

## Klinik Araştırma

# Sevofluran, Propofol ve Midazolamın Rokuronyumun Kas Gevşetici Özellikleri Üzerine Etkileri

Abdul Kadir Yektaş, Sıtkı Nadir Şinikoğlu, Funda Gümüş, Mevlüt Çömlekçi, Kerem Erkalp

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

### ÖZET

**Amaç:** Amacımız; inhalasyon anesteziklerinden sevofluran ve intravenöz anesteziklerden propofol ile midazolamın, rokuronyumun nöromüsküler bloker özellikleri üzerine etkilerini, akseleromyografik yöntem ile değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** ASA I-II, 18-65 yaş arası, göğüs ve batin boşluğu dışı operasyon geçirecek 60 olgu, rastgele üç gruba ayrıldı. Gruplara; Sevofluran ve Propofol grubunda, propofol ve remifentanil, Midazolam grubunda, midazolam ve remifentanil ile induksiyon yapıldı. Anestezi idamesi; Sevofluran grubunda, sevofluran, azotprotoksit ve O<sub>2</sub> solutulması ile, Propofol grubunda propofol, remifentanil infüzyonu ve O<sub>2</sub> ve hava solutulması ve Midazolam grubunda; midazolam, remifentanil infüzyonu ve O<sub>2</sub> ve hava solutulması ile sağlandı. Yüz µg kg<sup>-1</sup>lık artan dozlarda rokuronyum verilerek; adductor pollicis kasının nöromüsküler uyarıya verdiği TW cevabı değerlendirildi. TW yanıtı % 95'in üzerinde deprese edilince rokuronyum verilmesi kesildi. Klinik etki süresi, derlenme indeksi ve TOF % 70 süreleri kaydedildi. Probit dönüşüm yöntemi ile rokuronyumun gruplara özel ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> dozları hesaplandı.

**Bulgular:** Sevofluran grubunda; rokuronyumun ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değerlerinin; Propofol ve Midazolam grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı, Midazolam ve Propofol grupları arasında ise rokuronyumun ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Sevofluran grubunda; klinik etki süresi, derlenme indeksi ve TOF % 70 sürelerinin, Propofol ve Midazolam grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak uzadığı görüldü.

**Sonuç:** Sevofluran, rokuronyumun nöromüsküler bloker etkisini midazolam ve propofole göre istatistiksel olarak anlamlı arttırdı, midazolam ile propofol arasında ise ölçümler açısından farklılık yoktu.

**Anahtar kelimeler:** Anestezik inhalasyon, anestezik intravenöz, nöromüsküler bloke edici ajanlar, rokuronyum

### SUMMARY

#### *Effects of Sevoflurane, Propofol and Midazolam on Muscle Relaxant Properties of Rocuronium*

**Objective:** Our goal is to evaluate the neuromuscular blocking effects of rocuronium with inhalation anesthetic sevoflurane and intravenous anesthetic propofol and midazolam via accelomyographic method.

**Materials and Methods:** Sixty patients aged 18-65 years undergoing extrathoracic and extraabdominal surgery with ASA I-II were included in the study and randomised into 3 groups. For induction. Propofol and remifentanil were used in Sevoflurane and Propofol groups and midazolam and remifentanil were used in the Midazolam group respectively. Anesthesia maintenance were done with sevoflurane, nitrous oxide and O<sub>2</sub> inhalation in the Sevoflurane group, propofol, and remifentanil in the Propofol group and midazolam, and remifentanil infusion in Midazolam group. O<sub>2</sub> and air inhalation in Propofol and Midazolam groups. Hundred µg kg<sup>-1</sup> increasing doses of rocuronium were infused as the TW response of adductor pollicis muscle created by the neuromuscular stimulus were evaluated. Rocuronium infusion were stopped as soon as the TW response were depressed over % 95. Duration, recovery index and TOF % 70 time were recorded. ED<sub>50</sub> and ED<sub>95</sub> doses of rocuronium for specific groups were calculated with the Probit transformation method.

**Results:** In the Sevoflurane group, the ED<sub>50</sub> and ED<sub>95</sub> values of rocuronium were statistically significantly decreased relative to Propofol and Midazolam groups. In Midazolam and Propofol groups, the ED<sub>50</sub> and ED<sub>95</sub> values of rocuronium did not differ from each other statistically. In the Sevoflurane group; duration of clinical effectiveness of sevoflurane, recovery index and TOF 70 % time were significantly increased comparing to Propofol and Midazolam groups. Any difference in terms of these parameters did not exist between Propofol, and Midazolam groups.

**Conclusion:** In the sevoflurane group, rocuronium's neuromuscular blocking effects were significantly increased comparing to midazolam and propofol. Between midazolam and propofol no difference were detected as for measured parameters.

**Key words:** Anesthetics-intravenous, anesthetics-inhalation, neuromuscular blocking agent, rocuronium

*J Turk Anaesth Int Care 2012; 40(2):71-81*

Received / Alındığı Tarih: 26.04.2011

Accepted / Kabul Tarihi: 11.11.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Abdul Kadir Yektaş, Başak Mah. Misistanbul Evleri Sit. 5. Etap 1. Ada A-1 Blok No:27, Başakşehir-İstanbul

e-posta: akyektas722000@yahoo.co.uk

## GİRİŞ

Sinir-kas bloğu yapan ajanlar ile intravenöz ve inhalasyon anesteziikleri arasında etkileşim olduğu, inhalasyon anesteziiklerinin özellikle sinir-kas kavşağında nondepolarizan sinir kas bloğunu doza bağımlı olarak güçlendirdiği bildirilmiştir.<sup>(1,2)</sup> Günümüzde, kısa etkili, yan etkileri tolere edilebilir, etkisi hızlı başlayan intravenöz anesteziiklerin ve analjezik etkileri güçlü, etki süreleri kısa, yan etkileri tolere edilebilen narkotik analjeziklerin bulunması, total intravenöz anestezi tekniğinin güvenle uygulanmasına ve inhalasyon anesteziisine alternatif oluşturmasına neden olmuştur.<sup>(3,4)</sup>

