

# İNTRAVENÖZ VE NEBULİZE UYGULANAN SALBUTAMOLÜN KAN ELEKROLİTLERİ, CPK VE EKG ÜZERİNE ETKİLERİ

Bülent TUTLUOĞLU<sup>1</sup>, Yaşar YILMAZKAYA<sup>2</sup>, Seher ABANOZLU<sup>3</sup>

Klinikte çok yaygın olarak kullanılan salbutamol acil durumlarda gerek inhalasyon yoluyla, gerekse intravenöz olarak birçok yerde uygulanmaktadır. Bu uygulamalardan sağlanan yararın mekanizmasını aydınlatılabilmek ve bu uygulamaların olumsuz bir yan etkisi olup olmadığını anlamak amacıyla bu çalışma yapılmıştır. Çalışmaya Kartal Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne 1/5/94-31/5/94 tarihleri arasında başvuran astma bronşiale tanısı konan toplam 29 hasta alındı. Hastaların hepsinde fizik muayenede oskültasyonla ek sesler mevcuttu. Çalışmaya alınan toplam 29 hastaya çalışma öncesi EKG, AFT yapılmış; kanları alınarak serumlarında CPK, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> düzeylerine bakılmıştır. Daha sonra hastalardan 10'una bir nebulizatör vasıtasıyla 2 ampul ventolin Nebules, dokuzuna 150 cc %5 dekstroz içerisinde ventolin ampul, dokuzuna ise serum fizyolojik ampul verilmiş ve ilaç uygulamadan önce yapılan işlemler yinelenmiştir. Serum fizyolojik uygulanan grupta hiçbir parametrede anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Nebülize salbutamol uygulanan grupta kan CPK değerleri testten önce 84.55±41.62 U, testten sonra ise 95.33±44.49 olarak tespit edilmiş; aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Kan potasyum değerleri ise tedavi öncesi 4.13±0.55, tedavi sonrası 4.04±0.50 olarak tespit edilmiş; aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. İ.V. salbutamol uygulanan grupta ise, kan CPK düzeyleri tedavi öncesi 168.55±219.68, tedavi sonrası 136.55±143.12 bulunmuş; aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Kan K düzeyleri ise tedavi öncesi 4.2±0.23, tedavi sonrası 3.6±0.25 bulunmuş ve aradaki farkın p=0.001 düzeyinde anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Gerek inhalasyon gerekse de İ.V. tek doz uygulanan salbutamolün adale kontraksiyonu üzerine bir etkisi olmadığı düşünüldüğünde, İ.V. uygulanan salbutamolün ani bir hipopotasemiye neden olduğu ve bunun da hasta açısından ciddi klinik problemler ortaya çıkarabileceği düşünülmüştür.

## THE EFFECTS OF INTRAVENOUSLY-AND NEBULISED-ADMINISTERED SALBUTAMOL ON BLOOD ELECTROLYTES, CPK AND ECG

Beta stimulating drugs are widely used drugs in the therapy of bronchial asthma. From one of these drugs salbutamol has a lot of benefits besides its side effects. We investigated the effects of nebulised and intravenously given salbutamol in 29 patients with bronchial asthma who attended to the Chest Diseases Department of Kartal Education and Research Hospital. After performing respiratory function tests (RFT), ECG and measuring blood CPK, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> levels, 10 patients were given 2 ampoules ventolin Nebules via a nebuliser; nine patients were given ventolin injection ampoule in 150 cc %5 dextrose and nine physiologic saline solution intravenously. After these procedures RFTs, ECG and other blood tests were performed again. No significant changes occurred in the physiologic saline given group. In the groups in which nebulised and I.V. salbutamol were administered, blood CPK levels showed no significant changes. While the blood K<sup>+</sup> levels were found to be unchanged in the nebulised salbutamol group, it showed a significant fall in the intravenously given salbutamol group. It is concluded that in therapeutic ranges single dose administration of either I.V. or nebulised salbutamol have no effect on muscle contraction and I.V. administered salbutamol can cause severe hypopotasemia and clinical problems.

