

SEZARYEN GİRİŞİMİNDE FAZADİNİUM (AH—8165) KULLANIMI
VE YENİ DOĞANA ETKİSİ*

Dr. Zeynep Esener**

Sezaryen girişimi uygulanacak 14 miadında gebe hastaya, hızlı etkili ve non-depolarizan tipte bir kas gevşetici olan fazadinium 1 mg/kg dozda uygulanarak, annede sağladığı entübasyon koşulları ve cerrahi gevşeme ile yeni doğana etkisi araştırıldı. Fazadinium'un hızla endotrakeal entübasyona olanak verdi, iyi bir cerrahi gevşeme sağladığı, annenin sinir-kas iletiminde ileri derecede depresyona neden olurken, yeni doğanda klinik veya elektromiyografik olarak gösterilebilen bir etkisi olmadığı gözlemlendi.

Günümüzde sezaryen girişimi için uygulanan en yaygın anestezi yöntemi genel anestezidir. Bu amaçla uygulanacak ilaçların fötüs ve yeni doğanı etkilemesi önemli bir endişe konusu olup, hastanın hızla uyutularak, entübe edilmesi ve indüksiyon-doğum aralığının kısa tutulması gerekir. Midenin dolu olabileceği acil girişimlerde hızlı entübasyon daha da önem kazanmaktadır. Bu nedenle sezaryen girişimi uygulanacak olgularda, en hızlı etkili kas gevşetici olan süksinilkolin yaygın olarak kullanılmaktadır. Süksinilkolin'in bu girişimlerde yaygın olarak kullanılmasının diğer önemli bir nedeni de fötüsü hemen hiç etkilememesidir (17). Ancak depolarizan tipte bir gevşetici olan süksinilkolin'in fasikülasyonlar, mide içi basıncında artma

* Bu çalışma Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalında yapıldı.

** Aynı Ana Bilim Dalı Doçenti.

ve bunların neden olabileceği mide içeriği aspirasyonu tehlikesi, kas ağrıları ve özellikle tekrarlanan dozların kalbte neden olduğu ritm bozuklukları gibi yan etkileri (13), sezaryen girişimlerinde sakıncalı olabilecek etkilerdir. Bu yan etkiler ilacın neden olduğu depolarizasyonun sonucudur (20). Ayrıca etkisinin çok kısa sürmesi, dozun sık sık tekrarlanması veya uzun etkili ve başka gruptan bir kas gevşetici kullanma gereğini ortaya çıkarmaktadır. Öte yandan süksinilkolinin bu yan etkilerinin söz konusu olmadığı pankuronium, gallamin, tuboküarin ve alkuronium gibi nondepolarizan gevşeticilerin de, etkilerinin yavaş başlaması, değişik derecelerde plasental geçiş ve bazılarının etkisinin çok uzun oluşu gibi sezaryende kullanımlarını sınırlayan özellikleri söz konusudur (11, 12, 13, 19, 23).

Bu çalışmada, ilk 1972'de Simpson ve ark. (22) tarafından klinikte uygulanan, etkisinin süksinilkolin gibi hızlı başladığı bildirilen ve non-depolarizan tipte bir gevşetici olan Fazadinium'un (AH-8165) sezaryen girişimlerinde kullanımının değerlendirilmesi ve anne ile yeni doğan üzerindeki etkilerinin araştırılması planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, baş-pelvis uyumsuzluğu (4 olgu), geçirilmiş sezaryen (7 olgu), geçirilmiş rüptür (1 olgu) ve makat gelişi (2 olgu) gibi çeşitli nedenlerle sezaryen girişimi uygulanan, yaş ortalaması 26.8 ± 1.2 (değişim sınırları 21 — 36 yaş) olan 14 kadın hastada ve yeni doğan bebeklerinde yapıldı. Hastalarda kas gevşetici uygulamasından önce saptanan değerler, kontrol değerler olarak alındı.

