

71099

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU

**KORONER ARTER CERRAHİSİNDE
YÜKSEK DOZ ALFENTANİLİLE DÜŞÜK DOZ
ALFENTANİL-ISOFLURANE TEKNİKLERİNİN
PLAZMA KORTİZOL DÜZEYİNE VE HEMODİNAMİK
PARAMETRELERE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DOKÜMANTASYON MERKEZİ
Dr. Alper YOSUNKAYA

KONYA - 1994

ÖNSÖZ

Yetişmemde büyük emeği geçen, asistanlık öğrenimim süresince; bilgi, çalışkanlık ve azmiyle bana rehber olan, bundan sonra da rehber olacağına inandığım sayın hocam Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU ' na, Anabilim Dalı' mızın diğer değerli öğretim üyeleri sayın Doç. Dr. Selmin ÖKESLİ, Yrd. Doç. Dr. Sadık ÖZMEN ve Yrd. Doç. Dr. Ateş DUMAN ' a şükranlarımı sunmaktan kıvanç duyarım.

Çalışmamda bana destek ve yardımcı olan fakültemiz GKDC Kliniği değerli hoca ve asistanlarına, ayrıca çalışmam süresince her türlü yardımı esirgemiyen değerli ameliyathane teknisyenimiz sayın Rıfat YARPUZ' a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Alper YOSUNKAYA

KONYA - 1994

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Giriş	1
Genel Bilgiler	4
Kardiyak Cerrahide Opioidler	4
Alfentanil	13
Isoflurane (Forane)	21
Vecuronium (ORG NC 45, Norcuron)	23
Flunitrazepam (Rohypnol)	25
Termodilüsyon yöntemi ile CO ölçümleri	26
Materyal ve Metod	28
Bulgular	35
Tartışma	60
Sonuç	74
Özet	76
Kaynaklar	78

GİRİŞ

İnsana en güvenilir şartlarda anestezi vermek, operasyon sırasında bu güvenilir şartları muhafaza etmek, operasyon sonunda hastayı hiç bir zarara uğramamış olarak uyandırmak ve normal fizyolojik şartlarına iade etmek anesteziğin görevidir. Anestezi hiç şüpheyle uygulandığı her ameliyatta büyük önem taşır. Fakat kalp ameliyatları söz konusu olduğu zaman anesteziğin bilgisi, tecrübesi, dikkat ve disiplinli olması bütünü önem kazanır. Çünkü anestezi daha başlangıçta, anestezi için en fazla güvenmesi gereken iki organdan yani kalp ve akciğerden, birinin eksik şartlarıyla karşı karşıya demektir. Hastanın sağlığı ve hayatta kalabilmesi, ameliyatın çok iyi yapılmış olması kadar, dolaşım ve solunum fonksiyonlarının yakın takibine ve mümkün olan en iyi şartlarda tutulabilmesine bağlıdır.

Myokardiyal oksijen ihtiyacı ve oksijen sağlanması arasındaki dengesizlik iskemi ile sonuçlanabilir. Özellikle koroner arter by-pass greftlemesi (CABG) altındaki hastalarda Tablo 1' de görülen, myokardiyal oksijen balansında değişikliğe yol açan faktörlerden sakınmak gerekir. Bu yüzden CABG operasyonlarında uygulanan anestezi yöntemiyle, anestezi ve cerrahinin çeşitli dönemlerinde hemodinamik ve hormonal cevabın baskılanması ve taşikardiye, hipertansiyona, hipotansiyona müdahale edilmemesi gerekir. Bunu sağlarken entübasyon, cilt insizyonu, sternotomi ve sternal ayrılma gibi yüksek stimulus periyotları esnasında yüksek bir anestezi konsantrasyonuna ihtiyaç gösterirken, mammarian arter mobilizasyonu gibi daha düşük stimulus periyodu esnasında daha düşük anestezi konsantrasyonuna ihtiyaç vardır.

Günümüzde CABG operasyonlarında hemodinamik ve hormonal stabilitenin korunmasında, en çok kullanılan anestezi ajanı yüksek doz opioidlerdir. Tek doz kullanılan opioidler ile maksimal cerrahi uyarı devrelerinde istenen plazma konsantrasyonunu sağlamak güçtür. TIVA tekniğinin gelişmesi ile bu problemde ortadan kalkmıştır. Son zamanlarda geliştirilen komputer kontrollü infüzyon tekniği çok daha popüler hale gelmiştir.

Tablo 1. Myokardiyal oksijen balansında zararlı değişiklikler.

Myokardiyal O2 sağlanmasında artma	Myokardiyal O2 ihtiyacında azalma
1- Koroner kan akımında azalma	1- Taşikardi
a) Taşikardi	2- Duvar tansiyonunda artma
b) Diastolik hipotansiyon	a) Preload' da artma
c) Preload'ın artması	b) Afterload' da artma
d) Hipokapni	3- Kontraktilitede artma
e) Koroner spazm	
2- Oksijen vermede azalma	
a) Anemi	
b) Hipoksi	
c) 2.3 DPG 'da azalma	

Opium' un soporifik ve psikomimetik özellikleri, M.Ö 3. yüzyıldan beri bilinmesine karşın, 20' den fazla opium alkaloidinden morfin' in ilk kez izole edilmesi 1803 yılına rastlar. Modern araştırmalarda, otonomik fonksiyonda değişikliğe ve respiratuar depresyona yol açan özelliklerinden arındırılmış, morfin benzeri ve daha güçlü analjezik aktivitesi olan maddelerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Morfine karşı ilk üstünlük sağlayan temel ürün, meperidin 1939 yılında sentezlenmiştir. Anestezinin üç esas komponenti olan analjezi-narkoz-iskelet kas relaksasyonu özelliklerini bünyesinde barındıran meperidin, 1960' lı yıllarda nörolept analjezik olarak büyük oranda kabul görmüştür. Ne varki histamin salıverilmesi ve hipotansiyon gibi yan etkileri yüzünden, meperidin kullanımı sınırlı kalmıştır.

Morfin uzun yıllar, opioidler arasında standart olarak kalmışsa da uzun süreli etkisi ve özellikle N₂O ile kombine kullanıldığında ortaya çıkan kardiyovasküler depresyon, morfinin kullanımını sınırlayıcı etkenler olarak görülmüştür. Daha iyi morfin için araştırmalar 1956 yılında Belçika' da Janssen laboratuvarında başlatılmış, 1960' da çok özgün bir ürün, fentanyl sentezlenmiş, bunu 1974 yılında daha güçlü ve kısa-süreli etkili, majör operasyonlarda yüksek dozda belirgin etkinliği olan, fentanyl

analoğu sufentanil sentezlenmiştir. Geriye kısa süreli cerrahi girişimler ve özellikle ayakta gelen hastalar için uyanmayı etkilemeyen çok kısa süreli analjezik etkisi olan, belirgin bir analjezi sağlayan ajanın sentezi kalmış ve 1976 yılında tüm bu gelişmelere yanıt veren alfentanil geliştirilmiştir. TİVA tekniğinin gelişmesiyle de, büyük ve uzun süreli operasyonlarda alfentanil başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

Kardiovasküler cerrahi en fazla cerrahi stimulusun olduğu bir cerrahi türüdür. Bu yüzden kullanılan ilacın, hemodinamiyi minimal etkilemesi, myokardı en az düzeyde deprese etmesi, çok kısa süreli etkisi olmaması, güçlü bir analjezik etkisinin bulunması gerekir. Alfentanil uygulamasında en önemli potansiyel sorun olarak görülen " kısa etki süresi " infüzyon uygulaması ile aşılmaya çalışılmıştır.

Geniş bir doz intervalinde çeşitli infüzyon hızları ve bunlara bağlı kan opioid düzeyleri ortaya konmuşsa da, en uygun doz konusunda tartışmalar sürmektedir. Aynı zamanda fentanyl ve sufentanyl gibi alfentanil'inde, çok yüksek dozlarda bile cerrahi anestezinin tamamında anestezi oluşturma ve idamesinde yeterli olmadığından söz eden çalışmalar vardır (1).

Bu nedenle biz çalışmamızda, koroner arter by-pass greftlemesi altındaki hastalarda, fentanyl' e göre kümülatif etkisi daha az olan, postoperatif solunum desteğine daha kısa ihtiyaç gösteren yüksek doz alfentanil tekniğine karşı, kötü uyarılara hemodinamik-endokrin cevapların süpresyonunda, düşük doz alfentanil+isoflurane tekniğinin bir alternatif olarak kabul edilip edilmeyeceğini karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık. Volatil anestezik ajanlar arasında kardiyak depresif etkisi en az olan ve son zamanlarda kardiyak cerrahide hipotansiyonun kontrolünde, düşük konsantrasyonlarda, yüksek doz opioid anestezisine çok sık ilave edilen isoflurane' ı kullandık. Böylece tartışılan alfentanil infüzyon dozuna, yeni bir alternatif getirebilirmiyiz diye düşündük.

Çalışmamızda bu amaçla her iki tekniğin hemodinamik ve hormonal parametrelere etkisini karşılaştırdık. Ayrıca opioid anestezisinin önemli problemlerinden biri olan göğüs duvarı rijiditesinide inceledik. Bu konuda da her iki tekniğin bir birine olan üstünlüğünü araştırdık.

GENEL BİLGİLER

KARDİYAK CERRAHİDE OPIOİDLER

Kardiyak cerrahide kullanılacak anestezi yöntem veya ilaç konusunda kesin kurallar yoktur. Önemli olan kalp hızı ve kan basıncında ani ve önemli derecede değişiklik yapmayacak; trakeal entübasyon veya cerrahi uyarılara anormal yanıtı yol açmayacak derinlikte anestezi sağlamaktır. Kardiyak cerrahide potent inhalasyon anestezikleri de kullanılabilir, ancak sağladığı kardiovasküler stabilite ile yüksek doz opioid anestezisi en çok kullanılan yöntemlerden biri haline gelmiştir.

Opioidler anestezi bir maddedir ?

Opioidleri anestezi için primer ilaç olarak kullanırken, doğru bir anestezi oluşturmada, gerçekten kabiliyetli olup olmadığı sorusu etrafında bugün bile tartışmalar devam etmektedir. Bazıları inatla opioidlerin bilinç kaybı veya amnezi oluşturmadağına inanırlar (2). Bu görüş kardiyak cerrahi için yüksek doz fentanyl uygulanan hastalarda, farkında olma raporları tarafından desteklenmiştir (3,4,5).

Opioidleri anestezi olarak kabuleme kararı anestezinin tanımına bağlıdır. Prys - Roberts" bilinç kaybı oluşturan ilaçların bir sonucu olarak, hastaların kötü uyarıları farketmemesi ve hatırlamaması olayını anestezi hali" olarak tanımlamıştır. Otonomik reflex cevapların supresyonu veya analjezi gibi anesteziklerin diğer bütün nitelikleri, ilaçların alternatif farmakolojik özellikleri olarak sınıflandırılır. Bunlar anestezi halin komponentleri değildirler. Yeterli dozda opioidler hiç şüphesiz cerrahiden haberdar olmama ve bilinç kaybı oluşturabilmektedirler. Bu yüzden Prys - Roberts tarafından ileri sürülen tanımlamaya göre, opioidler anestezi bir maddedir (6).

