

ROKURONYUMUN OLUŞTURDUĞU SİNİR-KAS BLOĞU ÜZERİNE İZOFLURAN, HALOTAN VE SEVOFLURANIN ETKİLERİ⁺

Dr. Türkan TOĞAL *
Dr. Ayda TÜRKÖZ *
Dr. Ş.Hamit ŞAHİN *
Dr. H.İlksenTOPRAK *
Dr. M.Özcan ERSOY *

İnhalasyon anestetiklerinin kas gevşetici ajanları değişik derecelerde etkilediği bilinmesine rağmen, yeni bir kas gevşetici olan rokuronyum üzerine etkileri hakkında az araştırma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı inhalasyon anestetiklerinden halotan, sevofluran ve izofluranın, rokuronyumun sinir-kas blokajı üzerine etkilerini araştırmaktır.

Etik komitenin iznini takiben elektif cerrahi geçirecek ASA I-II, 23-70 yaş arasında her iki cinsten, 30 olgu çalışmaya dahil edilip, rasgele üç gruba ayrıldı. Anestezi induksiyonu sodyum tiyopental 6 mg/kg, lidokain 1 mg/kg ve fentanil 1 µg/kg ile, kas gevşemesi rokuronyum 0.6 mg/kg ile intravenöz olarak sağlandıktan sonra, anestezi %66 N₂O/O₂ karışımına, I.grupta halotan %0.8, II.grupta izofluran %1.2, III.grupta sevofluran %1.7 end-tidal konsantrasyonda eklenerek idame ettirildi. Sinir-kas monitorizasyonu TOF-Guard (Biometer) sinir stimülatörü kullanılarak sağlandı. İndüksiyon sonrası supramaksimal uyarıya yanıt kalibrasyonunu takiben birinci dakikada olgulara 0.6 mg/kg rokuronyum verilerek 60 saniye sonra entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyon koşulları mükemmel, iyi, kötü ve yetersiz olarak değerlendirildi. Etki başlama zamanı (T₁ max) klinik etki süresi (T₁ % 25) ve derlenme süresi (T₁ %25-%75) kaydedildi. Sonuçlar Kruskal-Wallis testi ve Varyans analiziyle değerlendirildi.

Rokuronyumun blok zamanlarına halotan, izofluran ve sevofluranın etkileri arasında etki başlama zamanı ve klinik etki süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p>0.05). İstatistiksel olarak farklılık saptanan derlenme sürelerinde ise sevofluran grubunda derlenme diğer gruplara göre en uzun saptandı, halotan grubu ise en kısa derlenme süresine sahipti (p<0.05).

Sonuç olarak 0.6 mg/kg rokuronyumun blok sürelerine 1 MAC konsantrasyonda halotanın, izofluranın ve sevofluranın etkilerinin benzer olduğu, bu dozda halotan anestezisinde daha hızlı, sevofluranda ise daha yavaş bir derlenme olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Halotan, sevofluran, izofluran, rokuronyum bromid.

Effects Of Halothane, Sevoflurane And Isoflurane Anesthesia On Neuromuscular Blocking Effect Of Rocuronium

It is a well-known fact that various inhalation anesthetics augment neuromuscular block produced by nondepolarizing neuromuscular blocking agents to varying degrees. There are only a few reports concerning the influence of inhalation anesthetics on the neuromuscular blocking action of rocuronium. The purpose of this investigation is to determine the effects of halothane, isoflurane and sevoflurane anesthesia on neuromuscular blocking effect of rocuronium.

Following approval from our ethic committee, 30 ASA I-II patients of either sex, aged 23-70 years old, were scheduled for elective surgery. Patients were randomly allocated to three groups. Induction of anesthesia was performed 6 mg/kg of thiopental and 0.6 mg/kg of rocuronium, 1µg/kg of fentanyl, 1mg/kg of lidocaine and maintained by 66 % nitrous oxide and halothane (0.8 %) in oxygene in group I, isoflurane (1.2 %) in group II and sevoflurane (1.7 %) in group III. The EMG response of the adductor pollicis was monitored by TOF-Guard stimulator (Biometer). 60 seconds after the administration of rocuronium 0.6 mg/kg IV endotracheal intubation was performed and intubation conditions were assessed and scored as excellent, good, poor and inadequate. Following intubation, whenever T₁ returned to 25% control additional doses of rocuronium was given (0.2 mg/kg). The onset time (T₁max), duration of block (T₁ 25 %), recovery times (T₁ 75 % - 25 %) were the parameters measured.

