

ATRAKURYUM BESİLAT İLE PANKURONYUM BROMİDİN OLUŞTURDUĞU NÖROMÜSKÜLER İYİLEŞMENİN ELEKTROMYOĞRAFİK VE KLİNİK OLARAK KARŞILIKLI DEĞERLENDİRİLMESİ:

Ünsal ÖNER (*) Nursan TAHTACI (**)

Anahtar Kelimeler: EMG, Nöromüsküler blok, Atrakuryum, Pankuronyum

Key Words: EMG, Neuromuscular blockade, Atracurium, Pancuronium

ÖZET:

Olgulara genel anestezi sırasında nöromüsküler blokerler uygulandı. Genel anestezi sonunda nöromüsküler blokerlerin nöromüsküler kavşaktaki etkileri iyileştirildi. Olgularda blokta iyileşme elektromyografi (EMG) ile tespit edildi. EMG kayıtları için dörtlü uyarılar kullanıldı. Olgularda iki değişik dozda atrakuryum besilat ve tek dozda pankuronyum bromit uygulandı. Çalışmamız toplam 54 olgu üzerinde yapıldı. Çalışmamızın sonunda her iki doz atrakuryumdan sonra iyileşmenin pankuronyuma göre daha süratli olduğu gözlemlendi.

SUMMARY:

Clinical and Electromyographical Evaluation of Neuromuscular Blockade Which Has Been Observed After the Application of Atracurium Besilat and Pancuronium Bromide:

During general anesthesia neuromuscular blocking drugs have been applied. After general anesthesia the effects of neuromuscular blocking drugs on neuromuscular junction have been cured. In patients curing from blockade has been determined by EMG. Train-of-four stimulation was used for the records of EMG. Two different doses of atracurium and one dose of pancuronium have been applied. Our study has been done on 54 patients. At the end of our study we observed that curing after every two doses of atracurium was faster than pancuronium.

GİRİŞ:

Genel anestezi altında yapılan cerrahi girişimlerde verilen nöromüsküler blokerlerin etkilerinin tüm girişim boyunca yeterli düzeyde olması ve anestezi bitiminde etkinin sonlanması arzulanır. Fakat operasyon sonlanıp, anestetik maddeler ke-

* Gaziantep Üniv. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD Doç.Dr.

** Gaziantep Üniv. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD Yrd.Doç.Dr.

silmesine rağmen nöromüsküler blok devam edebilmekte, deküarizasyona rağmen hastanın solunum sorunlarıyla karşılaştığı görülebilmektedir.

Çalışmamızda pankuronyum bromid ile atrakuryum besilatın olgularda oluşturdukları nöromüsküler blokajdan gerek spontan gerekse antikolinesterozlarla iyileşme özelliklerini EMG yöntemi ile saptamayı amaçladık.

MATERYEL VE METOT:

Bu çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde yaşları 18 ile 67 (ortalama 37.3 ± 2.17), ağırlıkları 50 ile 83 (ortalama 65.4 ± 1.1) arasında olan 25 kadın 29 erkek, toplam 54 olgu üzerinde yapıldı.

Olguların sayı, cins, ortalama yaş, ağırlık ve operasyon süreleri Tablo I'de Cerrahi bölümlere göre dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

Olguların seçiminde nöromüsküler iletimi etkileyecek sistemik hastalığı bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. Olguların sağlıklı olmasına özen gösterildi. Ayrıca olguların atrakuryum ve pankuronyum ile etkileşebilecek ilaçları kullanmamış olmasına dikkat edildi.

Çalışmamız iki ana grup üzerinde yapıldı. Birinci gruptaki olgulara atrakuryum, ikinci gruptakilere ise pankuronyum kullanıldı. İlave doz ilaç verilmedi. Birinci grup, ayrıca verilen atrakuryum dozuna göre iki alt gruba ayrıldı.

Birinci gruptaki (Atrakuryum grubu): Bu gruptaki 36 olguya iki değişik dozda atrakuryum uygulandı. I-A grubu: 0.4 mg/kg Atrakuryum uygulanan 18 olgu. I-B grubu: 0.6 mg/kg Atrakuryum uygulanan 18 olgu. İkinci grup (Pankuronyum grubu): 0.1 mg/kg pankuronyum uygulanan 18 olgu.

ANESTEZİ YÖNTEMİ:

Kirpik refleksi kayboluncaya kadar %2.5'lük pentotal solusyonu verildi. Pentotal'in dozu 7 mg/kg'ı geçmedi. Ait olduğu gruba göre olgulara hesaplanan kas gevşetici dozu İ.V. uygulandı. Kas gevşetici uygulanmadan önce saptanan değerler kontrol değerleri olarak alındı. İntübasyon için yeterli gevşeme görülünceye kadar, olgular maske ile oksijenize edildi.