Beta stimulan ilaçlar astım tedavisinde çok yaygın olarak alınan ilaçlardır. Bu ilaçlardan olan ve çok sık olarak kullanılan salbutamolün yararlarının yanı sıra bazı yan etkileri de bulunmaktadır. Örneğin parenteral olarak kullanılan beta stimulanların myokardial nekroz yaptıkları söylenmektedir. Bu tip hastalarda fosfokreatininden ADP'ye fosfat transfer ederek kreatinin ve ATP oluşumunu sağlayan ve kaslar için son derece önemli bir enzim olan CPK'nın kan düzeylerinde yükselme olduğunu bildirenler vardır (1, 2, 7, 9, 10).

Yapılan bazı çalışmalarda salbutamolün kan potasyum seviyelerinde düşmeye neden olduğu ve bunun sonucunda kalpte ciddi aritmilere sebep olabileceğinin bulguları mevcuttur. Bu bulgular özellikle İ.V. kullanımdan sonra belirgindir (3, 5, 7, 8, 11).

Bu çalışmada gerek intravenöz gerekse de inhalasyon yolu ile uygulanan salbutamolün kalp üzerine olumsuz etkilerini araştırmak gayesi ile bronş astımı tanısı konan hastalarda salbutamol öncesi ve sonrası EKG, kan CPK ve K<sup>+</sup> seviyeleri tesbit edilerek sonuçlar değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne 01.05.1994, 15.06.1994 tarihleri arasında başvuran ve Uluslararası konsensus raporlarına göre bronş astması tanısı konan toplam 38 hasta dahil edilmiştir. Hastaların hepsi de semptomatik olup, fizik muayenede wheezing ve ronküsleri mevcuttu. Hastaların hiçbirisi çalışma sabahı herhangi bir ilaç almamıştı.

Çalışmaya alınan toplam 38 hastaya çalışma öncesi EKG ve AFT yapılmış, 5cc kanları alınarak serumlarında CPK, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> düzeylerine bakılmıştır. Daha sonra hastalardan 10'una Medel Aeromax marka inhalasyon cihazı ile 10mg salbutamol

<sup>1</sup> Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Başasıstanı

<sup>2</sup> Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Şefi

<sup>3</sup> Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Asistanı

inhalasyon solüsyonu, dokuzuna serum fizyolojik inhalasyonu; 10 hastaya 150cc %5 dextroz içersinde salbutamol ampul (5mg), dokuz hastaya serum fizyolojik ampul verilmiştir. İlaç uygulamalarından bir saat sonra hastalara tekrar AFT'leri yapılmış, EKG'leri çekilmiş ve kanları tekrar alınarak CPK, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, CL<sup>-</sup> düzeyleri saptanmıştır. AFT'ler, Jaeger pneumoscreen marka cihazla yapılırken, kan parametreleri kalorimetrik yöntemle otoanalizator kullanılarak hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapılmıştır. İstatistikler bilgisayarda NCSS programı kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirmede Kruskal-Wallis yöntemi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Dört grubun da yaş ortalamaları birbirinden anlamlı bir fark göstermemiştir (Tablo I).

**Tablo I.** Olgulara Ait Tedavi Öncesi Parametreler

	SB İNH.	SB PERF.	SF İNH.	SF PERF.
Yaş	40.8±12.6	36.3±14.5	43.2±28.2	39.6±19.4
FEV <sub>1</sub> *	60.2±28.6	57.8±26.3	65.4±31.3	62.5±27.6
CPK**	84.5±41.6	168±219.7	78.2±44.6	127.6±67.3
K <sup>+</sup> ***	4.1±0.55	4.2±0.23	4.4±0.61	4.2±0.57

\* Pred. değere göre % gerçek değer

\*\* U/L

\*\*\* mEq/L

SB: Salbutamol

SF: Serum fizyolojik

Salbutamol inhalasyonu uygulanan grupta tedavi öncesi FEV<sub>1</sub> 60.2±28.6 iken tedavi sonrası 69.4±27.8'e çıkmış olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0.02). Aynı şekilde salbutamol perfüzyonundan önce 57.8±26.3 olan FEV<sub>1</sub> tedavi sonrası 68.3±34.9'a çıkmış olup, aradaki fark anlamlıdır (p=0.01). Buna karşılık plasebo uygulamalarından sonra FEV<sub>1</sub>'de herhangi bir anlamlı değişiklik olmamıştır.