Anestezi Yöntemi:

Hastalar girişimden 45 dakika önce im olarak veya indüksiyon öncesi i.v. olarak verilen 0.5 mg atropinle premedike edildi. Maske ile 3-4 dakika oksijen verildikten sonra, indüksiyon 250-300 mg i.v. pentotil ile sağlandı. Kas gevşemesi için 1 mg/kg dozda Fazadinium verildi ve spontan solunumun hafiflediği, çene kaslarının gevşediği hissedildiğinde endotrakeal entübasyon yapıldı ve cerrahi girişim başlatıldı. Anestezinin devamı, bebeğin çıkımına dek 2 lt/dk oksijen ve 4 lt/dk azot protoksit ile, daha sonra da % 0.5-1 Halotan eklenecek şekilde sağlandı. Göbek kordonu kleplendikten sonra gerekli dozda sinpitan yapıldı. Girişim sonunda spontan solunum dönmüş olsa da

neostigmin-atropin verilerek sinir-kas bloğu antagonize edildi. Bebekte 1. ve 5. dakika Apgar skorları belirlendi ve gerekli resüsitatif girişimler yapıldı.

Sinir-Kas İletiminin Gözlenmesi :

Teknik olanakların kısıtlılığı nedeniyle, olguların altısında elektromiyografi, diğerlerinde ise periferik sinir stimülatörü kullanıldı. Elektromiyografi için DISA Digital EMG Sisteminden yararlanıldı. Kayıt ve uyarı yapılacak cilt bölgeleri alkolle silindi. Kaydedici elektrot olarak, disk şeklinde büyük (anne için) ve küçük (bebek için) boy elektrotlar kullanıldı. Aktif elektrot (katot) M. Abduktor Dijiti Minimi'nin ortasına, pasif elektrot (anot) ta bu kasın distaline, küçük parmak kökünde, tendon üzerine tesbit edildi. Uyarı için kullanılan bipolar yüzeysel elektrot ise dirsekte ulnar olukta, ulnar sinir trasesi boyunca yerleştirildi ve bir bantla tesbit edildi. Elektromiyograf, 0.3 milisaniye süreli, supramaksimal şiddette ve 2 Hz hızda 4 uyarı («train of four», dörtlü uyarı) verecek şekilde programlandı.

Kayıtlar, annede gevşetici verilmeden önce (kontrol), bebek çıktığı sırada, bebekte ise doğumdan sonraki 5 dakika içinde bir dakika aralıklarla yapıldı. Dörtlü uyarılara alınan 1. ve 4. yanıtların yükseklikleri milimetrik olarak ölçüldü ve dizilerdeki 1. yanıtın kontrol yanıtı (T1 oranı) ve aynı dizi içindeki 4. yanıtın 1. yanıtı oranı (T4 oranı) yüzde olarak hesaplandı.

Periferik sinir stimülatörü (Dupaco) kullanılan olgularda da supramaksimal şiddette dörtlü uyarılardan yararlanıldı. Yukarıda belirtilen zamanlarda uygulanan dörtlü uyarılara alınan yanıtların yüksekliği ve sayısı gözle izlendi.

BULGULAR

Annede :

Bütün olgularda endotrakeal entübasyon, fazadinium enjeksiyonunu izleyen iki dakika içinde gerçekleştirildi. Üç olguda entübasyona hafif ıkınma şeklinde reaksiyon görüldü. Fazadinium'un kardiovasküler etkileri parametrik olarak incelenmedi ise de iki olguda enjeksiyon sonrası, kalb atım sayısında 160/dk olacak şekilde şiddetli artış gözlemlendi. Girişim süresince bütün olgularda cerrahi gevşeme yeterli idi. Girişim sonuna doğru spontan solunum başladı, ancak bu sırada cerrahi gevşeme yeterli olup, spontan solunum girişimi

güçleştirmede. Girişim sonunda sinir-kas bloğu kolaylıkla antagonize edildi. Bebeğin çıkarılması indüksiyondan ortalama 10.8 ± 1.5 dakika sonra gerçekleşti. Göbek kordonu kleplendiği sırada annede iletimin ileri derecede deprese olduğu gözlemlendi. Bu sırada iletim, T1 oranına göre ortalama $\% 17.8 \pm 5.9$, T4 oranına göre de daha deprese olmak üzere $\% 9.7 \pm 3.2$ idi. Sinir stimülatörü ile izlenen olguların ise dördünde, dördü uyarılara hiç yanıt alınmazken (T1 ve T4 oranları sıfır) dördünde çok küçük 1. yanıt alındı (T1 oranı yaklaşık $\% 10$, T4 oranı sıfır) (Tablo I).

