

Süksinilkoline bağlı fasikülasyon ve kas ağrılarının önlenmesinde iki farklı nondepolarizan ajanın karşılaştırılması

Ruhiye REİSLİ, Jale ÇELİK, Alper YOSUNKAYA, Feride AKBAYRAK, Selmin ÖKESLİ

S.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Bu çalışmanın amacı süksinilkoline bağlı fasikülasyon ve kas ağrılarının önlenmesinde rokuronyum ve sisatrakuryumun etkilerinin karşılaştırılmasıdır. Bu randomize çift kör çalışmada, ASA I veya II grubundan 18-45 yaşları arasında minör cerrahi geçirecek 45 olgu kullanılacak non-depolarizan ajana göre üç gruba ayrıldı. Prekürarizasyon için grup 1 (n=15) 2 ml % 0,9 NaCl, grup 2 (n=15) 2 ml içinde 0,06 mg/kg rokuronyum ve grup 3 (n=15) 2 ml içinde 0,015 mg/kg sisatrakuryum aldı. Anestezi induksiyonu 1 mg/kg fentanil ve 2,5 mg/kg propofol ile sağlandı. Prekürarizasyon sonrası 2. dakikada 1,5 mg/kg süksinilkolin verildi ve 60 saniye sonra endotrakeal entübasyon yapıldı. Prekürarizasyonun yan etkileri, fasikülasyonların derecesi ve entübasyon koşulları değerlendirildi. Postoperatif 48. saatte kas ağrıları kaydedildi. Fasikülasyon şiddeti ve oranı grup 2'de grup 1 ve 3'e göre daha düşüktü. Entübasyon koşulları ve postoperatif kas ağrıları açısından her üç grup arasında farklılık yoktu. Sonuçta süksinilkolin uygulamasından 2 dakika önce verilen 0,06 mg/kg rokuronyum, süksinilkoline bağlı fasikülasyonların önlenmesinde, 0,015 mg/kg sisatrakuryuma göre daha etkili bulundu. Ancak bu ajanlarla prekürarizasyonun postoperatif kas ağrısı oranlarının azaltmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Süksinilkolin, rokuronyum, sisatrakuryum, fasikülasyon, postoperatif kas ağrısı

SUMMARY

The comparison of two different non-depolarizing relaxants to prevent succinylcholine fasciculations and myalgia.

The aim of this study was to compare the effects of rokuronyum and sisatrakuryum pretreatments for preventing succinylcholine-induced fasciculations and postoperative myalgia. In this double blind randomised study, 45 ASA I or II between 18-45 years-old scheduled for minor surgery allocated into three groups according to the non-depolarizing pretreatment used. Group 1 (n=15) received normal saline; group 2 (n=15) received 0.06 mg/kg rocuronium and group 3 (n=15) received 0.015 mg/kg cisatracurium each in the same volume (2 ml) for precurarization. Anaesthesia induced with 1 mg/kg fentanyl and 2.5 mg/kg propofol. Two minutes after precurarization, 1.5 mg/kg succinylcholine was injected and 60 second later the trachea was intubated. Side effects of precurarization, the incidence and magnitude of fasciculations and intubating conditions were evaluated. Myalgias were recorded on postoperative 48 hours. The incidence and magnitude of fasciculations in group 2 was lower than group 1 and 3. There was no difference in intubating conditions and postoperative myalgias among the groups. In conclusion 0.06 mg/kg rocuronium is better than 0.015 mg/kg cisatracurium to prevent muscular fasciculations following succinylcholine injection when they were given two minutes before succinylcholine. But pretreatment with these agents did not reduced the incidence of postoperative myalgia.

Key Words: Succinylcholine, rocuronium, cisatracurium, fasciculation, postoperative myalgia

Depolarizan bir kas gevşetici olan süksinilkolin kullanımının 1951 yılında başlaması ile birlikte, Bourne ve arkadaşları bu ajanın İV verilmesi sonrası gelişen diffüz düzensiz kontraksiyonlardan ve bu kontraksiyonların postoperatif kas ağrısına (POM) sebep olabileceğinden bahsettiler (1). Bu tarihten itibaren yaklaşık 50 yıldır süksinilkoline bağlı fasikülasyonlar ve POM'yi azaltmak için pek çok araştırmacı değişik ajan ve metotları denemiş ve bu amaçla düşük doz

nondepolarizan kas gevşeticilerin süksinilkolin uygulanmasından birkaç dakika öncesinden verilmesi neredeyse ortak bir klinik uygulama haline gelmiştir (2).Yine de fasikülasyonlar ve kas ağrıları arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır.

