

CEREBRAL PALSY'Lİ OLGULARDA VEKURONYUMA REZİSTANS*

Hasan HEPAĞUŞLAR

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Antikonvülzan sağaltım gören Cerebral Palsy (CP)'li olgularda vekuronyuma rezistans saptandığını bildiren çalışmacılar, bu direncin primer patolojiden veya antikonvülzan sağaltımdan kaynaklanıyor olabileceğini belirtmişlerdir. Bu nedenle, herhangi bir ilaç kullanmayan CP'li olgular ve antikonvülzan sağaltım uygulanan CP'li hastalardan elde edilen sonuçların, benzer demografik özelliklere sahip hastalardan oluşturulan bir kontrol grubu ile kıyaslanması amaçlandı. "Kontrol"; "CP"; "CP+Antikonvülzan" olarak adlandırdığımız 3 gruba ait hastaların tümünde N₂O-O₂, izofluran, atropini içeren standart bir anestezi protokolü ve 0.1mg.kg⁻¹ dozda IV vekuronyum uygulandı. Nöromusküler yanıtlar TOF-Guard ile monitorize edildi. Gruplar arasında demografik özellikler yönünden anlamlı bir fark saptanmadı(p>0.05). "Kontrol" grubu ile gerek "CP" gerekse "CP+Antikonvülzan" grupları arasında etkinin başlama süresi dışındaki nöromusküler veriler yönünden ortaya çıkan anlamlı farklılıklar CP'li olgularda vekuronyuma karşı oluşan rezistansın, antikonvülzan sağaltım ile daha da belirgin duruma geldiğini telkin etmektedir.

Anahtar sözcükler: Cerebral Palsy, vekuronyum, antikonvülzan sağaltım, rezistans.

SUMMARY

Investigators who informed that in patients with Cerebral Palsy (CP) receiving an anticonvulsant medication a resistance was found out against vecuronium, stated that this resistance might have derived from either a primary pathology or an anticonvulsant therapy. For that reason, it was aimed to compare the results obtained from cases with CP who did not receive any medications and from patients with CP who were receiving an anticonvulsant medication to a control group of children with similar demographic data. To all the patients belonging to the three groups as we called "Control", "CP", "CP+Anticonvulsant", a standart anesthesia protocol including N₂O-O₂, isoflurane, atropin and vecuronium 0.1 mg.kg⁻¹ of dose were applied. Neuromuscular responses were monitored by TOF-Guard. In regard to demographic data, no significant difference could be determined among the groups (p>0.05). The significant differences that emerge due to the neuromuscular data, besides the onset time, between the "Control" group and either "CP" or "CP+Anticonvulsant" groups suggest that in cases with CP the resistance that occurs against vecuronium becomes more obvious by anticonvulsant therapy.

Key words: Cerebral Palsy, vecuronium, anticonvulsant therapy, resistance

Nondepolarizan nöromusküler bloker (NDNMB)'lere karşı bazı olgularda gözlenen rezistansın etyolojisine ve mekanizmasına yönelik klinik ve deneysel araştırmaları (1-23) gözlenen direncin mevcut belirli bir patolojiye bağlı olduğunu bildirenler (2,4-9,11,21,23) veya yandaş bir hastalık nedeniyle uygulanan bir başka ajanla etkileşmekten kaynaklandığını savunanlar (1,3,10,12-20,22) şeklinde iki ana başlık altında toplamak olasıdır.

Üst veya alt motor nöron lezyonlarında (7,8,21), termal hasar görenlerde (4,9,11), multipl sklerozlu olgularda (2) NDNMB'lere karşı saptanan rezistanstan, mevcut patolojilerin sorumlu olduğu görüşü savunulmuştur. Cerrahi olgularda NDNMB'lere karşı rezistans geliştiğini bildiren bazı araştırmacılar ise bu direncin oluşumundan yandaş hastalıkların sağaltımı için kullanılan fenitoin (3,10,12-16,18), karbamazepin (20,22), kortikosteroid (17), androjen (19),

* XXIX. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

aminofilin (1) gibi ajanların sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Vekuronyum ile yaptığı klinik bir araştırmada Cerebral Palsy (CP)'li olguları bir kontrol grubu ile kıyaslayan Moorthy ve arkadaşları, CP'li hastalarda bu NDNMB ajana karşı bir rezistans saptadıklarını bildirmişler; ancak, CP serilerindeki tüm olguların antikonvülzan sağaltım görüyor olmaları nedeniyle bu direncin primer patolojiden veya antikonvülzan sağaltımdan kaynaklanıyor olabileceğini belirtmişlerdir (24).

Moorthy ve arkadaşları tarafından vekuronyuma karşı geliştiği saptanan rezistansın etyolojisine açıklık getirmek amacıyla ilaç kullanmayan CP'li olgular ve antikonvülzan sağaltım uygulanan CP'li hastalardan elde edilen sonuçların, benzer demografik özelliklere sahip hastalardan oluşturulan bir kontrol grubu ile kıyaslanması planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı ameliyathanesinde elektif koşullarda ortopedik veya dental girişim uygulanan olgularda planlanan bu çalışma; fiziksel özellikleri ASA klasifikasyonuna göre Sınıf I veya II'ye uyan, yaşları 4-12 (yıl) arasında değişen toplam 29 hastada gerçekleştirildi.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na onaylanmış bir protokole göre gerçekleştirilen bu çalışmaya katılan hastaların ebeveynleri veya vasileri bilgilendirilip onayları alındı.

