



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**METOKLOPRAMİD VE ONDANSETRONUN MİVAKURYUM İLE  
OLUŞAN KAS GEVŞEMESİNE ETKİSİ**

**Dr. Mehmet TERCAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2009**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**METOKLOPRAMİD VE ONDANSETRONUN MİVAKURYUM İLE  
OLUŞAN KAS GEVŞEMESİNE ETKİSİ**

**Dr. Mehmet TERCAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Elif BAŞAĞAN MOĞOL**

**BURSA-2009**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Türkçe Özet.....	ii
Summary.....	iv
Giriş.....	1
1. Sinir Kas İletimi	2
2. Kas Gevşetici Ajanlar	4
3. Plazma Kolinesteraz	6
4. Nöromusküler Monitörizasyon	7
5. Metoklopramid	9
6. Serotonin Reseptör Antagonistleri	10
Gereç ve Yöntem	14
Bulgular	18
Tartışma ve Sonuç	23
Kaynaklar	29
Teşekkür	32
Özgeçmiş	33

## ÖZET

Postoperatif dönemde görülen bulantı kusma hastaya büyük sıkıntı veren önemli sorunlardan birisidir. Metoklopramid ve ondansetron postoperatif bulantı kusmanın tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır. Metoklopramidin etkisinin sonlanması, başlıca plazma kolinesteraz enzimi ile olmaktadır. Anestezi pratiğinde son yıllarda kullanıma giren nondepolarizan kas gevşetici ajan olan mivakuryum da başlıca plazma kolinesteraz enzimi ile yıkılmaktadır. Metoklopramidin mivakuryumla elde edilen nöromusküler blokajı etkilediği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bir serotonin antagonisti olan ondansetronun sinir kas kavşağındaki transmitterler üzerine etkili olabileceğine dair çalışmalar vardır. Çalışmamızda metoklopramid ve ondansetronun mivakuryum ile oluşan kas gevşemesi üzerine etkisini nöromusküler ileti monitörizasyonu ve plazma kolinesteraz ölçümleriyle incelemeyi amaçladık.

Çalışma etik kurul onamı alındıktan sonra, elektif cerrahi girişim planlanan ASA I-II grubunda, 18-65 yaşları arasındaki toplam 75 hasta ile gerçekleştirildi. Hastalar 10 mg metoklopramid (Grup M), 4 mg ondansetron (Grup O) ve serum fizyolojik (Grup SF) kullanımına göre 3 gruba ayrıldı. Nöromusküler monitörizasyon için ulnar sinir tercih edildi ve bu amaçla akseleromiyografi prensibi ile çalışan TOF-Watch® SX (Organon, Ireland) kullanıldı. Nöromusküler bloğun %100'e ulaşma süresi etki başlama süresi olarak kabul edilip kaydedildi. Plazma kolinesteraz ölçümü için tüm hastalardan çalışma ilaçları uygulanmadan önce, çalışma ilaçları uygulandıktan 5 dakika sonra ve mivakuryum uygulandıktan 5 dakika sonra olmak üzere 3 kez 4 ml kan örneği alındı. Nöromusküler ileti ile ilgili etki başlama süresi, kas gevşemesinin %25, %75, %90 geri dönme süreleri ve derlenme endeksi değerleri kaydedilerek, gözlenen parametrelerdeki farklılıklar karşılaştırıldı.

Metoklopramidin etki başlama süresini hem serum fizyolojik hem de ondansetron verilen gruba göre anlamlı derecede azalttığını ( $p<0,001$ ), buna karşın ondansetronun bu süreyi serum fizyolojik uygulamasına göre anlamlı fakat küçük bir miktar kısalttığını ( $p<0,05$ ) bulduk. Metoklopramidin, akseleromyelografik yöntemle değerlendirilen nöromusküler ileti ölçümlerini serum fizyolojik ve ondansetrona göre uzattığı saptandı. Grup M grup SF ile karşılaştırıldığında, kas gevşemesinin %25, %75 ve %90 oranında geri dönme süreleri ve derlenme endeksi ölçümleri bakımından anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,001$ ). Metoklopramid ve ondansetron uygulanan gruplar karşılaştırıldığında ise kas gevşemesinin %75 ve %90 oranında geri dönme süreleri ile derlenme endeksi değerleri arasındaki fark anlamlıydı ( $p<0,001$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,001$ ). Grup O ile grup SF arasında kas gevşemesinin %25 ve %75 oranında geri dönme süreleri bakımından anlamlı farklılık vardı ( $p<0,01$ ;  $p<0,05$ ). Plazma kolinesteraz düzeyleri normal değerler içinde kalmasına karşın hem metoklopramid hem de ondansetron uygulamasından sonra düşüş gösterdi ( $p<0,001$ ), mivakuryum uygulandıktan sonra da bu düşme devam etti ( $p<0,001$ ) ancak iki grup arasında belirgin fark yoktu.

Kas gevşetici olarak mivakuryum kullanılan olgularda, metoklopramid uygulandığı zaman nöromusküler fonksiyonların monitörle izlenmesi, gelişebilecek rezidüel bloğu belirlemek ve postoperatif solunumsal komplikasyonlardan korunma açısından faydalıdır. Ondansetronun mivakuryumla oluşturulan nöromusküler blokaj üzerine etkileri metoklopramide göre daha az belirgin olduğu için, peroperatif dönemde daha güvenle kullanılabilir bir antiemetik ajan olduğu görüşündeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Nöromusküler blokaj, metoklopramid, mivakuryum, ondansetron.

## SUMMARY

### **The Effect of Metoclopramide and Ondansetron on Mivacurium-Induced Neuromuscular Blockade**

Nausea and vomiting during post-operative period is one of the most displeasing problems. Metoclopramide and ondansetron are the most commonly used drugs for treatment of post-operative nausea and vomiting. Metoclopramide is mainly inactivated by plasma cholinesterase. Mivacurium a non-depolarizing neuromuscular blocking drug recently used in anaesthesia is also primarily inactivated through enzymatic breakdown by plasma cholinesterase. Some studies have shown that neuromuscular blockade by mivacurium is affected by metoclopramide. There are some studies which have demonstrated that ondansetron a serotonin antagonist could have effects on transmitters at the neuromuscular junction. In this study, we aimed to investigate the effect of metoclopramide and ondansetron on mivacurium-induced neuromuscular blockade by the neuromuscular transmission monitorization and measurement of plasma cholinesterase.

After Ethics Committee approval, the study was performed in 75 ASA physical status I-II patients ages 18 to 65, scheduled to undergo elective surgical procedures. Patients were divided into 3 groups: respectively according to receive 10 mg metoclopramide (Group M), 4 mg ondansetron (Group O) and serum physiologic (Group SF). The ulnar nerve was selected for neuromuscular monitorization and TOF-Watch<sup>®</sup>SX (Organon, Ireland) was used which works by principle of acceleromyography (AMG). Onset time was assumed and recorded as the duration for 100% of neuromuscular blockade. Four ml blood samples were drawn from all patients for plasma cholinesterase levels at 3 times: before and 5 minutes after study drug administration and 5 minutes after mivacurium administration. Onset time,

the duration of time for 25%, 75%, 90% recovery of muscle blockade and recovery index about neuromuscular transmission were recorded and differences among these parameters were compared.

Metoclopramide reduced the onset time significantly compared to both serum physiologic and ondansetron group ( $p < 0,001$ ); ondansetron reduced onset time significantly but very small amount compared to serum physiologic group ( $p < 0,05$ ). Metoclopramide prolonged neuromuscular transmission measurements, which was assessed by AMG method, compared to serum physiologic and ondansetron. The duration of time for 25%, 75%, 90% recovery of muscle blockade and recovery index were significantly different between group M and SF ( $p < 0,001$ ). The duration of time for 75% and 90% recovery of muscle blockade and recovery index were significantly different between group M and O ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). There was a significant difference between group O and SF with regard to the duration of time for 25% and 75% recovery of muscle blockade ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Although plasma cholinesterase levels were within normal ranges, it reduced following both metoclopramide and ondansetron administration ( $p < 0,001$ ). After mivacurium administration it continued to decrease ( $p < 0,001$ ). But there was no difference between two groups.

Neuromuscular monitoring is important when mivacurium is used as neuromuscular blocking agent and metoclopramide is given for antiemesis for determining possible residual blockade and preventing post-operative ventilatory complications. Since the effects of ondansetron on mivacurium-induced neuromuscular blockade were less significant than metoclopramide, we think that ondansetron could be a safer drug during per-operative period.

**Key words:** Neuromuscular blockade, metoclopramide, mivacurium, ondansetron.

## GİRİŞ

Anestezi uygulamasında birçok adjuvan ajan kullanılmaktadır. Bu kullanılan ilaçların, anestezikler ve diğer ilaçlar ile etkileşimleri ve klinik etkilerinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Postoperatif dönemde görülen bulantı kusma hastaya büyük sıkıntı veren önemli sorunlardan birisidir. Hastanın rahatsız olmasının yanısıra şiddetli olduğunda sıvı-elektrolit kaybı, hava yollarına aspirasyon, ameliyat sahasının kirlenmesi, dikiş hattının zorlanması, intraoküler ve intraabdominal basıncı artırması nedeniyle de arzu edilmeyen bir durumdur (1). Postoperatif bulantı kusma görülme sıklığı %20-80 arasında değişir (2). Postoperatif bulantı kusmanın tedavisinde birçok ilaç kullanılmaktadır. Bunlar arasında antikolinerjikler (atropin), antihistaminikler (siklizin, prometazin, dramamin), fenotiazinler (klorpromazin, prometazin, proklorperazin), butirofenonlar (droperidol, haloperidol), dopamin antagonistleri (metoklopramid, domperidon), serotonin reseptör antagonistleri (ondansetron) vardır (1). Metoklopramid ve ondansetron postoperatif bulantı kusma profilaksi ve tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. Bu iki ilacın nöromusküler ileti üzerine olan etkileri değişik düzeylerdeki çalışmalarla incelenmektedir.

Nöromusküler iletimi bloke eden ilaçların keşfi ile birlikte modern anestezi ve cerrahinin gelişimi ortaya çıkmıştır. İskelet kası gevşemesi pek çok yöntemle sağlanabilir. Bunlar derin inhalasyon anestezisi, bölgesel sinir bloğu ve kas gevşeticilerdir.

