

REMİFENTANİL VE ALFENTANİLİN ENDOTRAKEAL ENTÜBASYONDA SİPİROMETRİK PARAMETRELER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

*Erdal GEZER¹, Selda ŞEN¹, Bakiye UĞUR¹, Osman Nuri AYDIN¹, Mustafa OĞURLU¹,
Feray GÜRİSOY¹*

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı remifentanil ve alfentanil kullanılan hastalarda endotrakeal entübasyona yanıt olarak oluşan solunumsal değişikliklerin etkilerini spirometrik olarak araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışma retrospektif olarak hasta dosyalarındaki anestezi takip fişleri taranarak, genel anestezi altında opere olan 18-60 yaş arası 40 olgu seçilerek 2 eşit grup oluşturularak gerçekleştirildi. Remifentanil (Ultiva®) grubunda (Grup R) remifentanil; entübasyondan önce 1 µg/kg İV bolus, entübasyondan sonra 0.25 µg/kg/dak. infüzyonla, alfentanil (Rapifen®) grubunda (Grup A) alfentanil; entübasyondan önce 20 µg/kg İV bolus ve entübasyondan sonra 1 µg/kg/dak infüzyonla uygulanmış. İlaç verildikten sonra, entübasyondan hemen önce ve sonra, intraoperatif 5., 10. dakikalarda spirometreyle pik inspiratuvar basınç (PIP), plato basıncı (Pplato), havayolu direnci (Raw), akciğer kompliyans (C) değerleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Gruplar arasında pik inspiratuvar basınç, plato basıncı, kompliyans değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken; havayolu direnci bazal değerleri arasında alfentanil grubunda daha düşük olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P<0.05). Çalışmamızda remifentanil ve alfentanilin endotrakeal entübasyonda spirometrik parametreler; pik inspiratuvar basınç, plato basıncı, havayolu direnci, kompliyans değerleri üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı saptanmıştır.

Sonuç: Remifentanil ve alfentanilin elektif cerrahi uygulanan vakalarda solunumsal yan etkilere yol açmaksızın genel anestezi uygulamalarında güvenle kullanılabileceğini gözlemledik.

Anahtar kelimeler: Remifentanil, alfentanil, spirometrik parametreler

Evaluation of the Effects of Remifentanyl and Alfentanyl on Spirometric Parameters in Endotracheal Intubations

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to evaluate respiratory changes on spirometry which occur in response to endotracheal intubations in patients receiving remifentanyl and alfentanyl.

Materials and methods: This is a retrospective study. Spirometric data were derived from anaesthesia monitoring forms in patient files. The study included 40 patients aged between 18 and 60 years. They were assigned into two groups i.e. Group remifentanyl (R) (n=20) and Group alfentanyl (A) (n=20). Group R received intravenous bolus 1 µg/kg remifentanyl before intubations and 0.25 µg/kg/min remifentanyl after intubations and Group A received IV bolus 20 µg/kg alfentanyl before intubations and 1 µg/kg/min alfentanyl after intubations. Peak inspiratory pressure (PIP), plateau pressure (Pplateau), airway resistance (Raw) and pulmonary compliance (C) measured just before and soon after Remifentanyl and Alfentanyl were given and in the intraoperative fifth and tenth minutes were obtained.

Results: There was no significant difference in peak inspiratory pressure, plateau pressure and pulmonary compliance between the groups, but the difference in baseline airway resistance between the groups was significant (P<0.05). In fact, Group A had a lower airway resistance at baseline. Also, there was no significant difference between remifentanyl and alfentanyl in the spirometric parameters of peak inspiratory pressure, plateau pressure, airway resistance and pulmonary compliance upon endotracheal intubations.

Conclusion: It can be concluded that remifentanyl and alfentanyl do not cause respiratory side-effects in patients who undergo elective operations and can be administered safely for general anesthesia.

Key words: Remifentanyl, alfentanyl, spirometric parameters.

Opioidler günümüzde genel anesteziye inhalasyon ajanlarına gereksinimin azaltılmasında veya intraoperatif ve postoperatif dönemde analjezi sağlamak amacıyla klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır¹. Total intravenöz anesteziye (TİVA) propofol ile bir opioidin kombinasyonu popüler bir anestezi tekniğidir ve bir opioidin ek olarak verilmesinin propofolün anesteziye etkinliğini güçlendirdiği kabul edilir². Total intravenöz anesteziye genellikle etki başlama süresi kısadır ve

analjezik özelliklerinden dolayı remifentanil, sufentanil ve alfentanil gibi opioidler sıklıkla tercih edilirler^{3,4}.

