

## Alfentanil İnfüzyonu ile Oluşturulan Genel Anestezinin Hemodinami ve Uyanma Üzerine Etkileri

Sema Tuncer<sup>1</sup>, Sadık Özmen<sup>2</sup>, Lütfi Yavuz<sup>2</sup>, Alper Yosunkaya<sup>1</sup>, Şeref Otelcioğlu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Konya.

<sup>2</sup>Yrd. Doç. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ISPARTA

<sup>3</sup>Prof. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Mersin

### Özet

Bu çalışmanın amacı, kardiyak problemleri olmayan (ASA I) ve olan (ASA II-III) iki grupta yüksek doz alfentanil ile oluşturulan anestezinin hemodinami, uyanma kriterleri ve postoperatif bulantı kusma üzerine etkilerini araştırmaktır. Grup I (n: 20) olgularda 150 µg/kg dozda alfentanil 10 µg/kg/dk hızla, grup II (n: 20) olgularda 90 µg/kg dozda alfentanil 6 µg/kg/dk hızla infüze edildi. İnfüzyon bitiminde 0.03 mg/kg flunitrazepam ve 0.3 mg/kg atrakuryum iv verildi. Kas gevşemesinin yeterli olduğu an endotrakeal entübasyonla anestezi induksiyonu tamamlandı. Anestezi idamesi grup I'de 2.5 µg/kg/dk, grup II'de 1.5 µg/kg/dk dozda alfentanil infüzyonu ve 4 L/dk O<sub>2</sub> + 4 L/dk N<sub>2</sub>O ile sağlandı. Alfentanil infüzyonu ve N<sub>2</sub>O inhalasyonu operasyon bitiminden 15-20 dk önce sonlandırıldı. Anestezi induksiyonu öncesi SAB, DAB, KAH değerleri kaydedilerek kontrol değeri olarak kullanıldı. SAB, DAB, KAH induksiyonun 1., 5., 10., 15. dakikalarında, cerrahi insizyondan önce ve sonra, operasyon süresince 10 dakikalık aralarla, alfentanil infüzyonunun sonlandırılmasından sonra 5 dakika aralarla kaydedildi.

Hemodinamik parametreler iki grupta da induksiyon ve anestezi idamesi süresince düştü. Grup I'deki düşüşler tedavi gerektirmezken; grup II'de bir olguda gelişen hipotansiyon ve dört olguda gelişen bradikardi tedavi gerektirdi. Hiçbir olguda anestezi süresince anestezi yetersizlik kriteri gözlenmedi.

Sonuç olarak nonkardiyak cerrahi planlanan riskli olgularda yüksek doz alfentanil infüzyonunun; hipnotik bir ajanla kombine edildiğinde laringoskopi, entübasyon ve cerrahi uyarılara karşı olumsuz yanıtları önleyerek stabil hemodinami ve güvenli bir anestezi ile inhalasyon anestezisine iyi bir alternatif olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Alfentanil, total intravenöz anestezi, hemodinami

### The Effects of General Anaesthesia Induced by Alfentanil Infusion on Hemodynamia and Awakening

#### Abstract

The aim of this study is, to investigate the effect of alfentanil anaesthesia, which is applied on patients with cardiac problems (ASA II-III) and non-cardiac problems (ASA-I) on hemodynamic values, weaning and postoperative nausea vomiting. In group I (n=20); alfentanil was infused 10 µg/kg/min rate at a 150 µg kg-1 total dose and in group II it was infused 6 µg/kg/min rate at a 90 µg/kg total dose. At the end of the infusion 0.03 mg/kg flunitrazepam and 0.03 mg/kg atracurium were administered and endotracheal intubation was maintained when the muscle relaxation is enough. Anaesthesia maintenance was performed with 2.5 µg/kg/dk/min alfentanil in group I and 1.5 µg/kg/min in group II in addition to 4 L/min O<sub>2</sub> + 4 L/min N<sub>2</sub>O. Alfentanil infusion and N<sub>2</sub>O inhalation were stopped 20 min before the final of operation. Systolic and diastolic arterial pressure and heart rate were recorded before anaesthesia induction and taken as control values. These were recorded at 1., 5., 10., 15 minutes of induction, before and after surgical incision, during operation with 10 minutes intervals and 5 minutes after the alfentanil infusion has been stopped.

