

# Koroner Arter Bypass Cerrahisi Anestezi İndüksiyonunda Remifentanil-Etomidat, Fentanil-Propofol Karşılaştırması<sup>¶</sup>

## COMPARISON OF REMIFENTANIL-ETOMIDATE, FENTANIL-PROPOFOL INDUCTION OF ANESTHESIA IN CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

Tülay KORKMAZ\*, Yeşim BATİSLAM\*\*

\* Arş.Gör., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,

\*\* Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANKARA

### Özet

**Giriş:** Koroner arter bypass cerrahisi anestezi induksiyonunda remifentanil-etomidat, fentanil-propofol grupları arasındaki hemodinamik değişiklikleri karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Hastaların kalp hızı, MAP, MPAP, PCWP,CVP, CO, CI, SV, SVI, PVR, PVRI, SVR ve SVRI'sinin başlangıç değerleri alındıktan sonra, iki gruba ayrıldılar. İndüksiyonda, birinci gruba 5µg/kg remifentanil + 0,3mg/kg etomidat (RE), ikinci gruba, 5µg/kg fentanil + 1mg/kg propofol (FP) verildi. Kas gevşemesi için 0,1mg/kg pankronyum kullanıldı. Anestezi idamesi 4lt/dk O<sub>2</sub> içinde %1 izofloran ile sağlandı. Her hastaya sternotomi öncesi 3µg/kg fentanil bolus yapıldı. Hemodinamik değerlendirmeler induksiyon sırasında, entübasyondan 1. ve 5. dk. sonra, sternotomi öncesi ve sonrasında tekrarlandı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

**Bulgular:** İndüksiyon sonunda FP grubunda MAP ve SVR'de p<0,05 olmak üzere anlamlı azalmalar gözlenirken, diğer ölçüm zamanlarında RE grubunda anlamlı artışlar saptandı.. Yine, RE grubunda ciddi bradikardi gözlemlendi.

**Sonuç:** FP grubunda induksiyondaki belirgin depresyona rağmen, çalışma boyunca hemodinamik denge sağlandı. RE grubundaki aşırı MAP yükselmeleri ve derin bradikardi önemli komplikasyonlar olarak değerlendirildi. Bu çalışmada FP ikilisinin hemodinamik stabilite sağlama açısından, RE grubuna göre daha iyi olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Anestezi-koroner arter bypass cerrahisi, Opioid-remifentanil

T Klin Kalp-Damar Cerrahisi 2001, 2:154-158

**Geliş Tarihi:** 11.05.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Tülay KORKMAZ  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanim. AD, ANKARA

<sup>¶</sup>XXXIV. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresinde (25-29 Ekim 2000) poster olarak sunulmuştur.

### Summary

**Introduction:** We aim to compare hemodynamic changes of between groups remifentanil- etomidate(RE), fentanil-propofol induction of anaesthesia in coronary artery bypass surgery.

**Materials and Methods:** Patients were parted two group after whose measured at baseline value of HR, MAP, MPAP, PCWP, CVP, CO, CI, SV, SVI, PVR, PVRI, SVR and SVRI. Group I received 5µg/kg remifentanil + 0,3mg/kg etomidat (RE),group II received 5µg/kg fentanil + 1mg/kg propofol (FP) at induction of anaesthesia. Muscle relaxation was provided with pancuronium 0,1mg/kg. Anaesthesia was maintained by 1% isoflurane in 4% oxygen. Each patient administered 3µg/kg fentanil as bolus before sternotomy. Hemodynamic measurements were obtained after induction of anaesthesia, 1 and 5 min after intubation, before and after sternotomy. P<0,05 was considered statistically significant.

**Results:** MAP and SVR were significantly decreased after induction of anaesthesia in FP group (p<0,05). MAP and SVR were significantly increased during study in RE group (p<0,05). Severe bradycardia was observed in the RE group.

