

Sigara Kullanımının Total İntravenöz Anestezi Uygulamasında Rokuronyum Bromidin Farmakodinamiğine Etkisi

The Effect of Smoking on The Pharmacodynamics of Rocuronium Bromide in Total Intravenous Anesthesia

Seval KARAKAYA ATINÇER¹ , Menekşe ÖZÇELİK²  Meltem GÜNER CAN¹  Oya ÖZATAMER² 

¹ Acıbadem Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı; sigara içen hastalarda, anestezi derinliği ve nöromusküler monitörizasyon yapılarak, nondepolarizan bir nöromusküler bloker olan rokuronyum bromidin etki süresindeki değişimin araştırılmasıdır.

Materyal ve metod: Çalışmaya, her grupta 29 olmak üzere toplam 58 hasta dahil edildi. Hastalar, hiç sigara kullanmayan hastalar (n=29) ve bir günde en az 10 adet sigarayı en az 2 yıl süreyle devamlı kullanan hastalar (n=29) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalarda hedef kontrollü infüzyon yöntemi ile total intravenöz anestezi yöntemi uygulandı. Hastaların intraoperatif hemodinamik parametreleri ve bispektral indeks (BİS) değerleri takip edildi. Doz ihtiyacı, "blok başlama süresi (lag time)", "blok oturma süresi (onset time)", "derin nöromusküler blok süresi", "T1 %10 süresi", "klinik etki süresi", "derlenme indeksi", "komplet derlenme aralığı" değerleri her hasta için kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda blok başlama süresi, değerlerinde sigara içmeyenler ve sigara içenler arasında anlamlı fark gözlenmedi (60±17 saniye ve 60±11saniye, p>0.05). Blok oturma süresi değerleri sigara içmeyen ve içenlerde 105±34 saniye ve 120±46 saniye iken, derin nöromusküler blok zamanı yine sigara içmeyen ve içenlerde 28±13.7 dakika ve 33.7±9.3 dakika idi. T1 10% süresi ve klinik etki süresi değerleri de sigara içmeyen ve sigara içenlerde 15.5±7.6/17.2±5.8 dakika ve 16.5±11.1/18.25±7.3 dakika idi (p>0.05). Benzer şekilde derlenme indeksi de sigara içmeyenler (12.7±7.3) ve içenler (12.4±6.6) arasında anlamlı fark göstermedi.

Sonuç: Çalışmamızda "blok başlama süresi", "blok oturma süresi", "derin nöromusküler blok süresi", "klinik etki süresi", "T1 %10 süresi", "derlenme indeksi", "komplet derlenme aralığı" değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Sigara kullanımı, Nikotin, Rokuronyum bromid, Nöromusküler fonksiyon monitörizasyonu.

Abstract

Background: The aim of this study is to compare the time-course of effect of rocuronium, a non-depolarizing neuromuscular blocker in anesthesia practice between smokers and non-smokers by neuromuscular and BIS monitorization.

Materials and Methods: 58 patients with 29 patients in each group were included the study. All patients were divided smokers (n=29) who smokes >10 cigarettes per day during the last two years and nonsmokers (n=29). Total intravenous anesthesia with target controlled infusion was used in all patients. All hemodynamic parameters and BIS values were noted intraoperatively. The dose requirements and "lag-time", "onset-time", "deep neuromuscular blockade time", "T1 %10 time", "time of clinical action", "recovery index" were recorded for all patients.

Results: The lag time values were 60±17 seconds and 60±11 seconds for non-smokers and smokers respectively (p>0.05). While the onset time values were 105±34 seconds and 120±46 seconds, deep neuromuscular block time values were 28±13.7 minutes and 33.7±9.3minutes for nonsmoker and smokers. The duration to 10% and time of clinical action values were 15.5±7.6 minutes, 17.2±5.8 minutes, and 16.5±11.1 minutes, 18.25±7.3 minutes for non smokers and smokers respectively (p>0.05). Similarly recovery index values showed no difference between nonsmokers (12.7±7.3 minutes) and smokers (12.4±6.6 minutes).

Conclusion: The results of the present study suggest that chronic nicotine exposure does not change the dose requirements and "lag-time", "onset-time", "deep neuromuscular blockade time", "T1 %10 time", "time of clinical action", and "recovery index".