The hemodynamic parameters were worsened in both two groups at inductions and maintenance of anaesthesia. In group I there was no treatment need but in group II hypotension and bradycardia was treated. Lack of anaesthesia was seen in any of the groups.

As a conclusion; we think that high dose alfentanil is a good alternative to inhalation anaesthesia by preventing negative responses to laryngoscopy, intubation, and surgical stimuluses and by performing a stabile hemodynamia and anaesthesia when it is combined with a hypnotic agent in high risky cases, which are planned for non-cardiac surgery.

**Key Words:** Alfentanil, total intravenöz anaesthesia, hemodynamia

Inhalasyon anestetiklerinin tekrarlanan uygulamalarının sakıncalı olması, hepatik ve renal toksisite endişesi, ameliyathane havasını kirleterek çalışanlara zarar vermesi nedeniyle büyük ve uzun süreli cerrahi girişimlerde total intravenöz anestezi (TIVA) uygulaması yaygınlaşmaktadır (1). TIVA da kullanılacak ajanın anestezi induksiyonunun hızlı,

anesteziden kurtulumun çabuk, somatik ve otonomik refleks yanıtları suprese etmesi arzulanır. Bu amaçla kuvvetli analjezik etkisi olan alfentanil ve remifentanil TIVA'da yaygın olarak kullanılmaktadır (2, 3). Farklı dozlarda alfentanil kullanımının; plazma düzeyleri ile terapötik etkileri arasındaki ilişki bilinmekle birlikte ideal doz tespiti tartışmalıdır (4).

Yüksek doz narkotik anestezisinde kardiyovasküler stabilite iyi olmakla birlikte; hipotansiyon, bradikardi, kardiyak aritmi gibi yan etkiler de görülebilir (5).

Çalışmamızda kardiyovasküler sorunları olmayan ve olan hastalardan oluşan iki ayrı grupta yüksek doz alfentanil ile oluşturulan genel anestezinin hemodinami, uyanma kriterleri ve postoperatif bulantı kusma üzerine etkileri araştırıldı.

#### Materyal ve Metod

Çalışma; etik komite ve olgu izni alınan ASA I risk grubunda ve ASA II-III risk grubunda toplam 40 olguda yapıldı. Olguların premedikasyonu 10 mg diazepam + 0.5 mg atropin ile operasyondan 45-60 dk önce İM uygulandı. Sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), kalp atım hızı (KAH) premedikasyon öncesinde 5 dk aralıkla alınan 3 ölçümün ortalaması alınarak kontrol değeri olarak kullanıldı. İntraoperatif hidrasyonun 7-10 ml/kg/saat dozda % 5 dekstrozs ringer laktat solüsyon ile sağlanması planlandı.

Hiçbir sistemik hastalığı olmayan grup I (n: 20) olgularda 150 µg/kg dozda alfentanil, 10 µg/kg/dk hızla; koroner iskemisi, geçirilmiş miyokard infarktüsü gibi kardiyak problemleri olan grup II

**Tablo 1. Anestezinin yetersizlik kriterleri.**

SAB ölçümlerinin kontrol değerinin 15 mmHg üzerine çıkması
Yeterli hidrasyona rağmen KAH'ın 90 vuru/dk'nın üzerine çıkması
Göz yaşarması, flushing, terleme, midriyazis gibi sempatik belirtiler
Yutkunma, trakeal çekilme, göz açma ve vücut hareketleri gibi somatik belirtiler