**Conclusion:** Despite the decrease in the FP group after induction of anaesthesia, hemodynamic stability was obtained and maintained during study. In the RE group, the increase MAP and the decrease HR were be acceptable important complications. This study, we thought combination of fentanil-propofol in the hemodynamic stability was better than combination of remifentanil-etomidate.

**Key Words:** Anaesthesia, Coronary artery bypass surgery, Opioid

T Klin J Cardiovascular Surgery 2001, 2:154-158

Endotrakeal entübasyona, cerrahi stimullara ve ekstübasyona karşı oluşan stress yanıt, hastalarda hemodinamik açıdan değişikliklere yol açmaktadır. Anestezi induksiyonu sırasında görülen kardiyovasküler depresyon endotrakeal entübasyondan sonra yerini hipertansiyon ve

taşikardiye bırakmaktadır. Bu hemodinamik denge-sizlik, özellikle koroner arter by-pass cerrahisi geçirecek olan hastalarda, diğer hastalara göre daha büyük önem taşımaktadır. Stres yanıt hastalarda miyokardın oksijen tüketimini ve kalbin iş yükünü artırarak zaten bozulmuş olan miyokardiyal per-füzyonu etkileyerek iskemiye neden olabilmektedir. Endotrakeal entübasyonun myokardiyal iskemiye artırdığı gösterilmiştir (1).

Opioidler kalp damar cerrahisi anestezi uygulamalarında sık kullanılan intravenöz anestezi ilaç grubudur. Remifentanil ise, bu grubun ülkemizde kullanıma girmiş en son üyesidir. 21. yüzyılın opioidi olarak adlandırılmaktadır (2). Hızlı etki başlangıcına sahiptir ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü üzerinde farklı çalışma sonuçları (8,8dk- 40dk) olsa da, grubun diğer üyelerine göre etkisinin sonlanması çok hızlı olmaktadır (2,3). Remifentanil uygulamaları genellikle başka bir hipnotik ilaçla birlikte infüzyon şeklinde yapılmaktadır. Stimuluslara karşı gelişen hemodinamik yanıtı kontrol altına aldığını belirten bir çok veri mevcuttur (4).

Bizde çalışmamızda, koroner arter by-pass cerrahisi geçirecek olan hastaların anestezi indüksiyonunda remifentanille birlikte, yine hemodinamik yanıtları kontrol edebilen etomidatı kombine ederek ve bolus doz olarak uygulayarak hemodinamik değişiklikler üzerine etkilerini fentanil-propofol ikilisiyle karşılaştırmayı amaçladık.

## Yöntem

Çalışma elektif koroner arter bypass cerrahisi geçirecek olan otuz (30) hasta üzerinde izin alınarak Nisan-Mayıs 2000 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya, sol ventrikül fonksiyonu  $EF < 40\%$  dan az olanlar, left main vakaları, kapak hastalığı olanlar, ciddi karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar, personel yakınları ve unstable anginası olan hastalar dahil edilmedi.

Hastalara 0,02 mg/kg midazolam yapıldıktan sonra lokal anestezi ile internal juguler kateter ve pulmoner arter kateteri yerleştirildi, radial arter kanülasyonu yapıldı ve EKG, MAP, PAP, CVP ve oksijen saturasyon düzeyi sürekli olarak monitörize edildi. Bütün hastaların uyanık iken kalp hızı, MAP, CVP, PAP, PAWP, CO, CI, SV, SVI, PVR, PVRI, SVR, SVRI'nin başlangıç değerleri

alındı. Otuz hasta remifentanil-etomidat (RE), fentanil-propofol (FP) olmak üzere 15'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Hepsine priming doz kas gevşetici opioidlere bağlı kas rijiditesini önlemek amacıyla yapıldı. Daha sonra RE grubuna 0,3 mg/kg etomidat ve 5µg/kg remifentanil (1dk içinde) bolus tarzında uygulandı. FP grubuna ise 1mg/kg propofol ve 5 µg/kg fentanil yapıldı. Kas gevşemesi 0,1 mg/kg pankuronyum ile sağlandı. Hastalar maske ile %100 O<sub>2</sub> ile normokarbik olarak 2dk. süren ventilasyondan sonra entübe edildiler. Anestezi idamesi %100 O<sub>2</sub> içinde %1'lik izofloran ile sağlandı. Yine tüm hastalara sternotomi öncesi 3 µg/kg fentanil yapıldı. Ölçümler indüksiyon sonunda, entübasyon 1. ve 5.dk.'da, sternotomi öncesi ve sonrasında olmak üzere tekrarlandı.

