

Sevofluran-Remifentanil ve Propofol-Remifentanil Anestezilerinde Hemodinamik Değişikliklerin Karşılaştırılması

Serpil ŞAVLI (*), Gonca TUNCEL (*), Selma OĞUZ (**), Neslihan KURU (*), Nihal KADIOĞULLARI (***)

ÖZET

Bu çalışmada, olumlu farmakokinetik özellikleri bilinen sevofluran-remifentanil ve propofol-remifentanil kombinasyonlarını anestezi derinliğinin kontrolü ve hemodinami parametreleri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Normotensif, ASA I-II, 40 hasta rastgele iki gruba ayrılarak çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalara 1 µg/kg bolus dozundan sonra 0.5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu, 1 mg/sn hızda propofol ve 0.1 mg/kg vekuronyum ile indüksiyon yapıldı. İndüksiyondan sonra, propofol-remifentanil grubunda (Grup Propofol) propofol infüzyonuna, sevofluran-remifentanil grubunda (Grup Sevofluran) sevofluran inhalasyonuna başlandı. Ventilasyon % 50 O₂/hava ile sağlandı. Entübasyondan 5 dakika sonra remifentanil infüzyon hızı % 50 azaltıldı. Yüzeysel anestezi bulguları bolus ve infüzyon artışları ile kontrol edildi. Son cilt dikişleri ile birlikte bütün ilaçlar sonlandırıldı. Hastaların sistolik, diyastolik kan basınçları ve kalp atım hızları takip edildi.

Entübasyona hipertansiyon ve taşikardi yanıtı her iki grupta da izlenmezken, propofol grubunda anestezi idamesinde hipotansiyon insidansı daha yüksek bulundu (p<0.01). Sevofluran grubunda ise bradikardi insidansı yüksek olmasına rağmen anlamlı farklılık saptanmadı.

Her iki grupta da entübasyona ve cerrahi uyarılara yanıt güçlü olarak baskılanmakla birlikte hipotansiyon ve bradikardi insidansı yüksek bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Genel anestezi; TİVA, inhalasyon, opioid; remifentanil

SUMMARY

To Compare the Effects of Remifentanyl on the Haemodynamic Parameters while using as a part of Inhaled Anaesthetic Technique or TIVA

The aim of the present study was to compare the effects of remifentanyl on controlling the depth of anaesthesia and haemodynamic parameters while using as a part of inhaled anaesthetic technique or TIVA.

Normotensive, ASA I-II, 40 patients were randomly divided into two groups. Anaesthesia was induced with 1 µg/kg remifentanyl bolus followed by 0.5 µg/kg/min infusion, propofol given at a rate of 1 mg/sec and vecuronium 0.1 mg/kg. After induction, sevoflurane inhalation was started in sevoflurane-remifentanyl group (Group S) and propofol infusion in propofol-remifentanyl group (Group P). Lungs were ventilated with O₂/air mixture. Five minutes after intubation, remifentanyl infusion rate was decreased by 50 %. Symptoms of light anaesthesia were managed by bolus doses and infusion rate increases. All of the drugs were discontinued at the end of operation. Systolic and diastolic blood pressures and heart rates were recorded throughout the operation.

Hypertension and tachycardia responses to intubation were not observed in both groups, but the incidence of hypotension was higher in the maintenance period of anaesthesia in propofol group (p<0.01). Although incidence of bradycardia was higher in sevoflurane group, it was not significantly different. Both of the anaesthetic techniques successfully controlled the response to intubation and surgical stimulation, but incidence of hypotension and bradycardia were found to be high.

As a result, we concluded that a remifentanyl infusion rate below 0.25 µg/kg/dk may provide better haemodynamic parameters.

Key words: General anesthesia; TIVA, inhalational anesthesia, opioid; remifentanyl