Biz de bu randomize, çiftkör, plasebo kontrollü çalışmada sisatrakuryum ve rokuronyum ile yapılan prekürarizasyonun süksinilkoline bağlı fasikülasyon ve POM üzerine etkilerini karşılaştırmayı planladık.

Haberleşme Adresi: Dr. Ruhiye REİSLİ, S.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, KONYA

Geliş Tarihi : 16.04.2001

Yayına Kabul Tarihi : 12.07.2001

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz etik kurul onayı ve hastaların yazılı izni ile minör cerrahi girişim geçirecek ASA I-II grubunda 18-45 yaşları arasında 45 erişkin hasta çalışma kapsamına alındı. Nöromusküler hastalığı, sıvı elektrolit dengesizliği, allerji hikayesi, intrakranial, intraokuler hipertansiyonu olan, zor entübasyon düşünülen hastalar ve süksinilkolinle etkileşimi olabilecek ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyathanede IV damar yolu açılan hastalar standart olarak monitorize edildi. Prekürarizasyonda kullanacağımız rokuronyum ve indüksiyonda kullanacağımız propofol ile enjeksiyon bölgesinde ağrı olabileceğinden çalışmaya başlamadan 1 dakika önce hastalara intravenöz (İV) 2 ml % 2 lidokain lokal irritasyon oranını azaltmak amacıyla uygulandı (3). Total volümü 2 ml olmak üzere Grup 1 (n=15) hastalara serum fizyolojik, Grup 2 (n=15) hastalara 0,06 mg/kg rokuronyum ve grup 3 (n=15) hastalara İV 0,015 mg/kg sisatrakuryum verildi. Tüm ilaçlar ameliyathane dışında hazırlandı ve ilacı uygulayanlar enjektörlerin içinde ne olduğunu bilmiyorlardı. Prekürarizasyon amacı ile verilen bu dozlar kas gevşeticilerin iyi entübasyon koşulu sağlayan dozlarının % 10'u kadardı (2,4). Doksan saniye sonra hastalara göz kapaklarında ağırlaşma, diplopi, yutkunmada zorluk, extremitte kaslarında halsizlik gibi yan etkiler soruldu ve cevapları kaydedildi. Anestezi indüksiyonunda 1 mg/kg'dan fentanil ve 2,5 mg/kg propofol İV olarak verildi ve yaklaşık olarak 120 sn'de 1,5 mg/kg dozda süksinilkolin İV bolus olarak verildi. Süksinilkolin verildikten 60 sn sonra fasikülasyonlar devam ediyorsa, fasikülasyonların bitiminde hastalar aynı anestezi tarafından entübe edildi. Anestezi idamesinde % 60/40 N₂O/O₂ ve sevofluran kullanıldı. Fasikülasyonlar 4 puanlı Cullen skalasına göre kaydedildi (Tablo 1) (5).

Entübasyon koşulları:

-İyi (a): Hasta reaksiyonunun olmadığı kolay entübasyon,

-Yeterli (b): Hafif cıyafram hareketi ve kınmaya sebep olabilen entübasyon,

-Kötü (c): Belirgin hasta yanıtına sebep olabilen entübasyon, olarak değerlendirildi (6).

Hastaların POM değerleri 48 saat sonra dört puanlı skalaya göre değerlendirildi (Tablo 2)(5).

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde Anova,

Kruskal-Wallis ve X² testleri kullanıldı p< 0,05 ise, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında hasta karakteristikleri açısından istatistiksel fark yoktu (p>0,05) (Tablo 3).

Non-depolarizan kas gevşetici verildikten doksan saniye sonra görülen etkiler Tablo 4'de gösterilmiştir.

