığı bir çalışmada; rokuronyumdan sonra 60 sn'de laringoskopi yapılarak entübasyon yanıtına bakıldığında; tiyopental grubunda bu yanıt 29 hastada mükemmel, 9 hastada iyi, 1 hastada kötü, etomidat grubunda ise 24 hastada mükemmel, 6 hastada ise iyi olarak değerlendirilirken, her iki intravenöz ajan arasında bir farklılık saptanamamıştır. Aynı çalışmada etki başlangıcı incelendiğinde ise; anestezinin etomidatla indüklendiği durumlarda tiyopental veya propofole göre daha hızlı olduğu bildirilmiştir (116). Olguların tümünde intravenöz indüksiyon ajanı olarak 5-7 mg/kg Na tiyopental kullandığımız, rokuronyum dozu ile maksimum blok gelişince entübasyonu gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda tüm olgularda mükemmel entübasyon koşulları elde ettik

Pino ve arkadaşları dengeli anestezi (TIVA) sırasında rokuronyumun artan dozları ile mivakuryumun, 90 sn'deki entübasyon koşulları ve hemodinamiye etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında; önerilen bölünmüş dozlarda 0,25 mg/kg mivakuryum ve 0,9mg/kg ile 1,2 mg/kg rokuronyum kullanıldığında tüm hastalarda entübasyon koşullarının mükemmel yada iyi olduğunun saptamışlardır. 0,6mg/kg rokuronyumla olguların %72'sinde mükemmel, 0,45mg/kg rokuronyum ile ise hastaların çoğunluğunda iyi olmayan entübasyon koşulları saptanmıştır. Etki başlangıcı 0,6 mg/kg rokuronyum ile $5,8 \pm 1,8$ dk, 0,9 mg/kg ile $2,3 \pm 0,7$ dk, 1,2 mg/kg ile $1,8 \pm 0,5$ dk bulunmuştur. Derlenme değerlendirildiğinde; T1%25 derlenme sırasıyla 27 dk, 43 dk ve 62 dk bulunmuş, bu sürelerin mivakuryumdan (17 dk) anlamlı derecede uzun olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada her iki ilaçla arteriyal basınç ve kalp hızında anlamlı değişme gözlenmemiştir (122).

Çalışmamızda rokuronyumu priming tekniği ile kullandığımız tüm gruplardaki olgularımızda mükemmel entübasyon koşulları elde ettik. 0,6 mg/kg rokuronyum ile etki başlangıç süresini düşük priming doz kullandığımız grupta 102 sn, yüksek priming kullandığımız grupta ise 130 sn; 0,9mg/kg rokuronyum ile bu süreyi düşük priming grubunda 87 sn, yüksek priming grubunda ise 98 sn olarak saptadık. 0,6 mg/kg rokuronyumla ortalama 31-35 dk arasında, 0,9mg/kg ile 46-48 dk arasında bulduğumuz T1%25 derlenme sürelerimizin ise bu çalışmaya göre biraz daha uzun olduğunu gördük. Bunun nedenini anestezi idamesinde isofluranı kullanmamıza ve bilindiği gibi isofluranın rokuronyumun etki süresini artırabileceğine bağladık.

Rokuronyumla yapılan çalışmalarda etki başlangıcının 33 ile 108 sn arasında değiştiği bildirilmiştir (36,72,123,124,125,126,127). Priming tekniği ile kullandığımız rokuronyum ile etki başlangıcını en kısa 87 sn, en uzun ise 130 sn olarak saptadık.

0,6mg/kg rokuronyumla T1%25 derlenme süresi 24-39 dk olarak bildirilmiştir (1,58,71,72,102). Çalışmamızda bu süreyi ortalama 31-35 dk olarak saptadık.

Rokuronyumun derlenme indeksi değişik çalışmalarda 13-19 dk arasında bildirilmektedir (1,15,36,124,128). Çalışmamızda bu süreyi en kısa 14 dk olarak 0,6 mg/kg'lık grupta, en uzun ise 19 dk olarak 0,9 mg/kg rokuronyum uyguladığımız grupta saptadık.

Griffith ve arkadaşları rokuronyumun 0,06mg/kg priming dozu, 0,6mg/kg entübasyon dozu ve 2 dk'lık bir priming intervali ile kullanımında, bu teknik ile etki başlangıç süresini tek bolus doza göre 25 sn daha kısa bulmuşlar ve priming teknik ile etki başlangıcının kısaldığını ancak klinik etki süresi ve derlenme indeksinin değişmediğini bildirmişlerdir (14). Başka bir çalışmada; rokuronyumla priming uygulanması ile etki başlangıcının %20 oranında kısaldığı

vurgulanmıştır (12). Bu çalışmalardaki bulguların aksine rokuronyumun priming tekniği ile kullanımında etki başlangıcının kısalmadığını (17) rokuronyumun kendisi için priming ajan olarak kullanımının uygun olmadığını bildiren çalışmalarda vardır (129)

Çalışmamızda en kısa etki başlangıç süresini rokuronyumla 0.06 mg/kg gibi düşük priming + 0.9mg/kg gibi yüksek entübasyon dozunu uyguladığımız grup II'de saptadık. Priming tekniğinde bu kombinasyonun hızlı entübasyon koşullarını sağlamada uygun bir alternatif olduğunu düşünüyoruz

Enfluran anestezisi altında rokuronyumun 0,3 mg/kg'dan 0,9 mg/kg'a gibi artan dozlarında nöromusküler bloğa etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; etki başlangıcının 186 sn'den 72 sn'ye düştüğü bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise 0,3 mg/kg ile 102 sn olan etki başlangıcı 0,6 mg/kg ile 59 sn, 0,9 mg/kg ile 45 sn olarak belirlenmiştir (130,131). Çalışmamızda etki başlangıcını isofluran anestezisi altında aynı priming doz (0.06 mg/kg) fakat farklı entübasyon dozu (0.6 mg/kg ve 0.9 mg/kg) kullandığımız grup I'de 102 sn ve Grup 2'de 87 sn olarak saptadık ve entübasyon dozunun yükseltilmesiyle gözlediğimiz etki başlangıcının kısılması bu çalışmalarla uyumluydu

Operasyon sırasında rokuronyumla cerrahi gevşemeyi klinik olarak değerlendirdiğimizde; Caldwell ve arkadaşlarının uyguladığı cerrahi gevşeme skoru (99) kullanarak çalışmamızda en iyi gevşemeyi yüksek priming ve yüksek entübasyon dozu uyguladığımız grup IV'de saptadık

İnsanlarda cinsiyetin rokuronyum bloğuna etkisine bakıldığında; 0.4 mg/kg rokuronyum ile oluşan nöromusküler blok erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak uzun iken, kadınların rokuronyuma erkeklerden % 30 daha duyarlı olduğu saptanmış ve rokuronyumun rutin olarak kullanılan dozunun kadınlarda azaltılması gerektiği bildirilmiştir (132). Çalışmamızda grupları oluştururken olguları gelişigüzel seçtiğimiz için cinsiyetin rokuronyum bloğuna olan etkisini değerlendirmeye almadık

Volatil ajanların alveol , kan ve kas kompartmanları arasında eşit hale gelebilmeleri için 30-45 dk gibi bir süre gerekli olduğundan blok başlangıcını daha az etkileyebilecekleri bildirilmiştir. 0,6 mg/kg rokuronyumun desfluran veya isofluran-N₂O anestezisi altında etki başlangıcı ve etki sürelerinin araştırıldığı bir çalışmada; desfluran ile etki başlangıcı 1±0.1 dk, klinik etki süresi 36 dk, derlenme indeksi 14 dk, total etki süresi 54 dk, TOF %70 derlenme ise 66 dk olarak bulunmuştur. Isofluran için ise bu değerler sırasıyla 1.1±0.15 dk, 31 dk, 10 dk, 45 dk ve 52 dk olarak bildirilmiştir. Etki başlangıcı açısından gruplar arası farklılık anlamsız olarak değerlendirilmiş ve 0,6 mg/kg rokuronyumun etki süresinin desfluran

anestezisi altında daha uzun olduğu sonucuna varılmıştır. (123) Çalışmamızda farklı priming dozları ile total entübasyon dozunu 0,6 mg/kg'a tamamladığımız gruplarda ortalama 102-130 sn olarak saptadığımız etki başlangıcı bu çalışmadaki etki sürelerine göre uzundu. Derlenme sürelerine bakıldığında; T₁%25 derlenme ve derlenme indeksi sürelerinin bu çalışma ile uyumlu, total derlenme süresinin ise bizim çalışmamızdan daha uzun bulunduğunu gördük.

