

ETOMİDAT ENJEKSİYON AĞRISININ GİDERİLMESİNDE FENTANİL İLE LİDOKAİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hanife ALTUNKAYA, Didem DAL, Serpil ÇİÇEK, Yaman ZORLUTUNA

City Hospital Kalp Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü (HA, DD, SÇ),
Kardiyovasküler Cerrahi Bölümü (YZ)

ÖZET

Bu çalışmada lidokain ve farklı dozlardaki fentanilin etomidata bağlı enjeksiyon ağrısını önlemedeki etkileri incelendi.

Kardiyak cerrahi yapılacak ASA II-III grubundan 200 olgu rastgele 4 gruba ayrıldı; etomidat enjeksiyonundan önce Grup I olgulara 1.5 µg kg⁻¹ fentanil, Grup II'ye 3 µg kg⁻¹ fentanil, Grup III'e 40 mg lidokain ve Grup IV olgulara serum fizyolojik (plasebo) verildi. Etomidat enjeksiyonuna bağlı ağrı insidansı plasebo grubunda %72 idi. Grup II ve Grup III'de enjeksiyon ağrısı Grup I ve Grup IV'den anlamlı derecede düştü (p<0.05). Fentanil 3 µg kg⁻¹ verilen Grup II ile lidokain 40 mg verilen Grup III arasında ağrı insidansı açısından anlamlı fark yoktu. Sonuç olarak etomidat enjeksiyonundan önce fentanil verilmesi enjeksiyon ağrısını azaltmakta ve ön ajan olarak fentanil 3 µg kg⁻¹ dozunda veya lidokain kullanılmasının ağrıyı anlamlı derecede önlediği saptandı.

ANAHTAR KELİMELE: Etomidat, fentanil, enjeksiyon ağrısı

SUMMARY

A COMPARISON OF THE EFFICACY OF FENTANYL AND LIDOKAIN IN RESOLVING THE INJECTION PAIN OF ETOMIDATE

In this study, we comperatively evaluated the effects of lidocaine and different doses of fentanyl in order to prevent injection pain due to etomidate.

Two hundred ASA II-III cardiac surgery patients were randomly allocated to one of four groups; Group I received fentanyl 1.5 µg kg⁻¹, Group II received fentanyl 3 µg kg⁻¹, Group III received lidocaine 40 mg and Group IV received placebo (normal saline) prior to etomidate. The incidence of pain in the placebo group was 72%. Group II and Group III had a significantly lower incidence of injection pain than Group I and Group IV (p<0.05). There was no significant difference in the incidence of pain between group receiving fentanyl (3 µg kg⁻¹) or lidocaine. It was concluded that, fentanyl pretreatment significantly decreased the incidence of pain on injection, but pain is prevented when the dose 3 µg kg⁻¹ fentanyl is used for pretreatment such as lidocaine.

KEY WORDS: Etomidate, fentanyl, pain on injection

GİRİŞ

Etomidat; 1972'den bu yana Avrupa'da kullanılan, kardiyovasküler sisteme minimal etkili ve başlangıç hızı yüksek, etki süresi kısa olan imidazol derivativesi bir intravenöz (iv) anestezi ajanıdır (1). Anestezi indüksiyonunda kullanıldığında kalp hızı, kan basıncı ve periferik dirençte hafif düşmeye neden olduğundan özellikle kardiyovasküler rezervi kötü olgularda iyi bir indüksiyon ajanıdır (2). Ancak analjezik etkisinin olmaması, enjeksiyonun ağrılı olması, tromboflebit, eritrositlerde hemoliz, istemsiz kas hareketleri ve postoperatif bulantı-kusma gibi yan etkileri nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır (3). Bu yan etkilerinden özellikle enjeksiyon ağrısını azaltmak amacıyla benzodiazepin ile premedikasyon, sodyum klorür ile dilüsyon, etomidat enjeksiyonu öncesi opioid veya lokal anestezi verilmesi gibi yöntemler uygulanmıştır (4). Ancak etomidat enjeksiyonuna bağlı

ağrıyı önlemek için verilmesi gereken ideal opioid dozu henüz belirlenmemiştir.