Morfin'in dışında, opioidlerin anestezi olarak en küçük etkisi bile; yavaş senkronize delta dalgaları ve 8 - 10 Hz' den daha yüksek frekansların olmaması ile karakterize EEG ' de anlamlı değişiklikler oluşturlar (7,8). Jenaralize kortikal

depresyonu yansıtan (ör. anestezi) bu değişiklikler, konvansiyonel anestezi ajanları ile cerrahi anestezi esnasında görülenlere benzer.

Opioidlerin yol açtığı, kortikal depresyona bağlı oluşan bilinç kaybının mekanizması bilinmemektedir. Ancak bilinç kaybının uygun naloxone dozu ile geri döndürülebilmesi, bu mekanizmanın opioid reseptörleri içeren bir yolla oluştuğunu akla getirmektedir (9).

Kardiyak Cerrahide Opioidlerin Kullanımı

Yüksek doz morfin kullanımı, 1965 - 1970 yılları arasında, bir anestezi tekniği olarak gelişmiştir. 1969 yılında Lowenstein ve arkadaşları, ağır valvüler kalp hastalığı bulunan hastalarda, sedasyon için yüksek dozda morfin kullanımının, bariz dolaşımsal bir etkiye yol açmaksızın iyi tolere edildiğini ve cerrahiden sonra da mekanik ventilasyona ihtiyaç gösterdiğini gözlediler. Bu gözlem valvüler kalp hastalığına sahip kardiyak cerrahi altındaki hastalar için, anestezi olarak morfin dozuna eşdeğer uygulamaya yol göstermiştir. Bununla birlikte Lowenstein tarafından tanımlanan dozda morfin (0.5 - 3 mg/ kg) ağır hastalığı olanlarda yeterlidir. Daha iyi olan diğer hastalarda ise ciddi dezavantajlara sahiptir. Morfinin 8 - 11 mg / kg gibi son derece yüksek dozlarda bile yetersiz anestezi oluşturmaması, histamin salıverilmesine bağlı hipotansiyon krizleri, intraoperatif ve postoperatif sıvı ve kan ihtiyacında artmaya neden olması, majör problemlerdir. Bu problemleri yenmek için azot protoksit, halotan, diazem gibi ilavelerle morfin dozunu düşürmek bile, kan basıncında düşme ve kardiyak outputta azalma ile birlikte bariz myokardiyal depresyona yol açması yüzünden memnun edici olmamıştır (9).

Morfin kullanımı ile yukarıdaki problemlerin gözlenmesi alternatif olarak diğer opioidleri araştırmaya yöneltmiştir. Meperidin anestezi dozda kullanıldığında anlamlı bir şekilde myokardiyal depresyon, taşikardi ve hipotansiyona yol açmaktadır (9).

Kardiyak anestezide fentanyl kullanımı ilk olarak 1978 yılında Stanley ve Webster tarafından rapor edilmiştir. Bundan sonra fentanyl ve fentanyl' in iki yeni analogu olan alfentanil ve sufentanil ' in kardiyak cerrahide uygulanması konusunda yaygın araştırmalar yapılmıştır. Kardiyak cerrahi altındaki hastalar için fentanyl ve analoglarının önemli kazancı, kardiovasküler depresyona yol açmamalarıdır. Bu özellik hipotansiyonel ataklar can alıcı şekilde olduğu zaman, özellikle anestezinin indüksiyonu esnasında önem kazanır (9).

Cerrahi esnasında hemodinamik stabilite yönünden, opioitler arasında farklılıklar vardır. Bir çalışmada; fentanyl ve sufentanil'in indüksiyonları esnasında benzer hemodinamik stabilite olduğu, fakat alfentanil'in myokardiyal iskemi ve hemodinamik instabiliteye neden olduğu sonucuna varılmıştır (10). Howie ve arkadaşları ise elektif CABG cerrahisi altındaki hastalarda sufentanil uygulananlarda sistemik vasküler rezistansın (SVR) düşük olmasına rağmen, fentanyl ve sufentanil anestezisi arasında az bir fark olduğunu buldular (11). Valvüler cerrahi altındaki hastalarda ise bu üç opioidin hepsi memnun edici bir anestezi oluşturmaktadır (12). Bununla birlikte CABG 'si için en iyi anestezi ajan seçimi hala tartışmalıdır. Son zamanlarda yapılan iki çalışma; CABG altındaki 2000 hasta üzerinde yapılmış olup, hastalara inhalasyon ajanları veya fentanyl ve sufentanil' den birisi ile anestezi uygulanmış ve operasyon sonunda, anestezi tekniğine göre anlamlı bir fark oluşturmadığı kanısına varılmıştır (13,14).

Sebel ve arkadaşları yaptığı çalışma sonucunda, sufentanil anestezisinin daha az hemodinamik bozukluk yapması ile stabil bir anestezi oluşturarak, fentanyl' e göre daha avantajlı olduğu kanısına vardılar (15).

Sternotomi ve aort disseksiyonu esnasında meydana gelen taşikardi ve hipertansiyon, kardiovasküler stabilitenin yetersiz olduğunun göstergesidir. Benzer fentanyl dozlarında bile cerrahi stimulusa hemodinamik cevaptaki farklılık muhtemelen değişik araştırmacılar tarafından çalışılan farklı hasta popülasyonlarının bir yansımasıdır (9).

Hemodinamik yanıtta bir faktörde β - blokörlerin etkisidir. Fentanyl ile anestezi verilen koroner arter by-pass greftlemesi (CABG) altındaki hastalarda, β - blokör almayan hastaların % 86 'ında sternal ayrılma esnasında hipertansiyon oluşmuş, β - blokör alan hastalarda ise bu esnada sadece % 33 oranında hipertansiyon meydana gelmiştir (16).

Myokardiyal hasarın derecesi de sonucu etkileyebilir. Ağır veya bariz myokardiyal disfonksiyonlu hastaların anestezisi için daha düşük bir opioid dozuna ihtiyaç duyulduğu çeşitli araştırmalarda gözlenmiştir. Bu durum hastalarda değişen farmakokinetiğin bir sonucu olabilir. Kardiyak outputun azalmasının sonucu olarak, karaciğer kan akımında bir azalma olacaktır. Bu da plazma klirensini düşürecektir. Böylece sol ventrikül fonksiyonu zayıf hastalar, sol ventrikül fonksiyonu iyi olan hastalara göre verilen yükleme dozu veya infüzyon oranı için, beyin ve plazma

konsantrasyonları daha yüksek olacaktır (9).

Anestezinin indüksiyonunda, yüksek dozda tek bir bolus şeklinde uygulama tekniği, ne farmakokinetik olarak mantıklıdır ne de etkilidir. Bununla birlikte yüksek plazma ve beyin konsantrasyonları hemen gözlenmektedir. Fakat bu konsantrasyon hızlı bir şekilde azalarak, sternotomi ve aort disseksiyonu gibi maksimum stimülasyon zamanında minimum etki seviyesine inebilir. Bu yüzden başlangıç yükleme dozunu takiben devamlı bir infüzyon uygulamak çok daha iyidir. Alfentanil ve fentanyl' in devamlı infüzyonu, intraoperatif stimuluslara hemodinamik ve hormonal cevapların süprasyonunda daha etkilidir (17,18).Fentanyl ve alfentanil'in infüzyonu esnasında hemodinamik stabiliteyi komputer kontrollü infüzyon sistemi daha fazla artırabilir (9).

Opioid Anestezisi ve Myokardiyal Metabolizma

Deney hayvanlarında fentanyl'in myokardiyal metabolizma veya koroner sirkülasyon üzerine bir etkisi yoktur. Fakat koroner arter hastalığı bulunanlarda, bu durum cerrahinin etkisi ve anestezie eşlik eden diğer ilaçlar tarafından sıklıkla etkilenmektedir. Yapılan bir çalışmada etomidate (0.3 mg / kg) , fentanyl (10 µg / kg) uygulandıktan sonra verilmiştir. Bu uzamış indüksiyon, strese ve bu yüzden de iskemiye neden olmuştur. Sternotomi esnasında CBF(koroner kan akımı) ve MVO₂ (mixed-venous O₂) bariz olarak artmıştır ve 9 hastanın 7 'sinde myokardiyal laktat ürünü gözlenmiştir. Diğer araştırmacılar ise fentanyl uygulamasının değişik tekniklerini kullanarak laktat üretiminin daha düşük indekslerini bulmuşlardır (9).

22 µgr / kg dozda sufentanil ; alfentanil veya fentanyl'den daha büyük olarak, sol ventrikül sistolik fonksiyonunda depresyon oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada; 10 µg / kg 'lık bir yükleme dozunu takiben 0.15 µg / kg /dk 'lık bir infüzyon şeklinde verilen sufentanil'in, anestezenin indüksiyonu esnasında, CBF 'nı ve MVO₂ 'ni % 14 - 18 oranında azalttığı görülmüştür. Bir hastada MAP (ortalama arter basıncı) 93 mmHg'dan 67 mmHg 'ya düştüğünde ve kalp hızı 56 vuru/dk 'dan 71 vuru/dk 'ya arttığında myokardial iskemi geliştiği tespit edilmiştir. Orta doz sufentanil anestezisine (1 µg / kg bolus + 0.025 µg / kg / dk) azot protoksit ilave edildiği zaman ise indüksiyonda, CBF (% 23) ve MVO₂ (% 28) de azalma olduğu görülmüştür. Her iki grup hastada sternotomi esnasında hipertansiyon (% 50) ve myokardial iskemi (% 51) saptanmıştır. Bu iskeminin 3 hastada hipertansiyon ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır. Fakat 6 hastada hemodinamik olarak bariz değişiklikler bulunmamıştır (9).

Yüksek doz sufentanil anestezisine ilave edilen isoflurane, sternotomi esnasında CBF ve MVO₂ da görülen değişiklikleri etkileyebilir. Hipotansiyona yol açmayacak dozda uygulanan isoflurane kontrol değerlerine göre global ve rejional myokardiyal oksijen atılımını azaltmaktadır (9).

Miller ve arkadaşları elektif CABG altındaki 96 hastada; 75 µg / kg fentanyl, 125 µg / kg alfentanil ve 15 µg / kg sufentanil'in myokardiyal fonksiyon ve metabolizması üzerine etkilerini karşılaştırdılar. Fentanyl ile yapılan anestezi indüksiyonunun çok iyi bir hemodinamik stabilite oluşturduğunu, sufentanil'in hemodinamik stabiliteyi devam ettirdiğini fakat sol ventriküler sistolik fonksiyonu azalttığını gözlemlediler. Sufentanil verdikleri 33 hastanın bir tanesinde, laktat üretimi ile ölçülebilen myokardiyal iskemi saptadılar. Alfentanil uyguladıkları hastalarda ise MAP'da ve diastolik fonksiyonda çok büyük bir oranda azalmayla birlikte, CBF veya MVO₂ da anlamlı bir değişikliğe yol açmaksızın, hastaların % 50 'sinde indüksiyon esnasında laktat üretimini tespit ettiler. Miller ve arkadaşları, total CBF 'da değişiklik olmamasına rağmen gelişen bu iskemik metabolizma için iki görüş sundular. İlki ; alfentanil tarafından oluşturulan hipotansiyon, koroner perfüzyon basıncında azalmaya yol açabilir, bunun sonucunda koroner stenozun distalindeki bölgeye kan daha az perfüze olur. Diğer görüş ise; alfentanil'in vazodilatör etkisinin koroner steal fenomenini kolaylaştırabilmesidir (10).

