

ÇOCUKLARDA VE ERİŞKİNLERDE ATRAKURYUMUN NEOSTİGMİN İLE ANATGONİZE EDİLMESİ

Nurettin LÜLECI¹, Tuna ERİNÇLER¹, Remziye GÜL²,
Koray ERBÜYÜN², Ahmet TUTAN³

¹ Yrd. Doç. Dr. C.B.Ü.Tıp Fak.Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD., MANİSA.

² Araş.Gör.Dr. C.B.Ü.Tıp Fak.Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD., MANİSA.

³ Prof. Dr. C.B.Ü.Tıp Fak.Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD. Bşk., MANİSA.

Özet

Atrakuryum ile oluşturulan nöromuskuler blokajın farklı neostigmin dozajları ile geri döndürülmesi, 1-10 yaşındaki çocuklar ve 18-35 yaşındaki erişkinlerden oluşmuş iki hasta grubunda incelenmiştir. Kas aktivitesinin spontan olarak % 10'luk ger dönüşünden sonra deküarizasyon 0,02 mg/kg ve 0,04 mg/kg olmak üzere farklı iki neostigmin dozu ile denenmiştir. Neostigmin verilisinden sonra nöromuskuler derlenme çabuk olmuştur. Bu derlenmenin çocuklarda, erişkinlerdekinden daha hızlı olduğu saptanmıştır.

Çocuklarda neostigmin uygulamasından iki dakika sonra birinci yanıt; 0,02 mg/kg dozdan sonra % 66,7±4,7; 0,04 mg/kg dozdan sonra ise 68,7±8,5 olarak saptanmıştır.

Erişkinlerde benzer neostigmin dozlarından iki dakika sonra derlenme, sırasıyla % 50,8±7,0 ve % 67,8±7,6 olarak saptanmıştır.

Atrakuryum verilmiş olgularda eşit dozlarda neostigmin uygulamasından sonra nöromuskuler derlenmenin erişkinlere oranla çocuklarda daha hızlı oluşuğu gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Nöromuskuler Derlenme, Atrakuryum, Neostigmin

Neotigmine as Antagonist of Atracurium in Children and Adults

Abstract

The rates of recovery of neuromuscular activity following reversal of atracurium induced neuromuscular blockade with neostigmine were studied in two groups of 24 patients; children 1-10 years and adults 18-35 years. Reversal was attempted at 10 % spontaneous recovery of muscle twitch with neostigmine, 0.02 or 0.04 mg/kg. Rapid sustained recovery of function followed administration of neostigmine. Recovery was more rapid after neostigmine in children than recovery in adults. Two minutes after neostigmine, the mean recovery of first twitch tension in pediatric was 66.7±4.7 % after 0.02 mg/kg and 68.7±8.5 % after 0.04 mg/kg neostigmine. In adults, recovery 2 min. after similar doses of neostigmine was 50.8±7.0 and 67.8±7.6, respectively.

When the extent of recovery of first twitch tension was compared with recovery of train of four (TOF) ratio, it was found that for the same tension the TOF was greater in children than adults.

Key Words: Neuromuscular Reverse, Atracurium, Neostigmine

Çocuklarda nöromuskuler blok yapan maddelere alınan cevabın erişkinlerdekinden farklı olup olmadığı araştırılmış, değişik sonuçlara varılmıştır (1-3). Non depolarizan kas gevşeticilerin antagonistize dilisinde (=deküarizasyon) çocuklardaki cevabın araştırılması daha azdır (4). Pediatrik anesteziistlerin çoğu, çocuklarda solunum yetmezliğinin sonuçlarının dahi vahim olacağını düşünerek deküarizan