Olgular intübe edildikten sonra MİE marka vantilatöre bağlanarak yarı kapalı sistemle kontrollü solunum yaptırıldı. Anesteziye 2 lt/dk oksijen, 4 lt/dk azotprotoksit içinde %0.5 yoğunlukta Halotan ile devam edildi. Operasyon sonunda halotan kesildi. Kas gevşeticisinin etkisi azalıp EMG bulguları kontrol düzeyine döndüğünde olgulara önce asiste solunum uygulandı. Daha sonra spontan solunumu bırakıldı. Operasyon sonunda iyileşmenin yeterli olduğu olgular, antagonize edilmeden ekstübe edildi. EMG bulguları kontrol düzeyine ulaşmayanlara 1 mg Atropin ve 2.5 mg Neostigmin verilerek blok döndürüldü. EMG ölçümü devam edilen olgulara, uyarıların ağırlı olması nedeniyle azotprotoksit verilmesine devam edildi. Döndürmeden sonra nöromüsküler iletim kontrol değerlere ulaşmaya kadar geçen

süre saptandı. Daha sonra ekstübasyon yapılarak maske ile oksijen verildi. Solunum, cilt rengi, refleksler, kas tonusu yeterli bulunduğunda olgular uyandırma odasına alındı.

EMG YÖNTEMİ:

Elektromiyografik uyarı ve kayıtlar için DİSA 1500 EMG sisteminden yararlanıldı. Kayıt için, katot olarak sağ kol abduktör digiti minimi kasının üzerindeki subkutan dokuya 13 C 60 iğne elektrot uygulandı.

Beşinci parmak ikinci falanksına 13 L 69 ring elektrot (anot elektrodu olarak) takıldı.

Nöromüsküler blokun değerlendirilmesinde uyarılardan dörtlü uyarıları (train-of-four stimulation) kullandık. Kas gevşetici verilmeden önce EMG bulguları yazdırıldı. Kontrol değeri olarak kabul edildi. Bloku döndürmek için neostigmin verilmeden önce bir, verildikten sonrada dakikada bir olmak üzere dörtlü uyarılar verilerek EMG monitöründe yanıtlar yazdırıldı.

Alınan birinci ve dördüncü yanıtların yüksekliği milimetrik olarak ölçüldü. T_1 ve T_4 oranları formüle göre saptandı (1).

$$T_1 = \frac{\text{Dörtlü dizideki 1. yanıtın yüksekliği}}{\text{Kontrol yanıtının yüksekliği}} \times 100 = \% \text{ Nöromüsküler iletim}$$

$$T_4 = \frac{\text{Dörtlü dizideki 4. yanıtın yüksekliği}}{\text{Dörtlü dizideki 1. yanıtın yüksekliği}} \times 100 = \% \text{ Nöromüsküler iletim}$$

İSTATİSTİK YÖNTEMİ:

İki ortalama veya iki eş arasındaki farkın önemlilik testlerinin değerlendirilmesinde parametrik önemlilik testlerinden, "Student-T testi", veya iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı (2). Tablolardaki rakamlar, ortalama \pm ortalamanın standart hatasını göstermektedir. İstatistiksel bakımdan anlamlı olmayan sonuçlara birşey yazılmamıştır.

BULGULAR:

Çalışmamızda elde ettiğimiz nöromüsküler bloktan iyileşme bulguları aşağıdaki şekilde gruplandırıldı:

- a- Blokun antikolinesteraz verilmesiyle iyileşmesi (T_1 ve T_4 oranlarına göre),
- b- Blokun spontan olarak iyileşmesi (T_1 ve T_4 oranlarına göre),

a- Blokun antikolinesteraz verilmesiyle iyileşmesi: I-A grubunda 6 olgu, I-B grubunda 10 olgu, II. grupta ise 14 olguya operasyon süresi sonunda blokun iyileşmesi için neostigmin uygulandı. Bunlarda döndürme öncesi nöromüsküler iletim (T_1 oranına göre): I-A grubunda $\%31.70 \pm 15.66$, I-B grubunda $\%43.66 \pm 7.32$, II. grupta $\%22.18 \pm 5.08$ idi. I. grubun (ortalaması $\%37.6$) neostigminden sonraki iyileşmesi süratle olmuş ve sekizinci dakika sonunda I-A grubunda $\%94.50 \pm 0.00$,