The results were analyzed with Kruskal-Wallis and Analysis of variance tests. Comparing halothane, isoflurane and sevoflurane groups, there were no statistically significant differences between their effects on the onset time and duration of block with rocuronium (p>0.05). Only recovery times were different in three groups. Recovery in sevoflurane group was longer than the other two groups. Halothane group had the shortest recovery from neuromuscular block with rocuronium(p<0.05). In conclusion the effects of sevoflurane, halothane and isoflurane on neuromuscular blocking effect of rocuronium were similar to each other.

Key words: Halothane, sevoflurane, isoflurane, rocuronium bromide.

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji AD
MALATYA

Yazışma adresi:
Dr. Türkan TOĞAL
Hastane Cad. 80/1 44100
MALATYA
Tel: 422 326 0141
422 341 0002

⁺ 7. (ESA) Avrupa Anesteziyolojistler
Birliği Kongresinde bildiri olarak
sunulmuştur (Amsterdam, Hollanda, 1999)

Sinir-kas bloke edici ajanların etkisi; antibiyotikler, inhalasyon anestetikleri, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokerleri gibi bir çok ilaç tarafından potansiyalize edilebilir.¹ İnhalasyon anestetiklerinin kas gevşetici ajanları değişik derecelerde etkilediği bilinmesine rağmen, yeni bir kas gevşetici olan rokuronyum üzerine etkileri hala tam olarak aydınlatılmamıştır.¹⁻³ Bu çalışmanın amacı inhalasyon anestetiklerinden halotan, sevofluran ve izofluranın, rokuronyumun sinir-kas blokaj süresine etkilerini karşılaştırmaktır.

MATERYAL VE METOT

Etik komitenin iznini takiben elektif laparoskopik kolesistektomi geçirecek ASA I-II grubundan, 23-70 yaş arasında her iki cinsten 30 olgu çalışmaya dahil edildi, pulmoner aspirasyon riski olanlar, sinir-kas hastalığı olanlar, elektrolit ve pH bozukluğu olanlar, sinir-kas fonksiyonunu etkileyebilecek magnezyum sülfat, antikonvülzan veya polipeptid antibiyotikler gibi ilaç kullananlar, zor havayolu kontrolü olabilecek veya entübasyon güçlüğü beklenenler, bilinen konjenital anomalisi olanlar ve morbid obesler çalışmaya alınmadı. Premedikasyon yapılmayan olgular rasgele üç gruba ayrıldı. EKG, end tidal CO₂, arteriyel O₂ saturasyonu, non invaziv arteriyel basınç ve ısı monitörizasyonu yapıldı. Olguların sinir-kas monitörizasyonu yapılacak kolları ısı kaybını önlemek için sarıldı. Tüm olgularda adduktor pollicis kası üzerine ısı probu yerleştirildi. Monitörizasyon TOF-Guard sinir stimülatörü (Biometer) kullanılarak 0.2 ms süreli, 2 Hz frekansta supramaksimal uyarının yüzey elektrodları yardımıyla ulnar sinire 'train of four' (TOF) formunda 20 sn aralıklarla uygulanarak sağlandı. Anestezi indüksiyonu sodyum tiyopental 6 mg/kg, lidokain 1 mg/kg ve fentanil 1 µg/kg ile kas gevşemesi rokuronyum 0.6 mg/kg ile iv olarak sağlandıktan sonra anestezi %66 N₂O/O₂ karışımına, I. grupta halotan %0.8, II. grupta isofluran %1.2, III. grupta sevofluran %1.7 end-tidal konsantrasyonda (1MAC eşdeğeri) eklenerek idame ettirildi. İndüksiyon sonrası birinci dakikada hastalara 0.6 mg/kg rokuronyum verilerek 60 saniye sonra entübasyon gerçekleştirildi.

