

Preoperatif profilaktik amaçla uygulanan sefalosporin ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerle atrakurium besilat'ın etkileşimleri

Bilge ÇELEBİOĞLU¹, Uğur EROL¹, Meral KANBAK¹, Ülkü AYPAR¹, Kemal ERDEM¹, Oktay PEKER²

¹H.Ü.Tıp Fak. Anesteziyoloji ABD, ²Kalp Damar Cerrahi ABD, ANKARA

Atrakurium besilat ile amnoglikozid ve sefalosporin grubu antibiyotikler arasındaki ilaç etkileşimleri 36 hastada araştırıldı. Atrakurium verilmesinden sonra kas gücünün T4/TVde %75 spontan geri dönüş süresi değerlendirmeye alındı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Bu antibiyotiklerin tedavi edici dozlarında atrakurium besilat'ın nöromüsküler bloker etkisini potansiyalize etmediği sonucuna ulaşıldı. [Türk Tıp Araştırma 1992 10(2): 92-95]

Anahtar Kelimeler: Sefalosporin, Aminoglikozid, Atrakurium

Atrakurium kompetitif nöromüsküler bloker ajandır (1). Bilindiği gibi anestezi sırasında çeşitli ilaçlarla kompetitif nöromüsküler bloker ilaçlar arasında etkileşimler olabilir (2,3). Aminoglikozid grubu antibiyotiklerle nöromüsküler bloker ajanlar arasındaki etkileşimler bilinmektedir (4). Birçok in vivo ve in vitro çalışmalarda aminoglikozid grubu antibiyotiklerin, nondepolarizan nöromüsküler blokerlerin etkilerini potansiyelize ettikleri gösterilmiştir (5). Çalışmamızda, hastalara profilaktik olarak verilen aminoglikozid (GENTAMİSİN 5 mg/kg) ve sefalosporin (MAKSİPORİN 50 mg/kg) grubu antibiyotiklerle atrakurium besilat (0.6 mg/kg) arasında oluşan etkileşim sonucunda nöromüsküler blokaj süresindeki değişimler incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda her iki cinsten, ASA klasifikasyonunda I-III grubundan, hiçbir nöromüsküler hastalığı bulunmayan, prospektif seçilmiş otuzaltı hasta ele alındı.

Geliş Tarihi: 30.10.1991

Kabul Tarihi: 08.2.1992

Yazışma Adresi: Bilge ÇELEBİOĞLU
H.Ü.Tıp Fak. Anesteziyoloji ABD,
ANKARA

Operasyon cinsi olarak çeşitli ortopedi vakaları ve histerektomiler seçildi. Hastaların yaş, cins ve ağırlıklarına göre dağılımı arasındaki ilişki Tablo I'de gösterildi.

Hastalar operasyona alınmadan 30 dakika önce peroral 10 mg diazepam ile premedike edildiler. Anestezi induksiyonu, diazepam 0.15-0.2 mg/kg, fentanil 1 ug/kg, dehidrobenzperidol 0.1 mg/kg ile gerçekleştirildi. Endotrakeal entübasyon 0.6 mg/kg atrakurium besilat ile gerçekleştirildi. Anesteziye %50 oksijen ve %50 azotprotoksit ve fentanil 1 ug/kg/saat infüzyonu ile devam edildi. Operasyon sırasında hastalara kontrollü ventilasyon uygulandı.

Hastalar eşit sayıda 3 gruba ayrılarak (12'şer hasta) Grup I'de hiç bir antibiyotik verilmedi (Kontrol grubu). Grup 2'deki hastalar 50 mg/kg sefalosporin aldılar (Maksiporin grubu). Grup 3'deki hastalar ise 5 mg/kg aminoglikozid ve 50 mg/kg sefalosporin grubu antibiyotik aldılar (Maksiporin + Gentamisin grubu).