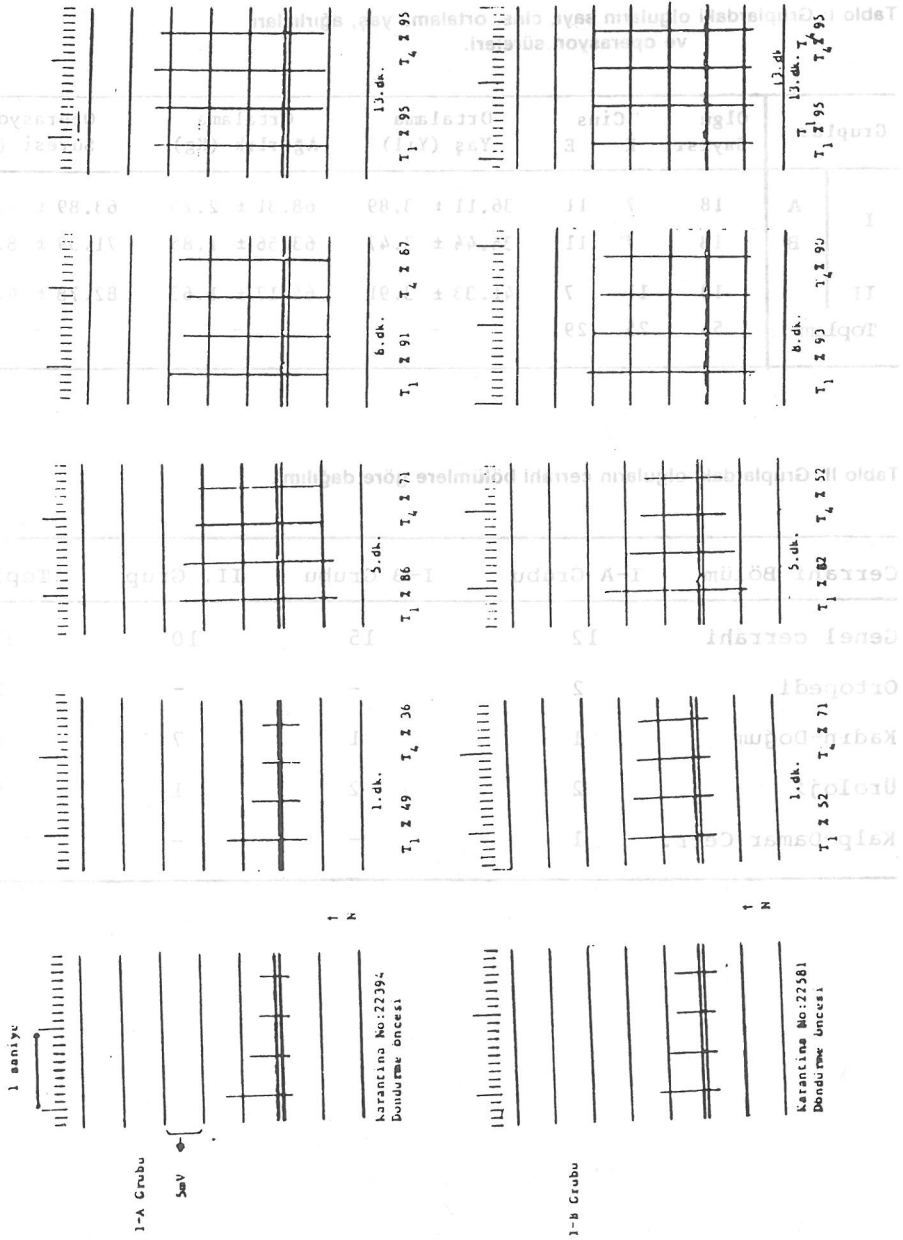
Tablo I: Gruplardaki olguların sayı, cins, ortalama yaş, ağırlıkları ve operasyon süreleri.

Gruplar	Olgu Sayısı	Cins		Ortalama Yaş (Yıl)	Ortalama Ağırlık (Kg)	Operasyon Süresi (dk).	
		K	E				
I	A	18	7	11	36.11 ± 3,89	68.31 ± 2,25	63.89 ± 4.81
	B	18	7	11	34.44 ± 3,47	63.56 ± 1,85	71.39 ± 8.74
II		18	11	7	41.33 ± 3.91	64.17 ± 1.63	82.78 ± 4.99
Toplam		54	25	29	-	-	-