Anestezide kısa etkili opioidlerin hızlı derlenme sağlayan sevofluran ve propofol gibi hipnotikler ile birlikte

kullanımı, ideal bir kombinasyon olarak düşünülmektedir (1,2). Remifentanil, 4-anilidopiperidin derivativesi ve

spesifik bir μ -reseptör agonisti olan kısa etkili yeni bir opioiddir. Fentanil ile karşılaştırılabilir düzeyde analjezik potansi ve alfentanil ile benzer hızlı etki başlangıcı nedeni ile genel anestezinin analjezik komponenti için ideal bir opioid gibi gözükmektedir (1,3,4). Yapılan araştırmaların çoğunda remifentanil, daha çok TİVA'nın bir parçası olarak propofol ile kombine edilmiştir. Yeni inhalasyon anestezikleri ile etkileşimine ait çok az sayıda veri bulunmaktadır. Bu nedenle, remifentanil-sevofluran anestezisi ile propofol-remifentanil anestezisini, intraoperatif stres yanıtların baskılanması ve hemodinamik değişiklikler açısından karşılaştırmayı planladık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, hastane etik kurul onayı ile ASA I-II, 22-65 yaş arası normotensif, inguinal herni onarımı planlanan, 40 hasta da gerçekleştirildi. Anesteziyi etkileyebilecek ilaç kullanımı bulunan, vücut ağırlığı ideal vücut ağırlığının iki katından fazla olan, hepatik, renal fonksiyon bozukluğu ve kooperasyon güçlüğü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Operasyon odasına alınan hastalara, EKG, SpO₂, kalp hızı ve noninvaziv arter kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. Hastalar, sevoflurane-remifentanil (sevofluran grup), propofol-remifentanil (propofol grup) uygulanmak üzere rasgele iki gruba ayrıldı.

İndüksiyondan önce tüm hastalara üç dakika süre ile preoksijenizasyon yapıldı. Her iki gruba indüksiyonda, 1 μ g/kg remifentanil bolus şeklinde 30-60 saniye içinde İV uygulandı, bunu takiben 0.5 μ g/kg/dk remifentanil infüzyonuna başlandı. Remifentanil bolus dozundan sonra sözel uyarıya cevap alınmayınca kadar 1 mg/sn hızda propofol infüzyonu ile indüksiyona devam edildi. İndüksiyonun tamamlanmasından sonra vekuronyum 0.1 mg/kg verilirken eş zamanlı olarak propofol grubunda 9/mg/kg/saat propofol infüzyonuna, sevofluran grubunda end-tidal % 1 konsantrasyonda sevofluran inhalasyonuna başlandı. Vekuronyum uygulamasının 3. dakikasında trakeal entübasyon yapıldı ve % 50 hava/oksijen karışımı ile ventilasyon gerçekleştirildi. Entübasyon sonrası tüm hastalara, postoperatif analjezi sağlamak amacı ile intramusküler 75 mg diklofenak yapıldı. Anestezi idamesi, sevofluran grubunda % 1 end-tidal sevofluran ile birlikte, entübasyon sonrası ilk beş dakika 0.5 μ g/kg/dk, devamında 0.25 μ g/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Propofol grubunda aynı dozlarda remifentanil infüzyonu ile beraber ilk 10 dakika 9 mg/kg/saat, sonraki 20 dakikada 6 mg/kg/saat ve daha sonra operasyon bitimine kadar 4.5 mg/kg/saat hızında propofol infüzyonu yapıldı. Hastalarda idamede kas gevşemesi, ihtiyaca göre 2 mg vekuronyum ile sağlandı. Son cilt dikişleri ile birlikte infüzyon ve inhalasyon ajanları sonlandırıldı.

Sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), kalp tepe atımı (KTA) ve SpO₂ değerleri indüksiyon sırasında, entübasyon ve cilt insizyonundan sonraki 1. ve 5. dakikalarda, devamında ise 10 dakikalık aralıklarla kaydedildi. Hipertansiyon (SKB'nin bir dakikadan daha uzun süre ile bazal değerlerin % 15 üzerinde ölçülmesi) ve taşikardi (kalp hızının bir dakikadan daha uzun süre ile bazal değerlerin % 20

üzerinde ölçülmesi) gelişimi ile hareket, yutkunma, yüz buruşturma, gözünü açma, lakrimasyon, terleme gibi yanıtlar yüzeysel anestezi bulguları olarak kabul edildi. Bu bulguların varlığında ilk basamak olarak 1 μ g/kg dozunda remifentanil bolus uygulandı. Üç dakika sonra yapılan ölçümlerde yanıt devam ediyorsa bolus doz tekrarlandı. İki bolus doz bulguları kontrol altına almadığında, remifentanil infüzyon hızı iki katına çıkarıldı.

