

# Sisatrakuryum Besilatın İki Farklı Dozunun Entübasyon Kalitesi, Hemodinamik Özellikler ve Yan Etkiler Açısından İncelenmesi

Yeşim ABUT (\*), Necati KARAOĞLU (\*), Tayfun ALDEMİR (\*)

## ÖZET

Çalışmamızda sisatrakuryum besilatın 3xED95 ve 4xED95 dozlarının entübasyon koşullarını, hemodinamik etkilerini ve yan etki sıklıklarını karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya ortopedi ve genel cerrahi kliniklerinde opere olan ASA I-II grubunda 40 hasta dahil edildi. Dolaşım ve solunum sistemi hastalığı olanlar, alerji anamnezi verenler, gebeler ve zor entübasyon olabileceği düşünülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hiçbir hastaya premedikasyon uygulanmadı. Hastalar EKG, SpO<sub>2</sub>, noninvaziv arter basıncı ölçer ve TOF-Guard (Organon Teknika) ile monitörize edildiler. Anestezi induksiyonunda I. Gruba 0.15 mg/kg, II. Gruba 0.2 mg/kg sisatrakuryum besilat verilerek tekli uyarana yanıtta % 95 depresyon elde edilmesi sonrasında entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyon koşulları Goldberg skalası ile değerlendirildi. Entübasyon öncesi, entübasyondan 5 dakika sonraki ve entübasyondan 10 dakika sonraki kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) değerleri kaydedildi. Anestezi induksiyonu sonrası 10 dakika içinde görülen bradikardi (KAH ≤50/dk), hipotansiyon (OAB ≤% 20), havayolu spazmı, deri kızarıklığı ve deri döküntüsü gibi yan etkiler saptandı. Hemodinamik sonuçlar student's t testi ile, entübasyon koşulları ve yan etkiler nonparametrik Wilcoxon testi ile değerlendirildi.

Demografik veriler (yaş ve kilo), KAH, SAB, DAB ve OAB değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Entübasyon koşulları her iki grupta da mükemmel-iyi düzeyindeydi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Hipotansiyon ve bradikardi II. Grupta daha sıkı ve bu iki yan etki bakımından gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak, sisatrakuryum besilatın 3xED95 (0.15 mg/kg) ve 4xED95 (0.2 mg/kg)'lık iki dozu arasında, entübasyon koşulları ve hemodinamik özellikler yönünden fark bulunmadı. Hipotansiyon ve bradikardi dışında yan etki gözlenmedi. Bu iki yan etki daha yüksek doz kullanılan grupta anlamlı olarak arttı.

**Anahtar kelimeler:** Nöromusküler blok, sisatrakuryum besilat, entübasyon

## SUMMARY

**A Comparison Study of two Different Doses of Cisatracurium Besilate in View of Intubation Conditions, Haemodynamic Properties and Side Effects**

In this study, we compared two different dose (0.15 mg/kg versus 0.2 mg/kg) of cisatracurium besilate which is a new nondepolarizing neuromuscular blocker. Forty patients, in ASA I-II status were studied, except has respiratory or cardiovascular disorder, allergy, pregnancy and intubation difficulty. None of them were premedicated. All patients were monitored with EKG, SpO<sub>2</sub> noninvasive arterial pressure and neuromuscular monitor (TOF-Guard, Organon Tecnica). At the induction of anesthesia intubation was performed after 0.15 mg/kg (Group I) and 0.2 mg/kg (Group II) cisatracurium besilate was injected and waited for 2 minutes because of the single twitch depression reach 95 %. Intubation conditions were scored with Goldberg's scale. Heart rate, systolic, diastolic and mean arterial pressure were enrolled; before, 5 minutes and 10 minutes after intubation. Adverse effects (bradycardia, hypotension, airway spasm, rash and flush) which was occurred after 10 minutes from the induction of anesthesia, also were enrolled. Haemodynamic values were evaluated with student's t test, and for intubation conditions and adverse effects, Wilcoxon test was applied.

Intubation conditions were perfect or good in both groups without any significant differences ( $p>0.05$ ). There was no significant difference in demographic data (age and weight), heart rate, systolic, diastolic and mean arterial pressure between two groups either ( $p>0.05$ ). But Group II had more adverse effects (bradycardia and hypotension) than Group I and this was a significant difference between higher dose group and lower dose one ( $p<0.05$ ).

