

Karaciğer transplantasyonu sırasında sisatrakuryumun farmakodinamik etkileri

Pharmacodynamic effects of cisatracurium during liver transplantation

Alper I Ulukaya S Balcıoğlu T

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Sisatrakuryum, organ bağımsız olarak fizyolojik pH ve sıcaklıkta Hofmann eliminasyonu ile parçalanması nedeniyle karaciğer yetersizliği olan hastalarda avantajlı olmalıdır. Çalışmamızda, son dönem karaciğer yetersizliği nedeniyle karaciğer transplantasyonu (KT) yapılan hastalarda, sisatrakuryumun farmakodinamik etkilerinin değerlendirilmesi ve operasyonun dönemlerine göre doz gereksiniminin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem ve Gereç: Nöromusküler blokaj düzeyleri izlenen canlı vericili KT geçiren 22 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara propofol, fentanil ile anestezi induksiyonu sonrasında sisatrakuryum 0.15 mg/kg uygulanmıştı ve T1 %10'un altına düştüğünde intübasyon yapılmıştı. Anestezi idamesi izofluran, remifentanil ile sürdürülmüştü. Sonrasında sisatrakuryum T1 %10 altında olacak şekilde 1.5 µg/kg/dk dozundan başlanarak, ±0.5 µg/kg/dk doz değişikliği ile devam edilmişti. Karın duvarı kapatması başladığında sisatrakuryum infüzyonu, cilt kapatılırken ise remifentanil ve izofluran kesilmişti. Hastalara, T1 %25 olduğunda atropin ve neostigmin uygulanmıştı. Hasta kayıtlarından, sisatrakuryum etki başlangıç süresi (EBS), klinik etki süresi (KES), derlenme indeksi (Dİ) ve operasyonun dönemlerine göre sisatrakuryum doz gereksinimi değerlendirildi.

Bulgular: Sisatrakuryumun, EBS 240 (165-440) sn, KES 50 (35-85) dk ve Dİ 8.1 (4-18) dk olarak bulundu. Diseksiyon, anhepatik ve reperfüzyon dönemlerindeki doz gereksinimi sırasıyla 1.27±0.6, 1.23±0.6, 0.89±0.3 µg/kg/dk olarak saptandı. Reperfüzyon dönemindeki azalma diğer dönemlere göre anlamlı idi (p<0.05).

Sonuç:Sisatrakuryum KES ve Dİ sonuçları göz önüne alındığında, KT planlanan hastalarda uygun seçenektir. Bununla birlikte hızlı intübasyon önerilebilen bu hastalarda, EBS'nin uzunluğu ve reperfüzyon döneminde doz azaltılmasına gidilmesi gerektiği dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: nöromusküler blok, sisatrakuryum, farmakodinami, karaciğer, transplantasyon.

Summary

Aim :Cisatracurium is an advantageous choice of block because of its organ independent Hofmann elimination at physiological pH and temperature in patients undergoing liver transplantation (LT). We aimed to evaluate pharmacodynamic effects and dose requirements of cisatracurium in patients undergoing LT.

Material and Methods: The data from 22 LT patients having neuromuscular blockade monitoring were evaluated retrospectively. After induction with propofol and fentanyl, cisatracurium 0.15 mg was administered. Patients were intubated when T1 was below 10%. Anesthesia was maintained with remifentanil and isoflurane. Afterwards, cisatracurium was infused at an initial rate of 1.5 µg/kg/min to maintain T1 below 10% and was continued within ±0.5 µg/kg/min dose changes.

Cisatracurium infusion was discontinued at the beginning of the abdominal wall closure and remifentanil and isoflurane at the beginning of the skin closure. When T1 was 25%, atropine and neostigmine were administered. The onset time, clinical duration time, recovery index and the dose requirements of cisatracurium during the operations were evaluated from the records of the patients.

Results: *The onset time, clinical duration time and recovery index were 240(165-440) s, 50(35-85) min and 8.1(4-18) min, respectively. The dose requirements during the dissection, anhepatic and reperfusion periods were 1.27±0.6, 1.23±0.6, 0.89±0.3 µg/kg/min, respectively. The dose requirement during the reperfusion period was significantly lower than other periods.*

Conclusion: *According to the results of clinical duration time and recovery index, cisatracurium is a proper choice in patients undergoing LT. However, slower onset time in patients requiring rapid intubation and lower dose requirements during reperfusion period must be taken into account.*

Key words: *neuromuscular block, cisatracurium, pharmacodynamics, liver, transplantation.*

