

# Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Remifentanil-Midazolam ile Fentanil-Propofol İntravenöz Anestezisinin Hemodinamiye Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

## COMPARISON OF THE EFFECTS ON HEMODINAMIC PARAMETERS BETWEEN REMIFENTANIL-MIDAZOLAM AND FENTANYL-PROPOFOL INTRAVENOUS ANESTHESIA IN CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

Nilgün ŞAHİN\*, Yeşim BATİSLAM\*\*

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

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

### Özet

**Amaç:** Koroner arter bypass cerrahisinde (KABC) yüksek doz opioid kullanımı günümüzde yerini yeni ve kısa etkili ajanlara bırakma eğilimindedir. Biz araştırmamızda kısa etkili ajanlar olan remifentanil-midazolam ile klasik kullanılan fentanil-propofolün total intravenöz anestezisini hemodinamik açıdan karşılaştırmayı amaçladık.

**Metod:** Hastanemizde KABC uygulanacak olan ASA II-III grubu randomize olarak 2 gruba ayrılan 20 hastayı çalışmamıza dahil ettik. Hastalara ameliyattan 1.5 saat önce standart premedikasyon olarak 0.15 mg/kg ım morfin uygulandı. Takiben 1. gruba (10 hasta) induksiyonda remifentanil 2 µg/kg, midazolam 3-5 mg/kg ardından vekuronyum 0.1 mg/kg, 2. gruba (10 hasta) fentanil 5µg/kg, propofol 1 mg/kg ardından vekuronyum 0.1 mg/kg uygulandı. Anestezi idamesinde 1. gruba remifentanil 0.25 µg/kg, midazolam 0.25 µg/kg/dk infüzyonu uygulanmıştır. Hemodinamik ölçümler anestezisi öncesi, induksiyonda, entübasyondan sonra, cilt insizyonu öncesi, insizyon sonrası ve pompa çıkışında kalp hızı, kan basıncı (sistolik, diastolik, ortalama), pulmoner arter basıncı (sistolik, diastolik, ortalama), CVP, PCWB, CO, CI, SVR, SVRI, PVR, PVRI ölçümlerinin kaydıyla yapıldı. Veriler Mann-Whitney U, Wilcolson tetleriyle istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Birinci grupta;kalp hızı, sistolik, diastolik, ortalama kan basıncı, PVR de anlamlı derecede yükselme saptanmışken (p<0.05); ikinci grupta CO, CI de azalma ve SVR de anlamlı derecede artış saptanmıştır.

**Sonuç:** Remifentanil-midazolam grubunda entübasyon ve insizyona artmış hemodinamik yanıt gözlenmesine rağmen; bu grubun diğer aşamalarda hemodinamik açıdan daha stabil olduğu gözlemlendi. Sonuçta remifentanil-midazolam kombinasyonunun fentanil-propofol kombinasyonuna KABC'nde hemodinamik stabilitesi açısından iyi bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

### Summary

**Purpose:** Short effective drugs, recently have a tendency to be used in place of high dose opioid management in coronary artery bypass surgery (CABS). In this study, we intended to compare total intravenous anesthesia of short effective drugs remifentanil-midazolam and fentanyl-propofol classically used, according to hemodinamic parameters.

**Methods:** We had a randomized study with 20 patients managed for ASA II-III. 0.15 mg/kg I.M. Morphin was applied as standart premedication 45 minutes before the operation. As induction remifentanil (2µg/kg) and midazolam (3-5 mg/kg) and sequentially vekuronium (0.1 mg/kg) were applied for the first group (10 patients), fentanyl (5 µg/kg) and propofol (1 mg/kg) and sequentially vekuronium (0.1 mg/kg) were applied for the second group. Remifentanil (0.25 µg/kg) and midazolam (0.25 µg/kg/dk) infusion was used for continue of anesthesia in the first group. Heart rate, blood pressure (sistolic, diastolic and mean), pulmonary artery pressure (sistolic, diastolic and mean), CVP, PCWB, CO, CI, SVR, SVRI, PVR, PVRI were measured before the anesthesia, at the induction, after entubation, before incision, after incision and at weaning from pump in order to form hemodinamic parameters. The data evaluated with Mann-Whitney U, Wilcolson tests statistically.