Rokuronyum, etki başlama zamanı hızlı, orta etki süresine sahip, monokuarterner aminosteroid yapılı, nondepolarizan kas gevşetici ajandır.<sup>(1,5-8)</sup> Anestezi pratiğinde, hızlı kas gevşemesi sağlaması nedeni ile sıklıkla tercih edilmektedir.<sup>(1,9,10)</sup> Inhalasyon anesteziikleri ile karşılaştırıldığında, propofol ile yapılan total intravenöz anesteziide rokuronyum gereksiniminin artmış olduğu görülür.<sup>(6,8,11,12)</sup> Midazolamın, rokuronyumun sinir-kas kavşağını bloke edici özelliklerine etkileri bilinmemektedir.<sup>(13,14)</sup>

Bu çalışma, inhalasyon anesteziiklerinden sevofluran ve intravenöz anesteziiklerden propofol ile midazolamın, rokuronyumun kas gevşetici özelliklerine etkilerini araştırmak ve gruptaki rokuronyum gereksinimini belirlemek üzere planlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma ASA I-II grubuna dahil, 18-65 yaş arası hastalardan, kas gevşemesi gerektirmeyen (cerrahın çalışması için kas gevşemesinin gerekli olmadığı hastalar seçildi

çünkü TW1 değeri %25 olduğunda ölçüm yapabilmek için hastalara ek kas gevşetici yapmamamız gerekiyordu), göğüs boşluğu ve karın boşluğu dışında, minör elektif cerrahi yapılacak 60 olguda gerçekleştirildi.

Çalışmaya başlamadan önce yerel etik komite izni ve çalışma sırasında her hastanın aydınlatılmış onamını alındı. Gruplardaki olgu sayısını power analiz tekniği ile rokuronyumun daha önce çalışılmış ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değerleri göz önünde tutularak  $\alpha=0,05$   $\beta=0,8$  olacak şekilde n=20 olarak belirlendi. Çalışma rastgele, çift kör (hastaya anestezi uygulayan kişi ile TOF-Guard cihazından sonuçları takip edip, rokuronyum dozlarını veren kişi farklıydı ve sonuçları takip edip rokuronyum dozlarını veren kişi hastanın hangi gruptan olduğundan habersizdi, yine anestezi uygulanan hastada kullanılan üç yöntemden hangisinin kullanılacağından habersizdi) olarak planlandı.

Çalışmaya dahil edilmeme koşulları; 1-Vücut ağırlığı vücut kitle indeksine göre morbid obez grubuna girenler. 2-İdeal kilonun % 30'undan az vücut ağırlığı olanlar. 3-Yaşları 18 yaşın altında ve 65 yaşın üstünde olanlar 4-Gebe ya da emziren kadınlar. 5-Böbrek hastalığı olanlar. (kan kreatinin düzeyi 1,6 mg dL<sup>-1</sup> üstünde olanlar) 6-Hepatik hastalığı olanlar. ( $\alpha$ -Glutamiltransferaz düzeyi 50 Ü L<sup>-1</sup> üzerinde olanlar) 7-Paralizili olanlar veya yatalak hastalar. 8-Nondepolarizan kas gevşeticiler ile etkileşen ilaç kullananlar. 9-Allerji öyküsü olanlar olarak belirlendi.

Hastaların kalp atım hızı ve arteriyel kan basıncı ölçümleri, end-tidal karbondioksit konsantrasyonu, end-tidal sevofluran, end-tidal N<sub>2</sub>O, end-tidal O<sub>2</sub>, inspire edilen sevofluran, inspire edilen N<sub>2</sub>O, inspire edilen O<sub>2</sub> ve periferik O<sub>2</sub> satürasyonu ölçümleri

çümleri Datex-Engstrom AS/3 monitör (GE Healthcare, İstanbul, Türkiye) kullanılarak yapıldı. Sinir-kas kavşağı monitörizasyonu akselerometriyografik yöntemle çalışan TOF GUARD INMT (8021536 BIOMETER. A/S Danimarka) ile yapıldı. Bu amaçla ulnar sinir stimülasyonu için tek kullanımlık BioFlex elektrotlar (Biometer International A/S Odense NV, Danimarka) kullanıldı. Sinir-kas monitorizasyonu yapılan kasın sıcaklığı, TOF-GUARD INMT monitör ile ölçüldü. AMS Blease 8200 S ventilatör (Blease, Chesham, İngiltere) içeren anestezi cihazı kullanıldı. Zaman ölçümleri, Casio 32 KB Digital Diary SF-4300 R kronometre kullanılarak yapıldı. Hastanın ölçüm yapılan kaslarının ısıtılması için elektrikli ısıtıcı kullanıldı.

Premedikasyon amacı ile hastaların vücut kitle indekslerine göre hesaplanan, ideal kiloları temel alınarak, tüm gruplarda, induksiyondan 30 dk. önce kas içine, 0,1 mg kg<sup>-1</sup> midazolam enjeksiyonu yapıldı.

Operasyon masasına alınan hastalara, önce sinir-kas kavşağı monitörizasyonun yapılacağı kolun karşısındaki koldan damar yolu açıldı. Sıvı infüzyonu yapılmayan kola TOF-GUARD sinir-kas monitörünün bağlantıları yapıldı. Ağrılı bir işlem olduğundan monitör induksiyona başlanmadan önce açılmadı. İndüksiyondan önce kan basıncı, kalp atım sayısı, periferik oksijen saturasyonu, ölçüm yapılacak kas ısı, giriş değerleri alınarak kaydedildi. Her üç grupta da kan basıncı değerleri girişte alınan ölçümlerin % 20'sinin üzerine çıktığında ve % 80'inin altına düştüğünde olgular çalışma dışı bırakıldı.

