

ATRACURIUM BESYLATE VE VECURONIUM BROMIDE'İN SERUM TOTAL PROTEİN, ALBUMİN VE ELEKTROLİTLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Derya MENGÜ*, Beyhan KARAMANLIOĞLU**, Osman ŞENGÖNÜL***
İşil GÜNDAY****, Zafer PAMUKÇU*****

ÖZET

Çalışmamız, nondepolarizan kas gevşeticilerinden Atracurium Besylate (Tracrium) ve Vecuronium Bromide (Norcuron)'in serum total protein, albumin ve elektrolitleri üzerine etkilerini karşılaştırmak amacıyla, her grupta 20 olgu olmak üzere toplam 40 olgu üzerinde yapılmıştır. Gruplara 5 mg / kg Tiopenton intravenöz verilerek induksiyon gerçekleştirılmıştır. Entübasyonda ve induksiyondan 5 dk. sonra 1. gruba 0.5 mg / kg. Tracrium, 2. gruba da 0.1 mg / kg Norcuron intravenöz olarak uygulanmıştır.

Her iki gruba; induksiyondan önce, nondepolarizan kas gevşeticisi verilmesinden 5 dk., 15 dk. ve 40 dk. sonra alınan venöz kan örneklerinde, serum total protein, albumin ve elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum) araştırılmıştır.

Bulgular incelendiğinde; Tracrium ve Norcuron'un serum total protein, albumin, sodyum ve kalsiyumu üzerine etkilerinin anlamsız ($p>0.05$) bulunduğu, serum potasyumuna etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) şekilde bir azalma olduğu, ancak bu azalmanın klinik düzeylerde kaldığı gözlenmiştir.

Her iki ilaçın parametrelerde oluşturduğu bu farklılıkların klinik yönden anlamlı olmamasına karşın, Tracarium'un hızla metabolize olma ve süratli eliminasyon özellikleri nedeni ile uygulamada Norcuron'a tercih edilebilir kanisındayız.

Anahtar Kelimeler: Nondepolarizan kas gevşeticileri, Tracrium, Norcuron, total protein, albumin, elektrolitler.

SUMMARY

COMPARISON OF THE EFFECTS OF ATRACURIUM BESYLATE AND VECURONIUM BROMIDE ON THE SERUM TOTAL PROTEIN, ALBUMIN AND ELECTROLYTES

This study was carried on 40 cases in order to compare the effects of Tracrium and Norcuron, non-depolarised muscle relaxants, on the serum total protein, albumin and electrolytes. Both

* T.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. (Araş. Gör. Dr.)

** T.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. (Uzm. Dr.)

*** T.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. Öğretim Üyesi (Prof. Dr.)

**** T.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. Öğretim Üyesi (Yard. Doç. Dr.)

***** T.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. Öğretim Üyesi (Prof. Dr.)

group, received 5 mg / kg i.v Thiopentone in induction. First group received 0.5 mg / kg Tracrium intravenously at both intubation and 5 minutes after the induction; the other group i.v. 0.1 mg / kg Norcuron during intubation and 5 minutes after the induction respectively.

In both studied groups, blood samples were withdrawn, before induction, and 5 th, 15 th, 40 th minutes after the injection of non-depolarized muscle relaxants, to asses the serum levels of total protein, albumin and electrolytes (Na^+ , K^{++} , Ca^{++}).

Results revealed that the effects of Tractium and Norcuron on the serum total protein, albumin, sodium and calcium were found to be statistically insignificant ($p > 0.05$), but potassium decreased significantly ($p < 0.05$), although it stayed at clinical levels.

As a conclusion, although of the all parameters studied, produced by the used drugs, were not appeared to be clinically significant, Tracrium may be preferable to the Norcuron, as the first is quickly metabolised and eliminated.

Key Words: Nondepolarizing muscle relaxants, Tracrium, Norcuron, total protein, albumin, electrolytes.

GİRİŞ

Endotrakeal entübasyonda ve operasyon sırasında kullanılan nöromüsküler ilaçların süratli ve yeterli kas gevşemesi sağlama, metabolizma ve atılımlarının çabuk olması, uygulandıklarında istenmeyen reaksiyonlara neden olmamalarının yanısıra toksisitelerinin de bulunmaması aranan özelliklerdir.