Opioidler ve Cerrahiye Stress Cevaplar

Cerrahiye metabolik ve endokrin stress cevaplar; glikoz, kortizol, katekolaminler, β - endorfin , ADH, laktat ve diğer hormonlar ve metabolitlerin plazma konsantrasyonlarında artış olarak görülür. Travmaya vücut reaksiyonunun bir bölümü olan bu cevaplar, iyileşme işlemini taklit ve artırmaya neden olan bir katabolik safha oluşturur. Bu normal fizyolojik cevap minör bir travmada faydalı olabilir. Fakat major bir cerrahiye cevapta faydalı olmayıp, istenmeyen sonuçlar ortaya çıkarabilir. Bunlar taşikardi ve hipertansiyona bağlı artmış myokardiyal iş ve vazokonstriksiyona bağlı dokularda hipoksi ve asidozdur. Hormonal cevaplar inflamatuvar ve immün mekanizmaların her ikisini de deprese edebilir. Stress hormonlarının ve metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarındaki artışlar, inhalasyon ve intravenöz ajanlar ile oluşturulan genel anestezi esnasında da görülebilir. Bu cevaplar yüksek doz opioidler ile anlamlı olarak azaltılabilmektedir(9).

Anestezik dozda fentanyl, sufentanil ve alfentanil, kardiyak cerrahinin prebypass peryodu esnasında, endokrin değişiklikleri ve metabolik madde mobilizasyonunu önlerler. Bununla birlikte CPB (kardiyopulmoner bypass) esnasında ve sonrasında anlamlı değişiklikler görülür (19,20). Ne fentanyl ne de alfentanil anestezisi, CPB 'dan önce veya sonra β - endorfin immünoreaktivite cevabında, artışı önleyebilme kabiliyetinde değildir (17).

Endokrin ve metabolik stress cevapları azaltan opioidlerin mekanizması bilinmemektedir. Bu opioid reseptörlerle olan spesifik etkileşmeye veya analjeziye bağlı olabilir. Opioid reseptörler hipotalamus ve hipofizde çok yoğun olduğundan, opioidler endokrin ve metabolik cevapta önemli rol oynarlar. Bu görüş kortikotropin releasing faktör, Growth hormon releasing faktör ve arginin vazopressin'in fentanyl ile birlikte uygulandığı zaman, cerrahiye stress cevabın inhibisyonunu başarması gözlenerek desteklenmiştir (9).

Kardiyopulmoner Bypass ve Opioidlerin Farmakokinetikleri

Hemodilüsyon, hipotansiyon, değişen bölgesel kan akımı, nonpulsatil akım ve hipotermi kardiyak anestezi esnasında verilen opioidlerin farmakokinetiğini büyük ölçüde değiştirmektedir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada, 30°C'lik bir hipotermi esnasında, opioidlerin dağılım volümünde ve total vücut klirensinde azalma görülürken, yarılanma ömründe ve opioidlerin vücutta kalma sürelerinde anlamlı olarak artış tespit edilmiştir. Normotermi esnasında benzer dozda verilen morfinin plazma konsantrasyonları, hipotermi esnasındakinden anlamlı olarak daha düşüktür (9).

Anestezinin başlangıcında fentanyl'i yüksek olarak tek bir dozda hastalara uygulamak, muhtemelen hemodilüsyona bağlı olarak CPB ' ın başında, plazma fentanyl konsantrasyonunda büyük oranda düşme ile sonuçlanır. Bundan sonra ise CPB esnasında fentanyl konsantrasyonu oldukça sabit bir şekilde kalır. Bu durumun karaciğer tarafından fentanyl klirensinin anlamlı olarak azaltılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (9).

Hug ve arkadaşları CPB 'dan önce ve sonra alfentanil farmakokinetiğini değerlendirdiler . Alfentanil'i ilk olarak indüksiyonda 125 μg / kg dozda bolus şeklinde ve ikinci olarak bypassın sonlanmasından yaklaşık 30 dk sonra aynı dozda ve aynı şekilde uyguladılar. Bypassstan önceki farmakokinetik parametreleri nonkardiyak cerrahi hastalarinkine benzer olarak buldular. CPB 'dan sonra terminal yarılanma ömrü,

prebypass periyodu ile karşılaştırıldığında, bariz bir şekilde uzadığını tespit ettiler. Bu uzama, değişmeyen alfentanil klirensine karşın dağılım volümünde artmaya bağlıdır. CPB 'ın hemodilüsyon ile başlaması, plazma proteinlerinin konsantrasyonunda büyük oranda değişikliğe yol açar. Böylece ilaçların serbes formlarının konsantrasyonları değişir. Alfentanil uygulanan hastalarda alfentanil'in plazma konsantrasyonu CPB 'dan önce 177 ng / ml iken CPB 'ın başlamasından sonra 92 ng / ml 'ye düşer. CPB sonlandıktan 2 saat sonra ise tekrar 155 ng /ml 'ye yükselir. Bu periyot esnasında alfentanil'in proteine bağlı olmayan konsantrasyonu değişmeden kalır. Bunun sebebi serbes fraksiyonun CPB 'ın başlamasından 2 dk sonra 0.16 dan 0.35 'e artması ve daha sonra tedricen 0.22 ' ye düşmesidir. Farmakokinetik etkiden sorumlu olan ilacın bağlı olmayan fraksiyonudur (21).

Hipotermi ve hemodilüsyonun etkilerinden ayrı, opioidlerin ekstrakorporal dolaşımında sekestrasyonunda, CPB esnasında ilacın özelliğine bağlı bir faktör olabilir. Fentanyl, Shiley bubble oksijenatör sistem üzerinde adsorbe olur. Fentanyl ve sufentanil'in her ikisinde Scimed membran oksijenatör üzerinde sekestre olurlar. Alfentanil fentanil'e göre çok küçük miktarlarda oksijenatörler tarafından sekestre edilir. Okitani ve arkadaşları, CPB dolaşımında absorpsiyonun majör bir faktör olmadığı kanısındadırlar (22). Onlar pulmoner sekestrasyonun daha önemli olduğunu savunmuşlardır. Opioidleride içine alan pek çok ilacın önemli miktarları akciğerler tarafından tutulabileceği bilinmektedir (9).

Opioid Anestezisinin Problemleri

Solunum Depresyonu

Solunum depresyonu; bütün pür mu - agonist opioidler tarafından dozla ilişkili olarak gelişen farmakolojik bir etkidir. Bir çok durumda tercih edilmez ve potansiyel olarak fatal bir yan etkidir. Suni solunuma ihtiyaç gösteren hastalar gibi bazı durumlarda, solunum depresyonu tercih sebebi olabilir. Özellikle açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda, post operatif devrede solunum desteği sağlamak gerektiğinden, solunum depresyonu bir avantaj olarak kabul edilebilir.

Solunum depresyonu düşük aktiviteli mu₂-reseptörünün, analjezi ise yüksek aktiviteli mu₁-reseptörünün aktivasyonu sonucunda gerçekleşmektedir. Pur kappa -reseptör agonistleri ventilasyon üzerinde çok sınırlı bir etkiye sahiptir (9).

Opioidlerin solunum üzerine primer etkisi, CO₂ 'e solunum merkezinin sensivitesinde bir azalma oluşturmaktadır. Böylece solunum hızı tidal volümden daha fazla etkilenir. Hatta tidal volüm artabilir. Solunum hızının yavaşlaması büyük ölçüde expirasyon zamanının uzamasına bağlıdır. Tidal volümün artması ise solunum derinliğinde artma ile ilişkilidir. Opioidlerin aşırı dozu solunum ritmini ve reflexlerini bozarak, düzensiz ve gasping karakteri alan solunumla sonuçlanır. Bu "farmakolojik deserebrasyon" olarak tanımlanmıştır. Yukarıdaki bu cevaplar, medulla ve pontaki merkezlerde ilaç etkisinin bir sonucudur. Medullanın ventral yüzündeki pek çok bölge hidrojen iyon konsantrasyonunda değişiklikleri kontrol ederek solunumu düzenleyen spesifik kemoreseptörleri ihtiva eder (9).

Konvansiyonel farmakolojik teoriye göre, opioidlerin eşdeğer analjezik dozları benzer derecede solunum depresyonuna yol açar. Fakat opioidler arasında bu görüşe göre farklılıklar vardır. Değişik çalışmalar alfentanil'in fentanyl'e göre daha az solunum depresyonuna yol açtığını kanıtlamıştır. Fentanyl ve sufentanil arasında analjezik / solunum depresyonu oranları arasında farklılıklarda, gönüllülerde çalışan Bailey ve Streisand tarafından bulunmuştur. Solunum depresyonunun süresi ve kuvveti fentanyl'e nazaran sufentanil'de daha azdır. Halbuki sufentanil'in ağrıyı ortadan kaldırma süresi ve kuvveti daha büyüktür (23).

Postoperatif periyotta uzayan solunum depresyonu, anestezi esnasında verilen çok küçük fentanyl dozlarından sonra (50 - 500 µg) bile rapor edilmiştir. Bifazik solunum depresyonu, enterohepatik sirkülasyona bağlı olarak, miğde ve daha sonra gelen ince barsaklardan reabsorbsiyon sonucu, fentanyl'in plazma konsantrasyonunda ikinci bir artış olduğu kabul edilmektedir (9).

Solunum Depresyonunun Geri Döndürülmesi

Naloxone pür opioid antagonistidir. Opioidlere bağlı solunum depresyonunun geri döndürülmesinde çok sık olarak seçilir. Naloxone solunum depresyonuyla birlikte aynı zamanda analjezik etkiyi de ortadan kaldırır. Analjezik etkinin akut olarak ortadan kaldırılması, katekolamin salıverilmesi ve sempatik aşırı aktiviteye bağlı istenmeyen aşırı hemodinamik sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu durum koroner arter hastaları için çok sakıncalıdır. Naloxone verilmeden önce hastada normokapni veya hipokapni varsa, kan basıncı ve plazma katekolaminlerinde artış azalabilir.

Solunum depresyonunu ortadan kaldırmada pur opioid antagonistlerine

alternatif bir yaklaşımda, parsiyel agonist ilaçlardır. Nalbuphine bu grupta ensık kullanılan ilaçtır. Nalbuphine 'nin naloxana göre avantajı analjezik etkiye sahip olmasıdır. Nalbuphine'nin 0.2 mg / kg 'lık bir dozda, opioidlere bağılı solunum depresyonunu efektif olarak antagonize ettiğı bulunmuştur (9). Bununla birlikte Bailey ve arkadaşları morfinin küçük dozlarını antagonize etmede güvenilir olmadığını rapor etmişlerdir (24). Ayrıca kullanımı esnasında bulantı, hipertansiyon, taşikardi, akut pulmoner ödem ve konvülsiyon görülebilir (25).

