

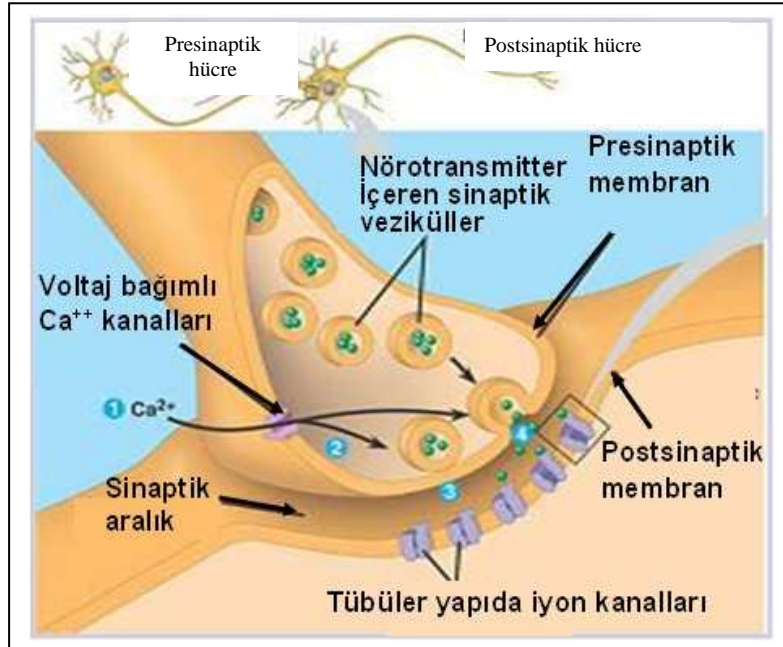
NÖROMÜSKÜLER BLOK YAPAN İLAÇLAR (KAS GEVŞETİCİLER)

Genel anestezinin komponentleri hipnoz, amnezi, analjezi, reflekslerin ortadan kalkması ve kas gevşemesidir. Kas gevşemesi, opere olacak hastalarda endotrakeal entübasyonun kolaylaştırılması ve cerrahi koşulların optimizasyonu için gereklidir. Yoğun bakımda da mekanik ventilasyon sağlanmasında yararlıdır. Başlıca intravenöz yoldan kullanılan bu ilaçların sadece parenteral formu vardır. Kullanmadan önce havayolu hazırlığı yapılmış olmalı ve havayolu konusunda deneyimli personel hazır bulundurulmalıdır.

NÖROMÜSKÜLER İLETİMİN FİZYOLOJİSİ

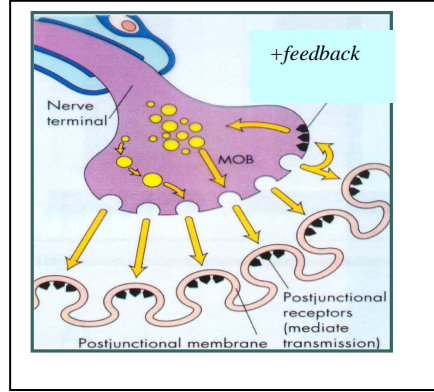
Motor nöron ve kas hücresi nöromüsküler kavşağı (sinir kas kavşağı:SKK) oluşturur. Nöron membranıyla kas lifi, sinaptik aralık veya kavşak aralığı ile birbirinden ayrılır.

SKK'nın nörotransmitteri asetilkolin (Ask), kolinasetiltransferaz enzimiyle kolin ve asetik asit'ten sentezlenir ve presinaptik sinir sonlarındaki veziküllerde depolanır. Presinaptik sinir sonlarındaki voltaj duyarlı kalsiyum kanallarından kalsiyumun içeri girmesi ve aksiyon potansiyelinin sinir sonunu depolarize etmesiyle depo vezikülleri aktif zonlara transfer olarak Ask'nin serbestleşmesine neden olur. Ask serbestleşmesinden sorumlu bu aktif bölgeler, kas lifi üzerindeki postsinaptik membranın katlantıları üzerindeki nikotinik Ask reseptörlerinin (postsinaptik) tam karşısındadır (Şekil 1A).