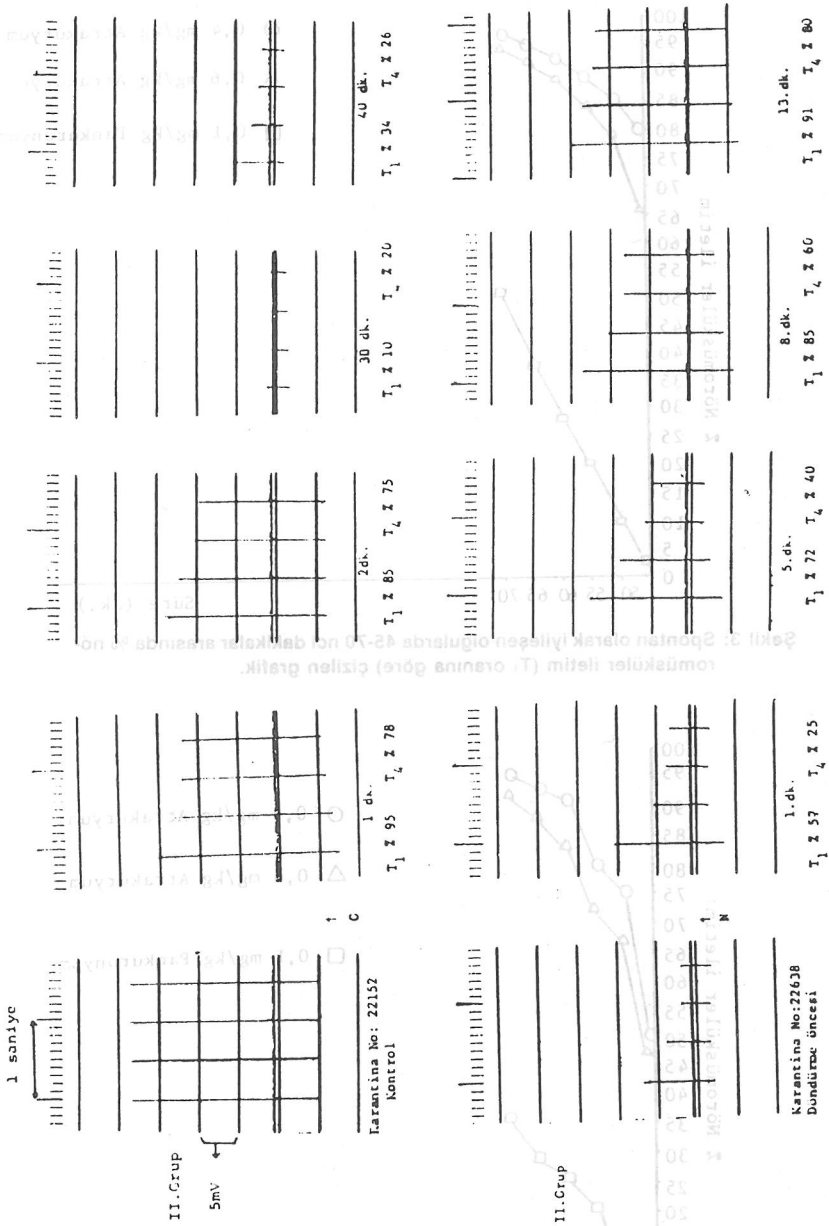
Tablo II: Gruplardaki olguların cerrahi bölümlere göre dağılımı.

Cerrahi Bölüm	I-A Grubu	I-B Grubu	II. Grup	Toplam
Genel cerrahi	12	15	10	37
Ortopedi	2	-	-	2
Kadın-Doğum	1	1	7	9
Uroloji	2	2	1	5
Kalp-Damar Cerr.	1	-	-	1

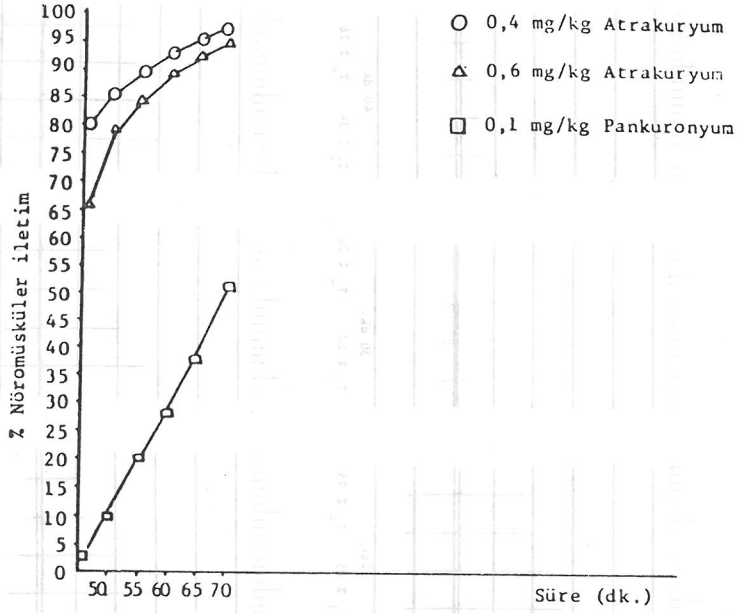
Şekil 5: I-A grubu 0.4 mg/kg etareksim, I-B grubu 0.6 mg/kg etareksim uygulanan birer olguda doğum öncesi, kesesinin varlığından sonra (I: 8, 13, 18 dk.) dönlü yanıt ve T-T oranları (N=kesesimin uygulanması)