Sevofluran grubunda: induksiyon 2 mg kg<sup>-1</sup> propofol ve 60 saniye içinde verilen 1 µg kg<sup>-1</sup> bolus remifentanil (Ultiva, 2 mg flakon, GlaxoSmithKline İlaçları AŞ, İstan-

bul, Türkiye) ile yapıldı. Anestezi idamesi ise kas gevşetici verilmeden önce maske ile sevofluran (Sevorane, Likid 250 mL, Abbott Laboratuvarları. İstanbul, Türkiye) end-tidal konsantrasyonunun önce 2,5-3 MAK (Sevofluran'ın % 50 N<sub>2</sub>O+% 50 O<sub>2</sub> içindeki) değerinden açılması ve daha sonra 1,5 MAK değerinde sabitleninceye kadar azaltılması ve 10 dk. boyunca maske ile sevofluranın 1,5 MAK değerinde ve % 50 N<sub>2</sub>O ile % 50 O<sub>2</sub> içinde solutulması sonrası rokuronyum verilmesi ve işlem bitene kadar bu değerlerde sevofluran ve N<sub>2</sub>O solutulması şeklinde yapıldı.

Propofol grubunda: İndüksiyon 2 mg kg<sup>-1</sup> dozunda propofol (Diprivan, 10 mg mL<sup>-1</sup>, 20 ml ampul, AstraZeneca İlaç Sanayi ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) ve 60 sn içinde bolus olarak verilen 1 µg kg<sup>-1</sup> remifentanil ve % 50 hava ile % 50 O<sub>2</sub> karışımının maske ile solutulması şeklinde yapıldı. Bolus enjeksiyonlar yapılırken de 4 mg kg<sup>-1</sup> saat<sup>-1</sup> dozunda propofol ve 0,5 µg kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> dozunda remifentanil infüzyonuna başlanarak anestezi idamesi bu şekilde devam ettirildi ve rokuronyum (Esmeron, 10 mg mL<sup>-1</sup>, 5 mL ampul, Schering-Plough Tıbbi Ürünler Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) dozları 5. dk.'dan itibaren verilmeye başlandı. Rokuronyumun 5. dk.'dan sonra verilmeye başlanmasının nedeni; propofolün başlangıç distribüsyon yarı ömrünün 2-8 dk. olması, yağda erirliğinin yüksek ve etkisinin hızlı başlamasıdır.<sup>(15)</sup>

Başlangıç distribüsyon ve eliminasyonu nedeni ile tek doz bolus uygulamasından sonra plazma propofol düzeyi hızla normale döner. Plazma klirensi 1,5-2,2 dk. olup, karaciğer kan akımından fazladır.<sup>(15-17)</sup> Propofolün eliminasyon yarı ömrü 0,5-1,5 saat olup, 8 saatten daha uzun süren infüzyonlarda propofolün Konteks-Sensitif-Yarı-Ömrünün (K.S.Y.Ö: İnfüzyon

veya bolus halinde verilen bir ilacın plazmadaki konsantrasyonunun % 50 azalması için gereken süreyi belirtir) 40 dk.'ya çıktığı bildirilmiştir.<sup>(16,17)</sup> Propofolün bolus verilmesinden sonra hızla plazma propofol düzeyinin düşmesi nedeniyle bolus propofol verilirken infüzyonu da başlatılmış ve belli bir kan konsantrasyonu oluşması için 5 dk. beklemek yeterli görülmüştür.

Midazolam (Dormicum, 5 mg mL<sup>-1</sup>, 3 mL ampul, Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, İstanbul, Türkiye) grubunda: İndüksiyon dozu olarak midazolam 0,1 mg kg<sup>-1</sup> dozunda bolus kullanıldı ve beraberinde 60 saniye içinde 1 µg kg<sup>-1</sup> dozunda remifentanil verildi. Yüzde 50 hava ve % 50 O<sub>2</sub> karışımı maske ile 5 dk. solutulan hastaya bolus enjeksiyonlar yapılırken aynı anda 0,6 µg kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> dozunda midazolam ve 0,5 µg kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> hızında remifentanil infüzyonu başlandı ve anestezi idamesi bu şekilde sağlanarak rokuronyum 5. dk.'dan itibaren vermeye başlandı.

İndüksiyonu takiben olguların kirpik refleksi kaybolunca sinir-kas monitörü açıldı ve kalibre edilerek twitch (TW) ve train of four (TOF) değerlerinin % 100 olması sağlandı ve en az 5 dk. bu amplitüdlere stabil kalması beklendi. Her üç grupta da rokuronyum dozları verilmeden önce End-Tidal karbondioksit değerlerinin 32-35 mmHg aralığında stabilleşmesi beklendi. Sinir-kas ölçümü boyunca sıcaklığın 32°C üzerinde olması sağlandı. Rokuronyum tüm olgulara 100 µg kg<sup>-1</sup>lik tekrarlanan dozlarda verildi. Rokuronyum dozları 5 saniye içinde bolus şeklinde verildi. Bir sonraki doz en fazla bir önceki dozdan 3 dk. sonra verildi veya arka arkaya 3 TW yanıt amplitüdü eşit olunca verildi. TW'in amplitüd değeri arka arkaya 3 kez eşit olduğunda bu TW amplitüd değeri doz değerinin karşısına bir tabloya kaydedildi.

Her doz verilmesinin bitişinde kronometreye basıldı ve TW yanıtları en son üçüncü kez aynı amplitüd değerini verince süre okundu. Süre okunmasından sonra; bir sonraki doz, bir önceki doz ile aynı koşullarda uygulandı. Tüm bu değerler bir tabloya kaydedildi. Olguların hepsine 100 µg kg<sup>-1</sup>lik 4 tekrarlanan doz şeklinde toplam 400 µg kg<sup>-1</sup> rokuronyum verildi. Verilen bu dozlar ile her olguda TW değerleri en az % 5'in altına çekildi. Son tekrarlanan dozun verilmesinin bitiş süresi kaydedildi ve bu andan itibaren TW amplitüdünün % 25 olduğu zaman, TW amplitüdünün % 75 olduğu zaman ve TOF oranının % 70 olduğu zaman, hazırlanan bir tabloya kaydedildi. TOF oranı spontan olarak % 70 olunca işleme son verildi.

