

FAZADINUM BROMİDE (FAZADON) UYGULANMASININ  
SERUM POTASYUM DÜZEYİNE OLAN ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ\*

Dr. Gönül AKTÜRK\*\*

Bu çalışma fazadonun serum potasyum düzeyine etkisini araştırmak amacıyla toplam 80 hasta üzerinde yapıldı. Kontrol grubundaki 40 hastaya total 6 mg pavalon, diğer gruptaki 40 hastaya 1 mg/kg fazadon I.V. olarak uygulandı. Her iki gruptaki hastalardan indüksiyondan önce ve 8 mg/kg % 2,5 luk epontol ile indüksiyon yapıp, kas gevşeticisi verildikten 3 dakika ve 5 dakika sonra kan örnekleri alındı. Bu örneklerde serum potasyum düzeyleri tayin edildi.

Elde edilen bulgular kaynak taramalarından elde edilen bulgular ile tartışılarak değerlendirildi.

Sonuç olarak fazadonun da, pavalon gibi serum potasyum düzeyini düşürdüğü ve bu nedenle de potasyum düzeyi yüksek hastalarda bile güvenle kullanılabilir bir ajan olduğu kanısına varıldı.

Bugün için anesteziyolojide depolarizan veya non-depolarizan gruptan çeşitli kas gevşetici ajanlar bilinmekte ve değişik amaçlarla yerine göre uygulanmaktadır. Diğer taraftan ideal tipte bir nöromusküler blok yapıcı ajanın elde edilebilmesi için araştırmalar yapılmakta ve her geçen gün kas gevşetici ajanlara yenileri ilave edilmektedir. Bilindiği gibi ideal bir nöromusküler blok yapıcı ajanın sahip olması gereken bir takım özellikler vardır; non-depolarizan olması ve dola-

\* Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümünde yapıldı.

\*\* Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bilim Dalı Yardımcı Doçenti.

yısıyla adele fassikülasyonlarına neden olmaması, çabuk etki etmesi, etki süresinin uzun olması, kolay revers edilebilmesi gibi. Depolarizan tipteki kas gevşetici ajanların neden oldukları adele fassikülasyonları esnasında hastada göz içi basıncı, kafa içi basıncı, intragastik basınç artmakta ve serum potasyum düzeyi yükselmektedir. Depolarizan ve non-depolarizan ajanlar birbirleri ile karşılaştırıldığında, non-depolarizan ajanların daha ideale yakın özellikler taşıdıkları görülmektedir.

En son sentez edilen kas gevşetici ajanlardan birisi AH8165 D adıyla da bilinen fazadon (fazadinium bromide) dur. Fazadon non-depolarizan gruptan bir kas gevşetici ajandır. Bu gruptaki ajanların bütün özelliklerini taşımaktadır. Biz fazadonun serum potasyum düzeyine olan etkisini, yine kendisi gibi non-depolarizan bir ajan olan ve serum potasyum düzeyine etkisi bilinen pavulon ile karşılaştırarak incelemek yolunu seçtik.

## MATERYEL VE METOD

Çalışma, önemli solunum, dolaşım ve üriner patolojisi olmayan en genci 25, en yaşlısı 65 olan toplam 80 hasta üzerinde yapıldı. Bunlardan 40'ına fazadon, 40'ına pavulon uygulandı.

Anesteziden 30-45 dakika önce hastalara 0,5 mg atropin, 1 mg/kg dolantin ve 5 mg haloperidol I.M. verilerek premedikasyon yapıldı.

İndüksiyonda 8 mg/kg % 2,5 luk epontol kullanıldı. Kas gevşeticisi olarak kontrol grubundaki 40 hastaya 6 mg pavulon, diğer gruptaki 40 hastaya 1 mg/kg fazadon verildi. Kas gevşemesi olunca hastalar entübe edildi. Kas gevşeticisi verildikten 3 dakika ve 5 dakika sonra hastalardan yeniden 3 ml kan örneği alındı.

Anestezi, BOYLE MARK III mode KL anestezi makinası ile yarı kapalı sistemde, kontrollü solunumda ve % 33,3 O<sub>2</sub>, % 66,6 N<sub>2</sub>O ve % 1 halotan karışımı verilerek gerçekleştirildi.

