

MORBİD OBEZ HASTALARDA CİSATRAKURYUMUN NÖROMÜSKÜLER İLETİME ETKİLERİ

Ziya SALİHOĞLU, Şener DEMİROLUK, Yıldız KÖSE

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada normal ağırlıklı ve morbid obez olgularda cisatrakuryumun nöromusküler iletime etkileri karşılaştırıldı.

Olgular morbid obez grubu (n=20) ve kontrol grubu (n=20) olarak ikiye ayrıldı. Morbid obez olgularda ilaç dozları düzeltilmiş ağırlığa göre verildi. Cisatrakuryum 0.15 mg kg⁻¹ dozda verildi. TOF'a göre; T₀ (etki başlama süresi), T₂₅ (T₁'in % 25 geri döndüğü zaman), T₂₅₋₇₅ (T₂₅'in T₇₅'e ulaştığı zaman) kaydedildi.

Vücut kitle indeksi morbid obez ve kontrol grubunda sırası ile 55±5 kg m⁻², 22±4 kg m⁻² olarak belirlendi. T₀ zamanı morbid obez ve kontrol grubunda sırası ile 177±23 sn, 168±19 sn olarak belirlendi. T₂₅ morbid obez ve kontrol grubunda sırası ile 46±7 dk, 56±8 dk olarak belirlendi (p<0.05). T₂₅₋₇₅ morbid obez ve kontrol grubunda sırası ile 11±5 dk, 14±6 dk olarak belirlendi (p<0.05). Entübasyon kalitesi morbid obez grubunda 13 hastada iyi, 7 hastada mükemmel, kontrol grubunda 4 hastada iyi 16 hastada mükemmel olarak belirlendi (p<0.05).

Normal ağırlıklı olgulardan farklı olarak, morbid obez olgularda cisatrakuryumun nöromusküler iletime etkisinin daha kısa süreli olduğu belirlendi.

ANAHTAR KELİMELELER: Nöromusküler monitorizasyon, nöromusküler bloker, cisatrakuryum, morbid obezite.

SUMMARY

NEUROMUSCULAR EFFECTS OF CISATRACURIUM IN MORBIDLY OBESE PATIENTS

In this study, the neuromuscular effects of cisatracurium were compared between morbidly obese and normal weight patients.

Morbidly obese patients are named morbidly obese group (n=20), and normal patients are named control group (n=20). In the morbidly obese group, corrected weight was used to calculate the drug doses. 0.15 mg kg⁻¹ cisatracurium was administered. T₀ (onset time), T₂₅ (25 % recovery of T₁), T₂₅₋₇₅ (time of T₂₅ to T₇₅) time of according to TOF was recorded.

Body mass index values were found to be 55±5 kg m⁻², 22±4 kg m⁻² in the morbidly obese and control groups, respectively. T₀ was determined 177±23 s, 168±19 s in the morbidly obese, and control group, respectively. T₂₅ was determined 46±7 min, 56±8 min, in the morbidly obese and control group, respectively (p<0.05). T₂₅₋₇₅ was determined 11±5 min, 14±6 min in the morbidly obese and control group, respectively (p<0.05). In the morbidly obese group, intubation conditions were determined good in 13 patients, excellent in 7 patients, and it were good in 4, excellent in 16 in the control group (p<0.05).

When compared to normal weight patients, neuromuscular effects of cisatracurium detected to be short in duration in morbidly obese patients.

KEY WORDS: Neuromuscular monitoring, neuromuscular block, cisatracurium morbidly obese

GİRİŞ

Obezite bu yüzyıldaki en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Morbid obezite kişinin ideal ağırlığından % 160 fazla olduğu, vücut kitle indeksinin 40'ın üzerinde olduğu veya vücut kitle indeksi 35'in üzerinde olup sağlığın ciddi şekilde etkilendiği durumlar olarak tanımlanmıştır (1,2). Ülkemizde kadınlarda obezite oranı % 26.4 iken erkeklerde bu oran % 38.5 olarak verilmektedir (3). Bu tip hastalarda uzun dönem yapılan çalışmalarda etkili kilo kaybı için cerrahi müdahalelerin yararlı olduğu gösterilmiştir (4).