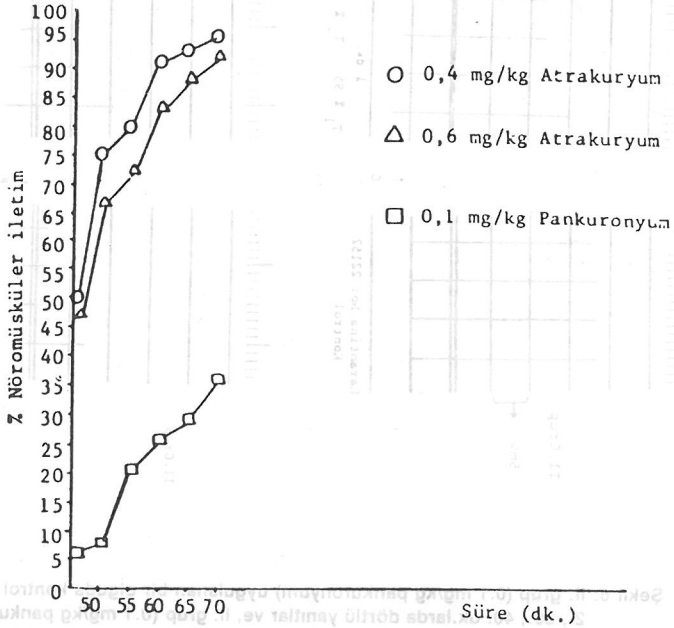
Şekil 5: I-A grubu 0.4 mg/kg atropiyum, I-B grubu 0.6 mg/kg atropiyum uygulanan birer olguda döndürme öncesi, Neostigmin verildikten sonra (1., 5., 8., 13. dk.da) dörtlü yanıtlar ve T1-T₄ oranları (N= Neostigmin uygulaması)



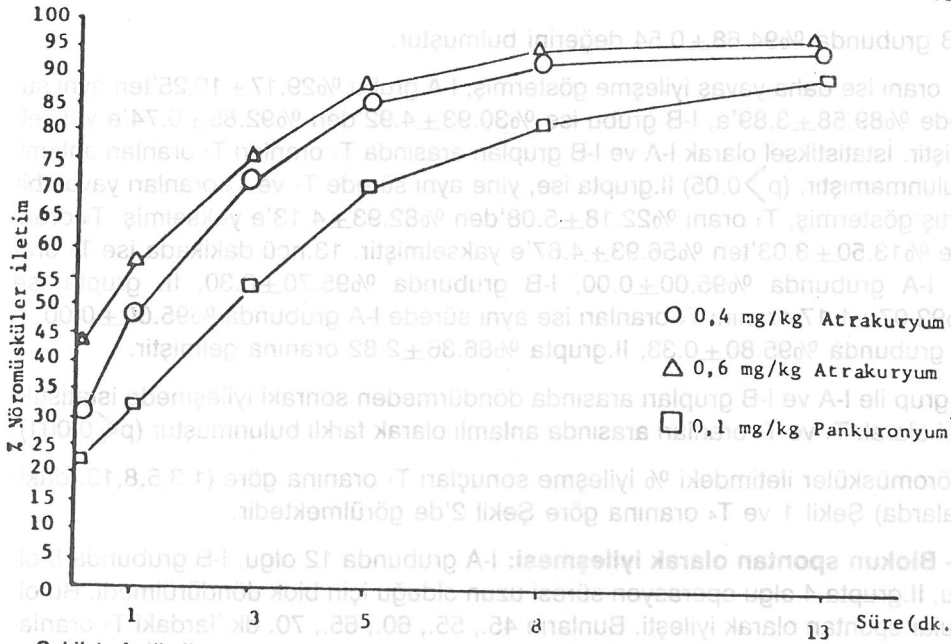
Şekil 6: II. grup (0.1 mg/kg pankuronyum) uygulanan bir olguda kontrol 1., 2., 30., 40. dk.larda dörtlü yanıt ve, II. grup (0.1 mg/kg pankuronyum) uygulanan bir olguda döndürme öncesi 1., 5., 8., 13. dk.larda dörtlü yanıt, T_1 ve T_4 oranları (G = Gevşetici uygulanımı, N = Neostigmin uygulanımı)