**Inventions:** While significant increase at heart rate, blood pressure (sistolic, diastolic and mean) and at PVR was found in the first group, decrease in CO, CI and significant increase in SVR were found in the second group.

**Results:** Although increased hemodinamic response at entubation and incision were observed in remifentanil-midazolam group, it was shown that this group was more stable according to hemodinamic parameters. As a result we suggest that remifentanil-midazolam combination is a good choice instead of fentanyl-propofol combination for CABC according to hemodinamic parameters.

**Anahtar Kelimeler:** Fentanil, Remifentanil, Propofol, Midazolam, Koroner Arter Bypass cerrahisi

**Key Words:** Fentanyl, Remifentanil, Propofol, Midazolam, Coronary artery bypass surgery

T Klin Kalp-Damar Cerrahisi 2002, 3:144-150

T Klin J Cardiovascular Surgery 2002, 3:144-150

Günümüzde koroner arter by-pass cerrahisi (KABC) uygulanacak hastalarda myokardiyal oksijen sunumunu en az etkileyen anestezi uygulamaları tercih edilmektedir. Hipertansiyon, emosyonel stres gibi nedenlerle kalbin iş yükünün artması miyokardiyal oksijen gereksinimini artırır, ancak aterosklerotik damar hastalığı olan bireylerde koroner vazodilatasyon mekanizmaları bozulduğu için maksimal kan akımı azalmıştır. Bu hastalarda taşikardi, hipertansiyon gibi myokardın oksijen tüketimini arttıran nedenlerle iskemi gelişebilir. Aynı zamanda gelişebilecek diyastolik hipotansiyonda yine koroner beslenmeyi bozmaktadır. Bunun için oksijen tüketimini en az etkileyecek ajanlarla kardiyak anestezi sağlanmalıdır. Koroner arter bypass cerrahisinde anestezi induksiyonu genellikle barbitüratlar, benzodiazepinler, opioidler, propofol gibi intravenöz ajanların tek başına veya kombinasyonlarıyla sağlanmaktadır (1). Burada önemli olan kardiyak induksiyon adı verilen yavaş, yumuşak, kontrollü induksiyondur.

İndüksiyonda kullanılan yüksek doz opioidler miyokardiyal kontraktileti ve sistemik vasküler rezistansı çok az etkilerler. Bir fenilpiperidin derivativesi olan remifentanil selektif  $\mu$  reseptör agonisti bir opioiddir. Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerine benzemektedir. Fakat kanda ve dokularda plazma ve doku esterazları ile kendinden daha az potent olan karboksilik asit derivelerine metabolize olmasını sağlayan bir ester bağına sahiptir. Plazma yarılanma ömrü 10 dakikadan daha azdır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, remifentanilin etkisini hızlı gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, yeniden dağılımının hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8.8-40 dakika olarak saptandığı belirtilmektedir. Etkisinin böyle hızlı başlayıp hızlı ortadan kalkması remifentanilin klinikte dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid olduğu anlamına gelir (2,3).

Biz bu çalışmamızda kardiyak anestezide kullanılan fentanil-propofol intravenöz anestezisi ile buna alternatif olarak düşündüğümüz remifentanil-midazolam intravenöz anestezisini hemodinamik parametrelere etkisi açısından karşılaştırdık.