İlaç kullanmadığı belirlenen 11 CP'li çocuğun oluşturduğu "CP Grubu" ndan; ve sürmekte olan

antikonvülzan ilaç sağaltımı anamnezi saptanan 8 CP'li çocuğun oluşturduğu "CP + Antikonvülzan Grubu" ndan sağlanan verilerin; CP'li olguların oluşturduğu ilk iki grupla benzer demografik özelliklere sahip 10 sağlıklı çocuğun oluşturduğu "Kontrol Grubu" ndan elde edilen sonuçlarla kıyaslanması amaçlandı.

Mevcut patolojileri dışında; kardiyak, renal, hepatik, metabolik bozuklukları, miyastenî veya miyotoni gibi nöromüsküler patolojileri, morbid obezitesi olanlar ile sürekli ilaç kullanma anamnezi verenler çalışma kapsamına alınmadı.

Preanestezik dönemde ortalama altı saat süre ile aç kalmaları sağlanan, premedikasyon uygulanmaksızın operasyon salonuna alınan hastalar elektrokardiyogram, pulse oksimetre, kapnometre içeren; vücut ısısının, noninvaziv veya invaziv yöntemle sistemik arter basıncının izlenmesine olanak sağlayan bir monitöre (Criticare Systems 1100, Inc, USA) bağlandılar.

Tiberius 19 anestezi cihazına adapte edilmiş Bain Sistemi kullanılarak %40 oksijen, %60 azot protoksit ve %0.5-1.5 izofluran ile anestezi indüksiyonu sağlandıktan sonra: sol kolda 22 Gauge branül ile açılan damar yolundan Isolyte P infüzyonuna başlanıp, İV 0.015 mg.kg⁻¹ atropin uygulanması ile eş zamanlı olarak, sağ kolda nöromüsküler iletimin TOF-Guard ile monitorizasyonuna ilişkin hazırlıklar tamamlandı.

Nöromüsküler iletimin monitorize edildiği dönem boyunca sağ kolun aynı pozisyonda kalmasını sağlamak amacıyla, baş parmak dışındaki parmaklar kol sehpasına flasterle tespit edildi. Stimülasyon kabloları, ulnar sinir trasesi

boyunca biri bilek pilisinin 0.5-1 cm gerisine, diğeri bunun proksimaline yerleştirilen 30 mm çaplı, yüzeysel elektrotlara (Bioflex); akselerasyon transduseri, baş parmağın interfalangeal eklemin völar yüzüne; ısı sensörü tenar eminens üzerine yerleştirildi.

Ulnar sinire her 15 sn'de bir, 2 Hz frekansta supramaksimal TOF stimulusları uygulanmaya başlandı. Yanıt yüksekliğinin stabilize edilmesini amaçlayan 10 dk'lık stabilizasyon fazının ardından, tüm hastalara 0.1 mg.kg⁻¹ vekuronyum İV yolla yaklaşık 10 sn'de enjekte edildi. TOF stimülasyonuna birinci yanıt (T₁) kaybolduğunda veya maksimum blok oluştuğunda endotrakeal intübasyon uygulandı.

%40 oksijen, %60 azot protoksit ve %0.5-1.5 izofluran ile sağlanan idamede End-Tidal CO₂ oranının %35 ila %40 arasında kalmasını sağlayacak şekilde kontrole solunum uygulandı. Hiçbir hastaya ikinci bir vekuronyum enjeksiyonunun yapılmadığı bu çalışmada nöromüsküler iletimin monitorizasyonu ve oksijen-azot protoksit uygulaması, TOF oranları %100'e ulaşmaya dek sürdürüldü; olguların hiçbirinde nöromüsküler bloğun antagonize edilmesine gerek duyulmadı.

Nöromüsküler fonksiyonları yanı sıra, genel anestezi derlenmelerinin de tamamlandığı saptanan hastalar operasyon salonundan çıkarıldı.

Nöromüsküler iletimin değerlendirilmesi amacıyla TOF-Guard'ın disketine kaydedilen verilerden, bilgisayar aracıyla sağlanan kayıtlarda; vekuronyum enjeksiyonunun tamamlan-

masından %100 blok oluşmasına kadar geçen süre "Etkinin Başlama Süresi", enjeksiyonun tamamlanmasından T₁ yanıtının %25 derlenmesine kadar geçen süre "Klinik Etki Süresi", enjeksiyonun tamamlanmasından T₁ yanıtının %90 derlenmesine kadar geçen süre "Total Etki Süresi", T₁ yanıtının %25 derlenmesinden %75 derlenmesine kadar geçen süre "Derlenme İndeksi" olarak kabul edildi. Ayrıca vekuronyum enjeksiyonundan T₁ yanıtının %50 derlenmesine ve TOF oranının %70 oranına derlenmesine dek geçen süreler hesaplandı.

Çalışmadan elde edilen veriler demografik özellikler için ki-kare, gruplararası karşılaştırmalar için Varyans analizi ve Scheffe testi uygulanarak değerlendirildi. p<0.05 anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama ± SD olarak ifade edildi.