Halotan anestezisi altında etki başlangıcı, klinik etki süresi, total etki süresi, derlenme indeksi ve TOF %70 derlenme süreleri 0,6 mg/kg rokuronyum için sırasıyla 59 sn, 33 dk, 52 dk, 13 dk ve 60 dk ; 0,9 mg/kg için ise bu değerler sırasıyla 44 sn, 58 dk, 80 dk, 19 dk ve 93 dk olarak bulunmuştur. 0,6 ve 0,9 mg/kg rokuronyum dozları arasındaki bu farklılıklar anlamlı derecede farklı bulunmuş, bu çalışmada kalp hızı ve arteriyal basınçta anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir (36). Aynı priming doz kullandığımız gruplarda entübasyon dozunun artırılması ile etki başlangıcının kısalacağını ancak tüm derlenme sürelerinin anlamlı olarak arttığını gördük.

Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini hızlandırmak için kullanılan priming tekniği, ilacın ana dozdan birkaç dakika önce küçük ve subparalitik dozda verilmesidir ki, bu da kavşaktaki reseptörlerin bir kısmının işgaliyle güvenlik sınırını daraltarak ilacın entübasyon dozunun daha hızlı etki etmesine olanak tanımaktadır. Bu amaçla araştırmacılar farklı anestezi teknikleri ile farklı priming dozları uygulamışlardır. Vekuronyumun farklı priming dozlarının kullanıldığı bir çalışmada; 0,005-0,01- 0,015-0,02mg/kg priming dozları ile etki başlangıcının 0,005 mg/kg dışındaki dozlarda anlamlı derecede kısa olduğu bildirilmiştir. Solunum zorluğu grupların hiçbirinde görülmemiştir. Ayrıca etki başlangıcının priming intervalinin 4 dk kullanıldığı grupta 2 veya 6 dk'ya göre daha hızlı olduğu bildirilmiştir (95).

Vekuronyum için önerilen priming doz 0,01mg/kg'dır. Bu dozdan daha düşük priming doz kullanılması ile entübasyon dozu – nöromusküler blok başlangıcı arası sürenin priming doz kullanılmamasına benzer olduğu bildirilmiştir. Az sayıda hastada 0,01mg/kg'dan daha düşük priming doz kullanılması (0,005mg/kg) ile de hızlı nöromusküler bloğa ulaşıldığı bildirilmiştir. İlacın 0,01mg/kg'dan daha yüksek dozlar ile yan etki ve semptomların arttığı bildirilmiştir. Vekuronyum için priming intervalinin 4 dk'dan 2 dk'ya düşürülmesi ile entübasyon dozunun entübasyon dozunun etki başlangıcının uzadığı bildirilmiştir. Bunun nedeninin reseptörlere ulaşmak için priming doza verilen sürenin yeterli olmaması olabileceği bildirilmiştir. 4 dk'dan daha uzun priming intervali ise yine etki başlangıcının uzamasına neden olur. Burada ise priming dozun redistribüsyonu veya eliminasyonu etkili

olabilir. Vekuronyumun subparalitik dozunun etki başlangıcının 6 dk olduğu bildirilmiştir. Entübasyon dozunun ise en hızlı etki başlangıcı 2 dk'dır. Bu yüzden 4 dk'lık priming intervali kullanıldığında Bu iki dozun pik etkileri eş zamanlı olacağı bildirilmiştir (95)

Fahey ve arkadaşları; (134) vekuronyumun entübasyon dozunun 0.07mg/kg'dan 0.28 mg/kg'a yükseltilmesi ile etki süresinin 34 dk'dan 174 dk'ya çıktığını bildirmişlerdir. Bu da vekuronyumun en önemli özelliklerinden birisi olan orta etki süreli olma özelliğini kaybetmesine neden olur (95). Rokuronyumla ilgili çalışmalarda etki başlama süresinin vekuronyumdan daha hızlı olduğu bilindiğinden, olgularımızda vekuronyumda olduğu gibi entübasyon dozunun yükseltilmesiyle etki süresinin daha da kısılacağı düşüncesinden yola çıkarak rokuronyumu farklı priming dozlarla 0,6 ve 0,9 mg/kg dozlarda kullandık. Yüksek entübasyon dozu kullandığımız grup II ve IV'de etki başlangıcını daha kısa bulduk. Ancak vekuronyuma benzer şekilde entübasyon dozunun yükseltilmesiyle hem T_1 hem de TOF derlenme sürelerinin anlamlı olarak uzadığını gördük.

Vekuronyum düşük priming doz (0.005mg/kg), yüksek entübasyon dozu (örn: 0.2 mg/kg) ile kullanıldığında önerilen dozda kullanıldığından daha hızlı nöromusküler blok elde edilebilir. Ancak entübasyon dozu daha uzun etki süresine neden olur. Buna karşın daha geniş priming doz artırılıp (0.02 mg/kg) entübasyon dozu azaltıldığında (örn: 0.07mg/kg) nöromusküler bloğun daha da hızlı olduğu bildirilmiştir (95). Çalışmamızda rokuronyumun etki başlangıcını en hızlı düşük priming (0,06mg/kg) ve yüksek entübasyon dozu(0,09mg/kg) uyguladığımız grup II'de saptadık.

Farklı dozlarda priming uygulandığında nondepolarizan kas gevşeticilere hipersensitif kişilerde ptosis, çift görme, yutma güçlüğü gibi semptomlar oluşmaktadır. Bu semptomların oluşma olasılığı dozun yükseltilmesiyle orantılı olarak artmaktadır (25,95,96). Bu nedenle rutin uygulamada düşük doz priming önerilmektedir. Tanı konulmamış myastenia gravis, karsinamatöz nöropati gibi çeşitli nöromusküler hastalık öyküsü olan olgularda rastlanan kas gevşeticilere beklenmedik bir hipersensitivite olabileceği gibi herhangi bir neden olmaksızın normal bireylerin küçük bir oranında da görülebilir (6,11,13,89)

Priming dozdan entübasyon dozuna kadar geçen ve en hızlı twitch depresyonu sağlayan en kısa zaman aralığı olarak değerlendirilen priming intervali (PI) priming tekniğinde önemli bir rol oynar. Gergis ve arkadaşları (88) PI' ni 3 dk, Folges ve arkadaşları ise 6-9 dk olarak (112) önermişlerdir. Alkuronyumun 2 dk'lık PI ile uygulandığı bir çalışmada uzun PI'den kaçınma sebepleri güç kaybı, gözlerini açamama gibi minör şikayetlerin hastalarda artmış olması, kas gevşemesinin tehlikeli bir düzeye erişerek hastada hipoksik

kalma olasılığını artırması yada laringeal reflekslerin kaybıdır (96) Foldes priming doz kullanımı ile kısa bir intervalden sonra intravenöz indüksiyon ajanıyla geriye kalan entübasyon dozunun uygulanmasını önermiş, priming dozun nöromusküler transmisyonun ılımlı derecede inhibisyonuna neden olacak genişlikte olması gerektiğini bildirmiştir (112) Rokuronyumla ilgili priming çalışmalarında priming intervali olarak 2 ile 4 dk arasında değişen süreler kullanılmıştır (12,135,136,137). Griffith ve arkadaşları (14), rokuronyum gibi hızlı etkili bir ilaç için 4 dk'lık priming intervalinin uzun olabileceğini belirtmişler ve bu süreyi 2 dk olarak önermişlerdir. Biz priming intervali için 2 dk'lık süreyi kullandık.

Alkuronyumun 20-35-50 µgr/kg gibi farklı priming dozlarının 2 dk'lık priming intervalini takiben Na tiyopental sonrası entübasyon dozu olan 200 µgr/kg'a tamamlanarak bu dozdan 60-90 ve 120 sn sonraki entübasyon koşullarının araştırıldığı bir çalışmada; 50µgr/kg priming grubundaki olguların %30'unda güçsüzlük, göz kapaklarında ağırlaşma ve tam olarak gözlerini açamama gibi arzu edilmeyen yan etkiler oluşmuştur. Bu çalışmada artmış priming dozu ile semptomlarında artmasının hastalar tarafından oldukça zor kabul edildiği vurgulanmıştır (96)

Çalışmamızda rokuronyumla priming sonrası yan etkilere bakıldığında; yüksek priming kullandığımız (0,09mg/kg) grup 3 ve 4'de solunum gücüne toplam 13 olguda, yutkunma gücüne toplam 14 olguda olmak üzere daha fazla rastladık. Priming sonu yanma, kızarıklık her iki priming dozunda da aynı oranda gözlendi. Entübasyon dozu sonrası el çekme grup 2'de (4 olgu) gözlendi.