Yüzde 50'lik sinir-kas bloğu için gerekli doz ED<sub>50</sub> değeri olarak kabul edildi. Yüzde 95'lik sinir-kas bloğu için gerekli doz ED<sub>95</sub> değeri olarak kabul edildi. Klinik etki süresi (% 25 DUR): Kas gevşetici enjeksiyonunun bitiminden sinir-kas iletilisinin başlangıç değerlerinin % 25'i düzeyinde derlenmesine dek geçen süreydi ve bu süre kaydedildi. Derlenme indeksi (RI% 25-75): Bir sinir-kas bloğunun % 25 den % 75'e kadar ortadan kalkmasına dek geçen süreydi ve bu süre de kaydedildi. TOF% 70 oranı: TW1 değerinin tekrar % 25 olduğu andan, TOF% 70 olana kadar geçen süre olarak kaydedildi. (Bu tanım, TW1 değerinin % 5'in altında deprese olduktan sonra tekrar % 25 olunca, kas gevşetici geri döndürülebilir olduğundan bu şekilde verilmiştir).<sup>(18)</sup>

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS for Windows Release 10,0 istatistik paket programıyla yapıldı. ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değerleri TW amplitüdlere karşı depresyon yanıtlarının regresyon-probit yöntemi ile analizi sonucu elde

edildi ve oluşan Logaritma doz-probit eğrisindeki gruplara özgü eğrilerin paralel olup olmadığı ve grupların heterojenitesi (grupları oluşturan olguların birbirinden ve diğer gruplardaki olgulardan farklı olduğu) Goodness-of-fit ki-kare ve Parallellism test ki-kare ile test edildi. Tüm grupların heterojeniteliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ). Gruplara ait demografik veriler Kruskal-Wallis testi ile test edildi; gruplara ait derlenme indeksi süresi, klinik etki süresi, TOF % 70 süresi ve eklenen her  $100 \mu\text{g kg}^{-1}$  rokuronyum dozuna karşılık gelen TW değerleri ise Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Fark yaratan grubu bulmak için ikili gruplar halinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplara ait parametrelerin ortalamaları aritmetik ortalama şeklinde verildi. Ortalama değer±standart sapma olarak verildi. İstatistiksel olarak sonuçların anlamlı kabul edilmesi için tüm testlerde  $p<0,05$  koşulu arandı.

## BULGULAR

Çalışmamızda; sevofluranın MAK değeri (% 50  $\text{N}_2\text{O} + \text{O}_2$  içindeki) daha önceki yayınlar referans alınarak % 2 olarak kabul edilmiştir.<sup>(4)</sup> Sevofluran, rokuronyumun neden olduğu sinir-kas bloğunu anlamlı olarak potansiyelize etmiş ve uzatmıştır. Sevofluran grubunda rokuronyumun  $\text{ED}_{50}$  ve  $\text{ED}_{95}$  dozları Propofol grubu ile karşılaştırıldığında % 40, Midazolam grubu ile karşılaştırıldığında % 42 azalmıştır. Klinik etki süresi, derlenme indeksi, TOF% 70 oranı süreleri ise Sevofluran grubunda Propofol grubuna göre sırası ile % 41, % 40 ve % 58 uzamıştır, Midazolam grubuna göre ise sırası ile % 32, % 41 ve % 56 uzamıştır.  $\text{ED}_{50}$ ,  $\text{ED}_{95}$ , klinik etki süresi, derlenme indeksi, TOF% 70 oranı açısından karşılaştırıldığında ise Propofol ve Midazolam grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Tablo I. Gruplardaki hastalara ait demografik veriler (ortalama±standart sapma).**

	Yaş (Yıl)	Vücut ağırlığı (kg)	Boy (cm)	Cinsiyet K E
Sevofluran (n=20)	34,50±9,88	66,45±12,81	165,75±10,45	9 11
Propofol (n=20)	39,10±11,25	68,65±11,61	169,70±9,76	8 12
Midazolam (n=20)	34,65±8,64	68,72±14,16	167,55 ±8,52	8 12
$p^{\dagger}$	0,280	0,687	0,332	
ki-kare	34,03	25,77	29,60	

$^{\dagger}$ : Gruplara ait demografik verilerin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo II. Sevofluran, propofol ve midazolam anestezisi esnasında rokuronyum kullanıldığında grupların sinir-kas parametrelerine ait veriler (ortalama±standart sapma).**

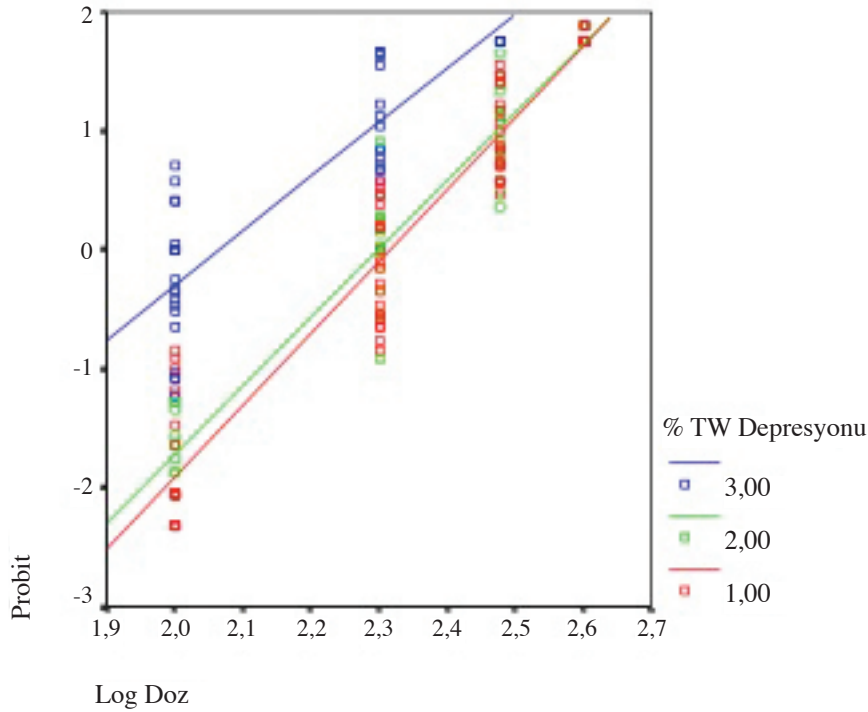
	Sevofluran (n=20)	Propofol (n=20)	Midazolam (n=20)	p	Ki-kare
Klinik etki süresi (dk.)	26,04±8,65 <sup>†</sup>	15,58±3,37	17,72±3,88	<0,001	17,20
Derlenme indeksi (dk.)	19,82±8,75 <sup>†</sup>	11,95±3,48	11,86±3,54	0,005	10,80
TOF <sub>% 70</sub> Oranı (dk.)	40,31±16,10 <sup>†</sup>	17,09±4,68	17,88±4,11	<0,001	20,80