Remifentanil esas etkisini supraspinal seviyede µ reseptörleri üzerinden gösteren çok kısa etkili opioid agonistidir^{5,6}. Remifentanil İV enjeksiyondan sonra non-spesifik kan ve doku esterazlarınca ekstrahepatik hidrolize uğrar. Etkisi 1-2 dakika içinde başlar ve yarılanma ömrü 8-20 dakikadır. Etkisi hızlı başlayıp sonlandığından klinik kullanımında dozu kolaylıkla

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

titre edilebilmektedir⁷. Anestezi indüksiyonunda hemodinamik stabiliteyi sağlamak için 0.5-2 µg/kg dozunda İV bolus; infüzyonda ise 0,1-1 µg/kg/dakika olarak kullanılmaktadır^{7,8,9,10,11}.

Alfentanil de etkisini santral µ reseptörleri üzerinden gösterir, etkisi çabuk başlar ve histamin salınımına neden olmaz¹⁶. Karaciğerde oksidatif N-O dealkilasyon ile inaktif metabolitlerine dönüşür ve böbreklerle atılır^{13,14}. Etkisinin çabuk başlaması ve hızla kanda dengeye ulaşması nedeniyle alfentanil; entübasyonda 5-50 µg/kg İV bolus olarak kullanılır, infüzyon olarak 0.25-1 µg/kg/dak. dozlarında uygulanmaktadır^{1,14-16}.

Opioidlerin anestezide kullanımının solunum fonksiyonları üzerinde önemli yan etkileri olabilir. Solunum depresyonu yanında deneysel ve klinik çalışmalarda İV verilmesini takiben bronşial düz kaslarda direkt bronkokonstriktör etkileri gösterilmiştir^{17,18}. Genel anestezi süresince bronşial tonusu artırmalarına bağlı olarak havayolu basıncını arttırarak ventilasyon güçlüğüne indükleyip, barotrauma riskini artırır^{19,20}.

Laringoskopi ve trakeal entübasyon sırasında 1-2 dak. içinde başlayıp 5 dak. içinde normal değerlere inmesi beklenen taşikardi, kan basıncı artışı dışında, solunuma direnç oluşumu, laringeal ve bronşial spazm ve solunum kaslarında spazm beklenebilir. Laringoskopi ve entübasyona alınan bu yanıtlar, laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasını takiben, sempatik ve sempatoadrenal aktivitede oluşan refleks artış sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu istenmeyen etkileri ortadan kaldırmak için; derin anestezi, topikal anestezi (direkt veya transtrakeal sprey), işlemden birkaç dakika önce intravenöz lidokain, alfa ve beta adrenerjik blokörler, alfentanil, remifentanil ve fentanil gibi ilaçlar verilebilir²¹.

Pik inspiratuvar basınç (P_{IP}) inspirasyon sırasında ölçülen en yüksek basınçtır. Pplato basıncı P_{IP}'i takiben inspiyumunda gaz akımının durması sırasında ölçülen basınçtır. Akciğer hastalığı olmayan normal ventilasyonda P_{IP}, Pplato basıncına eşittir veya ondan biraz fazladır²².

Akciğer kompliyansı gerekli tidal volümü oluşturabilmek için havayoluna uygulanan basınca karşılık akciğer volümündeki oluşan değişikliktir. Bilinen akciğer hastalığı olmayan entübe hastada akciğer kompliyansı 0.05 ile 0.08 L/cmH₂O (veya 50-80 mL/cmH₂O) arasındadır²³.

Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada amacımız; genel anestezi altında elektif cerrahi geçiren hastalarda anestezi indüksiyonunda verilen remifentanil ve alfentanilin solunum sistemi üzerine olan etkilerini spirometrik parametrelerle incelemektir.