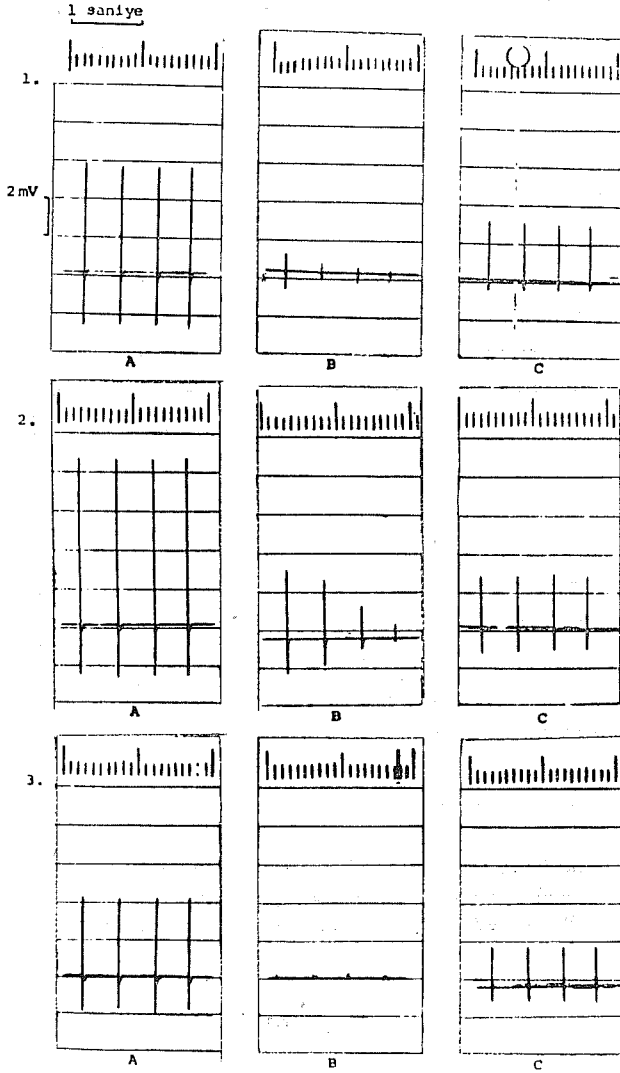
Tablo I. Hastaların yaşı, bebeklerin doğum zamanı, 1. ve 5. dakikalardaki Apgar skorları, doğum sırasında anne (% T1 ve T4 oranları olarak) ve bebekte (dörtlü sinir uyarılarına alınan yanıt) sinir-kas iletimi (İlk altı olguda EMG aygıtı, diğerlerinde periferik sinir stimülatörü kullanıldı)

Sıra No	Prot. No	Yaş	Doğum Zamanı	Apgar 1. dk.	Skoru 5. dk.	Doğum Bebekte	Sırasında % T1	İletim Annede % T4
1	26730	24	9. dk	8	10	Normal	21	17
2	42929	25	12. »	7	10	»	42	17
3	51707	35	12. »	8	10	»	0	0
4	44200	30	7. »	9	10	»	8	0
5	47494	24	12. »	9	10	»	14	14
6	42520	25	10. »	8	10	»	22	10
7	128174	25	6. »	9	10	»		Yanıt yok
8	122663	29	5. »	4	5	»	Çok küçük	1. yanıt
9	42927	26	13. »	9	10	»		Yanıt yok
10	85100	24	10. »	8	10	»		» »
11	93806	21	12. »	9	10	»	Çok küçük	1. yanıt
12	43973	28	11. »	8	10	»	»	» »
13	128971	36	28. »	7	10	»	»	» »
14	123900	23	5. »	7	10	»		Yanıt yok