maddeler daha yüksek dozlarda kullanma eğilimindedirler, örneğin 0,07 mg/kg gibi yüksek neostigmin dozları verirler (2). Bu çalışmada, neostigminin çocuklardaki ve erişkinlerdeki deküarizasyon dozları ve etkileri karşılaştırılmıştır. Neostigminin iki farklı dozu (0,02 mg/kg ve 0,04 mg/kg) kullanılmış, N₂O + halotan anestezilerinde, atrakuryum ile yapılan nöromuskuler bloktan ger dönüş araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastane etik komitesinin izni alınarak planlanan bu çalışmada; 30-60 dakika süreceği tasarlanan cerrahi girişimler için hazırlanmış olgulardan rastgele 24'er kişilik iki grup oluşturulmuştur. Olguların hepatik, renal ve nöromuskuler rahatsızlıklarının olmamasına dikkat edilmiştir. I. grubu 13 aylıktan 10 yaşına kadar olan çocuklar, ikinci grubu ise 18-35 yaş arasındaki hastalar oluşturmuştur. Her grup kendi aralarında 12'şer kişilik iki gruba ayrılarak, neostigminin farklı dozları ile yapılacak deküarizasyon etkilerinin araştırılması tasarlanmıştır.

Anestezi indüksiyonuna 3-5 mg/kg tiyopental ile başlanmış, 0,5 mg/kg Atrakuryumla orotrakeal entübasyon gerçekleştirilmiştir. % 60 N₂O ve % 0,5-1,0 halotan ile normokapni sağlanarak yapay solunum uygulanmış, vücut ısısı özofagus'tan izlenmiştir. Önkolda N. ulnaris'e elektrotlar uygulanarak adductor pollicis fonksiyonu izlenmiştir. (TOF Guard, Organon Technica NV Belgium). Tek uyarı süresi 0,2 ms. dörtlü uyarı (TOF=Train of Four) süresi 2,0s. tekrarı 10,0 s. frekans 2 Hz olarak ayarlanmıştır. Atrakuryum dozu I. kasılma amplitüdü başlangıçtakinin % 10'u olacak şekilde ayarlanmış, gereğinde tekrar dozu (0,25 mg/kg) uygulanmış, ameliyat bitiminde 0,02 mg/kg atropin 30 saniye sonra neostigmin (sırasıyla 0,02 ve 0,04 mg/kg) verilmiştir. Ventilasyona devam edilerek nöromuskuler iletim 1.; 2.; 5.; 10.; ve 20. dakikalarda kontrol edilmiştir. Nabız başlangıç değerinin % 60'ından aşağı düşerse atropin 0,01 mg/kg olarak ilave edilmiştir. Bu işlem 0,04 mg/kg neostigmin verilmiş olan gruptaki dört erişkin hastada gerekli olmuştur. Deküarizasyon sonraki 1.; 2.; 5.; 10.; ve 20. dakikalarda T1 amplitüdü ölçülüp, (kontrol olarak kabul edilen başlangıç değerinin yüzdesi olarak) ve T4/T1 oranları kaydedilmiş, ortalama değerler ve Standart sapma (SD) hesaplanmıştır.

İstatistik değerlendirmeler Varians analizi ve Student t testleriyle yapılmış, anlamlı sınır olarak P<0,05 alınmıştır.

Bulgular

Nöromuskuler uyarıya ilk yanıt bir dakika sonra alınmış, 4-6 dakikada platoya ulaşmıştır (Tablo I). Neostigmin dozunun artırılmasıyla deküarizasyon hızı değişmemiştir. Eşit neostigmin dozları verilen gruplar arasında deküarizasyon hızı (platoya ulaşma süresi) yönünden fark görülmemiştir. Ancak T1 ve T4/T1 oranı olarak izlenen

deküarizasyon bulguları farklıdır. Düşük neostigmin dozu uygulanan gruplarda çocuk ve erişkinlerdeki deküarizasyon bulguları farklıdır (Tablo I: ikinci ve beşinci dakikalarda P<0,001, onuncu dakikada P<0,01). Buna karşılık 0,04 mg/kg'lık neostigmin ile çocuklardaki ve erişkinlerdeki nöromuskuler uyarı yanıtları arasında önemli fark yoktur (Tablo II; p>0,05). Keza 0,02 mg/kg ve 0,04 mg/kg'lık neostigmin dozlarıyla deküarizasyondan sonra çocuklardan oluşan gruplar arasındaki nöromuskuler uyarı yanıtları arasında da önemli fark izlenmemiştir (Tablo I ve II P>0,05).