SKB'nin bir dakikadan daha uzun süre 80 mmHg altında ölçülmesi hipotansiyon olarak tanımlandı ve sırası ile; 5 dakika içinde 5 ml/kg İV sıvı infüzyonu, remifentanil infüzyon hızının % 50 azaltılması ve I. grupta sevofluran konsantrasyonu % 0.2, II. grupta propofol infüzyon dozunun % 25 azaltılması basamakları uygulandı. Bu uygulamalara yanıt alınmadığında vazopressör ajan enjeksiyonuna geçildi. KTA'nın bir dakika süre ile 45 atım/dk altında olması veya hipotansiyon varlığında nabızın KTA'nın atım/dk'dan düşük bulunması bradikardi olarak tanımlandı ve 0.5 mg İV atropin ile tedavi sağlandı.

BULGULAR

Çalışmamızda demografik veriler ve anestezi süreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi (Tablo 1).

Anestezi indüksiyonunda her iki grup için ortalama propofol indüksiyon dozu 1.56±0.33 mg/kg olarak bulundu. İndüksiyon bitiminde yapılan ölçümlerde SKB, DKB, KTA değerlerinde bazal değerlere göre tüm hastalarda anlamlı düşme görüldü (p<0.01).

Entübasyona hipertansiyon ve taşikardi yanıtı her iki grupta izlenmedi. Entübasyondan sonra ise SKB, DKB ve KTA her iki grupta da bazal değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azaldı (p<0.01). Bu azalma, sevofluran grubunda entübasyondan sonra 1. ve 5. dakika SKB değerlerinde % 21 ve % 28, DKB değerlerinde % 15 ve % 22 oranında, propofol grubunda ise sırasıyla % 31-% 33 ve % 29-% 31 oranlarında saptandı. Entübasyondan sonra, KTA her iki grupta benzer şekilde bazal değerlere göre anlamlı olarak azaldı. Bu azalma, sevofluran grubunda 1 ve 5. dakikada % 17 ve % 26, propofol grubunda ise % 13 ve % 22 oranında saptandı. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldı.

Tablo 1. Demografik veriler ve anestezi süreleri (Ort.±SD).

	Sevofluran (n=20)	Propofol (n=20)
Yaş (yıl)	40.9±11.7	42.3±14.7
Vücut ağırlığı (kg)	70.4±12.4	68.5±10.3
ASA I-II	17/3	18/2
Cinsiyet (K/E)	4/16	2/18
Anestezi süresi (dk)	80.5±21.2	77.2±24.8

dıklarında, hemodinamik verilerdeki düşme oranlarında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Tedavi gerektiren hipotansiyon, propofol grubunda sevofluran grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldü ($p<0.01$). Atropin uygulanan bradikardi atakları, sevofluran grubunda propofol grubuna göre daha yüksek oranda görülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 2).

Sevofluran grubunda bir hastada, propofol grubunda ise iki hastada remifentanil bolus uygulaması gerektiren yüzeysel anestezi bulguları izlendi. Propofol grubunda yanıtlar remifentanil bolus uygulaması ile baskılanamadığı için infüzyon hızı artırıldı. Sevofluran grubunda ise remifentanil bolus dozla baskılandı. Sevofluran grubunda hipotansiyon gelişen 2 hastada sıvı yüklenmesine yanıt alınmadığı için remifentanil infüzyon hızı azaltıldı. Propofol grubunda ise gelişen hipotansiyon ataklarının hepsi sıvı yüklemesine yanıt verdi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, remifentanil-propofol induksiyonu sırasında kan basıncı ve kalp hızında belirgin azalmalar meydana geldi. Olguların % 17'sinde SKB 80 mmHg altına düşerken, % 7'sinde kalp hızı 45 atım/dk'nın altında tespit edildi. Entübasyon sonrası dönemde hipertansiyon ve taşikardi izlenmedi, hemodinamik parametreler her iki grupta bazal değerlerin altında bulundu. Remifentanilin hemodinamik parametrelere olan etkisinin doza bağımlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, remifentanil 2 µg/kg dozlara kadar kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olmaktadır (5). Bu çalışmada remifentanilin anestezi induksiyonunda propofol ile birlikte uygulanması, hemodinamik depresif etkisini artırmıştır. Elliott ve ark., koroner arter cerrahisi yapılan hastalarda 1 µg/kg bolus remifentanil ve düşük doz propofolün bir dakika içinde verilmesinin hemodinamik depresif sonuçlarını, ciddi olarak belirtmektedir. Koroner arter hastalığı olan, beta-bloker ve kalsiyum kanal blokeri kullanan hastalarda, remifentanilin 1 µg/kg bolus dozundan daha düşük dozda ve 60 saniyeden daha uzun infüzyon süresinde kullanılması gerektiği sonucuna varmışlardır (6,7). Hogue ve ark., anestezi induksiyonunda 0.5-1 mg/kg propofol ve 1 µg/kg remifentanil ile bolus dozu takiben % 10-15 oranında hipotansiyon (SKB<80 mmHg) bildirmiştir (8). Aynı çalışmada, trakeal entübasyona karşı gelişen