Buprenorphine de parsiyel agonist bir ilaçtır. Analjeziyi antagonize ederek, naloxane gibi solunum depresyonunu ortadan kaldırmada etkili olmaktadır (9).

Kas Rijiditesi

Kas rijiditesi sıklıkla opioidlerin uygulanmasına bağılıdır. Torasik ve abdominal kasları içine alan rijidite, ventilasyona çok ciddi etkiye bulunabilir. Bazen kas gevşetici kullanılmazsa manuel ventilasyon sağlanamaz. Yüksek doz opioid anestezisi uygulanan kardiyak cerrahide, özellikle indüksiyon esnasında çok sık görülür. Aynı zamanda postoperatif periyodu da içine alan diğer zamanlarda gizli olabilir. Yüksek doz opioid anestezisi uygulanan hastalarda cerrahinin sona ermesinden bir kaç saat sonra solunumu önemli derecede etkileyen gecikmiş postoperatif rijidite raporları vardır (26).

Kas rijiditesi nöromüsküler blokör ajanlar veya naloxone tarafından düzeltilebilir. Yüksek doz opioid anestezisine, bir benzodiazepin veya barbitüratın eklenmesiyle bu olay hafifletilebilir (9).

Opioidlerin neden olduğu kas rijiditesinin kesin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Kas rijiditesinin mekanizması, periferik orjinden daha çok santral orjinlidir. Kas rijiditesi muhtemelen striatumda dopamin salıverilmesini inhibe eden dopaminerjik sistem ve opioidler arasındaki etkileşime bağılı olan, basit bir farmakolojik özellik olarak adlandırılan, katatonik safhanın bir göstergesidir. Ekstremitelerin katatonik hareketleri yüksek doz opioid verilen hastalarda sıklıkla gözlenir. Bazı çalışmalar nucleus caudatus'ta bulunan internöronlar üzerinde yerleşen mu - reseptörler tarafından oluşturulduğunu akla getirmektedir (9).

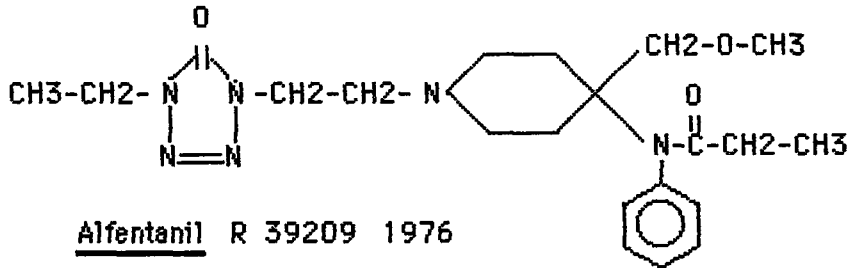
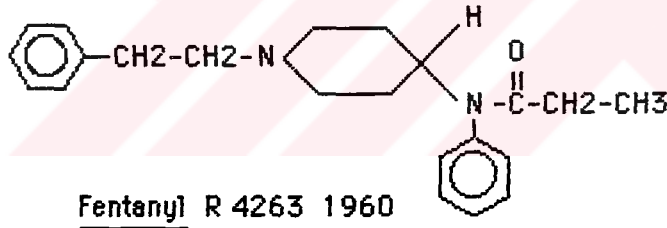
Konvülsiyon

Üzerinde durulan konvülsiyonlar konusunda fentanyl, alfentanil ve sufentanil için literatürde birkaç rapor vardır (27,28,29). Hayvanlarda opioidler tarafından

konvülsiyon oluşturulabilirken, insanlarda sadece çok aşırı dozlarda görülmektedir. İddia edilen nöbet esnasında kaydedilen EEG' de herhangi bir elektiriksel bulguya rastlanmamıştır. Yüksek doz opioid anestezisi uygulanan 1500 vakada, sürekli olarak EEG moniterizasyonu tatbik edilmiş ve hiçbir zaman konvülsif aktivitenin klinik veya EEG deliline rastlanmamıştır. Bu muhtemelen kas rijiditesi ile ilgili olan, opioid anestezisinin indüksiyonu esnasında sıklıkla görülen myoklonik motor aktivitenin yansıması sonucu olan hareketlerdir (30).

ALFENTANİL

Alfentanil 1976 yılında Jansen tarafından sentezlenen güçlü bir narkotik analjeziktir. Kimyasal yapı bakımından fentanyl 'e benzer. Fentanyl 'in bir phenylpiperidine analogudur. Fentanyl ve alfentanil'in kimyasal yapısı aşağıda görülmektedir (9).



Alfentanil hydrochloride beyaz bir tozdur ve 500 µg / ml alfentanil bazı ihtiva eden aköz bir solüsyon olarak temin edilmiştir. İnsanlarda tek bir bolus dozu olarak karşılaştırıldığı zaman, fentanyl 'den 5 - 10 kat kadar daha az potenttir. Etkisi çok çabuk başlar. Bolus tarzında uygulanmasından sonra 1 - 1.5 dk içerisinde peak değere ulaşır. Fentanyl'den 3 - 4 kat daha hızlıdır (9). Postoperatif ağrı için analjezik olarak fentanyl ve alfentanil' i karşılaştıran bir çalışmada, etki süresinin fentanyl' den 1 / 13

daha kısa ve yaklaşık olarak 13 kat daha az potent olduğu bildirilmiştir (31).

Farmakokinetik

Alfentanil'in fizikokimyasal özellikleri tablo - 2' de özetlenmiştir. Alfentanil %92 oranında plazma proteinlerine bağlanır (32). 7.4 pH 'da iyonize olmayan molekülleri %89 olduğu için pKa 'sı 6.5 dir. İyonize olmayan moleküllerin yağda çözünmesi iyonize formdan 1000 ile 10000 kat daha fazladır. Böylece hücre zarları, kan beyin ve plesental bariyerler gibi yağ bariyerlerden karşı tarafa daha kolayca difüze olabilir. Alfentanil'in SSS 'ne (Santral Sinir Sistemi) girişi ve böylece santral etkisinin başlaması diğer opioitlerden daha hızlı olduğu, tablo-2'de diğer opioidlerin fizikokimyasal özelliklerine bakıldığında açıkça görülmektedir. Opioidlerin EEG üzerine etkileri de bunu desteklemektedir (33).

Tablo - 2. Alfentanil, sufentanil ve fentanyl' in fizikokimyasal özellikleri

PARAMETRE	SUFENTANİL	FENTANYL	ALFENTANİL
Molekül Ağırlığı(Daltons)	387	336	471
Yağ çözünürlüğü	1736	816	128
p Ka	8.01	8.43	6.50
7.4 pH'da noniyonize(%)	20	8.5	89
Proteine bağlanma(%)	92.5	81	92.1

Alfentanil ile yapılan çalışmalardan elde edilen farmakokinetik bilgiler tablo-3'de özetlenmiştir.

Alfentanil'in santral kompartman dağılım volümü (Vd) fentanyl'den çok küçüktür. Steady - state dağılım volümü de yine fentanyl'den 6 ile 12 kat arasında daha küçüktür. Total vücut klirensi de (CL) yaklaşık olarak fentanyl'den 6 kat düşüktür (9). Alfentanil lipofilik olmasına rağmen farmakokinetiği obesite ile değiştirilemez (40). Alfentanil'in yağlarda çözünürlüğü sufentanil ve fentanyl'den düşüktür. Bununla birlikte

alfentanil'in yağlarda çözünürlük oranı, SSS 'de opioid reseptörlerine hızla erişmesine izin verecek şekilde yüksektir. Beyinde alfentanil'in dağılım volümü yaklaşık olarak fentanil'den 20 kat daha azdır. Böylece bu kompartman fentanil'den daha hızlı dolacaktır. Sonuç olarak beyine penetrasyon çok hızlı olduğundan ve beyin plazma düzeyleri arasında aşağı yukarı hemen bir denge durumu olduğundan, etki başlangıcı diğer opioidlerden daha hızlıdır (41).

Tablo - 3. Alfentanil'in farmakokinetik özellikleri.

	$t_{1/2}$ (dk)	V_d (l / kg)	CL (ml / kg · dk)
Yetişkinler (34,35).	94 - 104	0.5 - 1.0	4 - 7.6
Çocuklar (36-39).	40 - 84	0.2 - 1.0	4 - 11
Yeni doğanlar (39)	540	0.6	2.7

Alfentanil'in farmakokinetiği karaciğer ve böbrek hastalıkları tarafından etkilenir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda alfentanil'in klirens ve eliminasyonu değişmeden kalır. Fakat steady - state V_d bariz olarak artar (42,43). Alfentanil'in klirensi, karaciğerin enzim kapasitesi ve kan akımından etkilenir. Karaciğer yetersizliği bulunan hastalarda, total alfentanil klirensinde azalmaya bağlı olarak, $t_{1/2}$ azalmıştır (35,44). Azalmış olan alfentanil klirensi ve eliminasyon, aynı zamanda anormal karaciğer fonksiyon testi bulunan hastalarda da rapor edilmiştir. Bu hastalarda karaciğer fonksiyon testi anormal olmasına karşın, aşikar bir karaciğer hastalığı bulunmayabilir. Kolestatik hastalığı bulunan çocuklarda, alfentanil'in farmakokinetiğinin bariz bir şekilde bozulduğu gösterilmiştir (45).

Alfentanil intravenöz uygulandıktan sonra, % 10 - % 60 arasında orta derecede pulmoner uptake uğrar. Fakat pulmoner retansiyon geçicidir ve $t_{1/2}$ release bir dakikadan azdır. Alfentanil'in akciğerlerde metabolize olması önemsizdir (46,47).

Alfentanil'in primer olarak uygulanan dozunun, % 90 'ı metabolize olmuş bir şekilde böbrek yoluyla elimine olmaktadır. Metabolize olmamış şekilde, sadece %0.5-2 oranında böbreklerden elimine edilir. Alfentanil başlıca noralfentanil olarak (% 31 - % 48) atılır (48).

Alfentanil gibi phenylpiperidine opioidler için biotransformasyon, cytochrome P-450 izoenzim sistemi tarafından katalize edilen,hepatik faz-1 metabolizasyonu ile primer olarak oluşur. Majör metabolik yol insanlar ve hayvanların her ikisinde N-dealkilasyon ve O-demetilasyondur (9).

Alfentanil'in t_{1/2}'si (yarılanma ömrü), hepatik metabolik inhibisyon yapan eritromisin ile tedavi gören hastalarda bariz bir şekilde uzar ve klirens azalır. Bu cerrahiden sonra uyanmada gecikme ve uzamış solunum depresyonuna neden olur (49).

Cytochrome P-450 izoenzimlerinin genetik polimorfizmi, bireyler arasında ilaç metabolizmasında büyük farklılıklara yol açmada önemli bir etken olabilir. Bu polimorfizmlerden en iyi bilineni P-450 IID1 enzim debrisoquine hydroxylase ihtiva eden sparteine-debrisoquine tipidir (9).

Ne fentanyl ne de alfentanil farmakolojik olarak aktif bir metabolite sahip değildir (9).