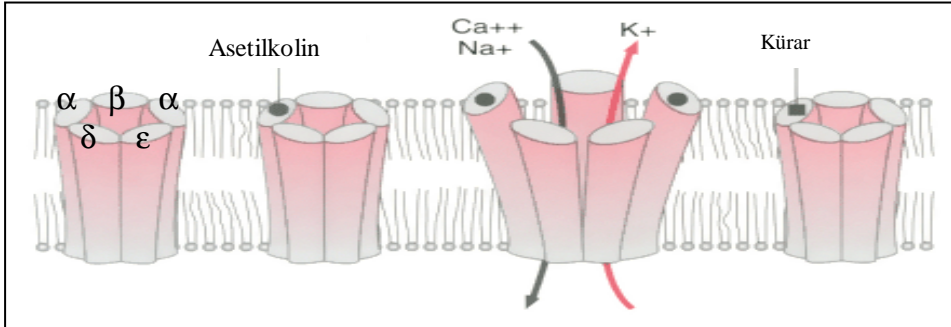
Şekil 1A. Sinir kas kavşağı.

Ayrıca sinir sonundaki presinaptik alanda da Ask reseptörleri (presinaptik) vardır. Serbestleşen Ask molekülleri presinaptik reseptörleri uyararak daha fazla Ask salıverilmesine neden olurlar (+ *feedback*)(Şekil 1B).



Şekil 1B. Presinaptik ve postsinaptik bölge.

Her bir Ask reseptörü 2 idantik alfa, 1 beta, 1 epsilon ve 1 delta olmak üzere 5 alt birim içerir. Fetal kasta, epsilon yerine gama alt birimi vardır. Silindir şeklinde düzenlenmiş olan bu reseptörlerin ortası normalde kapalı duran bir kanal gibidir (iyonofor). Her bir alfa alt biriminin ekstraselüler yüzeyinde tek bir Ask bağlanma bölgesi vardır. Bu alt birime aynı zamanda nöromusküler blok yapan ilaçlar da bağlanırlar (Şekil 2).



Şekil 2. Asetilkolin reseptörünün yapısı.

Reseptörün aktivasyonu için her iki alfa alt biriminin işgal edilmesi gerekir. Böylece reseptör kompleksinde gelişen yapısal değişiklik sonucunda reseptörün merkezindeki kanal 1 msn kadar açık kalır ve katyonlar (sodyum, potasyum, kalsiyum) konsantrasyon gradiyentiyle hareket ederler. Başlıca sodyum iyonunun girişi ve potasyumun çıkışıyla son plak potansiyeli oluşur. Çok sayıdaki reseptör kanalı boyunca akımın üst üste gelmesiyle istirahat halindeyken -90 mV olan transmembran potansiyelini, kas kontraksiyonu için yeterli olan 40 mV'luk bir depolarizasyon oluşturarak aksiyon potansiyelini -50 mV'a çıkarır. Sonunda reseptörlerin iyon kanalı kapanınca

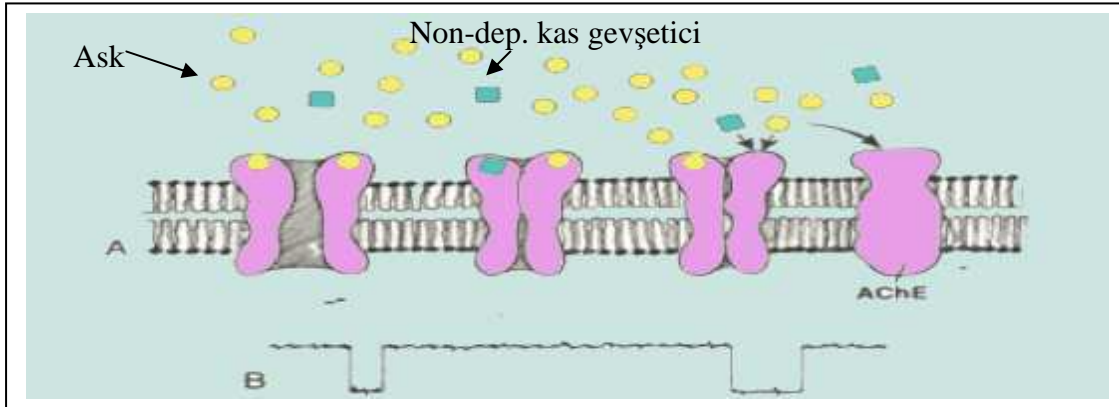
son plak repolarize olur, aksiyon potansiyeli biter ve kas membranındaki sodyum kanalları da kapanır.