BULGULAR

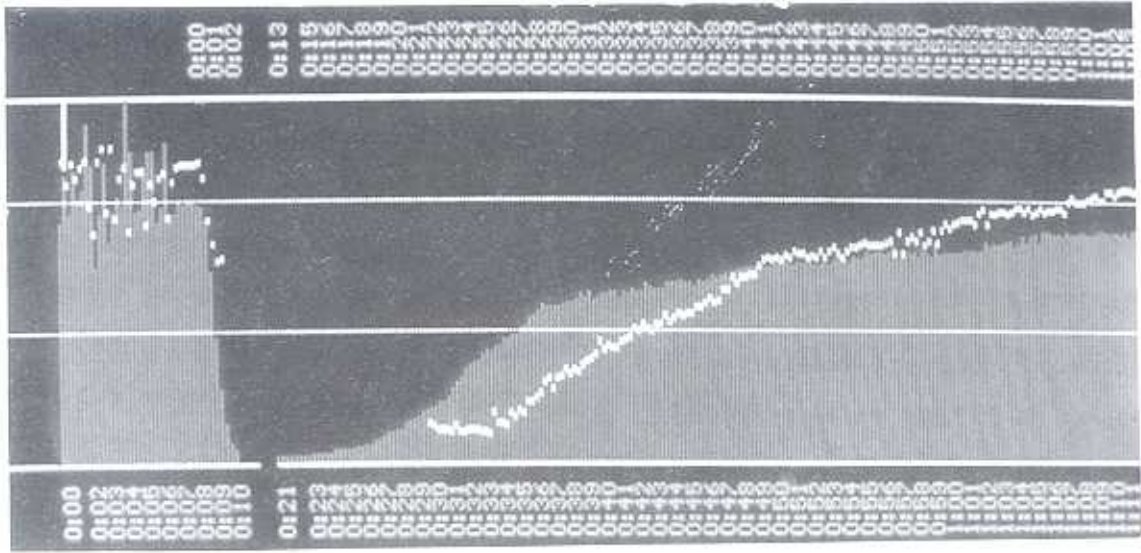
"Kontrol Grubu" nda (n=10) 6.9 ± 2.0 (yıl), "CP Grubu"nda (n=11) 7.5±2.8 (yıl) ve "CP+Antikonvülzan Grubu" nda (n=8) 8.0 ± 2.0 (yıl) olarak belirlenen yaş, ve "Kontrol Grubu" nda 21.5± 5.4 kg, "CP Grubu" nda 19.7 ± 5.0 kg, "CP+ Antikonvülzan Grubu" nda 19.1 ± 5.6 kg olarak belirlenen vücut ağırlığı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı (p>0.05). Olguların cinsiyet yönünden gruplara dağılımı "Kontrol Grubu" için 4K/6E, "CP Grubu" için 3K/8E, "CP+ Antikonvülzan Grubu" için 2K/6E olarak belirlendi ve bu yönden üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlendi (p>0.05) (Tablo I).

Tablo I. Her Gruptaki Hastalara Ait Yaş ve Vücut Ağırlığı Ortalamaları ile Cinsiyet Dağılımları

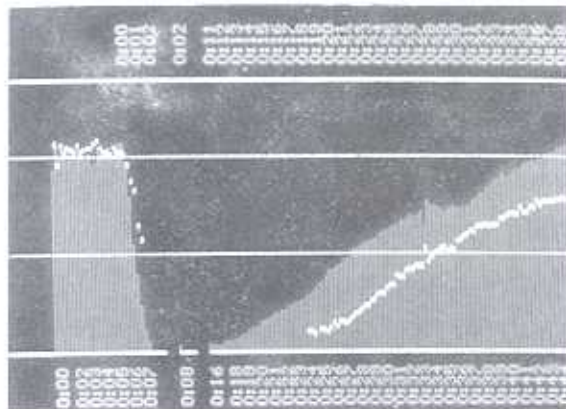
| | Kontrol Grubu (n=10) | CP Grubu (n=11) | CP + Antikonvülzan Grubu (n=8) |
|---------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Yaş (yıl) | 6.9 ± 2.0 | 7.5 ± 2.8 | 8.0 ± 2.0 |
| Vucut Ağırlığı (kg) | 21.5 ± 5.4 | 19.7 ± 5.0 | 19.1 ± 5.6 |
| Cinsiyet (K/E) | 4K/6E | 3K/8E | 2K/6E |

Her üç grupta da 0.1 mg.kg⁻¹ dozda İV uygulanan vekuronyumun nöromüsküler etkilerinin monitorizasyonu ile elde edilen

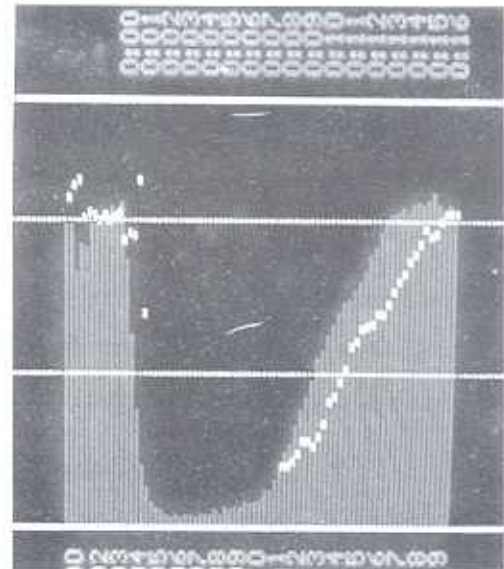
traselere ait örnekler Şekil 1,2,3'de, bu traselerden sağlanan sayısal veriler Tablo II'de sunulmuştur.



Şekil 1. "Kontrol Grubu" ndan bir hastada (H.C.) TOF-Guard ile elde edilen trase.



Şekil 2. "Kontrol Grubu" ndan bir hastada (L.O.) TOF-Guard ile elde edilen trase.