## Materyal-Metod

Hastanemizde elektif KABC uygulanacak olan ASA II-III grubu 20 hasta dahil edildi. EF<40 altında olanlar, kronik böbrek-karaciğer hastalığı olanlar, kullanılan ilaçlara karşı hipersensitivitesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara operasyondan 1,5 saat önce 0,15 mg/kg intramüsküler morfin standart premedikasyon olarak uygulandı. Daha sonra lokal anestezi ile hastalara dominant olmayan üst ekstremiteden 18G kanül ile radial arterden invaziv kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. Yine lokal anestezi ile sağ internal juguler ven seldinger tekniği ile kanüle edildi ve pulmoner arter monitörizasyonu sağlandı. Hastaların elektrokardiyogramları (EKG), kan basıncı (sistolik, diyastolik, ortalama olmak üzere), pulmoner arter basıncı (sistolik, diyastolik, ortalama), santral venöz basınç (CVP), oksijen saturasyonları monitörize edildi. Uyanık durumda kalp hızı (HR), kan basınçları, pulmoner arter basınçları, pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWB), kardiyak output (KO), kardiyak indeks (KI), sistemik vasküler rezistans (SVR), sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI), pulmoner vasküler rezistans (PVR), pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI) bazal ölçümleri yapıldı. Daha sonra hastalar randomize olarak onar kişilik iki gruba ayrıldı. Takiben 1. gruba (RM grubu) induksiyonda remifentanil 2  $\mu$ g/kg, midazolam 3-5  $\mu$ g/kg ardından kas gevşemesi sağlamak için vekuronyum 0.1mg/kg intravenöz olarak verildi. 2. gruba (FP grubu) fentanil 5 $\mu$ g/kg, propofol 1mg/kg ardından vekuronyum 0.1mg/kg uygulandıktan sonra 3 dakika maske ventilasyonunu takiben hastalar entübe edildi. Anestezi idamesinde 1. gruba (RM) remifentanil 0.25  $\mu$ g/kg, midazolam 0.25  $\mu$ g/kg/dk infüzyonu, 2. gruba fentanil 0,025  $\mu$ g/kg/dk, propofol 100  $\mu$ g/kg/dk infüzyonu uygulanmıştır.

Hemodinamik ölçümler; anestezi öncesi, induksiyonda, entubasyonda, cilt insizyonu öncesi ve sonrası, koroner bypass sonrası tekrarlanmıştır. İstatistiksel analizler gruplar içinde student's t testi, gruplar arasında ise Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sumw testleri ile değerlendirildi.

$p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

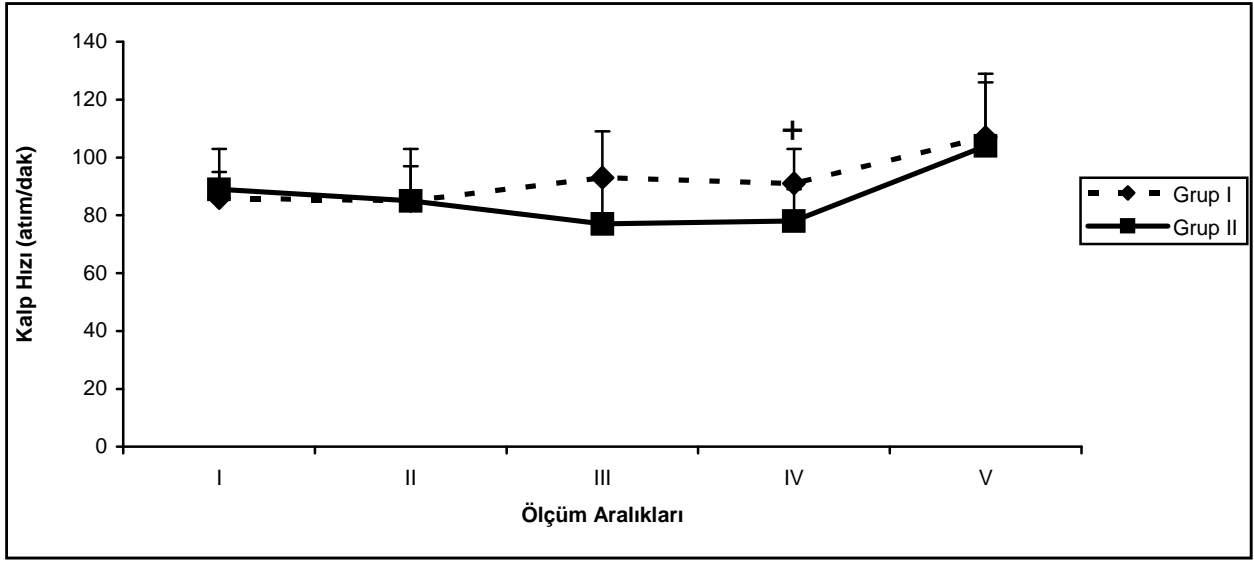
### Bulgular

İki grup arasında yaş, kilo, boy arasında anlamlı fark gözlenmedi.