Keywords: Smoking, nicotine, rocuronium bromide, neuromuscular monitoring.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Seval KARAKAYA ATINÇER

Acıbadem Üniversitesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı,
İstanbul, Türkiye

e-mail: drsevalkrky@gmail.com

Geliş tarihi / Received:

09.02.2022

Kabul tarihi / Accepted:

07.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1068545

Giriş

Nöromusküler bloker ajanlar endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak ve operasyon sırasında kas gevşemesi sağlamak amacı ile kullanılan ilaçlardır (1). Yeterli düzeyde analjezi ve anestezi sağlanmadan yüksek doz kas gevşetici kullanımı uyanıklık düzeyinde (farkında olma) artışa neden olabilir. İntraoperatif dönemde kas gevşeticilerin kullanımı sırasında nöromusküler fonksiyon monitörizasyonu uygulanabilir ve bunun yanısıra uyanıklığın önlenmesi için anestezi derinliği sürekli değerlendirilebilir.

Sigara kullanımı dünyada önemli bir halk sağlığı problemidir. Sigara kullanımının sağlık üzerinde zararlı etkileri üzerine yapılan tüm uyarılara rağmen endüstriyel ülkelerde toplumun üçte biri hala sigara kullanmaktadır. Sigara içerisindeki nikotin, nikotinik-kolinerjik reseptörler üzerinde agonistik etkiye sahip bir alkaloiddir. Kronik sigara kullanımı ile oluşan yüksek kan nikotin düzeyinin nikotinik reseptör sayısında azalmaya neden olduğu bilinmektedir (2). Sigara kullanımının ayrıca karaciğerde ilaç metabolizmasında görev yapan enzimleri indükleyerek birçok ilacın biyotransformasyonunu arttırdığı da bilinmektedir (2,3). Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkin doz ve etki sürelerini değiştiren birçok faktörün (cinsiyet, vücut ısısı, inhalasyon ajanı kullanımı) varlığından bahsedilmekle birlikte (3-5), sigaranın da nondepolarizan kas gevşeticilerin farmakokinetik-farmakodinamiği üzerine etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (6). Orta etki süreli bir kas gevşetici olan vekuronyumun saatlik tüketiminin, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde arttığı gösterilmiştir (7). Yüzde doksan beş efektif dozunun (ED95) da vekuronyum için sigara içenlerde içmeyenlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum, sigaranın vekuronyum tüketimindeki artışı ya reseptör düzeyindeki etkileri ile ya da vekuronyum metabolizmasında yarattığı artış ile sağladığını düşündürmektedir.

Monokuarterner aminosteroid yapısında olan rokuronyum, orta etki süreli, hızlı etki başlangıçlı bir non-depolarizan nöromusküler bloker ilaçtır. Diğer tüm anestezi ajanlarında olduğu gibi rokuronyum bromidin de klinik uygulamalarının sigara kullanan hastalarda farklı olabileceği düşünülmekle birlikte bu konudaki bilgiler sınırlı sayıda araştırılmaya dayanmaktadır. Vekuronyumun yapısal olarak rokuronyuma benzemesi ve vekuronyum ile yapılan çalışmaların daha fazla olması; vekuronyum ile yapılan söz konusu bu çalışmaların rokuronyum hakkında da bilgi verebileceğini düşündürür (7,8).

Bu çalışmada; kısa-orta süreli kulak burun boğaz operasyonlarında, nöromusküler blok ve anestezi derinliği monitörize edilmiş hastalarda sigara kullanımının; rokuronyum bromidin klinik etki süresi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay (Karar no:150-4673) alındıktan sonra Kulak Burun Boğaz ameliyathanelerinde, 6 ay süre içerisinde,

elektif şartlarda alınan, 4 saatten kısa süreli septum deviasyonu, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) ve septoplasti operasyonları uygulanacak, ASA'ya (American Society of Anesthesiologists) göre I-II grubu, 18-59 yaş arası 58 hasta dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılacak hastaların planlanmasında, bilinen kardiyak ve nöromusküler hastalığı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk, zor entübasyon şüphesi, premedikasyon ve anestezi esnasında kullanılacak ilaçlardan herhangi birine allerji, kalsiyum kanal blokleri, antikonvülzan ve aminoglikozid grubu antibiyotik kullanım öyküsü olan ve kilosu ideal vücut ağırlığının %20 daha altında veya üstünde kalan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalara, bir gün önce yapılan preoperatif değerlendirme sırasında operasyon odasında uygulanacak monitörizasyon yöntemleri ve anestezi şekli hakkında bilgi verilerek onayları alındı.