Hastalarda nöromüsküler blok monitarizasyonu hipotenar kaslara TOF (train of four) uygulanarak izlendi (6). Kas gevşetici ajan uygulanmadan önceki kontrol değeri kaydedildi. Kas gevşetici ajan ile %100 blok elde edildikten sonra antibiyotikler

Tablo 1. Hastaların yaş, cins, ağırlık ve spontan olarak kas gücünün T4/T1'de %75 geri dönüşü için geçen sürenin istatistiksel dağılımı (Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır $p>0.05$)

	Grup 1 Kontrol	Grup 2 Maksipor	Grup 3 Mak. + Genta
Yas (yıl)	44.411 ± 2.37	44.751 ± 3.91	51.07 ± 9.79
Ağırlık (Kilo)	64.16 ± 3.55	64.331 ± 3.23	68.871 ± 3.80
K/E (Cinsiyet)	9/3	7/5	4/8
T4/T1 %75 (dak.)	38.331 ± 2.04	37.51 ± 2.83	42.51 ± 2.26

verilerek her 5 dakikada bir T4/T1 ölçümü tekrarlandı. Blok %75 geri döndüğünde 0.1 mg/kg atrakurium besilat ile kas gevşemesi sürdürüldü. Bloğun %75 spontan geri dönüşü için geçen süre kaydedildi. Operasyonun sonunda nöromusküler blokaj 3-5 mg piridostigmin ile antagonize edildi.

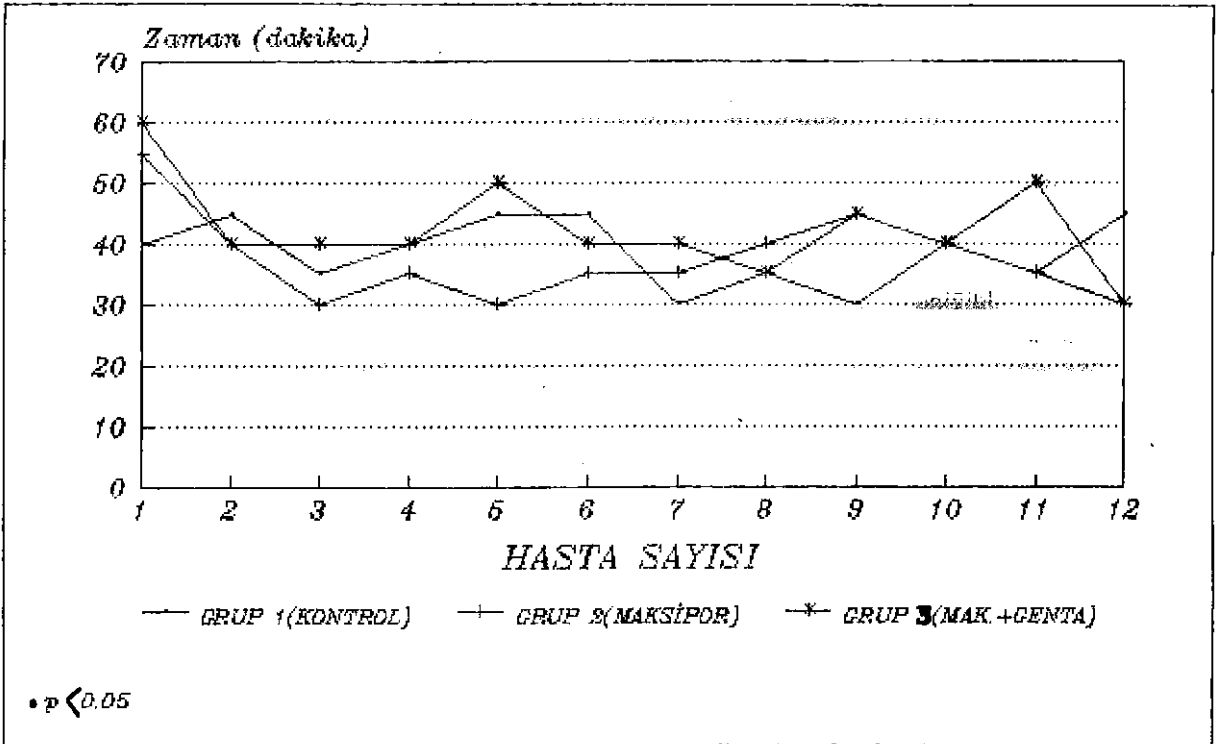
Bütün hastalarda preoperatif ve postoperatif idrar kreatini izlenerek böbrek fonksiyonları göz önünde tutuldu.