Çalışmamızda; etomidat enjeksiyonu sırasındaki ağrının azaltılması için fentanil 1.5 µg kg⁻¹, 3 µg kg⁻¹ veya lidokain kullanılmasının etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Çalışma; hastane etik komitesinin yazılı izni alındıktan sonra, açık kalp cerrahisi yapılacak ASA II-III risk grubunda toplam 200 olguda gerçekleştirildi. Yeterli kooperasyon kurulamayan, kronik ağrı sendromu, tromboflebit veya nörolojik hastalık öyküsü veren ya da çalışma sırasında analjezik kullanan olgular çalışma dışına tutuldular.

Olgular preoperatif vizitte değerlendirildi ve çalışma

hakkında bilgilendirildi. Olgulara operasyondan bir gece önce oral 5 mg diazem ve operasyon odasına alınmadan 30 dk. önce midazolam 0.05 mg kg⁻¹ intramüsküler (İM) ile premedikasyon yapıldı ve rastgele 4 gruba ayrıldı. Ameliyat odasına alınan olguların indüksiyon öncesi kalp atım hızı (KAH), oksijen saturasyonu (SpO₂) ve noninvasiv kan basıncı (KB) (Datascopie point of view 6000 monitör PM5027-L7, New Jersey-USA) monitorize edildi ve 18 G kanül ile el sırtından periferik intravenöz yol açıldı. Etomidat ağrısını giderici ön ajan, uygulayıcılardan bağımsız bir çalışmacı tarafından 5 ml volümde hazırlandı ve numaralı etiketlerle belirlenerek gruplandırıldı. Etomidate enjeksiyonundan 30 sn. önce numaralandırılmış enjektörlerle Grup I'deki olgulara 1.5 µg kg⁻¹ fentanil, Grup II'ye 3 µg kg⁻¹ fentanil, Grup III'e 40 mg lidokain ve Grup IV'e serum fizyolojik 5 ml volümde verildi ve kontrol grubu olarak kabul edildi. Enjeksiyon ağrısı; hastadaki şikayet ve bulgulara göre 0: ağrısız, 1: hafif ağrı, 2: orta ağrı ve 3: şiddetli ağrı şeklinde skorlandı (Tablo 1) (5). İndüksiyondan sonra damar yolu iptal edildi, operasyon bitiminde ve postoperatif 1.gün enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, hassasiyet takip edildi. Ön ajan verildikten 30 sn. sonraki SpO₂ değerleri kaydedildi. Endotrakeal entübasyonun gerçekleştirilmesi için iv 0.1 mg kg⁻¹ vekuronyum verildi. Anestezi idamesi %50 O₂ + %50 N₂O + %1-1.5 İsofluran ile sürdürüldü.

Tablo I: Enjeksiyon ağrısının değerlendirilmesi (6)

Ağrı Şiddeti	Bulgular	Skorlama
Ağrısız	Şikayet yok	0
Hafif ağrı	Yanma, soğukluk, sızlanma	1
Orta ağrı	Yüz buruşturma	2
Şiddetli ağrı	Kolun çekilmesi, bağırma	3

İstatistiksel değerlendirme; demografik veriler için student's t testi, ağrı skorları için tek yönlü ANOVA testi ile yapıldı. Post Hoc testler için Tukey testi uygulandı, p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında demografik özellikler açısından anlamlı fark yoktu (Tablo II).

Tablo II. Grupların Demografik Verileri (Ort±SD)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Cinsiyet (K/E)	19/31	17/33	16/34	10/40
Yaş	57.3±8.5	57.4±9.3	60.4±7.0	56.5±8.0
Boy (m)	1.61±0.80	1.62±0.78	1.61±0.85	1.68±0.84
Ağırlık (kg)	72.5±10.9	69.4±11.6	70.6±12.4	72.8±9.3

Enjeksiyon ağrısını önlemek amacıyla ön-ajan kullanılan gruplarda (Grup I, II, III) toplam ağrı skorları

kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.05). Ön-ajan olarak fentanil kullandığımız Grup I ile Grup II'deki olgularda enjeksiyona bağlı ağrı insidansı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p<0.05). Grup I ile Grup II ve III karşılaştırıldığında ise Grup II ve III'deki olguların ağrı skorları Grup I'deki olguların toplam ağrı skorlarından düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Grup II ile Grup III arasında ise anlamlı fark bulunmadı (p>0.05), (Tablo III).