$^{\dagger}$ : Sevofluran grubunda klinik etki süresi, derlenme indeksi ve TOF<sub>% 70</sub> oranı süreleri, propofol ve midazolam grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo III. Eklenen her 100 µg kg<sup>-1</sup> rokuronyum dozuna karşılık gelen TW depresyon değerlerinin, gruplar arası karşılaştırılması. (ortalama±standart sapma).**

	100 µg kg <sup>-1</sup>	200 µg kg <sup>-1</sup>	300 µg kg <sup>-1</sup>	400 µg kg <sup>-1</sup>
Sevofluran (n=20)	39,10±20,74 <sup>†</sup>	75,80±25,35 <sup>†</sup>	99,00±1,77 <sup>†</sup>	100,00±0,00 <sup>†</sup>
Propofol (n=20)	4,90±2,42	48,75±16,04	83,35±8,54	97,95±1,93
Midazolam (n=20)	5,00±6,2239	43,75±17,35	82,00±8,42	97,95±1,93
p	0,001	0,005	0,007	0,015
ki-kare	39,08	30,15	20,16	10,18

<sup>†</sup>:Sevofluran grubunda eklenen her 100 µg kg<sup>-1</sup> rokuronyum dozuna karşılık gelen TW depresyon değerleri propofol ve midazolam grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p<0,05).



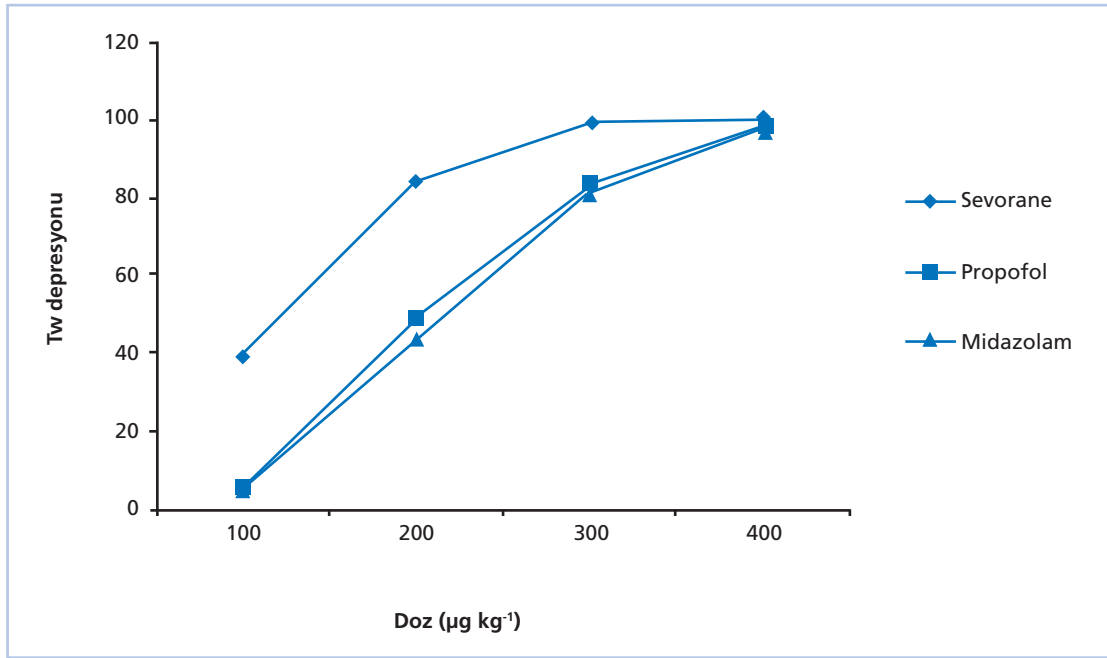
**Grafik 1. Rokuronyumun ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değerlerinin hesaplanmasında kullanılan probit yöntemine göre Log-Doz ile %TW depresyonlarının probit dönüşümü grafiği. Grafikteki çizimlerden 1,00 numaralısı midazolam, 2,00 numaralısı propofol ve 3,00 numaralısı sevofluran grubuna aittir. Sevofluran grubuna ait eğrinin eğimi, propofol ve midazolam grubuna ait eğrilerin eğiminden istatistiksel olarak anlamlı farklıdır (p=0,001).**

Sevofluran, Propofol ve Midazolam gruplarında; rokuronyum kullanımındaki sınırlar parametrelerine ait veriler Tablo II'de gösterilmiştir. Tekrarlanan her 100 µg kg<sup>-1</sup> dozunda rokuronyum eklendiğinde, oluşan TW değerlerinin ortalamaları ve

üç grup arasındaki karşılaştırmalar tablo III'de verilmiştir.