Tracrium son zamanlarda ülkemizde klinik uygulamaya giren yeni bir nondepolarizan kas gevşeticisidir. Diğer nondepolarizanlardan farklı olarak yok denecek kadar minimal kardiyovasküler etki oluşturması (1, 2, 3, 4), eliminasyonun karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsız (1, 3, 5) ve kısa sürede olması (1), daha güvenlikle kullanılabilceğini göstermiştir (6, 7, 8).

20 vakalık iki grupta toplam 40 olguda entübasyon ve ameliyatın devamında kullanılan Tracrium ve Norcuron'un serum total protein, albumin ve elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum) üzerine etkilerini kıyaslamak amacıyla bir çalışma planladık.

MATERIAL VE METOD

Araştırmamız, cerrahi girişime neden olan patoloji dışında sistemik hastalığı bulunmayan, dolaşım ve solunum sistemi ile operasyon öncesi laboratuvar bulguları normal 22'si kadın ve 18'i erkek 40 olgu üzerinde gerçekleştirildi.

Olgular 0.01 mg / kg i.m. Atropin ile premedike edilip uygun bir ven'e kanül ile girilerek % 5 Dekstroz solüsyonu infüzyonu başlatıldı. Premedikasyondan 45 dk. sonra olgular ameliyat masasına alınıp monitörize edildi. İndüksiyondan önce (I. safha) 5 cc. venöz kan alındı. İndüksyon % 2.5'luk Tiopenton'dan 5 mg / kg i.v. uygulanarak yapıldı. Anestezinin devamı 2 lt / dk. O₂ + 4 lt / dk. N₂O + % 0.5-1'lik Halothan ile asiste solunuma geçilerek ventilasyon sağlandı. İndüksyon başlangıcından 5 dk. sonra Tracrium grubu için 0.5 mg / kg Tracrium ve Norcuron grubu için 0.1 mg / kg Norcuron'un i.v. uygulanmasından 2-3 dk. sonra orotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Nondepolarizan verilmesinden 5 dk. (II. safha) 15 dk. (III. safha) ve 40 dk. sonra (IV safha) 5 cc. venöz kan alındı.

Alınan venöz kan örneklerinde serum total protein, albumin, serum elektrolitleri (sodyum, potasyum, kalsiyum) değerleri saptanarak her dört safhada elde edilen sonuçlar ayrı ayrı karşılaştırıldı. Veriler (student t) testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Tracrium grubunda; Serum total proteini, albumini, serum sodyumu ve kalsiyum düzeylerinde nondepolarizan verilmesinde 5 dk. (II. safha), 15 dk. (III. safha) ve 40 dk. sonrasında (IV. safha) değerler, indüksyon öncesi (I. safha) ile karşılaştırıldığında fark anlamsız ($p>0.05$) olarak bulundu (Tablo 1). Serum potasyum düzeylerinde nondepolarizan verilmesinden 5 dk (II. safha) ve 15 dk (III. safha) sonraki değerler, indüksyon öncesi ile (I. safha) karşılaştırıldığında anlamlı azalma ($p<0.05$) saptandı. Ancak non-depolarizan verilmesinden 40 dk sonra (IV. safha) elde edilen değerler ile, I. safha arasındaki fark anlamsız ($p>0.05$) olarak nitelendirildi (Tablo 1).

Norcuron grubunda; Serum total proteini, albumini, serum sodyumu ve kalsiyumu düzeylerinde nondepolarizan verilmesinden 5 dk (II. safha), 15 dk (III. safha) ve 40 dk sonrasında (IV. safha) değerler, indüksyon öncesi (I. safha) ile karşılaştırıldığında fark anlamsız ($p>0.05$) olarak belirlendi (Tablo 2). Serum potasyum düzeylerinde nondepolarizan verilmesinden 5 dk (II. safha) ve 15 dk. (III. safha) sonraki değerler, indüksyon öncesi ile (I. safha) karşılaştırıldığında anlamlı azalma ($p<0.05$) saptandı. Ancak nondepolarizan verilmesinden 40 dk. sonra (IV. safha) elde edilen değerler ile, I. safha arasındaki fark anlamsız ($p>0.05$) olarak değerlendirildi (Tablo 2).