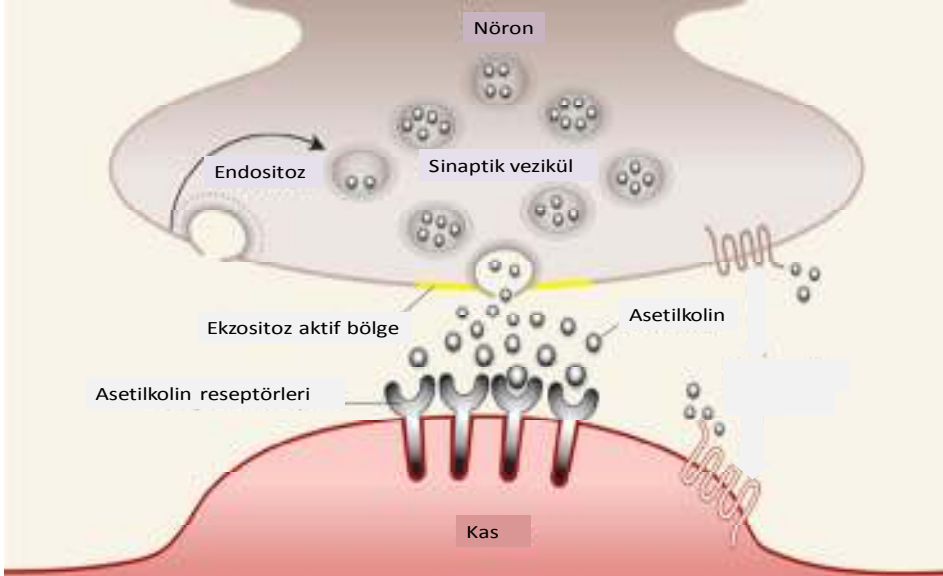
Kas gevşeticiler ilk defa Güney Amerika'da Amazon yerlileri tarafından ok zehirinde kullanılmıştır. Bu ok zehirinden W. Raleigh 1595 yılında kürarı izole etti. 1825 yılında C. Waterton tarafından Avrupa'ya getirilerek deneysel çalışmalarda kullanıldı. 1851 yılında C. Bernard kurbağada yaptığı çalışmada kürarın etki yerinin nöromusküler kavşak olduğunu gösterdi. 1935 yılında tüp kürarından D-tubokürarin izole edilmiş ve 1942'de ilk kez, Kanada'da Griffith ve Johnson tarafından cerrahi girişim



sırasında kas gevşemesi sağlamak üzere anestezi uygulamasına girmiştir (3, 4, 5). Bu alanda daha sonraları pek çok gelişme yaşandı.

## 1. Sinir Kas İletimi

Nöromusküler kavşak, yapısı ve fonksiyonları bakımından sinapslara benzer. Buradaki iletim de hümoraldir. İletimde aracılık eden madde asetilkolindir. Miyelinli motor sinir lifi, kas lifine yaklaştığında çok sayıda miyelinsiz life ayrılır. Bunlar sarkolemma içine girerler. Burada sinir lifini saran aksoplazmik zarın tabakaları kas lifine doğru kıvrımlar yaparlar. Bu şekilde sinir sonu ile kas zarı arasındaki temas yüzeyi artar. İki uyarılabilen doku, yani kas ve sinirsel elemanın oluşturduğu, uyarıların iletilmesi ile ilgili bu bölgeye sinir-kas kavşağı denir (Şekil-1). Sinir ve kas liflerinin dış zarlari arasındaki dar aralık nöromusküler kavşağı, kavşak öncesi ve sonrası bölgelere ayırır. Kavşak öncesi bölgedeki miyelinsiz motor sinir ucu yassılaşılarak sinir son plağı adını alır.



**Şekil-1:** Sinir-kas kavşağı.

Sinir son plağı, içi asetilkolin molekülleri ile dolu olan binlerce vezikül içerir. Sinir sonuna bir uyarı geldiğinde, depo edilen asetilkolinin protein bağı çözülür; çok sayıda asetilkolin molekülü kavşak aralığına geçer. Asetilkolinin

alacağı yol çok kısa olduğu için kavşak aralığında bulunan kolinesteraz enzimi aracılığı ile yıkımına vakit kalmadan kavşak sonu membrana ulaşır. Kavşak sonrası bölgedeki çizgili kas hücre membranı da farklılaşmıştır. Sinir son plağını kavrayan ve çok sayıda kıvrımlardan oluşan bir yapı gösterir. Çizgili kas hücre membranının üzerinde nikotinik özellikte kolinerjik reseptörler bulunur. Bu reseptörler kas hücrelerinde sentezlenir. Reseptör, iki alfa, birer tanesi de beta, delta ve epsilon tipinde olan 5 protomerden oluşur. Bu kavşak sonu reseptörler temelde  $Na^+$  kanalları olup, kas membranına saplanmış ve normalde kapalı olan tubuler yapılar şeklindedir. Asetilkolin ve depolarizan gevşeticiler bu tüplerin zar dışındaki ucuna ve alfa tipinde olan iki proteine bağlanır. Reseptör-asetilkolin reaksiyonu sonucu diğer üç ünite dönerek, kanalın açılmasına neden olur. Açılan kanaldan  $Na^+$  ve  $Ca^{++}$  içeri girerken  $K^+$  dışarı çıkar. Böylece depolarizasyon olur ve kas lifi boyunca yayılan depolarizasyon da mekanik kasılmaya yol açar. Daha sonra asetilkolin-reseptör proteini kompleksi asetilkolinesterazca kompetitif antagonizma ile parçalanır ve asetilkolin 15 milisaniye içinde hidrolize olur. Serbest kalan reseptör proteini dinlenme durumuna gelirken, kolinin sinir sonuna tekrar girişi ve asetilkolin sentezi süregelmektedir.

Kolinerjik agonist (depolarizan) ve antagonist ilaçlar (nondepolarizan) bu yeri etkiler ve buraya karşı asetilkolin ile yarışmaya girerler. Kanalın açılabilmesi (depolarizasyon) için her iki alfa ünitesinin de agonist (asetilkolin veya depolarizan ajan) tarafından aynı anda işgal edilmesi gereklidir. Eğer bir tanesi işgal edilmiş ise kanal kapalı kalır. Antagonistler bu şekilde etki ederek depolarizasyonu önlerler. Nondepolarizan ajanlar reseptörün ya her iki alfa ünitesine ya da yalnız birine bağlanırlar. Böylece asetilkolinin bağlanmasını ve kanalın açılmasını önlerler. Reseptör ve kanallar dinamik yapılardır. Bir çok ilaç bu yapıları etkileyerek kanalların normalden daha uzun süre açık kalmasını sağlarken (depolarizan kas gevşetici ajanlar) bir çoğu da normalden daha uzun süre kapalı kalmasına neden olur (nondepolarizan kas gevşetici ajanlar) (5, 6).

## 1.1. Asetilkolin

Asetilkolin, sinir terminalinin sitoplazmasında kolinasetiltransferaz enziminin aracılığı ile kolinin asetilasyonu sonucu oluşur:



Asetilkolin molekülleri reseptörlerle birleşip impuls iletimini sağladıktan sonra, kavşakta bulunan asetilkolinesteraz enzimi tarafından hızla kolin ve asetik asite hidroliz reaksiyonu ile parçalanır:



Asetilkolinin parçalanması sonucu açığa çıkan kolin, aktif transportla sinir ucuna geri alınır ve burada asetilkolin transferaz (kolinasetilaz) enzimi aracılığı ile asetilkolinin sentezinde kullanılır. Meydana gelen asetilkolin veziküller içinde toplanır (7).

## 2. Kas Gevşetici Ajanlar

Asetilkolin reseptörlerinde oluşturdukları etkiye göre depolarizan ve nondepolarizan olarak iki grupta ele alınırlar.

### 2.1. Depolarizan Kas Gevşetici Ajanlar

Bunlar motor son plağında asetilkolin gibi depolarizasyon yaparlar. Ancak asetilkolinesteraz tarafından parçalanmadıkları için oluşturdukları depolarizasyon asetilkoline göre daha uzun süreli olur. Bu süre içinde sinir yolu ile gelen uyarıya kas lifi cevap vermez. Süksinilkolin ve dekametonyum bu şekilde etki eder. Depolarizan ajanlar, sinaptik aralıkta asetilkolinesteraz ile elimine olmadıklarından plazmada, plazma kolinesterazı ile sonlanana kadar etkileri devam eder. Plazma kolinesteraz aktivitesi normal olsa bile, tüm vücuttan ajanın eliminasyonu yavaş olacaktır.

### 2.2. Nondepolarizan Kas Gevşetici Ajanlar

Bunlar kavşak sonrası membrandaki kolinerjik nikotinik reseptörler için asetilkolinle yarışmaya girerler. Reseptörlerle geri dönüşümlü olarak birleşerek asetilkolinin reseptörlerle birleşmesini önlerler. Böylece asetilkolinin kas son plağı üzerindeki depolarizan etkisini azaltır veya tamamen engellerler. Bu ilaçlar reseptörlerle geri dönüşümlü olarak

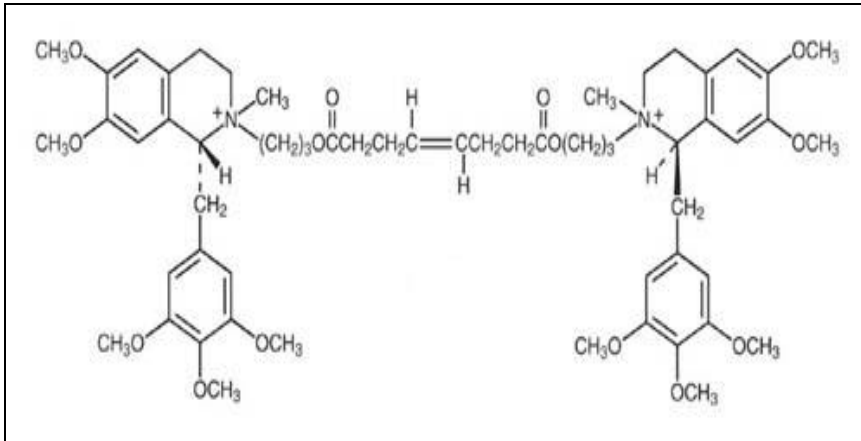
birleşirler, spontan olarak reseptördeki etki yerlerinden ayrılır ve tekrar birleşirler. Bu arada reseptörün serbest kaldığı anda asetilkolin, reseptörü etkileyebilir.