Operasyon öncesi hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, ideal vücut ağırlığı, eşlik eden hastalıkları, ilaç kullanımı, daha önceden geçirdiği operasyonları, ASA sınıfı, allerji öyküsü ve geçireceği operasyon kaydedildi. Hastalar sigara içen ve içmeyen olarak iki gruba ayrıldılar. *Grup sigara içmeyen (Grup 1)*: Gün içinde hiç sigara kullanmayan hastalar.

Grup sigara içen (Grup 2): Gün içinde en az 10 adet sigarayla, en az 2 yıl süre ile sürekli kullanan hastalar olarak belirlendi.

Hasta Hazırlığı

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan tüm hastalara operasyon odasına alındıktan sonra 20-22 gauge intravenöz kanül ile damar yolu açıldı ve sedasyon amacı ile 0,04 mg/kg dozunda intravenöz midazolam uygulandı. Hastalar, rutin olarak uygulanan EKG, periferik oksijen saturasyonu ve non-invaziv kan basıncı takibi için monitörize edildi. Bispektral indeks (BIS) monitörizasyonu için BIS elektrodları, tüm hastaların alın bölgeleri alkol ile temizlendikten sonra önerilen şekilde yapılandırıldı ve Aspect Medical Systems'a (USA) ait monitör bağlantısı yapıldı. Nöromusküler ileti ve blok monitörizasyonu için, akseleromiyografi yöntemi ile ölçüm yapan, TOF-Watch® SX (Organon Ltd., Dublin, Ireland) akselerasyon monitörü kullanıldı. Bu monitörizasyondan elde edilen bilgiler detaylandırılmak ve kaydedilmek üzere TOF-Watch® SX yazılımı olan bir diz üstü bilgisayara, TOF-Watch® SX Interface (Organon Ltd., Dublin, Ireland) yardımı ile aktarıldı. Hastalar TOF-Watch® SX monitörünün prosedürüne uygun şekilde monitörize edildi.

Anestezi İndüksiyon ve İdamesi

Tüm hastaların anestezi indüksiyon ve idamesinde propofol ve remifentanil ile total intravenöz anestezi, hedef kontrollü infüzyon yöntemi (HKİ) ile uygulandı. HKİ için Orchestra (Astra Zeneca) hedef kontrollü infüzyon pompası kullanıldı.

Tüm hastalarda anestezi indüksiyonu, bir dakikalık remifentanil infüzyonunu takiben propofol infüzyonu ile sağlandı. Hedef kontrollü infüzyon pompası bilgisayar verilerine schineder farmakokinetik infüzyon modeli girildi.

Propofol hedef plazma konsantrasyonu bolus tarzı uygulama ile 2.5 mikrogram/ml olacak şekilde ayarlandı. Remifentanil infüzyonuna başlama zamanı anestezi başlangıç saati olarak kaydedildi. Remifentanil hedef plazma konsantrasyonu bir dakika içinde 7.5ng/ml olacak şekilde ayarlandı. Hastaların BIS değerleri 80'in altına düştüğünde %100 oksijen ile maske ventilasyonuna başlandı. İdame sırasındaki remifentanil ve propofol hedef plazma düzeyleri ise hastaların intraoperatif BIS, kan basıncı ve kalp hızı değerlerine göre ayarlandı. Her hastada intraoperatif takip edilen algoritma Şekil 1 de gösterilmiştir.

Nöromusküler Monitörizasyon

Anestezi indüksiyonu sona erdikten sonra, TOF-Watch® SX monitörü CAL 2 modunda (25 mA ile) kalibre edildi ve stimülasyon için her 15 saniyede bir tekrarlanan, 2 Hz frekansta, her biri 0,2 msn (200 µs) süren dörtlü uyarı dizisi (train of four, TOF) kullanıldı. Her hastada ortalama 3-5 dakika sinyal stabilizasyonu sağlamak amacı ile TOF uyarısına devam edildi. Bu sürenin sonunda 0,6 mg/kg dozunda rokuronyum bromid, 5 saniye içinde İV uygulandı ve o an kas gevşetici ilacın uygulanma zamanı olarak kaydedildi.