Nöromusküler blokerlerin morbid obezlerde ki etkisini inceleyen çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Süksinilkolin, pankuronyum, dimetil tubokurarin, vekuronyum ve atrakuryumun nöromusküler iletime etkileri morbid obezlerde incelenmiştir (5-12). Atrakuryum hariç bu ilaçların hepsinin nöromusküler iletime etkileri morbid obezlerde değişmiş olarak saptanmıştır. Atrakuryumun dağılım hacmi, klirensi ve eliminasyon yarı ömrünün obez ve normal kişilerde birbirinden farksız olduğu saptanmıştır (11).

Cisatrakuryum ülkemizde yeni kullanıma girmiş pek

çok özelliği ile atrakuryuma benzeyen nondepolarizan nöromusküler blokerdir (13). Cisatrakuryum da atrakuryum gibi, pH ve vücut sıcaklığına bağımlı olan Hoffman eliminasyonu ile yıkılır. Ama diğer yıkım yollarının daha fazla olması ile atrakuryumdan ayrılır. Cisatrakuryumun yaklaşık olarak % 76.9'u Hoffman eliminasyonuna uğrar (14).

Bu çalışmada, cisatrakuryumun nöromusküler iletime etkisinin morbid obez ve normal ağırlıklı olgularda karşılaştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamız hastane etik kurulundan onay alınarak yapıldı. ASA sınıflamasına göre I-II gruplarına dahil 40 olgu çalışmaya alındı. Hastaların tümünde fizik muayene ile normal havayolu saptanırken, güç entübasyon olasılığı olan olgular çalışma dışında tutuldu.

Olgular morbid obez grubu (n=20) ve kontrol grubu (n= 20) olarak iki gruba ayrıldı. Morbid obez grubuna dahil edilen olgulara laparoskopik stoma ayarlanır gastrik bant ameliyatı uygulanırken kontrol grubundaki olgulara laparoskopik kolesistektomi ameliyatı uygulandı. Morbid obez grubundaki olgulara verilen tüm ilaçlar düzeltilmiş ağırlıklarına göre verildi.

Önce olguların ideal ağırlıkları hesaplandı (15):

[Kadınlar için ideal ağırlık=Boy (cm)-105]

[Erkekler için ideal ağırlık=Boy (cm)-100]

Daha sonra ideal ağırlık kullanılarak düzeltilmiş ağırlık hesaplandı (16):

(Düzeltilmiş ağırlık =[0.4 x fazla ağırlık] + ideal ağırlık).

Ameliyat öncesi morbid obez olgulara düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoksiparin 20 mg gün⁻¹) ve H₂ reseptör antagonisti (100 mg iv ranitidin) başlandı. Ameliyatta, rutin monitorizasyon uygulanırken, nöromusküler bloğun değerlendirilmesi için Paragraph (Utah, USA) nöromusküler monitörü kullanıldı. TOF uyarısı, adductor pollicis kası ve ulnar sinir nöromusküler monitorizasyon için seçildi. Supramaksimal, frekansı 2 hertz, süresi 0.2 msn olan TOF uyarısı her 10 saniyede bir uygulandı. T₀: onset time=etki başlangıcı (ilaç verildiği andan T₁'in sifıra ulaşmasına kadar geçen süre), T₂₅= T₁'in % 25 geri döndüğü zaman, T₂₅₋₇₅= Son verilen dozdan sonra T₂₅'in T₇₅'e ulaştığı zaman kronometre ile kaydedildi. Anestezi induksiyonundan önce 3-4 kez % 100 oksijen ile derin soluk aldırılarak preoksijenasyon uygulandı. Anestezi induksiyonunda fentanil 2 µg kg⁻¹ ve propofol 2 mg kg⁻¹ kullanıldı. Anestezi induksiyonundan sonra nöromusküler monitör kalibre edildi ve cisatrakuryum 0.15 mg kg⁻¹ dozunda verildi. Elin ısı, cilt sıcaklık probu ile ölçülüp 33 derecenin üzerinde tutuldu ve ge-

rektiğinde ısıtıldı. Maksimum blok (T₀) olduğu zaman entübasyon uygulandı. Ayrıca her hastada intübasyon kalitesi mükemmel, iyi, zayıf, imkansız şeklinde değerlendirildi (17). Ameliyatta TOF uyarısı dakikada bir kez olacak şekilde kullanıldı.

