

# Propofol-fentanil anestezisinin tavşanlarda aorta ve renal hemodinami üzerine etkilerinin Doppler US ile değerlendirilmesi

Alpaslan Apan, M. Yasemin Karadeniz Bilgili, Fatma Çağlayan

## AMAÇ

Anestezik ajanlardan propofol ve fentanilin hemodinamik etkileri, sistemik arter basıncı ve kalp hızında azalma ile karakterizedir. Çalışmamızda, hayvan modeli kullanarak, bu hemodinamik değişikliklerin aorta ve renal arter kan akımı üzerine olan etkilerinin, Doppler US ile belirlenmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, 8 adet "New Zealand White" cinsi erkek tavşanda planlandı. Hayvanların, bazal aorta ve renal arter Doppler parametreleri (rezistif indeks, pulsatilite indeksi, maksimal ve minimal hızlar) intramüsküler 30 mg/kg ketamin ile sedasyon sonrası elde olundu. Bu esnada sağ femoral arter kanülasyonu ile arter basıncı ve kulaktan puls oksimetre değerleri izlendi. Kulak veninden 5-7 mg/kg propofol ve 1-2 µg/kg fentanil uygulamasından sonra renal arter ve aortaya ait Doppler parametre ölçümleri tekrarlandı.

## BULGULAR

Tavşanların bazal ölçüm değerlerine göre propofol ve fentanil anestezisi sırasında arter basıncı ve solunum hızında belirgin bir azalma (sırası ile %27 ve %53, p<0.05) saptanmasına rağmen aorta ve renal arter Doppler parametrelerinde istatistiksel farklılık saptanmadı.

## SONUÇ

Propofol-fentanil anestezisi renal arter ve aorta Doppler parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmamaktadır; postoperatif dönemde rezistif indeks ve pulsatilite indeksi değerlerinde değişiklik saptanması durumunda bu değişikliğin propofol-fentanil anestezisi kökenli olmadığı bilinen klinik olarak önem taşımaktadır.

Propofol, anestezisi induksiyonu, idamesi ve sedasyonu amacı ile kullanılan diizopropil fenol yapısında induksiyon ajanıdır. Metabolizmasının hızlı olması ve anesteziden derlenmenin çok uzun süreli infüzyon yapılan olgularda bile büyük farklılık göstermemesi nedeni ile anestezinin vazgeçilmez ilaçları arasına girmiştir. N<sub>2</sub>O ile birlikte veya tek başına opioidlerle kombinasyonu, total intravenöz anestezisi uygulaması adı altında yaygın kullanım alanı bulmuştur (1).

Propofolün sistemik arter basıncında azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Bu etkiden periferik vasküler rezistans, renal sempatik aktivite ya da baroreflaks duyarlılıkta azaltıcı etkisi sorumlu tutulmaktadır (2-4). İnsanlarda yapılan bir çalışmada propofolün iki farklı infüzyon dozu kullanılmış, baroreflaks yanıtın korunduğu fakat sistemik vasküler rezistansın azaldığı bildirilmiştir (5). Premedikasyon yapılmayan ve N<sub>2</sub>O kullanılmayan bir çalışmada ise propofolün sempatik sinir sistemi ve baroreflaks aktiviteyi azaltmak suretiyle etkili olduğu bildirilmiştir (6). Propofol infüzyonunun renal yetersizliği olan hastalarda eliminasyon kinetiğini etkilemediği ve ilacın bu hastalar için güvenli olduğu belirtilmektedir (7-12). Yoğun bakım hastalarında uzun süreli sedasyon uygulaması amacı ile kullanılması sırasında diğer ilaçlara göre pahalı olması dışında fark bulunamamıştır (13).