Alfentanil infüzyonunun ve N<sub>2</sub>O inhalasyonunun sonlandırılmasından sonra olgular yeterli spontan solunum sağlanana kadar % 100 oksijen ile asiste edildi. Bu süre içinde 2 dk aralıkla sözlü uyarı ile gözlerini açması istendi. Spontan solunum yeterli olduğunda ekstübasyon yapıldı. Hiçbir olguda rekürarizasyon yapılmadı. Sorulara oryante cevap verdiği ve komutlara uyduğu an olgular uyanık kabul edildi. Anestezi süresi, anestezinin sonlandırılmasından ekstübasyona kadar geçen süre, ekstübasyon süresi olarak kaydedildi. Sözlü uyarı ile gözlerini açtığı, sorulara oryante cevap verdiği ve emirlere uyduğu an uyanma süresi olarak kaydedildi.

**Şekil 1:** Grup I olguların hemodinamik verilerinin dağılımı ve kontrol değerine oranla istatistiksel karşılaştırılması.

(n:20) olgularda 90 µg/kg dozda alfentanil 6 µg/kg/dk hızla infüze edildi. Bu süre içinde sözlü uyarılara rağmen solunumun apneik veya yetersiz olduğu saptanan olgularda %100 oksijen ile solunum desteklendi. Alfentanil infüzyonu bitiminde 0.03 mg/kg flunitrazepam ve 0.3 mg/kg atrakuryum İV verilerek olgular % 100 oksijen ile solutuldu. Kas gevşemesinin yeterli olduğu an endotrakeal entübasyon yapılarak anestezi indüksiyonu tamamlandı. Anestezi idamesinde 4 L/dk oksijen ve 4 L/dk N<sub>2</sub>O ile hastalar solutuldu. Grup I'de 2.5 µg/kg/dk, grup II de 1.5 µg/kg/dk dozda alfentanil infüzyonu ve gerektiğinde 0.1 mg/kg atrakuryum uygulandı. Alfentanil infüzyonu ve N<sub>2</sub>O inhalasyonu operasyon bitiminden 15-20 dk önce sonlandırıldı.

SAB, DAB, KAH indüksiyonun 1., 5., 10., 15. dakikalarında, cerrahi insizyondan önce ve sonra, operasyon süresince 10 dk aralarla, alfentanil infüzyonunun sonlandırılmasından sonra ise 5 dk aralarla cerrahi bitimine kadar kaydedildi.

Işık refleksleri, pupil büyüklüğü, göz yaşarması, cilt insizyonuna alınan kardiyovasküler yanıt, terleme, gibi belirtiler izlenerek anestezinin yetersizlik kriterleri olarak kaydedildi (Tablo 1).

Postoperatif 24 saatlik takiplerinde gelişebilecek bulantı, kusma ve antiemetik ilaç gereksinimleri kaydedildi.

Elde edilen veriler "One Way ANOVA" testi ile değerlendirilerek p<0.05 anlamlı kabul edildi.

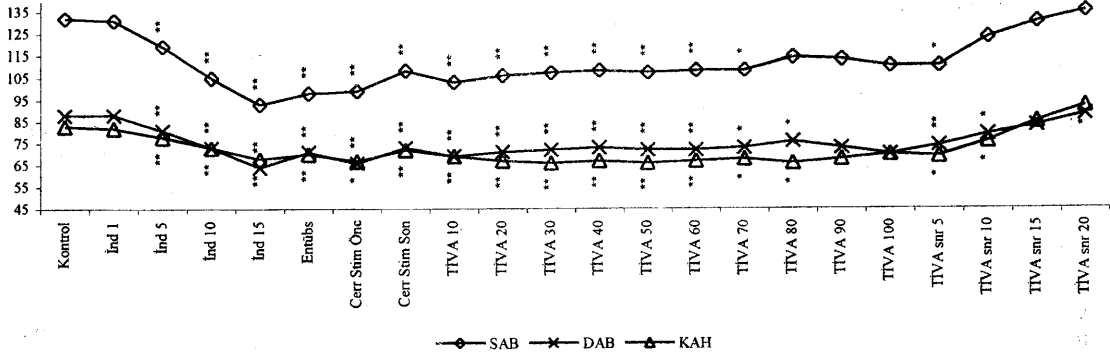
#### Bulgular

Olguların demografik verileri tablo 2'de gösterildi. Anestezi yetersizlik kriterleri iki grupta da normal sınırlarda olup ek alfentanil gereksinimi olmadı.