Her iki grupta FiO₂; % 50, oksijen/hava karışımı 3/5 Lt dk⁻¹, tidal volüm 8 ml kg⁻¹, solunum frekansı 12 dk⁻¹ olacak şekilde mekanik ventilasyon uygulandı. Anestezi idamesinde inhalasyon ajanı olarak % 1-2 volümde verilen sevofluran kullanıldı. Ameliyat sırasında fentanil belli zaman aralıklarında 1 µg kg⁻¹, cisatrakuryum TOF'a üç yanıt alındığı zaman 0.03 mg kg⁻¹ dozlarında tekrarlandı. Ameliyat bitiminde nöromusküler blok 0.01 mg kg⁻¹ atropin ve 0.02 mg kg⁻¹ neostigmin ile sonlandırıldı.

Demografik veriler ile nöromusküler monitorizasyon sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesinde eşli ve eşsiz Student's t testi, ASA, mallampati, entübasyon kalitesi, cinsiyet verilerinin karşılaştırılmasında Ki Kare testleri kullanıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama ± standart sapma olarak kaydedildi.

BULGULAR

ASA sınıflaması, ameliyat süresi, yaş, boy ve cinsiyet değerleri arasında gruplar arasında farklılık saptanmadı. Her iki grubun vücut kitle indeksi, ağırlık, mallampati skorları anlamlı olarak farklıydı (p<0.05) (Tablo I).

Tablo I: Grupların demografik verileri (Ort ± SD veya sayı)

	Morbid Obez Grubu n=20)	Kontrol Grubu (n=20)
ASA (I-II)	8/12	11/9
Yaş (yıl)	43.8±9	41.8±11
Ağırlık(kg)	167±19*	67±11
Boy (cm)	162±15	165±14
Vücut kitle indeksi	55±5*	22±4
Mallampati Sınıflaması (I-II-III-IV)	9/11/0/0	18/2/0/0*
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	12/8	14/6
Ameliyat süresi (dk)	78±39	69±17

*p<0.05; iki grup karşılaştırıldığında

T₀ etki başlangıç süresinde her iki grupta anlamlı bir farklılık saptanmazken (p>0.05), T₂₅ ve T₂₅₋₇₅ süreleri morbid obez grupta belirgin şekilde daha kısa idi (p<0.05) (Tablo II).

Entübasyon kalitesi morbid obez grubunda 13 hastada iyi, 7 hastada mükemmel, kontrol grubunda 4 hastada iyi, 16 hastada mükemmel olarak belirlendi. Bu kontrol grubunda morbid obez grubuna göre anlamlı bir farklılığı ifade ediyordu (p<0.05).

Tablo II: Grupların nöromusküler ileti etki sürelerinin karşılaştırılması (Ort±SD)

	Morbid Obez Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)
T ₀ (sn)	177±23	168±19
T ₂₅ (dk)	46±7*	56±8
T ₂₅₋₇₅ (dk)	11±5*	14±6

*p<0.05; iki grup karşılaştırıldığında

T₀ : onset time =etki başlangıcı (ilaç verildiği andan T₁'in sifıra ulaşmasına kadar geçen süre),T₂₅ : T₁'in % 25 geri döndüğü zaman,T₂₅₋₇₅ : Son verilen dozdan sonra T₂₅'in T₇₅'e ulaştığı zaman.**TARTIŞMA**

Obez ve morbid obez kişilerde kullanılan ilaçların farmakokinetiği, obezite ve kullanılan ilacın özelliğine göre değişebilir (3). Nöromusküler blokerlerin obezlerde etkilerinin değişmelerinin nedeni olarak; artmış psö-dokolinesteraz aktivitesi, artmış ekstrasellüler sıvı hacmi, ilaçların değişik oranlarda yağda eririliği, değişmiş böbrek ve karaciğer klirensi olduğu iddia edilmiştir (5,10,12).