Tablo 2. Gruplarda hipotansiyon ve bradikardi oranları.

	Sevofluran (n=20)	Propofol (n=20)
Hipotansiyon n (%)	3 (15)	11 (55)*
Bradikardi n (%)	9 (45)	5 (25)

hemodinamik yanıtın etkin şekilde kontrol edildiği de belirtilmiştir. Daha önce yapılan araştırmalar ve bizim çalışmamız, hastalara remifentanil uygulamasından önce İV sıvı ile antikolinergik ilaçların verilmesinin, hemodinamik depresyonu daha iyi kontrol altına alabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda entübasyon sırasında her iki grupta sistolik kan basıncı ve kalp hızında artış saptanmadı. Entübasyondan sonraki 1. ve 5. dakika SKB ölçümlerinde, her iki grupta başlangıç değerlerine göre belirgin düşme izlendi. İsofluran-remifentanil ile propofol-remifentanil kombinasyonlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada araştırmacılar, her iki grupta entübasyon sonrasında SKB'de yaklaşık % 20-25 oranında azalma saptamışlardır (9). Çalışmamızda, sevofluran grubunda entübasyon sonrası 1. ve 5. dakika SKB'da bazal değerlere göre % 21-28 oranında azalma meydana gelirken, propofol grubunda % 31-33 oranları ile daha belirgin azalma izlenmiştir.

Schüttler ve ark., abdominal cerrahi uygulanan hastalarda isofluran-remifentanil ile isofluran-alfentanil anestesini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın isofluran-remifentanil grubunda, bizim çalışmamızdaki dozlarda remifentanil bolus ve infüzyon dozları uygulanmıştır. Cilt insizyonuna verilen hemodinamik yanıt, remifentanil grubunda alfentanil grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (10). Remifentanil içeren kombinasyonlar ile yapılan bir çok çalışmada bu yanıtların etkin olarak baskılandığı gösterilmiştir (8-12).

Loop ve ark., sevofluran, desfluran ve propofolün remifentanil ve O₂ ile kombinasyonunun, alfentanil/isofluran/N₂O'dan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma N₂O kullanılmadan remifentanil/sevofluran/O₂ karışımının kombine edildiği az sayıdaki çalışmalardan biridir. Remifentanil ve propofol infüzyon dozlarının bizim kullandığımız dozun yaklaşık 2 katı olduğu bu çalışmada; induksiyon ve idame döneminde remifentanil içeren gruplarda kontrol grubuna göre 3 kat fazla hipotansiyon ve bradikardi saptamışlardır (13). Ancak remifentanilin sevofluran, desfluran ve propofol ile idamede kullanımı sırasında

