

## ABDOMİNAL CERRAHİDE REMİFENTANİL VE ALFENTANİL İNFÜZYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Gonca TUNCEL<sup>1</sup>, Serpil ŞAVLI<sup>1</sup>, Gülçin ÖZALP<sup>1</sup>, Sanem TURGUT<sup>1</sup>, Nihal KADIOĞULLARI<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, abdominal cerrahi uygulanan hastalarda inhalasyon anestezisine eklenen remifentanil ve alfentanil infüzyonlarının etkinliği ve güvenirliliği karşılaştırıldı.

**Yöntem ve bulgular:** ASA I-II, 22-65 yaşları arasında 40 hasta rastgele iki gruba ayrılarak çalışmaya alındı. İndüksiyona, remifentanil grubunda (Grup R, n=20) 1 µg/kg bolus ve 0.5 µg/kg/dk remifentanil infüzyon dozu, alfentanil grubunda (Grup A, n=20) 25 µg/kg bolus ve 1 µg/kg/dk alfentanil infüzyon dozu ile başlandı ve her iki gruba bilinç kaybı sağlanıncaya kadar 10 mg/10 sn hızda propofol verildi. İdame %0.5 end tidal izofluran, %66 N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> ile sağlandı. Entübasyondan 5 dakika sonra ilaç infüzyon dozları %50 azaltıldı. Remifentanil operasyon bitiminde, alfentanil ise 15 dakika önce sonlandırıldı. Cerrahiye otonomik ve somatik yanıt, bolus ve infüzyon artışları ile kontrol edildi. Derlenme; spontan solunum, yeterli solunum, sözel emre yanıt zamanları ve Aldrete skorlaması ile değerlendirildi.

Cerrahiye hemodinamik yanıt, ilaç bolus ve infüzyon artışları Grup A'da, hipotansiyon ve bradikardi, Grup R'de daha fazla bulundu. Yeterli solunum, ekstübasyon ve sözel emre yanıt verme zamanları Grup R'de daha kısa, Aldrete skorları ise benzer bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışmada kullanılan infüzyon dozlarında remifentanil, intraoperatif hemodinamik yanıtı daha iyi kontrol ederken, hızlı derlenme özelliği ile de alfentanilden daha etkin ve güvenli bulundu.

**Anahtar kelimeler:** genel anestezi, opioid; remifentanil, alfentanil

### A Comparison of Remifentanil and Alfentanil Infusions in Abdominal Surgery

### SUMMARY

**Objective:** We studied the efficacy and safety of remifentanil and alfentanil infusions in combination with inhalational anesthesia during abdominal surgery.

**Material and methods:** Forty patients, ASA I-II, aged between 22-65 years were randomly allocated into two groups. Anesthesia was induced with remifentanil 1 µg/kg bolus, followed by 0.5 µg/kg/min infusion in the remifentanil group (Group R, n=20), alfentanil 25 µg/kg bolus and 1 µg/kg/min infusion in the alfentanil group (Group A, n=20) and propofol was given at a rate of 10 mg/10 sec until loss of consciousness. Lungs were ventilated with 0.5% end-tidal isoflurane and 66% N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>. Infusion rates were reduced by 50% 5 minutes after intubation. Remifentanil was discontinued at the end of operation and alfentanil 15 minutes before. Autonomic and somatic responses to surgery were controlled with bolus and infusion rate increases. Recovery was assessed with the time for spontaneous and adequate respiration, response to verbal command and Aldrete scores.

**Results:** Hemodynamic response to surgery, drug boluses and increases in infusion rates were found to be higher in Group A, while incidences of hypotension and bradycardia were higher in Group R. In Group R, adequate respiration, extubation and response to verbal command were shorter and Aldrete scores were similar.

**Conclusion:** Remifentanil, when administered at the same doses with this study, controlled intraoperative hemodynamic response better in comparison with alfentanil and was found to be more effective and safe because of its rapid recovery properties.