Genel anestezi altında elektif cerrahi geçiren 60 olguda uygulanan vekuronyum 10-15 µgr/kg ve atrakuryum 50-75 µgr/kg gibi farklı priming dozlarının yutma gücüne üzerine olan etkilerinin elektromyografik ölçümlerle araştırıldığı bir çalışmada; yutkunma refleksi aktivitesinin kullanılan priming dozlardan 3 ile 6 dk sonra azaldığı bulunmuştur. Elektromyografik olarak atrakuryum ve vekuronyumun önerilen priming dozlarında insanlarda yutkunma sırasında glossal kasın aktivitesinde azalma yaptığı gözlenmiştir. Yutkunma refleksi yolağının atrakuryum ve vekuronyumun subparalizi edici dozlarından bu çalışmada etkilenmediği gösterilmesine rağmen, solunumsal komplikasyonlar nedeniyle priming dozlarının dikkatli kullanılması önerilmiştir. Aynı çalışmada her iki ilacın %10 priming dozu kullanıldığında hastalarda solunum sıkıntısının olmadığı ve SpO₂'de düşme gözlenmediği belirtilmiştir. %15 priming doz uygulanan hastalarda atrakuryumda 2, vekuronyumda 1 hastada solunum sıkıntısı gelişmiştir (97) Çalışmamızda solunum gücüne düşük doz (0,06mg/kg) priming uyguladığımız 40 olgunun 7'sinde (%17), yüksek

doz (0,09mg/kg) priming uyguladıklarımızda ise 13 olguda (%32) rastladık. Yutkunma güçlüğü ise düşük priming grubunda 2 olguda (%5), yüksek priming grubunda ise 14 olguda (%35) gözlemlendi. SpO₂'de ise priming doz sonrası olguların hiçbirinde düşme saptamadık

Nondepolarizan nöromusküler bir ajanın etki başlangıç süresini kısaltmak için efektif priming doz protokolleri gösterilmiş ve oldukça klinik popülarite kazanmış olmasına karşın bu tekniğin güveni ve yararı sınırlıdır; çok küçük bir priming dozun uygulanması etki başlangıcını hızlandırmadığı gibi yüksek doz uygulanmasında anlamlı kas güçsüzlüğüne, diplopiye, yutkunma güçlüğüne ve solunum zorluğuna yol açabilir (95,97). Priming dozu izleyen bir aspirasyon pnömonisi de bildirilmiştir (138)

Rokuronyumun kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda minimal kardiyovasküler yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Azotprotoksit-oksijen ve halotan anestezisi altında artmış kalp hızı bildirilmesine karşın, yüksek doz narkotik analjeziğin kullanıldığı kardiyak cerrahide bu gösterilememiştir (77,122,156,157). Hayvan deneylerinde ise kalp hızında 3xED₉₅ dozunda %13'lük bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (139).

Abdominal aort cerrahisi geçiren 26 olguda entübasyonda uygulanan 0,6mg/kg ve 0,9 mg/kg rokuronyum ile 0.085 mg/kg pankuronyumun hemodinamik parametreler üzerine etkileri ayrıca transözefagial kardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonlarının izlendiği bir çalışmada; pankuronyumun ortalama arteriyel basınç ve kalp hızında anlamlı artmaya neden olduğu, buna karşın her iki dozda rokuronyumla kan basıncı, kalp hızı ve CO'da anlamlı değişiklikler ve ST segment monitorizasyonu veya transözefagial ekokardiyografi (TEE) ile iskemik epizoda ait delil görülmediği bildirilmiştir (140).

Mivakuryum ve atrakuryum hafif derecede histamin salınımı yapmaları nedeniyle kan basıncında anlamlı bir düşmeye neden olabilirler (140). Mivakuryum ve rokuronyumun tek başlarına veya kombinasyonlarının nöromusküler blok ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; en kısa etki başlangıcı 0.6 mg/kg rokuronyumun tek başına kullanıldığı grupta, en uzun etki başlangıcı ise mivakuryum grubunda olup, derlenme indeksi ve total etki süresi mivakuryum grubunda daha kısa olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada hemodinamik verilerde; mivakuryum grubunda ortalama arteriyel basınç ve kalp hızında uygulamadan sonraki 2 dk'da düşme gözlenmesine karşın diğer gruplarda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (113).

Nitcshmann ve arkadaşları koroner arter bypass cerrahisi geçiren olgularda 3x ED₉₀ dozunda kullanılan rokuronyum ve vekuronyumun hemodinamik parametreler üzerine olan etkilerini karşılaştırdıklarında; rokuronyum grubunda kalp hızında 7 dk'da bir artış, ortalama

arterial basınçta ise 5 dk 'da bir yükselme, 7 dk 'da daha az anlamlı artış ve entübasyon sonrası 10 dk 'da yeniden artış gözlenmiştir. Bu artışın maksimum %13,3 olduğu bildirilmiştir. Vekuronyum grubunda ise hemodinamik verilerde anlamlı artış bildirilmemiştir (141). Çalışmamızda tüm gruplarda ortalama arter basıncında entübasyon sonrası 1 dk 'da gözlediğimiz artışın 10 dk 'ya kadar giderek zamana bağımlı olarak azaldığını saptadık Kalp hızı ise preoperatif değerlere göre 0,6 mg/kg lık entübasyon dozuna tamamlanan grup 1 ve 3 'de priming sonrası, entübasyon sonrası 1 dk 'da anlamlı artış, 0,9 mg/kg 'a tamamlanan grup 2 ve 4 'de priming sonrası, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1. ve 3. dk 'da anlamlı artış gösterdi.

Levy ve arkadaşları genel anestezi altında ASAI-II 45 olguda 0,6 -0,9 -1,2 mg/kg IV bolus olarak kullanılan rokuronyumun hemodinamik parametreler ve histamin salınımında klinik önemi olmayan artışlara neden olduğunu bildirmişlerdir (77)

0.6 mg/kg rokuronyumun nöroşirürjik girişim geçiren olgularda, kafa içi basıncı, ortalama arteriyel basınç ve kalp hızına olan etkilerinin 0.1mg/kg vekuronyumla karşılaştırıldığı bir çalışmada; rokuronyum uygulanmasından sonra 5 dk 'da pik yapan, daha sonra preoperatif değerlere inen 7 ± 4 lük hafif ama anlamlı bir yükselme bildirilmiştir (86). Farklı priming tekniği ile farklı iki entübasyon dozunda (0.6 -0.9 mg/kg) kullandığımız rokuronyum ile tüm gruplarda priming sonrası kalp hızında anlamlı artış, entübasyon öncesi grup 2 ve grup 4 'de , entübasyon sonrası 1 dk 'da ise yine tüm gruplarda anlamlı bir artış gözledik. Bu da rokuronyumun kalp hızını artırdığını bildiren yayımlarla uyumluydu. Bu artış preoperatif değerler göre %30 'un üzerine çıkmadı. Kalp hızındaki artışın rokuronyumun vagolitik etkisine bağlı olabileceğini düşündük.

Fransa 'da anestezi sırasında oluşan anaflaktoid reaksiyonların % 70,2 gibi büyük bir oranından kas gevşeticilerin sorumlu olduğu vurgulanmıştır (155). Astım ve penisilin allerjisi öyküsü olan diagnostik laparoskopik cerrahi uygulanan bir bayan hastada 40 mg rokuronyumla hızlı indüksiyon sonrası taşikardi, hipotansiyon, hipoksi, generalize ödem ve bronkospazm oluştuğu bildirilmiştir (84)

Literatürde rokuronyumla ilgili histamin salınımı ve hemodinamik değişikliklerin birlikte araştırıldığı çalışmalarda; yüksek dozlarda kullanımında bile anlamlı kardiyovasküler değişiklikler ve histamin salınımı olmadığı bildirilmiştir (17,77,79,128)

Klinik uygulamada indüksiyon ajanından gerek önce, gerekse sonra uygulansa bile rokuronyum sonrası enjeksiyon yerinde ağrı oluştuğu bilinmektedir. Enjeksiyon yerindeki ağrıyla ilgili uyanık hastalardaki çalışmalar oldukça azdır. Ayrıca indüksiyon öncesi

uygulandığında ağrının yanıcı tarzda olduğu da bildirilmiştir (142,143,144,145) İndüksiyon sonrası uygulandığında ise ağrıya reaksiyon olarak olgularda bilek ve dirsek fleksiyonu (el çekme) gözlenmektedir (142,143). Bu dönemde büyük olasılıkla rokuronyumun vagolitik ve semptomimetik etkisi ayrıca olguda anestezinin yüzeysel olmasının da katkısıyla kalp hızında ve arteriyel basınçta hafifçe bir yükselme olabileceği düşünülmektedir (6)

Rokuronyumun osmolaritesi 260 osmol/litre, osmolaritesi 330 osmol/kg'dır. Ph'sı 4'ün altında olan asidik solüsyonların enjeksiyon yerinde ağrı ve hemen enjeksiyondan sonra perivenöz ödem ile tromboflebite yol açabileceği bilinmektedir. Rokuronyumun ağrı mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte düşük pH'sının büyük olasılıkla ağrının oluşmasında rol oynayabileceği belirtilmiştir (146). Ağrının kısa süreli olması ve ikinci uygulama sırasında gözlenmemesi ya da azalması lokal mediatör salınımına bağlı reaksiyonları göstermektedir. Eğer enjeksiyon yerinde ağrı yapan propofol ve rokuronyum gibi iki ajan birlikte kullanılırsa, ağrı hemen uygulama sırasında ve kısa süreli olmakta izleyen enjeksiyonlarla ağrının yoğunluğu giderek azalmaktadır (143)