MATERYAL VE METOD

Hastanemizde Temmuz-Aralık 2005 tarihleri arasında opere olan hastaların dosyalarındaki anestezi

takip fişleri taranarak; retrospektif çalışma gerçekleştirildi. Genel anestezi altında opere olan 18-60 yaş arası hastalardan seçilen 40 olgu 2 eşit gruba ayrıldı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım veya diğer akciğer hastalıkları, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği olan hastalar atopi nedeniyle betamimetik veya kortikosteroid ilaç alanlar çalışmaya dahil edilmediler.

Remifentanil grubunda (Grup R, n=20); entübasyondan önce 1 µg/kg İV bolus ve entübasyondan sonra 0.25 µg/kg/dak. infüzyonla remifentanil verilen hastalar kaydedildi. Alfentanil grubunda (Grup A, n=20); entübasyondan önce 20 µg/kg İV bolus ve entübasyondan sonra 1 µg/kg/dak. infüzyon uygulanan hastalar seçildi.

Bütün hastalara anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce 0.04 mg/kg dozda intramusküler (İM) midazolamla premedikasyon uygulanmıştır. Anestezi takip fişlerinden ameliyathaneye alındıktan sonra damar yolu açılıp monitorize edilen hastaların kalp atım hızı (KAH), sistolik, diastolik, ortalama arter kan basınçları (SAB, DAB, OAB), periferik oksijen saturasyon (SpO₂) bazal değerleri kaydedildi. İndüksiyonda; propofol (Propofol®, Zeneca 10 mg/mL) 2 mg/kg, vekuronyum bromid (Norcuron®, Organon Teknika 2 mg/mL) 0.1 mg/kg ve çalışma ilaçlarının IV verilmesini takiben 4. dakikada laringoskopi ve trakeal entübasyon gerçekleştirilmiş. Daha sonra %50:50 O₂:hava ile mekanik ventilatöre bağlanan hastalara propofol infüzyonu 4.5 mg/kg/h olarak başlanıp, son ölçümlerin kaydedildiği 10. dakikadan sonra %50:50 O₂:N₂O içinde % 2 sevoflurane ile anestezi idamesine devam edildiği kaydedilmiştir.

Çalışma ilacı verildikten sonra, entübasyondan hemen önce ve sonra, intraoperatif 5 ve 10. dakikalarda KAH, SAB, DAB, OAB, SpO₂ değerleri anestezi takip fişlerinden kaydedilmiştir. Solunum sistemi Y parçasına takılan yan akımlı spirometreyle (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland) P_{IP}, Pplato, Raw, C değerleri kaydedilmiştir. Spirometrik değerler, çalışma ilacı verilip anestezi indüksiyonu yapıldıktan sonra (bazal değer) ve entübasyon öncesi hasta yüz maskesiyle havalandırılırken kaydedilmiş, daha sonraki ölçümler ise entübasyon sonrası, intraoperatif 5 ve 10. dakikalarda hasta mekanik ventilatöre bağlandıktan sonra kaydedilmiştir. Mekanik ventilatörün solunum sayısı 12/dakika, inspiyum süresinin expiryuma oranı (I/E) 1/2 olarak ayarlandığı ve entübasyonda iç çapı 7-8 olan endotrakeal tüpler kullanıldığı kaydedilmiştir.

Çalışmadaki istatistiksel analizler "SPSS 13.0 For Windows" programı ile yapıldı. Grup içi ortalamaların karşılaştırılmasında Paired Student's t testi, Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Withney U testi kullanıldı. ASA ve cinsiyet karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. P<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya her iki grupta 12 erkek ve 28 kadın hasta olmak üzere 40 kişi dahil edilmiştir. Remifentanil grubunda yaş ortalaması 36.9613.3, alfentanil grubunda 42.5010.27 yıl olarak saptandı, gruplar arasında demografik veriler bakımından fark yoktu (Tablo I, $P>0.05$). Gruplar arasında KAH bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P>0.05$). Bazal değerlerle karşılaştırıldığında her iki grupta da indüksiyon sonrası, entübasyon öncesi istatistiksel anlamlı düşüş yaşanırken ($P<0.05$); entübasyon sonrası oluşan KAH'daki artış anlamsızdı ($P>0.05$). Gruplar arasında OAB değerleri karşılaştırıldığında; her iki grupta da indüksiyon sonrası düşme ve entübasyon sonrası artış istatistiksel anlamlı bulunmadı. Gruplar arasında SPO_2 değerleri benzerdi ($P>0.05$).