Son gelişmeler nondepolarizan ajanların kanal blokörleri gibi (örn.  $Ca^{++}$  kanal blokörü) etki gösterip, asetilkolinin bazı reseptörle birleşmesi sonucu açılan  $Na^+$  iyon kanallarını da tıkayarak iyon geçişini bloke ettiğini göstermiştir. Bazı ilaçlar; barbitüratlar, bazı lokal anestetikler,  $Ca^{++}$  kanal blokörleri ve aminoglikozid grubu antibiyotikler bu yolla kanalları inaktive ederek nondepolarizan kas gevşeticilerinin etkisini artırır. İnhalasyon anestetikleri de kanal fonksiyonunu değiştirebilirler.

Nondepolarizan blok antikolinesterazlarla geri döndürülür. Kolinesteraz enzimi inhibe edildiğinde, asetilkolinin yarı ömrü uzar ve bloke edilmemiş reseptörlerle birleşme şansı artar. Böylece blok ortadan kalkar (4).

### 2.2.1. Mivakuryum

Mivakuryum klorid non-depolarizan ester yapıda, benzilisokuinolin türevi kas gevşetici ajan olup üç stero-izomerden oluşur (Şekil-2). Bunlardan iki izomeri çok aktif ve eşit güçtedir. Trans-trans izomeri %57, cis-trans izomeri %37, üçüncü izomeri olan cis-cis izomeri ise %6 oranında bulunur.



Şekil-2: Mivakuryum'un kimyasal yapısı

Mivakuryum izomerleri plazma kolinesteraz tarafından önce monoester ve alkole, ikincil olarak da alkol metabolitlerine hidrolize edilir. Mivakuryumun yapısı hem atrakuryum hem de doksakuryumu andırır fakat

doksakuryumda olduğu gibi eter oksijeni ve karboksil grup yer değiştirdiğinden Hoffman degradasyonuna izin vermez. Dozu 0,25 mg/kg'a kadar verilebilir. İnfüzyonla 0,24-0,48 mg/kg/saat dozlarda uygulaması idealdir (8). Mivakuryum en kısa etkili nondepolarizan ajandır (9). Histamin salınımı sonucu kan basıncında geçici azalma, dozlar 0,15-0,2 mg/kg'ı aşarsa ortaya çıkar (8). Farmakokinetiği, diğer nondepolarizan kas gevşetici ajanlardan farklı olarak karaciğer metabolizmasına ve böbrek eliminasyonuna daha az bağımlıdır. Yaşlı hastalarda nöromusküler bloktan çıkış süresi uzamıştır. Yaşlı ve genç hastalarda mivakuryum izomeri benzer klerense ve eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Fakat cis ve trans mono ester metabolitlerinin eliminasyon yarı ömrü yaşlı hastalarda uzamıştır (10, 11, 12).

### **3. Plazma Kolinesteraz**

Plazma kolinesterazının çoğu karaciğerde sentezlenir ve plazma, beyin, pankreas ve böbreklerde bulunur. Enzim aktivitesinin, yaş, cinsiyet, etnik gruplar arasında farklılık gösterdiği, hamilelik ve lohusalık gibi birçok fizyolojik olaydan etkilendiği gibi; karaciğer hastalıkları, şiddetli anemi, yanık, kanser, kollajen doku hastalıkları, miyokard infarktı, miksödem gibi patolojik olaylardan da etkilendiği rapor edilmiştir. Bazı ilaçlar, seks hormonları (östrojenler, östrojen içeren oral kontraseptifler), adrenalin, barbitüratlar, fenotiyazin deriveleri, kafein, teofilin, prokain, fizostigmin ve pridostigmin gibi kolinomimetikler, morfin, kodein, vitamin K, antikolinesterazlar (ekotiyofat, organofosforlu insektisitler, takrin), antimalaryaller (klorokin, kinakrin, kinin, kinidin) enzim aktivitesini azaltırlar.

Ayrıca bazı kişilerde plazmadaki psödokolinesteraz konjenital olarak atipiktir ve enzim aktivitesi oldukça düşüktür (13). Kolinesteraz aktivitesinin ölçümü; karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi, organik fosfat zehirlenmelerinde tanı ve izlem, ameliyat sırasında verilen süksinilkolin ve mivakuryumun yıkılamamasına bağlı uzamış apne riskini belirlemek için önemlidir (14).

#### 4. Nöromusküler Monitörizasyon

Hastaların kas gevşeticilere duyarlılığı farklı olduğundan orta ve uzun etkili kas gevşeticiler verildiğinde nöromusküler fonksiyon izlenmelidir. Sinir-kas iletiminin değerlendirilmesinde en objektif yöntem, bir periferik motor sinirin yapay olarak uyarılması ile ilgili kasta meydana gelen yanıtın izlenmesi ve ölçülmesidir. İlk kez 1941'de Harvey ve Masland tarafından uygulanan bu yöntemden günümüzde basit periferik sinir stimülatörleri olarak yararlanılmaktadır. İstemli yöntemlerin aksine uyarılmış (evoked) yanıtlar, hastanın işbirliğini gerektirmedikleri için bilinçsiz hastalarda kullanım için de uygundur. Periferik sinir stimülatörleri mekanomiyografi, elektromiyografi ve akseleromiyografi prensibi ile çalışırlar. Bunlar arasında günümüzde en yaygın olarak kullanılan ve en basiti akseleromiyograflardır. Akselomiyograflar  $Kuvvet(F) = kitle(m) \times ivme(a)$  prensibi ile çalışmaktadır. Bu yöntem sinirin uyarılmasından sonra baş parmağın akselerasyonunun ölçülmesine dayanmaktadır. Kas kitlesi (m) sabit olduğuna göre ivme (a) doğrudan kasılma gücünü (F) gösterir (5, 15).

Akselerometre algıladığı kuvvetle doğru orantılı olarak elektrik sinyali üreten piezoelektrik bir polimerden oluşur. Ulnar sinirin uyarılmasından sonra baş parmağın hareketi algılayıcının fleksiyonuna neden olarak piezoelektrik materyalde kuvvet oluşturur. Bu kuvvet piezoelektrik materyalde baş parmak hareketi ile doğru orantılı olan bir yük meydana getirir ve bu yük voltaja dönüştürülür. Sinyalin amplifiye edilip filtre edilmesiyle analog-dijital dönüşüm ile görüntülenir. Polimer film bükülebilir olduğu için hastanın baş parmağına yapıştırılarak ölçümler kolaylıkla yapılabilir. Kullanımı kolaydır ve ön yüklemeye gereksinim duymamaktadır. Günümüzde akselerasyon tekniği ile çalışan monitörlerden ameliyat sırasında ve yoğun bakım ünitelerinde yararlanılmaktadır (16). TOF-Watch® SX (Organon, Ireland) cerrahi sırasında nöromusküler iletiyi monitörize etmek için akseleromiyografi prensibi ile çalışan bir cihazdır. Rejyonel anestezide sinir lokalizasyonu için de kullanılabilir.

#### 4.1. Uyarı şekilleri

Kas gevşetici kullanımını takiben sinir-kas iletiminin değerlendirilmesinde periferik sinir stimülatörleri yardımı ile çeşitli uyarılardan yararlanılır. Tekli uyarı (Single twitch) ve dörtlü uyarı (Train of four: TOF) başlıcalarıdır.

Tekli uyarılar 0.1-1 Hz hızındaki uyarılardır ve ilaçların karşılaştırmalı incelemesinde yararlı olur. Derin bloktan etkilenmeleri ve kontrol değeri gerektirmeleri gibi sakıncaları vardır.

TOF ise 2 Hz. hızda, 2 saniye süreli 4 süpramaksimal uyarıdan oluşan ve 10 saniyeden kısa aralıklarla olmamak üzere tekrarlanabilen bir uyarı dizisidir. Gevşeme derinliğinin klinik olarak değerlendirilmesi amacıyla, dördüncü uyarıya alınan yanıtın, birinci uyarıya alınan yanıtla bölünmesiyle (T4/T1) hesaplanır ve TOF oranı olarak adlandırılır. Dörtlü uyarıya alınan yanıt sayısı ve sönme varsa TOF oranı belirlenerek değerlendirme yapılır. Değerlendirmede yanıtların birbirine oranı kullanıldığından kontrol değeri gerektirmez. TOF ile değerlendirme yapılırken sıklıkla kullanılan parametreler şunlardır:

Emax; uyarılmış kontrol yanıtın maksimum depresyonu,

Onset Time; (Etki başlama süresi) Kas gevşetici ajan enjeksiyonundan %95 blok oluşuncaya kadar geçen süre,

T25 (Klinik etki süresi): Kas gevşetici ajan enjeksiyonunun bitiminden, nöromusküler iletimin başlangıç değerinin %25'i düzeyinde derlenmesine dek geçen süredir. Kas gevşetici ajanın yıkılmaya başladığını gösterir.

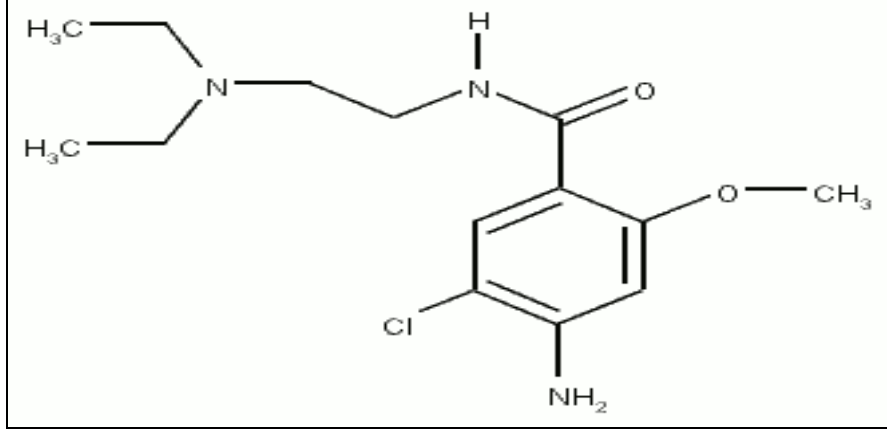
T75: Kas gevşetici ajan enjeksiyonunun bitiminden, nöromusküler iletimin başlangıç değerinin %75'i düzeyinde derlenmesine dek geçen süredir. İlave doz gereksinim zamanını gösterir.

T25-75 (derlenme endeksi): Kas yanıtındaki %25 derlenmenin %75'e ulaşması için geçen süredir.