In summary higher dose (0.2 mg/kg) cisatracurium besilate has more adverse effects against lower (0.15 mg/kg) dose, without any significant changes about haemodynamic values or intubation conditions

**Key words:** Neuromuscular block, cisatracurium besilate, intubation

Sisatrakuryum besilat, orta etkili bir nondepolarizan nöromusküler blokerdir. Atrakuryum besilatın R-cis, R'-cis izomeri olup, ED95 (twitch yanıtında % 95 supresyon sağlayan doz) değeri erişkinde N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> - opioid anestezisinde 0.05 mg/kg'dır (1). Başlıca eliminasyon yolu ısı ve pH'a bağlı Hofmann eliminasyonudur. Entübasyon için önerilen dozları 2-4xED95 olup, bu dozlarda kardiyovasküler stabiliteyi koruduğu ileri sürülmektedir (2).

Bu çalışmada amacımız, sisatrakuryum besilatın 3xED95 ve 4xED95 dozlarının entübasyon koşullarını, hemodinamik özelliklerini ve yan etki sıklıklarını araştırmaktır.

## MATERYAL ve METOD

Etik kurul onayı alındıktan sonra, hastanemiz genel cerrahi ve ortopedi kliniklerinde opere olan ASA I-II grubunda 18-77 yaş arası 40 hasta çalışmaya alındı. Dolaşım ve solunum sistemi hastalığı olanlar, allerji anamnezi verenler, nöromusküler problemleri olanlar, gebeler ve zor entübasyon olasılığı bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldılar. Kadın/erkek oranı I. grupta 9/11, II. grupta 8/12 idi.

Premedikasyon uygulanmadan ameliyathaneye alınan, 20 G kanül ile intravenöz yolları açılan hastalar, EKG, SpO<sub>2</sub> ve noninvaziv arter basıncı ölçer ile monitörize edildiler. Nöromusküler monitörizasyon ulnar sinir trasesinde 60 mA güç ve 0.2 msn süreli, 1 Hz (1 uyarı/sn) frekansta tekli uyarı (TOF-Guard, Organon Teknika) ile sağlandı. 3 dakika % 100 O<sub>2</sub> solutularak preoksijenize edilen hastalara, anestezi indüksiyonunda 1.5 µg/kg fentanil ve kirkik refleksi kayboluncaya kadar verilen 5-8 mg/kg sodyum tiyopental uygulandı. I.

**Tablo 1. Goldberg skalası.**

<b>Mükemmel:</b>	Çene gevşek, vokal kordlar açık ve hareketsiz, diyafragma hareketsiz.
<b>İyi:</b>	Çene gevşek, vokal kordlar açık ve hareketsiz, diyafragma az hareketli.
<b>Yetersiz:</b>	Çene gevşek, vokal kordlar açık ve hareketli, diyafragma hareketli.
<b>İmkansız:</b>	Çene gevşememiş, vokal kordlar kapalı.

**Tablo 4. Hastaların entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 5. ve 10. dakikadaki KAH, SAB, DAB, OAB değerleri (Ort±SS), Grup I (n=20), Grup II (n=20).**

	KAH	SAB (mmHg)	DAB (mmHg)	OAB (mmHg)
Entübasyon öncesi				
Grup I	88.05±12.19	129.35±15.83	74.50±11.87	92.95±11.94
Grup II	88.00±18.01	131.50±12.83	76.70±10.51	93.85±10.76
Ent.übasyon 5 dk sonra				
Grup I	96.65±14.02	134.50±25.12	81.35±17.07	99.05±18.96
Grup II	95.75±14.63	140.40±19.04	85.45±13.35	103.65±14.22
Entübasyon 10 dk sonra				
Grup I	84.95±13.34	115.00±13.36	72.20±13.63	86.10±12.43
Grup II	81.65±18.30	119.20±22.76	71.30±19.14	87.65±19.56

Gruba 0.15 mg/kg, II. Gruba 0.2 mg/kg sisatrakuryum besilat verildikten yaklaşık 2 dakika sonra, tekli uyarana yanıtta % 95 depresyon elde edilmesi ile entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyon koşulları Goldberg skalasına göre değerlendirildi (Tablo 1).