bu gruplar arasında hipotansiyon ve bradikardi gelişme sıklığı farklı bulunmamıştır. Houge ve ark.'nın çalışmasında düşük doz remifentanil grubunda anestezi idamesinde % 27 hipotansiyon ile % 7 bradikardi bildirilmiştir. Benzer şekilde, Schütter ve ark.'nın çalışmalarında, alfentanil grubunda % 12 hipotansiyon ve % 3 bradikardi gelişirken, remifentanil grubunda % 30 hipotansiyon ve % 10 bradikardi gelişmiştir (10). Çalışmamızda propofol-remifentanil grubunda hipotansiyon gelişme oranı sevofluran-remifentanil grubuna göre daha yüksek oranda saptandı. Bu durum, propofol-remifentanil kombinasyonunun sevofluran-remifentanil kombinasyonuna göre arter kan basıncı üzerine etkisinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Kardiyak cerrahide en sık kullanılan anestezi induksiyon ajanlarından etomidat-fentanil kombinasyonu ile sevofluran-remifentanil induksiyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, remifentanil-sevofluran grubunda yüksek sıklıkta görülen bradikardi ve asistoli gibi komplikasyonlar nedeni ile araştırma sonlandırılmıştır. Bu çalışmada, sevofluran inhalasyonu ile induksiyon, kardiyovasküler stabilite yönünden fentanil-etomidat induksiyonu ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Ancak, remifentanil in sevofluran induksiyonu sırasında çok düşük dozda kullanımında bile kalp hızında ciddi bir azalmaya yol açtığına dikkat çekilmektedir. Sevofluranın vagolitik etkisi yoktur, remifentanil ise santral vagal stimülasyona yol açarak bradikardi meydana getirmektedir. Ayrıca, sempatik kronotropik etkiyi bloke etmesinin de bradikardi gelişiminde katkısı olduğu düşünülmektedir (7). Thompson ve ark., entübasyona hemodinamik yanıt üzerine remifentanilin etkilerini araştırdıkları bir çalışmada 1 µg/kg bolus dozu takiben 0.5 µg/kg/dk infüzyon ile remifentanil uygulanması sonucu, yüksek oranda bradikardi, hipotansiyon veya her ikisini birlikte saptamışlardır. Bu hastaların % 50'sinde hipotansiyon ve bradikardinin tedavisi gerekmiştir (14). Sevofluran-remifentanil kombinasyonunun anestezi idamesinde hemodinamik parametreleri inceleyen çalışmalar henüz az sayıdadır ve bunların çoğunda ciddi bradikardi sıklığı bildirilmektedir (7,13,14).

Sonuç olarak, iki anestezi tekniği de entübasyona ve

cerrahi uyarılara yanıtı güçlü olarak baskılamış, girişim boyunca yeterli analjezi sağlamıştır. Anestezi idamesi sırasında, propofol-remifentanil grubunda daha belirgin hipotansiyon olmak üzere her iki grupta da bradikardi ve hipotansiyon sıklığı yüksek bulunmuştur. Gelişen bradikardi ve hipotansiyon atakları tedaviye dirençli olmamakla birlikte, çalışmamızdaki dozlarda kullanılan sevofluran ve propofol ile kombine edilecek remifentanil infüzyon hızının 0.25 µg/kg/dk altında tutulmasının daha iyi bir hemodinamik stabilite sağlayacağı kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Glass PSA, Gan TJ, Howell SA: Review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 89:4 57-14, 1999.
2. Barash PG, Gullen BS, Stoelting RK: Handbook of Clinical Anaesthesia (3. ed), Philadelphia, Lippincott Raven 311-83, 1997.
3. Rasow EC: An overview of remifentanil. *Anesth Analg* 89:1-3, 1999.
4. Egan TD: Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 29:12:80-94, 1995.
5. Glass PSA, Hardmann D, Kamiyama Y, et al: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short acting opioid: remifentanil (GI 87084B). *Anesth Analg* 79:1031-40, 1993.
6. Elliot P, O'Hasa R, Moyna K, et al: Severe cardiovascular depression with remifentanil. *Anesth Analg* 91:58-61, 2000.
7. Wang JYY, Winships M, Thomas SD, et al: Induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease a comparison between sevoflurane-remifentanil and fentanyl-etomidate. *Anesth Intensive Care* 27:363-8, 1999.
8. Hogue CW, Bowdle TA, O'Leary, et al: Multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 82:279-85, 1996.
9. Rowbotham DJ, Peacock JE, Jones R, et al: Comparison of remifentanil in combination with isoflurane or propofol for short-stay surgical procedures. *Br J Anaesth* 80:752-55, 1998.
10. Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, et al: A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 52:307-17, 1997.
11. Royston D, Kirkham A, Adt M, et al: Remifentanil based total intravenous anesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients: use as a sole induction agent and hemodynamic responses throughout surgery {abstract}. *Anesthesiology* 85:A83, 1996.
12. Phillip BK, Scuderi EP, Chung F, et al: Remifentanil composed with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 84:515-21, 1997.
13. Loop T, Priebe HJ: Recovery after anesthesia with remifentanil combined with propofol, desflurane or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. *Anesth Analg* 91:123-9, 2000.
14. Thomson JP, Hall AP, Russel J, et al: Effect of remifentanil on the hemodynamic response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 80:467-469, 1998.