Rokuronyum enjeksiyonu sonrası el çekmeyle birlikte azda olsa spontan hareketlerde gözlenebilir. Bu hareketlerle ağrı arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek amacıyla rokuronyumla plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada; plasebo (1 ml %0.9 NaCl) grubunda olguların hiçbirisinde ağrı yakınması olmadığı, rokuronyum grubunda ise 10 olguda hem ağrı, hemde bileğin fleksiyonu gözlenmekle birlikte bu grupta ikinci enjeksiyon sonrası ağrı ve hareket oluşmadığı bildirilmiştir (143). Enjeksiyon sonrası spontan el çekmenin şiddetli ve kısa süreli ağrıya bağlanabileceği vurgulanmıştır. Rokuronyumun oluşturduğu bu reaksiyonların gözlendiği çalışmalarla uyumlu olarak bizde 0.06 mg/kg priming doz uygulanan 40 olgunun %10'nunda ağrı (4 olgu), %40'ında yanma (16 olgu), %7'sinde kızarıklık (3 olgu) ; 0.09 mg/kg priming doz uygulanan grupta ise 40 olgunun %17'sinde ağrı (7 olgu) , %50'sinde yanma (20 olgu) ,%12'sinde entübasyon dozu sonrası el çekme (5 olgu), %7'sinde kızarıklık (3 olgu) ve %2'sinde kolda ürtiker tarzında döküntüler (1 olgu) gözledik

Priming dozda kullanımında rokuronyumun oluşturduğu enjeksiyon yerindeki ağrı yaptığı enjeksiyon yerindeki ağrı insidansının araştırıldığı 105 olgudaki bir çalışmada; enjeksiyon yeri veya cinsiyet ile enjeksiyon ağrısı arasında bir ilişki bulunamamıştır. 52 hasta ağrıdan yakınmış, bunların 13 'ü (% 12) ise ağrıyı "şiddetli,, olarak tanımlamışlardır Bu çalışma ile rokuronyumun prekürarizasyon dozunda Sch öncesi veya priming amaçlı kullanışlı olmadığı belirtilmiştir (145)

Rokuronyumun bir dezavantaj olarak kabul edilen enjeksiyon sırasındaki ağrı ve spontan el çekme hareketi nedeniyle bazı araştırmacılara göre; uyanık hastalarda prekürarizasyon ya da priming dozunda kullanılmaması, induksiyon döneminde anestezi derinleştğinde uygulanması gerektiği vurgulanmıştır. Ağrıyı önlemek rokuronyum öncesi midazolam ve fentanil ve lidokain gibi ajanlar kullanılabileceği bildirilmiştir (143,144)

Anestezi sonrası koruyucu reflekslerin tam olarak geriye dönememesi ve solunum kaslarının zayıflığına bağlı havayolunun açık tutulamaması sonucu çoğu zaman önceden planlanmadığı halde gerek yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyulabilir, gerekse yaşamı tehdit eden komplikasyonlar görülebilir. Yoğun bakım desteği gereken hastaların %50'sinde nöromusküler derlenme tamamlanmaması rol oynar (147).

Ali ve arkadaşları postoperatif gelişen rezidüel nöromusküler paraliziyi tanımlarken; spontan solunumun spirometrik ve kapnometrik parametrelerinde, en az 0,7'lik bir TOF oranında klinik açıdan kabul edilebilir değerlere geri dönüş olduğunu bildirmişlerdir (148) Brand ve arkadaşları çalışmalarında olgularının 0,7'lik bir TOF oranında başlarını kaldırabildiklerini, dillerini dışarı çıkarabildiklerini ve gözlerini açabildiklerini bildirmişlerdir (43) Derlenmede Kopman ve arkadaşları anestezi sırasında kullandıkları pankuronyumun rezidüel nöromusküler blok sıklığına baktıklarında; hastaların %4'ünde derlenme odasında TOF oranının 0,7'nin altında olduğunu gözlemişlerdir (149).

Nöromusküler derlenme ile yapılan diğer çalışmalarda; 0,5'lik bir TOF oranında hastaların başlarını 5 sn dik tutabildiği, bir diğerinde ise Engboek ve arkadaşları en az 0,8'lik bir TOF'da olguların tümünün 10 sn'den daha uzun süre başlarını dik tutabilmeyi başarabildiklerini, göz açma ve dilini çıkarma veya ptosisin varlığı gibi diğer testlerin rezidüel bloğun saptanması için tek başına yeterli olmadığını bildirmişlerdir (101,150)

Nöromusküler derlenme ile ilgili çalışmaların sonuçlarına dayanarak; 0,7-0,9'luk TOF oranlarında nöromusküler derlenmeye rağmen kas gevşeticilerin rezidüel etkilerinin görülebileceği gibi, bu aralığın derlenme düzeyini belirlemede bir yol gösterici olabileceği bildirilmiştir (151).

Bu nedenle olgularımızı, TOF oranı 0,7 'in üzerinde ekstübe ettik ve postoperatif derlenmeyi SFT ile birlikte değerlendirdik. Grup II'deki olgularda ekstübasyon sonunda öksürme ve baş kaldıracılma yeteneğinin en iyi olduğunu, göz açmanın tüm olgularda %90-100 oranında, dil çıkarmanın ise tüm olgularda %85 ve üzerinde başarılı olduğunu gözledik. Derlenmede 10 dk'da çalışma yaptığımız 80 olgunun sadece 2'si (grup II) dilini çıkaramadı. Kalan olguların tümünün bu testi başarabildiklerini gördük

Literatürde son yıllarda Steward uyanma skorlaması kullanılmakta olup Bu skor 6'ya ulaştığında uyanmanın tam olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (152,153,154) Pühringer ve arkadaşlarının günü birlik cerrahi girişim geçirecek olgularda rokuronyumun entübasyon koşullarını Sch ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; uyanmada kullandıkları Steward skoru ile anestezi sonunda olguların hepsinin maksimum skor olan 6'ya ulaşabildiği ve başlarını 5 sn tutabildikleri bildirmişlerdir (100) Çalışmamızda postoperatif derlenmeyi değerlendirmede bu skorlamayı da kullandık ve grup II'deki olgularda maksimal skora ulaşan hasta sayısının daha fazla olduğunu gözledik. Çalışmamızda maksimum skora grup I'de %70, grup II'de %80, grup III ve IV'de %75 oranında ulaşılabilmesini saptadık.

Rezidüel bloğun saptanmasında nöromüsküler monitorizasyonun yanısıra SFT'lerinden de yararlanılabilir (6,148). Bu testlerin büyük kısmı efora bağımlıdır ve iyi kooperasyon gerektirir (44).

Literatürde nöromüsküler derlenme için kas gevşeticilerle birlikte SFT'nin birlikte kullanıldığı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmalar genellikle uyanık hastalarda uygulanan kas gevşetici ajanların priming dozlarında yapılmıştır (93,150)

Subparalize edici dozda kullanılan pipeturonyum ile TOF oranının 0,5 'e düşmesi ile birlikte FEV₁ ve FVC ve PEF_R 'de anlamlı azalma olup, TOF oranı 0,9' a ulaştığında ölçülen tüm solunumsal değişkenlerin kontrol değerine döndüğü belirtilmiştir (150).

Piming amaçlı kullanılan rokuronyumun genç ve yaşlı hastalarda vekuronyumla karşılaştırıldığında; her iki yaş grubunda da ED₉₅ dozun %20'sinden 3 dk sonra FEV₁ ve FVC'da azalma saptanmış, PEF'da değişiklik görülmemiştir (93).

Ekstübasyonu TOF 0,7 oranında iken gerçekleştirdiğimiz olgularımızın postoperatif 30 dk 'daki SFT verilerini değerlendirdiğimizde; tüm olgularda preoperatif değerlere göre ölçülen FEV₁ ve FVC değerlerinin azaldığını bulduk. Literatürde TOF oranı 0.7-0.9'a ulaştığında solunumsal parametrelerin genellikle kontrol değerlerine geri dönebildiği bildirildiğinden, düşük olarak saptanan SFT verileri büyük olasılıkla rezidüel bloğu destekleyebilir. Ancak bu testlerin iyi bir kooperasyon gerektirmesi ve efor bağımlı olmaları nedeniyle bu düşüklüğün yanıltıcı olabileceğini, tek başına kullanılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak ;

İki farklı priming (0,06 - 0,09 mg/kg) ve farklı entübasyon (0.6 - 0.9 mg/kg) dozunda kullandığımız rokuronyumla ilgili nöromüsküler blok, hemodinamik parametreler, priming dozla ilgili olası yan etkiler ve postoperatif derlenmeyle ilgili verilerimizi gözden geçirdiğimizde; en kısa etki başlangıcını düşük priming ve yüksek entübasyon dozu uyguladığımız 2. grupta 87 sn olarak saptadık. Priming dozu değişmeden entübasyon dozunu artırdığımız gruplarda etki başlangıcının kısalacağını ancak klinik etki süresi, derlenme indeksi, total derlenme süresi ve TOF oranındaki derlenme sürelerinin anlamlı olarak uzadığını bulduk. Entübasyon koşulları ise tüm olgularda mükemmeldi.