Entübasyon öncesi, entübasyondan 5 dakika sonraki ve entübasyon sonrası 10. dakikadaki kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) değerleri ile, anestezi indüksiyonu ve sonrasında ilk 10 dakikada görülen bradikardi (KAH ≤50/dk), hipotansiyon (OAB ≤% 20), hava yolu spazmı, cilt kızarıklığı ve cilt döküntüsü gibi yan etkiler kaydedildi. Hemodinamik parametreler Student's t testi ile, entübasyon koşulları ve yan etkiler nonparametrik Wilcoxon testi ile yorumlandı.

## BULGULAR

Her iki grupta demografik veriler olan yaş ve vücut ağırlığı, K/E oranı açısından anlamlı fark bulunamadı (p>0.05) (Tablo 2). Entübasyon koşulları her iki grupta da mükemmel-iyi olarak gözlendi. Bu yönden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 3). Entübasyon öncesi, entübasyondan 5 dakika sonra ve entübasyondan 10 dakika sonra SAB, DAB, OAB ve KAH değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4). Yan etkiler iki grupta incelendiğinde; I. Grupta (0.15 mg/kg sisatrakuryum) bradikar-

**Tablo 2. Hastaların demografik verileri (Ort±SS).**

	Yaş (yıl)	Vücut Ağırlığı (kg)	Cinsiyet (K/E)
Grup I (n=20)	42.70±16.46	70.15±11.03	9/11
Grup II (n=20)	40.30±16.10	70.45±10.78	8/12

**Tablo 3. Entübasyon koşulları.**

	Mükemmel	İyi	Yetersiz	İmkansız
Grup I (n=20)	2	18	0	0
Grup II (n=20)	3	17	0	0

Tablo 5. Yan etkilerin gruplara göre dağılımı.

	Bradikardi	Hipotansiyon	Hava Yolu Spazmı	Cilt Döküntüsü	Ciltte Kızarıklık
Grup I (n=20)	0 (% 0)	1 (% 5)	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)
Grup II (n=20)	5 (% 25)	7 (% 35)	1 (% 5)	0 (% 0)	0 (% 0)

dinin hiç gelişmediği, II. Grupta (0.2 mg/kg sisatrakuryum) ise 5 olguda bradikardi (KAH  $\leq$ 50/dk) ortaya çıktığı gözlemlendi. Bu 5 olgunun 3'ünde hipotansiyon, bradikardi (KAH  $\leq$ 50/dk) ile birlikteydi ve tıbbi müdahaleye (atropin 0.5 mg İV) hızla yanıt verdi. Diğer 2 olgu kendiliğinden düzeldi. İstatistiksel olarak aradaki fark  $p < 0.05$  olup anlamlıydı (Tablo 4).

I. grupta 1, II. grupta 7 olguda entübasyon sonrası ilk 10 dakika içinde geçici hipotansiyon atağı gelişti. Gruplar arasında bradikardi ve hipotansiyon ortaya çıkması açısından ( $p < 0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. II. gruptaki 1 olguda entübasyon sonrası havayolu basıncında yükselme ve sekresyon artışı görüldü. Tıbbi müdahaleye (*aspirasyon, aminokardol ve prednisolon uygulandı*) yanıt verdi ve operasyon sorunsuz tamamlandı. Havayolu spazmı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Her iki grupta da hiç bir olguda ciltte kızarıklık ya da döküntü görülmedi. Gruplar arasında bu yönden anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Sisatrakuryum besilat için ED95 değeri erişkinlerde  $N_2O/O_2$ /opioid anestezisinde 0.05 mg/kg'dır (1). Sisatrakuryum besilat ile oluşan nöromusküler bloğun derecesi ve süresi doza bağlıdır. Çeşitli çalışmalarda 0.1 mg/kg (2xED95) sisatrakuryum besilatın oluşturduğu % 99-100 twitch supresyonun 4.6-5.8 dakikada ortaya çıktığı; 0.15 mg/kg'lık (3xED95) bir dozun 2.4-3.7 dakika ve 0.2 mg/kg'lık (4xED95) dozun 2.7-3.8 dakika sonra aynı twitch supresyonu oluşturduğu gösterilmiştir (1,3-5).

