

PROPOFOL ENJEKSİYON AĞRISININ ÖNLENMESİNDE SUFENTANİLİN ETKİNLİĞİNİN SAPTANMASI

Tuba Berra ERDEM, Hale BORAZAN, Sema TUNCER, Şeref OTELCİOĞLU

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Amaç: Propofol gününbirlik anestezide indüksiyon ve sedasyon amaçlı oldukça sık kullanılan bir anestetiktir, enjeksiyon ağrısı problemiyle sıkça karşılaşılmaktadır. Propofol enjeksiyon ağrısını önlemede opioidler etkili bulunmuştur. Bu çalışmada selektif bir μ reseptör agonisti olan ve analjezik etkinliği fentanilin 5-10 katı kadar olan sufentanilin, propofol ağrısına etkisini gösteren bir çalışmaya literatürde rastlanamadığından bunun belirlenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve yöntem:** Genel anestezi altında elektif cerrahi geçirecek olan 60 hasta etik kurul onayını takiben rastgele iki gruba ayrılıp, propofol enjeksiyonundan önce ilk gruba 2ml serum fizyolojik , ikinci gruba 5 μ g (2ml) sufentanil verildi. Bu ajanlar, her hastaya el sırtından açılan 20 G kanülden intravenöz yolla 10-20 saniyede yapıldı. Daha sonra oda ısısındaki propofolden 5 ml verildi. Ağrı sözlü olarak dört puanlı skala ile, ağrı yok (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3), değerlendirildi. **Bulgular:** Demografik verilerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Serum fizyolojik grubunda ağrı insidansı (%80), sufentanil (%46,7) grubundan yükseldi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). **Sonuç:** Propofol enjeksiyonu öncesinde yapılan 5 μ g sufentanilin enjeksiyon ağrısını azaltmaktadır. Bu nedenle sufentanilin propofol enjeksiyonu öncesi kullanımının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Propofol, opioid, sufentanil, ağrı.

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 85-89

SUMMARY

Determining the effect of sufentanil on propofol injection pain

Aim: Propofol is a frequently used anesthetic in outpatient anesthesia and pain is often experienced when propofol is injected. Opioids are effective in preventing the propofol pain injection. In this study it's aimed to evaluate effectivity of sufentanil, a selective μ receptor agonist 5-10 times more effective analgesic than fentanyl, in propofol injection pain. **Material and method:** Sixty patients scheduled for elective surgery under general anesthesia were randomly allocated to one of two groups to receive either saline 2 ml or 5 μ g sufentanil before propofol was injected. Each patient was given one of these agents intravenous via 20 G cannula on the dorsum of the hand in 10-20 second. Then 5 ml propofol at room temperature was injected. Pain was assessed verbally and scored none (0), mild (1), moderate (2), severe (3). **Results:** There was no statistically difference in demographic datas between two groups. In saline group, the incidence of pain (% 80) was higher than in the

Haberleşme Adresi : Dr. Tuba Berra ERDEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, KONYA

e-posta: erdemtugba@hotmail.com

Geliş Tarihi: 20.06.2005 Yayına Kabul Tarihi: 01.12.2006

sufentanil group (%46,7) the result was statistically significant ($p < 0,05$). **Conclusion:** Pretreatment with 5µg sufentanil was effective in reducing the propofol injection pain. So, we thought that sufentanil can be useful for preventing propofol injection pain.

Key words: Propofol, opioid, sufentanil, pain.

Propofol gününbirlik cerrahide indüksiyon ve sedasyon amaçlı oldukça sık kullanılan bir anesteziyektir (1,2). Enjeksiyonu sırasında yol açtığı ağrı ve rahatsızlık oldukça sıktır; %28-90 oranında görülür (3). Bu ağrıyı azaltmak için pek çok metod denenmiştir. Çeşitli lokal anestezikler, metoklopramid, tramadol, ketamin, ondansetron, granisetron, efedrin bu amaçla kullanılmıştır. (1-9). Propofol solüsyonunun dilüe edilmesi, soğutulması ve daha geniş olan venöz yollardan enjekte edilmesi de kullanılan diğer yöntemlerdir (9).