Sevofluran, Propofol ve Midazolam gruplarında rokuronyumun ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değerlerinin hesaplanmasında kullanılan probit





**Grafik 2. Rokuronyumun; sevofluran, propofol ve midazolam anestezisi esnasındaki doz-cevap eğrisi.**

**Tablo IV. Rokuronyumun sevofluran, propofol ve midazolam anestezisi esnasında ki ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> (µg kg<sup>-1</sup>) (% 95 alt ve üst güvenlik sınırları ile) değerleri.**

	Sevofluran (n=20)	Propofol (n=20)	Midazolam (n=20)
ED <sub>50</sub>	118,32 (112,65-124,03) <sup>†</sup>	197,47 (189,56-205,47)	203,63 (195,27-212,18)
ED <sub>95</sub>	236,99 (223,96-252,11) <sup>†</sup>	395,54 (374,58-420,18)	401,54 (381,20-424,81)

<sup>†</sup>:Sevofluran grubuna ait ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değerleri Propofol ve Midazolam grubuna göre düşüktü (p<0,05).

yöntemine göre çizilen probit dönüşüm grafiği grafik 1’de gösterilmiştir. Probit dönüşüm grafiğine uygulanan Parallelism Test Chi Square’ye göre Sevofluran grubu için çizilen probit dönüşüm eğrisinin eğimi Midazolam ve Propofol grupları için çizilen probit dönüşüm eğrisinin eğimi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu (p=0,001). Ancak, Propofol ve Midazolam grupları için çizilen probit dönüşüm eğrilerinin eğimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=1,000).

Sevoflurane, Propofol ve Midazolam

anestezisi sıradaki rokuronyumun doz cevap eğrisi grafik 2’de verilmiştir. Sevoflurane, Propofol ve Midazolam anestezisi esnasındaki rokuronyum’un ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değerleri % 95 güvenlik sınırları ile tablo IV’ de verilmiştir.

## TARTIŞMA

Nondepolarizan kas gevşeticilerin sinir-kas kavşağını bloke etme gücünü inhalasyon anestezikleri doza bağımlı olarak güçlendirirler.<sup>(19,20)</sup> Sinir-kas kavşağını bloktaki bu güçlenme anestezinin süresine bağımlıdır.<sup>(21)</sup> İnhalasyon anestezikleri-

nin sinir-kas kavşağı üzerine etkileri çeşitli mekanizmalar ile açıklanmıştır.<sup>(22-26)</sup> Ancak, intravenöz ve inhalasyon ajanlarının hiç birisi tek başlarına kas gevşemesine neden olmazlar, fakat sinir-kas kavşağının güven aralığını daraltırlar.<sup>(11)</sup>

Oris ve ark.<sup>(27)</sup> yaptığı bir çalışmada, propofol/alfentanil, izofluran, enfluran ve halotan anestezisi altında, rokuronyumun doz-cevap eğrisi karşılaştırılmıştır. Propofol/alfentanil grubu ile karşılaştırıldığında, rokuronyumun ED<sub>50</sub> ve ED<sub>90</sub> dozu, Halotan grubunda sırası ile % 20,4 ve % 16,7, Enfluran grubunda % 29,3 ve % 33 ve Isofluran grubunda ise % 58,7 ve % 26,7 azaldığı görülmüştür. Yine Propofol/alfentanil grubu ile karşılaştırıldığında, rokuronyum için klinik etki süresinin bu anestezik ajanlar için sırası ile % 42,9 - % 87,7 ve % 78,9 uzadığı görülmüştür.

Xue ve ark.<sup>(28)</sup> yaptığı çalışmada, kontrol grubu olarak total intravenöz anestezi tekniğinde intravenöz anesteziklerden propofol kullanılmıştır. Ancak, çalışmamızdan farklı olarak midazolam değerlendirilmemiştir. Bir farklılık da bu çalışmada sevofluran 45 dk. solutulduktan sonra ölçümlerin yapılmış olmasıdır. Bu nedenle bu çalışmada klinik etki süresi, derlenme indeksi ve TOF% 70 oranı süreleri daha fazla uzamıştır. Sevofluranın ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değeri kontrol grubuna göre % 30 ve klinik etki süresi, derlenme indeksi ve TOF% 70 oranı ise sırası ile % 109,5, % 87,1 ve % 80,6 uzamıştır.

Back ve ark.<sup>(6)</sup> yaptığı çalışmada, rokuronyum sürekli infüzyon tekniği ile uygulanmış ve sonuçta propofol grubuna göre sadece ED<sub>90</sub> değeri anlamlı olarak azalmıştır. Rokuronyumun infüzyon gereksinimi propofol grubunda anlamlı olarak artmıştır. Klinik etki süresi, derlenme

indeksi ve TOF% 70 oranı gibi parametrelerde ise anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmalardaki bu parametrelerin arasındaki uyumsuzluğa örnek seçim yöntemi ve örnek hacmindeki yetersizlikler, ölçüm yöntemlerindeki farklılıklar, inhalasyon anesteziklerinin farklı end-tidal konsantrasyonlarda kullanılması veya kas dokusu içine geçiş için yeterince beklenmemesinin neden olabileceği (Back ve ark.<sup>(6)</sup> yaptığı çalışmanın metot ve sonuçları ile çalışmamızdaki metot ve sonuçlar karşılaştırılınca) düşünülmüştür.

Hinnerk ve ark.<sup>(29)</sup> yaptığı çalışmada ise, sevofluranın sisatrakuryuma etkileri araştırılmış ve sisatrakuryumun kas gevşetici özelliklerini açığa çıkaran parametrelerden klinik etki süresi, derlenme indeksi ve TOF%70 oranı kontrol grubu olarak seçilen propofole göre anlamlı olarak uzamıştır. ED<sub>50</sub> ile ED<sub>95</sub> değerleri de propofol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Bu çalışmada kullanılan kas gevşetici farklı olsa da, sevofluranın etkileri açısından, kas gevşeticilerin etken değil, etkilenen olduğunu göstermesi, çalışmamızla beraber değerlendirildiğinde önem arz etmektedir.

Olkkola ve ark.<sup>(13)</sup> yaptığı çalışmada, intravenöz anesteziklerden etomidat, fentanil, propofol, tiyopental ve midazolamın klinik olarak rokuronyum ile anlamlı derecede etkileşmedikleri, izofluran grubu ile karşılaştırıldığında ise rokuronyum ihtiyacının izofluran grubunda % 35-40 azaldığı bulunmuştur. Fakat bu çalışmada da yalnızca indüksiyondaki rokuronyum gereksinimine bakılmış ve klinik etki süresi, derlenme indeksi ve TOF% 70 oranlarına bakılmamıştır. Rokuronyum gereksinimi bizim çalışmamızda da inhalasyon anestezisi ile azalmıştır.