Tablo 1. Tracrium Grubu

		I. Safha	II. Safha	III. Safha	IV. Safha	Fark	p degeri
Total protein % 6.2-8.5 gr.	(a)	7.79 ± 0.46	7.66 ± 0.41	—	—	-0.13	p>0.05
	(b)	7.79 ± 0.46	—	7.63 ± 0.44	—	-0.16	p>0.05
	(c)	7.79 ± 0.46	—	—	7.64 ± 0.33	-0.15	p>0.05
Albumin % 3.5-5.5 gr	(a)	4.63 ± 0.32	4.54 ± 0.37	—	—	-0.09	p>0.05
	(b)	4.63 ± 0.32	—	4.50 0.35	—	-0.13	p>0.05
	(c)	4.63 ± 0.32	—	—	4.52 ± 0.30	-0.11	p>0.05
Sodyum 130-145 mEq / L	(a)	137.35 ± 6.23	135.40 ± 6.66	—	—	-1.95	p>0.05
	(b)	137.35 ± 6.23	—	137.35 ± 7.94	—	0	p>0.05
	(c)	137.35 ± 6.23	—	—	136.95 ± 7.04	-0.4	p>0.05
Potasyum 4.1-5.6 mEq / L	(a)	5.66 ± 0.77	5.07 ± 0.74	—	—	-0.59	p<0.05
	(b)	5.66 ± 0.77	—	5.09 ± 0.78	—	-0.57	p<0.05
	(c)	5.66 ± 0.77	—	—	5.31 ± 0.76	-0.35	p>0.05
Kalsiyum % 9-11 mgr	(a)	9.93 ± 0.40	9.84 ± 0.47	—	—	-0.09	p>0.05
	(b)	9.93 ± 0.40	—	9.87 ± 0.48	—	-0.06	p>0.05
	(c)	9.93 ± 0.40	—	—	9.79 ± 0.38	-0.14	p>0.05

Tablo 2. Norcuron Grubu

		I. Safha	II. Safha	III. Safha	IV. Safha	Fark	p değeri
Total Protein % 6.2-8.5 gr	(a)	7.52 ± 0.48	7.40 ± 0.53	—	—	-0.12	p>0.05
	(b)	7.52 ± 0.48	—	7.37 ± 0.53	—	-0.15	p>0.05
	(c)	7.52 ± 0.48	—	—	7.40 ± 0.49	-0.12	p>0.05
Albumin % 3.5-5.5 gr.	(a)	4.66 ± 0.42	4.54 ± 0.44	—	—	-0.12	p>0.05
	(b)	4.66 ± 0.42	—	4.54 ± 0.44	—	-0.12	p>0.05
	(c)	4.66 ± 0.42	—	—	4.56 ± 0.42	-0.10	p>0.05
Sodyum 130-145 mEq / L	(a)	137.80 ± 5.61	138.45 ± 6.06	—	—	+0.65	p>0.05
	(b)	137.80 ± 5.61	—	137.50 ± 5.19	—	-0.30	p>0.05
	(c)	137.80 ± 5.61	—	—	138.20 ± 4.45	+0.40	p>0.05
Potasyum 4.1-5.6 mEq / L	(a)	4.73 ± 0.55	4.36 ± 0.51	—	—	-0.37	p<0.05
	(b)	4.73 ± 0.55	—	4.38 ± 0.46	—	-0.35	p<0.05
	(c)	4.73 ± 0.55	—	—	4.44 ± 0.57	-0.29	p>0.05
Kalsiyum % 9-11 mgr	(a)	9.94 ± 0.45	9.86 ± 0.38	—	—	-0.08	p>0.05
	(b)	9.94 ± 0.45	—	9.84 0.34	—	-0.10	p>0.05
	(c)	9.94 ± 0.45	—	—	9.85 ± 0.39	-0.09	p>0.05

TARTIŞMA

İlaçların büyük bir bölümü proteinlerin albumin fraksiyonuna bağlanır. Plazmanın proteine bağlı ilaç tutma düzeyi ilacın kimyasal özelliklerine ve plazma protein yoğunluğuna bağlıdır (9, 10). Plazma protein yoğunluğunun azaldığı durumlarda, proteine bağlanan ilaçların damar içi uygula-

malarında görülen istenmeyen uzama etkileri, hipoproteineminin bu yöndeki önemini belirtir (9).