Hemodinamik verilerden; özellikle kalp hızında tüm gruplarda priming doz ve entübasyon sonrası saptanan anlamlı artışın ilk 10 dk'da zamana bağımlı azaldığını gördük. Solunum ve yutma gücüne en çok yüksek doz priming uyguladığımız 3 ve 4. grupta rastladık. Cerrahi gevşeme klinik olarak en iyi 4 grupta sağlanırken, az sayıda olguda da ürtiker ve kızarıklık gözledik.

TOF oranı 0,7' ye ulaştıktan sonra ekstübe ettiğimiz olguların postoperatif 10 dk'da derlenme ile ilgili klinik testleri grup 2'deki 2 olgunun dışında tümü başarılıken, tüm olgularda SFT değerleri operasyon öncesine göre anlamlı azaldı.

Bu sonuçlara dayanarak; en hızlı etki başlangıcı ve en az yan etki oluşturan rokuronyumun düşük priming ve yüksek entübasyon dozu kombinasyonunun hızlı entübasyon gerektiren, yaklaşık 1 saat süren cerrahi girişimler için diğer kas gevşeticilere bir alternatif olabileceği düşüncesindeyiz. Literatürde bildirildiği gibi (96) olgularımızda az da olsa gözlediğimiz priminge bağlı solunum fonksiyonlarındaki zayıflamanın verdiği rahatsızlık duygusunun tolere edilebilmesi için olguların preoperatif sedatize edilmesini önerebiliriz.

ÖZET

Nondepolarizan ajanların etki başlangıç sürelerini azaltabilmek için entübasyon dozunun yükseltilmesi gereksinimi ilacı etki sürelerini uzatarak bir dezavantaj oluşturduğundan, priming tekniği son yıllarda tercih edilmektedir.

Hızlı etki başlangıç süresine sahip, ancak çalışmalarda priminge etkisinin çelişkili olduğu bildirilen rokuronyumun farklı priming dozlarıyla birlikte kullanılan iki farklı entübasyon dozunun elektif cerrahi girişim planlanan ASA -ASA II grubunda yer alan, 18-70 yaş arasında 27 erkek, 53 kadın toplam 80 olguda; nöromüsküler blok özellikleri, hemodinamik parametreler, primingle istenmeyen yan etkiler ve postoperatif derlenmeye olan etkilerini araştırmayı planladık. Rokuronyumu entübasyonda 2xED95 ve 3xED95 dozlarında, primingde ise bu dozların %10'unu kullandık

1. gruptaki olgulara düşük priming, (0.06 mg/kg) düşük entübasyon dozu (0.6 mg/kg)
2. gruptaki olgulara düşük priming, (0.06 mg/kg) yüksek entübasyon dozu (0.9 mg/kg)
3. gruptaki olgulara yüksek priming (0.09 mg/kg) düşük entübasyon dozu (0.6 mg/kg)
4. gruptaki olgulara yüksek priming (0.09 mg/kg) yüksek entübasyon dozu (0.9 mg/kg) uyguladık.

Priming doz verildikten sonra 2 dk'lık priming intervali içerisinde olası yan etkileri gözledik. İndüksiyonda tüm gruplarda 5-7 mg/kg Na Tiyopental, 2 µg/kg fentanil, idamede ise 1-1.5 MAC'da isofluran-%66N₂O-%33O₂ kullandık

Preoperatif, priming doz sonrası, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1,3,5,7,10 dk.'larda, daha sonra her 15 dk.'da bir hemodinamik parametreler kaydedildi. Nöromüsküler bloğa ait verilerden; etki başlangıç süresi, gelişen maksimum blok, T₁ ve TOF derlenme süreleri kayıtları periferik bir sinir stimülatörü olan TOF-GUARD ile yapıldı. Tüm olguların TOF oranı %70 ve üzerinde ekstübasyonuna dikkat edildi. Postoperatif derleme klinik testler ve SFT ile değerlendirildi.

Rokuronyumu priming tekniği ile uyguladığımızda; en kısa etki başlangıç süresini grup II'de 87 sn, en uzun etki başlangıcını ise grup III'de 130 sn olarak bulduk. Etki başlangıç süresi

aynı priming dozun kullanıldığı grup II'de I'e göre, grup IV'de ise III'e göre daha kısaydı ve entübasyon dozunun artırılması ile etki başlangıç süresinin kısaldığını gördük. Ancak entübasyon dozunun yükseltildiği (0.9mg/kg) grup II ve IV'de hem T1, hem de IOF derlenme sürelerinin uzadığını saptadık ($p < 0.05$). Derlenme indeksini ise en düşük grup I'de 14 dk, en yüksek grup IV'de 19 dk olarak bulduk. Bu sürelerdeki gruplar arasındaki farklılık anlamsızdı ($p > 0.05$).

Priming doz sonrası gelişen yan etkilere baktığımızda; grup III'de yutkunma gücünün gelişen hasta sayısının diğer gruplara göre anlamlı olarak fazla olduğunu gördük ($p < 0.05$). Solunum gücüne en fazla grup IV'deki olgularda rastladık ($p > 0.05$). Priming dozun artırılmasıyla solunum ve yutma gücünü içeren yan etkiler nedeniyle özellikle priming intervali sırasında aspirasyon riski açısından olguların dikkatli takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Priming doz sonrası ağrı, yanma ve allerji ile ilişkili olabilecek kızarıklığa tüm gruplarda benzer oranlarda rastladık ($p > 0.05$). Sadece grup IV'de 1 olguda ön kolda ürtiker tarzında döküntü gelişti ve intravenöz antihistaminik tedavi ile hemen düzeldi. Bunun dışında rokuronyum sonrası sistemik anaflaktoid reaksiyona rastlamadık.

Grup III'deki olgularda kullandığımız yüksek priming ve düşük entübasyon dozunun; hem etki başlangıç süresinin uzun olması, hem de priming doz sonrası solunum ve yutma ile ilgili komplikasyonların daha yüksek oranda gelişmesi nedeniyle rokuronyumla hızlı entübasyon için uygun bir kombinasyon olmadığını düşünüyoruz.

Hemodinamik parametrelerden; ortalama arter basıncında tüm gruplarda entübasyon sonrası 1 dk'daki gözlediğimiz anlamlı artışın 10 dk'ya kadar zamana bağımlı azaldığını gördük. Kalp hızında ise yine tüm gruplarda priming doz sonrası ve entübasyon sonrası 1 dk'da, grup II ve grup IV'de entübasyon öncesi de anlamlı artış saptadık ($p < 0.05$). Bunun rokuronyumun bildirilen hafif vagolitik etkisi sonucu olabileceği gibi, bu artışların entübasyona hemodinamik yanıtı da bağlanabileceğini düşündük.

En iyi klinik cerrahi gevşemenin grup IV'deki olgularda saptandığını, maksimal ayılma skoruna ulaşan hasta sayısının ise grup II'de daha fazla olduğunu gördük ($p > 0.05$).

Derlenmeyi klinik testlerle değerlendirdiğimizde; derlenme odası 10 dk'da grup II'deki dil çıkaramayan 2 olgu dışında tüm olguların bu testleri başarabildiğini gözledik.

Solunum fonksiyon testlerine baktığımızda; tüm gruplarda postoperatif SFT verilerinin anlamlı olarak azaldığını gördük. Bu azalmanın derlenme odasında rezidüel blok olasılığını düşündürebileceğini, ancak efor bağımlı ve iyi kooperasyon gerektirmeleri nedeniyle erken

dönemdeki bu düşüklüğün klinik derlenme parametreleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündük.