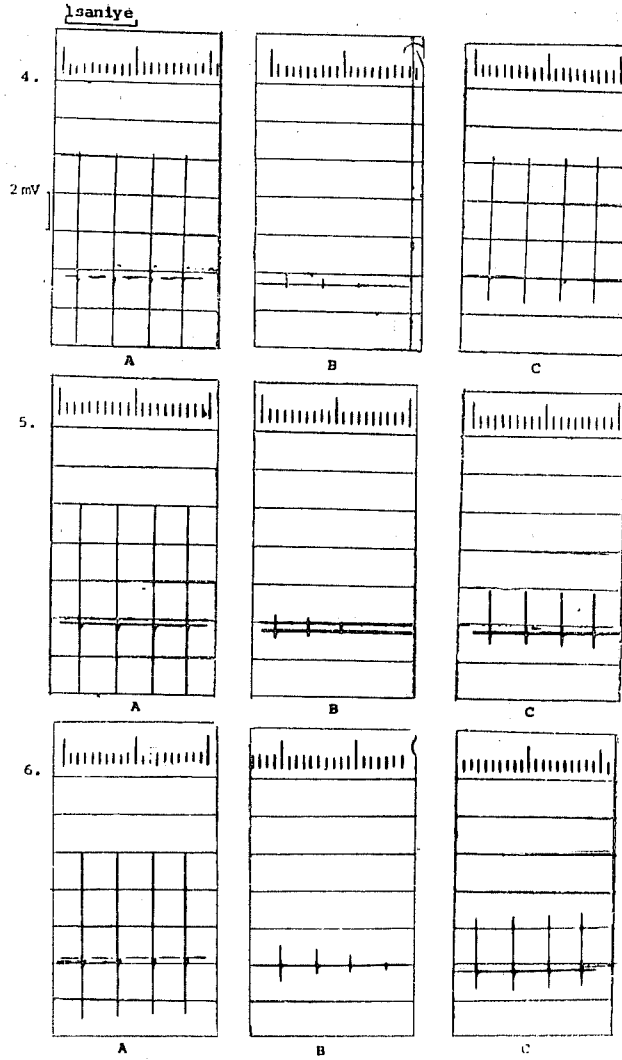
Bebekte :

Yeni doğanların biri dışında hepsinde Apgar skoru 1. dakikada 7 ve üzerinde, 5. dakikada ise 10 idi (Tablo I). Bebeklerin hepsinde üst solunum yolu aspirasyonu yapıldı ve maske ile oksijen verildi. Birinci dakikada Apgar skoru 4 olan bir bebekte, başlangıçta maske ile, ardından endotrakeal tüp aracılığı ile yapılan pozitif basınçlı solunuma karşın yeterli havalanma sağlanamadığı görüldü. Ameliyathanede çekilen röntgen filminde, göğüs kafesinin solda diyafram

hernisinden geçen barsaklar, sağda da kalb gölgesi ile dolu olduğu ve çok küçük bir akciğer alanı olduğu görüldü. Bu olguda daha sonra herninin onarımı için cerrahi girişim gerekti. Doğumu izleyen 5 dakika içinde birer dakika aralıkla verilen dörtlü uyarılara alınan yanıtlar sözü edilen bebek de dahil bütün olgularda eşit yükseklikte idi (Tablo 1). EMG ile izlenen 6 anne ve bebeğine ait kayıtlar Şekil 1 ve 2'de toplu olarak gösterildi.



Şekil 1. 1,2,3'no'lu hastalar ve bebeklerine ait elektromiyografik kayıtlar (A: Annede kontrol, B: Annede doğum sırasında, C: Yeni doğanda)



Şekil 2. 4,5,6'no'lu hastalar ve bebeklerine ait elektromiyografik kayıtlar (A: Annede kontrol, B: Annede doğum sırasında, C: Yeni doğanda)

TARTIŞMA

Giriş bölümünde de belirtildiği gibi, sezaryen girişimi için uygulanacak genel anestezide kullanılan ilaçların plasentayı geçerek fötüsü ve yeni doğanı etkilemesi başta gelen endişe konusudur. Gerek