Opioidler santral sinir sistemi ve diğer dokularda bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak etki eden, primer olarak analjezi amaçlı kullanılan ajanlardır. Opioidler anestezi uygulamasında preoperatif medikasyon, analjezi, anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılırlar. Yapısal olarak doğal (morfin) ve sentetik (meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Sufentanil, fentanilin bir tienil derivativesi olup, oldukça selektif bir μ reseptör agonistidir. Analjezik etkinliği fentanilin 5-10 katı kadardır (10). Sufentanil, dengeli anestezinin bir komponenti olarak günlük anestezi pratiğinde ve postoperatif ağrıyı önlemek için kullanılır. Yağda çözünürlüğü oldukça yüksek olup etkisi 10-25 dakika sürer.

Bu çalışmadaki amacımız günlük anestezi uygulamalarımızda oldukça sık olarak kullandığımız propofolün enjeksiyon ağrısını önlemede sufentanilin etkin olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Elektif cerrahi geçirecek olan, ASA I-II grubunda, 18-65 yaş arası, 45 kg'ın üzerinde olan 60 olgu Selçuk Üniversitesi Etik komite izni alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışma ilaçlarına karşı allerjisi olanlar, kalp yetmezliği,

karaciğer yetmezliği, böbrek disfonksiyonu, kardiyak aritmi ve blokları ya da ağır bronşiyal astımı olanlar ve iletişim kurmada güçlük yaşayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara çalışma anlatılıp hasta onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

Çalışmaya dahil edilen hastalar; Grup S: Sufentanil, Grup SF: Serum Fizyolojik olmak üzere randomize olarak 2 Gruba ayrıldı. Toplam volüm 2 ml olacak şekilde, Grup S'e 5µg sufentanil, Grup SF'e ise serum fizyolojik uygulandı. Randomizasyon kura yöntemiyle belirlendi. Hastalar herhangi bir premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alındıktan sonra noninvaziv kan basıncı (NİKB), elektrokardiyogram (EKG) ve puls oksimetre ile monitorize edildi. Monitorizasyonu takiben kalp atım hızı, sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncı (KAH, SAB, DAB, OAB) bazal değerleri kaydedildi. Dominant olmayan el sırtından 20 G kalınlığında damar yolu açıldı. Diğer elin dorsumundan da sıvı infüzyonu için başka bir damar yolu açıldı.

Çalışma ilacı uygulandıktan 30 saniye sonra, 5 ml %1'lik propofol (Fresenius Kabi, Hamburg, Germany) 10-20 saniye süresince yavaş intravenöz (IV) enjeksiyon şeklinde uygulandı. Propofol miktarı hastanın bilincinin açık olması ve ağrının derecesini kesin olarak belirleyebilmesi için 5 ml ile sınırlandırıldı. Tüm ilaçlar oda sıcaklığında hazırlandı ve hazırlandıktan sonra 30 dakika içinde kullanıldı. Anestezi indüksiyonuna toplam doz 2mg/kg olacak şekilde propofolle devam edildi. Trakeal entübasyon 0,1 mg/kg veküronyum ile sağlandı. Anestezi idamesinde %50 oksijen -%50 nitroz oksit karışımı içerisinde %2-2,5 sevofluran kullanıldı. Analjezi indüksiyonu ve idamesi için sufentanil 0,5 µg/kg'a tamamlandı, gerektiğinde 10-25 µg ek doz yapıldı.

Propofol enjeksiyonu süresince hastalar şiddetli

detli ağrıyı gösteren sesli cevap, kol çekme, yüz buruşturma ve gözyaşı gibi davranışsal bulgular açısından gözlemlendi. Ağrı 4 puanlık bir skala ile değerlendirildi: 0= ağrı yok, 1= hafif ağrı (ağrıyı gösteren herhangi bir davranışsal bulgu olmaksızın ağrı sorgulamasına müspet cevap), 2= orta derece ağrı (ağrıyı gösteren herhangi bir davranışsal bulguyla beraber ağrı sorgulamasına müspet cevap), 3= şiddetli ağrı (yüksek sesli cevap, kol çekme, yüz buruşturma veya gözyaşı gibi ağrıyı gösteren davranışsal bulgular)(11).

