



Diyabetik Vakalarda Roküronyumun Nöromusküler Blok Özellikleri

Neuromuscular Characteristics of Rocuronium in Diabetic Patients

Ahmet Topal¹, Mehmet Sargin², Tayfun Et³, Sema Tuncer Uzun¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, KONYA

²Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, KONYA

³Karaman Devlet Hastanesi, KONYA

Cukurova Medical Journal 2014;39(4):807-813.

ÖZET

Amaç: Diyabetik hastalarda motor sinir liflerinde fonksiyonel kayıplar ortaya çıkmakta ve bu durum anestezi yönetimini birçok yönden etkileyebilmektedir. Bu çalışmada roküronyumun nöromusküler blok etkilerinin non-diyabetik hastalara göre tip II diyabetli hastalarda farklı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: 18 diyabetik ve 21 non-diyabetik hastanın, 0,6 mg kg-1 roküronyum uygulanmasından sonra nöromusküler transport monitörü kullanılarak nöromusküler fonksiyonları değerlendirildi. Etki başlama süresi, klinik etki süresi, derlenme süresi, toplam roküronyum dozu, supramaksimal uyarı şiddeti ve Goldberg entübasyon skoru karşılaştırıldı.

Bulgular: Etki başlama (118,33±41,61 sn. & 142,00±28,68 sn.) ve derlenme (13,33±9,83 dak. & 22,38±11,64 dak.) süreleri diyabetik hastalarda daha uzundu (p<0,05), etki süresi ve supramaksimal uyarı şiddeti benzerdi (p>0,05).

Sonuç: Diyabetik hastalarda etki başlama ve derlenme sürelerinde görülen uzamanın, diyabete bağlı gelişen nöropatik bir komplikasyon olduğunu ve roküronyumun farmakodinamiğinde diyabetin etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Nöromusküler blok, roküronyum, diyabet, genel anestezi.

ABSTRACT

Purpose: In diabetic patients, there may be observed functional loss of motor nerve fibers and this fact may affect the management of anesthesia in many ways. In our study we aimed to research if there is any differences between non-diabetic patients and the patients who have type 2 diabetes on the side of neuromuscular blockade characteristics of rocuronium.

Material and Methods: 18 diabetic and 21 non-diabetic patients included to study, each patient evaluated by the NMT device after administration of 0,6 mg/kg rocuronium intravenously. The onset of action time, clinical acting time, recovery time, total rocuronium dosage for each patient, amplitude of supramaximal excitation and Goldberg score were compared in the two groups.

Results: Time of action (118,33±41,61 sn. & 142,00±28,68 sn.) and recovery time (13,33±9,83 dak. & 22,38±11,64 dak.) were longer than in diabetic patients (p<0,05), time of action and amplitude of supramaximal excitation were similar in two groups (p>0,05).

Conclusion: We consider that the prolongation of onset of action time and recovery time in diabetic patients, is a complication of diabetic neuropathy and diabetes may effect the pharmacodynamics of rocuronium.

Key Words: Neuromuscular block, rocuronium, diabetes, general anesthesia

GİRİŞ

Diyabetik hastalarda motor sinir liflerinin fonksiyonlarında bozulma ve sinir uçlarında hasar meydana gelebilir^{1,2}. Sinir liflerinde parsiyel dejenerasyon^{1,3} veya segmental demiyelinizasyon⁴ ve motor ünite kaybı^{5,6} diyabetik hastalarda rapor edilmiştir ve bunun sonucu olarak da motor sinir iletim hızında azalma¹⁻⁵ meydana gelmektedir. Bu nedenle tamamlanmamış etki geri dönüşü veya rezidüel paralizi gibi komplikasyonlardan⁷ dolayı nöromusküler bloke edici ajanların etkisi anestezi yönetiminde önemlidir.

Çeşitli çalışmalarda⁸⁻¹¹ veküronyumun diyabetik hastalarda etkisi araştırılmış olup roküronyum ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Roküronyum hızlı etki başlama süresi, hızlı derlenme profili ve aktif olmayan metabolitleri¹⁰ nedeniyle güvenle rutin anestezi pratiğinde tercih edilen bir ajan olmakla beraber kas hastalıkları, renal ve hepatik yetmezlik gibi bazı durumlarda etkisinde değişiklikler meydana gelmektedir¹¹⁻¹³.