entübasyonu kolaylaştırmak, gerekse girişim süresince gevşeme sağlamak üzere kullanılan kas gevşeticilerin plasentayı geçtikleri takdirde yeni doğanın solunumunu etkilemeleri söz konusudur. Ancak, çoğu kuartner amonyum yapısında olan kas gevşeticilerin yağda eritilebilirlikleri az, molekül ağırlıklarının büyük oluşu ve yüksek oranda iyonize olmaları nedeniyle plasental geçişlerinin az olduğu bildirilmektedir (10, 12). Örneğin, süksinilkolin'in fötusta izlenebilir klinik etki göstermesi için minimum paralizan dozun bin misli dozda verilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (17). Kuartner amonyum grubu içeren iki halkadan oluşan Fazadinium'un (6, 20) da yukarıda belirtilen özellikler nedeniyle plasental geçiş olasılığının az olduğu ileri sürülmektedir (5). Hayvan deneylerinde ve gebeliğin sonlandırılması için histerotomi yapılan hastalarda, uygulanan fazadinium'un ancak % 0.01'i fötusa geçmektedir (5). Öte yandan elektif sezaryen girişimi veya forseps uygulanan hastalara Fazadinium verildikten sonra kordon kanında hiç Fazadinium bulunmadığını (5) ve % 20 oranında Fazadinium bulunduğunu (3) bildiren çalışmalar vardır. Her iki çalışma da klinik olarak yeni doğanların solunumlarının yeterli bulunduğunu ve paralizasyonu belirttilerini olmadığını belirtmektedir. Ancak bu çalışmalar, bebeğin doğumu sırasında anne veya bebekteki sinir-kas iletiminin durumuna ilişkin bilgi vermemektedir. Çalışmamızda, hem erişkin (2), hem de çocuk ve bebeklerde (15), sinir-kas iletiminin değerlendirilmesinde tek uyarılardan daha duyarlı olduğu gösterilen dörtlü uyarılar kullanılarak bu konunun araştırılması planlandı. Dörtlü uyarıların kontrol değeri gerektirmeyişi ve tetanik uyarılar kadar ağırlı olmayışı da bir üstünlüktür (2). Teknik nedenlerle olguların yalnız bir kısmında EMG aygıtı kullanılabilirdi. Ancak periferik sinir stimülatörü ile verilen dörtlü uyarılara alınan yanıt sayısının ve yanıtlarda gözle izlenebilir sönme (fade) oluşunun da, iletimdeki depresyon derecesi hakkında fikir verebileceği bildirilmektedir. Ali ve Savarese (1), iletimdeki depresyon % 75 olduğunda 4., % 80 olduğunda 3., % 90 olduğunda 2. ve nihayet % 100 olduğunda da bütün yanıtların kaybolduğunu ve bu şekilde klinik uygulamada sadece dörtlü uyarılara alınan yanıtların sayılması ile iletim hakkında bilgi edinilebileceğini belirtmektedir. Dörtlü uyarılara alınan yanıtlarda gözle izlenebilir sönme olmayışı da T4 oranının % 75'in üzerinde ve iletimin yeterli olduğunu göstermektedir (7, 18). Bu çalışmada da, sinir stimülatörü kullanılan sekiz olgudan dördünde, göbük kordonu klemlendiği sırada dörtlü uyarılara hiç yanıt alınmazken (T1 ve T4 oranları sıfır, iletimde % 100 depresyon), dört olguda da sadece küçük birinci yanıt alındığı (T1 oranı % 10, T4 oranı sıfır,

letimde % 90 depresyon) gözlemlendi. Bu gözlemler ve EMG kayıtları göbük kordonu klemlendiği sırada annede iletimin ileri derecede deprese olduğunu gösterdi. Flynn ve ark (14) benzer bir çalışmada, non-depolarizan bir gevşetici olan ve hayvan deneylerinde plasentayı geğmediği gösterilen Atrakurium'u kullanmışlar ve bebeğin etkilenmediğini göstermişlerdir. Ancak önce entübasyon amacı ile süksinilkolin kullanılması ve bunun etkisi geçtikten sonra Atrakurium verilmesi nedeniyle bu alışma, Atrakurium'un başlangıçtan itibaren kullanılması ile ortaya çıkabilecek etkiler hakkında fikir vermemektedir.

Yeni doğan bebeklerin hepsine rutin olarak üst solunum yolları aspirasyonu ve maske ile oksijen uygulandı. Bulgular bölümünde de sözü edilen ve solunum güçlüğü konjenital diyafram hernisine bağlanan bebek dışında bütün yeni doğanlarda solunum güçlüğü veya kas gevşetici etkisi gözlenmedi. Dörtlü sinir uyarılarına alınan yanıtlar da normaldi.

Fazadinium kalb atım sayısı ve kardiyak out-putta anlamlı bir artış, santral venöz basınç ve sistemik vasküler dirençte ise anlamlı bir düşmeye neden olabilmektedir (9, 21). Biz de az sayıda da olsa bazı olgularda şiddetli taşikardi gördük. Bu etki kalb atım sayısı önceden yüksek olan hastalarda sakıncalı olabilir.

Bu alışma ile de, Fazadinium'un kaynak verilerine (4, 8, 16) benzer şekilde, hızlı etkili, neostigminle kolaylıkla antagonize edilebilen non-depolarizan tipte bir blok yaptığı gösterildi. Sonuç olarak; 1 mg/kg dozda Fazadinium'un sezaryen girişimlerinde yeterli entübasyon koşulları sağladığı, cerrahi gevşemenin yeterli olduğu ve yeni doğanı etkilemediği kanısına varıldı.