Alvarez ve ark (18) yaptıkları çalışmada 10 morbid obez olguda nöromusküler bloker olarak rokuronyum ile birlikte ameliyatta propofol, remifentanil, cisatrakuryum ve midazolam kullanarak total intravenöz anestezi uygulamışlardır. TOF uyarısı kullandıkları olgularda TOF'a 1 yanıt olacak şekilde cisatrakuryumun konsantrasyonunu ayarlamışlardır. Bu ajanların morbid obezlerde indüksiyon için uygun oldukları, entübasyonun rahat, ameliyat sırasında hemodinaminin değişmemiş olduğu, ameliyat sonrası dönemin sorunsuz geçtiğini ve fiyat açısından uygun olduklarını belirlemişlerdir. Literatürde cisatrakuryumun morbid obez olgularda kullanımını inceleyen tek çalışma olarak saptanan bu çalışmada cisatrakuryumun nöromusküler iletime olan etkileri incelenmemiştir.

Çeşitli çalışmalarda morbid obezlerde vekuronyumun nöromusküler iletime olan etkisinin uzamış, suksametonyumun etkisi ise kısalmış bulunurken, düzeltilmiş ağırlığa göre verildiklerinde pankuronyum ve dimetil tubokurarinin etkilerinin neredeyse değişmemiş olduğu belirlenmiştir (5-12). Bu çalışmalarda suksametonyumun etkisinin kısılması, artmış psödokolin esteraz ve ekstrasellüler sıvı miktarına bağlı olduğu, pankuronyumun etkisini değişmemiş olmasının sebebi düşük yağda eririliği, vekuronyumun uzamış etkisinin ise dağılım hacminin büyük oluşu ve karaciğerden atılımı gibi nedenler olarak ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda incelediğimiz nöromusküler iletime etkilerden maksimum blok (T₀) süresi morbid obez hastalarda ortalama 9 saniye uzun olarak belirlenirken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Diğer

nöromusküler iletime olan etkilerin ise morbid obez hastalarda kısaldığını belirledik (p<0.05). Kullanılan inhalasyon ajanı olan sevofluranın nöromusküler bloğu potansiyalize edebilme olasılığına rağmen (19), nöromusküler iletimdeki etki süreleri kısalmıştı.

Obez kişilerde ilaç farmakokinetiği ve biyotransformasyonu değişmektedir. Obezitede yağ dokuda anormal artış vardır. Ağırlığın % 65'ini oluşturan vücut suyu obez olgularda yağ doku artışı sonucu % 40'a kadar düşmesi nedeni ile ilaçların dağılım hacmi değişmektedir. Obez olgularda fentanil gibi büyük ölçüde yağda eriyen ilaçlar uygulandığında ilaçların yağda erime oranları da önem kazanır. Yağ dokuda artmış depolanma, dağılım hacimlerinde artış ve eliminasyon sürelerinde uzama ilaçların etki sürelerini değiştirebilir. Obez olgularda nöromusküler etkinin değişmesi obeziteye eşlik eden patolojilere, splanknik kan akımındaki göreceli düşüşe bağlı olabilir. Atrakuryumda böyle bir sorun yaşanmamış olması bu ajanın organ bağımsız eliminasyonu ile açıklanabilir (20).

Cisatrakuryumun Hoffman eliminasyonu ile yıkılan kısmı atrakuryuma göre daha azdır. Cisatrakuryumun % 23.1'i Hoffman eliminasyonu dışında başka yollarla yıkılmaktadır (14). Atrakuryumun nöromusküler etkisinin morbid obeslerde değişmemesi, onun stereoizomeri olan cisatrakuryumda değişmesinin bir sebebi bu olabilir. Yine yukarıda sayılan dağılım hacmi, vücut sıvılarının oranları değişmesi, karaciğerde sorunlar, ilacın karaciğerde yıkılma derecesi, splanknik kan akımının göreceli değişimleri gibi etkenlerin hepsi çeşitli dercelerde etkili olarak cisatrakuryumun etkisini değiştirebilir.