T90: Kas gevşetici ajan enjeksiyonunun bitiminden, nöromusküler iletimin başlangıç değerinin %90'ı düzeyinde derlenmesine dek geçen süredir (5, 17).

## 5. Metoklopramid

Metoklopramid prokainamid molekülüne benzen halkası ile bağlı 5-cloro 2-metoksi aril yapısındadır (Şekil-3).



**Şekil-3:** Metoklopramid'in kimyasal yapısı

Metoklopramid, bir dopaminerjik antagonist olup, dopaminerjik blokaja bağlı karakteristik santral sinir sistemi etkilerinin çoğuna neden olur. Metoklopramid uygulamasına bağlı en önemli etkiler kusmanın ortadan kaldırılması ve hiperprolaktinemidir. Metoklopramidin antipsikotik etkisi olmamakla beraber özellikle yüksek dozlarda önemli ekstrapramidal semptomlar, anksiyete ve depresyona yol açabilir. Metoklopramidin bunların dışında baş dönmesi ve sersemlik gibi diğer yan etkileride mevcuttur.

Gastrointestinal sistemde metoklopramid, özefagustan proksimal ince barsağa kadar olan kısımda düz kas motilitesini artırır, mide boşalmasını ve barsak içeriğinin duodenumdan ileoçekal valve geçişini hızlandırır. Antrumdaki kontraksiyonları artırırken, midenin yukarı kısmındaki relaksasyonu azaltır. Bu nedenle de tüm bu etkilerin kombinasyonu ile midenin boşalmasını hızlandırır ve duodenum ve mideden özefagusa refluyu azaltır.

Metoklopramidin prokinetik etkisinin hücrel mekanizmalarının ne olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Yukarıdada belirtildiği gibi metoklopramid bir dopaminerjik antagonisttir ve dopaminerjik agonistlerin



sistemik ya da lokal uygulamalarına bağlı gastrointestinal etkileri ortadan kaldırır. Metoklopramidin prokinetik etkisinin atropin ve diğer antimuskarinik ajanlar ile bloke edilebilmesi nedeniyle mezenterik nöronlardan asetilkolin salınımına neden olarak bu etkileri oluşturduğu düşünölmektedir. Metoklopramidin asetilkoline yanıtta artışa yol açarak da bu etkileri oluşturması olasıdır.

Metoklopramid oral ve intravenöz yolla verildiğinde hızla ve tam olarak absorbe olur. Kan beyin bariyerini ve plesentayı hızla geçer. %30'dan fazlası değişmeden idrarla atılır ve glukuronik asit veya sülfat ile bağlanarak safra ve idrardan elimine edilir. Yarılanma ömrü 4-6 saattir. Bulantı kusma , gastrik hipomotilitenin medikal tedavisi yanında, diyabetik gastroparazi, özefagial reflü, kemoterapiye bağlı emezis kontrolünde de kullanılır (18).

En sık görölen yan etkileri uyuşukluk, ağız kuruluğu, konstipasyon veya diyare, halsizlik ve ciltte alerjik döküntülerdir. Bazen ajitasyon, methemoglobinemi, dilde ve orbitada ödem yapabilir. Akatisia şeklindeki diskinezi i.v metoklopramid enjeksiyonundan sonra sık görülür (19). Metoklopramid, anestezi uygulamalarında kullanılan antiemetik ajanların başında yer almaktadır. Metoklopramidin etkisinin sonlanması, başlıca plazma kolinesteraz enzimi ile olmaktadır (20). Araştırmalar metoklopramidin plazma kolinesteraz aktivitesini inhibe ettiğini göstermektedir (21). Buna bağlı olarak süksinilkolin ve mivakuryumun etki süresini doza bağımlı olarak uzattığı ortaya konmuştur. (20, 22, 23).

## **6. Serotonin Reseptör Antagonistleri**

Serotonin, 5-hidroksitriptamin (5-HT), triptofanın hidroksilasyon ve dekarboksilasyonu sonucu oluşur. Monoaminooksidaz, serotoninini 5-hidroksiindolasetikasite inaktive eder. Serotoninin fizyolojisi komplekstir, 7 reseptör tipi ve bazılarının alt tipleri vardır. 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri kusma ile ilgilidir. Ondansetron, granisetron, tropisetron ve dolasetron serotonin 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerini, dopamin reseptörleri üzerinde çok az ya da hiç etki oluşturmadan, selektif olarak bloke ederler. Periferik (abdominal vagal

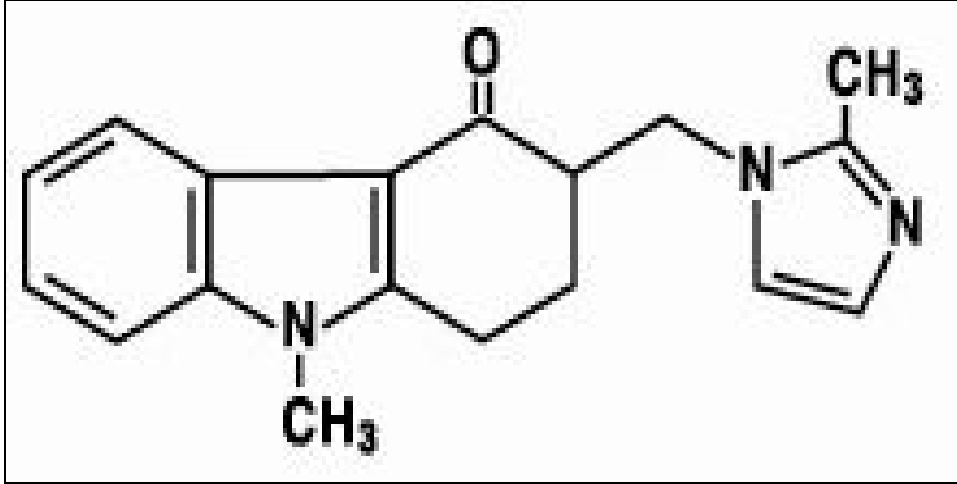
afferentler) ve santral (area postrema kemoreseptör triger zon ve nükleus traktus soleus) olarak yerleşmiş olan 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin, kusma refleksinin başlamasında önemli rol oynadıkları görülür. Metoklopramidten farklı olarak, bu ajanlar gastrointestinal motiliteyi veya alt ösofagus sfinkter basıncını etkilemezler.

Bu ajanların tümünün postoperatif dönemde antiemetik olarak etkili oldukları ispatlanmıştır. Bazı çalışmalarda, 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistleri, tek ajan olarak, metoklopramid veya droperidole göre daha üstün antiemetik profilaksi sağlamışlardır. Diğer çalışmalar, metoklopramid veya droperidolün birlikte kullanımında ondansetronun tek başına sağladığına eş profilaksi sağlayabildiğini öne sürmektedir. Bazı klinisyenler maliyeti nedeniyle 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinin rutin profilaksi için kullanılmaması, bunun yerine bulantı ve kusmanın semptomatik tedavisine saklanması gerektiğine inanırlar. Yine de profilaksi, daha önceden postoperatif bulantı ve kusma hikayesi olan hastalarda, kusma riski olan cerrahi işlem yapılacaklarda düşünülmelidir.

5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinin önerilen dozların birkaç katıyla dahi ciddi yan etkileri yoktur. Sedasyon, ekstrapiramidal semptomlar veya solunum depresyonuna neden olmazlar. En sık bildirilen yan etki baş ağrısıdır. Her üç ilaç da elektrokardiyogramda QT aralığını önemsiz derecede uzatabilir. Bu etki dolasetronda daha sık olabilir, bununla birlikte herhangi bir aritmiye eşlik etmez. Her şeye rağmen, bu ilaçlar özellikle dolasetron, antiaritmik ilaç kullanan veya Q-T mesafesi uzun olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### **6.1. Ondansetron**

Klinik kullanıma 1990 yılında giren 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti antiemetik ilaçtır (Şekil-4). Serotoninin 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerini selektif olarak bloke eder.



**Şekil-4:** Ondansetron'un kimyasal yapısı

Mide barsak kanalından çok hızlı absorbe olur. Oral bioyararlanımı %60 kadardır. Ondansetron karaciğerde P-450 enzimleri ile hidrosilasyona ve konjugasyona uğrayarak büyük oranda metabolize olur. Karaciğer yetmezliği klirensi birkaç kat yavaşlatır ve doz buna göre azaltılmalıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3,3 saattir. Yaklaşık %10 oranında böbreklerden değişmeden, büyük kısmı ise metabolik konjugatı şeklinde atılır. Antiemetik etkisine ilave olarak midenin boşalma hızını artırır. Artma, bazal metabolizma yavaşlamış ise daha belirgindir. Seyrek olarak göğüs ağrısı, aritmi ve anafilakoid reaksiyon yapabilir. Ekstrapramidal reaksiyonlarla herhangi bir birlikteliği tespit edilememiştir. Ondansetronun anestezi uygulanmış hastalardaki antiemetik dozu 4-8 mg iv olarak tespit edilmiştir (24).

Kas nikotik asetilkolin reseptörleri ile serotonerjik 5-HT<sub>3A</sub> reseptörleri arasında yapısal ve fonksiyonel benzerlikler bulunduğu bazı araştırmalarda gösterilmiştir (25, 26). Serotoninin kas sinir kavşağındaki asetilkolin etkisini inhibe ettiği çeşitli deneysel çalışmalarda bildirilmiştir (27-30). Ondansetronun yapısı asetilkolin reseptöründe nöromusküler blok aktivitesi olacağını düşündürmese de diğer nonspesifik etkiler ile bloğu değiştirebilir. Bir 5-HT<sub>3</sub> antagonisti, serotonin aktivitesini etkileyerek, sinir terminallerinde kalsiyumun varlığını artırabilir ve bu şekilde asetilkolin salınımını kolaylaştırarak hastaların nondepolarizan kas gevşeticilere karşı rölaf olarak dirençli hale gelmesine neden olabilir. Ancak buna alternatif

olarak 5-HT'nin otonom sistemde nikotinic iletiyi artirdığı bulunmuştur. Demek ki, bir 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti olan ondansetronun, nöromusküler kavşakta olası bir reseptörle birleşmesi ile asetilkolin salınımını inhibe edilebileceği böylece stimulusya karşı kas yanıtının azalmasına ve nondepolarizan kas gevşetici ajanlar ile gelişen kompetitif nöromusküler bloğa karşı hastaların daha duyarlı olmalarına yol açabileceği ortaya atılabilir (31).