Sağlıklı bireylerde Ask reseptörleri sadece SKK'da bulunurken, SKK'yı etkileyen birçok hastalıkta (polinöropati, yanık ve kas hastalıkları), komşu kas yüzeylerinde de Ask reseptörleri gelişebilir. Bu reseptörlere kavşak dışı (*extrajunctional*) reseptörler denir.

Kavşak aralığında ve postsinaptik membranın katlantıları (ikincil aralık) arasında bulunan Ask'nin yıkılımından sorumlu asetilkolinesteraz (Ask-esteraz) enzimi kavşak aralığında bulunur. Ask-steraz enzimine spesifik ya da gerçek kolinesteraz da denir. Ask-esteraz, Ask'yi hidrolize ettiği zaman oluşan kolin, sinir membranı tarafından tekrar alınarak yeniden Ask sentezinde kullanılır.

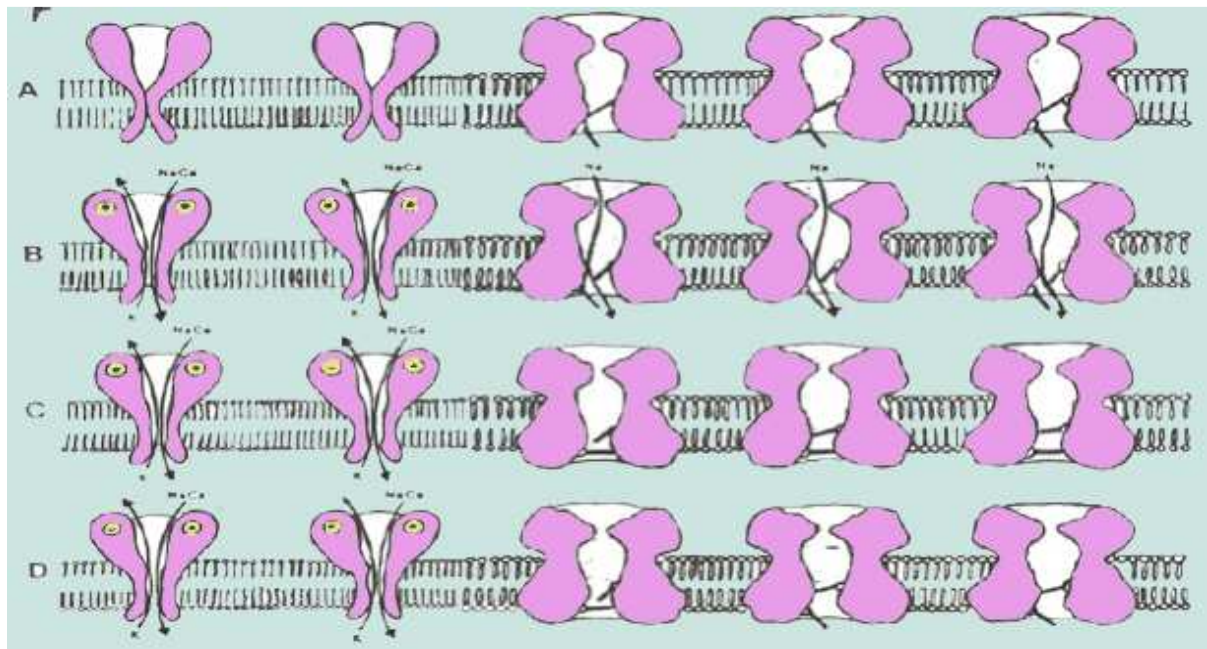
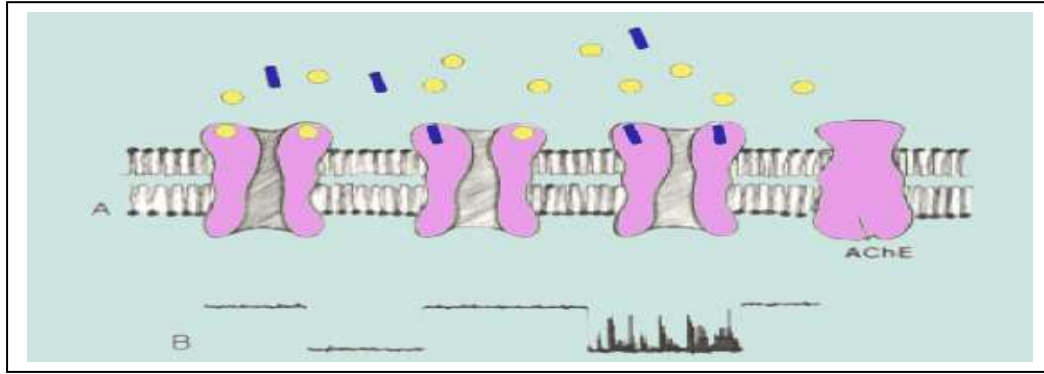
NÖROMÜSKÜLER İLETİMİN FARMAKOLOJİSİ