Sonuç olarak; 0.06 mg/kg gibi düşük doz ve 0.9 mg/kg gibi yüksek entübasyon dozunda uygulanan rokuronyum kombinasyonu ile etki başlangıç süresinin kısaltılmasının, hızlı entübasyon tekniği gerektiren ya da 45-60 dk'dan az sürmeyecek cerrahi girişimlerde Sch'ne ve diğer nondepolarizan ajanlara iyi bir seçenek olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- Güler T, Özbek H, Işık G: Endotrakeal entübasyonda rokuronyum ve süksinilkolinin karşılaştırılması Türk Anest Rean Cem Mecmuası 24:68-72,1996
- 2- Turan G, Özgültekin A, Bafalı M Rokuronyum Sch'ne iyi bir alternatif olabilir mi? Türk Anest Rean Cem Mec 27 (4) : 193-97, 1999
- 3- Karakaya D, Barış S, Kocamanoğlu S. Erişkinlerde iki farklı rokuronyum dozunun entübasyon koşulları ve nöromusküler blok bakımından karşılaştırılması Anestezi Dergisi 7 (49) :215-8, 1999
- 4- Salihoğlu Z, Karaca S, Köse Y. Rokuronyumla priming uygulanması. Türk Anest Rean Cem Mec 27(9): 492-496, 1999
- 5-Uçkunkaya N, Korfalı G, Öz Saraç Ö. Rokuronyum ve Sch uygulamasında entübasyon koşullarının karşılaştırılması. Türk Anest Rean Cem Mec 2(5): 229-232, 1996
- 6- Esener Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık 1991 Sayfa 103-123
- 7- Hunter JM: Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug, Br Jour Of Anesth 76: 481-483,1996
- 8 - Güler T, Arıboğan A, Işık G: Rokuronyumun nöromusküler etkileri Türk Anest Rean Cem Mec 24:63-67,1996
- 9-Mirakhur RK: Safety aspects of non-depolarizing neuromuscular blocking agents with special reference to rocuronium bromide. Eur J Of Anaest 11(suppl 9) 133-140, 1994
- 10-Marshali RJ, Muir A , Sleigh T: An overview of the pharmacology of rocuronium bromide in experimental animals Eur J Of Anaesth 11(Suppl 1) 9-15, 1994
- 11-Collins VJ Principles Of Anesthesiology 3. Baskı. Volüm 2, sayfa: 810-823, 847-903, 939, 979

- 12-Naguib M: Different priming techniques, including mivacurium, accelerate onset of rocuronium. *Can J Anaesth* 41(10) : 902-7, 1994
- 13-Foldes FF, Nagashima H, Karnak PH Effect of priming *Anaest Pharm Review* 1:49-56, 1993
- 14-Griffith KE, Joshi GP, Whitman PF. Priming with rocuronium accelerates the onset of neuromuscular blockade. *J Clin Anesth May*; 9(3):204-7, 1997
- 15-Magorian T, Flannery KB, Miller RD Comparison of rocuronium, Sch and vecuronium for rapid sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 79:913, 1993
- 16-Koca D, Özcengiz D, Güneş Y Rokuronyum ile mivacuriumun genç ve yaşlı hastalardaki etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mec*, 27(10): 569-574,1999
- 17-Foldes FF, Nagashima H, Naquyen H The neuromuscular effects of Org 9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 75:191-196, 1991
- 18-Guyton AC *Textbook Of Medical Physiology*, 9 baskı , sayfa 87-89 ,1996
- 19-Morgan EG, Mikhail JMS. *Clinical Anesthesiology* 1992; Sayfa 95-98, 135-148,
- 20-Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 7 baskı ,Volüm 2, sayfa 1740-1745
- 21-Si Crafts, GL Hutchison: Clinical monitoring of neuromuscular function *Br Jour Of Hosp Med* Vol48,No:10, 1992,
- 22-Miller DR *Anaesthesia*, Forth edition; 1991 Churchill, Livingstone, Volüm 1, Sayfa 1345-1360,736-750, 453
- 23-Chaudry IA, Nitahara K, Nagashima H, Vizi ES. Neurochemical evidence that (Ca^{2+}) antagonizes the effects of neomycin on acetylcholine release from mouse hemidiafragm preparation an attemp to asses the assess the margin to safety *Acta Anaest Scand* 39(4): 494-7, 1995
- 24- Muir AW, Anderson KA, Pow E. Interaction between rocuronium bromide and some drugs used during anaesthesia. *Eur J Anaesth* 9 :93-98 ,1994

- 25- Goudsouzin NG, Maxtyn JJA, Liu LMP The dose response effect of long acting nondepolarizing neuromuscular blocker agents in children. *Can Anaesth Soc J* 31(3):246, 1984
- 26- Fisher DM, Miller RD. Neuromuscular effects of vecuronium in infants and children during N₂O, halothan anaesthesia. *Anesthesiology* 58:519, 1983
- 27- Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ The clinical pharmacology of mivacurine chloride. *Anesthesiology* 680:723, 1988
- 28- Baraka A, Siddik S, Kawkabani N. Cisatracurium in myasthenic patient undergoing thymectomy. *Can J Anaesth* 46(8):779-782, 1999
- 29- Rama- Maceiros P, Pensado A, Aymerich H, Malins N. Prolonged neuromuscular block after a single dose of vecuronium in patient with undiagnosed polyneuropathy and steroid myopathy. *Rev Esp Anesth Rean* 46(1) :37-39, 1999
- 30- Rinie DG, Shapiro F, Sethino NF. The response of patients with Duchenne's muscular dystrophy to neuromuscular blockade with vecuronium. *Anesthesiology* 88(2): 351-354, 1998
- 31- Dahaba AA, Von Klobucar F, Rehak PH. TIVA with remifentanyl, propofol and cisatracurium in endstage renal failure. *Can J Anaesth* 46(7): 696-700, 1999
- 32- Kisor DF, Schmith VD. Clinical pharmacokinetics of cisatracurium besilate. *Clin Pharmacokinet* 36(1): 27-40, 1999
- 33-Saukup J, Czeslick E, Bunks S. Cisatracurium in patients with compromised kidney function. Pharmacodynamic and incubation conditions under isoflurane- N₂O anesthesia. *Anaesthesist* 347(89). 669-676, 1999
- 34-Ortiz JR, Percz JA, Carrascosa F. Cisatracurium. *Rev Esp Anesthesiol Rean* 45(6): 247, 1998
- 35- Mellinghoff H, Diefenbach C. The clinical pharmacology of cisatracurium. *Anaesthesist* 46(6) :481-485, 1997

- 36-Cooper RA, Mirakhur RK, Maddineni VR. Neuromuscular effects of rocuronium bromide (Org 9426) during fentanyl and halothane anaesthesia. *Anaesthesia* Feb; 48(2):103-5, 1993
- 37-H Van Aken, B Oris, J F Cruil. Muscle paralysis by rocuronium bromide during halothane, enflurane, isoflurane and total intravenous anaesthesia. *Eur J Of Anaesth* 11(Suppl 9) 101-102, 1994
- 38-Rochester DF, Briscoe AM. Metabolism of the working diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 119:101, 1979
- 39- Rochester DF. The diafragma: Contactile properties and fatigue. *J Clin Invest* 75:1397, 1985
- 40- Viby -Mogenson J. Monitorig neuromusculer function in the intensive care unit. *Int Care Med* 19: 574-579, 1993
- 41-Burrell R, Brown JR, Rezidual Curariasilan in the Recovery Room. *Anesthesiology* 50: 539-541, 1979
- 42-Brull SJ, Indicators of recovery of neuromuscular function : Time for change? *Anesthesiology* 86:755-7, 1997
- 43-Brond JB, Cullen DJ, Wilson NE. Spontaneous recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade: Correlation between clinical and evoked responses. *Anesth Analg* :56 :55-8, 1977
- 44-İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G. Temel iç hastahkları , cilt 1, sayfa: 423-426
- 45- Weismann M, Zebellos JR. The ACCP Pulmonary Board Review :77-86, 1997
- 46-Fishman AP. Pulmonary Diseases And Disorders. Vol 1, 3. baskı : 543-545, 1998
- 47- Fernando PUE, Viby- Mogenson J, Bonsu AK. Relationship between posttetanic count and response to carinal stimulation during vecuronium – induced nöromuscular blockade. *Acta Anaesth Scand* 31:593-596, 1987

- 48- Drenck NE, Ueda N, Olsen NV. Manual evaluation of residual curarisation using DBS: a comparison with TOF. *Anesthesiology* 70: 578-581, 1989
- 49--Michael JS, Sears DH, Leonard F. Neuromuscular function monitoring comparing the flexor hallucis brevis and adductor pollicis muscles *Anesthesiology* 69: 129-131, 1988
- 50-Stiffel P, Haveroff SR, Blitt CD: Variability in assessment of neuromuscular blockade *Anesthesiology* 52:436-437, 1980
- 51- Caffery RR, Warren ML, Becker KE: Neuromuscular blockade comparing the orbicularis oculi and adductor pollicis muscles *Anesthesiology* 65; 95-97, 1986
- 52- Pansard JL, Chaun M, Lebrault C: effect of an incubating dose of Sch and atracurium on the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans *Anesthesiology* 67;326-330, 1987
- 53-Miller RD, Ehrenburg Von W: The contribution of muscle relaxants to the advancement of anaesthetic practice: what is required of new compounds? *Eur Jour Of Anaest* 11(suppl 9) 1-8, 1994
- 54- Boolj LHDJ, Crul JF: A comparison of vecuronium with the hypothetical ideal neuromuscular blocking drug In. Ed S. Agoston et al *Clinical experiences with Norcuron*. Excerpta Medica Amsterdam, 3-8, 1983
- 55-Mellinghoff H, Diefenbach C, Bischoff A: Dose-response relationship of rocuronium bromide during intravenous anaesthesia *Eur J Of Anaest* 11(suppl. 9)20-24
1994
- 56-Viby Mogenson J: Dose response and time course of action of rocuronium bromide in perspective. *Eur J Of Anaest* 11(suppl. 9) 28-32, 1994
- 57-Tulloch WC, Wilks DH, Brandam BW: Single-dose response, onset, and duration with halathone anesthesia *Anesthesiology* 73 (3A) : A877, 1990
- 58-Luoper RA, Maddireni VR, Mirakher RK. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* 71:222-226, 1993