İndüksiyon başlangıcından 5 dk. sonra, Tracrium grubuna 0.5 mg / kg Tracrium ve Norcuron grubuna 0.1 mg / kg Norcuron verdigimiz çalışmamızın sonuçlarına göre, her iki grupta da serum total protein ve albumin düzeylerinde istatistiksel ve klinik yönden anlamsız minimal değişiklikler oluşmuştur (Tablo 1, 2). Her iki ilaçın da hipoproteinemi veya hipoalbuminemiye sebebiyet vermemiş olduğu görülmektedir.

Foldes ve arkadaşlarının (11, 12) çalışmalarında Tracrium'un % 80-81.9, Norcuron'un ise % 90-90.6 gibi yüksek plazma proteine bağlanma oranları değerlendirildiğinde serbest plazma protein miktarının azalmış olması beklenirdi, ancak bundan sözetmemeleri bu ilaçların plazma proteinlerine olan etkilerinin önemsizliğini göstermekte ve bu da bizim çalışmamıza uygun düşmektedir.

Serag El-din ve Salama (13)'nın serum total protein ve albumin düzeylerinde anlamlı bir düşme şeklindeki bulguları, bizim aynı doz (0.5 mg / kg) Tracrium kullandığımız sağlıklı kişiler üzerinde yaptığımız çalışmamızın Tracrium'un serum total proteini ve albumini düzeyleri üzerine etkisinin anlamsız olduğu şeklindeki bulguları ile paralellik göstermemektedir (Tablo 1). Bu farklılığın nedeni bizim sağlıklı kişilerde, araştırmacıların ise karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan bilharzial hepatik fibrozlu hastalarda çalışmış olmaları olarak değerlendirilmiştir.

Farman ve arkadaşlarının (14) Tracrium vererek yaptıkları çalışmada serum sodyum düzeyinde buldukları anlamsız değişimeler, bizim çalışmamızın bulguları ile uyumludur (Tablo 1).

Çalışmamızda Tracrium ve Norcuron'un serum potasyum seviyesini başlangıçta istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) ancak klinik seviyeler düzeyinde düşürdügü, IV. safhada ise bu düşüşün istatistiksel olarak da anlamsız olduğu bulunmuştur (Tablo 1, 2). Bennetts ve arkadaşlarının (15) nondepolarizan kas gevşeticilerinin serum potasyumunu hücre içine geçirmemeyi kolaylaştırdıklarını açıkladıkları çalışmaları, bizim çalışmamızda başlangıçta bulduğumuz serum potasyumundaki anlamlı ($p<0.05$) azalmaların mekanizmasını desteklemektedir (Tablo 1, 2).

Burke ve arkadaşları (16) Süksinilkolin'in serum potasyumunu artırduğunu, ancak bunun önceden nondepolarizan kas gevşeticisi yapıldığında azaldığını vurguladıkları çalışma ile, Bozkurt (17)'un yanık olgularında nondepolarizan bir bloker olan Norcuron'un serum potasyum düzeyinde anlamlı düşüşe neden olduğunu bildirdiği çalışması, bizim çalışmamızda buldu-

ğumuz serum potasyumundaki anlamlı düşüşle paralellik göstermektedir (Tablo 1, 2).

Farman ve arkadaşları (14) Karaciğer transplantasyonunda Tracrium kullanımını inceledikleri çalışmada, ilk üç saat içinde oluşan serum potasyum düzeyindeki minimal artış bizim anlamlı düşme şeklindeki bulgularımızla uyumamaktadır (Tablo 1, 2). Bunun nedeni olarak hem olguların farklılığı, hem de araştırcıların bir bölüm olguda entübasyonda serum potasyum düzeyini artıran süksinilkolin kullanmış olmaları görüşündeyiz.