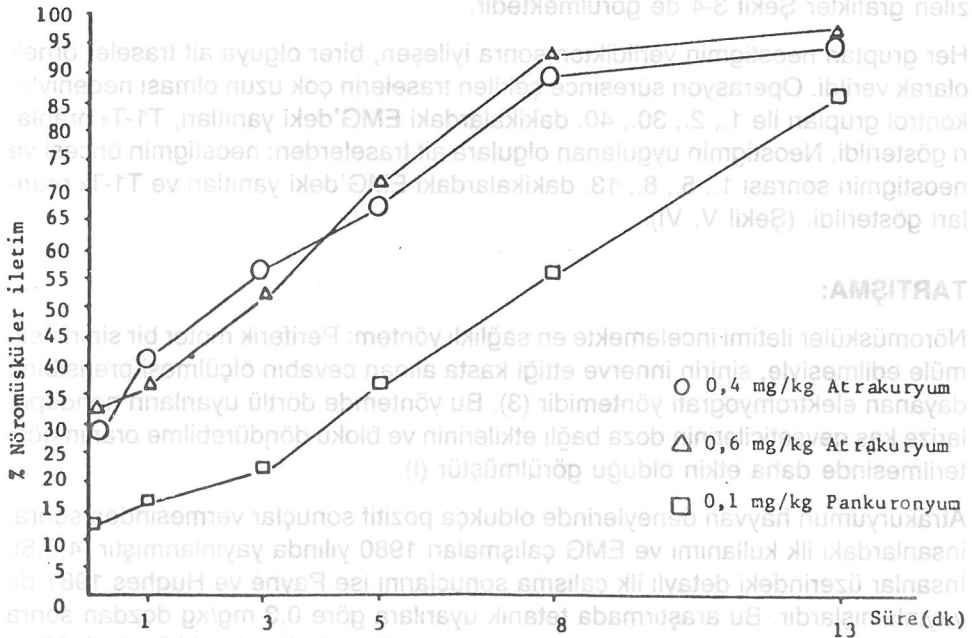
Şekil 3: Spontan olarak iyileşen olgularda 45-70 nci dakikalar arasında % nöromüsküler iletim (T₁ oranına göre) çizilen grafik.



Şekil 4: Spontan olarak iyileşen olgularda 45-70 nci dakikalar arasında % nöromüsküler iletim (T₄ oranına göre) çizilen grafik.



Şekil 1: Antikolinesteraz verilen olgularda nöromusküler iletimdeki % iyileşmenin zamana karşı grafiği (T₁ oranına göre)



Şekil 2: Antikolinesteraz verilen olgularda nöromusküler iletimdeki % iyileşmenin zamana karşı grafiği (T₂ oranına göre)

I-B grubunda 94.68 ± 0.54 değerini bulmuştur.

T₄ oranı ise daha yavaş iyileşme göstermiş, I-A grubu 29.17 ± 10.25 'ten aynı sürede 89.58 ± 3.89 'a, I-B grubu ise 30.93 ± 4.92 'den 92.85 ± 0.74 'e yükselmiştir. İstatistiksel olarak I-A ve I-B grupları arasında T₁ oranları T₄ oranları anlamlı bulunmamıştır. ($p > 0.05$) II.grupta ise, yine aynı sürede T₁ ve T₄ oranları yavaş bir artış göstermiş, T₁ oranı 22.18 ± 5.08 'den 82.93 ± 4.13 'e yükselmiş. T₄ oranı ise 13.50 ± 3.03 'ten 56.93 ± 4.67 'e yükselmiştir. 13.ncü dakikada ise T₁ oranı I-A grubunda 95.00 ± 0.00 , I-B grubunda 95.70 ± 0.30 , II. grupta ise 92.07 ± 1.17 oranını T₄ oranları ise aynı sürede I-A grubunda 95.00 ± 0.00 , I-B grubunda 95.80 ± 0.33 , II.grupta 86.36 ± 2.82 oranına gelmiştir.

II.grup ile I-A ve I-B grupları arasında döndürmeden sonraki iyileşmede istatistiksel olarak T₁ ve T₄ oranları arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Nöromüsküler iletimdeki % iyileşme sonuçları T₁ oranına göre (1,3,5,8,13. dakikalarda) Şekil 1 ve T₄ oranına göre Şekil 2'de görülmektedir.

b- Blokun spontan olarak iyileşmesi: I-A grubunda 12 olgu, I-B grubunda 8 olgu, II.grupta 4 olgu operasyon süresi uzun olduğu için blok döndürülmedi. Bu olgular spontan olarak iyileşti. Bunların 45., 55., 60., 65., 70. dk.'lardaki T₁ oranları, I-A, I-B grubu 45 dk. sonra hızla iyileşme gösterdi ve II.gruptan anlamlı olarak farklıydı. ($p < 0.001$).