Literatürdeki bu bilgileri göz önüne alarak planladığımız plasebo kontrollü, prospektif, randomize ve çift kör çalışmamızda, anestezi uygulamasında sık kullanılan antiemetik ajanlardan metoklopramid ve ondansetronun, nondepolarizan kas gevşetici ajan mivakuryum ile sağlanan nöromusküler blok üzerine olan etkilerini, akseleromiyografi yöntemi ve plazma kolinesteraz düzeyi ölçümü ile incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 4.Aralık.2007 tarih B.30.2. ULU. 0.01.00.01.02.020/14449 sayılı Etik Kurulu onayı alındıktan sonra yapıldı. Çalışma, elektif operasyon geçirecek Amerikan Anestezistler Cemiyetinin (ASA) hastaların fiziksel durumunu belirleyen sınıflamasına göre I-II grubundaki, 18-65 yaş arasında olan, 75 hastaya uygulandı. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için operasyon masasında sırt üstü pozisyon verilecek ve nöromusküler monitorizasyon için bir kolu operasyon sahası dışında kalacak pozisyonda opere olacak olgular seçildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden yazılı onamları alındı.

Sinir-kas, karaciğer, böbrek hastalığı olanlar, sinir-kas iletimini etkilediği bilinen ilaçları kullananlar, önceden entübasyon güçlüğü gösteren, malnütrisyonlu, alkol bağımlısı, sıvı-elektrolit bozukluğu olan, vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Vücut kitle indeksi (VKİ) = vücut ağırlığı (kg) / boy<sup>2</sup> (metre) formülü ile hesaplandı.

Hastalar metoklopramid, ondansetron ve serum fizyolojik kullanımına göre Grup Metoklopramid (Grup M, n=25), Grup Ondansetron (Grup O, n=25) ve Grup Serum Fizyolojik (Grup SF, n=25) olarak adlandırıldı. Her üç hasta grubu kapalı zarf çekme yöntemi ile rastlantısal olarak belirlendi.

Operasyon odasına alınan hastalara Datex-Ohmeda Cardiocap<sup>TM</sup>/ 5 (GE, Finland) cihazı ile standart D-II derivasyonlu elektrokardiyografi, kan basıncı, soluk sonu karbondioksit konsantrasyonu (ETCO<sub>2</sub> = End tidal CO<sub>2</sub>) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) monitörizasyonu uygulandı. Operasyon alanı dışında kalan kolun antekübital veya el sırtı bölgesine 20G intravenöz kanül yerleştirildi. % 0.9 NaCl infüzyonuna başlandı.

Çalışmada kullanılan ilaçlar (Metoklopramid 10 mg, Ondansetron 4 mg ve Serum Fizyolojik 2 ml) anestezi indüksiyonundan 5 dakika önce intravenöz (i.v) olarak verildi. İlaçlar çalışmaya katılmayan bir doktor tarafından hazırlanırken, aynı hacimde serum fizyolojik, ondansetron ya da

metoklopramid içeren enjektörlerden hangisinin verildiğini çalışmaya katılan doktor bilmiyordu.

Plazma kolinesteraz ölçümü için tüm hastalardan çalışma ilaçları uygulanmadan önce, çalışma ilaçları uygulandıktan 5 dakika sonra ve mivakuryum uygulandıktan 5 dakika sonra olmak üzere 3 kez 4 ml kan örneği alındı. Bu örnekler jel içeren tüplerde muhafaza edilerek alındıktan en geç 2 saat içinde 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumun 1 ml'si eppendorfa aktarıldı. Bu örnekler hastadan alınma sırasına göre 1, 2 ve 3 olarak etiketlendi. Bunlar biyokimya laboratuvarındaki -20 derece ısıdaki dondurucularda saklandı. Plazma kolinesteraz enzim düzeyleri kolorimetrik olarak Vitros 250 Chemistry System (Ortho-Clinical Diagnostics, a Johnson Johnson Company) ile ölçüldü. Plazma kolinesteraz enzim düzeyleri için normal referans değerleri; 4-12 U/mL olarak belirtildi.

Hastaya ameliyat masasında, şuuru açıkken nöromusküler iletiyi ölçmek için gerekli düzenek hazırlandı. Nöromusküler monitörizasyon için TOF-Watch® SX (Organon, Ireland) kullanıldı. Nöromusküler monitörizasyonda ulnar sinir tercih edildi. Ulnar arter nabızı palpe edilerek, ulnar sinirin yeri belirlendi. Ulnar sinir trasesinin üzerine, bilek kıvrımının 2-3 cm proksimaline, 1-2 cm ara ile negatif elektrot distalde kalacak şekilde iki elektrot yerleştirildi. Başparmağın pulpa kısmına parmaktaki hareketi algılayacak "probe" yerleştirildi.

Sistem bu şekilde hazırlandıktan sonra anestezi indüksiyonu fentanil 2 mikrogram/kg, propofol 2.5 mg/kg ile yapıldı hastanın şuur kaybı sağlandı. Entübasyona kadar %100 O<sub>2</sub> ile manüel olarak ventilasyon uygulandı.

Çalışmamızın bu aşamasında 1 Hz moda, 50 mA'lık supramaksimal uyarı verilerek %100'lük bir kontrol değer elde etmek için kalibrasyon düğmesi 1 saniyeden daha uzun bir süre basılı tutuldu. Alınan yanıt değeri %100 olarak kabul edildi ve kontrol değeri olarak alındı (EMAX)

Nöromusküler blok kontrol değeri elde edildikten sonra mivakuryum 0.2 mg/kg olarak tek seferde i.v yavaş olarak verildi. Nöromusküler ileti %100 bloke olduğunda endotrakeal entübasyon yapıldı. Hastalara ETCO<sub>2</sub> 30-44

mmHg olacak şekilde %50 O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O karışımı ile mekanik ventilasyon uygulandı. Anestezi idamesi %2 sevofluran ile sağlandı.

Mivakuryum enjeksiyonundan itibaren nöromusküler bloğun %100'e ulaşma süresi; etki başlama süresi olarak kaydedildi. Nöromusküler iletiyi değerlendirmek için 50 mA'lık akımla ilk 10 dakikada 5 dakikada bir verilen TOF uyarısı kullanılırken, 10. dakikadan itibaren 1 dakika ara ile TOF uyarısı verildi. Çalışma süresince T25, T75, T25-75 ve T90 değerleri dakika olarak kaydedildi.

Nöromusküler ileti ile ilgili etki başlama süresi, T25, T75, T25-T75, T90 değerleri birbirleriyle karşılaştırılıp hastalarda gözlenen parametrelerdeki farklılıklar araştırıldı. T90 değeri kaydedildikten sonra çalışma sonlandırılarak, cerrahinin başlamasına izin verildi.

Entübasyondan sonra 1., 3., 5., 10., 20. ve 30. dakikalardaki ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH), ETCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> değerleri kaydedildi. Hemodinamik parametrelerde başlangıç değerinin %20 artması veya azalması durumunda müdahale edildi. Ortalama kan basıncı başlangıç değerine göre %20'den fazla artığında 0.5 mikrogram/kg bolus doz fentanil ve %20'den fazla düştüğünde 10 mg efedrin yapılması planlandı.

Çalışmanın analizi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı analiz laboratuvarında SPSS for Windows 13.0 (Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, max-min değerleriyle birlikte verilmiştir.

Sürekli değer alan değişkenlere Shapiro-Wilk testiyle normallik testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler üç grup arasındaki karşılaştırmalarda ANOVA testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) bağımsız değişkenler ise üç grup arasında Kruskal-Wallis testiyle, iki grup arasında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Normal dağılım gösteren bağımlı değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında eşleştirilmiş t testi, nonparametrik değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Normal dağılım gösteren bağımlı değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında önce ilk değere göre (baseline) yüzde değişimleri alınmış, daha sonra gruplar arası karşılaştırmalarda bu yüzde değişim değerleri üzerinden gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır.

Kategorik değer alan değişkenlerin gruplarla olan karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

Çalışmada sürekli değer alan değişkenler arasındaki korelasyonu incelemek için Pearson korelasyon katsayısından yararlanılmıştır.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

### Demografik Veriler

Çalışma kapsamına alınan hastaların gruplara göre cinsiyet ve ASA özellikleri sayı olarak, yaş, ağırlık, boy ve VKİ verileri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak Tablo-1'de verilmiştir. Hastalar ile ilgili bu özelliklerde gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).

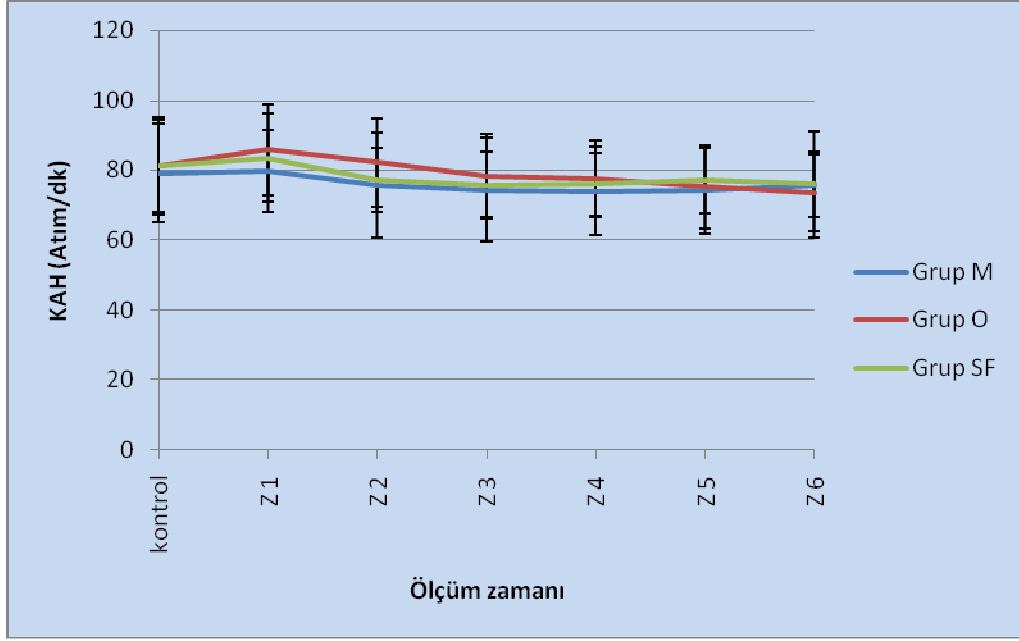
**Tablo-1:** Grupların Demografik Verileri (sayı, ort  $\pm$  SS)