0.15 mg/kg (3xED95) sisatrakuryum verilen hastaların % 89-100'ünde 120 sn. sonra iyi ya da mükemmel entübasyon koşulları sağlanmış, 0.2 mg/kg (4xED95) verilenlerin % 95-100'ünde iyi-mükemmel entübasyon koşullarına 90 sn sonra ulaşıldığı bildirilmiştir (4-6).

Sisatrakuryum besilatla % 90 blok zamanı (entübasyon endikasyonu zamanı) (2xED95) için erişkinlerde 2.2-

2.5 dakika arasında bulunmuştur (7,8). Biz de çalışmamızda, sisatrakuryum uygulandıktan 2 dakika sonra yaptığımız entübasyon girişiminde, Goldberg skalasına göre, her iki doz grubundada eşit oranda iyi-mükemmel entübasyon sonucuna ulaştık. Sisatrakuryum besilatla elde edilen maksimum bloğun başlangıç zamanının enjeksiyon hızından ya da indüksiyon ajanından etkilenmediği gösterilmiştir (1,3,4,8).

Çeşitli çalışmalarda, sağlıklı erişkinlerde 8xED95 ve üstündeki dozlarda verilen sisatrakuryumun sodyum tiopental/ $N_2O/O_2$ , fentanil ve midazolam anestezisinde ortalama kan basıncı ve kalp atım hızında değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır (3,9). Reich ve ark. 1995'den beri koroner arter hastalarında yaptıkları 4 farklı çalışmada, 0.1-0.3 mg/kg sisatrakuryum besilatın hiçbir hastada ortalama arter basıncında  $\geq$  % 20 azalma yapmadığını göstermişlerdir. Araştırmacılar, sisatrakuryumun hemodinamik profilinin (4-8xED95) dozlarında vekuromyuma benzediği sonucuna varmışlardır (10-13).

Çalışmamızda 0.15 mg/kg (3xED95) sisatrakuryum verdiğimiz grupta hiçbir hastada bradikardi (KAH  $\leq$ 50/dak) görülmezken, 0.2 mg/kg (4xED95) grubunda 5 olguda bradikardi saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Oluşan bradikardi 3 olguda atropin ile, diğerlerinde kısa sürede kendiliğinden düzelmiştir. Hipotansiyon görülme sıklığı açısından gruplar karşılaştırıldığında; 0.15 mg/kg sisatrakuryum verdiğimiz grupta 1, 0.2 mg/kg grubunda ise 7 olguda hipotansiyon geliştiği izlenmiştir. II. gruptaki bu 7 olgunun 3'ünde hipotansiyon bradikardi ile birlikte olup, 0.5 mg İV atropin sonrasında, diğerleri ise sıvı replasmanı ile düzelmiştir.

Benzilizokinolium bileşikler histamin salınımına neden olarak hafif ya da orta derecede hemodinamik değişiklikler oluşturabilirler. Sisatrakuryumun  $\leq$ 8xED95 dozlarında ortalama plazma histamin seviyesinde anlamlı değişiklik yapmadığı ileri sürülmektedir. 946 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, sisatrakuryum besilatın olası histamin salınımına bağlı yan etki görülme sıklıkları bradikardi (% 0.4), hipotansiyon

(% 0.2), bronkospazm (% 0.2), ciltte kızarıklık (% 0.2) ve cilt döküntüsü (% 0.1) olarak bildirilmiştir (14).

Lepage ve ark., 2-5xED95 verdikleri 119 hastada N<sub>2</sub>O/opioid/midazolam, sodyum tiyopental anestezisinde hemodinamik stabilite elde ettikleri halde plazma histamin düzeyinde klinik bir belirti vermeyen ve 1000 ng/L'ye varan bir artış olduğunu göstermişlerdir (3). Doenicke ve ark., 0.15-0.25 mg/kg sisatrakuryumla birlikte fentanil/sodyum tiyopental/N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> anestezisi uyguladıkları 40 hastanın 5'inde istatistiksel olarak anlamsız olsa da klinik belirti veren ve >1 ng/ml'ye ulaşan (4 cilt kızarıklığı ve 1 cilt döküntüsü) histamin düzeyleri saptamışlardır (15). Oyos ve ark., 0.1 mg/kg sisatrakuryum infüzyonu sırasında cilt kızarıklığı ve bronkospazm gözlendiğini bildirmişlerdir (16). Son yıllarda sisatrakuryuma bağlı olduğu düşünülen anaflaktik reaksiyonlara ait olgu sunuları yayınlanmaktadır (17,18).