Biz de bu prospektif çalışmada diyabetik hastalarda roküronyumun nöromusküler bloke edici özelliklerini genel anestezi uygulanan hastalarda araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Etik kurul onayı ve hastalardan yazılı onam alındıktan sonra, 18 tip II diyabetik (Grup DM) ve 21 non-diyabetik (Grup ND) hasta randomize olarak bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar ASA I-II fiziki durumdaydı ve bu hastaların 20 tanesi tiroid cerrahisi, 19 tanesi ise laparoskopik cerrahi geçirdi. Vücut kitle indeksi 35 ve üzeri olan, asit-baz ve elektrolit dengesizliği olan, bilinen nöromusküler, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar ile daha önceden non-keotik hiperosmolar koma ve diyabetik ketoasidoz öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların kullandıkları antidiyabetik ilaçlar kaydedildi. Dahiliye ve nöroloji klinikleri nefropati ve nöropati açısından tüm hastaları değerlendirdi.

Anestezi indüksiyonu öncesinde noninvaziv arteriyel kan basıncı, EKG ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörize edildi. Nöromusküler transport monitörizasyonu (NMT) için TOF-Watch®-S (Organon, Dublin, İrlanda) cihazı kullanıldı. Ulnar sinir stimülasyonu için 2 adet yüzey elektrodu sağ el bileğine ulnar sinir trasesi üzerine yerleştirildi. Başparmak serbest kalacak şekilde el sabitlendi. Başparmağın ulnar sinir uyarısına olan addüksiyon yanıtını değerlendirecek olan akselerasyon transdüseri başparmağa yerleştirildi. Anestezi indüksiyonunda propofol (2 mg kg⁻¹) ve fentanil (1,5 µg kg⁻¹) kullanıldı. Tüm hastalarda vücut ısı 35° nin üstünde tutulurken addüktör pollis kası üzerindeki cilt ısı 32° nin üstünde korundu. İndüksiyon sonrası kas gevşetici kullanılmadan önce TOF-Watch®-S cihazının kalibrasyonu yapıldı. Kalibrasyon sonrası nöromusküler monitörizasyona başlandı. 0.6 mg kg⁻¹ roküronyum uygulandı ve T1 normal kalibrasyon değerine göre % 95 baskılandığında entübasyon gerçekleştirildi. Bu süre tüm hastalarda etki başlama süresi olarak kaydedildi. Entübasyon sonrası ve derlenme döneminde TOF ölçümleri yapıldı ve değerler süreleri ile birlikte kaydedildi. Klinik etki süresi (T1 değerinin %25 geri dönme zamanı), derlenme süresi (T1 değerinin % 25'ten % 75'e gelme süresi), toplam roküronyum dozu, supramaksimal uyarı şiddeti (nöromusküler monitörle otomatik olarak hesaplandı) ve Goldberg skoru kaydedildi. Kas gevşetici geri döndürülmedi spontan derlenme sağlandı. Anestezi idamesi % 50 oksijen + % 50 hava, sevofluran 0.5-2 MAK ve remifentanil (0,25 µg kg⁻¹ dak⁻¹) infüzyonu ile sağlandı. EtCO₂ 35 ± 5 mmHg'de tutuldu.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın primer sonuç noktası olarak etki başlama süresi kabul edilerek yapılan post-hoc analizde, α=0.05 kabul edilerek aktüel güç G-Power 3.0.1 programı ile %85 olarak hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı değişkenler ve her iki grubun NMT verilerinin karşılaştırılmasında Student's t-testi ve ki-kare testleri kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Fark $p < 0.05$ olduğunda tüm analizler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Her iki gruptaki hastaların demografik verilerinde, cerrahi ve anestezi sürelerinde istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 1). Hastaların intraoperatif ısı takiplerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Grafik 1). Hastaların kaydedilen vital bulgularının kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Diyabetik hastaların kullandığı anti-diyabetik ilaçlar, diyabet süreleri ve HbA1C değerleri tablo-2'

de belirtilmiştir. İnsülin kullanan hasta sayısı 4 iken OAD kullanan hasta sayısı 14'tü.

Kontrol değere göre T1 % 95 baskılanma süreleri (etki başlama süresi) ($118,33 \pm 41,61$ sn. & $142,00 \pm 28,68$ sn.) karşılaştırıldığında Grup DM' de Grup ND' ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun süreler tespit edildi ($p = 0,03$) (Tablo-3).

Her iki grupta roküronyumun etki süreleri, toplam roküronyum dozu, supramaksimal uyarı şiddeti ve Goldberg skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo-3).

Derlenme sürelerinin ($13,33 \pm 9,83$ dak. & $22,38 \pm 11,64$ dak.) karşılaştırılmasında Grup DM'de Grup ND'ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p = 0,013$) (Tablo-3), Grup DM' de daha uzun bir derlenme süresi süresi mevcuttu.