Giriş

Son dönem karaciğer yetersizliği nedeniyle karaciğer transplantasyonu (KT) yapılan hastalarda operasyon salonunda ekstübasyon son yıllarda gittikçe artmaktadır (1,2). Erken ekstübasyona olanak sağlayan faktörlerden biri de uygun nöromusküler bloker ajan seçimidir. Orta etki süreli, nondepolarizan nöromusküler bloker olan sisatracurium, organ bağımsız olarak fizyolojik pH ve sıcaklıkta Hofmann eliminasyonu ile parçalanması nedeniyle karaciğer yetersizliği olan hastalarda avantajlı olmalıdır (3). Bununla birlikte, karaciğer yetersizliğinde sisatracuriumun farmakodinamiği ve farmakokinetiğinde değişiklikler gözlenmektedir. Son dönem karaciğer yetersizliğinde dağılım hacmi ve plazma klirensinde artma olmasına rağmen derlenme farklılık yaratmadığı bildirilmiştir (4). Ancak bu veriler sisatracuriumun tek doz uygulanması sonucu elde edilmiştir. Bununla birlikte KT sırasında nöromusküler blokerler sıklıkla infüzyon şeklinde uygulanmaktadır ve bu hastalarda sisatracurium infüzyonunun etkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır (5).

Çalışmamızda, KT yapılan hastalarda, tek doz bolus sonrası infüzyon olarak uygulanan sisatracuriumun farmakodinamik etkilerinin ve operasyonun dönemlerine göre doz gereksinimine ait verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde son dönem karaciğer yetersizliği nedeniyle canlı vericili KT geçiren ve nöromusküler blokaj düzeyleri izlenen 22 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Ameliyatlara sırası ile diseksiyon, anhepatik ve reperfüzyon dönemi olarak üç dönemde gerçekleştirilmiştir (6).

Tüm hastalarda, karaciğer nakli hastalarının gerektirdiği standart uygulama olarak elektrokardiyografi, invaziv hemodinamik parametreler (radial ve pulmoner arter kateteri ile), soluk sonu karbondioksit, periferik oksijen saturasyonu, arteriyel kan gazları ve vücut ısısı monitorize idi. Ayrıca, nöromusküler ileti monitorizasyonu TOF-Guard cihazı (Organon Teknika, Denmark) ile yapılmıştı. Bunun için addüktör polissis kasının uyarısının değerlendirilmesini engellemeyecek şekilde başparmak serbest bırakılarak, el parmakları bası olmayacak şekilde tespit edilmişti. Nöromusküler uyarı elektrotları ulnar sinir trasesine uygun şekilde bileğin proksimalinde 2 cm aralıkla, negatif elektrot daha proksimalde olmak üzere yerleştirilmişti. Transdüser başparmağa ve periferik ısı sensörü ise avucun palmar bölümüne yerleştirip tespit edilmişti. Tüm hastalarda, preoksijenizasyon sonrası anestezi induksiyonu propofol 2-2.5 mg/kg ve fentanil sitrat 1-2 µg/kg iv. ile sağlanmıştı. Bilinç kaybı olduktan sonra 60 mA'lık standart supramaksimal uyarı ile addüktör polissis kasının tekli uyarıya yanıtı ile TOF %100'e kalibre edilmişti. Sonrasında sisatracurium 0.15 mg/kg iv. uygulanmıştı ve T1 %10'un altına düştüğünde trakeal intübasyon yapılmıştı. Hastalar soluk sonu karbondioksit 32-35 mmHg olacak şekilde mekanik ventilasyon desteğine alınmıştı. Anestezi idamesi %40 oksijen konsantrasyonu içinde %0.5-1.2 izofluran ve remifentanil infüzyonu ile sürdürülmüştü. Sisatracurium infüzyonuna 1.5 µg/kg/dk dozundan başlanmıştı ve T1 %10 altında olacak şekilde, infüzyon hızı 0.5 µg/kg/dk artırılarak veya azaltılarak devam edilmişti. Karın duvarı kapatması başladığında sisatracurium infüzyonu, cilt kapatılırken ise remifentanil infüzyonu ve izofluran kesilmişti. Hastalara, T1 %25 olduğunda atropin 10 µg/kg ve neostigmin 40 µg/kg uygulanmıştı. Hastalar operasyon salonunda ekstübe edilmişti.

Tüm hastalar, ameliyat masasına serilen sıcak su ve sıcak hava dolanımlı blanketler ve infüzyon hattının ısıtılması ile hipotermiden korunmaya çalışılmıştı. Operasyon süresince hastalara hematokrit düzeyi %25-30 arasında tutulacak şekilde eritrosit suspansiyonu verilmişti. Koagülasyon yönetimi ise taze donmuş plazma, trombosit suspansiyonu, traneksamik asit ve/veya fibrinojen konsantresi ile trombelastogram verilerine göre yapılmıştı.