Renk modunun ve spektral datanın kombinasyonu ile, Doppler sinyali arteriyel ve venöz hemodinami hakkında fizyolojik bilgi sağladığı gibi, damar duvarı ve çapı hakkında anatomik bilgi de sağlamaktadır (14). Rezistivite indeksi (RI) Doppler ultrasonografiden elde olunan arteriyel dalga formunu karakterize etmekte sıklıkla kullanılan bir parametredir ve maksimum hız-minimum hız / maksimum hız (V<sub>maks</sub>-V<sub>min</sub>/V<sub>maks</sub>) formülünden hesaplanır. Pulsatilite indeksi (PI) ise RI ile yakından ilişkili bir parametre olup V<sub>maks</sub>-V<sub>min</sub>/Vortalama formülünden hesaplanır.

İndüksiyon sırasında oluşan hipotansiyonun renal kan akımı üzerine etkileri net olarak bilinmemektedir, bu nedenle çalışmamızda, propofol-fentanil anestezisi induksiyonunun aorta ve renal arter Doppler parametrelerine ve sistemik bulgulara olan etkilerinin hayvan modelinde belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

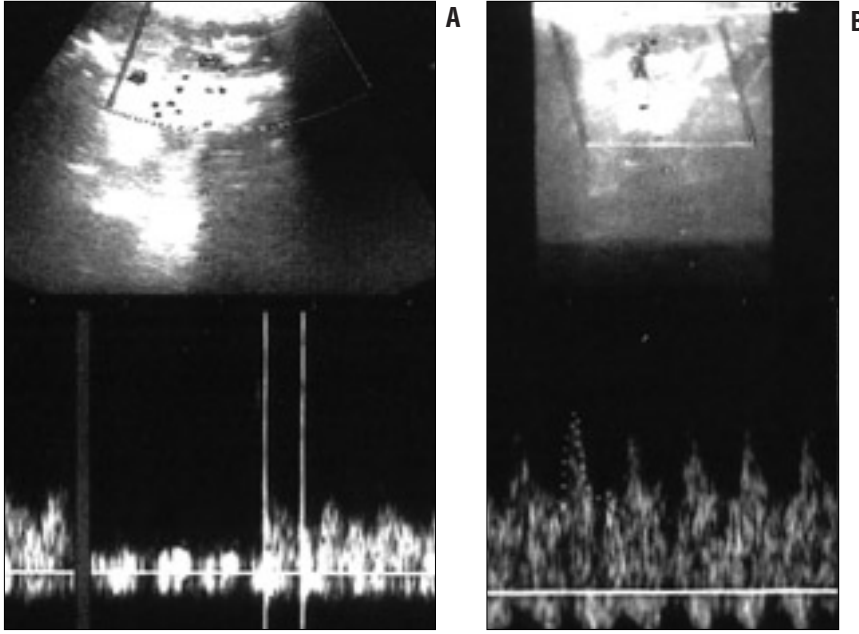
Çalışmamızda laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanılması ile ilgili ILAR (Institute for Laboratory Animal Research) tarafından belirlenen kural ve prensiplere uyulmuştur. Araştırma, ağırlıkları 2800± 250

M. Y. Karadeniz Bilgili (✉)  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik  
Anabilim Dalı, Kırıkkale

A. Apan  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim Dalı, Kırıkkale

F. Çağlayan  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi  
Anabilim Dalı, Kırıkkale

Gelişi: 10.12.2002 / Revizyon İsteği: 31.10.2003 / Kabulü: 04.12.2003



Resim. Propofol-fentanil anestezisi öncesinde (A) ve sonrasında (B) renal arter Doppler US dalga formu.