Tablo 1. Demografik Veriler

	Kontrol (n=21)	DM (n=18)	p
Cinsiyet (E/K)	7/14	5/13	
Yaş (y)	47,29 \pm 8,81	49,72 \pm 11,96	0,469
Ağırlık (kg)	79,94 \pm 9,80	74,24 \pm 12,72	0,505
Boy (cm)	158,61 \pm 7,12	160,05 \pm 6,20	0,130
BMI	29,19 \pm 4,13	28,44 \pm 3,73	0,558
Cerrahi Süre (dak.)	90,29 \pm 16,31	88,78 \pm 33,56	0,856
Anestezi Süresi (dak.)	107,62 \pm 16,01	100,72 \pm 36,23	0,435

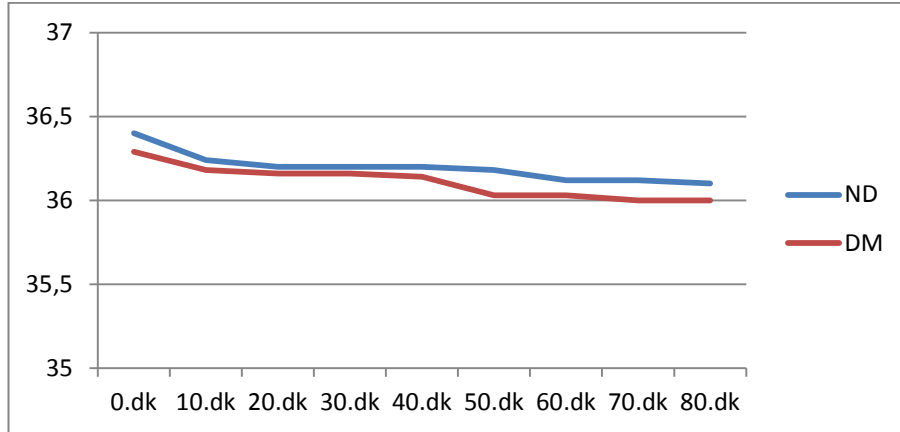
Tablo 2. Diabetes mellitus hastalarının özellikleri

No	DM süresi (Yıl)	Kullandığı ilaçlar	HbA _{1c} (%)
1	13	OAD	7.4
2	4	OAD	5.2
3	1	OAD	6.1
4	10	İnsülin	5.2
5	3	OAD	6.0
6	3	İnsülin	8.1
7	2	OAD	5.5

8	4	OAD	7.2
9	11	OAD	6.7
10	10	İnsülin	5.6
11	6	OAD	9.1
12	2	İnsülin	11.2
13	4	OAD	6.0
14	10	OAD	9.2
15	3	OAD	5.2
16	2	OAD	8.0
17	3	OAD	6.1
18	10	OAD	5.9

Tablo 3. Nöromusküler blok değişkenleri, goldberg skoru ve roküronyum toplam dozunun karşılaştırılması

	Kontrol (n=21)	DM (n=18)	p
Etki Başlama Süresi (sn)	118,33±41,61	142,00±28,68	0,039*
Klinik Etki Süresi (dk)	49,85±15,69	59,38±21,88	0,123
Derlenme Süresi (dk)	13,33±9,83	22,38±11,64	0,013*
Toplam Roküronyum Dozu	40,05±4,64	40,83±6,37	0,659
Supramaksimal Uyarı Şiddeti (mA)	41,61±15,33	43,72±17,28	0,689
Goldberg Skoru	3,69±0,51	3,59±0,56	0,857



Grafik 1. İntraoperatif Vücut Isısı (°C)

TARTIŞMA

Çalışmamızda kontrol değere göre T1 % 95 baskılanma ve derlenme sürelerinin diyabetik hastalarda daha uzun olduğu tespit edilmiştir.

Ancak etki süresinin ve supramaksimal uyarı şiddetinin non-diyabetik ile diyabetik hastalarda farklı olmadığı tespit edildi.