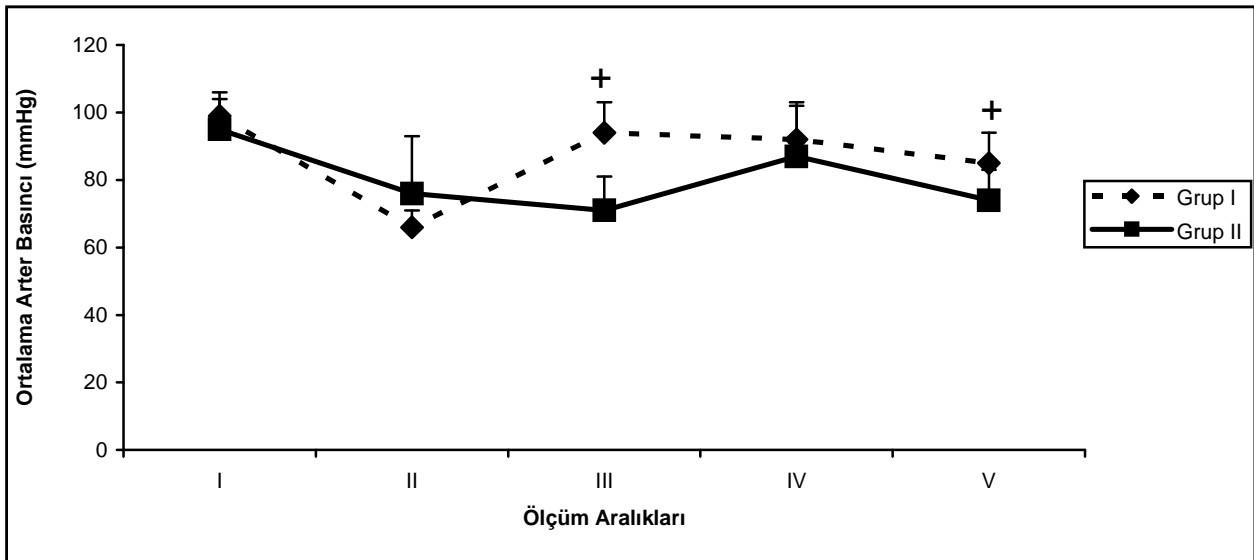
Kalp hızı RM grubunda FP grubuna göre insizyon sonrasında anlamlı derecede yükselmiştir (Şekil 1). Sistolik kan basıncı entubasyon sonrası

anlamlı derecede FP grubunda düşük bulunmuştur. Diyastolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı entubasyon ve kardiyopulmoner baypass sonrasında FP grubunda yine anlamlı derecede düşüktür (Şekil 2). Pulmoner arter basınçları RM grubunda indüksiyon, entubasyon, insizyon sonrasında daha düşük kaydedilmiştir (Şekil 4).

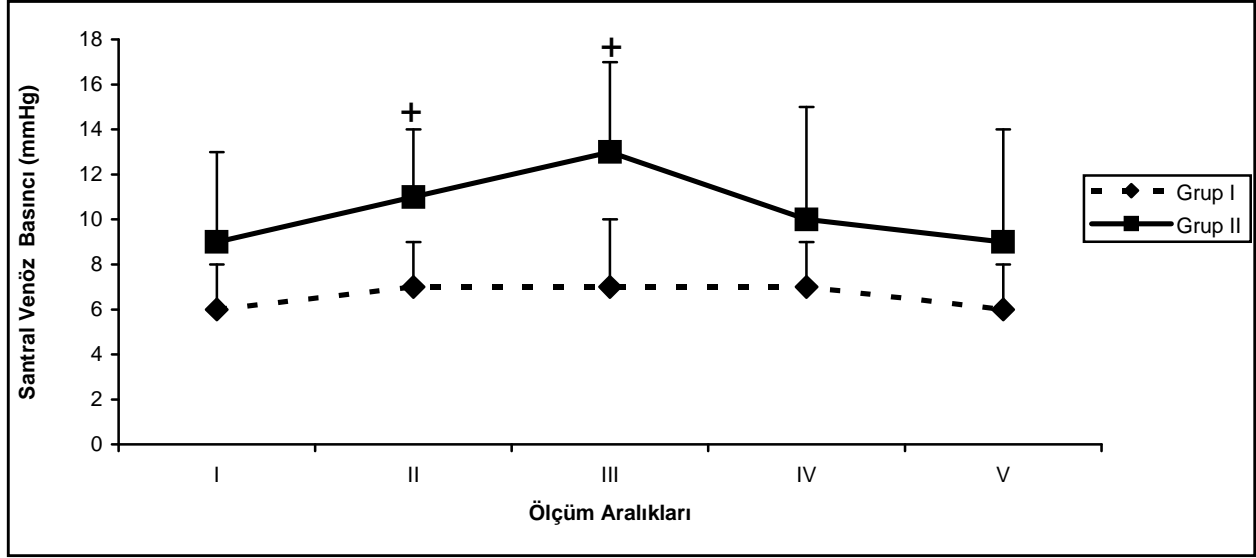
Kardiyak output ve kardiyak indeks insizyon sonrası grup RM'de daha yüksektir (Şekil 4-5).