- 59-Alvarez GamezJA, Estelles ME, Fabregat J Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium bromide adult patients. *Eur J Anaesth* 11(9):53-56, 1994
- 60-Vanden Broek L , Wierda JMKH, Smevlers NJ. Clinical pharmacology of rocuronium study of the time course of action, dose requirement, reversibility and pharmacokinetics *J Clin Anesth* 6:288-296, 1994
- 61-Wierda JMKH, proost JH, Schiere S, Hommes FDM Pharmacokinetics and pharmacokinetic/dynamic relationship of rocuronium bromide in humans *Eur J Of Anaesth* 11(9):66-74, 1994
- 62-O'Kelly B, Fiset P, Meistelman C. Pharmacokinetics of rocuronium pediatric patients during N2O-halothane Anesthesia *Anesthesiology* 77(3A):A907, 1992
- 63-Matteo RS, Ornstein E, Schwartz DE Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 77:1193-1197, 1993
- 64-Shanks CA, Mattea RS, Kim KS, Ornstein E, Pharmacodynamic modelling of rocuronium young and elderly *Anesthesiology* :81:A1073,1994
- 65- Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, Sch and vecuronium for rapid sequence induction of anaesthesia in adult patients *Anaesth Analg* 77(6) : 1193, 1993
- 66-Naguib M: Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered and in combination. *Anaesthesia* Aug; 81(2) :388-95, 1994
- 67-Meistelman C, Plaud B, Donati F: Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anaest Sep; 39(7):* 665-9, 1992
- 68-Boorj L.H.D.J: A dose findings study with rocuronium bromide *Eur J Of Anaest* 11(suppl. 9) 16-19, 1994
- 69-De Mey JD, Debrock M, Rolly G: Evaluation of the onset and intubation conditions of rocuronium bromide *Eur J Of Anaest* 11(suppl 9) 37-40, 1994

- 70-Wright PM, Caldwell JE, Miller RD. Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles in anesthetized humans. *Anaesthesia nov* ;81(5), 1994
- 71-Mayer M, Doenicke A, Hofman A, Peter K. Onset and recovery of rocuronium and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br J Anaest Nov* ; 69(5) :511-2 ,1992
- 72-Oris B, Crul JF, Vandermeersch E, Van – Aken H. Muscle paralysis by rocuronium during halothane, enflurane, isoflurane and TIVA. *Anesth Analg* 77(3): 570, 1993
- 73-Khuenl-Brady KS, Pomoroli A, Pühringer F. The use of rocuronium (Org 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 48:873-875, 1993
- 74- Magorian T, Wood P, Caldwell J, Fisher D, The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* 80:754-759, 1995
- 75- Servin FS, Lavaut E, Desmants JM. Clinical evaluation of Org 9426 in cirrhotic and control patients: preliminary data. *Anesthesiology* 77: A 389, 1992
- 76- Boyd AH, Van miert MM, Eastwood NB, Parker CJR. Pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Of Anaesth* 73:262 P, 1994
- 77- Levy JH, Daus G, Duggon J, Szlam. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N20/O2-sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 78:318-321, 1994
- 78- Levy JH. In Ed Denissen P. The development of aminosteroid neuromuscular blocking agents. *Interface*, 1992:39-41
- 79- Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS. Histamin-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anesth* 75: 588-592,1995
- 80-Fisher MM, Munro I. Life threatening anaphylactoid reactions to muscle relaxants. *Anesth Analg* 62 : 559-564, 1983

- 81-Watkins J Second report from an anaesthetic reactions Advisory service. *Anaesthesia* 44:157-9, 1989
- 82-Fisher MM, Baldo BA The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 12: 97-104, 1993
- 83- Laxeaine, MC. Gastin, Moneret-Vautrin DA Cross reactivity of rocuronium with other neuromuscular blocking agents. *Eur J Anesth* 12 (11) :55-64, 1995
- 84-Yee R, Fernandez JA: Anaphylactic reaction to rocuronium bromide. *Anaesth Intens Care* 24: 601-604, 1996
- 85- Mayer M, Doenicke A, Lorenz W Histamin releasing potency of rocuronium. *Anesthesiology* 77: A 906, 1992
- 86-Schramm WM, Strasser K, Bartunek A, Gilly H: Effects of rocuronium and vecuronium on intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate in neurosurgical patients *Br J Of Anaesth* 77:607-611, 1996
- 87-Deepika K, Bikhazi GB, Mikati HM, Namba M: Facilitation of rapid sequence intubation with large -dose vecuronium with or without priming. *J Clin Anaest* mar-apr; 4(2):106-10, 1992
- 88-Gergis SD, Sokoll MD, Mehta M: Intubation conditions after atracurium and suxanethonium. *Br J Anaest* 55 suppl 1 : 83 S -86 S, 1983
- 89-Schwarz S, Ilias W, Lackner F. Rapid tracheal intubation with vecuronium : the priming principle. *Anesthesiology* Apr; 62(4) : 388-91, 1985
- 90-Sosis M, Larijani GE, Marr AT: Priming with atracurium. *Anesth Analg* Apr ; 66(4): 329-32, 1987
- 91-Ramsey FM, Weeks DB, Morell RC The priming principle: ineffectiveness of atracurium pretreatment. *Anesthesiology* , 63:A:341, 1985

- 92- *Tryba M, Zorn A, Thole H. Rapid -sequence endotracheal intubation with rocuronium: a randomized double-blind comparison with suxamethonium- preliminary communication. Eur J Anaesth Suppl 9:44-8, 1994*
- 93- Aziz L, Jahangir SM, Chaudhury SN. The effect of priming with vecuronium and rocuronium on young and elderly patients. *Anesth Analg Sep; 85(3): 663-6, 1997*
- 94- Mehta MP, Chai W, Gergis SD. Facilitation of rapid endotracheal intubations with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology 62: 392-395, 1985*
- 95- Taboada JA, Rupp JM, Miller RD. Refining the priming principle for vecuronium during rapid-sequence induction of anaesthesia. *Anaesthesiology 64:243-247, 1986*
- 96- Griff-Harrop AW, Grounds RM, Moore M. Intubating conditions preinduction priming with alcuronium. *Anesthesia 41:282-286, 1986*
- 97- D'Honneur G, Gall A, Gerard A. Priming doses of atracurium and vecuronium depress swallowing in humans. *Anesthesiology 77:1070-1073, 1992*
- 98- Sparr HJ, Giesinger S, Ulmer H. Influence of induction technique on conditions after rocuronium in adults: comparison with rapid -sequence induction with tiopentone and suxametonium. *Br J Of Anaesth 77:339-342, 1996*
- 99- Caldwell JE, Braidwood JM, Simpson SD. Vecuronium bromide in anaesthesia for laparoscopic sterilization. *Br J Of 57:765-9, 1985*
- 100- Pühringer FK, Khuenl - Brady K, Koller J. Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium and Sch in outpatient surgery. *Anesth Analg 75:37-40, 1992*
- 101- Engboek J, Ostergaard D, Viby-Mogenson J. Clinical recovery and ratio measured mechanically and electromyographically following atracurium. *Anesthesiology 71:391- 5, 1989*
- 102- Hurzinga T, Vandenbram HG, Wierda H. Intubation conditions and onset of neuromuscular block of rocuronium :a comparison with suxamethonium. *Acta Anaesth Scand 36:463-468, 1992*

103-Feldman SA: Rocuronium -onset times and intubating conditions Eur J Anesth suppl 9:49-52, 1994

104- Bennett MJ, Hahn JF. Potentiation of the combination of pancuronium and metocurine by halothane and isoflurane in patients with and without renal failure Anesthesiology 62:759-764, 1985

105- Feldman SA, Soni N, Kraayenbrink MA. Effects of note of injection on the neuromuscular block produced by vecuronium. Anesth Analg 69:624-26, 1989

106-Tryba M, Zorn A, Thole H. Rapid sequence orotracheal intubation with rocuronium: a randomized double-blind comparison with suxamethonium-preliminary communication Eur J Of Anaesthesiology 11(Suppl 9)44-48, 1994

107-Bartkowski RR, Witkowski IA, Azad S. Rocuronium onset of action: A comparison with atracurium and vecuronium Anesth Analg 77:574-578, 1993