**Key words:** general anesthesia, opioid, remifentanil, alfentanil

Anesteziye opioidler, analjezi ve hemodinamik stabilite sağlamak, intraoperatif stresi baskılamak, intravenöz ve inhalasyon anestezik gereksinimini azaltmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, klasik opioidlerin uzun yarı ömürleri, vücutta birikebilmeleri ve solunum depresyonuna neden olabilmeleri, anesteziye sürekli infüzyon şeklinde kullanılmalarını sınırlamaktadır.<sup>1,2</sup> Uzun süreli infüzyonlarda, tercih edilen alfentanilin de fentanil kadar olmamakla birlikte birikici etkisi vardır. Spesifik bir m-opioid reseptör agonisti olan remifentanil, yapısındaki ester bağı ile diğer opioidlerden ayrılmaktadır. Remifentanil, fentanil ile karşılaştırılabilir analjezik etkinliği ve alfentanile

benzer hızlı etki başlangıcına sahip olması nedeni ile opioid infüzyonlarının kullanımındaki sınırlamaları azaltmıştır. Remifentanil, kolay doz titrasyonu, hızlı eliminasyon ve derlenme özellikleri ile dengeli anesteziye tercih edilen bir opioiddir.<sup>3-7</sup> Ancak, uzun süreli infüzyonlarda, farmakokinetik özelliklerindeki farklılıklar nedeni ile remifentanil ve alfentanil eşdeğer dozlar yerine, klinik kullanım için önerilen karşılaştırılabilir dozlarda kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, abdominal cerrahi uygulanan hastalarda inhalasyon anestezisine eklenen remifentanil ve alfentanil infüzyonlarının etkinliği ve güvenirliliği karşılaştırıldı.

<sup>1</sup>Ankara Onkoloji Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, ANKARA

**GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışmaya, etik kurulu onayı ile abdominal cerrahi uygulanan ASA I-II, 22-65 yaşları arasında, rastgele iki gruba ayrılan 40 hasta dahil edildi. Hastalara 0.08 mg/kg IM midazolam ile premedikasyon yapıldı. Operasyon öncesi antekübital venöz damar yolu açılarak 5 mg/kg Ringer Laktat solüsyonu 10 dk içinde verildi. Noninvasiv arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı (KAH) ve oksijen saturasyonunun ( $SpO_2$ ) bazal değerleri kaydedildi. Anestezi indüksiyonuna, remifentanil grubunda (Grup R) 1  $\mu$ g/kg bolus ve 0.5  $\mu$ g/kg/dk infüzyon, alfentanil grubunda (Grup A) 25  $\mu$ g/kg bolus ve 1  $\mu$ g/kg/dk infüzyon dozu ile başlandı. İlaçların bolus dozlarından sonra her iki gruba da sözel uyarıya yanıt alınamayınca kadar 10 mg/10 sn hızda propofol verildi. Endotrakeal entübasyon 0.1 mg/kg vekuronyum verilerek sağlandı. Anestezi idamesi %0.5 end tidal izofluran, %66  $N_2O/O_2$  ile sağlandı. Entübasyondan 5 dakika sonra ilaç infüzyon dozları %50 azaltıldı. Remifentanil infüzyonu operasyon bitiminde, alfentanil infüzyonu ise 15 dakika önce sonlandırıldı. Nöromusküler blokaj 1 mg atropin ve 2-2.5 mg neostigmin ile antagonize edildi. Kan basıncı, KAH ve  $SpO_2$  değerleri trakeal entübasyondan 1 dk önce, entübasyondan sonra 1. ve 5. dakikalarda, cilt insizyonundan 1 dakika önce, insizyondan sonra 1. ve 5. dakikalarda ve operasyon boyunca 10 dakika aralıklarla kaydedildi. Cerrahiye stres yanıt göstergeleri olan otonomik, somatik, hipertansif ve taşikardik (%20>bazal değer) reaksiyonlar bolus dozları ile kontrol edildi. Bolus dozu Grup R'de 1 mg/kg, Grup A'da 5  $\mu$ g/kg olarak uygulandı. İki bolus dozundan sonra yanıt devam ediyorsa, ilacın infüzyon hızı iki katına çıkarıldı. Dört bolus ve 2 infüzyon hızı artışı ile yanıt kontrol edilemez ise, izofluran konsantrasyonu %0.2'lik artışlarla kontrol sağlanıncaya kadar yükseltildi. Hipotansiyon (sistolik kan basıncı<80 mmHg) sırası ile IV sıvı yükleme (5ml/kg), izofluran konsantrasyonunda %0.2'lik azalma, ilacın infüzyon hızının azaltılması ve efedrin 10 mg bolus uygulaması ile tedavi edildi. Bradikardi (KAH<50 atım/dk) 0.5 mg IV atropin ile kontrol altına alındı. Derlenme; spontan solunum, yeterli solunum (solunum sayısı >8 ve  $EtCO_2$  <50 mmHg), ekstübasyon, sözel emre yanıt zamanları ve Aldrete skorlaması ile değerlendirildi (Tablo I).<sup>8</sup> Operasyon bitiminden sonra yarım saat süre içinde spontan solunumu başlamayan hastalara naloksan uygulandı.