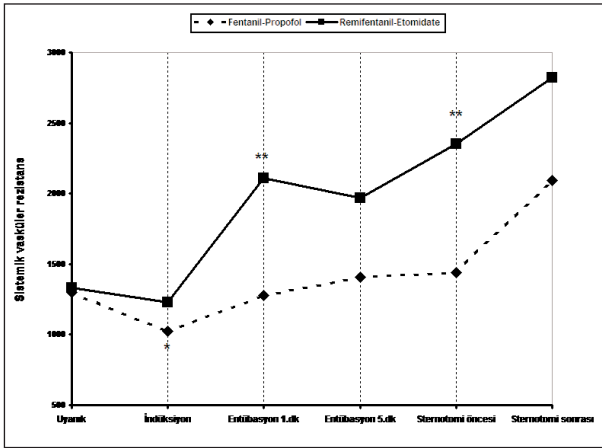
FP grubunda, hastalara çalışma boyunca ek herhangi bir ilaca gerek duyulmazken, RE grubunda hastaların bir kısmında ek medikasyona gerek duyulmuştur. Bazı ölçümler, bu medikasyonlardan sonra yapılmıştır.

İstatiksel analizler gruplar içinde t testi, gruplar arasında ise Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W testi ile elde edilmiştir.

## Bulgular

Fentanil-propofol (FP) grubunda ortalama arteriyel basınçta (MAP) indüksiyonda %32'lik bir azalma saptanırken, remifentanil-etomidat (RE) grubunda bu azalma %21 düzeyinde gerçekleşmiştir. Yani, FP grubunda RE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). FP grubu kendi içinde değerlendirildiğinde MAP'daki azalma, uyanık iken yapılan ölçümle sternotomi sonrası yapılan ölçüm dışındaki zamanlarda devam etmiş ( $p < 0,001$ ), sternotomi sonrasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. RE grubunda ise, indüksiyon dışındaki diğer ölçüm zamanlarında ise, hem kendi içinde hem de gruplar arasında anlamlı bir artış saptanmıştır ( $p < 0,05$ ) (Şekil 1).

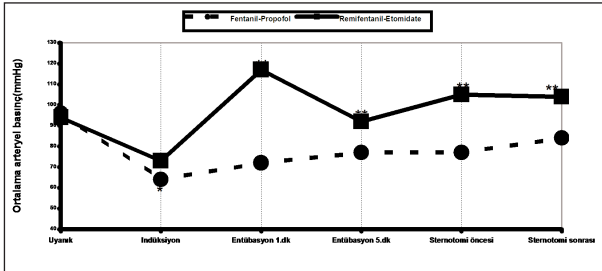
Kalp hızında FP grubunda başlangıç değeri ile diğer ölçüm zamanlarındaki değerler karşılaştırıldığında %10'luk bir azalma gözlenirken, RE grubunda indüksiyonda %20 olan azalma, entübasyonun 1.dk.sında %14, sternotomi öncesinde ise %34 olan bir seyir göstermiştir. İki vakada kalp hızı dk.da 30'un altında, üç vakada ise



Şekil 1. MAP'deki değişiklikler

\*p&lt;0,05 RE grubu ile karşılaştırıldığında

\*\*p&lt;0,05 FP grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 2. Kalp hızında iki grup arasındaki değişiklikler

\*\*p&lt;0,05 FP grubu ile karşılaştırıldığında

dk.da 35'in altında olan ciddi bradikardi saptanmıştır ve gerekli medikasyon yapılmıştır. RE grubu, FP grubu ile karşılaştırıldığında, indüksiyonda ( $p<0,01$ ), entübasyon 5.dk ve sternotomi öncesinde ( $p<0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (Şekil 2).