Entübasyon koşulları:

Mükemmel: Çene gevşek, vokal kordlar açık ve hareketsiz entübasyon esnasında hiç diafragmatik hareket yok,

İyi: Çene gevşek, vokal kordlar açık ve hareketsiz entübasyon esnasında diafragmatik hareket var,

Kötü: Çene gevşek fakat vokal kordlar hareketli ve şiddetli diafragmatik hareket var,

Yetersiz: Çene gevşek değil ve vokal kordlar kapalı olarak değerlendirildi.

Kalp hızı ve kan basıncı indüksiyondan önce tiyopentalden önce ve sonra, rokuronyumdan sonra ve 5. dakikaya kadar her bir dakikada, daha sonra 5 dakikada bir operasyon bitimine kadar kaydedildi. Anestezi her iki grupta end tidal CO₂ 35-39 mmHg olacak şekilde, Drager Cato anestezi cihazıyla kontrole solunumda idame ettirildi, end tidal anestezi gaz konsantrasyonları ve standard hemodinamik parametreler sürekli olarak monitorize edilerek anesteziye devam edildi. Etki başlama zamanı (T₁ max) klinik etki süresi (T₁ % 25) ve derlenme süresi (T₁ %25-%75) kaydedildi. Operasyon bitiminde olgular spontan derlenmeye bırakıldılar. Residüel blok açısından antagonizma gereken hastalarda atropin 10µg/kg ve neostigmin 30 µg/kg operasyon sonunda kullanıldı. Elde edilen veriler bilgisayarda SPSS istatistik paket programı ile analiz edildi. Entübasyon skorları arasındaki ilişki sinir-kas blok zamanları ve diğer parametreler Kruskal-Wallis ve Varyans analizi ile karşılaştırıldı p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan olguların demografik özellikleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (p>0.05) (Tablo 1).

Olgularda rokuronyum verilisinden 60 saniye sonra entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyon koşulları tüm hastalar değerlendirildiğinde %70 olguda (24 olgu) mükemmel veya iyi olarak tesbit edildi, iki olguda entübasyon güçlüğü yaşandı. Bununla birlikte komplikasyon kaydedilmedi Tablo 2. Her üç grup hemodinamik veriler açısından karşılaştırıldığında, grup içi ve gruplar

Rokuronyumun Oluşturduğu Sinir-Kas Bloğu Üzerine İzofluran, Halotan Ve Sevofluranın Etkileri

Tablo 1. Demografik veriler [Ort ± SD (n = 30)].

Rokuronyum 0.6mg/kg	Grup 1 Halotan n:10	Grup 2 İzofluran n:10	Grup 3 Sevofluran n:10
Yaş (yıl)	44.7 ± 13.5	38.3 ± 15.7	43.8±16.5
Cinsiyet (kadın/erkek)	8/2	8/2	5/5
Ağırlık (kg)	69.4 ± 13.2	66.6 ± 15.8	66.7±20.6
Boy (cm)	161.6 ± 3.2	165.3 ± 5.8	165.7±6.6

Tablo 2. Entübasyon Koşulları.

Rokuronyum 0.6 mg/kg dan 60 sn sonra.	Olgular n:30
Yetersiz	2*
Kötü	4
İyi	11
Mükemmel	13

*entübasyon güçlüğü

Tablo 3. Grupların ortalama arter basınçları [Ort ± SD].

	KONTROL	ENTÜBASYON	5.DK	10.DK	20.DK
Halotan	109±10.1	108±14.2	104±19.7	87.5±18.7	97.8±13.0
İzofluran	100±13.7	111±15.8	101±19.5	86.3±22.2	85.7±18
Sevofluran	104±17.7	117±19.3	98.3±15.6	97.2±9.85	96.5±14

Tablo 4. Grupların kalp hızı ortalamaları [Ort ± SD].