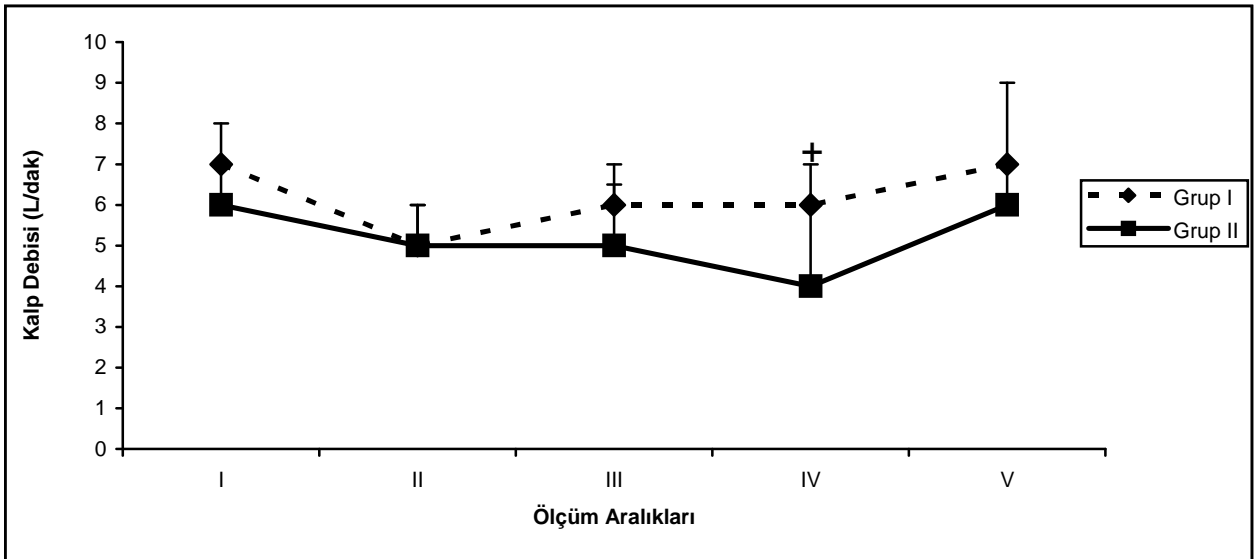
Şekil 1. FP grubu ile RM grubunun iki grup arasındaki kalp hızı değişiklikleri