Rokuronyum bromid enjeksiyonunun başlangıcından tekli seğirme yüksekliği (T1) yanıtında ilk ölçülebilir azalmaya kadar geçen süre; "blok başlama süresi" olarak, rokuronyum bromid enjeksiyonunun başlangıcından T1 yanıtında %95 depresyon oluşuncaya kadar geçen süre; "blok oturma süresi" olarak kaydedildi. Submaksimal nöromusküler blokaja ulaşılması halinde, T1 yanıtında %95'ten daha az depresyon oluştu ise benzer veya aynı amplitüdü ard arda elde edilen üç yanıtın ilki bitiş noktası olarak kabul edildi.

Tüm hastalar etki başlangıç zamanı belirlenir belirlenmez entübe edildiler. TOF uyarısı sıfır olduktan yeni bir TOF uyarısı başlayana kadar geçen süre "derin nöromusküler blok süresi" olarak, rokuronyum bromid enjeksiyonunun tamamlanmasından T1 yanıtının %10 olmasına kadar geçen süre "T1 %10 süresi" olarak, rokuronyum bromid enjeksiyonunun tamamlanmasından T1 yanıtının %25 olmasına kadar geçen süre "klinik etki süresi" olarak kaydedildi.

Tüm hastalara cerrahi işlemin bitiş süresi göz önüne alınarak,

- Cerrahi işlemin devam etmesi halinde, rokuronyum bromidin klinik etki süresi dolunca 0,15 mg/kg dozunda ek doz uygulandı. İlk ek dozun ardından rokuronyum bromidin klinik etki süresi, cerrahi işlem halen devam ediyor iken dolması halinde ikinci, ardından üçüncü ek doz uygulaması yapıldı ve bu uygulamalar arasındaki süre kaydedildi.
- Cerrahi işlemin bitmesine az bir süre kalması durumunda ise yine rokuronyum bromidin klinik etki süresi dolduğunda, üç dakika içinde tamamlanacak şekilde 30 µgr/kg dozunda neostigmin, 10 µgr/kg atropin ile İV uygulandı.

Derlenme periyodu boyunca, T1 yanıtının %25 derlenmesinden %75 derlenmesine kadar geçen süre; "derlenme indeksi" olarak, T1 yanıtının %25 derlenmesinden TOF oranının %80 olmasına kadar geçen süre; "komplet derlenme aralığı" olarak kaydedildi.

İntraoperatif Takip

Tüm hastalarda anestezi idamesi sırasında mekanik ventilatör ayarı tidal volüm 6-8 ml/kg, solunum sayısı:12 olacak şekilde ayarlandıktan sonra End-tidal CO2 düzeyi 35-45 mmHg arasında tutulacak şekilde ayarlandı.

Hastalar indüksiyon öncesi, indüksiyon sırasında ve indüksiyondan sonraki 1., 3., 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60., 75., 90., 105., 120., 150., 180., 210., 240. dakikalarda, anestezi bitiminde ve derlenme sonunda intraoperatif hemodinamik parametreler (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, kalp hızı), periferik oksijen saturasyonu, end-tidal CO2 değeri, periferik ısı (axilla) ve BIS değerleri açısından takip edildiler.

Her hasta için anestezi ve cerrahi süreleri hesaplanarak kaydedildi. İntraoperatif toplam anestezi süresi göz önüne alınarak ortalama saatlik propofol, remifentanil ve rokuronyum bromid tüketimi kaydedildi.

Derlenme Periyodu

Hedef kontrollü infüzyon(HKI) yöntemi ile uygulanan total intravenöz anestezi (TİVA)'ya, cilt sütürleri atılmaya başlandığı sırada son verildi. Hastalar T1 yanıtının %75 derlenmesi ve buna ilave olarak BIS değerlerinin 70'in üzerine çıkması halinde ekstübe edildiler. Anestezi bitiminden ekstübasyon anına kadar geçen süre; "ekstübasyon zamanı" olarak kaydedildi. Hastaların ekstübe edildikleri anda, BIS değerlerinin 90 ve üzerine çıktığı ana kadar geçen süre; "tiva derlenme süresi" olarak kaydedildi.