Benzodiazepinler için genel kanı, kas gevşemesini potansiyelize ettikleri şeklindedir.<sup>(3)</sup> Benzodiazepinlerden diazepam, sinir-kas kavşağı öncesi membrandan asetilkolin salınımını inhibe ederek, non-depolarizan kas gevşeticileri potansiyelize eder ve d-tubokurarin sonrası bloğu %20-30 arttırır. Oysa süksinilkolin sonrası bloğu azaltır ve süksinilkolini antagonize eder, ancak midazolam için böyle bir bilgiyle karşılaşılmamıştır.<sup>(30)</sup> Bizim çalışmamızda da rokuronyumun kas gevşetici özelliklerine midazolamın etkinliği sevofluran ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Propofolle ise anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bu da gösteriyor ki, benzodiazepin ailesine üye her ilaç aynı farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri göstermemektedir.

Çalışmamızın sonucunda, rokuronyum için hesaplanan ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değerleri inhalasyon anesteziikleri ile anlamlı düşüşler göstermektedir. Sırası ile ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değerleri çalışmamızda Sevofluran grubunda 118,32 (112,65-124,03) µg kg<sup>-1</sup> ve 236,99 (223,96-252,11) µg kg<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur. Propofol grubunda 197,47 (189,56-205,47) µg kg<sup>-1</sup> ve 395,54 (374,58-420,18) µg kg<sup>-1</sup>, Midazolam grubunda 203,63 (195,27-212,18) µg kg<sup>-1</sup> ve 401,54 (381,20-424,81) µg kg<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur (Biz midazolam grubunda toplam 400 µg kg<sup>-1</sup> rokuronyum verdik, ancak ED<sub>95</sub> değeri 401,54 µg kg<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur bu doz kullandığımız dozu aşan bir dozdur ancak bu doz regresyon-probit yöntemi ile ED<sub>50</sub> değerine göre istatistiksel olarak hesaplanmış bir dozdur). Hinnerk ve ark.'nın<sup>(7)</sup> yaptığı çalışmada ise, rokuronyumun ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değeri sevofluran anestezisi sırasında sırası ile 120 ve 210 µg kg<sup>-1</sup>, propofol için ise sırası ile 150 ve 310 µg kg<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur. Olkkola

ve ark.'nın<sup>(13)</sup> yaptığı bir çalışmada, rokuronyumun ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değerleri propofol grubu için, 153,11 ve 361,17 µg kg<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur. Back ve ark.'nın<sup>(6)</sup> yaptığı çalışmada, ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> dozları rokuronyum için sevofluran grubunda sırası ile 121 ve 289 µg kg<sup>-1</sup>, propofol grubu için, 169 ve 358 µg kg<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur. Midazolam için ise, daha önce yapılan çalışmalarda rokuronyumun ED<sub>50</sub> ve ED<sub>95</sub> değerleri hesaplanmamıştır.

Daha önce yapılan bir çalışmada, eşit MAK değerleri ile izofluran ve sevofluranın vekuronyumun sinir-kas bloke edici özelliklerine etkilerinin aynı olduğu görülmüştür.<sup>(11)</sup> Oris ve ark.<sup>(27)</sup> ile Xue ve ark.<sup>(28)</sup> yaptıkları çalışmalarda ise, rokuronyumun doz-yanıt ilişkisini sevofluranın potansiyelize etme derecesinin, 1 MAK üzerinde çalışıldığında, enfluran ve izofluran ile benzer olduğu görülmüştür. Ancak, halotana göre ise etkinliği daha büyük bulunmuştur.

Hinnerk ve ark.'nın<sup>(7)</sup> çalışmasında inhalasyon anesteziiklerinin kendi aralarında, kas gevşeticilerin sinir-kas bloke edici özelliklerini ne derece etkilediği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada propofol ile yapılan total intravenöz anestezi yöntemi kontrol grubu olarak sunulmuş ve inhalasyon anesteziiklerinin kontrol grubuna göre ne derece potansiyalizasyona neden olduğu araştırılmıştır. Ancak, intravenöz anestezi tekniğinde kullanılan farklı ajanların, kas gevşeticilerin sinir-kas bloke edici özelliklerine etkilerini araştırılan çalışmalar yapılmamıştır. Yaptığımız bu çalışmada ise farklı iki intravenöz anestezi ajan ile yapılan total intravenöz anestezi tekniğinin rokuronyumun yapmış olduğu sinir-kas bloğuna etkileri ve inhalasyon anesteziiklerinden sevofluran karşısındaki durumları ortaya konmuştur. Hinnerk ve ark.<sup>(7)</sup>

yaptıkları çalışmada, desfluran, izofluran, sevofluran ve total intravenöz anestezi tekniğinde propofol kullanımı esnasında rokuronyumun hesaplanan ED<sub>95</sub> değerlerine göre büyükten küçüğe doğru bir sıralama yapılmış, TİVA (Propofol) > izofluran > sevofluran > desfluran şeklinde bir sıralama ortaya çıkmıştır. Yaptığımız çalışmada ise midazolam > propofol > sevofluran şeklinde bir sıralama oluşmuştur.

Sonuç olarak, inhalasyon anesteziklerinden sevofluran, rokuronyumun kas gevşetici özelliklerine etki ederek rokuronyum ihtiyacını azaltmakta, ancak intravenöz anesteziklerinden propofol ve midazolam ise rokuronyumun kas gevşetici özelliklerini etkilememekte ve rokuronyum gereksinimi sevoflurana göre daha yüksek kalmaktadır. Benzodiazepin ailesinin bir üyesi olmasına rağmen midazolam, propofol ile kıyaslandığında rokuronyum gereksinimi, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiş, sevofluran ile kıyaslandığında ise rokuronyum gereksinimi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yaygın bir kanı olan benzodiazepinlerin kas gevşemesine neden olduğu düşüncesi bu çalışmada ve bu yöntemler ile gösterilememiştir.