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 10.0 programı kullanıldı. Yaş, cinsiyet, kilo ve olguların ASA sınıfları ve VAS'ları arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi ve gerektiğinde Fisher exact testi uygulandı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların demografik verileri benzer bulundu ($p > 0.05$) (Tablo 1). Propofol enjeksiyon ağrı insidansı her iki grup karşılaştırıldığında serum fizyolojik grubunda %80 (24), sufentanil grubunda %46,7 (14) bulundu. Serum fizyolojik grubunda %30 (6) hastada hafif, %20 (6) hastada orta, %30 (9) hastada şiddetli derecede ağrı gözlemlendi. Sufentanil grubunda %30 (9) hastada hafif, %10 (3) hastada orta, %6,7 (2) hastada şiddetli derecede ağrı gözlemlendi (Tablo 2). Buna göre sufentanil grubunda ağrı olmayanların sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 2). İki grup arasında ağrının şiddete göre dağılımında fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Operasyon sonrası ilk 24 saat içerisinde her iki grupta da ağrı, ödem, kızarıklık ve yanma gibi bir komplikasyon gözlenmedi.

TARTIŞMA

Bir tipten fentanil derivatives olup, oldukça selektif bir μ reseptör agonisti olan ve analjezik etkinliği fentanilin 5-10 katı kadar olan sufentanilin, propofol ağrısına etkisini gösteren bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Bu çalışmada bunu belirlemeyi amaçladık ve propo-

Tablo 1: Olguların demografik verileri

	GRUP SF (n=30)	GRUP S (n=30)
YAŞ	50,8±16,7	50,1±18,1
CİNSİYET (E/K)	13/17	12 / 18
AĞIRLIK(kg)	72,8±12,5	72,4±14,3
ASA (I/II)	12 / 18	13 / 17

Veriler hasta sayısı (n) ve ortalamaya ($\pm$ SD) göre belirtilmiştir.

Tablo 2: Propofol enjeksiyonu sırasındaki ağrı insidansı

	AĞRI YOK(%)	AĞRI VAR(%)
GRUP SF	6 (%20,0)	24 (%80,0)
GRUP S	16 (%53,3)*	14 (%46,7)

* $p < 0,05$: Grup S'de ağrı olmayan hasta sayısı anlamlı olarak yüksektir.

Tablo 3: Propofol enjeksiyonu sırasındaki ağrı insidansının grup içi dağılımı

	HAFIF (1)	ORTA (2)	ŞİDDETLİ (3)
GRUP SF	9 (%30)	6 (%20)	9 (%30)
GRUP S	9 (%30)	3 (%10)	2 (%6,7)

Gruplar arası verilerin istatistiksel karşılaştırılması. İki grup arasında ağrının şiddete göre dağılımında fark yoktur.

fol enjeksiyonu öncesi yapılan 5 μ g IV sufentanilin ağrı insidansını azalttığını gösterdik ($p < 0,05$).

Propofol enjeksiyonu sırasında meydana gelen ağrının mekanizması ve nasıl önleneceği halen tartışmalıdır (12,13,14). Kullanıma girdiğinden bu yana enjeksiyon ağrısı klinikte problem olarak karşımıza çıkmaktadır (15). Propofol deriyi, mukoz membranları ve venöz intimaı irrite eden, fenol grubu ideal bir IV anestezi ajandır (6). Propofol endotele indirekt olarak etki ederek kinin kallikrein sistemini aktive eder ve bradikinin salınımına yol açar; venöz dilatasyon ve hiperpermeabilite artışına yol açarak serbest sinir uçları ve propofolün aköz fazı arasındaki ilişkiyi artırarak ağrıya yol açar (12,13). Propofol enjeksiyonu sırasında meydana gelen ağrının mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte etkileyen birçok

faktörün varlığı bilinmektedir. Bunlar; enjeksiyonun el dorsalindeki venlerden yapılması, propofolün ısı, ilacın verilme hızı, aköz faz propofol konsantrasyonu, kanın tamponlama etkisi, opioid ve lokal anestetik gibi ajanlarla birlikte verilmesidir (16). Erişkinlerde propofol enjeksiyonunda ağrı insidansı % 28-90 arasındadır (3). Bu ağrıyı azaltmak için birçok yöntem uygulanmışsa da klinikte en sık kullanılanı propofol enjeksiyonu öncesinde IV lidokain yapılmasıdır. Amid yapısında bir lokal anestetik olan lidokain, kinin kaskadını stabilize ederek bu indirekt etki ile ağrı insidansını azaltmaktadır (14).