Yaşlı hastaların, opioidlerin depresan etkilerine karşı çok hassas olduğuna inanılır. Fakat bu kesin değildir. Yaşın farmakodinamik ve farmakokinetik mekanizmalara etkisinin olabileceği gibi, yaşlılığa eşlik eden hastalıklarında bu mekanizmayı değiştirebileceği akla getirilmelidir. İleri yaştan alfentanil'in farmakokinetiği üzerine etkisi azdır (9). Sitar ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde ve farklı yaş gruplarından cerrahi hastalarda alfentanil'in etkilerini araştırdılar. Artan yaşlarda plazma klirensi ve santral Vd'nin orta derecede azaldığını ve steady-state Vd'nin yaşla ilişkili olarak değişmediğini rapor ettiler (50). Lemmens ve arkadaşları alfentanil için ihtiyaç duyulan dozun azaldığını tespit ettiler. Fakat genç yetişkinlerle farmakodinamik yönden karşılaştırıldığında her hangi bir fark tespit edilememiştir. Onlar yaşlılarda azalan doz ihtiyacına, farmakokinetik farklılıkların neden olabileceği kanısına vardılar (51). Scott ve Stanski bu görüşe zıt olarak alfentanil farmakokinetiğinin de yaşla ilişkili olarak değişmediğini buldular. Fakat EEG değişiklikleri ile saptanan azalmış beyin sensivitesini tespit ettiler (52). Lemmens ve arkadaşları daha sonra yaptığı bir araştırmada, yaşlı ve genç erkek hastalar arasında, farmakokinetik etkiler bakımından herhangi bir fark gösteremediler. Fakat kadınlarda, yaş ve plazma alfentanil klirensi arasında bariz bir negatif korelasyon olduğunu gösterdiler (53).

Çocuklarda alfentanil farmakokinetiği üzerine yaştan etkisi hususunda, fikir ayrılığı bulunan raporlar vardır. Meistelman ve arkadaşları çocuklardaki alfentanil

klirensinin yetişkinlerdekine benzediğini buldular. Ama klirens oranlarında önemli derecede farklılıklar vardı (54). Roure ve arkadaşları, 10 adult ile 6 ay-6.5 yaşındaki çocuklarda alfentanil'in farmakokinetiğini karşılaştırdılar. Dağılım volümünde her iki grup arasında farklılık tespit edemediler. Çocuklarda $t_{1/2\beta}$ anlamlı olarak daha kısa ve plazma klirensi daha büyük bulundu. Klirensin artmasını mikrozomal enzim aktivitesinde artma ile açıkladılar (55).

Doğumdan sonra oksidatif metabolik aktivite hızında belirgin bir artma vardır. Bu metabolik kapasite 2-3 ay ve 2-3 yaş arasında, yetişkinlerdekinden sıklıkla daha fazladır. Prematür infantlarda alfentanil klirensi çocuk ve yetişkinlerdekinden anlamlı derece daha düşüktür. Bu çok düşük olan klirens, uzamış $t_{1/2\beta}$ ile meydana gelir(39).

Farmakodinamik

Alfentanil için LED_{50} 44 $\mu g/kg$ dır ve meperidin'den 137 kez daha güçlü, fentanil'den ise 4 kez daha az güçlüdür. LED_{50} 'nin ED_{50} 'ye oranı olarak ifade edilen emniyet sınırı, alfentanil için 1080 olurken fentanil için 277, morfin için 70 ve meperidin için yalnızca 4.8 dir. Emniyet sınırları ne kadar küçükse metabolik, nörolojik ve kardiovasküler toksite o kadar yüksektir (56).

Alfentanil için doruk etkiye, aşağı yukarı uygulamadan sonraki ilk dakika içerisinde erişilir. Bu etkiye fentanyl'de 4 dk, morfin'de ise 30 dk sonra ulaşılır. Böylelikle alfentanil analjezisinin başlangıcı referans bileşiklerinkinden daha hızlıdır. Etkisinin hızlı başlangıcına ek olarak alfentanil çok kısa etkilidir. En düşük ED_{50} 'nin 2 ile 16 katına eşit bir dozun uygulanmasından sonra, analjezik etkinliği 11 ile 36 dk sürer (57).

Ausems ve arkadaşları değişik peroperatif durumlarda, etki konsantrasyon ilişkisini ayrıntılı bir biçimde araştırmışlardır. Entübasyon, cilt insizyonu ve cilt kapanması için farklı alfentanil konsantrasyonlarının gerekli olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca farklı intraoperatif olaylar için gerekli terapötik plazma konsantrasyonlarında da farklılıklar bulundu. Ausems ve arkadaşlarının değişik cerrahi tipleri ve dönemlerine ait terapötik alfentanil plazma konsantrasyonları tablo 3' de görülmektedir (58).

Hem santral hemde periferik kompartmanı doldurmak için 100 $\mu g/kg$ 'lık bir yükleme dozu yeterlidir ve 10 dakikadan kısa bir infüzyon olarak, her biri 50 $\mu g/kg$ 'lık iki bolus doz olarak veya her ikisinin bileşkesi şeklinde verilebilir. İdame infüzyonun alfentanil klirensini kompanze etmesi yeterlidir. Yaklaşık 300 mg/ml alfentanil kararlı

bir plazma düzeyi sağlar (57).

Tablo 4. Değişik cerrahi tipleri ve dönemlerine ait terapötik alfentanil plazma konsantrasyonları

Olay ve ameliyatın cinsi	CP50 (ng/ml)
Entübasyon	475± 28
Cilt insizyonu	279 ± 20
Cilt kapanması	150 ± 23
Ventilasyon	223 ± 13
Alt batin cerrahisi	309 ± 44
Üst batin cerrahisi	412 ± 135

Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kan basıncı üzerine etkisi

Hipotansiyon :

Çoğu opioidler yüksek dozda intravenöz uygulandığında vagal ve parasempatik tonusu artırır, sempatik tonusu ise azaltır. Eğer katekolamin salınımı gibi indirek etkiler veya antikolinergik ya da sempatik aktiviteye sahip ilaçlar (atropin, pancuronium) bu etkiye karşı koymazsa opioidler özellikle de alfentanil hipotansiyona yol açabilir. Yüksek sempatik tonus veya eksojen katekolaminlere, kardiyak fonksiyonu idame ettirmek için ihtiyacı olan hastalar opioidlerden sonra hipotansiyona daha çok yatkındırlar (59).

Bazı yazarlar alfentanil'in CABG altındaki hastalarda fentanil ve sufentanil'den daha az arzu edilen hemodinamik profil oluşturduğunu rapor etmiş iken (10,60,61), bazıları da fentanil gibi kalp hızı, arteryel kan basıncı ve kardiyak index'te benzer azalmaya yol açtığını buldular (62,63).

Hipertansiyon:

Kan basıncında ani olarak artış özellikle endotrakeal entübasyon veya cerrahi stimülasyon esnasında opioid anestezisinde rastlanan bir problemdir. Bu sempatik

aktivasyon ve kardiyojenik reflexlere bağlıdır. Alfentanil 175 µg /kg dozunda kalp hızı ve kan basıncında artmayı ortadan kaldırır (59).

Kalp hızı, ritim ve baroreseptör fonksiyonu üzerine etkisi

Meperidin hariç tutulacak olursa bütün mu - reseptörleri stimüle eden opioidler genellikle kalp hızında azalma oluşturmurlar. Alfentanil ve diğer opioidlere anestezinin indüksiyonunda N₂O ilave edilirse, pür O₂ ile anestezi indüksiyonuna göre, bradikardi insidansı artar. Alfentanil infüzyonundan sonra bradikardinin derecesi doza ilişkili olabilir (59). Bununla birlikte opioidlerin kalp hızı üzerine genellikle doza bağımlı olarak etki oluşturmadığına ait yayınlar da vardır (64). Eşdeğer olarak önemli bir faktör de enjeksiyon hızı olabilir. Alfentanil'in yavaş bir şekilde uygulanması bradikardiyi minime indirmektedir. Tam olarak anlaşılmasa da birlikte bradikardi oluşturan alfentanil'in mekanizması, büyük olasılıkla santral vagal çekirdeğin stimülasyonuna bağlıdır (59).

Genel olarak opioidlerin geniş kapsamlı etkisi antiaritmiktir denilebilir. Opioidler aynı zamanda QT intervalinde uzamaya yol açabilirler. Bu yüzden alfentanil'in kinidin gibi ilaçlarla tedavi edilen hastalarda ve anormal QT li hastalarda kullanımı riskli olabilir (59).

Solunum Sistemine Olan Etkisi

Alfentanil diğer opioidlere benzer şekilde solunum sistemine etki eder. Beyin sapındaki solunum merkezlerini doza bağımlı olarak deprese eder. Depresyonun başlıca görüntüsü solunum merkezinin CO₂ 'e karşı duyarlılığının azalmasıdır (9).

Gastrointestinal Sistem üzerine Etkisi

Gastrointestinal sistem, SSS 'i dışında opioid reseptörleri içeren tek sistemdir. Bu, iki sistemin müşterek embriyolojik orjinlerinin yansımasıdır. Gastrointestinal kanalda opioid sistem sadece peristaltizmin regülasyonunda önemli bir fonksiyona sahip değildir. Ayrıca su ve elektrolit regülasyonunda da önemli bir fonksiyona sahiptirler. Opioidler peristaltizmi azaltmakla birlikte, intestinal duvarın tonusunda artırır. Bu da ileus veya konstipasyon ve gastrik boşalmada gecikme ile sonuçlanabilir. Alfentanil çok küçük dozlarda (5 µg/kg) bile gastrik boşalmayı azaltır. Fakat bu etki morfin'den çok daha kısa sürelidir. Bu sadece periferik aktivitenin bir sonucu olmayıp, aynı

zamanda santral yolla da gastrointestinal sistemin etkilenmesinin bir sonucu olabilir(9).

Opioidler safra sistemini de etkilemektedirler. Primer olarak oddi sfinkterinin spazmının sonucu olarak akımı yavaşlatabilir. Safra oluşumunu azaltır ve safra kanallarının basıncını artırır (9).

Bulantı ve Kusma:

Opioidler genellikle perioperatif periyotta kullanıldığı zaman bulantı ve kusmanın insidansını artırır. Medullanın area postrema bölgesinde bulunan kemoreseptör trigger zon 'u uyarırlar. Aynı zamanda gastrointestinal sekresyonu artırır ve gastrointestinal aktiviteyi azaltarak boşalma zamanını uzatırlar. Genel anestezi ve jinekolojik operasyonlarda alfentanil'le yapılan çalışmalarda bulantıda % 28 kusmada ise %18 insidans bulunmuştur (59).

Santral Sinir Sistemine Etkisi

Intrakranial basınçta artış teknik olarak bir kardiovasküler etki olmasına rağmen, özellikle nöroşirujikal işlem altındaki hastalarda anestezi ajanlarla oluşturulan tehlikeli bir durumdur. İntrakranial basınçtaki artış, solunum depresyonuyla pCO₂ basıncında artış sonucu olabilir. Fakat yeterli ventile edilen hastalarda görülmez. Alfentanil uygulaması intrakranial basınçta her hangi bir artışa yol açmaz. Uyanma döneminde hastalarda, hızlı olarak solunum depresyonunun giderilmesi için naloxone uygulanmalıdır (59).