Şekil 2. FP grubu ile RM grubu arasındaki ortalama arter basınçları farkları



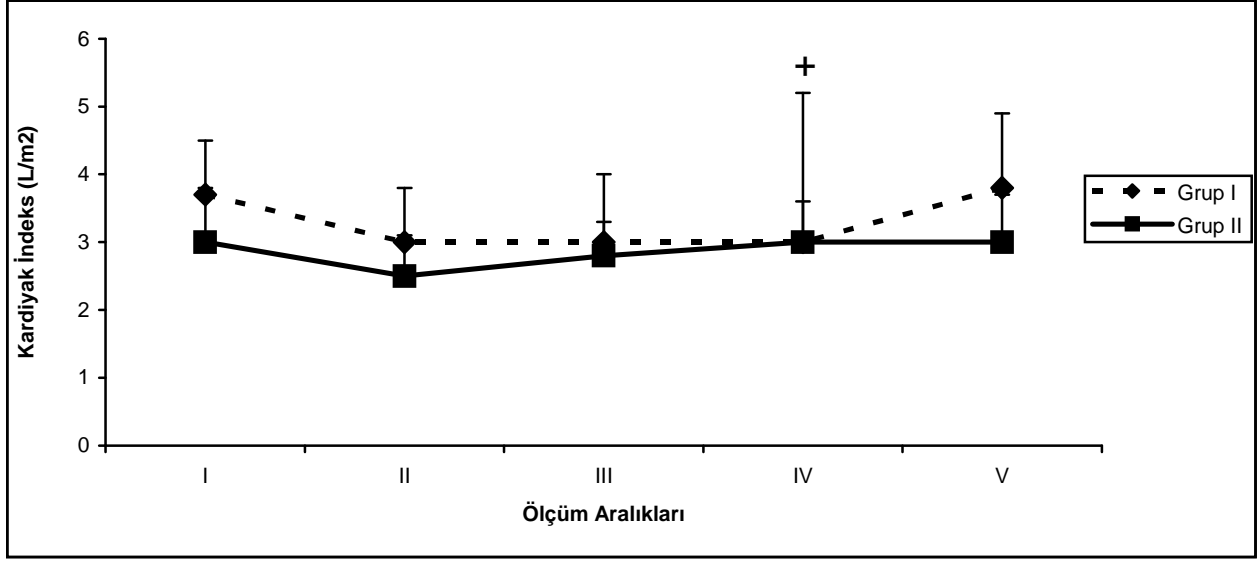
Şekil 3. İki grup arasındaki CVP farkları



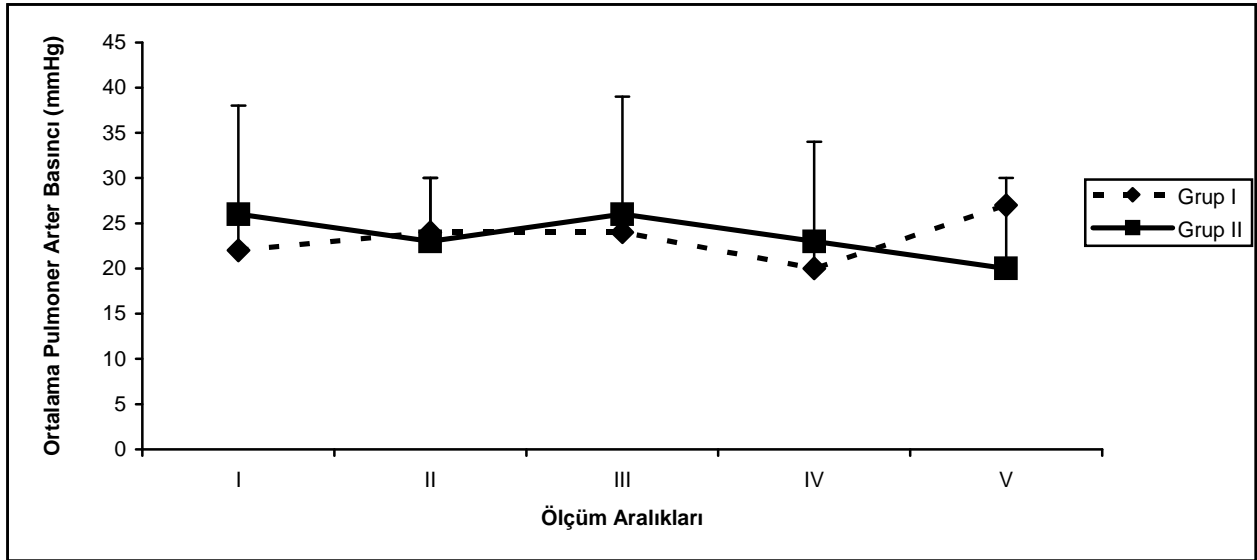
Şekil 4. İki grup arasındaki Kalp debisi farkları

RM grubunda grup içi değerlendirmelerde ise; kalp hızı kardiyopulmoner baypass sonrası bazal değere göre %24 artmıştır. Sistolik kan basıncı induksiyon, insizyon, kardiyopulmoner baypass sonrası sırasıyla %36, %17, %22 oranında azalmıştır. Diyastolik ve ortalama arter basıncı ise induksiyon sonrası %26 ve %33 oranında azalmıştır.