Hastalar ameliyatın bitmesine yakın 0,5 mg atropin, 2-2,5 mg prostigmin verilerek revers edildiler. Alınan kan örnekleri potasyum değerleri ölçülmek üzere laboratuvara gönderildi. Potasyum değerlerini saptamak için FLAME PHOTOMETER kullanıldı.

Anestezi öncesi alınan kan örneği I, kas gevşeticisi verildikten 3 dakika sonra alınan kan örneği II, 5 dakika sonra alınan kan örneği III olarak numaralandırıldı.

Potasyum değeri sonuçları, ortalama değerleri ve değişiklikler, normal potasyum düzeyi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve önemlilik dereceleri saptandı.

## SONUÇLAR

Serum potasyum değerlerine bakılarak elde edilen bulgular Tablo I ve II de gösterildi. Tablo I de görüldüğü gibi kontrol grubunda pavulon uygulandıktan sonra 3 cü ve 5 ci dakikalarda ölçülen değerlerde, indüksiyondan önce ölçülen değerlere oranla bir düşme kaydedildi. Bulunan değerlerin ortalamaları alındığında; Preanestezik değer ortalama  $4,300 \pm 0,053$  m Eq/L, pavulon uygulandıktan 3 dakika sonraki değer ortalama  $4,045 \pm 0,60$  m Eq/L, 5 dakika sonraki değer ortalama  $3,837 \pm 0,049$  m Eq/L olarak bulundu. Kontrol değerlerine göre 3 cü dakikada ortalama % 5,93, 5 ci dakikada ortalama % 10,77 oranında bir düşme saptandı. Bu değerler birbirleri ile karşılaştırıldığında 3 cü dakikadaki düşme, 5 ci dakikadaki düşmeye oranla daha az bulundu. 3 cü ve 5 ci dakikadaki değerler birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki fark  $P < 0,01$  olduğundan önemli bulundu.

Tablo I: Pavulon Grubu Serum Potasyum Düzeyi (mEq)

VAKA	NO	I mEq/L	II mEq/L	III mEq/L
P.S.	1	4.50	4.00	4.00
M.Ö.	2	4.10	3.90	3.70
G.T.	3	4.60	3.90	3.50
A.Ş.	4	4.50	4.20	4.00
H.K.	5	4.20	4.10	3.85
F.T.	6	4.00	3.60	3.50
Ş.C.	7	4.50	3.60	3.50
A.D.	8	4.20	3.50	3.75
S.P.	9	4.20	4.20	4.00
R.Ö.	10	4.80	4.75	4.70
H.Ç.	11	4.90	4.70	4.70
A.Y.	12	4.20	4.10	4.00
S.U.	13	4.00	3.60	3.60
A.A.	14	4.35	4.20	3.90
C.U.	15	4.80	4.80	4.00
G.A.	16	4.70	4.70	4.20
S.Y.	17	4.40	3.75	3.90
S.C.	18	3.85	3.80	3.70
S.K.	19	4.75	4.50	4.00
N.Y.	20	4.40	4.10	3.70
N.Ö.	21	4.00	3.75	3.55
H.H.	22	4.30	3.80	3.60
F.K.	23	3.90	3.80	3.60
T.C.	24	4.20	4.00	3.80
A.E.	25	3.65	3.55	3.45
T.S.	26	4.00	4.00	3.80
K.C.	27	4.00	3.90	3.70
G.O.	28	4.10	3.85	3.70
E.G.	29	5.00	4.90	4.60
G.B.	30	4.75	4.55	4.10
T.O.	31	4.20	3.90	3.75
H.K.	32	4.15	4.20	4.10
V.T.	33	4.10	3.75	3.55
E.D.	34	3.80	3.60	3.65
Ç.G.	35	4.10	3.90	3.75
A.S.	36	3.90	3.65	3.50
R.D.	37	4.10	3.85	3.60
M.Y.	38	4.75	4.10	3.60
N.T.	39	4.50	4.55	4.10
Y.U.	40	4.55	4.20	3.80
Ortalama Değerler		4.300±0.053	4.045±0.060	3.837±0.049
	II/I	5,93	III/I	10,77