	KONTROL	ENTÜBASYON	5.DK	10.DK	20.DK
Halotan	92.5±18.3	91.5±22.6	90±20.8	70.5±17.1	72.5±21.9
İzofluran	93.5±14.4	93.5±16.2	90.5±17.8	83±12.1	78.5±8.3
Sevofluran	89.5±7.03	92.5±14.4	80.5±12.4	78.5±4.5	78.0±12.8

p>0.05

Tablo 5. Grupların sinir-kas blok parametreleri [Ort ± SD].

Rokuronyum 0.6 mg/kg (n:30)	Grup 1 Halotan n:10	Grup 2 İzofluran n:10	Grup 3 Sevofluran n:10
T ₁ max (dk)	2.83 ± 0.58	2.65 ± 0.67	2.50 ± 0.75
T ₁ %25 (dk)	42.20 ± 12.48	41.80 ± 10.12	40.50 ± 9.56
Derlenme süresi T ₁ %25-75(dk)	15 ± 2.36*	17.5 ± 5.69	21.4 ± 8.28

*p< 0.05

arası değerlendirmelerde belirgin fark yoktu (p>0.05) (Tablo 3, 4).

Her üç inhalasyon ajanıyla rokuronyum gevşemesi altında etki başlama zamanı (T₁ max), klinik etki süresi (T₁ % 25), derlenme süresi

(T₁ % 25-75) Tablo 5 de ortalama olarak gösterilmiştir. Hiç bir grupta ek doz rokuronyum gereksinimi olmadı, tek doz rokuronyum ile operasyon sonuna değin yeterli kas gevşemesi elde edildi. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında araştırdığımız parametrelerde (T₁ max, T₁

%25) halotan, izofluran ve sevofluran grupları arasında belirgin bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Derlenme sürelerine bakıldığında (T_1 % 25-75) istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$), sevofluran grubunda derlenme en uzun, halotan grubunda ise en kısa idi. Cerrahi girişim sonrası spontan derlenmeye bırakılan olgulardan izofluran grubunda iki olguda atropin 10 µg/kg, neostigmin 30µg/kg ile antagonyasyon gerekli oldu.

TARTIŞMA

Tüm inhalasyon anestetiklerinin kas gevşeticilerin etkilerini arttırdığını bildiren yayınlar mevcuttur.^{1,2,3} Araştırmamızda Türkiye'de yeni kullanıma giren rokuronyumu % 66 azot protoksit ile birlikte halotan %0.8, izofluran % 1.2 ve sevofluran % 1.7 end-tidal konsantrasyonda (%66 azot protoksit içinde 1 MAC oluşturan konsantrasyonlar) kullandık.⁴ Parametrelerde rokuronyum dozunu ve inhalasyon ajan MAC'ını sabit tuttuk. Sinir-kas blok sürelerini her üç inhalasyon ajanı kullanıldığında; etki başlama zamanı (T_1 max), klinik etki süresi (T_1 %25) olarak kaydettik. Bu sürelerde farklılık saptamadığımız için her üç anestetik maddenin rokuronyum blok sürelerine etkisinin aynı yönde olduğu kanısına vardık. % 0.95 izofluran ve % 1.7 sevofluran kullanıldığında (her bir inhalasyon anestetigi için 0.8 MAC değerini % 70 azot protoksit ile birlikte sağlayan konsantrasyon) vekuronyum, pankuronyum ve atrakuryum sinir-kas bloğunda birbirine benzer uzama ve güçlenme olduğu rapor edilmiştir.⁵ Eşit MAC değerlerinde farklı volatil anesteziklerin farklı potansiyalize edici etkileri vardır.⁶ İndüksiyondan sonra rokuronyum verilip, 60 saniye sonra entübasyon uyguladığımız için ilk etki süresini ayrı inhalanlarla değerlendirmemiz mümkün değildi. Rokuronyumun 0.6 mg/kg dozunda kullanıldığında etki başlama süresi yaklaşık 3 dk, klinik etki süresi ise 30 dk civarındadır. Bu bulgular çeşitli araştırmalarla rapor edilmiş ancak kullanılan doza ve monitörizasyona bağlı olarak daha kısa veya uzun süreler kaydedilmiştir.⁷ Rokuronyum klinikte kullanılan dozlarda 60-90 saniyede yeterli entübasyon koşulları sağlamaktadır.⁸ Rokuronyumun entübasyon koşullarına etkisini incelediğimizde, 0.6 mg/kg dozda 60 saniyede %70 hastada iyi ve-