	<b>Grup M</b> <b>n=25</b>	<b>Grup O</b> <b>n=25</b>	<b>Grup SF</b> <b>n=25</b>
Cinsiyet (E/K)	4/21	5/20	4/21
ASA (I /II)	18/7	20/5	22/3
Yaş (yıl)	44,24 $\pm$ 10,38	33,52 $\pm$ 10,57	41,32 $\pm$ 12,24
Ağırlık (kg)	66,16 $\pm$ 9,46	68,08 $\pm$ 9,61	65,48 $\pm$ 8,52
Boy (cm)	163,84 $\pm$ 5,41	166,36 $\pm$ 7,33	162,92 $\pm$ 5,61
VKİ	24,60 $\pm$ 2,96	24,50 $\pm$ 2,00	24,60 $\pm$ 2,36

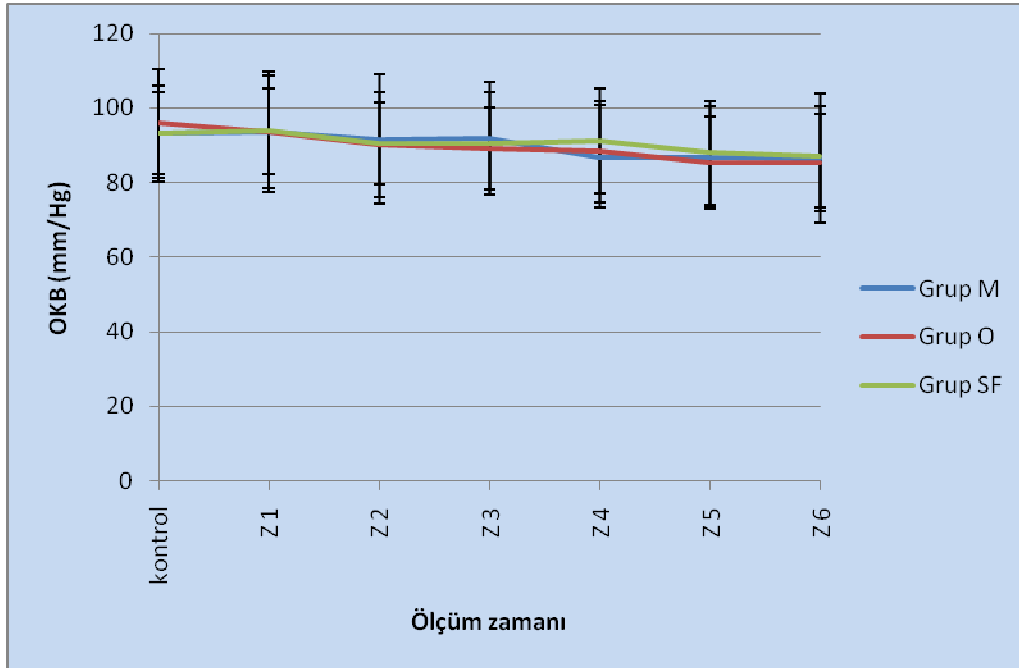
Grup M = Grup Metoklopramid  
Grup O = Grup Ondansetron  
Grup SF= Grup Serum Fizyolojik  
VKİ = Vücut Kitle İndeksi

### Vital Bulgular

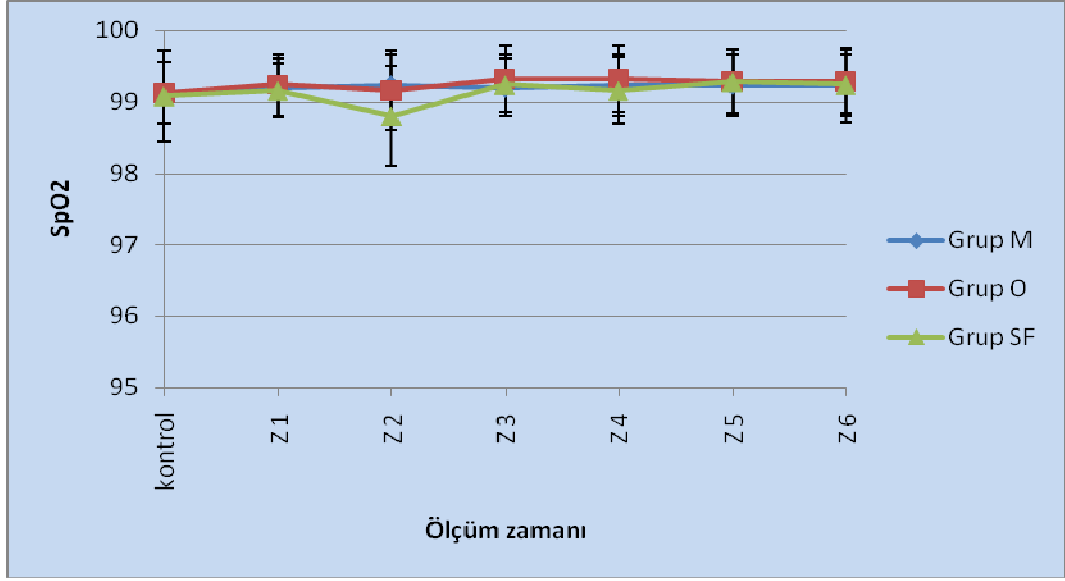
Hastaların ameliyat öncesi kontrol ve ameliyat esnasında kaydedilen KAH, OKB, SpO<sub>2</sub> değerleri Şekil-5a, 5b, 5c'de verilmiştir. Bu bulgularda gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı fark yoktur ( $p> 0,05$ ).



**Şekil-5a:** Kalp Atım Hızı (KAH) değerlerinin gruplara göre dağılımı (ort ± SS)



**Şekil-5b:** Ortalama kan basıncı (OKB) değerlerinin gruplara göre dağılımı (ort ± SS).



**Şekil-5c:** Periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) değerlerinin gruplara göre dağılımı (ort ± SS).

Z 1= Entübasyondan 1 dk sonra kaydedilen değer  
 Z 2= Entübasyondan 3 dk sonra kaydedilen değer  
 Z 3= Entübasyondan 5 dk sonra kaydedilen değer  
 Z 4= Entübasyondan 10 dk sonra kaydedilen değer  
 Z 5= Entübasyondan 20 dk sonra kaydedilen değer  
 Z 6= Entübasyondan 30 dk sonra kaydedilen değer

### Nöromusküler Etkiler

Çalışma ilaçlarının nöromusküler etkileri incelendiğinde, metoklopramid uygulanan olgularda etki başlama süresi hem ondansetron uygulanan olgulara hem de serum fizyolojik verilen olgulara göre anlamlı derecede kısa bulundu. Ondansetron verilen olgularda ise etki başlama süresi Grup SF'e göre daha kısaydı. EMAX değerlerinde grup içi ve gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo-2).

**Tablo-2:** EMAX ve etki başlama süresi (ort ± SS)

	EMAX	Etki başlama süresi (saniye)
Grup M	99,6 ± 0,48	138,8 ± 5,82*
Grup O	99,4 ± 0,50	162,0 ± 9,89†
Grup SF	99,3 ± 0,47	168,8 ± 7,67

\* $P < 0.001$ ; Grup O ve Grup SF ile karşılaştırıldığında

† $P < 0.05$ ; Grup SF ile karşılaştırıldığında

Olguların T25, T75, T90 ve derlenme endeksi ile ilgili verileri Tablo-3'de görülmektedir. Grup M'deki olgularda T25, T75, T90 ve derlenme endeksi değerleri Grup SF'e göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Grup O ve Grup SF karşılaştırıldığında ise sadece T25 ve T75 değerlerinin ondansetron verilen olgularda yüksek olduğu saptandı (sırasıyla;  $p<0.01$  ve  $p<0.05$ ). Grup M ve Grup O karşılaştırıldığında ise; T75, T90 ve derlenme endeksi sürelerinin, metoklopramid uygulanan olgularda daha uzun olduğu görüldü (sırasıyla;  $p<0.001$ ,  $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ).

**Tablo-3:** T25, T75, T90 ve derlenme endeksi değerleri (dakika) (ort±SS)

	T25	T75	T90	Derlenme Endeksi
Grup M	20,92±1,70 <sup>*</sup>	27,92±1,75 <sup>**</sup>	33,40±1,77 <sup>*Φ</sup>	7,00±0,70 <sup>**</sup>
Grup O	19,80±2,12 <sup>†</sup>	25,04±2,38 <sup>§</sup>	30,44±2,88	5,48±0,87
Grup SF	17,56±2,45	23,12±2,83	29,72±3,03	5,24±0,87

<sup>\*</sup> $p<0.001$ ; Grup SF ile karşılaştırıldığında

<sup>\*\*</sup> $p<0.001$ ; Grup O ile karşılaştırıldığında

<sup>Φ</sup> $p<0.01$ ; Grup O ile karşılaştırıldığında

<sup>†</sup> $p<0.01$ ; Grup SF ile karşılaştırıldığında

<sup>§</sup> $p<0.05$ ; Grup SF ile karşılaştırıldığında

Plazma kolinesteraz ölçümleri incelendiğinde (Tablo-4) ölçüm değerleri normal sınırlar arasında olmasına karşın grup içi değerler arasında anlamlı farklılık vardı. Grup M ve Grup O'da çalışma ilaçları verildikten ve mivakuryum uygulandıktan sonra ölçülen plazma kolinesteraz düzeylerinde anlamlı azalma saptanırken ( $p<0.001$ ), Grup SF'de sadece mivakuryum verildikten 5 dakika sonra alınan örnekte anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ).