Süksinilkolin sonrası Grup 2 ve Grup 3'de Grup 1'e oranla fasikülasyonda anlamlı derecede azalma gözlemlendi (p<0,05) ve bu azalmanın Grup 2 hastalarında Grup 3'e göre daha fazla olduğu saptandı (p<0,05). Entübasyon koşulları açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. POM değerleri yönünden gruplar arasında fark gözlenmedi (Tablo 5).

Tablo 1: Cullen skalası.

SKOR	ÖZELLİĞİ
1	Fasikülasyon yok
2	Gözlerde, yüzde, boyunda veya kol veya bacaklarda olmadan sadece parmaklarda görülen hafif fasikülasyonlar
3	İki kısımdan fazla veya ekstremiteleri de içeren orta şiddetteki fasikülasyonlar
4	Şiddetli, başından sonuna kadar aynı güçte süren yaygın fasikülasyonlar

Tablo 2 : Hastaların POM skorları.

SKOR	ÖZELLİĞİ
1	Kas ağrısı yok
2	Hafif kas gerginliği, sorulduğunda özellikle boyun, ense ve omuzlarda, derin nefes almakla göğüs kafesi alt kısımlarında ağrı
3	Hastanın kendiliğinden söylediği, ağrı kesici gerektirecek kas sertlik ve ağrısı
4	Şiddetli yaygın kas ağrısı

Tablo 3: Grupların hasta karakteristikleri.

	GRUP I	GRUP II	GRUP III
CİNSİYET(E/K)	8/7	8/7	7/8
YAŞ (yıl)	29,4±11,4	34,1±11,2	32,3±12,5
BOY(cm)	169,8±8,5	170,4±11,9	164,5±7,3
AĞIRLIK(kg)	71,6±12,6	74,1±16,0	67,3±12,1

Tablo 3: Non-depolarizan kas gevşetici sonrası ikinci dakikadaki etkiler.

	GRUP I		GRUP II		GRUP III	
	n	%	n	%	n	%
Göz kapaklarında ağırlaşma	-	0	15	100	15	100
Diplopi	-	0	3	20	2	13
Yutkunmada zorluk	-	0	-	0	-	0
Kas güçsüzlüğü	-	0	-	0	-	0

Tablo 5: Grupların Cullen ve POM skorları.

	Fasikülasyon 1/2/3/4 (n)	Cullen Skoru (Ort±SD) (*+#)	Entübasyon Koşulları a/b/c	POM 1/2/3/4 (n)	POM Skoru (Ort±SD)
GRUP I	1/4/6/4	2,8±0,9	12/3/0	7/5/3/0	1,2±0,4
GRUP II	14/1/0/0	1,07±0,3	12/3/0	8/5/2/0	1,1±0,4
GRUP III	7/3/3/1	1,9±0,9	11/4/0	8/4/3/0	1,2±0,4

* Grup I ve Grup II arasında p<0,001

+ Grup I ve Grup III arasında p<0,05

Grup II ve Grup III arasında p<0,005

TARTIŞMA

Kısa sürede etkili non-depolarizan kas gevşeticilerin (NDKG) klinik kullanıma girmesine rağmen süksinilkolin, kısa girişimlerde ve özellikle midesi dolu hastalarda hızla ideal entübasyon koşulları sağlayan en iyi kas gevşeticidir (7,8). Bununla birlikte kas yapısı güçlü yetişkinlerde ve kadınlarda süksinilkolin uygulaması sonrası fasikülasyon ve POM oranları oldukça yüksektir (5).

Başlangıçta Paton (9), daha sonra ise Hartman (10) süksinilkoline bağlı fasikülasyonların, süksinilkolinin nöromusküler kavşakta presinaptik nikotinik reseptörlerle agonist hareketi ile başlayan aksonal depolarizasyonla geliştiğini bildirmişlerdir. Özellikle presinaptik nikotinik reseptörlerle bağlanan non-depolarizan kas gevşeticilerin süksinilkolinin bu etkisini engellemede en iyi tercih olacağı kabul edilmektedir (2,6,7,11). Presinaptik "sönme" reseptörleri postsinaptik nikotinik reseptörlere göre daha yavaş etkilenmektedir (12). Bu yüzden fasikülasyonları önlemek için verilen NDKG'lerin bu işi yapabilmesi için gerekli sürenin beklenilmesi gerekmektedir (10). Bu nedenle tartışmalar hangi NDKG ajanının kullanılması gerektiği şeklinde olduğu gibi,

prekürarizasyon ile süksinilkolin verilmesi arasındaki optimal zamanın ne olması gerektiğini de içermektedir (6,13).