FP grubunu değerlendirdiğimizde ise; kalp hızı, sistolik kan basıncı entubasyondan sonra %13, %21 azalmıştır. Diyastolik ve ortalama kan basıncı ise entubasyon ve kardiyopulmoner bypass sonrası sırasıyla %23, %21; %25, %22 oranında azalmış bulundu.



Şekil 5. FP grubu ile RM grubu arasındaki CI değişimleri



Şekil 6. FP grubu ile RM grubu arasındaki ort. Pulmoner arter basınç değişimleri

### Tartışma

KABC de amacımız kardiyak açıdan sınırlı rezervi bulunan bu hastalarda hemodinamik stabiliteyi sağlamaktır. Koroner rezervleri sınırlı koroner arter hastaları (KAH), kan basıncı, myokardiyal kontraktilite veya sistemik ve pulmoner vasküler dirençteki artışlar gibi

myokardiyal oksijen talebini arttıran veya hipotansiyon gibi koroner perfüzyonu azaltan faktörlere duyarlıdırlar. Bu faktörler, postoperatif myokard infarktüsü insidansındaki artışla beraber olabilen mevcut iskeminin artmasına neden olur. Bundan dolayı anestezi planında optimal hemodinamiyi sağlayacak ajanlar önem taşımaktadırlar.

KABC anestezisi sırasında kardiyak işin ve myokardial oksijen tüketiminin artmasına izin verilmemelidir. Kardiyak işin ve myokardial oksijen ihtiyacının bu hastalarda kontrollü olarak düşürülmesi yararlı olabilir. Propofol tarafından oluşturulan myokardial depresyon ve onun dolaşım üzerine etkileri bu amaç için uygundur. Bununla birlikte KAC geçirecek hastalarda anestezi induksiyonunda ve idamesinde tek başına verilen propofolün myokardın kan akımını ve oksijen tüketimini hipotansiyon ve sistemik vasküler rezistansı düşürerek arttırdığı bildirilmiştir. Propofolle ortaya çıkan hipotansiyonun sistemik vasküler rezistans artışı ile yakından ilgisi vardır. Bunun için yapılan çalışmalarda kardiyopulmoner bypass sırasında pompanın venöz hattına uygulanan 2 mg/kg propofolün SVR'yi düşürdüğü görülmüştür. Yapılan çalışmalarda propofolün arteriyel kompliansı arttırdığı ve buna bağlı olarakta afterloadı düşürdüğü öne sürülmüştür. Propofol anestezisinde intraoperatif hipotansiyon sık rastlanır. Bu etki doz bağımlı olarak artmakla birlikte sedasyon dozlarında gözlenebilir. Kubota ve ark, yaptıkları bir çalışmada Propofol-fentanil ile midazolam-fentanili KABC hemodinamik açıdan karşılaştırmışlar ve propofol alan hastalarda özellikle induksiyon sonrası arteriyel kan basıncında inotrop destek gerekecek kadar önemli düşmeler saptamışlardır (1). Biz çalışmamızda FP grubunda sistolik, diastolik kan basıncında anlamlı düşüşler saptadık (%21). Ancak hiçbir hastada ortalama arter basıncı 60 mmHg nin altına inmedi. İndüksiyonda ve entubasyonda preloadın artması sonucu CVP artışı ve afterload azalması sonucu ortalama kan basıncında düşme saptadık (Şekil 3).

Opioidlerin bradikardi yapıcı etkisi bilinmektedir. Remifentanilin bu etkisinin diğer opioidlere göre daha belirgin olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur (2-4). Yüksek doz opioid ajanlar anestezisi induksiyonu esnasında myokardiyal kontraktileteyi ve sistemik vasküler rezistansı çok az etkilerler. Ancak opioidler oluşturdukları vagus aktivite artışına bağlı bradikardi, sempatik reflekslerin baskılanmasına bağlı arteriyel ve venöz dilatasyona bağlı ortostatik hipotansiyona bağlı

indirek olarak kardiyak performansı etkileyebilirler. Twerky ve ark, remifentanil ve fentanilin induksiyon ve entubasyonda hemodinamik açıdan karşılaştırmalarında; remifentanilin hipotansiyon ve bradikardi yapıcı etkisinin fentanilden daha çok olduğunu tespit etmişlerdir (5). Yine Hall ve ark, remifentanilin değişik dozlardaki uygulanmasının induksiyon, entubasyon ve anestezi idamesinde hemodinamik parametreler üzerine etkilerini araştırmışlar ve (Gr.1=1µg/kg, Gr.2=0,51µg/kg) 1. grup hastada ciddi bradikardi ve sistolik kan basıncı düşmesine rastlamışlar (6). Bizde çalışmamızda remifentanil dozunu düşük tutup midazolam ile kombine ettiğimiz için ciddi bradikardiye rastlamadık (7, 8).