**Tablo-4:** Plazma kolinesteraz değerleri (ort  $\pm$  SS)

	<b>PK1</b>	<b>PK2</b>	<b>PK3</b>
Grup M	6,502 $\pm$ 0,922	5,674 $\pm$ 0,817*	5,033 $\pm$ 0,790*
Grup O	6,124 $\pm$ 1,418	5,634 $\pm$ 1,387*	4,884 $\pm$ 1,203*
Grup SF	5,895 $\pm$ 1,204	5,894 $\pm$ 1,204	4,998 $\pm$ 1,190*

\*p<0.001 Grup içi değerlendirme

PK1= Kontrol kanda ölçülen plazma kolinesteraz düzeyi

PK2= alışma ilacı uygulandıktan 5 dakika sonra ölçülen plazma kolinesteraz düzeyi

PK3= Mivakuryum enjeksiyonundan 5 dakika sonra ölçülen plazma kolinesteraz düzeyi

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Postoperatif dönemde görülen ve hastayı olumsuz etkileyen bulantı kusma tedavisinde uygulanan pek çok ajan arasında metoklopramid ve ondansetron sık olarak kullanılmaktadır. Metoklopramidin etkisinin sonlanması, başlıca plazma kolinesteraz enzimi ile olmaktadır. Dolayısıyla metoklopramidin kas sinir kavşağına direkt etkisi olmasa da süksinilkolin ile yapılan nöromusküler bloğu plazma kolinesteraz düzeyini etkileyerek değiştirmektedir (21, 23). Benzer şekilde mivakuryumun etkisini de belirgin şekilde uzattığı gösterilmiştir (20). Her ne kadar ondansetronun yapısı postsinaptik asetilkolin reseptöründe nöromusküler blok aktivitesi olacağını düşündürmese de diğer nonspesifik etkiler ile transmitter salınımında değişikliklere neden olabilir. Bir 5-HT<sub>3</sub> antagonisti olan ondansetron, salıverilen asetilkolin miktarında değişikliklere neden olarak nondepolarizan kas gevşetici ajanlar ile gelişen kompetatif nöromusküler bloğa hastaların daha hassas olmalarına yol açabilir (31).

Bu bilgilerin ışığı altında metoklopramid ve ondansetronun mivakuryum ile oluşturulan kas gevşemesi üzerine etkisini incelediğimiz çalışmamızda, metaklopramidin etki başlama süresini hem plaseboya hem de ondansetrona göre anlamlı derecede kısalttığını, buna karşın ondansetronun bu süreyi plaseboya göre anlamlı fakat daha küçük bir miktar etkilediğini bulduk. Metoklopramidin, akseleromiyelografik yöntemle değerlendirilen nöromusküler ileti ölçümlerini ondansetrona göre uzattığı saptandı. Mivakuryum uygulaması sonrasında ölçülen plazma kolinesteraz düzeylerinde meydana gelen düşüş açısından iki ilaç arasında fark bulunmadı.

Kim ve ark. (32) mivakuryumun non depolarizan kas gevşeticiler arasında en kısa etki süreli bloğu oluşturduğunu aynı zamanda mivakuryum verilmesini takiben geçici hipotansiyon ve badikardi meydana geldiğini belirlemişlerdir. Naguib ve ark. (33) rokuronyum, vekuronyum, mivakuryum, atrakuryum ve tübokürarin ile yaptıkları çalışmada, 5 saniye içinde enjekte

ettikleri mivakuryum, atrakuryum ve tbokrarinin belirgin histamin salınımına neden olduğunu göstermişlerdir. Mivakuryum verilen grupta, histamin salınımı ile bağlantılı olarak ilk 5 dakika içinde ortalama kan basıncı değerlerinde düşme ve kalp hızında artış meydana geldiği bildirilmiştir. Bizim alışmamızda hastaların izlediğimiz hemodinamik parametrelerinde müdahale edilmesini gerektirecek düzeyde bir değerlikle karşılaşılmadı. Bunun nedeni mivakuryum enjeksiyonunu 30 saniyeyi aşkın bir süre içinde yavaş uygulamamız olduğunu düşünüyoruz.

Motamed ve ark. (22) metoklopramidin mivakuryumla oluşan kas gevşemesi üzerine etkisini toplam 45 ASA I-II hasta üzerinde araştırmışlardır. Bu çalışmada metoklopramidin 10 ve 20 mg'lık dozları karşılaştırılmıştır. Sinir stimülatörü ile kas uyarısına yanıt adduktor policis kasının monitorizasyonu ile elde edilmiştir. Etki başlama süresi, kas gevşetici etkisinin %25, %75, %90 oranında geri dönme süreleri ve derlenme endeksi kaydedilmiştir. Bu alışma, her iki dozda verilen metoklopramidin etki başlama süresini %30 oranında hızlandırdığını ve kas gevşetici etkinin geri dönüş süresini ise %50 oranında uzattığını ortaya koymuştur. Bizim alışmamızda metoklopramid uygulanan grupta etki başlama süresi, ondansetron ve SF grubuna göre belirgin olarak kısa ölçüldü. Ondansetron uygulanan olgularda ise etki başlama süresi SF verilen olgulara göre anlamlı olarak kısa bulundu. Bu çalışmada kullanılan 10 mg metoklopramidin plazma kolinesteraz aktivitesini etkilemediği fakat 20 mg'lık dozun bu enzimin aktivitesini belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ise 10 mg metoklopramid uygulaması, normal sınırlarda kalmasına rağmen plazma kolinesteraz düzeyinin anlamlı ölçüde düşmesine neden olmuştur.

El Ayass ve Hendrickx (34) toplam 45 olguda gerçekleştirdikleri mivakuryumun bolus dozundan sonra infüzyon uyguladıkları çalışmalarında, 10 ve 20 mg'lık metoklopramidin aynı blok düzeyini elde etmek için gereken mivakuryum infüzyon hızında belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada 10 mg metoklopramidin etki başlama süresini etkilemediği fakat nöromusküler bloğun %75 ve %90 oranında geri dönme sürelerini ve derlenme endeksini uzattığı ortaya konmuştur. Çalışmamızda da benzer

şekilde 10 mg metoklopramidin kas gevşemesinin %25, %75 ve %90 oranında geri dönme sürelerini ve derlenme endeksini belirgin olarak uzattığını ortaya koyduk. El Ayass ve Hendrickx'in çalışmasında etki başlama süresi metoklopramid uygulanan gruplarda kısalmasına karşın istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ancak bu durum olgu sayılarının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi plazma kolinesteraz düzeylerinde, metoklopramid uygulamasından sonra anlamlı düşme meydana gelmiştir.

Skinner ve ark. (20) ASA I-II grubu 30 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada metoklopramidin mivakuryumun etki süresi ve plazma kolinesteraz düzeyi üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Anestezi indüksiyonundan yaklaşık 10 dakika önce salin ve 0.15 mg/kg metoklopramid uygulamalarına göre olguları 2 gruba ayırmışlardır. Kas gevşetici ajan olarak 0.15 mg/kg mivakuryum kullanılmıştır. Metoklopramid veya salin uygulamasından 10 dakika ve mivakuryum uygulamasından 5 dakika sonra olmak üzere toplam 2 kez plazma kolinesteraz aktivitesi ölçülmüştür. Nöromusküler monitorizasyon için TOF Guard akselerometre kullanarak TOF yanıtları incelenerek, etki başlama süresi, T25, T75, T90 ve derlenme endeksi değerleri kaydedilmiştir. Bu çalışmada metoklopramid verilen grupta T25, T75 ve T90 değerleri salin grubuna göre uzamışken, etki başlama süresi ve derlenme endeksi istatistiksel açıdan farklı değildi. Plazma kolinesteraz düzeyleri grup içinde azalma göstermiş ancak gruplar arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da Skinner ve arkadaşlarının çalışmasındaki ile uyumlu olacak şekilde plazma kolinesteraz düzeylerinde düşüş gözlemlendi. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına karşın plazma kolinesteraz düzeyleri tüm ölçümlerde normal sınırlar arasında kaldı. Her üç grupta mivakuryum sonrası ölçülen plazma kolinesteraz düzeylerinde, ilaç uygulanmadan önceki ve çalışma ilacı verildikten 5 dakika sonraki ölçümlere göre istatistiksel olarak belirgin azalma tespit edildi. Ancak grupların kendi içinde belirlenen bu farklılık gruplar arası karşılaştırmada anlamlı düzeyde değildir. Mivakuryum uygulamasından 5 dakika sonraki plazma kolinesteraz düzeylerinin her 3 grupta benzer olması



preoperatif kullanılan metoklopramid ve ondansetronun plazma kolinesteraz düzeyi üzerine etkisinin belirgin olmadığını göstermektedir.

Yaptığımız kaynak taramasında ondansetronun mivakuryum ile oluşan kas gevşemesi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak Lien ve ark. (31) ASA I-II grubundan elektif operasyon geçiren 30 hastayı inceledikleri çalışmada ondansetronun atrakuryum ile gerçekleştirilen nöromüsküler blokajın farmakodinamisi üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Olgular üç gruba ayrılarak, ondansetronun 8 mg ve 16 mg'lık iki farklı dozunun, atrakuryumun idame infüzyon hızı, neostigminle yapılan nöromüsküler geri dönüşüm hızı, atrakuryumun doz yanıt eğrisi üzerine olan etkisi incelenmiştir. Ondansetronun her iki dozunun da atrakuryumun oluşturduğu nöromüsküler bloğu etkilemediğini göstermişler ve klinikte kullanılan diğer kas gevşetici ajanlarla da uyumlu olabileceği sonucuna varmışlardır. Biz de çalışmamızda operasyon başlamadan önce uyguladığımız 4 mg ondansetronun mivakuryumla oluşan nöromüsküler blokajı etkilemediğini saptadık.