S U M M A R Y

Fourteen patients were given fazadinium in a dose of 1 mg/kg to evaluate the use of this fast-acting non-depolarizing muscle relaxant in caesarean sections and its neuro-muscular effects on both the mother and the newborn. Fazadinium was found to provide good intubating conditions and surgical relaxation. In spite of the marked depression in the neuro-muscular transmission of the mother at the time of delivery, there was neither the clinical nor electromyographic signs of the effect of muscle relaxant in the newborn.

K A Y N A K L A R

1. Ali, H.H., Savarese, J.J.: Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology*, 45 : 216, 1976.
2. Ali, H.H., Utting, J.E., Gray, T.C.: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block, Part I. *Br. J. Anaesth.*, 43 : 473, 1971.
3. Bertrand, J.C., Duvaldestin, P., Henzel D. et al.: Quantitative assessment of placental transfer of fazadinium in obstetric anaesthesia. *Acta Anaesth. Scand.*, 24 : 135, 1980.
4. Blogg, C.E., Savege, T.M., Simpson, J.C. et al.: A new muscle relaxant-AH 8165. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 66 : 1023, 1973.
5. Blogg, C.E., Simpson, B.R., Tyers, M.B. et al.: Placental transfer of AH 8165. *Br. J. Anaesth.*, 45 : 638, 1973.
6. Bolger, L., Brittain, R.T., Jack, D. et al.: Short lasting, competitive neuromuscular blocking activity in a series of azobis-arylimidazo- (1, 2-a) - pyridinium dihalides. *Nature*, 238 : 354, 1972.
7. Brand, J.B., Cullen, D.J., Wilson, N.E. et al.: Spontaneous recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade: Correlation between clinical and evoked responses. *Anesth. Analg.*, 56: 55, 1977.
8. Brittain, R.T., Tyers, M.B.: AH 8165: A new short-acting, competitive neuromuscular blocking drug. *Br. J. Pharmac.*, 45: 158, 1972.
9. Coleman, A.J., O'Brien, A., Downing, J.W. et al.: AH 8165: A new non-depolarizing muscle relaxant. *Anaesthesia*, 28: 262, 1973.
10. Collins, V.J.: *Fundamental Practices in: Principles of Anesthesiology*, 2nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1978, p. 1175.
11. Crawford, J.S.: Some aspects of obstetric anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 28 : 146, 1956.
12. Crawford, J.S.: *Principles and Practice of Obstetric Anaesthesia*, 3rd ed., Blackwell Scientific Pub., Oxford, 1972, pp 85, 176.
13. Feldman, S.A.: *Muscle Relaxants*, 2nd ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1979, pp 161, 164, 174, 180.
14. Flynn P.J., Frank, M., Hughes, R.: Evaluation of atracurium in caesarean section using train-of-four responses. *ASA Abstracts A 286, Anesthesiology V 57*, 1982.
15. Goudsouzian, N.G., Donlon, J.V., Savarese, J.J. et al.: Reevaluation of dosage and duration of action of d-tubocurarine in the pediatric age group. *Anesthesiology*, 43 : 416, 1975.

16. Kean, H.M.C.: The neuromuscular blocking properties of AH-8165 during halothane anaesthesia. *Anaesthesia*, 30 : 333, 1975.
17. Kvisselgaard, N., F.: Investigation of placental thresholds to succinylcholine. *Anesthesiology*, 22 : 7, 1961.
18. Lee, C., Katz, R.L.: Neuromuscular pharmacology, A clinical update and commentary. *Br. J. Anaesth.*, 52 : 173, 1980.
19. Pittinger, C.B., Morris, L.E., Keetel, W.C.: Vaginal deliveries during profound curarization. *Am. J. Obstet. Gynec.* 65 : 635, 1953.
20. Savarese, J.J., Kitz, R.J.: The quest for a short-acting nondepolarizing neuromuscular blocking agent. *Acta Anaesth. Scand., Suppl.* 53 : 43, 1973.
21. Savege, T.M., Blogg, C.E., Ross, L. et al.: The cardiovascular effects of AH-8165, *Anaesthesia*, 28 : 253, 1973.
22. Simpson, B.R., Savege, T.M., Foley, E.I. et al.: An azobisarylimidazo-pyridinium derivative: A rapidly acting, nondepolarizing muscle relaxant., *Lancet*, 1 : 516, 1972.
23. Thomas, J., Climie, C.R., Mather, L.E.: Placental transfer of alcuronium. *Br. J. Anaesth.*, 41 : 297, 1969.