Demografik verilerden ağırlık, yaş ve infüzyon, operasyon süreleri aralarındaki farklılıklar Student *t* testiyle karşılaştırıldı. Cinsiyet, ASA, entübasyon, cilt insizyonu ve intraoperatif hemodinamik yanıt, gruplara göre ilaç bolus, infüzyon artırma, infüzyon azaltma, efedrin ve atropin uygulamalarının karşılaştırılması ki-kare testiyle yapıldı. Gruplara göre derlenme kriterleri Mann Whitney *U* testiyle analiz edildi.  $P<0.05$  istatistiki anlamlılık olarak

değerlendirildi.

**Tablo I.** Aldrete derlenme skorlaması

HAREKET	Yok	0
	Rastgele	1
	Amaca yönelik	2
SOLUNUM	Apneik	0
	Dispneik, sınırlı	1
	Derin inspirasyon, öksürük	2
BİLİNÇ	Yanıt yok	0
	Uykulu, uyandırılabilir	1
	Uyanık, bilinçli	2
CİLT RENGİ	Siyanotik	0
	Suluk	1
	Pembe	2
KAN BASINCI	Preindüksiyon % 50	0
	% 20-50	1
	% 20	2

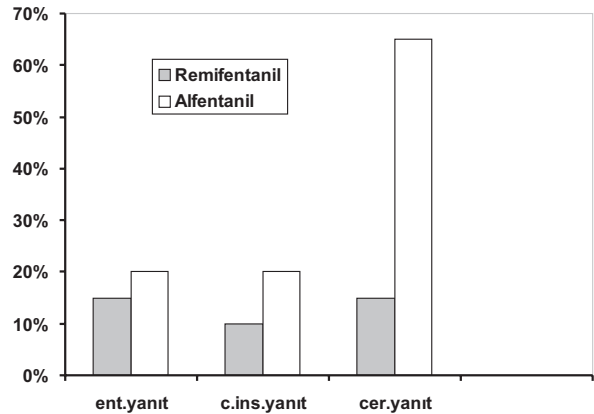
**BULGULAR**

Hastaların demografik özellikleri, infüzyon ve operasyon süreleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo II).

**Tablo II.** Demografik özellikleri, infüzyon ve operasyon süreleri (ort±SD)

	Remifentanil (n=20)	Alfentanil (n=20)
Ağırlık (kg)	63 ± 10	66 ± 10
Yaş (yıl)	47 ± 11	49 ± 9
Cinsiyet (E/K)	10 / 10	11 / 9
ASA (I/II)	15 / 5	16 / 4
İnfüzyon süresi (dk)	174 ± 20	161 ± 22
Operasyon süresi (dk)	170 ± 20	165 ± 22

Entübasyona yanıt Grup R'de %15, Grup A'da %20, cilt insizyonuna yanıt sırasıyla %10 ve %20 hastada görülmekle beraber, gruplar arasında fark bulunmadı Cerrahiye hemodinamik yanıt ise Grup R'de %15, Grup A'da %65 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Grafik 1), ( $p=0.003$ ).

**Grafik 1.** Gruplara göre entübasyona, cilt insizyonuna ve cerrahiye hemodinamik yanıt, \* $p=0.003$

İntraoperatif ilaç bolus uygulaması, Grup A'da anlamlı olarak yüksek iken ( $p=0.003$ ), hipotansiyon ve bradikardi insidansı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber Grup R'de daha yüksek bulundu. İlaç bolus, infüzyon artırılması ve azaltılması, atropin ve efedrin uygulanan hasta sayısı ve yüzdeleri Tablo III'de gösterildi.

Gruplar sistolik kan basıncı ve kalp atım hızları açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Spontan solunum başlama zamanı gruplar arasında fark göstermezken, yeterli solunum, ekstübasyon ve sözel emre yanıt verme zamanları Grup R'de daha kısa bulundu ( $p<0.001$ ). Postoperatif 10, 30. ve 60. dakika Aldrete derlenme skorlarında, iki grup arasında fark saptanmadı. Grup A'da bir hastada, operasyondan sonra yarım saat içinde spontan solunumun başlamaması nedeniyle nalokson gereksinimi oldu. Gruplara göre derlenme kriterleri Tablo IV'de gösterildi.