Spontan iyileşen olgularda (45-70 dk. için) T₁ ve T₄ oranlarından yararlanılarak çizilen grafikler Şekil 3-4 de görülmektedir.

Her gruptan neostigmin verildikten sonra iyileşen, birer olguya ait traseler örnek olarak verildi. Operasyon süresince çekilen traselerin çok uzun olması nedeniyle, kontrol grupları ile 1., 2., 30., 40. dakikalardaki EMG'deki yanıtları, T₁-T₄ oranları gösterildi. Neostigmin uygulanan olgulara ait traselerden: neostigmin öncesi ve neostigmin sonrası 1., 5., 8., 13. dakikalardaki EMG'deki yanıtları ve T₁-T₄ oranları gösterildi. (Şekil V, VI).

TARTIŞMA:

Nöromüsküler iletimi incelemekte en sağlıklı yöntem: Periferik motor bir sinirin stimüle edilmesiyle, sinirin innerve ettiği kasta alınan cevabın ölçülmesi prensibine dayanan elektromyografi yöntemidir (3). Bu yöntemde dörtlü uyarıların nondepolarize kas gevşeticilerinin doza bağlı etkilerinin ve bloku döndürebilme oranının gösterilmesinde daha etkin olduğu görülmüştür (1).

Atrakuryumun hayvan deneylerinde oldukça pozitif sonuçlar vermesinden sonra, insanlardaki ilk kullanımı ve EMG çalışmaları 1980 yılında yayınlanmıştır (4,5,6). İnsanlar üzerindeki detaylı ilk çalışma sonuçlarını ise Payne ve Hughes 1981 de yayınlamışlardır. Bu çalışmada tetanik uyarılara göre 0.3 mg/kg dozdan sonra %95 iyileşme 34.9 \pm 1.9 dk.da görülmüş, doz 0.6 mg/kg'a çıkarıldığında %95 iyileşme 34.5 \pm 4.4 dk.da ölçülmüştür. Tekrarlama dozlarından sonra kümülasyon gö-

rülmemiş, bazı olgularda spontan iyileşme görülmüş ve neostigminin sonra tam iyileşme gelişmiştir (7).

Atrakuryum ile yapılan çalışmaların EMG bulgularında yukarıda sözü geçen ilk çalışmaya göre daha farklı denebilecek bulgular gözlenmiştir.

Calvey ve ark.(8) ulnar sinir üzerine dörtlü uyarılar uygulanan ve 0.6 mg/kg atrakuryum verilen olgularda T_1 değerlerine göre maksimal nöromüsküler blokajın 20-25 dakika sürdüğünü, bu etkinin daha sonraki 15 dakikada yavaş olarak azaldığını, 40 ve 60 dakika arasında ise en hızlı bir iyileşmeyi gözlemişlerdir. T_4 değerinin ise 20-60 dk. arasında oldukça sabit kaldığını ancak 60 dk.dan sonra farklılığın hızla arttığını gözlemişlerdir.

T_1 ve T_4 oranlarının farklı zamanlarda değişmeye uğraması pankuronyumda görülmemiş, atrakuryum da görülme nedeni ise, bu ilacın hem pre hem de postsinaptik membrana etki edebileceği şeklinde açıklanabilmiştir (9).

Gramstad ve ark.(10) 0.33 mg/kg atrakuryum 0.075 mg/kg pankuronyum vererek EMG ile yaptıkları çalışmada etki süresini atrakuryum grubunda 27.6 ± 1.4 dk. pankuronyum grubunda ise 45.3 ± 4.2 dk. olarak hesaplamışlardır.

Katz (11) 0.08 mg/kg dozda pankuronyum verdikten sonra kontrol değerlere göre %10 iyileşmeyi 65 ± 8.1 dk., %25 iyileşmeyi ise 86 ± 13 dk. görmüştür. Katz bu çalışmasında 0.08 mg/kg pankuronyum ile ortalama 86 dk. yeterli gevşemenin sağlanabildiğini belirtmiştir.

Norman ve ark.(12) 0.01 mg/kg pankuronyum verdikleri olgularda etki başladıktan en az 43 dk. en çok 80 dk. kadar EMG'de hiçbir cevap alınamamış, daha sonra iyileşme başlamıştır. Neostigminle (2.5 mg) tam bir antanogizasyon sağlanmıştır.

Kas gevşeticilerinin etkilerinin döndürülebilirliği arzulanan bir özellikleridir. Bu amaçla antikolinesterazlar kullanılmaktadır. Atrakuryumun neostigmin ve edrophoniumla başarıyla anatgonize edildiğini birçok yayında görmek mümkündür (8,11,13). Antagonizan ilacın verildiği andaki blok seviyesi blokun hangi oranda ve hızda döndürülebileceği üzerinde etkili olabilmektedir. Bu konuda depresyonun %98 oranından tam iyileşmeye getirmek için 60 mikrogram/kg dozda neostigminin gereksinim duyulduğu gösterilmiştir (14).