ya mükemmel koşullar oluşturduğunu gözledik. İdamede kullanılan azot protoksitin sinir-kas iletimini deprese etmekten çok kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir,⁹ kullandığımız azot protoksit her grupta uygun inhalan MAC'ını sağlayacak sabit konsantrasyondaydı. Derlenme süresi (T_1 %25-75) açısından her üç anestetik ajan karşılaştırdığımızda, sevofluranın derlenmesi en uzun, izofluranın orta, halotanınki ise diğerlerine nazaran daha kısaydı. Pek çok yayındaki genel kanı inhalasyon anestetiklerinin diğer bazı ilaçlar gibi rokuronyumun blok etkisini potansiyalize ettikleri yönündedir, sırasıyla enfluran ve izofluran > halotan > iv anestetikler şeklinde bir etkilenme sözkonusudur. Bu etkilenme indüksiyonda değil uzayan idamede oluşur⁽¹⁰⁾. Uzayan idame ise derlenmeyi etkileyebilir. Çalışmamızda izofluranın derlenmesi bu yayınla benzerlik göstererek halotandan daha uzun sürede gerçekleşti. Araştırmamızda rokuronyum bir non-depolarizan kas gevşetici olduğundan, bloğun tipi ve derecesi hakkında fikir verdiği ve kontrol değeri gerektirmediğinden en uygun sinir-kas monitörizasyon yöntemi olarak TOF yanıtları tercih edilmiştir^{11,12}. Olgulara ait kişisel metabolik farklılıklar, yaş ve kas gevşetici ajanın inhalasyon anestetigi ile etkileşimi, sinir-kas monitörizasyonu yapılan kasın ısısı, olgunun ısısı, idame dozu ve derlenme sürelerini etkileyebilir.¹³⁻¹⁴ Bu etkileşimi en az seviyede tutmak için ASA I-II erişkin olgular seçilip çalışmaya dahil edildi ve idame doz kilogram başına sabit tutuldu. Olgular hipotermiden korundu ve monitörizasyon yapılan kollarının ısıları sabit tutulmaya çalışıldı.

Oris ve ark.⁹ kas gevşetici olarak rokuronyum kullanılan halotan, enfluran ve izofluran anestezisini TIVA ile karşılaştırdıklarında inhalasyon ajanlarının rokuronyum bloğunu uzattığını saptamışlardır. Rokuronyumun etki başlama zamanı ile klinik etki süresini her ajanda aynı saptamışlar bunu kas kompartmanına inhalasyon anestezisinin yavaş penetrasyonu ile açıklamışlardır. Kas gevşetici bir ajanın inhalasyon anestetikleri ile etkileşimi çalışmalarında; anestetik ajan ile ventilasyonda alveol, kan, kas dokusundaki parsiyel anestetik basıncın 30-45 dakika sonra dengelenmesi beklenmektedir. Bu durumun göz önüne alındığı çalış-

Rokuronyumun Oluşturduğu Sinir-Kas Bloğu Üzerine İzofluran, Halotan Ve Sevofluranın Etkileri

malarda, inhalan ajanların kas gevşeticilerin blok sürelerini ve yoğunluğunu artırdığı bildirilmiştir^{15,16}. Fakat bu durum klinik uygulama ile bağdaşmamaktadır. Bu yüzden her üç grubumuzda da bu dengelenmeyi beklemedik. Katoh ve ark.¹⁷ çalışmalarında düşük plazma konsantrasyonunda fentanil; sevofluran anestezisinde uyanma ve derlenmeyi etkilememiştir. Çalışmamızda anestezide indüksiyonda kullanılan 1 µg/kg tek doz fentanilin düşük plazma konsantrasyonu sağlayacağını düşündüğümüz için bu dozda kas gevşetici ve inhalanlar üzerine olumsuz klinik etki göstermediği kanısındayız.

