

Total intravenöz anesteziye remifentanil-propofol ile remifentanil-midazolam kombinasyonlarının derlenme üzerine etkileri (*)

Gül EBRU ERGÜN (**), Elif BOMBACI (***), Gülşen BOSNA (***), Neşe AYDIN (****)

ÖZET

İntravenöz yolla kullanılan kısa etkili anestetik ilaçlar anestezi idamesinde volatil anesteziye alternatif olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada propofol (P) ve midazolamın (M), remifentanil (R) ile kombinasyonlarının postoperatif derlenme dönemi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. Elektif abdominal cerrahi planlanan 40 hasta rasgele 2 gruba ayrıldı. Hastalara premedikasyon olarak atropin 0.5 mg im uygulandı. Tüm hastalara remifentanil 1 mcg/kg iv verilmesini takiben, grup P'deki hastalara propofol 2 mg/kg iv, grup M'deki hastalara midazolam 0.3 mg/kg iv uygulandı. Anestezi idamesi N₂O/O₂ (% 50) inhalasyonu ve remifentanil 0.5 mcg/kg/dk perfüzyonu ile birlikte grup P'deki hastalarda propofol 75 mcg/kg/dk, grup M'deki hastalarda midazolam 0.07 mg/kg/sa perfüzyonları ile sağlandı. Postoperatif dönemde derlenme, ağrı ve sedasyon özellikleri kaydedildi. Ekstübasyon, göz açma, kooperasyon ve oryantasyon zamanları grup P'de grup M'e kıyasla belirgin olarak kısa bulunmasına rağmen, her iki grup arasında ağrı ve sedasyon skorları arasında farklılık yoktu. Gereğinde flumazenil kullanılması koşuluyla, midazolamın propofole iyi bir alternatif olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Total intravenöz anestezi, propofol, midazolam, remifentanil, derlenme

SUMMARY

The effect of remifentanil-propofol and remifentanil-midazolam combinations on the postoperative recovery period in total intravenous anaesthesia

Short-acting anaesthetic agents which are used intravenous route are alternative agents to inhalation agents for anaesthetic maintenance. The purpose of this study the compare the effect of P and M which were used with R on post-operative recovery period. 40 patients performed on elective abdomen surgery were included the study. Atropin (0.5 mg im) was administered for premedication. P (2 mg/kg iv) was administered in grup P, M (0.3 mg/kg iv) in grup M after administration of R (1 µg/kg iv) each grup. Anaesthesia was maintained with N₂/O₂ (% 50), R infusion (0.5 µg/kg/min) plus P (75 µg/kg/min) in grup P and M (0.07 mg/kg/h) in grup M. Recovery, pain and sedation scores were recorded in post operative period. While the interval to extubation, eye opening, cooperation and orientation were significantly short in grup P compared with grup M, there was no significant difference between two groups on pain and sedation scores. It concluded that if used with flumazenil, M is a good alternative for P.

Key words: Total intravenous anesthesia, propofol, midazolam, remifentanil, recovery

Uzun yıllardır kullanılmakta olan inhalasyon anestetiklerinin istenmeyen birçok etkisinin olması, anesteziistleri farklı arayışlara sevk etmiştir. İnhalasyon anestetiklerinin toksik etkileri, tekrarlayan uygulamalarının yarattığı sorunlar, ortam havasını kirleterek çalışanları etkilemeleri gibi sakıncaları dikkate alınarak cerrahi girişimlerde total intravenöz anestezi (TİVA) kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu uygulama; hipnotik etkinin, ajanın intravenöz (iv) infüzyon şeklinde verilerek sağlandığı, bir dengeli anestezi şeklidir. Bu yöntem hızlı ve güvenilir bir anestezi sağlarken genellikle daha ekonomik de olmaktadır. Kümülatif etki, üzerinde durulması

gereken en önemli sorundur. TİVA'de hedef, infüzyon ve eliminasyon hızlarını dengeleyerek, belirli bir plazma düzeyi sağlamaktır (1,2). TİVA uygulanan hastalarda derlenmenin inhalasyon anesteziye göre daha hızlı ve kolay olması kullanılan ajanların kısa distribüsyon fazına, yüksek klirensine ve kısa eliminasyon yarılanma ömrüne sahip olması ile açıklanabilir (3). TİVA ile inhalasyon anesteziye oranla daha iyi bir kardiyovasküler stabilite elde edilebilir ve disritmi gelişme riski de daha düşüktür. TİVA ile cerrahi strese bağlı hormonal cevap minimize edilebilir (4).