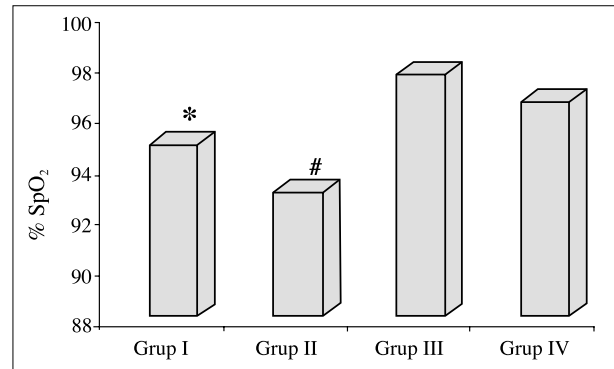
Tablo III: Olguların Ağrı Şiddetine Göre Dağılımı

	Ağrı Şiddeti				
	Yok:0 (%)	Hafif:1 (%)	Orta:2 (%)	Şiddetli:3 (%)	Toplam Ağrı Skoru
Grup I (n=50)	25 (50)	21 (42)	2 (4)	2 (4)	31/50
Grup II (n=50)	39 (78)	10 (20)#	1 (2)	0 (0)	12/50#
Grup III (n=50)	45 (90)	4 (8)#	1 (2)	0 (0)	6/50#
Grup IV (n=50)	0 (0)*	14 (28)*	30 (60)*	6 (12)*	92/50*

*p<0.05; Grup IV ile diğer gruplar karşılaştırıldığında

#p<0.05; Grup I ile karşılaştırıldığında

Gruplar arasında başlangıç SpO₂ değerleri açısından fark yoktu (p>0.05). Ön ajan verildikten 30 sn sonraki oksijen saturasyonları ise Grup I ve II'de, Grup III ve IV'e göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05). Grup I ile II arasında fark yoktu (p>0.05), (Şekil 1).



*p< 0.05; Grup I ile III ve IV karşılaştırıldığında

p<0.05; Grup II ile III ve IV karşılaştırıldığında

Şekil 1: Gruplar arasında ön ajan enjeksiyonu sonrası % periferik oksijen saturasyon oranları

Operasyon bitiminde ve postoperatif 1.günde olguların enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık ve hassasiyet görülmedi.

TARTIŞMA

Etomidat; kardiyovasküler sisteme minimal etkili bir intravenöz anestezi ajan olmasına karşın, özellikle enjeksiyonunun ağrılı olması ve trakeal entübasyon sıra-

sında analjezik etkisinin olmamasından dolayı KAH ve KB'da artmaya neden olması gibi önemli yan etkileri vardır. Etomidatın bu her iki yan etkisini azaltmak amacıyla en sık kullanılan yöntem, anestezi indüksiyonu sırasında fentanil ile kombinasyonudur (1,3). Çeşitli çalışmalarda etomidat enjeksiyonu öncesi opioid kullanımının enjeksiyon ağrısını azalttığı gösterilmiştir (3,6). Bizim çalışmamızda da ön-ajan olarak fentanil kullandığımız gruplarda enjeksiyon ağrısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Yapılan çalışmalarda barbitürat, lokal anestezi, alkol, antikonvülsan, antidepresan ve opioidlerin sinir iletimini yavaşlattığı gösterilmiştir (7). Alfentanil ve fentanil gibi kısa etkili opioidler etomidat enjeksiyon ağrısının önlenmesinde kullanılmıştır. Opioidler santral ya da periferik yolla analjezik etki gösterirler. Opioidler dorsal sinir köklerinin giriş zonunu etkileyerek anatomik olarak myelinsiz ve küçük çaplı liflerde ileti tipinde blok yapmaktadırlar. Ayrıca opioidlerin periferik yoldan etkili olduğu intravenöz reyonel anestezide kullanılarak gösterilmiştir (8,9).

Stockham ve ark (10) etomidat enjeksiyonundan önce $3.54 \mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil verildiğinde enjeksiyona bağlı ağrının azaldığını, ancak tamamen ortadan kalkmadığını göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada indüksiyonda $3-4 \mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil kullanıldığında etomidata bağlı enjeksiyon ağrısının azaldığı tespit edilmiştir (11).