Şekil 3. "Kontrol Grubu" ndan bir hastada (K.Ö.) TOF-Guard ile elde edilen trase.

Tablo II. Üç Grup Hastada Vekuronyumun Nöromüsküler Etkileri

| | Kontrol Grubu n=10 | CP Grubu n=11 | CP + Antikon.Grubu n=8 |
|----------------------------------|-----------------------|------------------|---------------------------|
| Etkinin Başlama Süresi (sn) | 94.5 ± 33.2 | 129.6 ± 36.3 | 131.3 ± 45.9 |
| Klinik Etki Süresi (dk) | 39.1 ± 16.6* | 26.6 ± 7.7* | 13.0 ± 4.2 |
| T ₁ %50 Derlenme (dk) | 48.2 ± 17.3** | 31.6 ± 8.5* | 15.4 ± 5.1 |
| T ₁ %75 Derlenme (dk) | 57.8 ± 17.0** | 36.6 ± 8.4* | 17.6 ± 5.7 |
| Total Etki Süresi (dk) | 65.4 ± 16.6** | 41.3 ± 9.3* | 19.3 ± 6.1 |
| TOF %70 Derlenme (dk) | 61.3 ± 17.9** | 44.3 ± 13.1* | 18.3 ± 5.4 |
| Derlenme İndeksi (dk) | 17.7 ± 6.4** | 10.6 ± 4.9 | 4.6 ± 1.7 |

Değerler Ort± SD olarak verilmiştir.

*p<0.05 düzeyinde gruplararası anlamlı fark,

**p<0.01 düzeyinde gruplararası anlamlı fark

%100 blok oluşmasına, bir diğer deyişle T₁ yanıtının kaybolmasına kadar geçen süre olarak tanımlanan "Etkinin Başlama Süresi", "Kontrol Grubu" nda 94.5 ± 33.2 sn, "CP Grubu" nda 129.6 ± 36.3 sn, "CP + Antikonvülzan Grubu" nda 131.3 ± 45.9 sn olarak belirlendi (Tablo II). Etkinin, kontrol grubunda diğer iki gruba kıyasla daha hızlı başladığını telkin eden bu ortalama değerlere karşın, bu süre yönünden ortaya çıkan gruplararası fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Vekuronyum enjeksiyonunun tamamlanmasından T₁ yanıtının %25 derlenmesine kadar geçen süre olarak tanımlanan "Klinik Etki Süresi" "Kontrol Grubu" nda 39.1 ± 16.6 dk, "CP Grubu" nda 26.6 ± 7.7 dk, "CP + Antikonvülzan Grubu" nda 13.0 ± 4.2 dk olarak belirlendi (Tablo II). Klinik Etki Süresi yönünden yapılan karşılaştırmada gruplar arasında saptanan ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan farkın (p<0.01); hem "Kontrol Grubu"

ile "CP Grubu" arasındaki (p<0.05), hem de "CP Grubu" ile "CP + Antikonvülzan Grubu" arasındaki (p<0.05) farktan kaynaklandığı belirlendi. Bu sonuç CP'li olgularda vekuronyumun daha kısa süreli bir etki gösterdiği, antikonvülzan ajan kullanımının bu süreyi daha da kısalttığı şeklinde yorumlandı.

Vekuronyum enjeksiyonunun tamamlanmasından T₁ yanıtının %50 derlenmesine kadar geçen süre "Kontrol Grubu" nda 48.2 ± 17.3 dk, "CP Grubu" nda 31.6 ± 8.5 dk, "CP + Antikonvülzan Grubu" nda ise 15.4 ± 5.1 dk olarak belirlendi. Vekuronyum enjeksiyonunun tamamlanmasından T₁ yanıtının %75 derlenmesine kadar geçen süre "Kontrol Grubu" nda 57.8 ± 17.0 dk; "CP Grubu" nda 36.6 ± 8.4 dk, "CP + Antikonvülzan Grubu" nda 17.6 ± 5.7 dk olarak saptandı (Tablo II). Bu süreler yönünden yapılan analizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

($p<0.01$). T_1 yanıtının %50 ve %75 derlenmesine kadar geçen süreler açısından "Kontrol Grubu" ile "CP Grubu" arasındaki farkın ($p<0.01$), "CP Grubu" ile "CP + Antikonvülzan Grubu" arasındaki farktan ($p<0.05$) daha belirgin olduğu gözlemlendi.

Vekuronyum enjeksiyonunun tamamlanmasından T_1 yanıtının %90 derlenmesine kadar geçen süre olarak tanımlanan Total Etki Süresi "Kontrol Grubu" nda 65.4 ± 16.6 dk, "CP Grubu" nda 41.3 ± 9.3 dk, "CP + Antikonvülzan Grubu"nda 19.3 ± 6.1 dk olarak belirlendi (Tablo II). Total Etki Süresi yönünden gruplar arasında ortaya çıkan anlamlı farktan ($p<0.01$): "Kontrol Grubu" ile "CP Grubu" ($p<0.01$), "CP Grubu" ile "CP + Antikonvülzan Grubu" arasındaki farkın ($p<0.05$) sorumlu olduğu saptandı. Bu sonuç, vekuronyumun "CP Grubu"nda, "Kontrol Grubu" na kıyasla anlamlı derecede daha kısa süren etkisinin, "CP + Antikonvülzan Grubu"nda daha da kısaldığı şeklinde yorumlandı.