Grup I ve Grup II'de hemodinamik verilerin ölçüm yapılan dakikalardaki ortalama değerleri ve istatistiksel sonuçları şekil 1 ve şekil 2'de gösterildi.

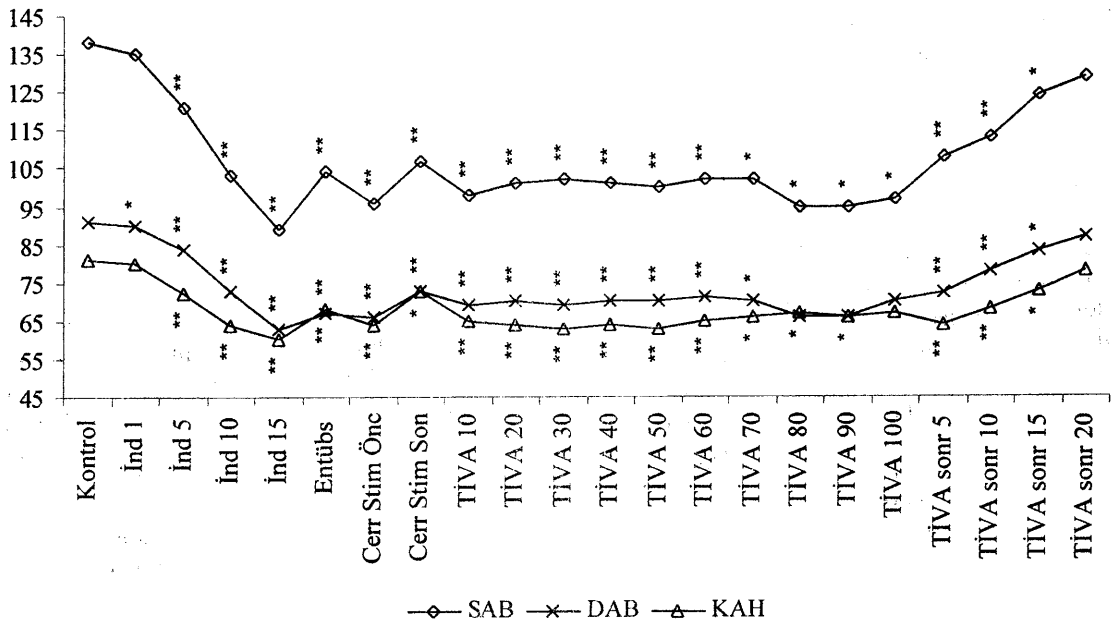
**Tablo 2: Olguların demografik özellikleri**

	Yaş (yıl)	Kilogram (kg)	Cins (E/K)
Grup I	51.95 ± 9.24	62.05 ± 6.82	10/10
Grup II	59.55 ± 6.54	64.15 ± 9.29	13/7



Şekil 1: Grup I olguların hemodinamik verilerinin dağılımı ve kontrol değerine oranla istatistiksel karşılaştırılması.

\* p<0.05 \*\* p<0.001



Şekil 2: Grup II olguların hemodinamik verilerinin dağılımı ve kontrol değerine oranla istatistiksel karşılaştırılması.

• p<0.05 \*\* p<0.001

Tablo 3. Anestezi, sözlü uyarılara cevap, ekstübasyon ve tam uyanma süreleri (dk±SS).