Tablo I: Grupların demografik özellikleri (Ortalama±standart sapma)

	GRUP	
	Remifentanil	Alfentanil
Olgu sayısı (n)	20	20
Cinsiyet (E/K)	7/13	5/15
Yaş (yıl)	36.9613.3	42.5010.27
Ağırlık (kg)	71.1013.0	71.2510.40
Boy (cm)	167.907.05	165.756.34

Her iki grupta, grup içi karşılaştırmada pik inspiratuar basınç değerleri bazal değerlerle kıyaslandığında ve gruplar arasındaki karşılaştırmada fark saptanmadı ($P>0.05$, Tablo II).

Tablo II: Ortalama pik inspiratuar basınç değerleri (Ortalama±standart sapma)

Ölçülen parametreler	GRUP	
	Remifentanil (cmH ₂ O)	Alfentanil (cmH ₂ O)
PİP ind. sonrası (bazal değer)	15.603.01	15.353.13
PİP ent. öncesi	15.503.73	14.803.07
PİP ent. sonrası	16.905.24	16.454.45
PİP 5.dak.	16.504.68	15.953.34
PİP 10.dak.	17.606.07	16.003.35

Gruplar arasında plato basınç değerleri aralarında fark yoktu ($P>0.05$, Tablo III). Gruplarda

bazal değerlere göre oluşan plato basınç değişiklikleri Tablo III'de gösterilmektedir.

Gruplar arasında havayolu dirençleri karşılaştırıldığında sadece bazal değerler arasında remifentanil grubuna kıyasla alfentanil grubunda daha düşük anlamlı fark saptandı. ($P<0.05$, Tablo IV). Gruplarda bazal değerlere göre oluşan havayolu direnci değişiklikleri Tablo IV'de gösterilmektedir.

Gruplar arasında kompliyans değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0.05$). Bazal değerlere göre oluşan kompliyans değişiklikleri Tablo V'de gösterilmektedir.

Tablo III: Ortalama plato basınç değerleri (Ortalama±standart sapma)

Ölçülen parametreler	GRUP	
	Remifentanil (cmH ₂ O)	Alfentanil (cmH ₂ O)
Pplt. ind. sonrası (bazal değer)	12.653.13	13.053.10
Pplt. ent. öncesi	13.003.87	12.402.89
Pplt. ent. sonrası	14.103.99	13.952.96
Pplt. 5.dak.	13.853.49	13.352.32
Pplt.10.dak.	14.404.20	13.402.76

* p 0.05, grup içi bazal değerle karşılaştırıldığında.

Tablo IV: Ortalama havayolu direnci değerleri (Ortalama±standart sapma)

Ölçülen parametreler	GRUP		P
	Remifentanil (cmH ₂ O/L/san)	Alfentanil (cmH ₂ O/L/san)	
Raw. ind. sonrası (bazal değer)	11.104.54	8.203.53**	0.027
Raw. ent.öncesi	10.605.72	8.753.83	>0.05
Raw. ent.sonrası	13.905.88	13.005.94	>0.05
Raw. 5.dak.	12.456.17	11.754.83	>0.05
Raw. 10.dak.	12.305.27	11.855.00	>0.05

* p 0.05, grup içi bazal değere göre karşılaştırıldığında

**p<0.05 gruplar arasında bazal değerler karşılaştırıldığında

Hastaların hiç birinde SAB'nın 90 mm Hg'nın, kalp atım hızının 50/dak.'nın, SpO_2 % 97'in altına düşmediği, bronkospazm, EKG takiplerinde anlamlı ST değişikliği ve ritm bozukluğu izlenmediği saptanmıştır.

Tablo V: Ortalama kompliyans değerleri (Ortalama ± standart sapma)

Ölçülen parametreler	Remifentanil (mL/cmH ₂ O)	Alfentanil (mL/cmH ₂ O)
Comp. ind.sonrası (bazal değer)	52.95±20.62	60.05±19.78
Comp. ent.öncesi	56.05±23.22	61.55±18.76
Comp. Ent.sonrası	48.05±18.32	50.00±20.14*
Comp. 5.dak.	48.50±16.22	48.85±22.36*
Comp. 10.dak.	47.65±16.96	48.40±22.83*

*p< 0.05, grup içi bazal değere göre karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

Anestezi indüksiyonunda ve idamesinde yaygın olarak kullanılan kısa etkili opioid olan remifentanil ve alfentanilin aralarında istatistiksel fark olmaksızın havayolu direnci, pik inspiratuar ve inspiryum plato basınçlarını artırmaksızın akciğer kompliyansını normal sınırlarda tuttukları sonucuna ulaştık. Entübasyon sonrası oluşan taşikardi ve hipertansiyonu baskılamada her iki ilacın yeterli olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı sonucuna varıldı.