Nondepolarizan kas gevşeticiler Ask'nin kompetitif antagonistidirler. Ask ile yarışmaya girip, Ask reseptörünün 2 alfa alt birimine bağlandıkları zaman reseptörde yapısal değişikliğe neden olmazlar ve ortadaki iyon kanalı da açılmaz. Ask reseptöre bağlanamadığı için son plak potansiyeli oluşmaz ve kasta kontraksiyon olmaz. Nondepolarizan blok antikolinesterazlarla antagonize edilir (Şekil 3).



Şekil 3. Non-depolarizan kas gevşeticilerin etki mekanizması.

Depolarizan kas gevşeticiler ise fiziksel olarak Ask'ye benzerler ve Ask reseptörlerine bağlanarak kas aksiyon potansiyeli oluştururlar. Ancak Ask'nin aksine Ask-esterazla hızla metabolize olmazlar ve kavşak aralığında uzun süre kaldıkları için son plağın uzun süreli depolarizasyonuna neden olurlar. Son plak potansiyeli kavşak çevresindeki kas membranında aksiyon potansiyeli oluşturarak istirahatte kapalı olan voltaj duyarlı sodyum kanalının kısa süreli açılmasına neden olur. Başlangıçtaki eksitasyon ve açılmayı takiben kanal kapanır ve aksiyon potansiyeli kaybolur ve kas gevşer. Son plak repolarize olana dek kanal tekrar açılmaz (Şekil 4).



Sol 2 kolon: Ach-reseptörleri (kimyasal duyarlı)

Sağ 3 kolon: Kas membranındaki Na⁺ kanalları(voltaj ve zaman duyarlı)

A. İstirahat, reseptör kapalı, membran kanalları voltaj duyarlı Na⁺ kapalı, zaman duyarlılar açık

B. Agonist etki=depolarizasyon,mebran voltaj duyarlı Na⁺ kan. açık

C. End-plate depolarize, inaktivasyon kapısı kapalı(kol 1),voltaj kapısı kapalı(kol 2 ve3)

D. End-plate depolarize, inaktivasyon kapısı kapalı(kol 1),istirahat (kol 2 ve 3)

Sol 2 kolon: Ach-reseptörleri (kimyasal duyarlı)

Sağ 3 kolon: Kas membranındaki Na⁺ kanalları(voltaj ve zaman duyarlı)

A. İstirahat, reseptör kapalı, membran kanalları voltaj duyarlı Na⁺ kapalı, zaman duyarlılar açık

B. Agonist etki=depolarizasyon,mebran voltaj duyarlı Na⁺ kan. açık

C. End-plate depolarize, inaktivasyon kapısı kapalı(kol 1),voltaj kapısı kapalı(kol 2 ve3)

D. End-plate depolarize, inaktivasyon kapısı kapalı(kol 1),istirahat (kol 2 ve 3)

Şekil 4. Depolarizan kas gevşeticilerin etki mekanizması.