gr olan sekiz adet “New Zealand White” cinsi erkek tavşanda planlandı. Hayvanlar standart kafeslerde tek olarak bırakıldı. Araştırmanın başlamasından en az dört gün öncesinden çevre uyumu sağlandı. Ortam ısı 22±2°C olacak şekilde ayarlandı. Su ve yem sürekli olarak verildi. Sağ subkostal bölge ve abdomenin orta hattı kıllarından arındırıldıktan sonra LOGIQ 400 MD (GE Milwaukee, ABD) renkli Doppler US ile 7.5 MHz lineer prob kullanılarak tüm hayvanlar bireysel değişkenliği önlemek için tek radyolog tarafından değerlendirildi. Hayvan hareketlerinin önlenmesi ve optimal Doppler ölçümlerinin yapılabilmesi için 30 mg/kg intramüsküler ketamin ile sedasyondan sonra, renal arter, aortadan RI, PI, Vmaksimum (Vmaks) ve Vminimum (Vmin) değerleri elde olundu. Hayvanların bazal aorta ve renal arter Doppler parametreleri Grup I olarak değerlendirildi. Kalp hızı ve arter basıncı noninvazif olarak Cardiacap 5 (Helsinki, Finlandiya) marka monitör yardımı ile belirlendi. Kulağa puls oksimetre (SpO<sub>2</sub>) probu yerleştirildi. Puls oksimetre için kritik değer 90 olarak kabul edildi. Konik maske yardımı ile 1-2 L/dk O<sub>2</sub> verildi. Sağ femoral arter 1-2 ml lidokain ile cilt anestezisi yapıldıktan sonra kateterize edilerek arter basıncı ay-

nı monitör yardımı ile belirlendi. Kulak veninden 5-7 mg/kg propofol ve fentanil serum fizyolojik ile on kez sulandırılarak 1-2 µg/kg dozunda her ilaç iki dakika süre ile ve ilaç uygulamaları arasında 2 dakika beklenecek şekilde yavaş infüzyonla verildi (15,16). İlaç uygulamasından sonra vital bulgular da gözlenen en büyük değişim değerleri alındı. Bu işlemten sonra elde olunan aorta ve renal arter Doppler parametreleri Grup II değerleri olarak belirlendi.

Propofol-fentanil öncesi ve sonrası elde olunan değerler arasındaki fark Wilcoxon analizi ile değerlendirildi ve p<0.05 değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Hayvanların vital bulguları Tablo 1'de gösterildi. Kalp atım hızları açısından propofol-fentanil öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak an-

lamlı bir farklılık bulunamadı. Solunum hızı ve arter basıncı ise propofol-fentanil verilmesinden sonra belirgin ölçüde azaldı (%53 ve %27, p<0.05). Puls oksimetre değerlerinde infüzyon öncesine göre belirgin ölçüde azalma görülmesine rağmen solunum durması gözlenmedi. Propofol uygulamasından sonra myozis ve nistagmus hareketi gözlemlendi. Renal arter ve aortanın Doppler parametreleri (Vmax, Vmin, RI ve PI) Tablo 1 ve 3'te gösterildi. Propofol-fentanil verilmesinden önce ve sonra ölçülen renal Doppler ultrasonografi örneği Resim'de görülmektedir. Grup I değerleri ile Grup II aorta ve renal hemodinamik verileri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

### Tartışma

Klinik uygulamada, total intravenöz anestezisi indüksiyonu ve idamesinde propofol opioidlerle kombine edilmekte, bu durum hemodinamik değişikliklerin daha belirgin görülmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda, propofol ve fentanil kombinasyonu ile görülen hemodinamik değişikliklerin renal arter ve aorta kan akımı üzerine olan etkileri araştırıldı.

Propofolün sistemik arter basıncı ve kalp hızı üzerine olan etkilerinin kaynağını belirlemek amacıyla ile sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda barorefleks merkez olan pontaki retiküler formasyon ile rostral ventro lateral medulla (RVLM) arasında sinaptik bağlantı bulunduğu ve periferden alınan uyarıların bu merkeze iletilmesi belirtilmiştir. RVLM'nin blokajı ile renal sempatik sinir ve siyatik sinir uyarımı bloke olurken vazomotor tonus için çok gerekli olmayan ara merkez işlevi gördüğü gösterilmiştir (2).