Tablo II : Fazadon Grubu Serum Potasyum Düzeyi (mEq/L)

VAKA	NO	I mEq/L	II mEq/L	III mEq/L
E.B.	1	4.50	4.20	3.80
H.Y.	2	4.80	4.50	4.20
T.Ü.	3	4.00	3.90	3.60
H.A.	4	4.50	4.10	4.00
B.E.	5	4.90	4.60	4.30
R.Ö.	6	3.90	3.60	3.40
Ş.A.	7	4.90	4.00	4.00
F.K.	8	4.30	4.00	3.90
F.Y.	9	4.20	4.10	4.00
Ö.E.	10	3.20	3.00	3.00
S.Y.	11	4.10	4.00	4.00
G.A.	12	4.80	4.30	4.30
C.H.	13	4.40	3.50	3.40
F.U.	14	5.20	4.80	4.40
A.P.	15	4.60	4.30	4.00
M.T.	16	4.00	3.90	3.90
V.M.	17	5.40	4.80	4.50
P.E.	18	4.70	4.40	4.20
S.K.	19	5.30	5.20	5.20
F.T.	20	4.80	4.60	4.40
L.D.	21	4.90	4.60	4.50
H.E.	22	4.70	4.50	4.00
B.G.	23	3.70	3.20	3.00
A.E.	24	3.70	3.60	3.10
M.P.	25	5.00	4.60	4.60
U.B.	26	5.20	4.90	4.00
G.S.	27	4.70	4.50	4.40
A.T.	28	4.00	3.60	3.50
C.Y.	29	4.10	4.00	3.70
A.H.	30	3.50	3.20	3.00
Ç.O.	31	4.50	3.80	4.20
A.T.	32	3.50	3.40	3.40
K.S.	33	4.00	3.60	3.50
M.O.	34	4.00	3.70	3.60
N.Y.	35	5.00	4.80	4.90
A.K.	36	5.00	4.90	4.70
H.U.	37	4.10	4.00	4.00
A.G.	38	4.70	4.40	4.20
Y.K.	39	4.00	3.90	3.60
T.Y.	40	4.60	4.10	3.50
Ortalama Değerler		4.435±0.085	4.130±0.083	3.947±0.082
	II/I	6.88	III/I	11.01

Fazadon uygulanan grupta, 3 cü ve 5 ci dakikada ölçülen değerlerde yine bir düşme görüldü. Ölçülen potasyum değerlerinin ortalamaları alındığında; kontrol olarak ölçülen preanesteziik değer ortalama  $4,435 \pm 0,85$  mEq/L, fazadon uygulandıktan 3 dakika sonra ölçülen değer ortalama  $4,130 \pm 0,083$  mEq/L, 5 dakika sonra ölçülen değer ortalama  $3,947 \pm 0,082$  mEq/L olarak bulundu.

Kontrol değerlere göre 3 cü dakikada ortalama % 6,88, 5 ci dakikada ortalama % 11,01 oranında bir düşme saptandı. İki değer birbirleri ile karşılaştırıldığında 3 cü dakikadaki düşmenin, 5 ci dakikadaki düşmeye oranla daha düşük düzeyde kaldığı görüldü. 3 cü ve 5 ci dakikadaki değerler birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki fark  $P < 0,01$  olduğundan önemli olarak bulundu.

Fazadon ve pavulon uygulanan hastalarda indüksiyon öncesi ölçülen serum potasyum düzeylerinin ortalamaları birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki fark  $P > 0,05$  olduğundan önemsiz, 3 cü ve 5 ci dakikadaki ölçülen değerlerin ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığında aradaki fark  $P > 0,05$  olduğundan yine önemsiz olarak bulundu.

## TARTIŞMA

Fazadon ile ilgili çalışmalar oldukça yakın tarihlere dayanmaktadır. Yapılan tüm deneysel ve klinik çalışmalar fazadonun ideale çok yakın özellikleri olan bir nöromüsküler bloker olduğunu göstermiştir. Bu özellikler : non -depolarizan olması, etkisinin çabuk başlaması ve kısa sürmesi, kolay revers edilebilmesi, çabuk elimine edilebilmesi ve plasentayı geçmemesidir. Bu özelliklerin en önemlisi fazadonun non -depolarizan tipte nöromüsküler blok yapmasıdır (1, 7, 8, 11, 14, 16, 19).