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği XXXVI. Ulusal, I. Uluslararası Kongresinde sunulmuştur.*; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Uzmanı, Uz. Dr.**; Başasistan Uz. Dr.***; Klinik Şefi Uz. Dr.****

Propofol, indüksiyonda ve anestezinin devamında diğer ajanlarla birlikte veya tek başına, yoğun bakımda veya bölgesel anestezi esnasında sedasyon amacıyla kullanılabilir (5). Midazolam, kısa etki süresine sahip bir benzodiazepin türevidir. Analjezik etkisi olmadığı için opioidlerle kombine edilerek kullanımı tercih edilir. Ancak, bu kullanımın derlenme süresini uzatıcı etkisi de bilinmektedir (6). Remifentanil ABD’de klinik kullanıma 1996’da girmiş, ülkemizde ise yıllarda kullanılmakta olan yeni bir potent mü reseptör agonistidir. İlacın en önemli özelliği, vücuttan atılımının organ işlevine bağlı olmaması, klirensinin çok hızlı olması ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasıdır (7).

Çalışmamızda remifentanilin, propofol ve midazolam ile kombinasyonlarıyla uygulanan TİVA’da postoperatif derlenme üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Kurum izni ve hasta onayıyla, elektif batin cerrahisi planlanan, 18-70 yaş arası, ASA I-II fizik durumda rasgele 40 hasta çalışmaya alındı. Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, solunum sistemi hastalığı, psikoaktif ilaç kullanımı öyküsü olanlar, kronik renal yetersizlik, karaciğer yetersizliği ve eritromisin kullanmakta olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara anestezi başlangıcından 30 dakika önce 0,5mg im atropin yapıldı. Rasgele iki gruba ayrılan hastalara 1 µg/kg iv remifentanil 60 saniyede verilip 1 dakika beklemeden sonra Grup P’de 2 mg/kg propofol, Grup M’de 0.3 mg/kg midazolam 60 saniyede uygulandı. Entübasyon 0.1 mg/kg vekuronyum bromür ile sağlandı. Anestezi idamesinde

% 50 N₂O/O₂ inhalasyonu + 0.5 µg/kg/dk remifentanil ve grup P’de 75 µg/kg/dk propofol, grup M’de 0.07 mg/kg/sa midazolam infüzyonu kullanıldı. Propofol ve midazolam infüzyonları operasyon bitiminden 10 dk önce, remifentanil infüzyonu ve N₂O inhalasyonu son cilt dikişi ile sonlandırıldı ve % 100 O₂ verilmeye başlandı. Bu andan itibaren spontan solunumun başlama zamanı, ekstübasyon, emirle göz açma, kooperasyon ve oryantasyon zamanları dakika olarak kaydedildi. Postoperatif ağrı değerlendirme 10 puanlı vizuel analog skala (VAS) (Tablo 1), sedasyon değerlendirme Aldrete skorlaması (Tablo 2) ile 0., 10. ve 30. dakikalarda yapıldı. İstatistiksel analiz ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U, çoklu karşılaştırmalarda Friedman testi ile yapıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri ve anestezi süreleri benzer bulundu (p>0.05) (Tablo 3). Her iki grup arasında spontan solunumun başlama zamanı istatistiksel olarak benzer bulunsada (p>0.05), klinik olarak propofol grubunda daha kısa olduğu gözlemlendi. Ekstübasyon, emirle göz açma, kooperasyon ve oryantasyon zamanları propofol grubunda anlamlı olarak kısa bulundu (p<0.05) (Şekil 1). VAS ve Aldrete skorlanmasının karşılaştırmasında ise iki grup arasındaki fark anlamsız bulundu (p>0.05). Grup M’de 1 hastaya Aldrete skorunun 4’e düşmesi nedeniyle flumazenil uygulandı.

TARTIŞMA

İntravenöz anestezi hipnoza kolay, hızlı ve sorunsuz bir şekilde ulaştırılması, etki süresinin kolay kontrol edilebil-

Tablo 1. VAS skorlaması.