	Anestezi Süresi	Sözlü Uyarıya Cevap Süresi	Ekstübasyon Süresi	Tam Uyanma Süresi
Grup I	88.00 ± 13.02	10.35 ± 3.87	14.31 ± 5.59	29.20 ± 8.31
Grup II	78.50 ± 15.98	8.21 ± 3.22	10.25 ± 5.41	25.42 ± 8.41

SAB, DAB, KAH değerlerinde iki grupta da induksiyon süresince düşme oldu. Grup I olgulardaki SAB, DAB ve KAH değerlerindeki düşüşler tedavi gerektirmezken; grup II de 1 olguda gelişen derin hipotansiyon dopamin infüzyonu ile, 4 olguda gelişen bradikardi atropin ile tedavi edildi. İki grupta da bradikardi dışında ritim bozukluğu izlenmedi.

Grupların anestezi süresi, sözlü uyarılara yanıt, ekstübasyon ve tam uyanma süreleri ve istatistiksel sonuçları tablo 3'te gösterildi.

Postoperatif 24 saatlik bulantı kusma takibinde grup I de 6 olguda (% 30) bulantı, 1 olguda (% 5) antiemetik gerektiren şiddetli kusma oldu. Grup II de 5 olguda (% 25) bulantı gözlemlendi. Gruplar arası karşılaştırmada fark anlamsız bulundu (p>0.05).

Postoperatif olgu sorgulamasında; iki grupta da tüm olgular, anestezi öncesi hazırlıkları ve induksiyonunun başlangıç dakikalarını hatırladıklarını ifade ederken, cerrahi dönemle ilgili hiçbir şey hatırlamadıklarını ifade ettiler. Tam uyanma süresi sonrasında yer, zaman, kişisel bilgilerle ilgili tüm soruları doğru yanıtladılar.

### Tartışma

Semi sentetik opioid olan alfentanil; potent ve kısa etkili bir ajan olup, farmakokinetik olarak diğer opioidlere göre avantajları vardır. Yapısal olarak fentanile benzemekle birlikte; dağılım hacmi küçük, plazma proteinlerine bağlanımı fazla, eritrositlere bağlanımı oldukça az, eliminasyon yarılanma ömrü kısa, total vücut klirensi kısa ve yavaş, lipide çözünürlüğü az olan bir ajandır (6). Alfentanil tekrarlanan dozlarda fentanile oranla daha az kümülatif etkiye sahiptir (7). Cerrahi için yeterli anestezinin devamı minimum 300 ng/ml plazma alfentanil konsantrasyonu gerektirir. Tek doz uygulamadan 10 dk sonra plazma pik değeri % 30 azalır (6). Alfentanilin bolus infüzyon şeklinde kullanımının, iyi bir hemodinami sağladığı bildirilmektedir. 50 µg/kg bolus infüzyonundan 3-5 dk, 125 µg/kg bolus infüzyonundan 15-20 dk sonra plazma konsantrasyonu 300 ng/ml'nin altına düşer (7, 8).

Opioid anestezisinde rijidite gelişimi istenmeyen bir yan etkidir. Geliştiğinde kas gevşetici ile çözülmesi sağlanarak endotrakeal entübasyon gerçekleştirilmelidir (9-13). Benzodiazepinler, barbitüratlar ve propofol, opioidler ile gelişen rijidite insidansını azaltır (14). Çalışmamızda iki grupta da bilinç kaybı, alfentanil infüzyonu başlamasından 8-10 dk sonra gelişti. İndüksiyon süresi içinde olgularımızda belirgin bir rijidite gelişmedi. Opioidlere bağlı rijidite gelişmesinde santral venöz basıncın arttığı, arteryel basınç, kardiyak indeks ve sistemik vasküler rezistansta anlamlı değişiklik olmadığı, KAH değerlerinin ise arttığı bildirilmektedir (12). Çalışmamızda belirgin tedavi gerektirecek rijidite gelişmemesini iki grupta da bolus infüzyon süresini 15 dk gibi uzun sürede vermemize bağlıyoruz. İndüksiyon süresi içinde olgularımızda KAH artmaması da literatür bilgileri ile uyumludur. Bir çok çalışmada rijidite insidansının doza bağlı olarak oldukça sık görüldüğü ve bu oranın doza bağlı % 30-70 arasında gözlendiği bildirilmektedir (12, 15, 16). Araştırmacıların rijidite insidansını yüksek bulmalarının nedeninin, alfentanil induksiyon dozunu kısa sürede vermelerine bağlamaktayız.