Sistemik vasküler rezistansda (SVR) indüksiyonda FP grubunda azalma olurken ( $p<0,05$ ), entübasyon 1.dk., sternotomi öncesi ve sonrasında RE grubunda FP grubuna göre artış saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 3).

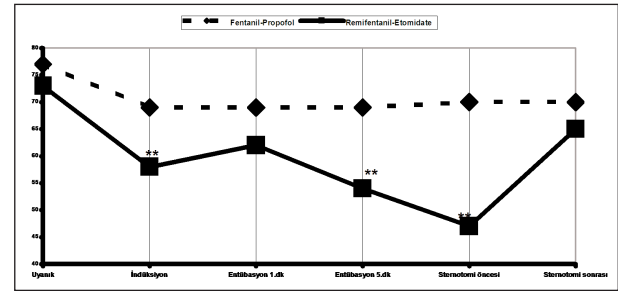
Sistemik vasküler rezistans indeksinde de yine FP grubunda indüksiyonda azalma olurken ( $p<0,01$ ), entübasyon 1.dk., sternotomi öncesi ve sonrasında RE grubunda anlamlı artışlar gözlenmiştir ( $p<0,05$ ) (Şekil 4).

Diğer parametrelerde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunamamıştır.

## Tartışma ve Sonuç

Koroner arter bypass cerrahisi geçirecek olan hastaların anestezisinde cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasında hemodinamik stabilitenin sağlanması ve korunması anestezi uzmanları açısından büyük önem taşımaktadır. Çünkü, hastaların çeşitli stimullara (laringoskopi ve endotrakeal entübasyon gibi) ve cerrahi işlemlere verdikleri stres yanıt hemodinamik açıdan dengesizliğe yol açarak miyokardın oksijen tüketimini ve iş yükünü artırmaktadır. Bu da özellikle kardiyovasküler sorunu olan hastalarda zaten kötü olan miyokardiyal perfüzyonu ve oksijenizasyonu daha da bozmakta ve iskemilere yol açmaktadır.

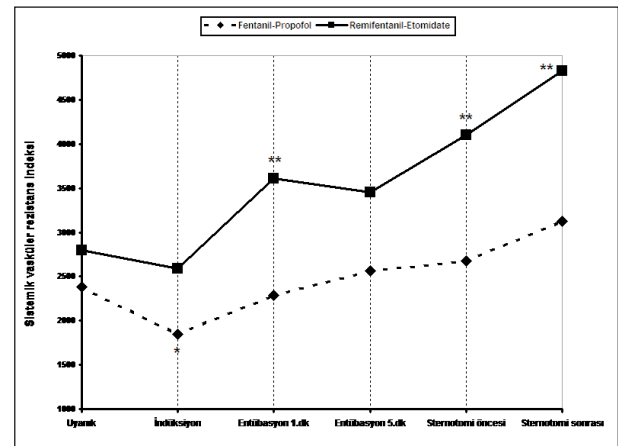
Remifentanil kardiyovasküler cerrahi anestezisinde son zamanlarda kullanıma girmiş bir opioiddir. Etkisinin başlaması ve sonlanması diğer



Şekil 3. Sistemik vasküler rezistandaki farklılıklar

\*p&lt;0,05 RE grubu ile karşılaştırıldığında

\*\*p&lt;0,05 FP grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 4. Sistemik vasküler rezistans indeksinde değişiklikler