"Kontrol Grubu"nda 61.3 ± 17.9 dk, "CP Grubu"nda 44.3 ± 13.1 dk, "CP + Antikonvülzan Grubu" nda 18.3 ± 5.4 dk olarak belirlenen, vekuronyum enjeksiyonunun tamamlanmasından, TOF oranının %70 derlenmesine kadar geçen süre yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.01$). Bu fark, vekuronyumun nöromusküler etkilerinin "Kontrol Grubu" na kıyasla "CP Grubu" nda ($p<0.01$); "CP Grubu" na kıyasla "CP + Antikonvülzan Grubu" nda ($p<0.05$) daha süratli derlendiği şeklinde yorumlandı.

T_1 yanıtının %25 derlenmesi ile %75 derlenmesi arasında geçen süre olarak tanımlanan Derlenme İndeksi "Kontrol Grubu" nda 17.7 ± 6.4 dk, "CP Grubu" nda 10.6 ± 4.9 dk, "CP + Antikonvülzan Grubu" nda 4.6 ± 1.7 dk olarak belirlendi. Derlenme indeksi yönünden ortaya çıkan ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenen farkın ($p<0.01$); derlenmenin "Kontrol Grubu" nda diğer iki gruba kıyasla daha uzun sürmesinden kaynaklandığı şeklinde yorumlandı ($p<0.01$).

Çalışmaya katılan 29 hastanın hiçbirinde per veya postanestezik dönemde anesteziye ilişkin herhangi bir sorun yaşanmadı.

TARTIŞMA

Antikonvülzan sağaltım gören CP'li olgularda vekuronyuma rezistans saptandığını bildiren çalışmacılar, bu direncin primer patolojiden veya antikonvülzan sağaltımdan kaynaklanıyor olabileceğini belirtmişlerdir (24). Bu nedenle, herhangi bir ilaç kullanmayan CP'li olgular ve antikonvülzan sağaltım uygulanan CP'li hastalardan elde edilen sonuçların, benzer demografik özelliklere sahip hastalardan oluşturulan bir kontrol grubu ile kıyaslanması amaçlanmıştır.

Nöromusküler iletimin monitorizasyonu amacıyla hem mekanomyografik hem de elektromiyografik yönetime kıyasla daha kolay uygulanabilir olduğu gösterilmiş; NDNMB'lerin etkilerinin değerlendirilmesinde birbirine yakın ve pozitif korelasyon gösteren ST ve TOF değerleri sağladığı kanıtlanmış olan TOF-Guard kullanılmıştır (25-28).

"Etkinin Başlama Süresi" yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamış olmasına karşın, bu değerlerin Kontrol Grubu'nda 94.5 sn, CP Grubu'nda 129.6 sn ve CP + Antikonvülzan Grubu'nda 131.3 sn olarak belirlenmiş olması Kontrol Grubu'na kıyasla CP Grubu'nda gözlenen direncin, CP + Antikonvülzan Grubu'nda daha belirgin duruma geldiğini telkin etmiştir. 5'i fenitoin ve 6'sı fenobarbital kullanmakta olan 11 CP'li olgunun vekuronyuma yanıtlarını elektromiyografik yöntemle araştıran Moorthy ve arkadaşları bu hastalarda T₁ yanıtının tamamen kaybolması için söz konusu kas gevşeticinin 0.1 mg.kg⁻¹'i aşan bir dozda uygulanması gerektiğini gözlemiş ve bu durumu rezistansın indirekt kanıtı olarak yorumladıklarını bildirmişlerdir (24). Moorthy ve arkadaşları ile benzer bir anestezi protokolünün uygulandığı bu çalışmada da CP + Antikonvülzan Grubu'ndan 2 olguda 0.1 mg.kg⁻¹ vekuronyum ile %95'i aşan bir blok oluşmasına karşın T₁ yanıtının tümüyle ortadan kalkmadığı gözlenmiştir.

Moorthy ve arkadaşları 0.1 mg.kg⁻¹ vekuronyumun klinik etki süresini 10 olgu içeren "Normal Çocuk Grubu"nda 43.9 dk; antikonvülzan ilaç kullanmakta olan 11 CP'li olguyu içeren "Çalışma Grubu"nda ise 18.9 dk olarak saptamışlardır (24). Benzer şekilde bir diğer derlenme göstergesi olan "T₁ yanıtının %50 Derlenmesi İçin Geçen Süre"yi "Normal Çocuk Grubu"nda 55.5 dk, antikonvülzan ilaç kullanmakta olan CP'li olgulardan oluşan "Çalışma Grubu"nda 23.4 dk olarak belirleyen Moorthy ve arkadaşları T₁ 25 ve T₁ 50 değerleri

yönünden gruplar arasında ortaya çıkan ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanan farkı, CP'li hastaların vekuronyumun nöromüsküler blok yapıcı etkilerine karşı rezistans gösterdikleri şeklinde yorumlamışlardır (24). Gerek "Klinik Etki Süreleri"nin, gerekse Kontrol Grubu'nda 48.2 dk, CP Grubu'nda 31.6 dk, CP + Antikonvülzan Grubu'nda 15.4 dk olarak belirlediğimiz "T₁ %50 Derlenme" sürelerinin Moorthy ve arkadaşlarının saptadıkları ile kıyaslanabilir değerler oluşturdukları dikkati çekmiştir.

T₁ yanıtının %50 oranında derlendiğini saptadıklarında vekuronyumun idame dozunu uygulayan ve nöromüsküler bloğun derlenmesine ilişkin diğer parametreleri saptamayan Moorthy ve arkadaşları, serilerindeki 11 CP'li olgunun tümünün antikonvülzan ile sağaltılan hastalar olması nedeniyle, vekuronyuma karşı saptadıkları rezistansta ilaç tedavisinden bağımsız olarak CP'nin oynadığı rolü ortaya koyamamışlardır (24).