İstatistiksel olarak; nöromusküler ileti verileri [etki başlangıç süresi (EBS: sisatrakuryum uygulanmasından maksimum blok elde edilene kadar geçen süre), klinik etki süresi (KES: T1'in maksimum bloktan %25'e geri dönme zamanı) ve derlenme indeksi (Dİ: T1'in %25'ten %75'e geri dönme zamanı)], operasyonun diseksiyon, anhepatik ve reperfüzyon dönemlerinde sisatrakuryum doz gereksinimi, hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy), hastaların preoperatif özellikleri (MELD ve Child-Turcotte-Pugh skorları, Na⁺, K⁺, üre ve kreatinin değerleri), operasyon dönemleri ile ilişkili hemodinamik parametreler (kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, santral venöz basınç, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner arter köşe basıncı, kardiyak debi, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans), arteriyel kan gazları, vücut sıcaklığı ile hastalara verilen kristaloid, kolloid, eritrosit suspansiyonu ve taze donmuş plazma miktarı verileri değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 13.0 programı kullanıldı. Dönemsel verilerin istatistiksel değerlendirmesinde T-Testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Veriler ortalama değer ± standart sapma veya ortanca (en büyük-en küçük) olarak sunuldu. Olasılık değeri (p) 0.05'ten daha küçük değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 22 hastanın tanıları viral hepatik siroz (17 hasta), primer bilier siroz (1 hasta), kriptojenik (1 hasta), otoimmün (1 hasta), etanole bağlı karaciğer sirozu (1 hasta) ve Budd-Chiari sendromu (1 hasta) idi. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, ağırlık, boy), hastalık ciddiyeti skorları (MELD ve Child-Turcotte-Pugh skoru), preoperatif elektrolit (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺) ve üre, kreatinin değerleri ile operasyon süresi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sisatrakuryumun ortanca etki başlangıç süresi 240 (165-440) sn, klinik etki süresi 50 (35-85) dk ve derlenme indeksi 8.1 (4-18) dk olarak bulundu (Tablo 2). Hastaların tümü operasyon salonunda sorunsuz ekstübe edildi. Sisatrakuryum doz gereksinimi reperfüzyon döneminde diseksiyon ve anhepatik döneme göre anlamlı olarak azalmış bulundu (Tablo 2, p<0.05).

Tablo 1. Olguların bireysel özellikleri (ortalama ± SS).

Yaş (yıl)	48 ± 11
Cinsiyet (E/K)	16 / 6
Ağırlık (kg)	75 ± 13.5
Boy (cm)	171 ± 9.2
MELD skoru	16.6 ± 6
C-T-P skoru	9.5 ± 2.1
Na⁺ (mEq L⁻¹)	136 ± 5.4
K⁺ (mEq L⁻¹)	3.7 ± 0.4
Ca⁺⁺ (mg dL⁻¹)	8.1 ± 0.6
Mg⁺⁺ (mg dL⁻¹)	1.9 ± 0.2
Üre (mg dL⁻¹)	32.5 ± 12
Kreatinin (mg dL⁻¹)	0.7 ± 0.1
Operasyon süresi (dk)	479 ± 68
Anhepatik dönem süresi (dk)	53 ± 12

C-T-P skoru, Child- Turcotte- Pugh skoru

Diseksiyon, anhepatik ve reperfüzyon dönemlerindeki hemodinamik değişiklikler Tablo 3'de gösterilmiştir. Operasyon süresince verilen ortalama kristaloid ve kolloid miktarı 3780 ± 2500 ve 2500 ± 1500 mL, ortalama eritrosit suspansiyonu ise 3.1 ± 2.6 ünite idi. Taze donmuş plazma sadece bir hastaya toplam 3 ünite verildi. Diseksiyon, anhepatik ve reperfüzyon dönemlerindeki vücut ısısı (36 ± 0.1, 36 ± 0.5 ve 36.1 ± 0.4°C) ve pH (7.44 ± 0.04, 7.41 ± 0.04, 7.37 ± 0.02) değerleri normal sınırlarda bulundu.

Tablo 2. Sisatrakuryumun nöromusküler blok özellikleri [ortanca (en küçük-en büyük)] ve operasyonun dönemlerine göre doz gereksinimi (ortalama ± SS).