## KAYNAKLAR

1. Kocabaş S, Balcıoğlu T, Çevik A. Çocuklarda rokuronyum ile sağlanan nöromüsküler blok üzerine inhalasyon anestezisi ve intravenöz anestezinin etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2002;30:127-32.
2. Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC. Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane and intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:936-40. PMID:9768798
3. Carroil C Conn. Nonbarbiturate nonnarcotic intravenous anesthesia: Vincent J Collins' Principles of anesthesiology general and regional anesthesia; 4<sup>st</sup> ed. Philadelphia; Lea a Febiger; 1993, p. 734-86.
4. Donald D Koblin. Mechanisms of actions: Ronald D Miller' Anesthesia: 5<sup>st</sup> ed. Philadelphia: churchill-Livingstone; 2000, p. 48-73.
5. Alvarez-Gomez JA, Estelles ME, Fabregat J, Perez F, Brugger AJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium bromide in adult patients. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1994;9:53-6. PMID:7925209
6. Back M, Klippel K, Nitche K, Bach B, Martin AE, Motsch J. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;84:43-7. PMID:10740546
7. Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998;45:526-32. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03012702> PMID:9669005
8. Sparr HJ, Khuenl-Brady, Eriksson LI. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium following continuous infusion in patients during intravenous anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1994;11:63-65.
9. Özcengiz D. Neuromuscular blockers. Türkiye klinikleri. *J Anest Reanim* 2005;3:116-30.
10. Koroğlu N, İyilikçi L, Koroğlu Van L, Altay L, Gökel E. Sezaryen olgularında hızlı endotrakeal entübasyonda rokuronyum ve süksinilkolinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2002;30:273-80.
11. John J Savarese, James E Caldwell, Cynthia A Lien, Ronald D Miller. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists; Ronald D Miller' Anesthesia; 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2000, p. 412-90.
12. Dhanesh KG, Thomas KH. Pharmacologic principles: Paul G Barash' Clinical anesthesia 6st ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins-a Wolter Kluwer Business; 2009, p. 137-64.
13. Olkkola KT, Tammisto T. Quantitation of the interaction of rocuronium bromide with etomidate, fentanyl, midazolam, propofol, thiopentone and isoflurane using closed-loop feedback control of infusion of rocuronium. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1994;11:99-100.
14. Tassonyi E. Effects of midazolam (Ro 21-3981) on neuromuscular block. *Pharmatherapeutica* 1984;3:678-81. PMID:6463067
15. G Edward Morgan Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray. Nonvolatile Anesthetic Agents: G Edward Morgan Jr' Clinical Anesthesiology; 4<sup>st</sup> ed. USA; Appleton@Lange 2008, 151-161.
16. Reves GJ, Glass SA Peter, Lubarsky David A. Nonbarbiturate intravenous anesthetics: Miller RD' Anesthesia: 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; cilt; 2000, 228-273.
17. Robert K Stoelting. Nonbarbiturate induction drugs: Robert K. Stoelting' Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice: 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, 389-406.
18. Diefenbach C. Anestezi ve Cerrahi girişim sıra-

- sında nöromüsküler monitörizasyon: Kas yanıtlarının kaydı. Çeviri: Dr. Kenan Midilli. İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 1999; 50-74.
19. Kelly RE, Lien CA, Savarese JJ, Belmont MR, Hartman GS, Russo JR, Hollmann C. Depression of Neuromuscular Function in a Patient During Desflurane Anesthesia. *Anesth Analg* 1993;76:868-71.  
<http://dx.doi.org/10.1213/00000539-199304000-00031>
  20. Miller RD, Way WL, Dolan WM, Stevens WC, Eger EI. The dependence of pancuronium- and d-tubocurarine-induced neuromuscular blockades on alveolar concentrations of halothane and forane. *Anesthesiology* 1972;37:573-81.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00000542-197212000-00001>  
PMid:4347123
  21. Miller RD, Crique M, Eger E. Duration of halothane anesthesia and neuromuscular blockade with d-Tubocurarine. *Anesthesiology* 1976;44:206-10.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00000542-197603000-00007>  
PMid:1267887
  22. Gergis SD, Dretchen KL, Sokoll MD, Long JP. Effect of anesthetics on acetylcholine release from the myoneural junction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;139:74-6.  
PMid:4257290
  23. Gissen AJ, Karis JH, Nastuk WL. Effect of halothane on neuromuscular transmission. *JAMA* 1966;197:770-774.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1966.03110100078019>
  24. Karis JH, Gissen AJ, Nastuk WL. Mode of action of diethyl ether in blocking neuromuscular transmission. *Anesthesiology* 1966;27:42-51.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00000542-196601000-00008>  
PMid:5901120
  25. Vitez TS, Miller RD, Eger E, Van N, Linda S, Way WL. Comparison in vitro of isoflurane and halothane potentiation of d-Tubocurarine and succinylcholine neuromuscular blockades. *Anesthesiology* 1974;41:53-55.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00000542-197407000-00011>  
PMid:4834378
  26. Waud BE, Waud DR. The Effects of Diethyl Ether, Enflurane, and Isoflurane at the Neuromuscular Junction. *Anesthesiology* 1975;42:275-280.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00000542-197503000-00007>  
PMid:124148
  27. Oris B, Crul JF, Vandermeersch E, Van Aken H, Van Egmond J, Sabbe MB. Muscle paralysis by rocuronium during halothane, enflurane, isoflurane and total intravenous anaesthesia. *Anesth Analg* 1993;77:570-3.  
<http://dx.doi.org/10.1213/00000539-199309000-00024>
  28. Xue FS, Liao X, Tong SY, Liu JH, An G, Luo LK. Dose response and time course of the effect of rocuronium bromide during sevoflurane anesthesia. *Anesthesia* 1998;53:25-30.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1998.00278.x>  
PMid:9505738
  29. Hinnerk Wulf, Kahl M, Ledowski T. Augmentation of the neuromuscular blocking effects of cisatracurium during desflurane, isoflurane, sevoflurane or total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;80:308-12.  
PMid:9623429
  30. Feldman SA, Carwley BF. Interaction of diazepam with muscle relaxants. *Br Med J* 1970;2:336-38.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5705.336>  
PMid:4317052 PMCID:1700099