Sadece "Kontrol Grubu"na ve "CP + Antikonvülzan Grubu"na ait Klinik Etki Süresi ve T₁ %50 Derlenme Süresi ile ilgili sonuçlarımızı kıyasladığımız bu klinik araştırma dışında verilerimizi karşılaştırabileceğimiz, konu ile direkt ilişkili bir başka kaynak bulunmadığı saptanmıştır. Moorthy ve arkadaşlarının verileri ile kıyasladığımız sonuçlarımız dışında kalan verilerimiz yönünden yaptığımız değerlendirmede, vekuronyumun nöromüsküler etkilerinin Kontrol Grubu'na kıyasla CP Grubu'nda; CP Grubu'na kıyasla CP + Antikonvülzan Grubu'nda daha süratli derlendiği sonucuna varılmıştır.

CP'nin de dahil olduğu "Üst Motor Nöron Lezyonları Grubu" nda NDNMB'lere karşı olduğu saptanan rezistansın mekanizması açıklanamamıştır (21). Shayevitz ve Matteo 1985 yılında yayınladıkları bir araştırmalarında hemiplejik olgularda 0.3 mg.kg^{-1} metokurin ile hastaların hem spastik hem de normal ekstremitelerinde bir rezistans saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu olguların normal ekstremitelerindeki rezistansın piramidal traktüsün kros-innervasyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (21).

"Üst Motor Nöron Lezyonları Grubu" na dahil edilen multipl sklerozda atrakuryuma karşı bir direnç gözlediklerini bildiren Brett ve arkadaşları, kas örneklerinden yaptıkları bir araştırmada iskelet kasındaki asetilkolin reseptörlerinin sayısında anormal bir artış saptadıklarını ve bu reseptörlerin *extra - junctional* lokalizasyon gösterdiğini ifade etmişlerdir (2).

İskelet kasındaki asetilkolin reseptörlerinin sayısal artışının reseptör agonistlerine (depolarizan nöromusküler blokerlere) karşı hipersensitivite; kompetitif antagonistlere (NDNMB) karşı hiposensitivite gelişmesi ile sonuçlandığına dikkati çeken çalışmacılar bu durumun NDNMB'lere gereksinimi arttıracığını vurgulamışlardır (8,29).

Üst motor nöron lezyonları dışında, alt motor nöron hasarında da NDNMB'lere karşı bir rezistansın saptandığını bildiren çalışmacılar bu olgularda denervasyona uğramış tarafta bu ajanlara karşı gelişen dirence karşın, salim tarafta normal yanıtın sürüyor olmasına dikkati çekmişlerdir (7,8).

Houge ve arkadaşları 1990 yılında yayımlanan deneysel bir araştırmalarında %75-%80 oranında gerçekleştirilen siyatik sinir denervasyonunun aynı taraftaki ekstremitenin asetilkolin reseptörlerinde anlamlı bir artışla sonuçlandığını; salim tarafta ise söz konusu reseptörlerin sayısında bir değişiklik gözlenmediğini bildirmişlerdir (8). Asetilkolin reseptörlerinin kantitatif analizi için ^{125}I α -bungarotoksin kullanan çalışmacılar bu deney hayvanlarına uyguladıkları d-tüboküarine karşı saptadıkları rezistansdan farmakodinamik sensitivitenin sorumlu olduğunu belirtip, asetilkolinesteraz aktivitesindeki değişikliklerin ve asetilkolin reseptörlerinin affinitesindeki farklılaşmanın da rol oynuyor olabileceğini ifade etmişlerdir (8).

1994 yılında herhangi bir ilaç kullanmayan CP'li çocuklarda propofol ve azot protoksit anestezisi altında süksinilkolinin etkilerini araştıran Theroux ve arkadaşları (30), bu olgularda anlamlı bir hiperkalemi saptamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmacılar reseptör sayısındaki artışa dayanan görüşü tartışmalı duruma getiren bu sonucu CP'li olgularda iskelet kaslarındaki spastisitenin kası devamlı olarak egzersiz halinde tutması yanı sıra kolesterol içeriğindeki artışın ve sarkolemmal kompozisyondaki değişikliklerin reseptörlerin özelliklerini değiştirebilecekleri şeklinde yorumlamışlardır (30). Çalışmamızda Kontrol Grubu'na kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirlenen "CP Grubu" na ait yanıtların yorumlanmasında Theroux ve arkadaşlarının bu görüşlerinden de yararlanılabileceği kanısına varılmıştır.