Etki başlangıç süresi (sn)	240 (165-440)
Klinik etki süresi (dk)	50 (35-85)
Derlenme indeksi (dk)	8.1 (4-18)
Doz gereksinimi (µg kg dk ⁻¹)	
Diseksiyon dönemi	1.27 ± 0.6
Anhepatik dönem	1.23 ± 0.6
Reperfüzyon dönemi	0.89 ± 0.3 *

* p<0.05, diseksiyon ve anhepatik döneme göre.

Tablo 3. Operasyonun dönemlerine göre hemodinamik değişiklikler (ortalama \pm SS).

	Diseksiyon	Anhepatik	Reperfüzyon
KAH (vuru dk⁻¹)	83 \pm 51	90 \pm 62	89 \pm 63
OAB (mmHg)	81 \pm 57	76 \pm 59	75 \pm 55
SVB(mmHg)	10 \pm 5	9 \pm 4	9 \pm 2
OPAB (mmHg)	20 \pm 6.2	17 \pm 4.3	17 \pm 7
OPAKB (mmHg)	14 \pm 9	10 \pm 4	10 \pm 1
Kardiyak debi (L dk⁻¹)	9.4 \pm 3.4	7.8 \pm 3.2	10 \pm 4
SVR (dyn sn cm⁻⁵)	613 \pm 269	738 \pm 291*	511 \pm 182
PVR (dyn sn cm⁻⁵)	70 \pm 45	72 \pm 38	65 \pm 23

KAH: kalp atım hızı, OAB: ortalama arter basıncı, SVB: santral venöz basınç, OPAB: ortalama pulmoner arter basıncı, OPAKB: ortalama pulmoner arter köşe basıncı, SVR: sistemik vasküler rezistans, PVR: pulmoner vasküler rezistans.

* p<0.05, reperfüzyon dönemine göre.

Tartışma

Çalışmamızda son dönem karaciğer yetersizliği nedeniyle KT yapılan hastalarda sisatrakuryum, etki başlama süresinin uzun olması dışında klinik etki süresi ve derlenme indeksi göz önüne alındığında avantajlı gözükmektedir. Dikkat edilmesi gereken operasyonun reperfüzyon döneminde doz gereksiniminin azaldığıdır.

Karaciğer, genel olarak nöromusküler bloker ajanların farmakokinetiğinde önemli rol oynamaktadır (5). Karaciğer yetersizliğinde sisatrakuryumun dağılım hacminde (%20) ve klirensinde (%16) artış bulunmuştur (4,7). Bununla birlikte eliminasyon yarılanma ömründe ve derlenme profilinde farklılık gözlenmemiştir. Sisatrakuryumun farmakokinetiğindeki bu değişiklikler derlenme özelliklerine yansımaya da etki başlangıç süresini değiştirebilmektedir. De Wolf ve ark. (4) son dönem karaciğer yetersizliği olan ve olmayan hastalarda sisatrakuryumu karşılaştırdıkları çalışmada, karaciğer yetersizliği olan hastalarda olmayanlara göre etki başlama süresini daha kısa (2.4'e 3.3 dk), klinik etki süresi (53'e 47 dk) ve derlenme indeksini (15'e 13 dk) benzer bulmuşlardır. Etki başlangıç süresinin kısa olmasını hastalarındaki hiperdinamik dolaşıma ve kaslardaki perfüzyon artışına bağlamışlardır. Bu yorumların, sonucu açıklamakta yetersiz olduğunu düşünmekle birlikte, onların bulguları sisatrakuryumun infüzyon olarak değil, tek doz kullanımına dayanmaktadır (4). Aynı hasta profiline sahip çalışmamızda farklı olarak etki başlama süresi (240 sn) De Wolf ve ark.nın çalışmasındaki her iki gruptan daha uzun bulunmuştur.

Hasta grubumuzda da hiperdinamik dolaşım özellikleri (yüksek kardiyak debi ve azalmış sistemik vasküler rezistans) bulunmasına rağmen etki başlangıç süresinin uzaması, sisatrakuryumun yüksek potense sahip olması yanında, karaciğer yetersizliğinde sisatrakuryumun dağılım hacminin artması ile plazma konsantrasyonunun azalmasına bağlanabilir. Çalışmaların klinik etki süreleri benzer bulunmakla birlikte, derlenme indeksi farklı bulunmuştur. Neostigmin ile nöromusküler blok antagonizasyonunun yapılması nedeni ile çalışmamızda elde edilen derlenme indeksi daha kısadır.