Yetişkin ve çocuklara yönelik nöroşirujik cerrahi girişimlerde, nitros oksitle beraber kombine kullanılan alfentanil'in intrakranial basıncı azalttığı veya etkilemediği bildirilmiştir (65,66).

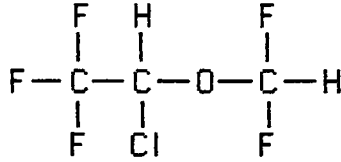
Scott ve arkadaşları alfentanil ve fentanyl 'in benzer şekilde EEG üzerindeki frekansta azalma ve amplitüde artmaya yol açtığını buldular. Peak EEG etkileri, delta dalgalarında azalan frekans ve artan amplitüd olarak görüldü (33).

Nöromusküler Sistem Üzerine Etkisi

Alfentanil başta gövde kasları olmak üzere, iskelet kaslarında sertliğe yol açabilir. Rijidite insidansı yüksek dozlarda olurken, injeksiyonun yavaş yapılması ya da indüksiyon öncesi kas gevşeticinin uygulanmasıyla azalır (59).

ISOFLURANE (FORANE)

Enflurane' nın izomeri olan, bir metil etil eter olup, ilk olarak 1965 yılında Terrell tarafından sentez edilmiştir. Ancak farelerde hepatik karsinoma yol açtığı yolundaki bir araştırma nedeniyle 1978 ' e dek kullanılamamıştır. Daha sonra Eger ve arkadaşları bunun aksini kanıtlayarak, hepaiik karsinomun kontamine besin sonucu olabileceğini ortaya atmışlardır (67).



Şekil 1. Isoflurane' ın kimyasal formülü

Kimyasal olarak bir 1-kloro 2, 2, 2 - triflorometil eter 'dir. Renksiz, patlayıcı ve yanıcı olmayan, koruyucu içermeyen, kimyasal olarak stabil bir maddedir. Molekül ağırlığı 184.5 gr, kaynama noktası 48.5 ° C, özgül ağırlığı 1.5 'tur ve buhar basıncı (20 ° C' de) 238 mmHg olup halothane yakındır. Anestezi cihazları ve sodalime ile reaksiyona girmez. Eter benzeri kötü bir kokusu vardır (68).

Isoflurane, halen kullanılmakta olan volatil anestezikler içinde en düşük kan / gaz çözünürlük katsayısına (1.43) sahiptir. Bu nedenle indüksiyon ve uyanma hızlıdır. Çözünürlük katsayıları, su / gaz için 0.6, yağ dokusu / gaz için 94.5 tir. MAC değeri oksijen içerisinde 1.15, % 70 azot protoksit içerisinde ise 0.56' dır. Isoflurane' nın MAC değeri; yaşı ilerlemesiyle, vücut ısısının düşmesiyle ve gebelikle azalır (69, 70). Kronik alkol alınması, efedrin ve amfetaminler gibi merkezi sinir sisteminde katekolamin düzeylerini yükselten ilaçların kullanılması, MAC değerini artırır (71).

Isoflurane' nın biyotransformasyona karşı olan direnci, vücuttan atılımın esas olarak akciğer yoluyla olması ile sonuçlanır. Verilen isoflurane 'nın % 2 'sinden daha azı insanlarda üriner metabolitler olarak atılır. Bu halothane ve enflurane ile karşılaştırıldığında, sırasıyla 1/10 ve 1/100 ' lük bir orana karşigelir (72).

Solunum depresyonu yapıcı etkisi halothane ve enflurane arasındadır. Ventilasyon doza bağlı bir biçimde deprese olarak, anestezi derinleştikçe PaCO₂ ' ın artmasıyla sonuçlanır ve CO₂ 'e duyarlılık azalır. Bronkodilatör etkisi ile birlikte aritmi yapıcı etkisinin olmayışı astmatik hastalarda tercih nedenidir (73).

Serebral oksijen tüketimini azaltır. Yüksek yoğunluklarda serebral kan

akımını, dolayısıyla intrakranial basıncı artırır. Bu etki halothane' ninkinden az olup, yer tutan lezyon varlığında bile hiperventilasyonla kontrol edilebilir (68).

Kas tonusunu deprese eder; kas gevşeticilerin etkisi potansiyalize olur. Böbrek ve karaciğer üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur (68).

Isoflurane, diğer volatil ajanlar gibi myokardı direk olarak deprese edebilir.. Ancak bu diğerlerinden azdır. Ventriküler iletimi deprese etmez ; bu nedenle katekolaminlerin endojen veya eksojen olarak arttığı durumlarda myokardın sensitizasyonu, halothane ve enflurane göre çok daha azdır. Arter basıncı ve total periferik direnç, doz bağımlı olarak azalır. Kalp hızı genellikle stabildir, fakat çocuklarda biraz artabilir (68).

Isoflurane, halotan ve enflurane'dan farklı olarak, potent bir koroner vazodilatördür. Bu özelliği sebebiyle koroner hastalığı olan hastalarda, koroner otoregülasyonun bozulmasını artırabilir. Isoflurane'nın myokardın kan akımına en fazla gereksinim duyulan bölgesi dışında, kanın başka bölgelere dağılımı ile karakterize "koroner steal" fenomeni oluşturabildiğini ilk önce Reiz ve arkadaşları düşünmüşlerdir (74). Bu görüş isoflurane'nın azot protoksit'le birlikte uygulandığı araştırmalarda da destek bulmuştur. Literatürde bu konuda, çalışmaların değerlendirilmesi ve kıyaslamasında belirgin ayrılıklar vardır.. Bu yüzden bir çok değişkenin düşünülmesi gereği açıktır. Bunlar; operatif kalp yetersizliğinin varlığı veya yokluğu, preoperatif sedasyon farklılıkları, β - adrenerjik blok yapan ajanların, Ca - kanal blokörlerinin ve azot protoksitin kullanımı ve intraoperatif arter basıncının uyanıklıktaki kontrol değerinde ne kadar düşmesine izin verilebileceği gibi olayları kapsamaktadır. İsoflurane 'nın iskemik kalp için zararlı olduğunun düşünüldüğü tüm çalışmalarda, intraoperatif dönemde ortalama arter basıncında belirgin bir düşme (en az % 25 'lik bir azalma) olmuştur (59).

Arter basıncı yükseldiğinde, isoflurane iskemik kalp için yararlı olduğu görülmektedir. Hess, intraoperatif hipertansiyonu düşürmede halotan yerine isoflurane kullanıldığında hemodinamik profilde daha büyük düzelme göstermiştir (75).

Bazıları koroner arter stenozlu hastalarda olduğu kadar, koroner arter hastalığı riski taşıyan herhangi bir hastada da, isoflurane'dan kaçınılması gerektiğini savunurlar (76). Bu tavsiye son derece extrem bir sonuçtur ve mantıksızdır. Çünkü :

1- Koroner steal fenomeni tipik klinik şartlar altında gösterilememiştir ve koroner stenozlu hastalarda elektriksel pacing tarafından oluşturulan iskemiye karşı

koruyucu olduğu bile tespit edilmiştir.

2 - Isoflurane kardiovasküler hastalıklı hastalarda genel anestezi için yüksek konsantrasyonlarda tek başına kullanımı nadirdir.

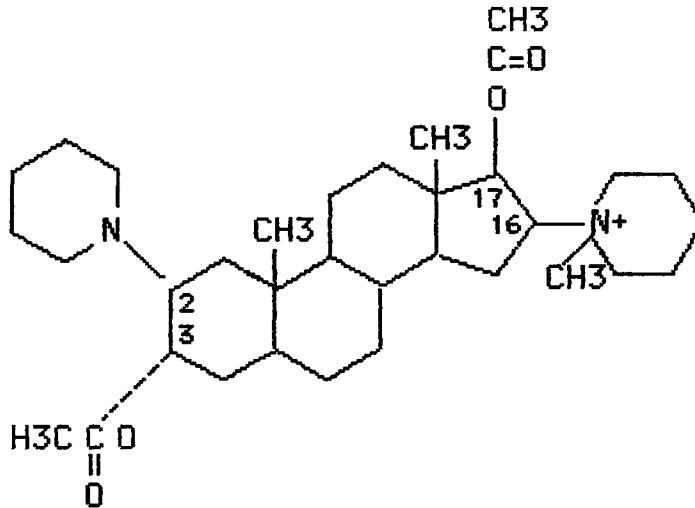
3 - Isoflurane diğer anesteziklerin yetersizliklerini kompanze etmek ve kötü uyarılara hemodinamik ve sempatik istenmeyen yanıtların supresyonu için diğer anestezik ajanlara ilave olarak kullanımı avantaj yaratır.

4 - Isoflurane , enflurane, halotan veya sufentanil ile primer olarak anestezi uygulanan hastalarda koroner revaskülarizasyon için farklı sonuçların kanıtı yoktur .

Sonuç olarak isoflurane bazı hastalar için faydalı olabilen yegane farmakolojik özelliklere kesin olarak sahiptir. Şu anda makul yaklaşım, isoflurane kullanımını tamamen terketmek değildir. Fakat sınırlı ve faydalı dozlarda avantajlarından yararlanmaktır (59).

VECURONIUM (ORG NC 45 NORCURON)

Steroid yapısındaki kas gevşetici pancuronium ' un monokuaterner anoloğu olan vecuronium, pancuronium 'un istenmeyen yan etkilerinin, yani vagus blokajının ve dolaylı semptomimetik aktivitenin giderilmesi amacıyla yapılan çalışmalar sonucu bulunmuştur (77).



Şekil 2. Vecuronium' un kimyasal formülü

İlk defa Crul tarafından 1977 de kullanılmıştır (78). Molekül ağırlığı 638 gr, pH sı 4 'tür. Steroid yapısındaki bütün kas gevşeticiler incelendiğinde, en güçlü

nöromusküler blokajın D halkasının 16, 17 pozisyonundaki asetilkolin parçası olduğu ortaya çıkarılmıştır (Şekil 2). A halkasının 2,3 pozisyonundaki öteki asetilkolin parçası, pancuronium 'daki yan etkilerin sorumlusudur. A halkasındaki pozisyon 2 'de yer alan kuaterner azotun demetilasyonu monokuaterner bir bileşik olan vecuronium 'un meydana gelmesini sağlamıştır.

Vecuronium , lipofilitesi daha güçlü bir ilaçtır ve bu nedenle de karaciğer tarafından daha fazla tutularak safraya daha çok miktarda çıkarılır. Asıl bileşik olan pancuronium 'a kıyasla etki süresinin daha kısa olması, bu şekilde açıklanabilir. Ayrıca molekülde yapılan bu basit değişiklik, öncedende tahmin edildiği gibi vagus blokajını ve dolaylı semptomimetik etkilerini ortadan kaldırmıştır (79).