Mivakuryum plazma kolinesteraz tarafından önce monoester ve alkole, ikincil olarak da alkol metabolitlerine hidrolize edilir. Plazma kolinesteraz enzim aktivitesinin, yaş, cinsiyet, etnik gruplar, birçok fizyolojik olay ve patolojik durumdan etkilendiği bilinmektedir. Ayrıca bazı kişilerde plazmadaki psödokolinesteraz konjenital olarak atipiktir ve enzim aktivitesi oldukça düşüktür (13). Kolinesteraz aktivitesinin ölçümü; süksinilkolin ve mivakuryumun yıkılmamasına bağlı uzamış apne riskini belirlemek için önemli olabilir (14). Kurçer ve ark. (13) 5 ila 91 yaşlar arasında 217 hastadan alınan kan örneğinde serum kolinesteraz düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmada tüm olguların % 89.4'ünde serum kolinesteraz düzeyi normal sınırlarda bulunmuştur. Kolinesteraz düzeyinin anestezi öncesi ölçülmesinin olası düşük serum kolinesteraz olgularına karşı uyarıcı olacağı sonucuna varılmıştır. Lepage ve ark. (35) dört yaş ve üstü 3372 sağlıklı olguda total kolinesteraz aktivitesini etkileyen faktörleri araştırmışlardır. Genetik özellikler, hormonal durum, yaş ve bazı ilaçlar gibi faktörlerin yanı sıra vücut yağ kütlesinin de özellikle erkeklerde plazma kolinesteraz düzeylerini etkilediği

sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda 65 yaş üstü ve vücut kitle indeksi 30 ve üzerinde olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. İlçöl ve ark. da (14) yaptıkları çalışmada plazma kolinesteraz düzeylerinin değişik cins ve yaş gruplarındaki dağılımını değerlendirmişlerdir. Bu çalışma da bizim çalışmamızda olduğu gibi ASA I-II olgular üzerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar geniş bir hasta popülasyonunda bizim toplumumuz için referans olabilecek plazma kolinesteraz enzim değerlerini belirlemişlerdir. Gebe olgularda enzim düzeyinin düşük olduğunu, diğer yaş gruplarında ise referans değerler arasında bulunduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ondansetronun mivakuryumun meydana getirdiği kas gevşemesi üzerine etkisi incelenirken, plazma kolinesteraz enzim düzeylerinin normal sınırlarda olduğunun gösterilmesi önemliydi. Çünkü plazma kolinesteraz enzim düşüklüğü mivakuryum ile meydana getirilen nöromusküler blokajın uzamasına neden olmaktadır (36, 37). Bizim çalışmamızda kontrol plazma kolinesteraz değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ve normal değerler içindeydi. Metoklopramid ve ondansetron uygulandıktan sonra enzim değerlerinde değişik derecelerde düşüş izlendi. Mivakuryum verildikten sonra ise tüm gruplarda enzim düzeyinde azalma olduğu görüldü. Ancak bu düşüş gruplar arasında farklı değildi ve plazma kolinesteraz düzeyleri bu azalmaya rağmen normal sınırlar arasındaydı.

Sonuç olarak; antiemetik ajanlar, hastaların postoperatif dönemde daha rahat ve güvenli olmalarını sağlamak amacıyla rutin olarak uygulanabilmektedir. Ancak bu ajanların kullandığımız anestezi ajanları ile özellikle kas gevşetici ajanlarla ilişkisinin bilinmesi komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. On miligram metoklopramidin mivakuryumla elde edilen nöromusküler bloğu belirgin derecede uzattığı göz önüne alındığında, kas gevşetici ajan olarak mivakuryum kullanılan olgularda nöromusküler fonksiyonların tüm operasyon boyunca monitörle izlenmesi hem gereksiz kas gevşetici kullanımını önlemek hem de gelişebilecek rezidüel bloğu belirleyerek postoperatif dönemde oluşabilecek komplikasyonlardan korunmak amacıyla gerekli olduğu düşüncesindedir. Mivakuryum ile ondansetronun birlikte kullanıldığı olgularda T90 ve derlenme

endeksi sürelerinde uzama meydana gelmemesi ve nöromusküler bloğu değerlendiren diğer parametrelerin de metoklopramid kullanılan gruba göre daha az etkilendiği göz önüne alındığında, mivakuryum ile kas gevşemesi sağlanan operasyonlarda ondansetronun daha güvenli bir antiemetik ajan olduğu görüşünderiz.

## KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Anestezi sırası ve sonrasında gelişen sorun ve komplikasyonlar. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı Bölüm 22. 2004; 590-654.
2. Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S, et al. Comparison of the efficacy, safety and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. Anesth Analg. 1998; 86: 731-8.
3. Morgan EG, Jr., Mikhail MS. Clinical Anesthesiology Muscle Relaxants. 2<sup>nd</sup> edition Chapter 9. 1996; 149-163.
4. Naguib M, Lien CA. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. Miller RD (ed). Anesthesia 6<sup>th</sup> edition Chapter 13. 2005; 481-572.
5. Kayhan Z. Sinir-kas iletimi ve kas gevşeticiler. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı Bölüm 6. 2004; 151-180.
6. Jevendra Martyn JA. Neuromuscular physiology and pharmacology. Miller RD (ed). Anesthesia. 6<sup>th</sup> edition Chapter 22. 2005; 859-79.
7. Dikmen N, Özgüven T. (Çeviri Editörleri) Harper Biyokimya. Bazı nöropsikiyatrik bozuklukların biyokimyasal temeli. 25. Baskı Bölüm 64. 2004; 829-49.
8. Davies NJH, Cashman JN. Kas Gevşeticiler. Lee's Synopsis of Anaesthesia. 13. Baskı Bölüm 25. 2008; 175-201.
9. Carroll MT, Mirakhur RK, Lowry DW, McCourt KC, Kerr C. Neuromuscular blocking effects and train-of-four fade with cisatracurium: comparison with other nondepolarising relaxants. Anaesthesia; 1998; 53: 1169-73.
10. Maddineni VR, Mirakhur RK, McCoy EP, Sharpe TD. Neuromuscular and haemodynamic effects of mivacurium in elderly and young patients. Br J Anesth. 1994; 73: 608-12.
11. Goudsouzian N, Chakravorti S, Denman W, et al. Prolonged mivacurium infusion in young and elderly adults. Can J Anesth. 1997; 44: 955-62.
12. Head-Rapson AG, Devlin JC, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the three isomers of mivacurium in health, in end-stage renal failure and in patients with impaired renal function. Br J Anaesth. 1995; 75: 31-6.
13. Kurçer Z, Şahna E, Toğal T, ve ark. Turgut Özal Tıp Merkezinde Ameliyat Olan Hastalarda Serum Kolinesteraz Aktiviteleri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2003; 10: 191-193.
14. İlçöl Y, Orhan B, Eren A, ve ark. Plazma kolinesteraz düzeylerinin değişik cins ve yaş gruplarında değerlendirilmesi. Bursa Tıp Bil Derg. 1999; 3: 24-26.
15. Mogensen JV. Neuromuscular monitoring. Miller RD (ed). Anesthesia. 6<sup>th</sup> edition Chapter 39. 2005; 1551-70.
16. Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, Yörükoğlu KD. Anestezide Güncel Konular. Nöromusküler Monitörizasyon. 2002; 105-124

17. Diefenbach C. Anestezi ve cerrahi girişim sırasında nöromusküler monitörizasyon. 2. Baskı. 1998; 44-70.
18. Kayaalp SO. Emetik antiemetik ve prokinetik ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı Bölüm 13. 2005; 98: 1394-1405.
19. Brunton LL. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics: Bile acids and pancreatic enzymes. Goldman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG, Molinof PB, Ruddon WR (eds). 1996; 917-36.
20. Skinner H.J, Girling K.J, Whitehurst A, Nathanson M.H, Influence of metoclopramide on plasma cholinesterase and duration of action of mivacurium. Br J Anaesth 1999; 82: 542-5.
21. Kambam JR, Parris WCV, Franks JJ, et al. The inhibitory effect of metoclopramide on plasma cholinesterase activity. Can J Anaesth 1988; 5: 476-8.
22. Motamed C, Kirov K, Combes X, Dhonneur G, Duvaldestin P. Effect of metoclopramide on mivacurium-induced neuromuscular block. Acta Anaesthesiol Scand. 2002; 46: 214-6.
23. Turner DR, Kao YJ, Bivona C. Neuromuscular block by succinylcholine following treatment with histamine type 2 antagonists or metoclopramide. Br J Anaesth 1989; 63: 348-50.
24. Morgan EG, Jr., Mikhail MS. Anesteziye ilave ilaçlar. Klinik Anesteziyoloji. 4. Baskı Bölüm 15. 2008; 276-288.
25. Paul M, Callahan R, Au J, Kindler CH, Yost CS. Antiemetics of the 5-Hydroxytryptamine 3A antagonist class inhibit muscle nicotinic acetylcholine receptors. Anesth Analg 2005; 101: 715-2.
26. Vanner S, Surprenant A. Effects of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists on 5-HT and nicotinic depolarizations in guinea-pig submucosal neurones. Br. J. Pharmacol 1990; 99: 840-4.
27. Colomo F, Rahamimoff R, Stefani E. An action of 5-hydroxytryptamine on the frog motor end-plate. Eur J Pharmacol 1968; 3: 272– 4.
28. Grassi F, Polenzani L, Mileo AM, et al. Blockage of nicotinic acetylcholine receptors by 5-hydroxytryptamine. J Neurosci Res 1993; 34: 562–70.
29. Garcia-Colunga J, Miledi R. Effects of serotonergic agents on neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92: 2919 –23.
30. Garcia-Colunga J, Miledi R. Serotonergic modulation of muscle acetylcholine receptors of different subunit composition. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 3990–4.
31. Lien CA, Gadalla F, Kudlak TT, et al. The effect of ondansetron on atracurium-induced neuromuscular blockade. J Clin Anesth 1993; 5: 399-403.
32. Kim SY, Cho MH. Neuromuscular and cardiovascular advantages of combinations of mivacurium and rocuronium over either drug alone. Anaesthesia. 1996; 51: 929-31.

- 33.** Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, El-Bakry AK. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1995; 75: 588-92.
- 34.** El Ayass N, Hendrickx Ph. Decreased mivacurium infusion rate and delayed neuromuscular recovery after metoclopramide: a randomized double blind placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 197-201.
- 35.** Lepage L, Schiele F, Guequen R, Siest G. Total cholinesterase in plasma: Biological variations and references. *Clin Chem* 1985; 31: 546-50.
- 36.** Maddineni VR, Mirakhur RK. Prolonged neuromuscular block following mivacurium. *Anesthesiology* 1993; 78: 1181-4.
- 37.** Petersen RS, Bailey PL, Kalameghan R, Ashwood ER. Prolonged neuromuscular block after mivacurium. *Anesth Analg* 1993; 76: 194-6.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında desteğini her konuda hissetiğim Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Oya Kutlay'ın Őahsında t¼m hocalarıma, tez çalıŐmam sırasında, b¼y¼k bir sabır ve titizlikle, bilgi ve tecr¼belerini esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Elif Başağan Moğol'a, beraber çalıŐmaktan onur duyduğum çalışma arkadaŐlarım, teknisyen, hemŐire ve personele teŐekk¼r ederim.

Beni her zaman destekleyen sevgili eŐim ve beni yetiŐtiren aileme sonsuz teŐekk¼rlerimle.

*Bu alıŐma (Metoklopramid ve Ondansetronun Mivakuryum ile Oluşan Kas Gevşemesine Etkisi, Proje no: T-2007/20) Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiŐtir.*

## ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Şanlıurfa'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Şanlıurfa'da tamamladım. 1988 yılında başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1995 yılında mezun oldum. Şanlıurfa ve Bursa'da toplam 9 yıl pratisyen hekim olarak görev yaptıktan sonra 27 Ağustos 2004 tarihinden beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.