POM ile fasikülasyonlar arasında tam bir ilişki ortaya konulmasa da, prekürarizasyonun fasikülasyonlar ve kas ağrılarını önlemede koruyucu etkisi olabileceğini bildiren bir çok çalışma mevcuttur (8,11,14). Buna rağmen Churchill Davidson ve diğer pek çok yazar fasikülasyonlarla POM arasında bir bağlantı olmadığı kanısındadırlar (12,14-16). Kaldı ki hastaların fasikülasyonlarının olmaması postoperatif devrede kas ağrılarının olmayacağını garanti etmemektedir (12,15,16). Nitekim fasikülasyonları azaltan bazı yöntemler POM insidansını azaltmaz iken (17), ağrıyı azaltan bazı tedaviler de fasikülasyonları ortadan kaldıramamaktadır (18).

Bu çalışmada prekürarizasyondan iki dakika sonra verilen süksinilkolin sonrasında plasebo grubuna göre hem rokuronyum hem de sisatrakuryum grubunda fasikülasyon oranlarında anlamlı bir düşme bulundu. Fakat POM değerleri yönünden gruplar arasında fark yoktu.

Fasikülasyonlardaki azalma en fazla rokuronyum grubunda idi. Findley ve Spittal rokuronyumun

süksinilkolinden bir dakika önce, ama propofol ve fentanil indüksiyonu sonrası verilmesi ile fasikülasyon ve POM'un önlenebileceğini bildirmektedirler (7). Martine ve ark. (19) ise kadın hastalarda rokuronyumun fasikülasyonları önlemede en iyi seçim olduğunu ama bu popülasyonda rokuronyumun POM oranını azaltmadığını vurgulamaktadırlar. Bizim de bulgularımız Martin ve ark. ile uyumludur.

Süksinilkolin kullanımında ön tedavi yapılmamış vakalarda POM görülme sıklığı % 5-83 arasında değişmektedir (8,14,19). Tsui ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü benzer bir çalışmada olgulara prekürarizasyon amacı ile süksinilkolin uygulamasından 60 saniye önce plasebo, atrakuryum ve rokuronyum verilmiş daha sonra 1,5 mg/kg süksinilkolin entübasyon için uygulanmıştır. Bu çalışmada plasebo grubunda ki % 78'lik POM sıklığını çalışmalarında kullandıkları yüksek doz olarak kabul edilen 1,5 mg/kg süksinilkoline bağlamış ve zaltılmış doz süksinilkolin ile POM oranının da azalacağını bildirmiştir. (7). Martine ve arkadaşları ise plasebo grubunda POM görülme sıklığını %50 olarak bulmuştur (19). Bu oran bizim çalışmamızda plasebo grubunda %53,3 idi ve POM görülme sıklığı açısından bulgularımız Martine'in çalışmasıyla benzerdir. Çalışmamızda POM görülme sıklığı rokuronyum ve sisatrakuryum grubunda ise %46,6 idi ve istatistiksel olarak üç grup arasında da fark yoktu. Çalışmalardaki hasta sayılarının ve cinsiyetlerinin, operasyon sürelerinin farklılığı ve özellikle de azlığı bu oranların farklılığını izah edebilir. POM oranı fasikülasyon oranından daha az olduğu (20) için POM konusunda daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar yapılması uygun olmaktadır.

NDKG'ler ile prekürarizasyonun dezavantajlarından birisi entübasyon koşullarının olumsuz yönde etkilenmesidir. Bu etkinin önlenmesi için bizim de bu çalışmada kullandığımız yüksek doz olan 1,5mg/kg süksinilkolin kullanımı önerilmektedir (4,7,11). Süksinilkolin hızlı etki başlama süresine sahiptir (30-60 sn) ve uygulama sonrası 60-90 saniyede optimal entübasyon koşulları sağlar (4,6,8). Bu nedenle biz çalışmamızda hastalarımızı süksinilkolin verilmesinden 60 saniye sonra entübe ettik. Entübasyon koşulları açısından her üç grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Tsui ve ark. (6)'da at-

rakuryum, rokuronyum ve plasebo gruplarında entübasyon koşullarında fark olmadığını bildirmişlerdir.