KABC'de induksiyonda güçlü amnezik etkileri ve kardiyovasküler stabilite oluşturmaları nedeniyle kullanılan benzodiazepinlerin arteriyel kan basıncında önemli düşmelere neden olabileceği bilinmektedir. Ancak midazolam induksiyonunda hemodinamik parametrelerde minimal değişiklik olmaktadır. Midazolam induksiyonunu takiben yapılan entubasyonda analjezik etkisi olmadığı için genelde ilave anestezik gerektirecek boyutta kalp hızı ve kan basıncı artışı meydana gelmektedir. Bu nedenle opioidle kombine edildiğinde entubasyon sonrası hemodinamik instabilite ortadan kaldırılabılır. Driessen ve ark, yaptıkları çalışmada induksiyonda verilen midazolamla entubasyonda hipertansif yanıt fazla olduğu için ek bir antihipertansife gerek duymuşlar (9). Ancak biz midazolam ile remifentanili kombine ederek dengeli bir anestezi sağladığımız için hipertansif yanıtta rastlamadık. Bu nedenle opioidle kombine edildiğinde entubasyon sonrası hemodinamik instabilite ortadan kaldırılabılır.

## Sonuç

RM grubunda entubasyon ve insizyona artmış hemodinamik yanıt gözlenmesine rağmen; bu grubun diğer aşamalarda FP grubuna göre hemodinamik açıdan daha stabil olduğunu gözlemledik. Sonuçta RM grubunun FP kombinasyonuna KABC'de iyi bir alternatif olacağını düşünmekteyiz.

**KAYNAKLAR**

1. Kubota T, Hineta K, Yashida H. Hemodynamic comparison of propofol-fentanyl anesthesia with midazolam-fentanyl anesthesia in CABG patients without preop. heart failure. *Akta Anaesthesiology* 2000; 51(3): 197-200.
2. Kazmaier S, Hanekop GG, Buhre W, Weyland A, Busch T, Radke OC, Zoelffel R, Sonntag H. Myocardial consequences of remifentanil in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 2000 May;84(5):578-83.
3. Elliott P, O'Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson F, et al. Severe cardiovascular depression with remifentanil. *Anesth Analg* 2000; 91:58-61.
4. Elliott P, O'Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson F, et al. Severe cardiovascular depression with remifentanil. *Anesth Analg* 2000; 91:58-61.
5. Twersky RS, Jamerson B, Warner DS, Fleisher LA, Hogue S. Hemodynamics and emergence profile of remifentanil versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients. *J Clin Anesth* 2001 Sep;13(6):407-16.
6. Hall AP, Thompson JP, Leslie NA, Fox AJ, Kumar N, Rowbotham DJ. Comparison of different doses of remifentanil on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 2000 Jan;84(1):100-2.
7. Howie MB, Cheng D, Newman MF, Pierce ET, Hogue C, Hillel Z, Bowdle TA, Bukenya D. A randomized double-blinded multicenter comparison of remifentanil versus fentanyl when combined with isoflurane/propofol for early extubation in coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2001 May;92(5):1084-93.
8. Mc Atamney D, O'Hare R, Hughes D, Carabine U, Mirakhor R. Evaluation of remifentanil for control of hemodynamic response to tracheal intubation. *Anesthesia* 1998, 53:1209-27.
9. Driessen JJ, Giant M. Comparison of isofluane and midazolam as hypnotic supplementation to moderately high dose fentanyl during CABG: effects on systemic hemodynamics and early postop recovery profile. *J. Cardiorac. Vasc. Anesth* 1997 Oct;11(6):740-5.

**Geliş Tarihi:** 22.11.2001

**Yazışma Adresi:** Dr. Nilgün ŞAHİN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
ANKARA