Vecuronium 'un gücü pancuronium 'a eşit ya da hafifçe daha fazladır(80,81,82). Etki süresi, pancuronium 'un yarısıyla, üçte biri kadardır ve kümülatif etkisi çok daha azdır. Etki başlama süresi değişik araştırmalara göre 90 - 240 sn arasında değişmektedir (83,84). Değişik çalışmalarda etki süresi 15 - 30 dk arasında değişmektedir. Uyanma süresinde yaşa bağlı bir artış söz konusudur (85).

Molekül in vivo pek az metabolize olmakta veya parçalanmaktadır. Eliminasyon çalışmalarında ilacın çok büyük bir bölümü (% 40 - 50) hiç değişikliğe uğramamış olarak safrada elde edilmiştir (86). Eliminasyon yarı ömrü pancuronium 'dakinin yarısı (31 dk) kadardır. Vecuronium, karaciğerde deasetilasyon yolu ile biyotransformasyona uğrar. Eliminasyon yolu açıkça gösterilmemekle birlikte insanlarda verilen dozun % 30 'undan azı idrarda görülmüştür. Böbrek yetmezliği vakalarındaki etki süresi, böbrek fonksiyonu normal hastalarınkine kıyasla hafifçe (%25-30) daha uzundur (87). Ancak vecuronium 'un etki süresi ve eliminasyonu karaciğer hastalarında daha uzundur (88).

Vecuronium 'un kardiovasküler sisteme yönelik yan etkileri yoktur. Vagolitik ve ganglioplejik değildir. % 95 blok oluşturan dozlarının 6 - 8 kat üstündeki dozlarıyla dahi hemodinamik yan etkiler görülmez (89). Histamin salınımına ya hiç ya da çok az sebep olur (90).Gallo ve arkadaşlarının kardiyak cerrahi altındaki hastalarda, yüksek doz fentanyl anestezisi esnasında, vecuronium ve atracurium 'u karşılaştırdığı çalışmada, hemodinamik stabilite yönünden vecuronium atracurium 'a nazaran daha faydalı olduğunu bildirmişlerdir (80).

Plesentaya nispeten az geçmesi vecuronium 'un sezeryan ameliyatlarında kullanılabileceğini göstermektedir (91).

FLUNITRAZEPAM (ROHYPNOL)

Uzun etki süreli benzodiazepin grubu ilaçtır. Diğer benzodiazepinler gibi anksiyolitik, antikonvülsan, kas gevşetici ve santral sedatif etkilere sahiptir. Kortekste en çok olmak üzere SSS 'nin bir çok yerinde ve medulla spinaliste, sinir iletiminde inhibitör bir mediatör olan GABA'nın (gama-amino bütirik asit) etkilerini potansiyalize eder. Beyinde benzodiazepinlerin etkili oldukları reseptörler de belirlenmiştir (92).

Flunitrazepam % 80 oranında plazma albüminine bağlanır. Bu nedenle plazma albümin düzeyinde, karaciğer, böbrek hastalıkları veya beslenme bozukluğuna bağlı azalma olduğunda, etkileri şiddetlenir. Flunitrazepamın insandaki metabolizması, alışılan 7 - nitro benzo - diazepam yolunu izler.

İnsan idrarındaki önemli bileşik 7- amino türevidir. İdrarda aynı zamanda diğer 11 metabolite de rastlanmaktadır. Metabolitleri aktif olup, yarı ömürleri uzun olduğundan, özellikle tekrarlanan uygulamalardan sonra ayılma çok gecikebilir. Flunitrazepam ve metabolitrenin ayrı ayrı plazma konsantrasyon süreleri saptanmış ve ilk 8 saatte değişmemiş flunitrazepam'ın hakim olduğu görülmüştür. Bu nedenle tek doz flunitrazepam verildikten sonra ortaya çıkan farmakodinamik etkilerden metabolitleri sorumlu değildir. Değişmemiş flunitrazepam'ın plazmadan tamamen uzaklaştırılması yaklaşık 19 saati almaktadır (93).

Flunitrazepam solunum ve dolaşım depresyonu yapabilir. Hipovolemik hastalarda kan basıncını önemli derecede düşürebilir. Enjeksiyonu ağırlı olduğu için sulandırılarak ve 1 mg / 30 sn hızla verilir.

Flunitrazepam da diğer benzodiazepinler gibi hipnotik ve amnezik özelliklerinden dolayı, opioid anestezisine ilave olarak çok sık kullanılmaktadır. Opioidler ile birlikte kullanıldıklarında opioidlerin etkisini potansiyalize eder ve ihtiyaç duyulan opioid dozunu azaltır (94,95). Bununla birlikte opioidler ile kombine edildiği zaman sıklıkla kardiyak index ve arteriyel kan basıncında büyük oranda azalmaya neden olabilir (94).

TERMODİLÜSYON YÖNTEMİ İLE KARDİAK OUTPUT ÖLÇÜMLERİ

Pulmoner arter kateterleri, yoğun bakımdaki kritik hastalarda ve cerrahi altındaki hastalarda hızlı, pratik ve güvenilir CO (cardiak output) ölçümleri yapılmasına olanak sağlamıştır. CO ölçümleri ile ayrıca kardiyak index (CI), stroke volüm (SV), pulmoner vasküler rezistans (PVR), sistemik vasküler rezistans (SVR), sol ventrikül atım işi (LVSW) gibi oldukça önemli bazı parametrelerin hesaplanmasında mümkün olmaktadır (tablo-5). CO, bir dakikada periferik sirkülasyona pompalanan kan volümü olup SV ve HR çarpımına eşittir:

$$CO = SV \times HR$$

CO, dokuya oksijen geçişi, kardiyak performans ve kardiovasküler sistemin tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir parametredir. Değişik vücut ölçülerine sahip hastaların karşılaştırılabilmesi için CO 'un vücut oranına bölünmesi ile elde edilen CI 'den yararlanılır (96).

$$CI = CO / BSA$$

CO ölçümleri çeşitli yöntemler ile yapılabilir. En fazla tercih edilen yöntem, aynı anda basınç ölçümlerinde de olanak veren termofilüsyon yöntemidir. Bu yöntemde, pulmoner arter kateteri yerleştirildikten sonra, sağ atriya pulmoner arter kateterinin proksimal lümeninden belirli hızda (yaklaşık 4 sn 'den kısa sürede) belirli volümde (10 ml) ve belirli ısıda (O°C) % 5 dextroz veya % 9'luk NaCl bolus tarzında verilir. Pulmoner arter kateterinin termistoru, bolustan önce pulmoner arter kanının ısını ölçer ve CO bilgisayarı bu bilgiyi kaydeder. Sağ atriya proksimal lümeninden enjekte edilen sıvının kanla karışmasını takiben termistor, sıvının oluşturduğu ısı değişikliklerini kaydeder. Termofilüsyon prensibi Stewart-Hamilton formülü ile açıklanabilir (96).

$$Q = V_1 [(T_b - T_1) \times K_1 \times K_2 / T_{b(0)} \times dt]$$

Bu formülde Q= CO ; V₁ = enjekte edilen sıvı volümü ; T_b = kanın ısı ; T₁ = enjekte edilen sıvının ısı ; K₁ = yoğunluk faktörü ; K₂ = hesaplama katsayısı ; T_{b(0)}dt = zamana bağlı olarak kan ısında meydana gelen değışikliğı gösterir (96).

CO bilgisayarı bu formülü kullanarak bir eğri çizer ve eğrinin altında kalan bölgeyi hesaplar. CO eğrinin altında kalan bölge ile ters orantılıdır. Termofilüsyon yönteminde, termal defisit yapmak için soğuk veya oda ısında sıvı kullanılır. Soğuk

sıvı ritim bozukluklarına yol açtığı, ölçüm yapan kişinin elinin ısı ile ısı değiştirerek hatalı ölçümlere neden olduğu ve zaman kaybına neden olduğu için pek tercih edilmez. Sağlıklı CO ölçümleri için en az 3 ölçüm yapılmalıdır. Termistorun pulmoner arter duvarına yaslanması, intraduserin yan lümeninden hızlı sıvı infüzyonu, solunum değişiklikleri, termal sıvının yavaş verilmesi, tam volüm verilmemesi, intrakardiyak shunt, triküspit regürjitasyon mevcudiyeti, hesaplama katsayısının bilgisayara yanlış verilmesi gibi faktörler hatalı CO ölçümlerine neden olan faktörlerdir. Termodilüsyon yöntemi ile CO ölçümünde önemli hususlardan biride, ölçülen CO 'un kalbin sağ tarafının CO 'u olmasıdır. Normal olarak kalbin sağ tarafının debisi sol taraf debisine eşit ise de, intrakardiyak shunt mevcudiyetinde , sağ ventrikül debisi sol ventrikül debisine eşit değildir. Ancak shunt fraksiyonunun hesaplanması ile bu sorun çözümlenebilir (96).

Tablo - 5. Hesaplanarak elde edilen parametreler.

FOMÜL	BİRİM	NORMAL DEĞER
$CI=CO/BSA$	l/dk/m ²	2 - 5
$SV=CO/HR$	ml/vuru	60 - 90
$SVI = CI/HR$	ml/vuru/m ²	40 - 60
$LVS WI=0.0136(MAP-PCWP).SI$	gr-metre/m ²	45 - 60
$RVS WI=0.0316(PAP-CVP)SI$	gr-metre/m ²	5 - 10
$SVR=(MAP-CVP)/CO \times 80$	dynes.sn.cm-5	900-1500
$PVR=(PAP-PCWP)/CO \times 80$	dynes.sn.cm-5	50 - 100

MATERYAL VE METOD

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, 1993-1994 yılları arasında, Göğüs-Kalp-Damar Cerrahisi tarafından elektif olarak koroner arter by-pass greftlemesi yapılacak, 24 hasta üzerinde yapıldı. Çalışmamızda en yeni narkotik analjezik olan alfentanil'in, yüksek ve düşük dozunun, kardiyak cerrahide hemodinamik ve hormonal parametrelere etkisini araştırdık.

Çalışmaya alınan vakalarla daha önceden görüşülerek, çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatıldı ve izinleri alındı. Sadece gönüllü vakalar çalışmamıza kabul edildi.

Kardiyak patoloji, hipertansiyon ve diabetes mellitus'tan başka bir sistemik hastalığı bulunmayan, ASA II-III gurubuna giren, 24 hasta üzerinde çalışma yapıldı. Hastaların ventrikül fonksiyonları normal, ejeksiyon fraksiyonları %46'nın üzerindeydi. Hastaların ejeksiyon fraksiyon değerleri tablo 6 da gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan hiçbiri β - blokör kullanmıyordu.

Tablo - 6. Hastaların Ejeksiyon Fraksiyon değerleri (%)

HASTA		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
EF %	Grup I	71	62	85	47	46	50	57	70	68	56	54	52
	Grup II	70	65	51	64	85	70	80	58	60	72	70	65

24 hasta 12' şer kişilik iki guruba ayrıldı. I.Guruba giren 7' si erkek 5' i kadın hastaya yüksek doz alfentanil, II.Guruba giren 8' i erkek 4' ü kadın hastaya ise düşük doz alfentanil+ ısoflurane uygulandı. Tablo 7' de I.gurup hastaların, Tablo 8 de II.gurup hastaların tanıtıcı özellikleri ile Tablo 9' da her iki gurubun yaş, kilo, boy , vücut yüzey alanı ve cinsiyet ortalamaları gösterilmektedir.