Hastalar, BIS değerleri 90'ın üzerine ve TOF oranları ise %90'ın üzerine çıktığı zaman operasyon odasından, anestezi sonrası derlenme odasına transfer edildiler.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz amacı ile kişisel kullanıma uygun IBM uyumlu bir bilgisayar ve Windows için SPSS 15.0 (Statistical Programme for Social Sciences, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde 'Ki-kare' Bağımlılık testi, değişkenler arasında ilişkinin tespit edilmesinde Korelasyon analizi, iki gruplu karşılaştırmalarda ise non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. p<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan iki grup arasında yaş, kilo, boy, ASA fiziksel durum, yandaş hastalıklar, anestezi ve cerrahi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05; Tablo 1).

Tüm hastalarda İntraoperatif hemodinamik değişkenlerden kalp hızı, kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu, periferik ısı ve entidal CO2 düzeyleri stabil seyretti. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Grupların intraoperatif BIS değişiklikleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Grupların ölçüm aralıklarında BIS değişiklikleri şekil 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Demografik özellikler.

Demografik özellikler	Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=29)	P değeri
Yaş (yıl)	42± 8	38± 12	$p>0,05$
Kilo (kg)	69± 10	66± 9	$p>0,05$
Boy (cm)	173± 8	168± 6	$p>0,05$
İdeal vücut ağırlığı	70± 9	65± 7	$p>0,05$
ASA I (n)	9	11	$p>0,05$
ASA II (n)	1	1	$p>0,05$
Yandaş hastalık			
Var (n)	3	5	$p>0,05$
Yok (n)	26	24	$p>0,05$
Anestezi süresi (dak)	113± 37	107± 57	$p>0,05$
Cerrahi Süresi (dak)	95± 35	93± 55	$p>0,05$

Grupların intraoperatif toplam rokuronyum, propofol, remifentanil tüketimleri ve saatlik rokuronyum, propofol ve remifentanil tüketimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların intraoperatif ilaç tüketimleri.

	Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=29)	P değeri
Toplam rokuronyum tüketimi (mg)	70±31	65±17	$p>0,05$
Saatlik rokuronyum tüketimi (mg)	49±12	47±11	$p>0,05$
Toplam propofol tüketimi (mg)	604±513	503±207	$p>0,05$
Saatlik propofol tüketimi (mg)	428±78	369±81	$p>0,05$
Toplam remifentanil tüketimi (µg)	1666±1101	1448±633	$p>0,05$
Saatlik remifentanil tüketimi (µg)	1181±359	1064±409	$p>0,05$

Değerler ortalama ± SD u göstermektedir

Nöromusküler monitörizasyon parametrelerine bakıldığında; blok başlama süresi, blok oturma süresi, derin nöromusküler blok süresi, T1 %10 süresi, klinik etki süresi, derlenme indeksi, komplet derlenme aralığı, birinci ek doz ile ikinci ek doz arasında geçen süre parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arası ekstübasyon zamanları ve tiva derlenme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Nöromonitorizasyon parametrelerine ve derlenme süresine ait veriler.

	Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=29)	p değeri
Blok başlama süresi (sn)	60±17	60±11	$p>0,05$
Blok oturma süresi (sn)	105±34	120±46	$p>0,05$
Derin nöromusküler blok süresi (dk)	28±13,7	33,7±9,3	$p>0,05$
T1 %10 süresi (dk)	15,5±7,6	17,2±5,8	$p>0,05$
Klinik etki süresi (dk)	16,5±11,1	18,25±7,3	$p>0,05$
Komplet derlenme aralığı (dk)	12,7±7,3	12,4±6,6	$p>0,05$
1.- 2. ek doz arasında geçen süre (dk)	21,4±9,0	17,5±4,4	$p>0,05$
Ekstübasyon zamanı	4,1±0,9	3,6±1,1	$p>0,05$
Tiva derlenme süresi	6,7±2,2	7,9±3,4	$p>0,05$
Derlenme indeksi (dk)	5,5±2,8	5,6±2,8	$p>0,05$