0-	Ağrı yok
10-	Çok şiddetli ağrı

Tablo 2. Aldrete Skorlaması.

RENK	2-Pembe 1-Soluk veya esmer 0-Siyanotik
AKTİVİTE	2-Bütün ekstremiteler hareketli 1-İki ekstremitte hareketli 0-Hareket yok
DOLAŞIM	2-OAB normalin % 20’si 1-OAB normalin % 20-50’si 0-OAB normalden % 50 fazla
SOLUNUM	2-Öksürük ve derin solunum 1-Yüzeysel fakat yeterli gaz değişimi
BİLİNÇ	0-Apne veya obstrüksiyon 2-Uyanık, oryante 1-Uyandırılabilir fakat uykuya meğilli 0-Cevapsız

Tablo 3. Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Grup P X±SD	Grup M X±SD	p
Cinsiyet (E/K)	10/10	10/10	>0.05
Yaş (yıl)	38.05±10.86	39.85±10.45	>0.05
Ağırlık (kg)	68.7±7.86	63.5±9.04	>0.05
Operasyon süresi (dk)	77.25±26.7	79.75±20.09	>0.05
Anestezi süresi (dk)	87.30±25.03	90.12±24.86	>0.05
ASA (I/II)	10/10	10/10	>0.05

Şekil 1. İki grup arası derlenme sürelerinin karşılaştırılması.

mesi ve hızlı derlenme sağlaması nedeniyle inhalasyon anestezisine iyi bir alternatiftir. Ayrıca, kardiyovasküler sistem açısından daha stabil bir anestezi sağlaması, solunum sistemine olan depresif etkilerinin ve postoperatif solunumsal komplikasyonların gelişme risklerinin daha az olması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. Ameliyathane ortamının ve derlenme odalarının atık gazlarla kirlenmemesi ve çalışanların bundan etkilenmemeleri diğer önemli üstünlükleridir. TİVA ile cerrahi strese reaksiyon olarak gelişen hormonal yanıtların daha kolay kontrol edilebilmesi bu ajanların özellikle kardiyak cerrahide kullanımlarını popüler hale getirmiştir (4).

Propofol kısa etki süreli bir iv anestezi ajanıdır. Barorefleks duyarlılığını azaltmaz ve santral sempatolitik ve/veya vagotonik etki ile hipotansiyona refleks olarak taşikardi gelişimini engeller (8-10). Midazolam, analjezik özelliği olmayan bir benzodiazepin türevidir. Kardiyovasküler etkilerinin minimal oluşu ve metabolitlerinin zayıf hipnotik etkili oluşu nedeniyle intravenöz anestezide tercih edilmektedir. Midazolam ile oluşturulan anestezi özgül antagonist flumazenil uygulaması ile hızla ortadan kaldırılabilir (11). Remifentanil, kan ve doku esterazları tarafından hızla hidrolize edilen, bu nedenle etki süresi çok kısa olan, TİVA uygulaması için değerli bir ajandır. İnfüzyonun sonlanmasından sonra 3-5 dakika içinde etkisi kaybolmaktadır. En önemli yan etkileri; solunum depresyonu, infüzyon hızına bağlı olarak gelişen kas rijiditesi ve bradikardidir (12-15).

Hogue ve ark. (16) 7 ayrı tıbbi merkezde, elektif olarak, protez operasyonu, vertebral, intraabdominal ve torasik cerrahi uygulanan toplam 161 hasta üzerinde remifentanil 1 µg/kg ve propofol 0.5-1 mg/kg ile gerçekleştirdikleri anestezi indüksiyonunu takiben aynı ilaçlarla TİVA uygulamışlar, propofol ve remifentanil infüzyonlarını son cilt dikişi ile sonlandırmışlardır. Schuttler ve ark. (17) major abdominal cerrahi planlanan hastalara, Grundmann ve ark. (18) vertebra cerrahisi geçirecek hastalara çalışmamızdaki dozlara eşit dozlarda propofol ve remifentanil ile TİVA uygulamışlar, infüzyonları Hogue ve ark. gibi son cilt dikişinde sonlandırmışlardır.