İdame dozlarının uygulanmasında ajanın eliminasyon hızındaki düşmenin dikkate alınması gerekir. Eliminasyon hızındaki değişiklikler başlangıçta verilen dozlarda etki değişmemesine, idame dozlarında ise değişmesine sebep olabilir (19). Çalışmamızda her iki grupta nöromusküler etki başlangıcını her iki grupta farksız bulmamız, ameliyat süresince etki değişmesi dağılım hacim değişiklikleri ile birlikte eliminasyon hızında değiştiğini desteklemektedir.

Entübasyon kalitesi morbid obez grupta kontrol grubuna göre kötü olarak saptandı. Bu durum mallampati skorlarına uygun şekildeydi ve istatistiksel anlamlıydı (p<0.05).

Bu çalışmamız ile cisatrakuryumun ameliyat sırasında nöromusküler iletime olan etkilerini morbid obez hastalarda normal hastalara göre değişmiş olarak saptadık. Bu grup hastalarda cisatrakuryumun nöromusküler iletime olan etkilerinin nöromusküler monitörle izlenmesinin yararlı olabileceği kanısındayız.

Yazışma Adresi: Ziya SALİHOĞLU

Sahil yolu cad. Ahenk apt no:3 daire:7
34800 Yeşilyurt-İstanbul
Tel: 02125884800-1931
GSM: 05327699298
Faks: 02164490347
E-Posta: zsalihoglu@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Bray GA. Definitions, measurements and classifications of the syndromes of obesity. *Int J Obes* 1978; 2:99-112.
2. Bray GA. Classification and evaluation of obesities. *Med Clin North Am* 1989; 73: 161-84.
3. Kayhan Z. Klinik Anestezi, İstanbul, Logos yayıncılık, 1997; 618-20.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med* 1991; 115:956-61.
5. Bentley JB, Borel JD, Vaughan RW, Gandolfy JA. Weight, pseudocholinesterase activity and succinylcholine requirement. *Anesthesiology* 1982; 57:48-9.
6. Cooper JR, Brodsky JB. Anesthetic management of the morbidly obese patient. *Seminars in Anesthesia* 1987; 6:260-70.
7. Eriksen J, Andersen J, Rasmussen JP. Postoperative pulmonary function in obese patients after upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 21:336-41.
8. Fox GS, Whalley DG, Bevan OR. Anaesthesia for the morbidly obese: Experience with 110 patients. *Br J Anesth* 1981; 53:811-6.
9. Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Chuw FT, Diaz J. Pharmacokinetics and dynamics of metocurine in the obese. *Anesthesiology* 1986; 65:A295.
10. Tsueda, Warren JE, Mc Cafferty LA, Nagle JP. Pancuronium bromide requirement during anesthesia for the morbidly obese. *Anesthesiology* 1978; 48:438-9.
11. Varin F, Ducharme J, Theoret Y, Besner JG, Bevan DR, Donati F. Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:18-25.
12. Weinstein JA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Goldstoft M, Thal G. Pharmacodynamics of vecuronium and atracurium in the obese surgical patient. *Anesth Analg* 1988; 67:1149-53.
13. Miller Rd, Katzung BG. Skeletal muscle relaxants In Katzung BG, (ed) *Basic&clinical pharmacology*. USA:The McGraw-Hill companies 2001:446-62.
14. Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, Lien CA, Ornstein E, Cook DR. Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium. *Anesth Analg* 1996; 83: 1065-71.
15. Shenkman Z, Shir Y, Brodsky JB. Perioperative management of the obese patient. *Br J Anaesth* 1993;70: 349-59.
16. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1993; 78:657-65.
17. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:59-74.
18. Alvarez AO, Albarracin Menendez S, Capria JJ, Cordero RA. Total intravenous anesthesia with midazolam, remifentanyl, propofol and cisatracurium in morbid obesity. *Obes Surg* 2000; 10: 353-60.
19. Suzuki T, Munakata K, Watanabe N, Katsumata N, Saeki S, Oga-wa S. Augmentation of vecuronium-induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia: comparison with balanced anaesthesia using propofol or midazolam. *Br J Anaesth* 1999; 83: 485-7.
20. Elar Z, Özzeybek D. Obezite ve anestezi. Prof. Dr. C. Yılmaz (editör) *Obezite*. Nobel Tıp Kitapevi 1995; 215-66.