## TARTIŞMA

Anestezi indüksiyonunda ve idamesinde, analjezik etkinliğin değerlendirilmesinde endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonuna yanıt en önemli parametrelerdir. Çalışmamızda entübasyona yanıt her iki grup arasında farklı olmamakla beraber Grup R'de %15, Grup A'da %20 olarak bulundu. Schültter ve arkadaşlarının remifentanil-izofluran ve alfentanil-izofluran kombinasyonlarını aynı dozlarda kullandıkları bir çalışmada trakeal entübasyona yanıt remifentanil grubunda %15, alfentanil grubunda %28 olarak bulunmuştur.<sup>9</sup> Cartwright ve arkadaşları ise benzer bir çalışmada bu oranları sırasıyla %23 ve %25 bularak her iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır.<sup>10</sup> Bu çalışmalarda, entübasyona yanıtın  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus ve  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  başlangıç remifentanil infüzyonu ve  $25\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus ve  $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  alfentanil infüzyonu ile iyi baskılandığı

gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, entübasyona yanıt iyi baskılanmış olmakla beraber, her iki grupta da indüksiyon sonrası belirgin hipotansiyon görülmüştür. Bu nedenle hipotansiyonun risk oluşturabileceği hasta gruplarında,  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  remifentanil ve  $25\mu\text{g}/\text{kg}$  alfentanil bolus dozlarının yüksek olabileceğini düşünmekteyiz.<sup>11,12</sup> Cilt insizyonuna yanıt her iki grup arasında farklı bulunmazken, alfentanil infüzyonu uygulanan hastaların cerrahiye yanıtı daha fazla oldu. İntravenöz bolus dozundan sonra her iki ilaç için etki başlangıcı benzerdir ve pik analjezik etki 1-3 dakika olarak bildirilmiştir.<sup>7</sup> Ancak klinik olarak karşılaştırılabilir infüzyon dozlarında, cerrahiye yanıtı baskılamakta remifentanilin alfentanile göre daha etkin olduğu bildirilmiştir.<sup>9,13</sup> Çalışmamızda, operasyon boyunca cerrahiye hemodinamik yanıtın Grup R'de %15, Grup A'da %65 oranında saptanması da daha önceki çalışmaları desteklemektedir. Remifentanilin analjezik potansi alfentanilden yaklaşık 22 kez daha fazladır. İki opioid arasındaki farmakokinetik farklılıklar nedeniyle remifentanil ile ekipotent dozda alfentanil infüzyon dozu kullanımı, derlenmede gecikme ve uzamış solunum depresyonuna neden olacağından uygun değildir. Bu çalışmada, her iki ilaç için de kullanılan infüzyon dozları ekipotent olmamakla birlikte, klinik kullanım için önerilen karşılaştırılabilir dozlardır. Ancak önerilen bu dozlarda cerrahiye yanıtı baskılamakta alfentanil, remifentanile göre yetersiz kalmaktadır.

Remifentanil, histamin konsantrasyonlarında değişiklik yapmadan orta derecede bir hipotansiyon ve bradikardi yapabilir.<sup>14</sup> Bizim çalışmamızda da operasyon sırasında Grup R'de hipotansiyon ve bradikardi insidansı daha yüksek bulundu. Ancak sıvı yükleme, doz titrasyonu veya antikolinergik ilaç uygulaması ile kısa sürede kontrol altına alındı. Anestezi idamesi için gereken izofluran MAC'ı %70 N<sub>2</sub>O ile birlikte kullanıldığında %0.5 ve  $0.25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  remifentanil infüzyonu ile birlikte kullanıldığında ise

**Tablo III.** Gruplara göre, ilaç bolus, infüzyon artırma, infüzyon azaltma, efedrin ve atropin uygulama sayıları (n,%)

	Bolus*	İnfüzyon artışı	İnfüzyon azaltma	Efedrin	Atropin
Remifentanil ( n=20 )	3 ( %15)	1 ( %5)	2 ( %15)	5 ( %25)	5 ( %25)
Alfentanil ( n=20 )	13 ( %65)	5 ( %25)	0 ( %0)	2 ( %10)	3 ( %15)
P değeri	0.003	0.182	0.487	0.407	0.695

\* $p<0.05$

**Tablo IV.** Gruplara göre derlenme kriterleri, median (min, max)

	Remifentanil (n=20)	Alfentanil (n=20)	P değeri
Spontan solunum (dk)	2 (-11, 10)	6 (-11, 39)	0.244
Yeterli solunum (dk)	6 (1, 14)	16 (1, 54)	0.000
Ekstübasyon (dk)	7 (3, 15)	17 (1, 55)	0.000
Sözel emre yanıt (dk)	10 (4, 17)	22 (2, 56)	0.000
10. dk Aldrete skoru	9 (6, 10)	8 (5, 10)	0.176
30. dk Aldrete skoru	10 (8, 10)	10 (8, 10)	1
60. dk Aldrete skoru	10 (10, 10)	10 (10, 10)	1