Çalışmamızda grup P'de spontan ventilasyon zamanı 1,9 dk, ekstübasyon zamanı 2,6 dk, emirle göz açma 1,2 dk, kooperasyon zamanı 1,9 dk, oryantasyon zamanı 2,8 dk olarak bulunurken Hogue, Schuttler, Grundmann ve ark.'nın çalışmalarında bu değerler bizim değerlerimizin yaklaşık iki katı olarak saptanmıştır. Rowbotham

ve ark.'nın (19) çalışmamızda kullandığımız dozlara benzer dozlarda propofol ve remifentanil kullanarak gerçekleştirdikleri, ancak propofol infüzyonunu cerrahinin bitiminde sonlandırdıkları TİVA çalışmasında ise spontan ventilasyon zamanını 7.6±4 dakika ve ekstübasyon zamanını 9.5±4.1 dakika olarak saptamışlardır. Derlenme süreleri arasındaki bu farklılığı çalışmamızda propofol infüzyonunu operasyonun bitiminden 10 dk önce sonlandırmamıza bağladık.

Chollet-Rivier ve ark. (20) ambulatuar KBB cerrahisi planlanan 80 hasta üzerinde alfentanil ile birlikte midazolam ve propofol infüzyonlarının peroperatif hemodinami ve postoperatif derlenme üzerine etkilerini karşılaştırmışlar ve operasyon bitiminde her hastaya rutin olarak flumazenil uygulamışlardır. Midazolam gruplarındaki her hastaya rutin olarak flumazenil uygulamalarından dolayı postoperatif erken dönemde propofol gruplarına göre midazolam gruplarında saptadıkları belirgin olarak daha hızlı derlenme, çalışmamızda ancak gerektiği zaman flumazenil uygulamamız nedeniyle aynı şekilde gözlenmedi.

Nilsson ve ark. (21) batın cerrahisi planlanan hastalarda midazolam 0.3 mg/kg ve fentanil 0.2 mg ile yaptıkları indüksiyon sonrasında 0.25 mg/kg/sa dozunda midazolam infüzyonu ve gerektiğinde bolus halinde fentanil enjeksiyonları uyguladıkları TİVA sonrasındaki derlenme özellikleri karşılaştırıldığında, çalışmamızda daha kolay ve hızlı derlenme sağlandığı gözlemlendi. Derlenme döneminde görülen bu farklılığı midazolam infüzyonunu daha yüksek dozda kullanmalarına ve uzun etki süreli opioid tercih etmelerine bağladık .

Kovac ve ark. (22) total abdominal histerektomi uygulanan, Witkowski ve ark. (23) vertebra cerrahisi uygulanan hastalarda dengeli anestezi sırasında remifentanil ve alfentanil infüzyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, bizimle benzer doz kullandıkları remifentanil gruplarında spontan ventilasyon, emir ile göz açma ve ekstübasyon zamanları çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur.

Remifentanil infüzyonu yapılan çalışmalarda naloksan ihtiyacı farklı çalışmalarda farklı olarak belirlenmiştir. Bu ihtiyacı Hogue ve ark. % 18, Kovac ve ark. % 15, Witkowski ve ark. % 15.7 olarak belirtirken, bizim çalışmamızda hiçbir hastamızda naloksan ihtiyacı olmadı.

Rowbotham ve ark.nın (24) propofol ve remifentanil ile yaptıkları çalışmalarında postoperatif 0. dk'da ağrıdan yakınan hastaların oranı % 2 bulunurken, çalışmamızda istatistiki anlam görülmemekle beraber propofol grubunda % 0, midazolam grubunda % 5 olarak gözlemlendi. Bu durumu propofolün hafif analjezik özelliğine bağladık.

Houge ve ark. (16), Kortilla ve ark. (25), Bowdle ve ark. (26)'nın çalışmalarında Aldrete skorunun 9 puana ulaşması için gereken süre 22-25 dk olarak saptandı. Çalışmamızda bu süre 10 dk bulundu. Derlenme süresindeki bu farklılığı adı geçen çalışmaların propofol infüzyonlarını operasyon bitiminde sonlandırmalarına bağladık.