Yaptığımız literatür araştırmalarında remifentanil ile alfentanilin spirometrik parametrelere olan etkisini benzer olarak araştıran çalışmalara rastlayamadık.

Conti ve ark.¹ elektif cerrahi geçirecek olan ASA I 20 hastada, genel anestezi indüksiyonunda 15 veya 30 µg/kg alfentanil uygulayarak solunum mekaniklerini ve hemodinamik verileri karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında; ölçülen havayolu direnci, akciğer kompliyansı, kalp atım hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark saptamamışlar ve opioid kullanımına bağlı solunumsal komponentle ilgili herhangi bir yan etki gözlemediklerini bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada biz de benzer sonuçlara ulaştık. Opioidlerin genel anestezi indüksiyonunda kullanımını takiben özellikle meperedin ve morfine bağlı olmak üzere histamin salınımı ve vagal tonusun artışına bağlı bronkokonstriksiyon gelişebilmektedir.²⁴⁻²⁷

Neto ve ark.²⁸ koroner arter cerrahisi uygulanan 20 hastada anestezi indüksiyonunda 30 µg/kg fentanil veya 120 µg/kg alfentanil İV bolus uygulayarak yaptıkları çalışmada solunumsal mekanikleri değerlendirmişler. İlaçlar verildikten sonra gruplar arasında 2., 5. ve 10. dakikalarda ölçülen elastans ve havayolu direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bu çalışmada yüksek doz İV bolus alfentanil uygulanmıştır. Olgularımızda havayolu direnci artışı olmamasını alfentanilin 1 µg/kg İV bolus ve entübasyon sonrası 20 µg/kg infüzyon şeklinde daha düşük dozda kullanılmasının doğal sonucu olduğunu düşündük.

Genel anestezi altında opere olacak, bronkodilatatör tedavisi alan sekiz hasta, astım veya benzer havayolu hiperaktivitesi olmayan dokuz hasta üzerinde yapılan ve indüksiyon ile anestezi idamesinde propofol, alfentanil kullanılan çalışmada gruplar arasında havayolu direncini değerlendirmişlerdir. Spontan solunumda (forced oscillation technique), indüksiyonda ve ekstübasyondan sonra yapılan ölçümlerde havayolu direnci açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamış ve havayolu duyarlılığı olan hastalarda alfentanilin güvenle kullanılabileceğini bildirilmiştir.²⁹ Bu çalışmaya benzer propofol ve alfentanil kullanılan grupta benzer olarak havayolu direncinin

artmadığı saptandı.

Tobias ve ark.³⁰ anestezi indüksiyonunda ve idamesinde propofol ile remifentanil kullandıkları iki ayrı grupta entübasyon öncesi ve sonrası 2., 4., 6., 8. ve 10. dakikalarda PIP, C, pik inspiratuar akım ile pik ekspiratuar akımı değerlendirdikleri çalışmada; gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır. Propofol ile remifentanilin genel anesteziye solunumsal değişiklikleri önlemede etkili bir yöntem olabileceğini bildirilmişlerdir.