Değerler ortalama ± SD u göstermektedir

Tartışma

Sigaranın karaciğer enzim sistemi üzerinde etkili olduğu birçok çalışma ile ortaya koyulmuştur (2,3). Sigara içimi ile nondepolarizan bir nöromusküler bloker olan rokuronyum bromidin etki süresi arasında bir ilişki olup olmadığının araştırıldığı bu çalışmada, sigara içen ve içmeyen gruplar arasında rokuronyum etki süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Anestezi uygulamalarında birçok ilacın bir arada kullanımı, klinisyenlerin ilaç etkileşimi hakkında geniş bilgi sahibi olmalarını gerektirir. Karaciğerde bulunan ve birçok ilacın metabolizmasında görev yapan P450 enzim sistemi üzerinde sigaranın indüksiyon etkisi mevcuttur (3). Bu nedenle sigara kullanımına bağlı olarak bu sistemle metabolize olan ilaçların hızlı metabolize olması ve etkin doza ulaşabilmek için kullanılacak ilaç miktarının artması beklenir. Metabolize olan ilacın aktif metaboliti olması halindeyse etkisi uzar. Bu nedenle uygulanacak medikasyonların kullanım şekli, doz ve kullanım sürelerinin değişebileceği dikkate alınmalıdır.

Nikotin, insan vücuduna kronik olarak alındığında asetil kolinin nikotinic reseptörlerine uyguladığı sürekli uyarı nedeniyle, down regülasyona neden olmaktadır (2,3,9). Bu durumdan asetil kolin yolu üzerinden etki eden kimyasallar, nörotransmitterler ve yaygın olarak kullanılan bazı ilaçların etkilenmesi beklenir. Çalışmamızda rokuronyum bromidin sigara içen ve içmeyen hastalarda nöromusküler blok başlama zamanı, derin nöromusküler blok süresi ve derlenme üzerine etkisinin farklı olmadığı görüldü.

Sigara içenlerde rokuronyumun %95 efektif dozunun

(ED95) sigara içmeyenlerden daha yüksek olduğu ve veküronyum ihtiyacının sigara içenlerde %25 daha fazla olduğu gösterilmiştir (7). Aynı çalışmada sigara içenlerin, nöromuskuler bloğun devamı için daha sık ek doza ihtiyacı olmuştur. Bu sonuçları, küçük dozlarda nikotinin reseptörleri stimüle ettiği, dolayısıyla reseptörlerde blok için daha yüksek doz nöromuskuler ajana ihtiyaç duyduğu ve artmış metabolizmaya bağlı olarak da idamede daha sık ek doza ihtiyaç olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda nöromuskuler bloker olarak kullanılan rokuronyum ihtiyacında ve yapılan ek doz sıklığında sigara içen ve içmeyen hastalar arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada TİVA ile birlikte nitroz oksid kullanılmıştır. İlaç etkileşimleri ve nikotinin reseptörler üzerindeki etkileri dikkate alındığında, sonuçların farklı çıkmasına neden olabilecek bir çok faktörün birlikte bulunabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda bu çalışmada hastalar operasyondan 6 saat önce sigara içmeyi bırakmışlar ancak bizim çalışmamızda sigara içen hastalar için sigarayı bırakma süreleri standardize edilmemiştir.

Operasyon öncesi dönemde hiç sigara kullanmayan, sigara içmeyi ameliyattan 10 saat öncesinde bırakan ancak 21 mg/gün transdermal nikotin uygulanan, yine sigarayı ameliyattan 10 saat önce bırakan ve transdermal nikotin uygulanmayan ve ameliyattan önce premedikasyon yapılan kadar sigara içmesine izin verilen hastalar arasında atraküryum için nöromuskuler blok süreleri karşılaştırılmıştır (10). Anestezi idamesi isofluran ile sağlanmıştır. Sigara içen ve transdermal nikotin kullanan hastaların blok başlama zamanlarında önemli bir değişiklik olmamıştır. Sigarayı ameliyattan 10 saat önce bırakan ve transdermal nikotin uygulanmayan hastalarda nöromuskuler blok süresi sigara içmeyen ve sigara içen gruptan daha uzun bulunmuştur. Toplam kullanılan nöromuskuler ilaç miktarı; Sigarayı ameliyattan 10 saat önce bırakan ve transdermal nikotin uygulanmayan hastalarda diğer üç gruptan daha az bulunmuştur. Bu sonuçları, sigara içenlerde asetilkolinin nikotinik reseptörlerinde down regülasyonun söz konusu olabileceği veya kronik olarak nikotin maruziyetinin asetilkolin yapımını azaltmış olabileceği şeklinde açıklamışlardır. Bu nedenle, kronik içiciler, içmeyenlerle aynı dozda atraküryuma ihtiyaç duyarlar. Buna rağmen, 10 saatten uzun süre sigarayı bırakanlarda, nikotinin etkisi ihmal edilebilir düzeydedir. Buradaki sonuçları, rokuronyumla karşılaştırmak doğru olmayabilir ancak bahsedilen sigaranın reseptör düzeyindeki etkisi ve ameliyattan önce sigarayı bırakma süresinin nöromuskuler blok üzerine etkisinin değişebilmesi, kandaki nikotin düzeyinin nöromuskuler blokerler için önemli olduğunu düşündürür. Bizim çalışmamızda hastaların günlük içtikleri sigara sayısı ve sigara bağımlısı olma süreleri standart tutulmuş olsa da kandaki nikotin düzeyi ve ameliyattan önce sigarayı bırakma süreleri standardize edilememiştir ve nikotinin akut etkileri değerlendirilememiştir.