Sonuç olarak, TİVA'da postoperatif derlenme özellikleri göz önüne alındığında remifentanil-midazolam kombinasyonunun, gereğinde benzodiazepin antagonisti flumazenil kullanılarak remifentanil-propofol uygulamasına iyi bir alternatif olduğu kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

- Kayhan Z:** Klinik Anestezi. Genişletilmiş 2. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 1997, sf 85.
- Miller RD:** Anesthesia. Fifth Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia Pennsylvania 2000, Vol 1, p 336-7.
- Kay B:** Total Intravenous Anaesthesia. Volume 21, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1991, p 176.
- Kay B:** Total Intravenous Anaesthesia. Volume 21, Elsevier Science B.V., Amsterdam, 1991, p 6-13.
- Kayhan Z:** Klinik Anestezi. Genişletilmiş 2. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 1997, sf 103-104.
- Kay B:** Total Intravenous Anaesthesia. Volume 21, Elsevier Science B.V., Amsterdam, 1991, p 177.
- Miller RD:** Anesthesia. Fifth Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia Pennsylvania, 2000, Vol 1, p 235-237.
- Miller RD:** Anesthesia. Fifth Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia Pennsylvania, 2000, Vol 1, p 249-254.
- Kayhan Z:** Klinik Anestezi. Genişletilmiş 2. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 1997, sf 102-104.
- Morgan JR. GE, Mikhail SM:** Clinical Anesthesiology, Appleton & Lange & A Simon & Schuster Company, 1996, p146.
- Miller RD:** Anesthesia. Fifth Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia Pennsylvania, 2000, Vol 1, p 229-237.
- Glass PA, Gan TJ, Howell S:** Remifentanilin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri. Anesthesia & Analgesia Eki, Cilt 89, Ek 4, 1999, sf 7-14.
- Egan TD:** Remifentanil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Clin. Pharmacokinet 29(2):80-94, 1995.
- Miller RD:** Anesthesia. Fifth Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia Pennsylvania, 2000, Vol 1, p 315-316.
- Patel SS, Spencer CM:** Remifentanil. Drugs 52(3):417-427, 1996.
- Hogue CW, Bowdle TA, Duncalf D, Miguel R, Pitts M, Batenhorst R, et al:** A Multicenter Evaluation of Total Intravenous Anesthesia With remifentanil and Propofol for Elective Inpatient Surgery. Anesth Analg 83:279-85, 1996.
- Schuttler J, Albrecht S, Breivik H:** A Comparison of Remifentanil and Alfentanil in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. Anaesthesia 52:307-17, 1997.
- Grundmann U, Risch A, Kleinschmidt S, Klatt R, Larsen R:** Remifentanil-Propofol Anesthesia in Vertebral Disc Operations: A Comparison With Desflorane-N2O Inhalation Anesthesia. Effect on Haemodynamic and Recovery. Anaesth Analg 85:1002-7, 1997.
- Rowbotham DJ, Peacock JE, Jones RM, Speedy HM, Sneyd JR, Nolan JP, et al:** Comparison of remifentanil In Combination With Isoflurane or Propofol For Short-Stay Surgical Procedures. Br J Anaesth 80:752-5, 1998.
- Chollet-Rivier M, Ravussin P:** Midazolam-flumazenil vs. Propofol in Ambulatory ENT Endoscopic Procedures. European Journal of Anaesthesiology 9:377-385, 1992.
- Nillson A, Tamsen A, Persson P:** Midazolam-Fentanyl Anesthesia For Major Surgery. Plasma levels of Midazolam During Prolonged Total Intravenous Anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 30:66-69, 1986.
- Kovac A, Azad S, Batenhorst R, Steer P, McNeal S:** Remifentanil Versus Alfentanil Balanced Anesthesia For Total Abdominal Hysterectomy. Anesthesiology (83):A383, 1995.
- Witkowski T, Azad S, Lessin J, Torjman M, Marr A, Johnson RE, et al:** Recovery Following Remifentanil For Prolonged Operations: A Comparison With Alfentanil. Anesthesiology (83):A378, 1995.
- Kortilla K, Ostman P, Faure E:** Randomized Comparison of Recovery After Propofol-Nitrous Oxide Versus Thiopentone-Isoflurane-Nitrous Oxide Anaesthesia in Patients Undergoing Ambulatory Surgery. Acta Anaesthesiol Scand 34:S400-3, 1999.
- Bowdle TA, Camporesi EM, Maysick L, Hogue CW, Miguel RV, Pitts M, et al:** A Multicenter Evaluation of Remifentanil For Early Postoperative Analgesia. Anesth Analg 83:1292-7, 1996.