Karakaya ve ark'ları (17) propofolle %64 olan ağrının öncül olarak ketamin yapıldığında %18'e indiğini göstermişler. Uğur ve ark'ları (18) da subanestezik dozda ketaminin ağrıyı azalttığını göstererek Karakaya'nın bulgularını desteklemişlerdir.

Laringeal maske ile havayolu uygulaması için kullanılan propofolün MgSO₄ ve fentanille kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada; Yöndem ve ark'ları (19) 1,24 mmol MgSO₄'ın kontrol grubuna göre, 2,48 mmol MgSO₄'ın ise fentanil ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak propofol enjeksiyon ağrısını azalttığını göstermişlerdir.

Enjeksiyonun yavaş yapılması da endotel ile propofolün aktif komponentinin etkileşimini uzatarak daha fazla ağrı oluşturmaktadır. Scott ve arkadaşları (12) yaptıkları çalışmada enjeksiyonun yavaş yapıldığında ağrının arttığını göstermişlerdir. Niazi ve arkadaşları (14) ise verilen toplam enjeksiyon hızının 10-20 sn. olduğunda ağrının azalacağı ya da gecikeceğini bildirmişlerdir. Enjeksiyon hızı 10-20 sn arasında olduğunda ağrı insidansının azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (20). Ayrıca propofol emülsiyonuna lidokainin eklenerek enjekte edilmesinin de emülsiyonu stabilize ederek ağrı insidansını azalttığı Li-ley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir (21).

Huang ve arkadaşları (22) ise çalışmalarında kanülasyondan IV sıvı verilmesinin de ağrıyı

etkilediğini, hızlı giden sıvının propofolü daha dilüe ederek damar çeperiyle temasını azalttığını ve daha az ağrı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda enjeksiyon hızı 10-20 saniye süresince yavaş iv enjeksiyon şeklinde ayarlanmış, ağrı insidans sorgulaması ise enjeksiyon sonrası 20-30 saniyeye kadar yapılmıştır ki bu da literatürde belirtilen enjeksiyon hızına uymaktadır. Hızın bu şekilde ayarlanmasındaki amaç propofolün geciken ağrı etkisinin de değerlendirilebilmesidir. Çünkü temas ile oluşan kininler, enjeksiyon ağrısındaki bu indirekt etkiden sorumlu tutulmuştur (22).

Alfentanil, fentanil gibi opioidlerin propofol enjeksiyon ağrısını azalttığı gösterilmiştir (2,3). Remifentanil, fenilpiperidin grubu ultra kısa etkili bir opioiddir; alfentanilden 20-30 kat daha etkili olup aynı etkilere sahiptir (23-24). Başaranoğlu ve arkadaşları (25) 1 µg/kg remifentanil ve fentanilin propofol enjeksiyon ağrısını önlemedeki etkinliğini karşılaştırmışlar ve fark bulamamışlar. Roehm ve arkadaşları (26) ise 25 µg/kg remifentanil infüzyonuyla 40 mg lidokaini karşılaştırmışlar ve remifentanilin lidokain kadar etkili olduğunu göstermişler. İyilikçi ve ark'ları (27) da remifentanil ve alfentanili karşılaştırmışlar; alfentanilin remifentanilden daha etkili olduğunu ve remifentanilin en az 0,02 mg'nın etkin olduğunu göstermişlerdir. Opioidler etkilerini santral ya da periferik olarak gösterirler (2). Opioid reseptörleri dorsal kök gangliyonunda, primer afferent sinirlerin merkez terminallerinde, periferik µ reseptör ve terminallerinde yer alırlar. Enjeksiyon ağrısının opioidlerle azalmasında periferik µ reseptörleriyle etkileşimin rolü olabilir (24). Biz de çalışmamızda bir opioid olan sufentanilin 5 µg'lık dozunun serum fizyolojik grubunda %80 olan ağrıyı %46,7'ye düşürdüğünü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk (p< 0,05).