Blok yapıcı etkisi konusunda ilk araştırmaları FELDMAN ve TYREEL (11, 12, 13) yapmışlardır. Araştırmacılar fazadonun yaptığı nöromüsküler bloğun yerini, mekanizmasını, derecesini ve süresini belirlemek için adalelerin seyirme şeklinde verdiği cevabı değerlendirmişlerdir.

1972 yılında SIMPSON (2) fazadonun etkisinin çabuk başladığı ve adale fassikülasyonlarına neden olmadığını belirtmiştir. 1973 yılında BLOGG (4, 5) fazadonun non -depolarizan tipte nöromüsküler blok yaptığını göstermiştir. İndüksiyon esnasında anesteziik ajanların

dokuların depolarizasyon sayısını azaltarak plazma potasyumunu düşürdükleri görüşünü ilk olarak 1956 yılında THESLEFF ve daha sonra 1976 yılında LIST (17) ortaya atmıştır. Daha sonra BALI, DUNDEE, ASSAF (3) birçok indüksiyon ajanının plazma potasyumunda düşmeye neden olduğunu bulmuşlardır. Non-depolarizan ajanların serum potasyum düzeyini kontrol değerlere göre düşürdüğünü 1975 yılında BALI (3) saptamıştır. BALI'ya göre bunun nedeni; bu ilaçların transmitter maddesinin motor - son plağa ulaşmasını engelleyerek dokuların depolarizasyon sayısını azaltmaları ve blok süresince potasyumun hücre içine girmesini sağlamalarıdır.

Kliniğimizde pavulon ve fazadon gibi non-depolarizan ajanlarla yapılan bu çalışmada; Pavulonun serum potasyum düzeyinde 3 cü dakikada ortalama % 5,93, 5 ci dakikada ortalama % 10,77 oranında bir düşmeye, fazadonun 3 cü dakikada ortalama % 6,88, 5 ci dakikada ortalama % 11,01 oranında bir düşmeye neden olduğu, bu ajanların 3 cü dakikada (ilacın maksimum etkisinin görüldüğü anda) neden oldukları düşmenin, 5 ci dakikadakine oranla daha az olduğu gözlemlendi.

Bu ajanların serum potasyum düzeyinde meydana getirdikleri düşmenin anestezideki önemi bilindiği gibi ameliyata alınması gerekli, hiperpotasemili hastalar açısından önemlidir. Böbrek yetmezliği metabolik veya respiratuar asidozu, surrenal yetmezliği, geniş yanığı, geniş medulla spinalis lezyonu ve tetanozu, v.b. olan hastalarda serum potasyumu zaten yükseltmiştir. Bu hastalarda herhangi bir nedenle potasyum düzeyinin daha fazla yükselmesi, ki depolarizan ajanlar serum potasyum düzeyini yükseltirler, hastada kardiyak arreste bile neden olabilmektedir. Buna neden olmaksızın hastayı ameliyata alabilmek gerçekten önemlidir.

Pavulonun serum potasyum düzeyini düşürücü etkisi zaten bilinmektedir (2, 9, 18). Bizim amacımız klinikte yeni uygulanmaya başlayan fazadonun serum potasyum düzeyine etkisini araştırmaktır. Araştırma sonucunda fazadonun serum potasyum seviyesini düşürdüğü gözlemlendi. Fakat bu düşme, pavulonun neden olduğu düşme ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki farkın önemsiz olduğu saptandı.

Sonuç olarak : Fazadonun da plazma potasyum düzeyi yüksek hastalarda güvenle kullanılabilecek bir kas gevşetici ajan olduğu kanısına varılmıştır.

## SUMMARY

To evaluate the effect of fazadon on serum potassium level 40 patients were given 1 mg/kg fazadon. For comparison another group of 40 patients were given 6 mg pavulon whose effect on serum potassium level is well known. All patients were induced with 8 mg/kg of Epontol in 2.5 % solution and one of the muscle relaxants studied. Blood samples were taken before the induction, 3 and 5 minutes after the injection of relaxant and potassium levels were determined in these samples. Our findings were compared to those reported. It was concluded that fazadon reduced serum potassium level like pavulon and therefore could be used safely even in patients with high serum potassium levels.