NDKG'lerin fasikülasyonları önlemesi amacıyla verilen dozlarının yüksek tutulması ile POM'u önlemede daha başarılı olması şaşırtıcı olmamalıdır (21). Rokuronyumla yapılan bazı çalışmalarda (6,20) yüksek dozlar kullanılmış ve bu sayede rokuronyum sonrası süksinilkolin verilmesi arasındaki süre kısaltılmış, hem de fasikülasyon ve POM oranları düşük bulunmuştur. Biz çalışmamızda fasikülasyonları önlemek için NDKG'lerin entübasyon için kullanılan dozlarının %10'u kadarını verdik ki bu çalışmalarda önerilen dozdu (2,4). Bu dozlarda rokuronyum, iki dakika süre beklenildikten sonra süksinilkolin uygulaması ile oluşan fasikülasyonları önlemede yeterli oldu. Sisatrakuryum verilen grupta da fasikülasyon oranları azaldı fakat rokuronyum kadar başarılı olmadığı gözlemlendi.

NDKG'lerin süksinilkoline bağlı fasikülasyonları önleyici etkilerinin başlama süresi bu ajanların nöromusküler blokaj etkilerinin başlama süresi ile uyumludur (22). Prekürarizasyon sonrası süksinilkolin verilmeden daha uzun süre beklenildiğinde fasikülasyonların azalması buna bağlanabilir (20). Literatürde bu süre 30 saniyeden 5 dakikaya kadar değişmektedir (6,13). Sisatrakuryum ile prekürarizasyon konusunda yeterli literatür bulamadık. Sisatrakuryumun etki başlama süresi rokuronyuma göre daha uzundur (23). Çalışmamızda sisatrakuryum sonrasında iki dakika beklenip ardından süksinilkolin verilmiştir. Sisatrakuryumun rokuronyuma göre fasikülasyonları önlemede daha başarısız olması iki dakikalık bekleme süresinin yetersiz olmasına bağlanabilir. Bekleme süresi arttırıldığı zaman ise hastalar kaslarda güçsüzlük, yutkunamama ve soluk almada güçlük gibi hoş olmayan prekürarizasyonun yan etkileri ile hastalar daha fazla karşı karşıya gelecekti. Bu da hasta konforunu azaltan bir durumdur. Halen daha kısa sürede fasikülasyonları nasıl azaltabiliriz veya ortadan kaldıracabiliriz sorusu ve bu konudaki çalışmalar, ameliyathanenin işleyişini hızlandırmak ve hasta konforunu sağlayabilmek içindir. Bu süreyi uzatmak yoğun operasyon listelerini pratik dışı bırakacaktır. Mahajan ve ark. (24) prekürarizasyon amacı ile rokuronyum kullanmışlar ve yaklaşık 4-5 dakika sonra

hastalara süksinilkolin vermişlerdir. Bu sürede hastalarda yutma güçsüzlüğü ile karşılaşmışlar ve regürjitasyon riski altındaki hastalarda nöromusküler blokerlerle prekürarizasyonun güvenli olmayacağını bildirmişlerdir. Prekürarizasyon ve süksinilkolin verilmesi arasındaki bu sürenin daha kısa tutulması, böylece hastaların prekürarizasyonun yan etkilerinden

korunması bizce en güvenilir yöntem olacaktır.

Sonuç olarak bulgularımız süksinilkoline bağlı fasikülasyonların önlenmesinde, süksinilkolinden 2 dakika önce 0,06 mg/kg verilen rokuronyumun 0,015 mg/kg sisatrakuryuma göre daha etkili olduğu ve bu kas gevşeticilerle prekürarizasyonun postoperatif kas ağrısı insidansını azaltmadığı yönündedir.