Serum CPK seviyeleri salbutamol inhalasyonu öncesi 84.5±41.6U, inhalasyon sonrası 95.3±44.5 olarak bulunurken, salbutamol perfüzyonu öncesi 168±219.7U olan CPK düzeyleri perfüzyondan sonra 136±143.1 olarak tesbit edilmiştir. Her iki grupta da değişimlerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Kontrol gruplarında da kan CPK düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Serum potasyum düzeyleri salbutamol inhalasyonundan önce 4.1±0.55 mEq/l, inhalasyondan sonra 4.04±0.50; salbutamol enjeksiyonundan önce 4.2±0.23 perfüzyondan sonra 3.6±0.25mEq/l olarak bulunmuş; inhalasyon grubunda anlamlı bir değişim izlenmezken, perfüzyon grubunda anlamlı bir düşme saptanmıştır. Yine kontrol gruplarında herhangi bir anlamlı değişim elde edilmemiştir.

EKG'de ise tedavi öncesi ve sonrası gerek QT mesafelerinde gerekse de T dalgası amplitüdlerinde herhangi bir değişim gözlenmezken, salbutamol perfüzyonu uygulanan gruptan üç kişide tedavi sonrası ventriküler erken atımlar ortaya çıkmıştır.

**Tablo II.** Olgulara Ait Tedavi Sonrası Parametreler

	SB İNH.	SB PERF.	SF İNH.	SF PERF.
FEV <sub>1</sub>	69.4±27.8	68.3±34.9	67.7±23.4	63.5±28.9
CPK	95.3±44.5	136±143.1	87.2±41.1	141±68.6
K <sup>+</sup>	4.04±0.50	3.6±0.25	4.6±0.42	4.15±0.24

## TARTIŞMA

Allerjik hastalıklarda adrenerjik mekanizmaların patogenezi karışıktır. Deneysel ve klinik araştırmalar beta adrenerjik blokajın insanlarda ekstrarenal K<sup>+</sup> uptake'ini azalttığını buna karşılık beta stimülasyonunun ise ekstrarenal K<sup>+</sup> uptake'ini arttırdığı yönündedir (9).

Bronş astımlı hastalarda yaygın olarak kullanılan bir beta stimulan ilaç olan salbutamolün olumlu etkilerinin yanı sıra gerek K<sup>+</sup> seviyelerinde düşme yaparak gerekse de kalp kasi üzerine toksik etki yaparak tehlikeli kardiyak yan etkiler ortaya çıkarabileceğine dair araştırmalar mevcuttur (1, 11).

Marazzini ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada dokuz sağlıklı ve 23 allerjik ve/veya rinitli hastada İ.V. salbutamol uygulaması sonucu serum K<sup>+</sup> seviyelerinde anlamlı azalma olduğu ve bu durumun atopik hastalarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir (6).

Bir başka çalışmada sekiz sağlıklı erişkinde eşit dozda pirbuterol ile salbutamolün kardiyovasküler etkileri karşılaştırılmıştır. MDI ile gittikçe artan dozlarda (200-400-600-800 mcg-total doz 2000 mcg) pirbuterol ve salbutamol deneklere verilmiş kalp hızı, kan basıncı, total elektromekanik sistol (QS21) ve plazma K<sup>+</sup>'u her inhalasyondan 15 dakika sonra ölçülmüştür. En yüksek konsantrasyonun inhalasyonundan sonra salbutamol ve pirbuterol kalp hızında artma ve QS21'de azalmaya yol açmıştır. Kan basıncında ve serum K<sup>+</sup> düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır (12).

Lipworth ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yedi normal kişiye gerek ölçülü doz inhaler ile gerekse de spacer ile salbutamol uygulanmış, plazma K<sup>+</sup> düzeyleri her iki uygulama ile de yüksek dozlarda düşme göstermiş; ayrıca EKG'de QT uzaması ve T dalgasında düzleşme görülmüştür (4).