108-Bartkowski RR, Witkowski JA, Azad S. Rokuronyum onset of action: a comparison with atracurium and vecuronium. Anesth Analg 77:574-8, 1993

109- Wierda JMKH, Homes FDM, Nap HJA. Comparison of the time course of action and endotracheal intubating conditions of vecuronium bromide, rocuronium bromide and mivacurium. Anaesthesia 50:393-396, 1995

110-Pollard BJ, Chetty MS, Wilson A. Intubation conditions and time course of action of lowe -dose rocuronium bromide in day case dental surgery. Eur J Anesth, 12(11) :81-83, 1995

111-Nagashima H, Stall M. Surgical relaxation with metacurine-pancuronium combinations. Anest Analg, 63:254, 1984

112-Foldes FF. Tracheal intubation with nondepolarizing muscle relaxants. The priming principle. Br J Of Anaest, 56:663, 1984

113- Kim SY, Cho MH. Neuromuscular and cardiovascular advantages of mivacurium and rocuronium over either drug alone. Anesthesia 51:929-931, 1996

- 114- Tian L, Mehta MP, Prior C. Relative pre and postjunctional effects of a new vecuronium analogue, Org 9426, at the rat neuromuscular junction. *Br J Of Anaesth* 69:284-7, 1992
- 115- Golpariani M, Ohta Y, Nagashima H. Org 9426 potentiates neuromuscular blocking effects of other nondepolarizing muscle relaxants in rats. *Anesth Analg* 70:5131, 1990
- 116- Fuchs-buder T, Sparr HJ, Ziegenfuss T. Thiopental or etomidate for rapid sequence induction with rocuronium. *Br J Of Anaesth* 80:504-508, 1998
- 117- Agoston S. Interactions of volatile anaesthetics with rocuronium bromide in perspective. *Eur J Of Anaesth* 11(Suppl 9): 107-111, 1994
- 118- Wolf H, Ledowski T, Linstedt U. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998/45:6/pp:526-532
- 119- Alvarez-Gomez JA, Estelles ME, Fabregat J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium bromide in adult patients. *Eur J Anaesthesiology* 11(Suppl 9) 53-56, 1994
- 120- E Ornstein, R S. Matteo. Pharmacokinetics of rocuronium in elderly surgical patients. *Eur J Of Anaesth* 11(Suppl 9) 59-62, 1994
- 121- Gill RS, Scott RPF. Etomidate shortens the onset time of neuromuscular block. *Br J Of Anaesth* 69:444-6, 1992
- 122- Pino MR, Hassan A, Denman WT. A comparison of the intubation conditions between mivacurium and rocuronium during balanced anesthesia. *Anesthesiology* 88:673-678, 1998
- 123- Alvarez Gomez JA, Fobregat J, Estelles ME. Speed of intubation using a new neuromuscular blocker: Rocuronium bromide. *Rev Esp Anesthesiol Rean* 41(1):3, 1994
- 124- Khuenl BKS: Rocuronium the "ideal,, nondepolarizing muscle relaxant? *Anaesthesist* 42 (11) :757 , 1993
- 125- Wierda JMKH, Proost JH. Design of drugs for rapid onset. *Anaesth Pharmacol Rev* 1: 57, 1993

- 126- Mellinshoff H: Modern muscle relaxants and their clinical application. *Anaesthesist* 43(4) : 270, 1994
- 127-Wierda JMKH, Broek LVD, Proost JH. Time course of action and endotracheal intubating conditions of Org 9487, a new short acting steroidal muscle relaxant : a comparison with Sch. *Anaesth Analg* 77:579, 1993
- 128- Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS. Comparison of intubations after administration of Org 9426 and suxametonium. *Br J Of Anaesth* , 69(3):269; 1992
- 129-Redai I, Feldman SA. Priming studies with rocuronium and vecuronium. *Eur J Anaesth Suppl* 1995; 11:11-3
- 130-Mayer M, Doenicke A, Angster R. Org 9426 : The increase of dose shortens the onset time. *Anesthesiology* 75:A 1070, 1991
- 131-Cooper R, Mirakhur RK, Elliot P. Estimation of the potency of Org 9426 using two different modes of nerve stimulation. *Can J Of Anaesth* 39:139-142, 1992
- 132-Xue FS, Tong SY, Liza X. Dose response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesth Analg* 85:667-671, 1997
- 133-Kumar N, Mirakhur RK, Symington JJ. Potency and time course of action of rocuronium during desflurane and isoflurane anaesthesia. *Br J Of Anaesth* 77:488-491, 1996
- 134-Fahey MR, Morris RB, Miller RD. Clinical pharmacology of Norcuron. A new nondepolarizing muscle relaxants. *Anesthesiology* 55:6-11, 1981
- 135- Tryba M, Zorn A, Thole H. Rapid sequence orotracheal intubation with rocuronium : a randomized double-blind comparison with suxamethonium preliminary communication. *Eur J Of Anaesth* 11(Suppl 9):44-8, 1994
- 136-Hofmockel R, Benad G. Time course of action and intubating conditions with rocuronium bromide under propofol - alfentanil anaesthesia , *Eur J Anaesth Spp* 11:69-72, 1995

- 137-Hofmoeckel R, Benad G, Kobott A. Mechanographic and electromyographic studies of endotracheal intubation with 2 different rocuronium dosages *Anaesth Rean* 19(6):144-8, 1994
- 138- Musich J, Walts LF Pulmonary aspiration after a priming dose of vecuronium. *Anesthesiology* 64: 517,519, 1986
- 139- Cason B, Baker DG, Huckey RF Cardiovascular and neuromuscular effects of three steroidal neuromuscular blocking drugs in dogs. (Org 9616, Org 9426, Org 9991) *Anesthesia Analgesia* 70:382-8, 1990
- 140- Cornet JP, Abiad M. Evaluation of the effects of rocuronium bromide on haemodynamics and left ventricular function in patients undergoing abdominal aortic surgery *Eur J Of Anaesth* 11(Suppl 9) : 78-81,1994
- 141- Nitschman P, Oberkogler W, Hertsig M. Comparison of haemodynamic effects of rocuronium bromide with those of vecuronium in patients undergoing CABG surgery *Eur J of Anaesth* 11(Suppl 9) :113-115, 1994
- 142- Robertson EN Pain on administration of rocuronium (correspondence) *Anaesthesia* Volüm 51, January 1996:93
- 143- Borgeat A, Kwartkowski D. Spontaneous movements associated with rocuronium : is pain on injection the cause ? *Br J Of Anaest* 79:382-3, 1997
- 144- Joshi PG, Whitte WC Pain on injection of rocuronium bromide (letter) *Anest Analg* 84: 228, 1997
- 145- Steegers MAH, Robertson EN Pain on injection rocuronium bromide (letter) *Anesth Analg* , 83:203 ;1996
- 146-Klement W, Arndt JO Pain on i.v. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological or pH of their formulations *Br J Of Anaesth* 66:189-195, 1991
- 147- Cooper AL, Leigh JM, Tring IC Admissions to the intensive care unit after complications of anaesthetic techniques over 10 years *Anaesthesia* 44:953-8, 1989

- 148- Ali HH, Utting JE, Gray IC. Quantitative assessment of rezidüel antidepolarizing block (part I-II). Br J Of Anaesth 43:473-485,1971
- 149-Kopman AF, Zank LM, Neuman GG Rezidüel postoperatif paralysis. Pancuronium versus mivacurium, does it matter ? Anesthesiology; 85: 1253-1259, 1996
- 150-Mikatti N, Wilson A, Pollard BJ. Pulmonary function and head lift during spontaneous recovery from pipecuronium. Br J Of Anesth; 74 (1): 16-9, 1995
- 151-Diefenbach G Anestezi ve cerrahi girişim sırasında nöromusküler monitorizasyon. Turgut Yayıncılık 1999, sayfa 91-95
- 152-Harput A, Özcengiz D, Özbek H Çocuklarda halotan ve sevofluranın anestezi indüksiyonu ve uyanma üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması . Türk Anest Rean Cem Mec; 27(7) 361-7,1999
- 153- Julia CF, Greenspun MD, Rafeat S Comparison of sevoflurane and halothane anesthesia in children undergoing outpatient ear, nose and throat surgery. J Clin Anaesth , 7:398, 1995
- 154- Steward DJ. A simplified scoring system for the post-operative recovery room Can Anaesth Soc 22:111-3,1975
- 155-Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL Drugs and other agent involved in anaphylactic shock occurring during anesthesia. A frenc multicentre epidemiological inquiry Ann Fr Anesth 12: 91-96,1993
- 156 - Booth MG, Masrch B, Bryden FMM. A comparison of the pharmacodynamics of rocuronium and vecuronium during halothane anaesthesia . Anaesthesia 47; 832 -4
- 157- Mc Coy ED, Maddineni V, Elliott P. Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anesthesia. Comparison with vecuronium . Can J Anesth 40:703-8, 1993