Giese ve ark (3) yaptıkları çalışmada ise $100 \mu\text{g}$ fentanil etomidat enjeksiyonundan önce verilmiş ve enjeksiyona bağlı ağrı azalmış ancak tamamen ortadan kalkmamıştır. Aynı çalışmada fentanil kullanılan grupta opioide bağlı apne oluşmuştur.

Stockham ve ark (6) yaptıkları bir diğer çalışmada ise etomidate enjeksiyonundan önce verilen $100, 200$ ve $500 \mu\text{g}$ fentanilin enjeksiyona bağlı ağrı insidansını sırasıyla %13, %7 ve %0'a indirdiği gösterilmiştir. Ancak $500 \mu\text{g}$ fentanil kullanılan olgu grubunda solunum depresyonu oluşmuştur. Bizim çalışmamızda etomidat enjeksiyonundan önce Grup I'de $1,5 \mu\text{g kg}^{-1}$, Grup II'de $3 \mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil kullanılmış ve her iki grupta da enjeksiyona bağlı ağrı azalmıştır. Hafif ağrı görülen olgu sayısı 3 gr kg^{-1} fentanil verilen grupta $1,5 \text{ gr kg}^{-1}$ fentanil verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az bulunmuştur ($p<0.05$). Grup III (lidokain 40 mg) ile Grup II (fentanil $3 \mu\text{g kg}^{-1}$) arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ön ajan olarak $3 \mu\text{g kg}^{-1}$ fentanil kullanıldığında lidokaine yakın analjezi sağlanmıştır. Ancak fentanil verilen olgularda oksijen saturasyonu diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuş, fakat hiçbir olguda SpO_2 %90'nın altına inmemiştir.

Enjeksiyon ağrısını gidermede en sık kullanılan ajan lidokaindir. Çeşitli çalışmalarda lidokainin ön-ajan olarak kullanılmasının enjeksiyon ağrısını önlemede etkili olduğu, ancak enjeksiyona bağlı ağrıyı tamamen ortadan kaldırmadığı gösterilmiştir (12). Düşük dozda lidokainin küçük sinirler ve duysal sinir uçları üzerinde; buna karşın yüksek dozlarının hem duysal sinir uçları hem de sinir gövdeleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (7). Çalışmamızda ön ajan olarak lidokain kullanılan grupta enjeksiyon ağrısı %90 olguda engellenmiştir.

1977'de fosfatla tamponlanarak hazırlanan etomidatın uzun süre stabil kalamadığı tespit edildiğinde Cremophor EL, polietilen glikol, etanol, propilen glikol (%35) ve son zamanlarda hidroksipropil- β -siklodekstrin ile preparatları hazırlanmıştır (2,13,14). Etomidat yaygın olarak %35 propilen glikol ile hazırlanmaktadır. Propilen glikol 1,2-propenediol, higroskopik, visküz, renksiz sıvıdır ve molekül ağırlığı 76.1 dir. Oral, topikal ve parenteral ilaçların hazırlanmasında organik eritici olarak kullanılır (13,15). %35 propilen glikol ile hazırlanan etomidatın pH 5.1 ve osmolalitesi yaklaşık $4900 \text{ mOsmol L}^{-1}$ olur. Yapılan çalışmalarda osmolalitesi $1.0 \text{ osmol kg}^{-1}$ 'den fazla ve pH $<4, 11$ olan solusyonların özellikle el sırtındaki venlerden enjeksiyonunun ağrı ve tromboflebite neden olduğu gösterilmiştir (13-16).

Doenicke ve ark (13) yaptığı çalışmada etomidatın propilen glikol ve 2- hidroksipropil- β -siklodekstrin (HPCD) ile formüle edilmiş preparatları karşılaştırılmış ve HPCD ile çözünmüş etomidat preparatın farmakolojik ve farmakodinamik değişiklik olmaksızın enjeksiyonda ağrı, tromboflebit ve hemoliz oranının daha az olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda henüz Türkiye'de HPCD ile formüle edilmiş preparatı bulunmadığından etomidatın % 35 propilen glikol ile hazırlanmış preparatı (Hypnomidate Jansen Cilag, Germany) kullanılmıştır.

Sonuç olarak; % 35 propilen glikol ile hazırlanmış etomidat preparatının enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokain gibi, fentanil uygulamasının da ağrıyı azalttığı, hatta fentanil $3 \mu\text{g kg}^{-1}$ kullanıldığında ağrı oluşmasını lidokaine benzer düzeyde önlediği tespit edilmiştir.