Alınan sonuçların istatistiki değerlendirilmesi Student's t testi ile yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmamızda atrakurium basilat ile nöromusküler blok oluşturulduktan sonra, kas gücünü spontan olarak T4/T1'de %75 oranında geri dönüşü ile, ek doz nöromusküler bloker ajan ilave edildi.

Antibiyotik verilmeyen 1. grup ile, sefalosporin grubu antibiyotik alan 2. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Yalnız sefalosporin grubu antibiyotik alan grup arasında da (Grup 3), istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Yalnız sefalosporin grubu antibiyotik



Şekil 1. T4/T1 değerleri her üç grupta gösterilmiştir.

alanlar (Grup 2) ile hem sefalosporin grubu hem de aminoglikozid grubu antibiyotik alanlar (Grup 3) arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Tablo I'de elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesi sunuldu. Şekil I'de antibiyotik verilmeyen grupta zamana göre spontan olarak nöromüsküler blokajın geri dönüşü gösterildi. Sefalosporin grubu antibiyotik alan grupta spontan olarak nöromüsküler blokajın geri dönüşü zamana göre çizildi. Aminoglikozid ve sefalosporin grubu antibiyotikleri alan grupta ise kas gücünün spontan geri dönüşünü zamana göre değişimi belirtildi.

Hastalarda preoperatif ve postoperatif idrar klirensleri izlendiğinde böbrek fonksiyonlarının normal sınırlar çerçevesinde kaldığı saptandı.

TARTIŞMA

Nöromüsküler bloker ajanlar ile aminoglikozid grubu antibiyotikler arasındaki etkileşimin klinik önemi bilinmektedir (5,7). Mekanizması tam olarak açıklık kazanmamış olsa da kompetitif ve depolarizan blok oluşturmaları ve presinaptik etkileri dolayısıyla blok oluşturdıkları kabul edilmektedir (8). Oluşan kombine blok süresinin uzaması ve neostigmin ile geri döndürülememesi beklenen sonuçtur. Kedilerde yapılan deneylerde aminoglikozid grubu antibiyotiklerin atrakurium besilat ile oluşturulan nöromüsküler blokajı potansiyelize ettiği ancak neostigmin ile bu kombine bloğun geri döndürülebildiği gösterilmiştir (7,8). Aynı çalışmada serum düzeyi 1-10 mg/kg tedavi dozunda tutulmuş ve gentamisin dozu da 1-3 mg/kg olarak ayarlanmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde nöromüsküler bloğun uzamadığı klinik olarak gösterilmiştir (9). Hayvan deneylerinde yapılan doz çalışmalarına göre 50 mg/kg gentamisin ile uzayan nöromüsküler cevap elde edilmiştir (10,11). Bu durumda ise serum düzeyi toksik düzeylere ulaşmaktadır (12).

Ameliyathanemizde rutin olarak ve proflaktik amaçla uygulanan sefalosporin grubu ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerle atrakurium besilat arasında da bir etkileşim olup olmadığına araştırmak maksadı ile yaptığımız çalışmamızda benzer bulgular elde edildi. Antibiyotiklerin serum düzeylerini saptamak olanağı olmadığından idrar klirensleri göz önünde tutularak hastalarda antibiyotiklerin atılımı hakkında fikir sahibi oluaya çalışıldı.