Tartışma

Bu çalışmada, atrakuryumun yaptığı nöromuskuler blokajın yeterli neostigmin dozu ile kısa sürede antagonize edildiği görülmektedir. Neostigminin eşdeğer dozları çocuklarda erişkinlerdekinden daha etkili olmaktadır. Bu da çocuklarda antikolinesterazların farmakokinetiğinin farklı oluşu ile açıklanabilir (5). Erişkinlerde neostigminin eliminasyonu ve yarılanma süresi çocuklardakinden farklı değildir. Bu faktör plazma konsantrasyonuna bağlıdır (6). Çocuklarda neostigminin dağılım volümü farklıdır. Bu volüm çocuklarda daha küçüktür (7). Dolayısıyla kg başına aynı dozda verildiği halde çocuklardaki plazma konsantrasyonu daha yüksek olur. Bu da nöromuskuler bloktaki etkinliği artırır. Dolaşım volümünün yüksek oluşu ve kalp debisinin daha büyük bir bölümünün kas dokusuna gitmesi sonucu, neostigminin sinapslardaki etkinliği artırır (8).

Çocuklarda ve erişkinlerde 0,02 mg/kg'lık neostigmin ile yapılan deküarizasyondan sonra nöromuskuler uyarıya alınan yanıtların farklı olduğu Tablo I'de görülmektedir. Çocuklarda yeterli olan bu doz erişkinlerde yeterli olmamaktadır.

0,04 mg/kg neostigmin ile yapılan deküarizasyondan sonra çocuk ve erişkinlerde nöromuskuler uyarıya alınan yanıtlar arasında önemli fark yoktur (P>0,05). Tablo I ve II'deki değerler kıyaslandığında, çocuklarda 0,02 mg/kg neostigmin ile yapılan deküarizasyondan sonraki yanıtlarla 0,04 mg/kg neostigmininden sonrakiler arasında da önemli fark izlenmemektedir (P>0,05). Bu bulgu da çocuklarda daha düşük dozların yeterli olacağını düşündürmektedir.

DeneySEL ve klinik çalışmalarda T1 % 70'e ulaşana kadar, T4/T1 oranının daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (9). Nondepolarizan kas

gevşeticiler, presinaptik reseptörlerde T4 depresyonuna ve postsinaptik reseptörlerde T1 geriliminin düşmesine neden olurlar (10). Bu çalışmada T4/T1 oranının daha büyük olduğu izlenmiştir. Bu fenomen, atrakuryumun sinapstan önceki etkisini daha az oluşu veya presinaptik antagonizmin daha fazla oluşu şeklinde açıklanabilir. Küçük çocuklarda nöromuskuler plağın henüz tam olgunlaşmamış olması konuya

açıklık getirecek başka bir yaklaşımdır (11).

Sonuç

Pediyatrik hastalarda neostigminin eşdeğer dozlarında erişkinlere göre daha etkili olduğu görülmektedir. Dolayısıyla çocuklarda nöromuskuler blokajı antagonize etmek için daha düşük neostigmin dozları ile deküarizasyona başlamanın uygun olacağı kanısındayız.

Tablo I:0,02 mg/kg Neostigmin ile Deküarizasyondan Sonra Çocuk ve Erişkinlerde

Birinci Uyarıya (T1) Yanıt (Normalin %'si Olarak)
Deküarizasyondan sonraÇocuk (1-10 yaş)Erişkin (18-35 yaş)

| | (n=12) | (n=12) |
|--|--------|--------|
| | X±SD | X±SD |

| | | |
|-----------|-----------|-------------|
| 1. dakika | 39,5±5,0 | 28,7±8,4 * |
| 2. dakika | 66,7±4,7 | 50,8±7,0 ** |
| 5. " | 92,0±3,5 | 81,3±4,6 ** |
| 10. " | 100,0±2,7 | 96,0±3,3 * |
| 20. " | 104,2±1,8 | 101,5±2,2 * |