%0.3 olarak bulunmuştur.<sup>15</sup> Bu nedenle, bizim çalışmamızda da Grup R'de gerekenden fazla konsantrasyonda izofluran kullanıldığı düşünüldü. Bu da daha yüksek oranda hipotansiyon ve bradikardi görülmesinin nedeni olabilir.

Klinik deneyimler remifentanil alan hastaların, cerrahi girişimden hemen sonraki dakikalarda bile bilinçlerinin açık ve koopere olduklarını göstermektedir. Bu çalışmada da remifentanil grubunda derlenme kriterlerinin alfentanil grubundan daha iyi olduğu gözlemlendi. Erken derlenme, remifentanilin kan ve doku esterazları tarafından hızla metabolizasyonu ve 3-5 dakika olan koşullara duyarlı yarılanma ömrü ile açıklanabilir. Bu süre, remifentanil infüzyonu için zamandan bağımsız olarak sabit iken alfentanilin infüzyon süresi arttıkça koşullara duyarlı yarılanma ömrü uzamaktadır. Bu nedenle alfentanilin infüzyonunun tahmini operasyon bitiminden 15 dakika önce sonlandırılması gerekmektedir. Yapılan araştırmalarda remifentanilin solunum sistemi üzerine depresif etkisinin hızla geri döndüğü gösterilmiştir.<sup>16</sup> Remifentanilin etkisinin hızlı sonlanması nedeniyle,

günümüzde kullanılan diğer opioidlerin birkaç katı dozda verildiğinde bile, anesteziden sonra geç solunum depresyonuna yol açmamaktadır.

Bu çalışmada kullanılan infüzyon dozlarında remifentanil, intraoperatif stres yanıtı daha iyi kontrol ederken, hemodinamik stabilite ve hızlı derlenme özellikleri ile de alfentanilden daha etkin ve güvenli bulundu.

#### KAYNAKLAR

1. Andrews CJH, Sinclair M, Prys-Roberts, et al. Ventilatory effects during and after continuous infusion of fentanyl or alfentanil. Br J Anaesth 1983;55:211-6.
2. Monk TG, Mueller M, White PF. Treatment of stress responses during balanced anesthesia. Comparative effects of isoflurane, alfentanil, and trimethaphane. Anesthesiology 1992;76:39-45.
3. Fragen RJ. Total intravenous anesthesia. In: Fragen RJ (ed). Drug infusions in anesthesiology, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996;149-171.
4. Bailey PL, Egan TD, Stanley H. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RO (ed). Anesthesia. New York: Churchill Livingstone, 2000;273-376.
5. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Anesth Analg 1999;89:7-14.
6. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. Anesthesiology 1993;79:881-92.
7. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra short acting opioid: remifentanil. (GI87084B). Anesth Analg 1993;77:1031-40.
8. Alderete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. J Clin Anesth 1995;7:9.
9. Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, et al. A comparison

of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. Anaesthesia 1997;52:307-17.

10. Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, et al. A randomized, blind comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. Anesth Analg 1997;85:1014-9.
11. Elliot P, O'Hare R, Bill KM, et al. Severe cardiovascular depression with remifentanil. Anesth Analg 2000;91:58-61.
12. Mallick A, Elliot S, Egan TD, et al. Remifentanil is too potent to be given by bolus. Br J Anaesth 2004;93:305-306.
13. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, et al. Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. Anesth Analg 1997;84:515-21.
14. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. Anesth Analg 1995;80:990-3.
15. Kapila A, Lang E, Glass P, et al. MAC reduction of isoflurane by remifentanil. Anesthesiology 1994;81(3A):A378.
16. Glass PSA, Hardman HD, Kamiyama Y, et al. Pharmacodynamic comparison of G187084B (GI) a novel ultra-short acting opioid and alfentanil {abstract}. Anesth Analg 1992;74:S113.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Gonca TUNCEL

Birlik Mah.5.cad.No:27/3

06610 Çankaya/ANKARA

Tel No : (312) 4958557

E-Posta : goncatuncel@hotmail.com

Geliş Tarihi : 07.08.2004

Bitiş Tarihi : 26.05.2005