Yazışma Adresi: Dr.Hanife ALTUNKAYA

Fatih Sitesi Ev-Ko Konutları F:66 No:8
Kozlu/ZONGULDAK
Telefon : 0372 2610169-1239
Faks : 0372 2610155
E-posta: haltunkaya@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Weiss-Bloom L, Reich DL. Haemodynamic responses to tracheal intubation following etomidate and fentanyl for anaesthetic induction report of investigation. Can J Anaesth 1992; 39: 780-3.
2. Doenicke AW, Roizen MF, Hoernecke R, Lorenz W, Ostwald P. Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. Br J Anaesth 1999; 83: 464-6.
3. Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH, Pace NL, Nelissen RH. Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. Anesth Analg 1985; 64: 871-6.
4. Holdcroft A, Morgan M, Whitwarm JG, Lumley J. Effect of dose and premedication on induction complication with etomidate. Br J Anaesth 1976; 48: 199-205.
5. Memiş D, Alpaydın T, Alayurt Ş, Pamukçu Z. Propofol enjeksiyon ağrısını önlemede ondansetron ve lidokain kullanılması. Anestezi Dergisi 2000; 8: 283-5.
6. Stockham RJ, Stanley TH, Pace NL, Gillmor ST, Groen F, Hilken P. Fentanyl pretreatment modifies anaesthetic induction with etomidate. Anesth Intensive Care 1988; 16: 171-6.
7. Pang WW, Mok M, Huang S, Hwang MH. The analgesic effect of fentanyl, morphine, meperidine, and lidocaine in the peripheral veins: A comparative study. Anesth Analg 1998; 86: 382-6.
8. Jaffe RA, Rowe MA. A comparison of the local anesthetic effects of meperidine, fentanyl, and sufentanil on dorsal root axons. Anesth Analg 1996; 83: 776-81.
9. Stockham RJ, Stanley TH, Pace NL, King K, Groen F, Gillmor ST. Induction of anesthesia with fentanyl or fentanyl plus etomidate in high-risk patients. J Cardiothorac Anesth 1987; 1: 19-23.
10. Stockham RJ, Stanley TH, Groen F, Gillmor ST, Pace NL, King K. Fentanyl vs etomidate plus fentanyl for anesthetic induction in high risk patients. Anesth Analg 1985; 64: 290-4.
11. Pang WW, Huang PY, Chang DP, Huang MH. The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: A comparison with lidocaine. Reg Anesth Pain Med 1999; 24: 246-9.
12. Besler M, Bilginer N, Ersin Y, Sağiroğlu E, Sarar S, Çelik M. Propofol enjeksiyon ağrısının giderilmesinde farklı ön-ajanların etkinliğinin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2000; 28: 404-8.
13. Doenicke AW, Roizen MF, Nebauer AE, Kugler A, Hoernecke R, Beger-Hintzen H. A comparison of two formulation for etomidate, 2- Hydroxypropyl--cyclodextrin (HPCD) and PropyleneGlycol. Anesth Analg 1994; 79: 933-8.
14. Doenicke AW, Angster R, Beger-Hintzen H, Nebauer AE. The new solvent 2- Hydroxypropyl--cyclodextrin reduces the side effects of etomidate. Anesthesiology 1991; 75: A381.
15. Zacharias M, Clarka RSJ, Dundee JW, Johnston SB. Evaluation of three preparations of etomidate. Br J Anaesth 1978; 50: 925-9.
16. Klement W, Arndt JO. Pain on i.v. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulation. Br J Anaesth 1991; 66: 189-95.

TÜRKÇE'YE ÇEVİRENLER

JAMES A. DINARDO

**Kalp Cerrahisinde
ANESTEZİ**Çeviri Editörü
Aslı DÖNMEZ

Birinci baskı

Başkent Üniversitesi
Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim DalıYrd. Doç. Dr. Adnan TORGAY
Uzm. Dr. Arash PİRAT
Doç. Dr. Aslı DÖNMEZ
Uzm. Dr. Ayda TÜRKÖZ
Yrd. Doç. Dr. Elif AKPEK
Yrd. Doç. Dr. Nusa TUNA
Uzm. Dr. Pınar ZEYNELOĞLU

Güneş Kitabevi, 2001