Tümü epileptik atakları nedeniyle antikonvülviz sağaltım gören spastik ve mental retarde 11 CP'li hastanın vekuronyuma yanıtını değerlendiren Moorthy ve arkadaşları (24), rezistans olarak yorumladıkları ve "Normal Çocuk Grubu" ndan anlamlı derecede farklılık gösterdiğini belirledikleri bu yanıtı kas atrofisi ile immobilizasyon dışında fenitoin veya fenobarbital ile sağlanan antikonvülzan sağaltımla açıklamaya çalışmışlardır. Antikonvülzan ajan olarak fenitoin kullanmakta olan 27 elektif kraniyotomi olgusunun pankuronyuma yanıtını araştıran Chen ve arkadaşları bu seride, söz konusu NDNMB için belirledikleri gereksinim artışı reseptör düzeyinde azalmış sensitivite, enzim indüksiyonu nedeniyle artmış metabolizma ve intrakraniyal patolojiye sekonder olarak reseptör sayısında oluşan artış ile açıklamaya çalışmışlardır (3). Kronik fenitoin sağaltımı altındaki nöroşirürji olgularının NDNMB'lere yanıtını araştıran bir diğer çalışmacı grubu ise bu hastalarda metokurin ve pankuronyuma rezistans saptarken, atrakuryuma karşı normal yanıtın korunuyor olmasını NDNMB'lerin renal eliminasyonuna bağladıklarını bildirmişlerdir (14). Ornstein ve arkadaşları (15), kraniyotomi uygulanan olguların metokurine yanıtlarını araştırdıkları bir başka çalışmalarında fenitoin ile sağaltılan hastaların kontrol grubundan anlamlı derecede farklı bulunan ve rezistans olarak yorumlanan yanıtlarının, bu NDNMB'in her iki grupta da aynı olan renal eliminasyonu ile açıklanamayacağını belirtip antikonvülzan kullanan gruptaki farmakodinamik değişikliklere

bağlanabileceğini bildiren bir yorumda bulunmuşlardır. Kim ve arkadaşları (10), uzun süreli antikonvülzan sağaltımının metokurine karşı oluşturduğu rezistansın etyolojisine açıklık getirmek amacıyla planladıkları deneysel bir çalışmada 14 gün boyunca intraperitoneal yolla günde 40 mg.kg⁻¹ dozda uyguladıkları fenitoinin α_1 asid glikoprotein düzeyine ve asetilkolin reseptörlerinin sayısına etkisini araştırmışlardır. Akut faz reaktant proteini olan α_1 asid glikoprotein düzeylerinin yükselmesi ile metokurinin proteine bağlanan fraksiyonunda artış, serbest kan konsantrasyonunda azalma olduğunu saptayan çalışmacılar aynı zamanda asetilkolin reseptörlerinin sayısındaki artışa da dikkati çekerek bu dirençten hem farmakokinetik hem de farmakodinamik mekanizmaların sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir (10).

Uzun etkili NDNMB'ler ile ilgili araştırmalarından sonra fenitoinle sağaltılan olguların vekuronyum ve atrakuryuma yanıtlarını değerlendiren Ornstein ve arkadaşları (16), bu hastalarda vekuronyumun nöromusküler etkilerine karşı bir direncin söz konusu olduğunu; ancak, atrakuryuma karşı normal yanıtın korunduğunu saptamışlardır. Bu sonucu daha önce metokurin için öne sürülene benzer şekilde "farmakodinamik değişiklikler" ile açıklamaya çalışan araştırmacılar, ayrıca fenitoin kullanımının *prejunctional* reseptörleri antagonize ederek reseptörlerde sayısal artışa veya sensitivite değişikliğine neden olabileceğine de dikkati çekmişlerdir (16).

Antikonvülzan sağaltımının atrakuryumun

nöromusküler etkilerine yanıtı değiştirmediğini bildiren önceki çalışmaların aksine, Tempelhoff ve arkadaşlarının (22) 1990 yılında yayınlanan bir araştırmalarında, uzun süreli karbamazepin uygulamasının veya bu sağıltıma fenitoin yahut valproik asit gibi ikinci bir antikonvülzan ajan ilavesinin atrakuryuma karşı rezistans gelişmesine yol açtığı bildirilmiştir.

Antikonvülzan ajanlarla sağıaltılan olguların süksinilkoline ve NDNMB'lere yanıtını araştıran Platt ve Thackray (18), 1993 yılında yayınlanan bir çalışmalarında 7 günü aşan fenitoin uygulaması ile: süksinilkolin enjeksiyonunun anlamlı bir hiperkalemiye yol açmadığı bu olgularda, vekuronyuma karşı geliştiği saptanan rezistansın sadece reseptör proliferasyonu ile açıklanamayacağını savunmuşlardır. Çalışmalar, reseptör sayısının süksinilkolin ile hiperkalemi gelişmesine yol açmayacak; sadece

NDNMB'lere karşı direnç oluşmasına neden olacak düzeyde bir artış gösterdiklerini belirtmişlerdir (18).

Vekuronyumun nöromusküler etkilerinin "CP Grubu" na kıyasla "CP + Antikonvülzan Grubu" nda daha süratli derlendiğini telkin eden bulgularımız: antikonvülzan ajanlarla sağıaltılan CP'li olgularda primer patoloji dışında: sürmekte olan ilaç tedavisine sekonder hepatik enzim indüksiyonu nedeniyle kas gevşeticinin metabolizmasında oluşan artışın, reseptörlerin bu ajanlara duyarlılığındaki azalmanın, reseptör sayısındaki artışın, motor son plakta kolinesteraz aktivitesindeki artışın rol oynuyor olabileceğini telkin etmiştir. Ancak, direnç mekanizmasının tümüyle açıklık kazanması için farmakokinetik, nörobiyolojik ve elektrofizyolojik ileri çalışmalara gereksinim duyulduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Azar I, Kumar D, Betcher AM. Resistance to pancuronium in an asthmatic patient treated with aminophylline and steroids. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29: 280-282 (Platt PR, Thachray NM. Phenytoin-induced resistance to vecuronium. *Anesth Intens Care* 1993; 21: 185- 191)'den alınmıştır.
2. Brett RS, Schmidt JH, Gage JS, Scharrel SA, Poppers PJ. Measurement of acetylcholine receptor concentration in skeletal muscle from a patient with multiple sclerosis and resistance to atracurium. *Anesthesiology* 1987; 66: 837-839.
3. Chen J, Kim YD, Dubois M, Kammerei W, Macnamara TE. The increased requirement of pancuronium in neurosurgical patients receiving dilantin chronically. *Anesthesiology* 1983;59: 288
4. Dwersteg JF, Pavlin EG, Heimbach DM. Patients with burns are resistant to atracurium. *Anesthesiology* 1986; 65: 517-520.
5. Fung DL, White DA, Jones BR, Gronert GA. The onset of disuse-related potassium efflux to succinylcholine. *Anesthesiology* 1991;75:650-653
6. Gronert GA. Disuse atrophy with resistance to pancuronium. *Anesthesiology* 1981; 55: 547-549.
7. Hogue CW, Martyn JAJ. Lower motor neuron injury induces resistance to d-tubocurarine. *Anesthesiology* 1988; 69(3A)A501.
8. Hogue CW, Itani MS, Martyn JAJ. Resistance to d-tubocurarine in lower motor neuron injury is related to increased acetylcholine receptors at the