Çalışmamızda SAB, DAB, ve KAH iki grupta da induksiyonda anlamlı azalmıştır. SAB grup I'de % 29, grup II'de % 35.3; DAB grup I'de % 27.6, grup II'de % 30.8; KAH grup I'de % 16.92, grup II'de % 25 oranında azalmıştır.

Alfentanilin küçük dağılım volümü yüksek başlangıç plazma konsantrasyonuna neden olarak periferik vazodilatasyonla hipotansiyona neden olabilir (17). Aulsems ve ark. (18) 150 µg/kg induksiyon dozu kullandıkları ve kardiyak problemi olmayan hastalarda SAB'da % 40 azalma bildirmişlerdir. Grup I olgularımızda araştırmacıların bulgularına göre daha az olan SAB'daki düşmeyi induksiyon dozunu daha uzun sürede vermemize bağladık. Grup II olgularımızda daha az dozda alfentanil kullanmamıza rağmen SAB, DAB ve KAH'da grup I olgulardan daha yüksek oranda düşme gözledik. İki grup arasındaki bu farkı grup II olguların kardiyak problemleri olmasına bağladık.

Endotrakeal entübasyon ve cerrahi stimülasyondan sonra görülen supraventriküler taşikardi, narkotik anestezisinde bradikardiden sonra görülen en yaygın aritmi olduğu bildirilmektedir (19). Olgularımızda grup II'de daha belirgin olan bradikardi dışında ritim bozukluğuna rastlanmadı.

Laringoskopi ve entübasyonda meydana gelen artmış hemodinamik yanıtların plazma katekolamin artışı ile paralellik gösterdiğini ve bunun miyokardiyal iskemiye neden olduğu bildirilmektedir (20). Hemodinamik yanıtların induksiyonda opioid kullanımı ile kontrol altına alındığını; laringoskopi ve entübasyonda hemodinamik yanıtı önleyen alfentanil plazma konsantrasyonlarının Aulsems (18) 449 ± 23 ng/ml, Lemmens (21) 440 ng/ml, Fragen (6) 400 ng/ml olduğunu saptamışlardır. Miller (22) 30 µg/kg bolus alfentanilin hemodinamik stabiliteyi bozmadığını ve katekolamin salınımını önlediğini bildirirken; Shafer (16) 40-80 µg/kg dozların yetersiz kaldığını, 130 µg/kg dozun hemodinamik stabiliteyi bozmadığını ve katekolamin salınımını önlediğini bildirmiştir. Lange (23) ve Sebel (24) kardiyak problemlili olgularda farklı dozlarda (80, 125, 176 µg/kg) kullandıkları alfentanil ile hemodinamik stabilitenin korunduğunu bildirmişlerdir. Farklı cerrahi ve anestezi stimulusları için farklı alfentanil dozlarına ihtiyaç duyulduğunu vurgulayan Maitre (25) ile aynı görüşü paylaşmaktayız.

Cerrahi insizyondan sonra SAB, DAB ve KAH değerleri induksiyondaki değerlerine göre anlamlı olmayan artış gözlendi. Hemodinamik stabilite TİVA süresince sağlandı ve bu süre içinde yetersiz anestezi kriterlerine rastlanmadı. TİVA sonrası dönemde SAB, DAB ve KAH yükselerek kontrol değerine yaklaştı.