Tablo 1. Grupların hemodinamik parametreleri

	Propofol öncesi	Propofol sonrası
Oksijen saturasyonu	96.3 ± 2.1	92.6 ± 3.7
Kalp atım hızı (dk)	234.8 ± 11.9	240.2 ± 7.2
Ortalama arter basıncı (mm/Hg)	109.1 ± 11.4	79.6 ± 7.8*
Solunum hızı (dk)	66.7 ± 6.2	30.6 ± 9.1*

\*: p<0.05

**Tablo 2.** Grupların renal hemodinamik parametreleri

	<i>Vmaks</i>	<i>Vmin</i>	<i>RI</i>	<i>PI</i>
Grup I	0.27 ± 0.08	0.11 ± 0.03	0.55 ± 0.11	0.82 ± 0.26
Grup II	0.24 ± 0.10	0.10 ± 0.05	0.58 ± 0.09	0.99 ± 0.37

Grup I: Hayvanların bazal renal arter Doppler parametreleri

Grup II: Hayvanların propofol ve fentanil infüzyonu sonrasında elde olunan renal arter Doppler parametreleri

Vmaks: maksimum hız, Vmin: minimum hız, RI: rezistivite indeksi, PI: pulsatilite indeksi

Vagal etkiyi azaltmak için atropinize edilen sıçanlarda propofol, sistemik arter basıncı ve kalp hızını doza bağlı olarak azaltmaktadır. Hemodinamik düzelmenin renal sempatik sinir aktivitesinin normale dönmesinden daha geç görülmesi ilacın direkt etkisine bağlanmaktadır (3). Propofol ile gözlenen hemodinamik etkilerin vasküler yapı ile oluştuğu belirtilmektedir (4). Sıçan aort düz kas hücre kültüründe propofolün epitelden salınan kalsiyumun alımını engelleyerek etkili olduğu bildirilmiştir (17). Tavşanlarda yapılan çalışmalarda propofol ile gözlenen hemodinamik etkilerin baroreseptör refleksi duyarlılıktaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Baroreseptör refleksin düşük dozlardan etkilenmediği, yüksek dozlarda 30 dakika süre ile baskılandığı gözlenmiştir (18). Tavşanlarda propofol verilmesi renal sempatik sinir aktivitesini azaltmakla birlikte tamamen ortadan kaldırmadığı ve vagotominin sonucu etkilemediği belirtilmektedir. Bunun yanında propofol ile oluşan bradikardinin Bezold-Jarisch refleksi ile bağlantılı olmadığı sonucuna varılmıştır (19). Tavşanlarda yapılan farklı bir çalışmada propofol ile baskılanan renal sempatik sinir aktivitesinin santral yolla oluştuğu düşünülmektedir. Propofol infüzyonu sonucu oluşan kan basıncı değişikliklerinin baroreseptör refleksi sistem ile kontrol edildiği ve

düşük dozlarda etkili olmadığı gösterilmiştir (20). Bu bulgu çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir. Arter basıncındaki azalma aorta ve renal kan akımını etkilememiş, kalp hızında belirgin bir azalma saptanmamıştır. Arter basıncındaki azalma, olasılıkla arteriyoler ve venöz sistem üzerine olan etkilerinden kaynaklanmaktadır ancak propofolün klinik dozlarda damarlar üzerine dilatasyona yol açmadığı gösterilmiştir (21).

İnvitro ve invivo çalışmalar RI'nın vasküler rezistansla ilişkili olduğunu göstermekte olup, RI distal vasküler rezistansın bir ölçütü olarak kabul edilmektedir (22-24). Ek olarak; RI ile yakın ilişkili bir parametre olan PI'nın da invitro çalışmalarda vasküler rezistansla ilişkili olduğu belirtilmektedir (25). Ancak, RI'nın sadece vasküler rezistans ile değişmediği; vasküler rezistans ve vasküler kompliyans kombinasyonu tarafından etkilendiği de hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir (25).

Çalışmamızda, sistemik arter basıncında propofol-fentanil anestezisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir, ancak gerek aorta ve gerekse renal arter Doppler parametrelerinde bir değişiklik saptanmamıştır; bu sonuç kompensatuar mekanizmalarla distal vasküler rezistansın bir ölçütü olan bu parametrelerin sabit kaldığını düşündürmektedir.