Cammu ve ark.nın (5) KT sırasında total intravenöz anestezi altında sisatrakuryum infüzyonunun etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında operasyonun sonunda T1'in %25 derlenmesini 19 dk, derlenme indeksini 29 dk olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada çalışmamıza göre klinik etki süresinin daha kısa olması inhalasyon ajanı kullanmamıza ve sisatrakuryumun izofluran ile potensiyalizasyonuna bağlı olabilir (8). Derlenme indeksinin uzun olması ise yine hastaların spontan derlenmeye bırakılmış olmasındandır. Bununla birlikte bu çalışmadaki derlenme indeksinin De Wolf ve ark.nın çalışmasına göre daha uzun olması (15'e 29 dk) sisatrakuryumun infüzyon ile birikimine bağlı olabilir. Ayrıca aynı çalışmada diseksiyon, anhepatik ve reperfüzyon dönemlerine göre sisatrakuryum tüketimini 1.5, 1.7 ve 1.9 $\mu\text{g kg dk}^{-1}$ olarak bildirmişlerdir (5). Çalışmamızda doz gereksinimi üç dönem için de bu çalışmadan daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni anestezi idamesinde propofol yerine izofluran kullanmamıza ve nöromusküler ilaçların inhalasyon

anestezikleri ile etkisinin artabileceği bilgisi ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda operasyon süresince gereken sisatrakuryum infüzyon dozunun gittikçe azalmış olması uzun süreli infüzyonlarda birikim ihtimalini akla getirmelidir. Ancak çalışmamızda ne yazık ki sisatrakuryum serum düzeyleri çalışılmamıştır. Bu, çalışmamızın sınırlayıcı faktörlerinden birisidir.

Karaciğer fonksiyonları normal olan hastalarda izofluran anestezisi altında, sisatrakuryum ile %90-95 nöromusküler blokajı devam ettirmek için gereken infüzyon hızı ortalama $1.8 \mu\text{g kg dk}^{-1}$ olarak bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızla benzer operasyon süresine (493 dk) sahip olan bu grupta da %90-95 nöromusküler blokaj sağlamak için gereken infüzyon hızında zamanla azalma (3.9'dan $1 \mu\text{g kg dk}^{-1}$ 'e) belirlenmiştir. Çalışmalarımız arasında belirgin doz farklılıkları görünmekle birlikte ortak özellik, zamanla hem sağlıklı hem de karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz gereksiniminin azaldığıdır. Ancak bunu sisatrakuryum kan düzeyi veya başka bir şey ile açıklayacak yeterli bilgiye sahip değiliz.

Karaciğer transplantasyonu geçiren hastalarda, karaciğer yetersizliğinin etkisi dışında başka faktörler de nondepolarizan nöromusküler bloker etkisini değiştirebilir. Hastalarda, hemodinamik, metabolik, sıvı dağılımı ve çizgili kas kalitesi bakımından farklı bir homeostazisin varlığı ve ek ilaçların etkisi, operasyonun başlangıcında hasta karaciğer, anhepatik dönemde organ yokluğu, reperfüzyon sonrasında da yeni karaciğerin etkileri farmakokinetik ve farmakodinamiğinde değişikliklere yol açabilir.

Sonuç

Sisatrakuryum klinik etki süresi ve derlenme indeksi sonuçları göz önüne alındığında, KT planlanan hastalarda güvenli olarak kullanılabilir. Bununla birlikte hızlı intübasyon önerilen elektif olmayan-acil kadaverik donör KT hastalarında, etki başlangıç süresinin uzunluğu, ayrıca nöromusküler monitörizasyonun yapılmadığı hastalarda reperfüzyon döneminde doz azaltılmasına gidilmesi gerektiği dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Glanemann M, Langrehr J, Kaisers U, et al. Postoperative tracheal extubation after orthotopic liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 333-9.
2. Ulukaya S, Arıkan C, Aydogdu S, et al. Immediate tracheal extubation of pediatric liver transplant recipients in the operating room. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 381-384.
3. Bryson HM, Faulds D. Cisatracurium besilate. A review of its pharmacology and clinical potential in anaesthetic practice. *Drugs* 1997; 53: 848-66.
4. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1996; 76: 624-8.
5. Cammu G, Bossuyt G, De Baerdemaeker L, et al. Dose requirements and recovery profile of an infusion of cisatracurium during liver transplantation. *J Clin Anesth* 2002; 14: 135-9.
6. Ayanoğlu HÖ, Ulukaya S, Acar L. Canlı vericiden karaciğer transplantasyonu sırasında postreperfüzyon sendromu insidansı. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2003; 31: 73-78.
7. Craig RG, Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia* 2009; 64: 55-65.
8. Jellish WS, Brody M, Sawicki K, Slogoff S. Recovery from neuromuscular blockade after either bolus and prolonged infusions of cisatracurium or rocuronium using either isoflurane or propofol based anesthetics. *Anesth Analg* 2000; 91: 1250-5.