Araştırmamızın sonuçlarına göre sefalosporin grubu antibiyotiklerin atrakurium besilat'ın nöromüsküler bloker etkisini arttırıcı olmadıkları, aynı zamanda aminoglikozid grubu antibiyotiklerle birlikte uygulandıklarında da nöromüsküler blok üzerine potansiyelize edici etki göstermedikleri saptandı.

Uyguladığımız antibiyotik dozlarında (gentamisin 5 mg/kg, maksiporin 50 mg/kg) hastalarda T.O.F ile takip edilen nöromüsküler blok süresi klinik ve istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde kontrol grubuna oranla anlamsız bulundu. Bulgular ışığında tedavi edici dozlarında her iki grup antibiyotiklerin atrakurium'un nöromüsküler bloker etkisini değiştirmediği söylenebilir.

Preoperatif tedavi edici dozlarda uygulanan amnoglikozid ve sefalosporin grubu antibiyotiklerin ayrı ayrı ve birlikte uyguladıklarında atrakurium'un nöromüsküler bloker etkisini potansiyelize ederek nöromüsküler bloğun süresini uzatmadıkları sonucuna varıldı.

Drug interactions between prophylactic antibiotics (cephalosporine and aminoglycoside) and atracurium

Drug interactions between the cephalosporins (MAKSIPORIN), aminoglycosides (GENTAMICIN) and atracurium were studied prospectively in 36 patients. Onset time, clinical duration, and time to spontaneous recovery of T4/T1 ratio of 0.75 after atracurium injection were measured. No statistically significant differences were found between two groups ($p<0.05$). The neuromuscular block produced by atracurium was not significantly influenced by the presence of therapeutic doses of cephalosporines and aminoglycosides. [Turk J Med Res 1992, 10(2): 92-95]

Key Words: Cephalosporines, Aminoglycosides, Atracurium

KAYNAKLAR

1. Payne JP and Hughes R. Evaluation of atracurium in anaesthetized man. Br J Anaesth 1981; 4(5):351-68.

2. Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinoreceptors at Üic neuromuscular junction. *Anesth Anaig* 1980; 59:935-43.
3. MacLagan J. Competitive neuromuscular blocking drugs. In: *Handbook of experimental pharmacology* 42; Neuro-muscular junction: 421-486. E.Zaimis, ed. Berlin, Heilder-berg New York: Springer Verlag 1976.
4. Sokoll MD, Gergis SD. Antibiotics and neuromuscular junction. *Anesthesiology* 1981; 55:148-59.
5. Pittinger C and Adamson R. Antibiotic blockade of neuromuscular function. *Ann Rev Pharmacol* 1981; 12:169-72.
6. Pearce AC, Casson WR, Jones RM. Factors affecting train-of-four fade. *Br J Anaesth* 1985; 57:602-6.
7. Fogdall RP and Miller RD. Prolongation of a pancuronium induced neuromuscular blockade by polymyxin. *B.Anesthesiology* 1974;40:84-9.
8. Ostergaard D, Engbaek J and Viby-Mogensen J. Adverse reactions and interactions of the neuromuscular blocking drugs. *Med Toxicol. Adverse Drug Exp* 1989; 4(5):351-68.
9. Chappie DJ, Clark JS, Hughes R. Interaction between atracurium and drugs used in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983; 55:17-22.
10. Dupuis JY, MD, Martin RMDFRCP, Tetrault JP, MD, MscF RCP. Atracurium and vecuronium interaction with gentamicin and tobramycin. *Can J Anaesth* 1989; 36:407-11.
11. Ward S, Neell EAM, Weatherley BC, Corall IM. Pharmacokinetics of atracurium bcsylate in healthy patients (after a single I.V. bolus dose). *Br J Anaesth.* 1983; 55:113-8.
12. Welles JS, Emmerson JL, Gibson WR, Nickander R, Owen NV, Anderson R.J. Preclinical toxicology studies with tobramycin. *Toxicol Appl. Pharmacol* 1973; 25:398-409.