Diyabetik olgularda başlıca bozukluk aksonal dejenerasyona bağlı distalde belirgin akson kaybıdır. Diyabetik hastaların bir özelliği de segmenter ve paranodal demiyelinizasyonun görülebilmesidir. Genel olarak demiyelinizasyon hastalığının miyelin veya "schwann" hücre fonksiyonu üzerindeki doğrudan etkisine bağlı primer ya da aksonal disfonksiyona bağlı sekonder bir süreç olabilir. Duysal sinir iletisindeki anormallikler diyabetik hastada sinir hasarının erken bir bulgusudur. Bu değişiklikler subklinik nöropatiye ilişkin en tutarlı gösterge olma özelliğini taşırlar. İleti hızında azalmayla birlikte duysal aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde azalma ve zamansal dağılımında genişleme söz konusudur.¹⁴⁻¹⁶. Klinik yakınması olmayan hastalarda da motor ileti hızlarında bir azalma saptanabilmesine karşın bu durum nöropatili hastalarda daha belirgindir. Diyabetin süresiyle motor ileti hızının azalması arasında doğru orantılı bir ilişki vardır ve durum özellikle peroneal sinirde belirgindir. Gilliatt ve Willison sinir ileti değişiklikleri ile nöropatinin tipi arasında bir ilişki kurmuşlardır. Bu yazarlar, simetrik duysal nöropatili hastalarda en tutarlı anormal bulgu olarak peroneal sinir aksiyon potansiyellerinde kayıp olduğunu göstermişlerdir. Benzer biçimde, proksimal alt ekstremitte motor nöropati olgularında femoral sinir ileti hızında azalma saptanmıştır¹⁶.

Diyabetik hastalarda roküronyumun etki özelliklerini araştıran yayınlar literatürde oldukça kısıtlıdır. Diyabetik hastalarda özellikle veküronyum ile ilgili çalışmalar sık olup, Saitoh ve ark.'nın¹⁷ veküronyum ile yaptıkları, diyabetik hastaları diyabetik olmayanlarla karşılaştırdıkları bir çalışmada; nöromusküler blok başlama süresini ve PTC 1 zamanını benzer bulmuşlardır. T1-T4 yanıtlarının elde edilmesi süresi ve derlenme süresinin diyabetli grupta geciktiğini saptamışlar ve bu durumu diyabetik hastalardaki kavşak sonrası bölgenin fonksiyon kaybı ile açıklamışlardır. Saitoh'un¹⁸ bir başka çalışmasında, veküronyumun nöromusküler blok karakteristiklerini karşılaştırmış diyabetik grupta derlenme süresini diyabetik

olmayan gruba göre daha uzun bulmuştur. Bu konu ile ilgili yapılan bir hayvan çalışmasında ise diyabetik köpeklerde veküronyum etki süresinin non-diyabetik gruba göre daha kısa olduğu gösterilmiştir¹⁹.

Roküronyum ile ilgili çalışmalarda ise farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Bu çalışmalardan birinde tip II diyabetik hastalarda isofluran anestezisi altında roküronyum kaynaklı nöromusküler bloğun etkilenmediği gösterilmiş²⁰ olup bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile örtüşmemektedir. Prospektif, gözlemsel bir çalışmada diyabete bağlı bir komplikasyon olmasa bile diyabetik hastalarda roküronyum uygulamasından sonra rezidüel nöromusküler blok riski non-diyabetiklere göre artmış olarak tespit edilmiştir. Kötü glisemik kontrolün risk artışında etkisinin olmadığı aynı çalışmada gösterilmiştir²¹. Ayrıca roküronyumun farmakodinamiği farklı anestezi çeşitlerinden ve organ yetmezliği gibi durumlardan etkilenebilir^{11-13,22}. Sevofluran anestezisi ile karşılaştırıldığında total intravenöz anestezi altında TOF oranının %80' e ulaşma zamanı daha kısa olarak tespit edilmiştir²². Ayrıca Wulf ve arkadaşları sevofluran anestezisine kıyasla, izofluran veya propofol-fentanil anestezisinde cis-atrakuryum kullanılan hastalarda TOF oranının 0.70' e ulaşma süresi daha kısa bulunmuştur²³. Renal yetmezliği olan hastalarda roküronyumun etki süresi ve nöromusküler blok özellikleri ile ilgili yapılan çalışmalarda^{11,12} renal yetmezliği olmayan hastalara göre farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Organ yetmezliği veya anestezi ajanlarının dışında toplumda sıkça görülen DM gibi sıklıkla nöropatinin eşlik ettiği hastalıklarda da nöropatinin derecesine göre nöromusküler kavşağın etkilenmesine bağlı olarak nöromusküler ajanların farmakodinamiğinde değişiklikler olasıdır²⁴. Bununla birlikte DM süresi ile nöropatinin şiddeti arasında ilişki olmadığını gösteren yayınlarda mevcuttur⁵. Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarının nöropatisi EMG ile değerlendirilmemiştir

olup bu durum çalışmamız için bir kısıtlama oluşturmaktadır.