Sigara içen ve içmeyen hastalarda rokuronyumun farmakodinamik etkileri farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Anestezi idamesi propofol infüzyonu, fentanil ve nitroz oksid ile sağlanmış sigara içen ve içmeyen hastalarda rokuronyum bromürün saatlik doz ihtiyacı, infüzyon miktarı, blok başlama zamanı, maksimum bloğa ulaşma zamanı ve %10 derlenme süresi karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (11). Sigara içen ve içmeyen hastalarda rokuronyum bromürün etkisinin değerlendirildiği, anestezi idamesinde inhalasyon ajanı olarak sevofluran kullanılan bir çalışmada ise sigara içen grupta rokuronyum bromürün blok başlama zamanı, T1'in %25 olması ve T1'in %25'ten %75'e yükselme süresi sigara içmeyen gruptan daha kısa bulunmuştur (12). Uzun süreli sigara içen ve içmeyen hastalarda, TİVA ile genel anestezi altında rokuronyum bromürün etki başlangıç zamanının, derlenme indeksinin ve T1'in %25'ten %75'e değişen iyileşme süresinin değerlendirildiği bir çalışmada ise bu değişkenler bakımından fark gözlemlenmemiştir (13). Anestezi idamesinde TİVA kullanılan hastalardaki sonuçların çalışmamızdaki sonuçlar ile benzer olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte inhalasyon ajanı kullanılan sigara içen ve içmeyen hastalarda rokuronyum bromürün farmakodinamiği farklılık göstermiştir. Bu çalışmada ameliyat süresince TOF ile 5 dakika aralıklarla ölçümler alınmıştır (12). Bu monitörizasyon şekli de kullanılan kas gevşetici miktarını etkileyebilir. Ayrıca anestetik ajan olarak sevofluran kullanılması bahsedilen istatistiksel farklılıkları oluşturmuş olabilir.

Pasif sigara içiminin de rokuronyumun farmakodinamisine etkisini değerlendirmek için çevresel sigara kullanımından etkilenen çocuklarda rokuronyum ihtiyacının değişimi araştırılmıştır. 4-10 yaş aralığında günde en az 10 adet sigara içilen ortama maruz kalan çocuklarda T1'in %95 deprese olması anlamlı olarak daha kısa, yine bu grupta T1'in %25 derlenmesi daha uzun bulunmuştur. Bu etkinin nikotinin uzun süreli etkisiyle asetilkolin reseptörlerinin sayısını azaltması ve böylece nöromuskuler bloklere hassasiyetin artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür (14). Çevresel sigaraya maruz olan çocuklarda rokuronyum blok başlama zamanının daha kısa sürede olacağını ve derlenme süresinin uzayacağını belirtmişlerdir. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki en büyük fark hasta gruplarının arasındaki yaş dağılımıdır. Nöromuskuler blokerlerin çocuklarda etkin dozları farklılık göstermektedir. Ayrıca burada kullanılan anestetik ajan olan sevofluranın kas gevşeticilerin üzerinde klinik etki süresini, idame dozun süresini ve derlenme süresini etkileyebileceği bilinmektedir (15).