Yüksek doz opioid anestezisinde uyanıklık önemli bir problemdir. Opioidlerin tek başına yeterli anestezi sağlamadığını savunan çalışmalar yanında (26-28), yeterli dozda opioid ile birlikte N<sub>2</sub>O ve kas gevşetici kullanımı ile yeterli anestezi sağlandığı bildirilmektedir (29). Yüksek doz alfentanil ve N<sub>2</sub>O kullanılan bir çalışmada; alfentanil infüzyonu cerrahi bitiminden 20 dk önce, N<sub>2</sub>O ise cerrahi bitiminde sonlandırılmış ve ekstübasyon süresi 22 dk bulunmuştur (16). Çalışmamızda iki grupta da ekstübasyon süresinin oldukça kısa bulunmasını alfentanil infüzyonu ve N<sub>2</sub>O inhalasyonunu aynı anda sonlandırmamıza bağladık.

Postoperatif bulantı kusma insidansı % 8-92 arasındadır. Opioidlerle sık görülen bulantı kusma insidansının N<sub>2</sub>O ilavesiyle daha da arttığı bildirilmektedir (30). Farklı opioid dozlarında da bulantı kusma insidansının değişmediği bildirilmektedir (16). Çalışmamızda farklı doz kullandığımız olgularda bulantı kusma açısından fark yoktu.

Opioid anestezisinde postoperatif solunum depresyonu önemli bir komplikasyondur. Çalışmamızda grup II de bir olguda görülen postoperatif solunum depresyonu opioid antagonisti ile tedavi edildi. Postoperatif yeterli solunumun sağlanması için alfentanil plazma konsantrasyonunun 200 ng/ml düzeylerine inmesi gerektiği bildirilmektedir (14, 31-34). Alfentanil plazma konsantrasyonu, kullanılan doza bağlı olmakla birlikte; infüzyonun kesilmesinden 5-20 dk içinde hızla düşmektedir (6,7). Çalışmamızda tedavi gerektiren postoperatif solunum depresyonunun % 2.5 oranında görülmesi; alfentanil ve N<sub>2</sub>O'nun cerrahi bitiminden 15-20 dk önce sonlandırılmasına bağlı olarak plazma konsantrasyonunun hızla azalması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak nonkardiyak cerrahi planlanan; sistemik hastalığı olmayan veya kardiyak problemleri olan riskli olgularda yüksek doz alfentanil infüzyonunun; indüksiyonda uzun bolus süresi ve infüzyonun cerrahi bitiminden 15-20 dk önce kesilerek güvenle kullanılabileceği ve inhalasyon anestezisine iyi bir alternatif olacağı kanısına varıldı.

#### Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Sadık Özmen  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak.  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD  
ISPARTA

#### Kaynaklar

- 1-Esener Z: Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, Samsun, Ekim 1991, s68.
- 2-Duthie D.J.R: Remifentanil and tramadol. Br J Anaesthesia 1998; 81:51-9.
- 3-TİVA ve sevofluran anestezisinde izlenen hemodinamik ve nöroendokrin değişikliklerin karşılaştırılması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1999; 27:449-53.
- 4-Mc. Leskey CH. Alfentanil-loading dose /continuos infusion for surgical anaesthesia. Anesthesiology 1982; 57:A68.
- 5-Lovenstein E: Narkotics in anesthesia: past, present and future. In: Opioids in Anaesthesia, (FG Estafanous, ed) Boston: Butterwords, 1984, p3-6.
- 6-Fragen RJ, Boaji LHD, Break GJJ: Pharmacokinetics of the infusion of alfentanil in man. Br J Anaesth 1983; 55:1077.