Dörtlü Uyarıya (TOF=Train of Four) Yanıt (T4/T1 oranı)

| | | |
|-----------|----------|-------------|
| 1. dakika | 37,3±7,2 | 28,7±6,2 ** |
| 2. dakika | 56,0±6,5 | 30,8±6,1 ** |
| 5. " | 91,5±3,4 | 57,8±3,7 ** |
| 10. " | 93,2±2,6 | 79,7±3,5 ** |
| 20. " | 96,1±1,7 | 92,3±2,2 * |

(**) P<0,001 (*) P<0,01

Tablo II:0,04 mg/kg Neostigmin ile Deküarizasyondan Sonra Çocuk ve Erişkinlerde T1'e Yanıt (Normalin %'si olarak)

Deküarizasyondan sonraÇocuk (1-10 yaş)Erişkin (18-35 yaş)

| | (n=12) | (n=12) |
|--|--------|--------|
| | X±SD | X±SD |

| | | |
|-----------|-----------|------------|
| 1. dakika | 47,2±9,4 | 41,2±10,2 |
| 2. dakika | 67,8±8,5 | 66,7± 7,6 |
| 5. " | 94,8±3,6 | 93,3± 3,4 |
| 10. " | 100,7±4,2 | 97,3± 3,3 |
| 20. " | 104,0±2,8 | 102,4± 2,8 |

Dörtlü Uyarıya (TOF'de T4/T1 oranı)

| | | |
|-----------|----------|----------|
| 1. dakika | 39,8±8,8 | 34,7±8,5 |
| 2. dakika | 59,3±6,7 | 47,0±7,0 |
| 5. " | 91,0±3, | 73,8±6,2 |
| 10. " | 88,2±3,3 | 87,3±1,8 |
| 20. " | 97,3±2,4 | 92,5±1,3 |

Kaynaklar

1- Stead AL. The response of the newborn infant to muscle relaxants Br J Anaesth 1985; 57:

124-128.

2- Cook DR. Muscle relaxants in infants and children. Anesth Analg 1982; 60. 335-343.

- 3-Lee C, Katz RL. Neuromuscular pharmacology; a clinical update and commentary. *Br J Anesth* 1980; 52, 173-188.
- 4-Goodsouzian NG, Cron RK, Todres ID. Recovery from pancuronium blockade in the neonatal intensiv care unit. *Br J Anesth* 1981; 53: 1303-1309.
- 5-Ferguson A, Egerszegi P, Bevan DR. Neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium as antagonists of pancuronium. *Anesthesiology* 1990; 63. 390-394.
- 6-Morris RD, Cronnelly R, Miller RD. Pharmacokinetics of edrophonium and neostigmine when antagonizing d-tubocurarine neoromuscular blockade in man. *Anesthesiology* 1991; 64. 399-402.
- 7-Fisher DM, Cronnelly R, Miller RD. Pharmacokinetics of neostigmine in anaesthetized infants and children. *Anesthesiology* 1982; 57: A 278.
- 8-Zideman DA, Rimmer MA, Williams WG. Thermodilution cardiac output determinations in small infants; some problems and heir solutions. *Anesthesiology* 1989; 67: S 320.
- 9-Donati F, Bevan DR. Twitch depression and train of four fade after antagonism of pancuronium with edrophonium, neostigmine and pyridostigmine. *Anesth Analg* 1982; 61. 178-179.
- 10-Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1980; 59. 935-943.
- 11-Goudsouzian NG. Maturation of neuromuscular transmission in the infant. *Br J Anaesth* 1980; 5. 205-214.

Yazışma Adresi:
Dr. Nurettin Lüleci,
C.B.Ü. Tıp Fakültesi
Eğitim ve Uygulama Hastanesi

MANİSA