Sonuç olarak, 5 µg sufentanil propofol ağrısını önlemede etkin bulunmuştur. Ancak, sufentanilin propofol ağrısına etkisini araştıran daha geniş hasta popülasyonu ile daha farklı dozlarda çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Smith I, White PF, Nathanson M., Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-43
2. Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998; 53: 468-76.
3. Nathanson MH, Gajraj NM, Russel JA. Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of lidocaine with alfentanil. *Anesth Analg* 1996; 82:469-71.
4. Tan CH, Onsiong MK, Kua SW. The effect of ketamine pretreatment on propofol injection pain in 100 women. *Anaesthesia* 1998; 53: 302-5
5. Shipton EA. Tramadol—Present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000;28: 363-74.
6. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: A randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg* 1999;89 :197-9.
7. Eriksson M, Englesson S, Niklasson F, Hartvig P: Effect of lignocaine and pH on propofol-induced pain. *Br J Anaesth* 1997;78: 502-6.
8. Cheong MA, Kim KS, Choi WJ: Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesth Analg* 2002;95 :1293-6.
9. Dubey PK, Prasad SS: Pain on injection of propofol: the effect of granisetron pretreatment. *Clin J Pain* 2003;19:121-4.
10. Willens JS, Myslinski NR: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical uses of fentanyl, sufentanil, and alfentanil. *Heart Lung* 1993; 22:239-51
11. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Sut N, Pamukcu Z. The use of magnesium sulphate to prevent pain on propofol injection. *Anesth Analg* 2002;95:606-8.
12. Scott RP, Saunders DA, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1988;43: 492-4.
13. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melcack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
14. Niazi A, Galvin E, Elsaigh I, Wahid Z, Harmon D, Leonard I. A Combination of lidocaine and nitrous oxide in oxygen is more effective in preventing pain on propofol injection than either treatment alone. *Eur J Anaesth* 2005; 22:299-302.
15. Yew WS, Chang SY, Tan KH, Goh MH. The Effects of Intravenous Lidocaine on Pain During Injection of Medium- and Long Chain Triglyceride Propofol Emulsions. *Anesth Analg* 2005; 100:1693-5.
16. Aşık İ, Yörükoğlu D, Gülay I, Tulunay M. Pain on injection of propofol: comparison of metoprolol with lidocaine. *Eur J Anaesth* 2003; 20:487-9.
17. Karakaya D, Barış S, Koç M, Tür A. Propofole bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde ketamin ve prilokainin etkinliği. *Türk Anest Rean Cem. Mecmuası* 2001;29: 420-3.
18. Uğur B, Erpek G, Aydın ON. Subanestezik dozdaki ketaminin, propofolün oluşturduğu ağrıya ve hemodinamik değişikliklere etkisi. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2005; 3: 59-65
19. Yöndem Zİ, Akıncı SB, Salman N, Sarıcaoğlu F, Coşkun F, Aypar Ü. Propofol indüksiyonunda laringeal maske uygulamasında Magnezyum sülfat ile Fentanilin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2006; 4: 73-9.
20. Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998; 53:468-76
21. Liley EM, Isert RP, Carasso ML, Kennedy RA. The effect of the addition of lignocaine on propofol emulsion stability. *Anaesthesia* 1996; 51:815-8.
22. Huang CL, Wang YP, Cheng YJ, Susetio L, Liu CC. The effect of carrier intravenous fluid speed on the injection pain of propofol. *Anesth Analg* 1995; 81:1087-8.
23. Glass PS, Gan TJ, Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89 (4 suppl): 7-14.
24. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hugg CC Jr, Muir KT, Szlam F: Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg* 1995;80:1990-3.
25. Başaranoğlu G, Erden V, Delatioğlu H: Reduction of pain on injection of propofol. A comparison of fentanyl with remifentanil. *Anesth Analg* 2002; 94: 1040-1.
26. Roehm KD, Piper SN, Maleck WH, Boldt J: Prevention propofol induced injection pain by remifentanil: a placebo controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia* 2003;58:165-70.
27. İyilikci L, Balkan BK, Gökeli E, Günerli A, Ellidokuz H. The effects of alfentanil or remifentanil pretreatment on propofol injection pain. *J Clin Anesth* 2004; 16: 499-502.