Postoperatif peryotta gelişebilecek pek çok komplikasyon renal arter Doppler parametrelerinde artışa neden olmaktadır. Özellikle, erken postoperatif dönemde tespit edilebilecek RI artışı, ciddi sistemik hipotansiyon, belirgin azalmış kalp hızı, periferik sıvı koleksiyonları, akut renal yetmezlik, hemolitik üremik sendrom gibi patolojilere sekonder ortaya çıkabilir. Postoperatif dönemdeki bu değişikliklerin etiyojisi araştırılırken propofol-fentanil anestezisinin renal arter ve aortanın Doppler parametrelerini etkilemediğinin bilinmesi önem taşımaktadır.

Sonuç olarak propofol ve fentanil ile oluşan hemodinamik değişikliklerin santral barorefleksi aktivitede azalma veya sempatik tonusun etkilenmesi sonucu periferik vazodilatasyona bağlı oluştuğu düşünülmektedir. Etkisinin uyanmaya göre uzun sürmesi sekonder metabolitlerin bu etkiyi sürdürdüğünü düşündürmektedir. Çalışmamızda, olası kompensatuar mekanizmalarla bu hemodinamik değişikliklerin renal arter ve aorta üzerine etkileri Doppler parametreleri ile tespit edilemeyecek düzeyde olduğu bulunmuştur. Erken postoperatif dönemde aorta ya da renal arter Doppler parametrelerinde tespit edilecek değişikliklerin propofol-fentanil anestezisine bağlı olmadığına bilinmesi de klinik olarak önem taşımaktadır.

**Tablo 3.** Grupların aortaya ait hemodinamik parametreleri

	<i>Vmaks</i>	<i>Vmin</i>	<i>RI</i>	<i>PI</i>
Grup I	0.29 ± 0.11	0.08 ± 0.02	0.73 ± 0.06	1.40 ± 0.32
Grup II	0.42 ± 0.33	0.10 ± 0.05	0.73 ± 0.10	1.46 ± 0.40

Grup I: Hayvanların bazal renal arter Doppler parametreleri

Grup II: Hayvanların propofol ve fentanil infüzyonu sonrasında elde olunan renal arter Doppler parametreleri

Vmaks: maksimum hız, Vmin: minimum hız, RI: rezistivite indeksi, PI: pulsatilite indeksi

## DETERMINING THE AORTIC AND RENAL HEMODYNAMIC EFFECTS OF PROPOFOL ON RABBITS USING DOPPLER ULTRASONOGRAPHY

**PURPOSE:** The hemodynamic effects of propofol-fentanyl anesthesia was known to reduce arterial pressure and heart rate. We aimed to determine the effects of propofol-fentanyl anesthesia on renal artery blood flow and aorta by using Doppler ultrasonography on an animal model.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was conducted on 8 male New Zealand White strain rabbits. The initial aortic and renal hemodynamic measurements were determined on animals using ketamin anesthesia. Later the right femoral arteries were cannulated for determining arterial blood pressure and pulse oximetry was followed from the ear. Propofol 5-7 mg/kg with fentanyl 1-2 µg/kg was injected via the ear vein. Doppler parameters (RI,  $RI$ ,  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ ) of the renal artery and aorta were determined after the anesthesia.

**RESULTS:** According to the basal measurements, arterial blood pressure and breath rates declined significantly (27% and 53% respectively,  $p < 0.05$ ); however there were no statistical alteration of aortic and renal artery Doppler parameters.

**CONCLUSION:** Anesthesia induced by propofol-fentanyl did not induce a statistically significant difference in Doppler parameters obtained from the renal artery and aorta. It is clinically important to know that determining the changes in  $RI$  and  $PI$  during the postoperative period is not related to the propofol-fentanyl anesthesia.