A. Non-depolarizan Kas Gevşeticiler:

Non-depolarizan kas gevşeticiler kimyasal yapılarına göre steroid veya benzilizokinoliyumlar ya da etki sürelerine göre kısa, orta veya uzun etkililer olarak sınıflandırılabilirler.

I. Steroid yapılı kas gevşeticiler: Panküronyum, pipeküronyum, veküronyum ve roküronyum bu grupta yer alan kas gevşeticilerdendir.

1. Panküronyum, uzun etkili bir kas gevşeticidir ve uzun süreli operasyonlarda tercih edilir. Orta derecede vagolitik etkisi ve sempatik sinir sistemini uarması nedeniyle kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak debiyi artırır. Başlıca böbreklerle atılan panküronyumun etkisi, ciddi böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluklarında uzar.

2. Pipeküronyum, panküronyumun türevidir ve panküronyumdan %20-30 daha güçlüdür. Erken ekstübasyon gerektirmeyen ve >3-4 saatten uzun süren ve kardiyovasküler stabilite istenen operasyonlarda vagolitik etkisi olmadığı, otonom gangliyonları etkilemediği ve histamin serbestleşmesine neden olmadığı için tercih edilir. Metabolizmaya uğramaz. Asıl ekskresyonu böbreklerle çok az oranda da karaciğerle olur. Ciddi böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluklarında ekskresyon, klirens ve eliminasyon yarı ömrü etkilenir.

3. Veküronyum, panküronyum analogudur. Panküronyumdan daha az vagolitik etkiye ve daha kısa etki süresine sahiptir. Orta etkili olan bu ilaç kardiyovasküler yan etkilere neden olmaz. Karaciğer mikrozomları tarafından deasetilasyonla metabolize olur. Veküronyumun %30-40'ı 3-OH metabolit olarak ekskresyona uğrar. Yoğun bakımlarda uzun süreyle uygulandığında böbrek yetmezliği varlığında bu metabolitin birikimi söz konusudur. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, yaşlılarda 1 yaş altında veküronyumun ekskresyonu azalır.

4. Roküronyum, orta etkili olup, veküronyumdan hızlı etki başlangıcı olan bir kas gevşeticidir. Veküronyumdan 7-8 kat daha az potenttir. 60-90 sn'de süksinilkoline alternatif hızlı entübasyon koşulları sağlayabilir. Diğer klinik özellikleri veküronyuma benzer. Gangliyon blokajı ve histamin serbestleşmesine neden olmadığı için kan basıncını düşürmez. Hiç metabolize olmaz. Veküronyumda olduğu gibi böbrekler ve karaciğerden eliminasyona uğrar.

II. Benzilizokinolin yapılı kas gevşeticiler: Atrakuryum, sisatratkuryum, mivakuryum ve doksakuryum bunlardan bazılarıdır.

1. Atrakuryum, veküronyum gibi orta etkili bir kas gevşeticidir. Dolaşımda çok fazla metabolize edilir. Ester hidrolizi (nonspesifik esterazlar) ve Hoffman eliminasyonu (fizyolojik pH ve ısıda spontan enzimatik olmayan kimyasal yıkım) olmak üzere iki farklı şekilde olur. Hoffman eliminasyonu biyolojik bozukluklardan bile etkilenmeyen bir kimyasal yıkımdır. Farmakokinetiği böbrek ve karaciğer fonksiyonlarından bağımsızdır ve <%10 değişmeden böbrekler ve safrayla atılır.

Entübasyon dozu (0.5 mg/kg) aşılmazsa kardiyovasküler yan etkiler nadir ancak histamin serbestleşmesinden bağımsız olarak geçici olarak sistemik vasküler dirençte düşme ve kardiyak indekste artma olabilir. Histamin serbestleşmesine neden olduğu için astımlılarda kontrendikedir, hatta astım öyküsü olmayan hastalarda bile bronkospazm yapabilir.