\*p&lt;0,01 RE grubu ile karşılaştırıldığında

\*\*p&lt;0,05 FP grubu ile karşılaştırıldığında

opioidlere göre hızlıdır. Anestezi indüksiyonunda remifentanil kullanımının laringoskopi ve entübasyona karşı gelişen hipertansiyon, taşikardi gibi yanıtları kontrol altına aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Fakat, Mc.Alamney ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada remifentanili indüksiyonda 0,25µg/kg, 0,5µg/kg ve 1µg/kg dozlarında bolus olarak uygulamışlar ve bolus olarak uygulanan ilk iki dozun yanıtları kontrol altına almada etkisiz olduğunu, 1µg/kg'lık bolus dozun ise yeterli düzeyde kontrol edemediğini ortaya koymuşlardır (5). Bizde çalışmamızda 5µg/kg gibi daha yüksek bir dozu bolus olarak uyguladık ve hemodinamik yanıtları kontrol altına almada tam anlamıyla yeterli olmadığını gözlemledik. MAP'daki artışlar altı hastada müdahaleyi gerektirmiştir. Çalışmamızda FP grubunda da, entübasyondan sonra MAP'da artma görülmüş, ama klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca, sternotomiden önce uygulanan 3µg/kg fentanil dozu her iki grupta da sternotomiye cevabı iyi baskılayamamıştır.

Bu çalışmada FP grubunda uygulanan her iki ilacın MAP üzerine olan depresan etkisi bilinmektedir. Kombinasyonları ile bu etkileri daha da belirgin hale gelmektedir. Billard ve arkadaşları, FP ikilisinin hemodinamiye etkisini araştırdıkları bir çalışmada, bu ikilinin tek başlarına uygulanmalarına göre daha belirgin bir hipotansiyon yaptığını göstermişlerdir (6). Bizim çalışmamızda da hipotansiyon gözlenmesine rağmen, MAP hiçbir hastada 65mmHg'nın altına düşmemiştir. Yine de, fentanil ve propofolün kontrollü bir şekilde kullanımını uygundur. Hipotansiyon remifentanilin de önemli bir yan etkisidir. Bu çalışmada etomidatla beraber uygulanmasına karşılık başlangıç değeri ile indüksiyon değeri karşılaştırıldığında ortaya çıkan %21'lik bir azalış, FP grubundaki %32'lik azalmaya göre iyi gibi görünse de, dikkate alınması gereken bir azalıştır. Bunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (4,7).

Opioidlerin bradikardi yapıcı etkisi bilinmektedir. Remifentanilin bu etkisinin diğer opioidlere göre daha belirgin olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında üç hastada derin bradikardi, bir hastada ise asistoli saptanmıştır (8). Thompson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, çalışmaya alınan hastaların

%50'sinde medikasyona gerek duyulan düzeyde bradikardi gözlenmiştir. Yine bu çalışmada remifentanil uygulananından önce vagolitik bir ajanla premedikasyon yapılması ya da çok düşük doz remifentanil kullanılması önerilmektedir (9). Bizde çalışmamızda, etomidat ve pankuronyumda kullanmamıza rağmen, dk.da 30'un altına kadar düşen bradikardi saptadık. Hastalarda bradikardi fentanil yapılmasından önce tespit edilmiştir. Gözlediğimiz, bradikardinin uygulamadan hemen sonra akut olarak oluşmadığı, progresif bir seyir gösterdiğiidir. Bu nedenle, remifentanilin inhalasyon ajanları ile etkileşimi gözönünde bulundurulmalıdır. Remifentanille beraber sevofluran kullanımında bu etki daha belirgindir (8). Elliot ve arkadaşlarının çalışmasında, propofol infüzyonu ile beraber bolus doz remifentanilin herhangi bir uyaran olmadan kardiyovasküler cerrahi geçirecek olan hastalardaki etkileri araştırılmış ve ciddi hipotansiyon, bradikardi görülmesi nedeniyle çalışmaya devam edilmemiştir (10). Çalışma sonucunda da, β bloker, kalsiyum kanal blokeri ve ACE inhibitörü kullanan koroner arter hastalarında bolus olarak uygulanmamasını ve yan etkilerini önleyebilmek içinde önceden antikolinergik kullanılmasını önermektedirler. Yine, Kazmair ve arkadaşlarının koroner arter bypass cerrahisi geçirecek olan hastalarda yaptıkları çalışmada, yüksek doz remifentanil infüzyon uygulaması ile remifentanil-propofol infüzyonunun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri açısından fark olmadığını göstermişlerdir (11).