- neuromuscular junction. *Anesthesiology* 1990; 73: 703-709.
9. Kim C, Fuke N, Martyn JAJ. Burn injury to rat increases nicotinic acetylcholine receptors in the diaphragm. *Anesthesiology* 1988; 68: 401-406.
10. Kim CS, Arnold FJ, Itani MS, Martyn JAJ. Decreased sensitivity to metocurine during long-term phenytoin therapy may be attributable to protein binding and acetylcholine receptor changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 500-506.
11. Martyn JAJ, Goudsouzian NG, Matteo RS, Liu LMP, Szyfelbein SK, Kaplan RF. Metocurine requirements and plasma concentrations in burned paediatric patients. *Br J Anaesth* 1983;55:263-268
12. Martyn JAJ, Kim CS. Decreased sensitivity to metocurine during chronic phenytoin may be due to protein binding and receptor changes. *Anesthesiology* 1991; 75(3A) 640.
13. Meretoja OA, McHutchison G, Brown TCK: Alcuronium requirement in patients receiving phenytoin. *Anesth Intens Care* 1990;18: 483-485.
14. Ornstein E, Matteo RS, Silverberg PA, Schwartz AE, Young WL, Diaz J. Chronic phenytoin therapy and nondepolarizing muscular blockade. *Anesthesiology* 1985; 63(3A) A331.
15. Ornstein E, Matteo RS, Young WL, Diaz J. Resistance to metocurine-induced neuromuscular blockade in patients receiving phenytoin. *Anesthesiology* 1985; 63: 294-298.
16. Ornstein E, Matteo RS, Schwartz AE, Silverberg PA, Young WL, Diaz J. The effect of phenytoin on the magnitude and duration of neuromuscular block following atracurium or vecuronium. *Anesthesiology* 1987; 67:191-196.
17. Parr SM, Gallety DC, Robinson BJ. Betamethasone induced resistance to vecuronium: A potential problem in neurosurgery? *Anesth. Intens Care* 1991;19:103-105.
18. Platt PR, Thachray NM. Phenytoin-induced resistance to vecuronium. *Anesth Intens Care* 1993; 21:185-191.
19. Reddy P, Guzman A, Robalino J, Shevde K. Resistance to muscle relaxants in a patient receiving prolonged testosterone therapy. *Anesthesiology* 1989; 70: 871-873.
20. Roth S, Ebrahim Z, Subichin S. Resistance to pancuronium in patients receiving carbamazepine. *Anesthesiology* 1986; 65(3A): A286.
21. Shayevitz JR, Matteo RS. Decreased sensitivity to metocurine in patients with upper motoneuron disease. *Anesth Analg* 1985; 64: 767-772.
22. Tempelhoff R, Modica P, Jellish WS, Spitznagel EL. Resistance to atracurium induced neuromuscular blockade in patients with intractable seizure disorders treated with anticonvulsants. *Anesth Analg* 1990; 71: 665-669.
23. Waud BE, Waud DR: Tubocurarine sensitivity of the diaphragm after limb immobilization. *Anesth Analg* 1986; 65: 493-495.
24. Moorthy SS, Krishna G, Dierdorf SF: Resistance to vecuronium in patients with cerebral palsy. *Anesth Analg* 1991; 73: 275-277.
25. Crafts SL, Hutchison GL. Clinical monitoring of neuromuscular function. *Br J Hosp Med*,1992; 48: 633-640.(27)
26. Meretoja OA, Wemer MU, Wirtavuori K, Luosto T. Comparison of thumb acceleration and thenar EMG in a pharmacodynamic study of alcuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 545-548.
27. Ueda N, Masuda Y, Muteki T, Tsuda H, Hiraki T, Harada H, Tobata H. A new neuromuscular transmission monitor (TOF-GUARD): the rationale behind the method and its clinical usefulness. *Masui (Jpn J Anesthesiol)* 1994; 43:134-139.
28. Viby-Mogensen J, Jensen E, Wemer M, Nielsen HK. Measurement of acceleration: a new method

- of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 45-48.
29. Martyn JAJ, White DA, Gronert MD, Jaffe RS, Ward JM. Up and down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. *Anesthesiology* 1992; 76: 822-843.
30. Theroux MC, Brandon BW, Zagnoev M, Kettick RG, Miller F, Ponce C. Dose response of succinylcholine at the adductor pollicis of children with cerebral palsy during propofol and nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79: 761-765.