- 7-Bowil JG, Sebel PS, Blacburn CL, Helkants J. THA pharmacokinetics of fentanyl: A new opioid analgesic. Anesthesiology 1982; 57:439.
- 8-Sebel PS, Bowil J.G, Vander Haven A: Cardiovascular effects of alfentanil anesthesia. Br J Anaesth 1982; 54:1185.
- 9-Smith NT, Benthuyssen JL, Bickford RG, Sanford TJ, Blasco T, Dusce PC, Head N. Seizures during opioid anesthetic induction are they opioid induced rigidity? Anesthesiology 1989; 71:852-62.
- 10-Streisand JB, Bailey PL, Le Maire L, Ashburn MA, Tarver SD. Fentanyl induced rigidity and unconsciousness in human volunteers. Anesthesiology 1993; 78:629-34.
- 11-Hill AB, Nahrwold ML, de Resoyra M, Knight PR, Jones RM, Bolles RE. Prevention of rigidity during fentanyl-oxygen induction of anaesthesia. Anesthesiology 1981; 55:452-4.
- 12-Benthuyssen JJ, Smith N, Sanford TJ. Physiology of alfentanil-induced rigidity. Anesthesiology 1986; 64:440-6.
- 13-Ausems ME, Hug CC, Jr de Lange S. Variable rate infusion of alfentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for general surgery. Anesth Analg 1983; 62:982-6.
- 14-Vuy J, Li T, Engbergs FH. Pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to propofol or nitrous oxide for lower abdominal surgery in female patients. Anesthesiology 1993; 78:1036-45.
- 15-Özçam MG, Alhan G, Ünal H, Ebil S. Koroner arter cerrahisinde yüksek doz alfentanilin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri. TARK 1992; 20:227-31.
- 16-Shafer A, Sung ML, White RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfentanil infusion during general anesthesia. Anesth Analg 1986; 65:1021.
- 17-Camu F, Gepts E, Rucqui M. Pharmacokinetics of alfentanil in man. Anesth Analg. 1993; 76:1040-6.
- 18-Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, Stanski DR. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. Anesthesiology 1988; 68:851-61.
- 19-Benneft GM, Stanley TH. Comparison of the cardiovascular effects of morphine N<sub>2</sub>O balanced anesthesia before and after pancuronium in man. Anesthesiology 1979; 51:138.
- 20-Crawford DC, Fell D, Achola KS. Effects of alfentanil on the pressor and catecholamine responses to tracheal intubation. Br J Anaesth 1982; 59:707-12.
- 21-Lemmens HJM, Bovill JG, Hennis PJ, Burm AGL. Age has no effect on the pharmacodynamics of alfentanil. Anesth Analg 1988; 67:956-60.
- 22-Miller RD, Martineau JR, Hull AK. Effects of alfentanil on the hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. Anesth Analg 1993; 76:1040-6.
- 23-de Lange S, deBrujin N. Alfentanil -oxygen anesthesia: Plasma concentration and clinical effects

- during variable rate continuous infusion for coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 1983; 55:183-6.
- 24-Sebel PS, Bowill JG, Vonder HA. Cardiovascular effects of alfentanil anesthesia. *Br J Anaesth* 1982; 54:185-90.
- 25-Maitre PO, Vazeh S, Heykants J, Thamsen DA, Stanski DR. Population pharmacokinetics of alfentanil. The average dose plasma concentration relationship and interindividual variability, patients. *Anesthesiology* 1987; 66:3-12.
- 26-Mainzer J Jr. Awareness during fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 56:331.
- 27-Mark JB, Greenberg LM. Intraoperative awareness and hypertensive crisis during high dose fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia. *Anesth Analg* 1983; 62:698-704.
- 28-Schafer HG, Mars SCU: Awareness under total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 1989; 44:1005-11.
- 29-Ghoneim MM, Dhanaraj J, Choi WW. Comparison of four opioid analgesics as supplements to nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg* 1984; 63:405-9.
- 30-Alexander GD, Skupski JN, Brown EM. The role of nitrous oxide in postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1984; 63:175-84.
- 31-Goldberg ME, Torjman M, Bartkowski RR, Mora Christina T: Time course of respiratory depression after an alfentanil infusion-based anesthetic. *Anesth Analg* 1992; 75:965-71.
- 32-Mahle ME, White SE, Mometo MD. Delayed respiratory depression after alfentanil. *Anesthesiology* 1988; 69:593-5.
- 33-Ausems ME, Hug CC, Stanski DR, Burm AG. Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Anesthesiology* 1986; 65:362-7.
- 34-Power SJ, Morgan M, Chakrabarti MK. Carbon dioxide response curves following midazolam and diazepam. *Br J Anaesth* 1983; 57:837-41.