Çalışmamızda, başka bir hipnotik ajan infüzyonu olmadan, tek başına bolus doz olarak 5µg/kg remifentanil uygulanmasının %1 MAC konsantrasyonundaki izoflorana rağmen, stimuluslara karşı yeterli anestezi derinliği oluşturmadığı saptanmıştır. Bu durumdan remifentanilin kontekst duyarlı yarılanma ömrünün çok kısa olması sorumludur. Bu nedenle, remifentanil infüzyonunun, her zaman propofol infüzyonu ya da inhalasyon ajanı ile kullanımı önerilmektedir. İndüksiyonda remifentanilin bolus doz olarak uygulanmasının hemodinamik yanıtları kontrol altına almada yeterli olmadığı gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceğine dair vardığımız sonuç diğer araştırmacıların sonuçlarıyla da uyum içindedir (3,4,10,12).

Sonuçta, FP grubunda indüksiyonda kardiyovasküler sistem üzerinde RE grubuna göre daha

fazla depresan etki görülmesine karşın, diğer tüm ölçüm zamanlarında hemodinamik denge sağlanmıştır. RE grubunda ise, aşırı MAP artışları ve bradikardi saptanmıştır. Bu nedenle, bolus doz olarak uygulanan remifentanilin, hem tek başına iyi bir indüksiyon ajanı olmadığı, hem de koroner arter bypass cerrahisinde hemodinamik dengeyi korumak açısından etomidatla kombinasyonunun, fentanil - propofol ikilisine göre üstün olmadığı sonucuna vardık.

#### KAYNAKLAR

1. Edwards ND, Alford AM, Dobson pm, Peacock JE, Reilly CS. Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation. *Br J Anaesth* 1994; 72; 537-9
2. Thompson JP, Rowbotham DJ. Remifentanil- an opioid for the 21 st century. *Br J Anaesth* 1996; 76: 341-3
3. Peter S.A. Glass, Tong J. Gan, Scott Howell. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*. Volume 89, Number 4S, October 1999.
4. Camu Frederic, Royston David. Inpatient experience with remifentanil. *Anesth Analg*. Volume 89, Number 4S, October 1999.
5. Mc Atamney D, O'Hare R, Hughes D, Carabine U, Mirakhur R, Evaluation of remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation. *Anesthesia*, 1998, 53, 1209-1227.
6. Billard V, Moulla F, Bourgain JL, Megnigbeto A, Stanski DR, Hemodynamic response to induction and intubation ( Propofol/ Fentanyl interaction). *Anesthesiology*, V 81, No 6, Dec 1994
7. Schüttler J, Albrecht S, Breivik H , et al. A comparison remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997,;52;307-17.
8. Wang JYY, Winship SM, Thomas SD, Gin T, Russell GN. Induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease: a comparison between sevoflurane-remifentanil and fentanyl-etomidate. *Anaesth Intensive Care* 1999 Aug;27(4):363-8.
9. Thompson JP, Hall AP, Russell J, Cagney B, Rowbotham DJ. Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1998;80: 467-469.
10. Elliott P, O'Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson Fm, et al. Severe cardiovascular depression with remifentanil. *Anesth Analg*. 2000;91:58-61.
11. Kazmaier S, Hanekop GG, Buhre W, Weyland A, et al, Myocardial consequences of remifentanil in patients with coronary aretry disease. *Br J Anaesth* 2000 84(5): 578-83.
12. Royston D, Kirkham A, Adt M, et al. Remifentanil based total intravenous anaesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients: use as a sole induction agent and hemodynamic responses throughout surgery. *Anesthesiology* V 65, No 3A, Sep 1996.