Sonuç olarak diyabetik hastalarda nöromusküler monitorizasyon ile etki başlama ve derlenme sürelerinin daha uzun olduğu tespit edildi. Bu sonuçların diyabete bağlı oluşan nöropatiye bağlı olduğu kanaatindeyiz. Ancak bu konu ile ilgili daha fazla araştırmanın gerekli olduğuna inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Woolf AL, Malins JM. Changes in the intramuscular nerve endings in diabetic neuropathy. *J Path Bact.* 1957;73:316-8.
2. Lawrence DG, Locke S. Motor nerve conduction velocity in diabetes. *Arch Neurol.* 1961;5:483-9.
3. Skillman TG, Johnson EW, Hamwi GJ, et al. Motor nerve conduction velocity in diabetes mellitus. *Diabetes.* 1961;10:46-51.
4. Abu-Shakra SR, Cornblath DR, Avila OL, et al. Conduction block in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve.* 1991;14:858-62.
5. Lamontagne A, Buchthal F. Electrophysiological studies in diabetic neuropathy. *J Neurosurg Psychiatry.* 1970;33:442-52.
6. Eady JL, Cobbs KF. Diabetic muscle infarction. *J South Orthop Assoc.* 1997;6:250-5.
7. Muphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:97-109.
8. Nitahara K, Sugi Y, Shigematsu K, Haraga I, Abe S, Higa K. Recovery of train-of-four ratio to 0.70 and 0.90 is delayed in type 2 diabetes with vecuronium-induced neuromuscular block. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:80-4. doi: 10.1097/EJA.0b013e32835b9d9b.
9. Saitoh Y, Hattori H, Sanbe N, Nakajima H, Akatu M, Murakawa M. Delayed recovery of vecuronium neuromuscular block in diabetic patients during sevoflurane anesthesia. *Can J Anaesth.* 2005;52:467-73.
10. Khuenl-Brady KS, Sparr H. Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31:174-83.
11. Robertson EN, Driessen JJ, Booi LHDJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesth.* 2005;22:4-10.
12. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhor RK, Wierda JM, Brady M, Fitzpatrick KTJ. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth.* 1993;71:222-6.
13. Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, Slavov V, De Hys C, Gomeni R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology.* 1994;80:1241-7.
14. Thomas EA. Cecil Essentials of Medicine. 4. Ed. 2001:533-45.
15. Büyükdevrim AS. Diyabetolojiye Giriş, Laboratuvar ve Klinik Tanı Kriterlerinin Standardizasyonu. İstanbul, Fatih Matbaası. 1996:5-34.
16. Arnold GF, Norman EC. Textbook of Diabetic Neuropathy. Stuttgart, Thieme. 2003:5-128.
17. Saitoh Y, Kaneda K, Hattori H, et al. Monitoring of neuromuscular block after administration of vecuronium in patients with diabetes mellitus. *Br J Anesth.* 2003;90:480-6.
18. Magorian T, Flannery KB, et al. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology.* 1993;70:913-8.
19. Clark L, Leece EA, Brearley JC. Diabetes mellitus affects the duration of action of vecuronium in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2012;39:472-9. doi: 10.1111/j.1467-2995.2012.00714.x. Epub 2012 May 30.
20. Alper I, Ulukaya S, Makay O, Balcioglu T. The pharmacodynamic effects of rocuronium during general anesthesia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76:115-9. Epub 2009 Dec 23.
21. Armendáriz-Buil I, Lobato-Solares F, Aguilera-Celorio L, Morros-Díaz E, Fraile-Jiménez E, Vera-Bella J. Residual neuromuscular block in type II diabetes mellitus after rocuronium: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2013.

22. Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC. Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane and intravenous anesthesia. *Anesth Analg.* 1998;87:936-40.
23. Wulf H, Kahl M, Ledowski T. Augmentation of the neuromuscular blocking effects of cisatracurium during desflurane, sevoflurane, isoflurane or total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;80:308–12.
24. Hebl JR, Kopp SL, Schroeder DR, Horlocker TT. Neurologic complications after neuraxial anesthesia or analgesia in patients with preexisting peripheral sensorimotor neuropathy or diabetic polyneuropathy. *Anesth Analg.* 2006;103:1294-9.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Mehmet Sargin
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
KONYA
E-mail: mehmet21sargin@yahoo.com

Geliş tarihi/Received on : 28.05.2014

Kabul tarihi/Accepted on: 01.07.2014