Hoffman eliminasyon ürünü olan laudanozin, atrakuryum özellikle yüksek dozlarda kullanıldığında ve laudanozin karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer yetmezliğinde santral sinir sistemi eksitasyonuna ve nöbete neden olabilir.

Hipotermik ve asidotik hastalarda etki süresi uzayabilir.

Tiyopental gibi alkali ilaçlarla aynı damar yolundan uygulandığında serbest asit çökeltisi oluşturabilir.

2. Sisatrakuryum, atrakuryumun steroizomeridir ve insanlarda atrakuryumdan 3-4 kat güçlüdür. Atrakuryumun aksine histamin serbestleşmesine neden olmaz. Ancak atrakuryuma benzer şekilde Hoffman eliminasyonuna uğrar. Metabolizma ürünlerinin nöromusküler blok etkileri yoktur. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde ilacın metabolizma ve eliminasyonu etkilenmez. Orta etkilidir ve kardiyovasküler güvenlik oranı atrakuryumdan daha geniştir.

3. Mivakuryum, plazmada tamamen pseudokolinesterazla hidrolize olduğundan etki süresi kısadır. Ana ilacın <%5'i idrarla atılır. Kısa ve orta süreli cerrahi girişimlerde sürekli infüzyonla sağlanan blok antikolinesterazlar ya da pseudokolinesterazla antagonize edilebilir. Histamin serbestleşmesine neden olabilir. Hızlı enjeksiyonu takiben yüzde geçici eritem ve kısa süreli hipotansiyon gözlenebilir. Atipik pseudokolinesterazı olan hastalarda süksinilkolinde olduğu gibi mivakuryumun etkisi uzar. Heterozigot bireylerde %30-50 oranında (10-15 dk) uzama gözlenirken, insidansı yaklaşık 1/3000 olan homozigotlarda 3-4 saate kadar sürebilir. Derlenmenin klinik belirtileri varsa rezidüel blok neostigmin (antikolinesteraz inhibitörü) ve atropin uygulanır ve gerekirse tekrarlanır. Alternatif olarak plazma transfüzyonu ile pseudokolinesteraz verilebilir.

4. Doksakuryum, çok güçlü bir benzilizokinolinyum ester yapısında olmasına rağmen pseudokolinesterazla hidrolize uğramaz. Hiç yan etkisi yoktur ve kardiyovasküler yanıtla neden olmaz. İnsanlarda metabolize olmayan doksakuryum idrar ve safrayla esas ilaç şeklinde değişmeden atılır.

B. Depolarizan Kas Gevşeticiler:

Süksinilkolin oldukça kısa etki süresine sahip, karaciğerde yapılan pseudokolinesterazla plazmada hidrolize uğrayan ve devamlı depolarizasyon sonucu blok yapan bir kas gevşeticidir. İlk metaboliti süksinilmonokolinin kas gevşetici etkisi zayıftır ve süksinik asit ile koline yavaş metabolize olur. Pseudokolinesteraz, süksinilkolini çok hızla hidrolize etme yeteneğine sahip olduğundan ilk uygulanan intravenöz dozun çok azı SKK'ya ulaşır. Motor son plakta

pseudokolinesteraz olmadığından süksinilkoline bağlı bloğun etkisinin sonlanması, son plaktan ekstraselüler aralığa difüzyonla gerçekleşir. Başlıca kullanım yolu olan intravenöz yol dışında intramüsküler ve subkutan yol kullanılabilirse de pek tercih edilmez. Süksinilkolin, daha çok hızlı kas gevşemesi ve havayolu kontrolü gerektiren durumlarda tercih edilir. Acil şartlarda opere edilecek tok hastalar ve mide boşalması gecikmiş hastalar (hamilelik, diabetes mellitus, obezite, hiatal herni, travma, ciddi ağrı) bunların başında gelir.