KAYNAKLAR

1. Bourne JG, Collier JOH, Somers GF. Suxamethonium (succinylcholine): Muscle-relaxant of short action. *Lancet* 1952; 1225-9.
2. Savares JJ, Miller RD, Lien CA, Caldwell JE. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. *Miller Anaesthesia*. 4th Ed., Churchill Livingstone, New York, USA 1994 : 430-40.
3. Moorthy SS, Dierdorf SF. Pain on injection of rokuronyum bromide (Letter). *Anesth Analg* 1995;80:1067.
4. Morgan GE Jr, Mikhail MS. Muscle relaxants. *Clinical Anesthesiology*. Appleten & Lange Stamford 1996,49-64.
5. Hernandez-Palozon J, Tortasa JA, Garcia C. Pretreatment with rocuronium prevents fasciculation and blood biochemical changes after suxamethonium administration. *Br J Anaesth* 1999;82 (Suppl 1): 139.
6. Tsui BCH, Reid S, Gupta S, Kearney R, Mavson T, Finucane B. A rapid precurarization technique using rokuronyum. *Can J Anaesth* 1998;45: 397-401.
7. Findley GP, Spittal MJ. Rokuronyum pretreatment reduces suxamethonium-induced myalgia: comparison with vecuronium. *Br J Anaesth* 1996; 76:526-9.
8. Bevan DR, Donati F. Muscle relaxants. *Clinical Anesthesiology* 3rd Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia. USA 1996: 385-412.
9. Paton WDM. Section of anaesthetics. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1951;15:185-6.
10. Hartman SS, Fiamengo SA, Riker WF. Succinylcholine: mechanism of fasciculations and their prevention by d-tubocurarine of diphenylhydantoin. *Anesthesiology* 1986;65: 405-13.
11. Raman SK, San WM. Fasciculations, myalgia and biochemical changes following succinylcholine with atracurium and lidocaine pretreatment. *Can J Anesth* 1997; 44: 498-502.
12. Cannon JE. Precurarization. *Can J Anesth* 1994; 41: 177-182.
13. Pinchak AC, Smith CE, Shepard LS, Patterson LS. Waiting time after non-depolarizing relaxants after fasciculation response to succinylcholine. *Can J Anesth* 1994;41; 206-12.
14. Pace NL. Prevention of succinylcholine myalgias. A meta-analysis. *Anesth Analg* 1990;70: 477-83.
15. Churchill-Davidson IIC. Suxamethonium (succinylcholine) chloride and muscle pains. *MMJ* 1954;1: 5-7.
16. Silverman DG, Donati F. Undesirable effects of succinylcholine. *Neuromuscular Block in Perioperative and Intensive care*. Philadelphia, J.B. Lippincott Co USA 1994 :276-96.
17. Borodsky JB, Brock-Utne JG. Does "self tanning" with succinylcholine prevent postoperative myalgia? *Anesthesiology* 1979; 50: 265-7.
18. Naguib M, Farag H, Magbagbeola JAO. Effect of pretreatment with lysine acetyl salicylate on suxamethonium-induced myalgia. *Br J Anaesth* 1987; 59: 606-10.
19. Martine R, Carrier J, Pirelt M, Claproud Y, Tetrault JP. Rokuronyum is the best non-depolarizing relaxant to prevent succinylcholine fasciculations and myalgia. *Can J Anaesth* 1998;45: 521-5.
20. Motamed C, Choquette R, Donati F. Rokuronyum prevents succinylcholine-induced fasciculations. *Can J Anaesth* 1997;44: 1262-8.
21. Pauca AL, Reynolds RC, Strobel GE. Inhibition of suxamethonium relaxation by tubocurarine and galanine pretreatment during induction of anesthesia in man. *Br J Anaesth* 1975;47: 1067-73.
22. Demers-Pelletier J, Drolet P, Girard M, Donati F. Comparison of rokuronyum and d-tubocurarine for prevention of succinylcholine-induced fasciculations and myalgia. *Can J Anaesth* 1997;44: 1144-7.
23. Lepage JY, Malinovsky JM, Malinge M, Lechevalier T, Dupuche C, Cozian A, et al .Pharmacodynamic dose-response and safety study of cisatracurium in adult surgical patients during N2O-O2 -Opioid anesthesia. *Anesth Analg*1996; 83:823-6.
24. Mahajan RP, Laverty J. Lung function after vecuronium pretreatment in young, healthy patients. *Br J Anaesth* 1992;69: 318-20.