Bizim çalışmamızda ise İ.V. uygulanan salbutamol, serum K<sup>+</sup> düzeylerinde anlamlı ölçüde düşmeye neden olurken, inhalasyon yoluyla uygulanan salbutamolün bu tarz bir etkisi gözlenmemiştir. Hastaların elektrokardiografik kontrollerinde ise gerek QT mesafesinde gerekse de T dalga amplitüdünde her iki grupta da anlamlı bir fark ortaya çıkmazken, salbutamol infüzyonundan sonra VEA'lar görülmüştür.

Chazan ve ark. 20 astmatik hastada İ.V. salbutamolün serum CPK düzeyleri üzerine etkisini araştırmış, İ.V. 0,5 mg salbutamol enjeksiyonunu takiben 30 dak. 2. saat ve 4. saatte venöz kan örnekleri alınmıştır. CPK aktivitesinde salbutamolden sonra artma görülmezken, CPK-MB aktivitesinde anlamlı artış kaydedilmiştir (1).

Bizim çalışmamızda ise sadece CPK aktivitesine

bakılabilmiş gerek inhalasyon gerekse de İ.V. yolla salbutamol kullanan hastalarda serum CPK aktivitesinde anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Sonuç olarak, çok sık kullanılan bir beta stimulan olan salbutamolün nebülize formunun kısa süreli kullanımlarda fazlaca yan etkisi olmayan güvenli bir preparat olduğu gözlenirken, perfüzyon formunun ciddi hipopotasemiye neden olduğu ve özellikle diğer hipopotasemi yapıcı ilaçlarla birlikte kullanılması gerektiği, ayrıca ciddi aritmilerle sonuçlanabilecek kardiyak problemlere yol açabileceğinden, zorunlu olarak bu ilacın kullanılması gereken durumlarda hastaların monitorize edilmesinin uygun olacağı kanaatine varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Chazan R, Tadeusiak W, et al. Creatine kinase (CK) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) activity in serum before and after intravenous salbutamol administration of patients with bronchial asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 30(10):371-3, 1992.
2. Colacone A, Wolkove N, et al. Continuous nebulisation of salbutamol in acute asthma. *Chest.* 97(3): 693-7, 1990.
3. Deenstra M, Haalbrom JR, Struyvenberg A, Decrease of plasma potassium due to inhalation of beta agonists: absence of an additional effect of intravenous theophylline. *Eur J Clin Invest.* 18(2):162-5, 1988.
4. Fabregas N, Taura P, Castillo J, Tomas A, Planella VL. Hypokalaemic effect of salbutamol administered int-

ravenously in the preoperative period. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 36(3): 149-52, 1989.

5. Lipworth BJ, Mc Devitt DG, Struthers AD. Systemic beta adrenoreceptor responses to salbutamol given by metered dose inhaler alone and with pear shaped spacer attachment comparison of electrocardiographic, hypokalaemic and haemodynamic effect. *Br J Clin Pharmacol.* 27(6):837-42, 1989.

6. Marazzini L, Pelucchi A, Bozzoni M, et al. The effect of intravenously administered salbutamol on serum potassium in asthmatic and nonasthmatic atopic subjects. *J Clin Immunol.* 5(3): 195-203, 1985.

7. Measen FP, Costongs R, et al. The effect of maximal doses of formeterol and salbutamol from a metered dose inhaler on pulse rates, ECG and serum potassium concentrations. *Chest.* 99(6):367-73, 1991.

8. Murdoch IA, Dos Anjos R, Haycock GB. Treatment of hyperkalaemia with intravenous salbutamol. *Arch Dis Child.* 66(4):527-8, 1991.

9. Stroman F, Herold H, Szeleyi I. Influence of various adrenergic compounds on plasma potassium levels in conscious dogs and anesthetized domestic pigs. *Arzneimittelforschung.* 39(12):1562-5, 1989.

10. Weiss M, Hess T. Hyperkalemia. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 15:80(3):41-5, 1991.

11. Whyte KF, Reid C, Addis GJ, et al. Salbutamol induced hypokalaemia: the effect of theophylline alone and in combination with adrenaline. *Br J Clin Pharmacol.* 25(5):571-8, 1988.

12. Windom H, Grainger J, Burgess C, Crane J, Pearce N, Beasley R. A comparison of the haemodynamic and hypocalaemic effects of inhaled pirbuterol and salbutamol. *N Z Med J.* 103:891-61, 1990.