## KAYNAKLAR

1. Arora, M. V., Clark, R. S. J., Dundee, J. W. S., Moore, J.: Initial experience with AH 8165 D, a new rapidly acting non-depolarizing muscle relaxant. *Anaesthesia*, 28: 188, 1973.
2. Baird, W. L., Reid, A. M.: The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound pancuronium bromide. *Brit. J. Anaesth.*, 39: 775, 1976.
3. Bali, I. M.: The effect of non-depolarizing muscle relaxants on plasma potassium. *Brit. J. Anaesth.*, 47: 505, 1975.
4. Blogg, C. E., Savege, T. M., Simpson, J. S., Ross, L. A., Simpson, B. R.: A new muscle relaxant - AH 8165, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 66: 1023, 1973.
5. Blogg, C. E., Simpson, B. R., Martin, L. E., Bell, J. A.: Metabolism of AH8165 in man. *Br. J. Anaesth.*, 45: 1233, 1973.
6. Bolger, L., Brittain, R. T., Jack, D., Jackson, M. R., Martin, L. E., Mills, J., Poynter, D. S., Tyers, M. B.: Short-lasting, Competitive neuromuscular blocking activity in a series of azobisarylimidazo (1,2-x) pyridinium dihalides, *Nature*, 238: 354, 1972.
7. Brittain, R. T., Tyers, M. B.: AH8165 a new short-acting, competitive neuromuscular blocking drug, *Br. J. Pharmac.*, 45: 158, 1972.
8. Brittain, R. T., S. Tyers, M. B.: The pharmacology of AH8165 a rapid-acting, short-lasting, competitive neuromuscular blocking drug, *Br. J. Anaesth.*, 45: 837, 1973.



9. Buchett, W. E., Marjoribanks, C. B. E., Marwick, F. A. and Morton, B.: The pharmacology of pancuronium bromide (ORG - Na97): A new potent steroid neuromuscular blocking agent, *Brit. Pharm. J.*, 22: 671, 1968.
10. Coleman, A. J., O'Brien, A., Downing J. W., Jeal, D. E., Moyes, D. G., Leary, W. P.: AH8165 a new non - depolarizing muscle relaxant, *Anaesthesia*, 28: 262, 1973.
11. Feldman, S. A., Tyrell, M. F.: Diagnosis of neuromuscular bloc, *Anesthesia*, 24: 644, 1969.
12. Feldman, S. A., Tyrell, M. F.: A new theory of the termination of the muscle relaxants, *Proc. roy. Soc. Med.*, 63: 692, 1970.
13. Feldman, S. A.: Serum dte and neuromuscular blockage in man, *Anesthesiology*, 42: 644, 1975.
14. Hughes, R., Payne, J. P., Sugar, N.: Studies on fazadinium bromide (AH8165): A new non - depolarising neuromuscular blocking agent, *Can. Anaesth. Soc. J.*, 23: 36, 1976.
15. Karts, J. H., and Gissen, A. J.: Evaluation of neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology*, 35: 2, 1971.
16. Kean, H. M. C.: The neuromuscular blocking properties of AH8165 during halothane anaesthesia, *Anaesthesiology*, 30: 333, 1975.
17. List, W. F.: Serum potassium changes during induction of anaesthesia, *Br. J. Anaesth.*, 39: 480, 1967.
18. Miller, D. R., Stevens, C. W., Way, W. L.: The effect of renal failure and hyperkalemia on the duration of pancuronium in man, *Anaesth. Anal. Curr. Res.*, 52: 6623, 1973.
19. Scutt, F. T.: Clinical neuromuscular pharmacology AH8165 D, an azo - bis - arylimidazo - pyridinium compound, *Anaesthetist*, 24: 151, 1975.
20. Simpson, B. R., Strunin, L., Savege, T. M., Walton, B., Foley, E. T., Maxwell, M. P., Ross, L. A., Harris, D. M.: An azo - bis - arylimidazo - pyridinium derivative: A rapidly acting, non depolarizing muscle relaxant, *Lancet*, 1: 516, 1972.