Sonuç olarak; çalışmamızda sigara içen ve içmeyen hastalar arasında rokuronyum bromürün farmakodinamik etkilerinin benzer olduğu görülmüştür. Hastalar arasında intraoperatif toplam ve saatlik rokuronyum, propofol, remifentanil tüketimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalarda ortalama anestezi sürelerinin benzer olması, çalışmada hedef kontrollü infüzyon HKİ yöntemi ile anestezi uygulanması ve bunun için standart bir algoritmanın

takip edilmesi, ilaç tüketimi açısından hastalar arasında fark olmamasını açıklayabilir. Sigara içmeyen hastaların pasif içici olup olmadığının belirlenmemiş olması, hastaların operasyon öncesi sigara içmedikleri sürenin standartize edilmemeleri, her iki grupta da nikotinin ve rocuronyumun plazma konsantrasyonunun ölçülmemiş ve buna bağlı olarak rocuronyum farmakokinetiğinin araştırılmamış olması ve hasta sayımızın belirli bir süre içerisinde (6 ay) olması nedeniyle az olması ise çalışmamızın kısıtlayıcı özelliklerindedir. Bu nedenle çalışmamızın daha ileri düzeyde araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Etik onam: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 20/04/2009 Karar no:150-4673).

Yazar Katkıları:

Konsept: SKA, MGC

Literatür Tarama: SKA

Tasarım: SKA, MÖ, MGC

Veri toplama: SKA, MÖ

Analiz ve yorum: SKA, MGC, OÖ

Makale yazımı: SKA, MÖ

Eleştirel incelenmesi: MGC, OÖ

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Naguib M, Lien CA. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 6th Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 481-572.
2. Rodrigo C. The Effects Of Cigarette Smoking on Anesthesia. The American Dental Society Of Anesthesiology. 2000; 47:143-50.
3. Sweeney BP, Grayling M. Smoking and anaesthesia: the pharmacological implications. Anaesthesia. 2009; 64:179-86.
4. Crul JF. Clinical aspects of rocuronium bromide. Data on file, Organon Teknika 1998; pages 1-6, 19-26, 29-34, 37-42.
5. Tsai CC, Chung HS, Chen PL, Yu CM, Chen MS, Hong CL. Postoperative residual curarization: Clinical observation in the post-anesthesia care unit. Chang Gung Med J. 2008; 31:364-8.
6. Nelskyla KA, Yli-Hankala AM, Puro PH, Korttila KT. Sevoflurane titration using bispectral index decreases postoperative vomiting in phase II recovery after ambulatory anesthesia. Anesth Analg. 2001; 93:1165-9.
7. Teiriä H, Rautoma P, Yli-Hankala A. Effect of smoking on dose requirements for vecuronium. Br J Anaesth. 1996; 76(1):154-5.
8. Latorre F, de Almeida MC, Stanek A, Kleemann PP. The interaction between rocuronium and smoking. The effect of smoking on neuromuscular transmission after rocuronium. Anaesthesist. 1997; 46: 493-5.
9. Stitzel. Genetic regulation of Nicotine related behaviour and Brain Nicotine receptors. in Clementi, Fornasari, Gotti eds. Neuronal Nicotine receptors. Springer -Verlog 2000; 563-83.
10. Puura AI, Rorarius MG, Laippala P, Baer GA, Does abstinence from smoking or a transdermal nicotine system influence Atracurium-induced neuromuscular block? Anesth Analg. 1998; 87:430-3.
11. Pühringer FK, Keller P, Löckinger A, Kleinsasser A, Scheller A, Raedler C, et al. Smoking does not alter the dose-requirements

and the pharmacodynamics of rocuronium. Can J Anesth. 2000; 47:347-9.

12. Salihoglu Z, Karaca S. Effects Of Smoking On Neuromuscular Blockade For Rocuronium. Int J Anesth. 2007; 14:1-4.

13. Liu N, Wang F, Zhou Q, Shen M, Shi J, Zou X. The Effects of Cigarette Smoking on Steroidal Muscular Relaxants and Antibiotics Used: A Prospective Cohort Study. Front Pharmacol. 2021; 12:573832.

14. Baurain MJ, Hennort DA, Godschalx A, Huybrechts I, Nasrallah G, Hollander AA, Cont-raire F. Visual evaluation of residual curarization in anesthetized patients using 100 Hertz, 5 second tetanic stimulation at the adductor pollicis muscle. Anesth Analg. 1998; 87:185-9.

15. Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. Br J Anaesth. 2000; 84(1):43-7.