Sonuç olarak; 0.6 mg/kg rokuronyumun blok sürelerine 1 MAC konsantrasyonda halotanın, izofluranın ve sevofluranın etkilerinin benzer olduğu, bu dozda kas gevşetici etkisinden halotan anestezisinde daha hızlı, sevofluranda ise daha yavaş bir derlenme olduğu kanısına varıldı. Farklı konsantrasyonlarla ve dozlarla kullanılarak bu etkileşimin daha detaylı araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Caldwell J, Laster M, Magorian T, Heier T, Yasuda N, Lynam D, Eger E I, Weiskop R. The neuromuscular effects of desflurane, alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. *Anesthesiology* 1991;74: 412-8.
2. Kobayashi O, Ohta Y, Kosaka F. Interaction of sevoflurane, isoflurane, enflurane and halothane with nondepolarizing muscle relaxants and their prejunctional effects at the neuromuscular junction. *Acta Med Okayama* 1990; 44:209-15.
3. Swen J, Rashkovsky OM, Ket JM, Koot HJW, Herman J, Agoston S. Interaction between non-depolarizing neuromuscular agent and inhalational anesthetics. *Anesth Analg* 1989; 69: 752-5.
4. Saitoh Y, Toyooka H, Amaha K. Recoveries of posttetic twitch and train of four responses after administration of vecuronium with different inhalation anaesthetics and neuroleptanaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 70: 402-4.
5. Vanlithout LE, Booi LH, van Egmond J, Robertson EN. Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium. *Br J Anaesth* 1996; 76: 389-95.
6. Çelik M, Köprülü Ş A, Altan A. Klinik kullanımda nöromusküler bloker ilaçlarla inhalasyon anestetiklerinin etkileşimi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 1992; 20: 265-7.
7. Sparr HJ, Luger TJ, Heidegger T, Putensen Himmer G. Comparison of intubating conditions after rocuroonium and suxamethonium following 'rapid sequence induction' with thiopentone in elective cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:425-30.
8. Sparr HJ, Giesinger S, Ulmer H, Hollenstein Zacke M, Luger TJ. Influence of induction technique on intubating conditions after rocuroonium in adults: comparison with rapid-sequence induction using thiopentone and suxamethonium. *Br J Anaesth*. 1996; 77: 339-42.
9. Oris B, Crul JF, Vandermeersch E, van Aken H, van Egmond J, Sabbe MB. Muscle paralysis by rocuroonium during halothane, enflurane, isoflurane, and total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 570-3.
10. Agoston S. Interactions of volatile anaesthetics with rocuroonium bromide in perspective. *Eur J Anaesthesiol (Suppl)*. 1994; 9: 107-11.
11. Ali HH. Monitoring of neuromuscular junction. *M E J Anesth* 1989;10: 261-77.
12. Esener Z. Anestezi sırası ve sonrasında kas gevşetici etkisinin sinir stimülasyonu ile izlenmesi. *Türkiye Klinikleri* 1987; 7: 29-34.
13. Kitajima T, Ishii K, Ogata H. Effects of age on neuromuscular blockade by vecuronium as measured by accelography under sevoflurane anesthesia. *J Anesth* 1996; 10: 88-91.
14. Thornberry EA, Mazumdar B. The effect of changes in arm temperature on neuromuscular monitoring in the presence of atracurium blockage. *Anaesthesia* 1988; 43: 447-9.
15. Nagl SH, Hanks EC, Farhie SE. Effects of anesthetics on neuromuscular transmission and somatic reflexes. *Anesthesiology* 1965; 26:162-7.
16. Kanbak O, Göğüş N, Özkoçak I, Aksu C, Deren S. İzofluran ve propofol anestezisinin rokuronyumun nöromusküler blokajına etkileri. *Anestezi Dergisi* 1996; 4:83-6.
17. Katoh T, Uchiyama T, Ikeda K. Effect of fentanyl on awakening concentration of sevoflurane. *Br J Anaesth* 1994; 73: 322-5.