Tekrarlayan bolus veya infüzyonla süksinilkolin uygulamalarından sonra gelişen bloğa Faz II blok ya da desensitizasyon bloğu da denilebilir.

Süksinilkolin uygulamasından sonra kardiyovasküler sistemde sinus bradikardisi, nodal ritimler veya ventriküler aritmiler gözlenebilir. Süksinilkolin intrakraniyal ve intraoküler basıncı artırır. İntragastrik basınçtaki artış, abdominal kaslardaki fasikülasyonlara bağlıdır. Fasikülasyonlara bağlı postoperatif dönemde kas ağrıları (miyalji) erişkinlerde yaygındır. Fasikülasyonlar ve buna bağlı yan etkiler, süksinilkolin öncesinde uygulanan non-depolarizan kas gevşeticiyle önlenir.

Malign hipertermi, yanık, hiperkalemi (karın içi enfeksiyonlar veya böbrek yetmezliğine vs. bağlı), kafa içi basınç artışı ile kapalı kafa travmaları, penetran göz yaralanmaları, kas hastalıklarında veya bilinen pseudokolinesteraz yetmezliği/yokluğunda süksinilkolin kullanımı kontrendikedir. Hamilelik, karaciğer yetmezliği, malignite, malnütrisyon, kollajen vasküler hastalık ve hipotiroide plazma pseudokolinesteraz düzeyi azaldığından süksinilkolin etkisi uzayabilir. Süksinilkoline bağlı nöromüsküler blok, pseudokolinesterazın anormal genetik varyantı olan hastalarda da uzayabilir. Tanıda kantitatif pseudokolinesteraz düzeyi tayini yapılabileceği gibi kalitatif olarak bir lokal anestezi olan dibukainle pseudokolinesteraz aktivitesi değerlendirilebilir. Normalde dibukain, pseudokolinesteraz enzimini %80 inhibe ederken, anormal genetik varyantlı hastalarda bu inhibisyon %20'ye kadar inebilir ve nöromüsküler bloğa bağlı uzamış apne ancak taze plazma transfüzyonuyla tedavi edilebilir.

C.ANTİKOLİNESTERAZLAR (Ask-esteraz inhibitörleri)

Ask'nin yıkımından sorumlu Ask-esteraz enzimini inhibe ederek Ask konsantrasyonunun artmasına böylece non-depolarizan kas gevşeticiyle yarışmaya girecek Ask miktarının artmasına neden olurlar. Neostigmin, pridostigmin ve edrofonyum (tensilon) bu mekanizmayla etki ederek nondepolarizan bloğun antagonizmasında kullanılırlar. Yine bir antikolinesteraz olan fizostigmin ise kan beyin engelini geçtiğinden bu amaçla kullanımda tercih edilmez.

Potasyum kanallarını bloke eden **aminopiridin** ve benzeri ilaçlar ise spesifik olmadığından tüm sinir sonlarından Ask serbestleşmesini kolaylaştırarak non-depolarizan bloğun antagonizmasına katkıda bulunurlar.

Nondepolarizan kas gevşeticilerden roküronyuma spesifik antagonisti **sugamadeks** adlı ilacın yakın tarihte Türkiye’de de kullanıma girmesi beklenmektedir. Bu yeni ilaç selektif olarak steroid yapılı nondepolarizan kas gevşeticilerden özellikle roküronyumun etkisini antagonize eder.

Volatil anestezikler, antibiyotikler (aminoglikozidler), kokain, alkoller, barbitüratlar, lokal anestezikler, fenotiyazinler, fensiklidin ve kalsiyum kanal bloğu yapan ilaçlar nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini artırabilirler.

KAYNAKLAR

1. Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. Textbook of Anaesthesia, 4th ed., Churchill Livingstone, 2001, P:223-235
2. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larsson CP. Clinical Anesthesiology, 3rd ed., McGraw-Hill, 2002, P:178-206
3. Miller RD: Anesthesia, 4th ed., Churchill Livingstone, 1994, P: 417-488 ve 731-54.
4. Miller RD. Sugammadex: An opportunity to change the practice in anesthesiology? Anesth Analg 2007; 104; 477-478.