Key words: • Doppler ultrasonography • propofol • fentanyl • aorta • renal artery • vascular resistance

Tani Girisim Radyol 2004; 10:48-51

## Kaynaklar

1. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol an update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81:1005-1043.
2. Krassioukov AV, Weaver LC. Connections between the pontine reticular formation and rostral ventromedial medulla. *Am J Physiol* 1993; 265:1386-1392.
3. Krassioukov AV, Gelb AW. Actions of propofol on pontine neurons controlling arterial pressure in rats. *Can J Anaesth* 1995; 42:150-157.
4. Krassioukov AV, Gelb AW, Weaver LC. Actions of propofol on central sympathetic mechanisms controlling blood pressure. *Can J Anaesth* 1993; 40:761-769.
5. Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle M. Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987; 66:64-70.
6. Ebert TJ, Muzi M, Goff DR, Kampine JP. Does propofol really preserve baroreflex function in humans? *Anesthesiology* 1992; 77:337.
7. Martin PH, Murthy BVS, Petros AJ. Metabolic, biochemical and hemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. *Br J Anaesth* 1997; 79:276-279.
8. Ickx B, Cockshott ID, Barvais L et al. Propofol infusion for induction and maintenance of anesthesia in patients with end-stage renal disease. *Br J Anaesth* 1998; 81:854-860.
9. Dahaba AA, Klobucar FV, Rehak PH, List WF. Total intravenous anesthesia with remifentanyl, propofol and cisatracurium in end-stage renal failure. *Can J Anaesth* 1999; 46:696-700.
10. Kirvelä M, Olkkola KT, Rosenberg P, Yli Hankala A, Salmela K, Lindgren L. Pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in uremic patients. *Br J Anaesth* 1992; 68:178-182.
11. Wagner BKJ, O'hara DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33:426-453.
12. Nathan N, Debord J, Narcisse F, et al. Pharmacokinetics of propofol and its conjugates after continuous infusion in normal and renal failure patients: a preliminary study. *Acta Anaesthesiol Belg* 1993; 44:77-85.
13. McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, Byrne TK, Reeves ST. Continuous infusions of lorazepam, midazolam and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomised comparison. *Crit Care Med* 1999; 27:245-248.
14. Greiner N, Basseau F, Rey MC, LaGoarde Segot LL. Interpretation of Doppler signals. *Eur Radiol* 2001; 11:1295-1307.
15. Aeschbacher G, Webb AI. Propofol in rabbits. Determination of an induction dose. *Lab Anim Sci* 1993; 43:324-327.
16. Luo Y, Russel GB, Griffith JW, Lang CM. Comparison of anesthesia induced by ketamine-fentanyl combination and maintained by propofol or etomidate in New Zealand White rabbits. *Lab Anim Sci* 1995; 45:269-275.
17. Xuan YT, Glass PSA. Propofol regulation of calcium entry pathways in cultured A10 and aortic smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 1996; 117:5-12.
18. Kamijo Y, Goto H, Nakazawa K, Benson K, Arakawa K. Arterial baroreflex attenuation during and after continuous propofol infusion. *Can J Anaesth* 1992; 39:987-991.
19. Ma D, Chakrabati MK, Whitwam JG. Propofol, bradycardia and Bezold-Jarisch reflex in rabbits. *Br J Anaesth* 1999; 82:412-417.
20. Nakamura K, Hatano Y, Hirakata H, Nishiwada M, Toda H. Direct vasoconstrictor and vasodilator effects of propofol in isolated dog arteries. *Br J Anaesth* 1992; 68:193-197.
21. Runciman WB, Mather LE, Selby DG. Cardiovascular effects of propofol and of thiopentone anaesthesia in the sheep. *Br J Anaesth* 1990; 65:353-359.
22. Spencer JAD, Giussani DA, Moore PJ, Hanson MA. In vitro validation of Doppler indices using blood and water. *J Ultrasound Med* 1991; 10:305-308.
23. Halpern EJ, Merton DA, Forsberg F. Effect of distal resistance on Doppler US flow patterns. *Radiology* 1998; 206:761-766.
24. Norris CS, Barnes RW. Renal artery flow velocity analysis: a sensitive measure of experimental and clinical renovascular resistance. *J Surg Res* 1984; 36:230-236.
25. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 1999; 211:411-417.