Remifentanil ve alfentanilin endotrakeal entübasyonda spirometrik parametreler; PIP, PP, Raw, C değerleri açısından yapılan çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı; genel anestezi altında elektif cerrahi geçirecek olan hastalarda solunumsal komplikasyonlara yol açmadan rahatlıkla kullanılabilceğini sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Conti G, Cosmo DG, Bocci MG, Antonelli M, Ferro G, Costa R, Zito G, Proietti R. Alfentanil does not increase resistance of the respiratory system in ASA I patients ventilated mechanically during general anesthesia. *Can J Anesth* 2002; 49: 718-23
2. Billard V, Cazalaa JB, Servin F, Viviard X. Anesthésie intraveineuse a objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997; 16: 250-73
3. Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology* 1995; 83: 8-22
4. Smith C, McEwan AL, Jhaveri R, et al. The interaction of fentanyl on the Cp₅₀ of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994; 81:820-8
5. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259:712-8.
6. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Handbook of Clinical Anesthesia*, İngilizce 3. baskıdan Türkçe'ye çevrilmiş, 3. baskı (Çeviren: Elar Z.) İstanbul: Logos yayıncılık, 1999; 122-3.
7. Glass PSA, Gan TJ, Howel S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anaesth Analg* 1999; 89: 7-14.
8. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. *Intravenous Opioid Anesthetics*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:273-377.
9. Albrecht S, Schuttler J, Yarmush J. Postoperative pain management after intraoperative remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89 :40-5.
10. Hogue CW Jr, Bowdle TA, O'Leary C. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 1996; 83:279-85.
11. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-shortacting opioid. Remifentanil. *Anesth Analg* 1993; 77:1031-40.
12. Larijani GE, Goldberg ME. Alfentanil hydrochloride: A

- new short acting narcotic analgesic for surgical procedures. *Clinical Pharmacy* 1987; 6: 275-82.
13. Moyer Jr. Alfentail a pharmacological and clinical profile. USA: Janssen Pharmaceutica 1987; :1-72.
 14. Baley PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD (ed.). 5th ed. 2000; 1: 314-5; 333-4.
 15. Nauta J, deLande S, Koopman D. Anesthetic induction with alfentanil: a new short-acting narcotic analgesic. *Anesth Analg* 1982; 61: 267-72.
 16. Yonker-Sell AE, Muzi M, Hope WG. Alfentanil modifies the neurocirculatory responses to desflurane. *Anesth Analg* 1996; 82: 162-6
 17. Gentil B, Macquin-Mavier I, Harf A. Fentanyl-induced airway hyperreactivity in the guinea pig. *Eur J Pharmacol* 1989; 159: 1815.
 18. Cohendy R, Lefrant JY, Laracine M, Rebiere T, Eledjam JJ. Effect of fentanyl on ventilatory resistances during barbiturate general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 5958.
 19. Yasuda I, Hirano T, Yusa T, Satoh M. Tracheal constriction by morphine and by fentanyl in man. *Anesthesiology* 1978; 49: 1179.
 20. Cigarini I, Bonnet F, Lorino AM, Harf A, Desmots JM. Comparison of the effects of fentanyl on respiratory mechanics under propofol or thiopental anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1990; 34: 2536.
 21. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. baskı, İstanbul: Logos yayıncılık, 2004; 267, 77.
 22. Morgan GE, Michael SM, Murray JM, Larson CP . *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. New York: Mc Graw Hill, 2002; 47.
 23. Tobin MJ. Respiratory monitoring. *JAMA* 1990; 264: 244-51.
 24. JG Reves. Nonvolatile Anesthetic Agents. In: Morgan GE, Michael SM, Murray JM, Larson CP (eds.) *Clinical Anesthesiology*. New York: Mc Graw Hill, 2002; 167.
 25. Kayhan Z. İntravenöz anestezikler. Klinik Anestezi. 3. baskı İstanbul: Logos yayıncılık, 2004; 90.
 26. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Van Etten AP, Kripke BJ. Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 72330.
 27. Bowdle TA. Adverse effects of opioid agonists and antagonist -antagonists in anaesthesia. *Drug Saf* 1998; 19: 17389.
 28. Neto RPP, Auler JOC Jr. Respiratory mechanical properties during fentanyl and alfentanil anaesthesia. *Can J Anaesth* 1992; 39: 45865.
 29. Bilbault P, Boisson-Bertrand D, Duviolier C, Peslin R, Laxenaire MC. Influence de l'association propofol alfentanil sur les resistances bronchiques du sujet asthmatique (French). *Ann Fr Anesth Reanim* 1991; 10: 2648.
 30. Tobias JD, Johnson JO, Sprague K, Johnson G. Effects of rapacuronium on respiratory function during general anaesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 90812.

YAZIŞMA ADRESİ

Uzm.Dr. Erdal GEZER
AdÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği AYDIN

E-posta : erdalgezer@yahoo.com