Burke ve arkadaşları (16) ile Farman ve arkadaşları (14)'nın nondepolarizan kullanımının serum kalsiyum düzeyine etkilerinin anlamsız minimal değişiklikler olduğu şeklindeki bulguları, bizim bulgularımızla uyumludur (Tablo 1, 2).

Sonuç olarak, Tracrium ve Norcuron hipoproteinemi ve hipoalbuminemi oluşturmaması nedeniyle proteine bağlanan diğer ilaçlarla kombine olarak hipoproteinemili hastalarda kullanılabilir. Ayrıca Tracrium'un serum potasyumunda sağladığı düşüş yönünden acil entübasyonun gerekligi yanıklarda, üremide, travmaya bağlı masif kas ezilmelerinde, nöromusküler bozukluklarda, eliminasyonun karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsız ve daha kısa sürede olması nedeniyle Norcuron'a göre kullanımının daha avantajlı olacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Rupp S.M., Fahey M.R., Miller R.D.: *Neuromuscular and cardiovascular effects of atracurium during nitrous oxide-fentanyl and nitrous oxide-isoflurane anaesthesia*. Br J Anaesth 55: 67S-70S, 1983.
2. Sokoll M.D., Gergis S.D., Mehta M et al: *Haemodynamic effects of atracurium in surgical patients under nitrous oxide, oxygen and isoflurane anaesthesia*. Br J Anaesth 55: 77S-79S, 1983.
3. Chapple D.J., Clark J.S.: *Pharmacological action of breakdown products of atracurium and related substances*. Br J Anaesth 55: 11S-15S, 1983.
4. Hughes R.: *Atracurium An overview*. Br J Anaesth 58: 2S-5S, 1986.
5. Neill EAM., Chapple D.J., Thompson C.W.: *Metabolism and kinetics of atracurium. An overview (short communication)*. Br J Anaesth, 55: 23S-25S, 1983.
6. Torda T.A.: *The "new" relaxants. A review of the clinical pharmacology of atracurium and vecuronium*. Anaesth. Intens Care 15: 72-82, 197.
7. Hunter J.M., Jones R.S., Urtting J.E.: *Atracurium in renal failure (short communication)*. Br J Anaesth 55: 129S, 1983.

8. Ward S., Neill EAM.: *Pharmacokinetics of Atracurium in acute hepatic failure (with acute renal failure)*. Br J Anaesth 55: 1169-1172, 1983.
9. Koyuncuoğlu H.: *Farmakoloji dersleri*, 1., 3. Baskı, Sermet Matbaası, 1978, İstanbul, s. 20.
10. Dökmeçι İ.: *Farmakoloji*, 2. Bası, A.M.K. Arkadaş Tıp Kitapları Sermet Matbaası, 1984, Kırklareli-Vize s. 19-21.
11. Foldes F.F., Deery A., Benav G., et al.: *The binding of neuromuscular blocking agents to plasma proteins*. Anesthesiology 57 (3): A 274, 1982.
12. Foldes F.F., Deery A.: *Protein binding of Atracurium and other short acting neuromuscular blocking agents and their interaction with human cholinesterases*. Br J Anaesth 55: 31S-34S, 1983
13. Serag El-Din MN, Salama O.: *Correlation between Atracurium requirements and the serum-protein pattern in bilharzial hepatic fibrosis*. Br J Anaesth 58: 111S. 1986.
14. Farman J.V., Turner J.M., Blanloell, Y.: *Atracurium infusion in liver transplantation*. Br J Anaesth 58: 96S-102S, 1986.
15. Bennetts F.E., Khalil K.I.: *Reduction of post suxamethonium pain by pretreatment with four non-depolarizing agents*. Br J Anaesth 53: 531, 1981.
16. Bourke D.L., Rosenberg, M.: *Changes in total serum Ca⁺⁺, Na⁺, and K⁺ with administration of succinylcholine*. Anesthesiology 49: 361-363, 1978.
17. Bozkurt M.N.: *Süksinilkolin ve Vekuronium'un yanık olgularda serum potasyum düzeyleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması*. Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası 16: 330-332, 1988.