Aynı çalışmada tam iyileşme süresi antagonize edildikten sonra 8.2 dakika olarak hesaplanmıştır. Katz ise normal bir erişkinde 2.5 mg neostigminle pankuronyumunu yapmış olduğu blokajın tam döndürülebileceğini izlemiştir. Yine bu çalışmada neostigmin verildiğindeki dalga depresyon seviyesi, kontrol değere göre %20 ile daha yukarı ise tam iyileşmeye kadar 15 dk.dan az zaman geçmekte %20 den aşağı ise bu süre 29 dk.ya kadar sürmektedir (11).

Atrakuryum verdiğimiz (T_1 oranı ortalama %37.6 olan) ve neostigmin uygulanan toplam 16 olguda blokun en az %95 oranında düzeldiğini izledik. Neostigmin verilmenden önce T_4 oranı %30.05 olan bu olgularda blok T_4 oranına göre %91.2 oranında düzeldi. Her iki doz atrakuryumda blokun düzelme süresi, birbirinden an-

lamlı farklılık göstermemiş olup bu süre ortalama 8 dk. civarında idi.

II.grupta pankuronyum verdiğimiz olgulardan 14'ünde neostigmin uyguladık. Bunlarda T₁ oranı ortalama (%22.18) idi. Neostigmin verildikten ortalama 13 dk. sonra T₁ oranında düzelme atrakuryuma kıyasla daha yavaştı ve T₁ oranı ortalama %92 idi. T₄ oranı ise neostigmin verildikten 13 dk. sonra %86 oldu. Solunum yeterli görüldüğü için olgular uyanma odasına alındı.

Çalışmamızın sonunda her iki doz atrakuryumdan sonra iyileşmenin daha süratli olduğu, antikolinesterazlarla etkilerinin daha kısa sürede döndürülebildiği görülmüştür.

KAYNAKLAR:

- 1- Ali HH., SACARASE JJ.:Monitoring of Neuromuscular Function, Anesthesiology, 45:216-243, 1976.
- 2- SÜMBÜLOGLU K.:Sağlık Bilimleri Araştırma Teknikleri, İstatistik: Çağ Matbaası, Ankara, 1978, s:121-124.
- 3- AKYÖN G.(Çev.), Wylie WD., CHURCHILL-DAVIDSON HC.:Anestezi Uygulaması II.Cilt, Die Matbaası, Ankara, 1984, s:995.
- 4- HUGHES R., AZAWI SA., HUNT TM., PAYNE JP.:Further Studies with Atracurium, Brit.J. Anaesth., 56: 956, 1984.
- 5- HUGHES R., HUNT TM., PAYNE JP.:Recovery from Neuromuscular Blockade by Atracurium. Brit.J.Anaesth., 55:634, 1983.
- 6- HUNT TM., HUGHES R., PAYNE JP.:Premilinary studies with atracurium in anaesthetized Man. Brit.J.Anaesth., 56: 238-239, 1984.
- 7- PAYNE JP., HUGHES R.:Evolution of Atracurium in Anaesthetized Man. Brit.J. Anaesth., 53: 45-54, 1981.
- 8- CALVEY TN., MACMILLAN RR., WEST DM., WILLIAMS NE.:Electromyographic Assessment of Neuromuscular Blockade Induced by Atracurium. Brit.J.Anaesth., 55: 575, 1983.
- 9- WILLIAMS NE., WEBB SN., CALVEY TN.:Differential Effects of Myoneural Blocking Drugs on Neuromuscular Transmission. Brit.J.Anaesth., 52:1111-1114, 1980.
- 10- GRAMSTAD L., LILLEAASEN P., MİNSAAS B.:Onset time and Duration of Action for Atracurium, Ors NC 45 and Pancuronium Brit.J.Anaesth., 54: 827-829, 1982.
- 11- KATZ RL.:Clinical Neuromuscular Pharmacology of Pancuronium. Anaesthesiology, 34: 550-556, 1971.
- 12- NORMANN J., KATZ RL., SEED RF.:The Neuromuscular Blocking Action of Pancuronium in Man During Anaesthesia. Brit.J.Anaesth., 42: 702-709, 1970.
- 13- BAIRD WLM., KERR WJ.:Reversal of Atracurium with Edrophonium. Brit.J. Anaesth., 55: 635, 1983.
- 14- HILGENBERG JC.:Comparison of the Pharmacology of Vecuronium and Atracurium with that of other Currently Available Muscle Relaxants. Anaesth. Analg. 62: 524-531, 1983.