Çalışmamızda, hiçbir olguda histamin salınımına ait klinik belirtiler görülmemiştir. 0.2 mg/kg (4xED95) sisatrakuryum verdiğimiz hasta grubunda bir olguda entübasyon sonrası havayolu basıncında ve sekresyonlarda artış, solunum seslerinde her iki akciğerde olmak üzere azalma ve yaygın ronküslerden oluşan bir tablo yaşadık. Operasyon öncesi alerji anamnezi vermeyen hastada tıbbi müdahale (*aspirasyon, aminokardol ve prednisolon uygulaması*) ile operasyon sorunsuz tamamlandı. Operasyon sonrasında da herhangi bir yakınma ya da klinik bulgu izlenmedi.

Sonuç olarak, sisatrakuryum besilatın 0.15 mg/kg (3xED95) ve 0.2 mg/kg (4xED95)'lık iki entübasyon dozu karşılaştırıldığında entübasyon koşulları ve hemodinamik özellikler yönünden anlamlı fark görülmemekte, hatta bazı yan etkilere (bradikardi ve hipotansiyon) 0.15 mg/kg (3xED95) dozunda daha az rastlanmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Belmont MR, Lien CA: The clinical neuromuscular pharmacology

of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 82:1139-45, 1995.

2. Bryson HM, Faulds D: Cisatrakuryum besilate. A Review of its pharmacology and clinical potential in anesthetic practice. *Drugs* 53(5):849, 1997.

3. Lepage JY, Malinovsky JM: Pharmacodynamic dose response and safety study of cisatrakuryum (51W89) in adult surgical patients during N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/opioid anesthesia. *Anesth Analg* 83:823-829, 1996.

4. Schmautz E, Deriaz H: Evaluation of 51W89 for endotracheal intubation in surgical patients during N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/propofol anesthesia. *Anesthesiology* 81:Suppl 3A, 1994.

5. Bluestein LS, Stinson JrLW: Evaluation of cisatrakuryum a new neuromuscular blocking agent for tracheal intubation. *Can J Anaesth* 43:925-931, 1996.

6. Stout RG, Belmont MR: Evaluation of intubation at 90 and 120 seconds following 51W89 administration. *Anesthesiology* 81:Suppl 3A, 1994.

7. Boyd AH, Eastwood NB: Pharmacodynamics of the 1R cis-1'R cis isomer of atracurium (51W89) in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 74:400-404, 1995.

8. Mellinghoff H, Radbruch L: A comparison of cisatrakuryum and atracurium: onset of neuromuscular block after bolus injection and recovery after subsequent infusion. *Anesth Analg* 83:1072-1075, 1996.

9. Lien CA, Belmont MR: The cardiovascular effects and histamine releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 82:1131-1138, 1995.

10. Konstadt SN, Reich DL: A two center comparison of the cardiovascular effects of cisatrakuryum and vecuronium in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 81:1010-1014, 1995.

11. Reich DL, Konstadt SN: A three center study of the cardiovascular effects of cisatrakuryum in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 80:78, 1995.

12. Reich DL, Konstadt SN: A three center study of the cardiovascular effects of cisatrakuryum in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 82:15, 1996.

13. Reich DL, Mulier J: Comparison of the cardiovascular effects of cisatrakuryum and vecuronium in patients with coronary artery disease. *Can J Anesth* 45(8):794-797, 1998

14. Glaxo Wellcome Inc: Cisatrakuryum besilate prescribing information. North Carolina, USA, Dec 1995.

15. Doenicke AW, Czeslick E: Onset time, endotracheal intubating conditions, and plasma histamine after cisatrakuryum and vecuronium administration. *Anesth Analg* 87(2):434-438, 1998.

16. Oyos TL, Lillehaug SL: A study of the safety and efficacy of 51W89 in surgical patients during N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/opioid, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/isoflurane, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/enflurane, and N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/propofol anesthesia. *Anesthesiology* 81:Suppl 3A, 1994.

17. Clendenen SR, Harper JV: Anaphylactic reaction after cisatrakuryum. *Anesthesiology* 87(3):690-692, 1997.

18. Legros CB, Orliaguet GA: Severe anaphylactic reaction to cisatrakuryum in a child. *Anesth Analg* 92(3):648-649, 2001.