Tablo - 7. I.Grup hastaların tanıtıcı özellikleri

HASTA	YAŞ (yıl)	CİNSİYET (E / K)	AĞIRLIK (kg)	BOY (cm)	BSA (m2)
1- K.Ş	47	E	59	153	1.55
2- A.Ç	44	E	76	172	1.89
3- H.K	52	K	77	166	1.84
4- F.H	65	K	54.5	149	1.46
5- C.A	62	K	69	159	1.70
6- A.K	58	E	71	174	1.85
7- S.Y	62	K	65	154	1.63
8- M.Ç	51	E	63	183	1.82
9- N.B	48	K	72.5	155	1.71
10- F.T	62	E	81	175	1.96
11- E.D	60	E	72	168	1.81
12- M.Ç	51	E	78	168	1.87

Tablo - 8. II.Grup hastaların tanıtıcı özellikleri

HASTA	YAŞ (yıl)	CİNSİYET (E / K)	AĞIRLIK (kg)	BOY (cm)	BSA (m2)
1- G.K	65	K	64	150	1.59
2- O.K	40	E	63	166	1.69
3- M.A	73	E	55	156	1.53
4- O.M	41	E	69	162	1.73
5- M.A	67	E	86	161	1.89
6- İ.E.E	68	E	60	161	1.63
7- B.Y	65	K	68	165	1.74
8- Ş.A	58	K	51	151	1.45
9- M.Ç	42	E	97	183	2.19
10- M.P	54	E	72	175	1.87
11- F.Y	57	K	58	153	1.54
12- H.Ö	52	E	70	161	1.74

Bütün hastalara ameliyat öncesi ; gece İM 10 mg diazem ve ameliyata girmeden 1 saat önce de İM 50 mg meperidin ile premedikasyon yapıldı. Hastalar devamlı olarak kullandığı ilaçları (salisilat, nitrat ve kalsiyum kanal blokörleri) ameliyat sabahı az bir su ile aldılar.

Ameliyat odasına alınan hastalara ilk olarak EKG monitörü bağlanarak kalp ritmi sürekli olarak izlenmeye başlandı. Antekübital bölgeden veya ön koldan 18 no'lu bir intrakut ile damar yolu açılarak, % 5 dekstroz infüzyonu uygulandı. Ayrıca bütün hastalara GKD cerrahisi kliniğince sağ bazilik venden operasyondan bir gün önce cut down açıldı.

Tablo - 9. Olguların tanıtıcı özelliklerinin ortalamaları (Or $\pm$ SD)

	I.GRUP	II.GRUP
VA KA SAYISI	12	12
YA Ş (yıl)	55.17 $\pm$ 7.11	56.83 $\pm$ 11.32
AĞIRLIK (Kg)	69.83 $\pm$ 8.07	67.75 $\pm$ 12.96
BOY (cm)	164.67 $\pm$ 3.05	162.00 $\pm$ 9.63
BSA (M2)	1.76 $\pm$ 0.15	1.72 $\pm$ 0.20
CINSİYET (E / K)	7 / 5	8 / 5

Hastaların 10 tanesine sağ radial artere, 14 tanesine ise sol radial artere perkutan olarak, lokal anestezi yapılarak, arter kanülü yerleştirildi. Sürekli olarak SAB, DAB, MAB ve arter dalgası moniterize edildi.

Arter kanülasyonunu takiben lokal anestezi uygulayarak, infraklavikular yaklaşımla, 8.5 F No' lu santral venöz kateteri seldinger yöntemiyle sağ subclavian venden yerleştirildi. Termofilasyon kateteri basınç monitörüne (DATASCOPE) bağlanarak, kalibre edildikten sonra subclavian kateter içerisinden ilerletildi. Termofilasyon kateterinin balonu sağ atrium içerisinde şişirildi, basınç dalgaları ve değerleri monitörden izlenerek, kateterin proksimal ucu pulmoner artere yerleştirildi. Tüm hastalarımızda termofilasyon pulmoner arter kateteri olarak " SpectraCatch STP 7.5 F OXIMETRY CATHETER " kullanıldı. Böylece bütün hastalarımızda pulmoner arter basıncı (PAP), pulmoner kapiller wedge basınç (PCWP), santral venöz basınç

sürekli olarak takip edilebildi.

Termodilüsyon yöntemi ile kardiyak output ölçümleri için " SPECTRAMED HEMOPRO2 Hemodynamic Oximetry Monitor " ve soğuk su enjeksiyon kiti olarak " CritiKit Injection Kit " kullanıldı. Termodilüsyon kateterinin proksimal lümeninden sağ atriüma verilmek üzere 0 ile 4°C ' ye kadar soğutulmuş ‰ 9' luk NaCl (SF) kullanıldı. Ölçüm için her seferde 10 ml SF, 4 sn' den kısa bir sürede verildi. Her bir kardiyak output değeri için en az 3 kere ölçüm yapılarak ortalaması alındı. Ölçümlerin hata payını minimale indirmek için, bütün hastalarda ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı.

Hastalara anestezinin indüksiyonundan sonra rektumdan iki adet ısı probu konularak temperatür devamlı olarak moniterize edildi. İdrar sondasında yerleştirilerek operasyon süresince dikkatle değerlendirildi.

Çalışma sırasında moniterize edilen parametreler:

- 1- Kalp hızı ve elektrokardiografi (EKG)
- 2- Sistolik, ortalama ve diastolik arter basınçları (SAB, MAB ve DAB)
- 3- Pulmoner arter basıncı (PAP)
- 4- Pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP)
- 5- Santral venöz basınç (SVP)
- 6- Kalp debisi (CO)

Hesapla bulunan hemodinamik parametreler:

- 1- Kardiyak İndex (CI)
- 2- Stroke (atım) volüm index'i (SVI)
- 3- Sistemik vasküler rezistans (SVR)
- 4- Pumoner vasküler rezistans (PVR)
- 5- Sağ ventrikül stroke (atım) iş index'i (RVSWI)
- 6-Sol ventrikül stroke (atım) iş index'i (LVSWI)

Hastalarda moniterizasyon işlemi tamamlandıktan sonra, 5 dk' lık bir stabilizasyon periyodunu takiben hemodinami kontrol ölçümleri yapıldı ve kontrol plazma kortizol düzeyinin tespiti için kan örneği alındı.

Hastaların, anestezi ve cerrahiye karşı hormonal stress cevaplarını

değerlendirmek amacıyla plazma kortizol düzeylerine bakıldı. Kan örnekleri arter kanülünden 5 ml olarak alındı. Düz tüp içerisine konuldu. Örnekler santrifüje edilerek plazma ayrıldı. Ayrılan plazma -20°C 'de analiz edilinceye kadar (maksimum 3 hf) saklandı. Ölçümler radioimmunoassay metodu ile yapıldı. Normal değer yetişkinlerde öğleden önce 5-25 μg /dl , öğleden sonra 2.5 -12.5 μg /dl idi. Plazma kortizol düzeylerinin tespiti için alınan kan örneklerinin zamanlaması hemodinamik ölçümlerle eş zamanlıydı. Fakat plazma kortizol düzeyine operasyon sonunda bakılmadı.

Operasyon öncesinde ve operasyon esnasında hiçbir hastaya kortikosteroid verilmedi.

Hemodinamik ve kortizol ölçümlerinin zamanlaması:

- 1- Kontrol : Hasta uyanırken
- 2- İndüksiyon : İlaçların verilmesinden 3 dk sonra
- 3- Entübasyon : Entübasyondan 3 dk sonra
- 4- İnsizyon : İlk cilt kesisinden 3 dk sonra
- 5- Sternotomi : Sternotomiden 3 dk sonra
- 6- Aort dissek : Aort root disseksiyonundan 3dk sonra
- 7- Opr. Sonu : Pompadan çıktıktan 20 dk sonra

İndüksiyonda :

I. Gruba 150 μg /kg dozunda alfentanil, 15 dk' da gidecek şekilde uygulandı. 15 dk sonunda, kas gevşetici olarak vecuronium bromide' in (0.1 mg / kg) yükleme dozuyla birlikte 0.03 mg / kg dozunda flunitrazepam verildi. 3 dk beklendikten sonra entübe edildi.

II. Gruba 75 μg / kg dozunda alfentanil, 15 dk' da gidecek şekilde, infüzyonla uygulanırken, şuur kapandıktan sonra % 0.5 - 1 konsantrasyonda isoflurane' da ilave edildi. 15 dk'ın sonunda kas gevşemesi için 0.1 mg / kg dozunda vecuronium bromide' in yükleme dozuyla birlikte 0.03 mg / kg dozunda flunitrazepam bolus şeklinde verildi. 3 dk sonrada entübe edildi.

Hastalar indüksiyon esnasında % 100 oksijen' le ventile edildi. Özellikle alfentanilin oluşturduğu kas rijiditesini incelemek için vecuronium ve flunitrozepam, alfentanilin yükleme dozunun bitiminde uygulandı. Göğüs duvarı rijiditesi kuvvetli olan ve ventile etmekte güçlük çekilen hastalarda vecuronium, alfentanil'in yükleme dozunun tamamlanmasından önce verildi.

İdamede:

I.Grupta; entübasyonu takiben alfentanil 6 μg / kg / dk dozunda, parsiyel bypass' a girene kadar infüzyon şeklinde uygulandı. Parsiyel bypass' ın başlaması ile infüzyon hızı yarıya indirildi. Cilt kapatılıncaya kadar 3 μg /kg /dk infüzyon hızında devam edildi.

II.Grupta; alfentanil entübasyonu takiben 3 μg / kg / dk dozunda parsiyel bypass'a girinceye kadar devam edildi. Parsiyel bypass' tan sonra doz yarıya indirilerek 1.5 μg / kg / dk infüzyon hızında uygulandı. Cilt altı sütürler atılıp, cilt kapamasına geçilince infüzyon durduruldu. Isoflurane entübasyondan sonra kan basıncı ve kalp atım hızına göre 0 ile % 1 konsantrasyonda uygulandı.

Her iki grupta vecuronium bromide' nin idamesi 0.02 mg / kg' lık bolus dozunda tekrarlandı.

Bütün hastalara, alfentanil'in oluşturduğu sempatik tonusta azalmaya bağlı hipotansiyonu önlemek amacıyla, anestezinin indüksiyonundan önce 200-300 cc % 5 dextroz laktatlı ringer verildi. Anestezi esnasında görülen hipotansiyon için % 5 dextroz 250cc + 400 mg dopamin infüzyonu uygulandı. Dirençli hipertansiyonda (sistolik basınçtaki artış kontrol değerinin % 20' sinden fazla ise) 2.5 mg alfentanil'in bolus enjeksiyonu ile tedavi edilmeye çalışıldı. Hipertansiyon epizotlarının her biri için, total 10 mg' ı geçmeyecek şekilde ilave alfentanil 4 kere tekrarlandı. Eğer hipertansiyon kontrol edilemezse Na-nitroprussid 10 - 100 μg / dk infüzyon şeklinde verildi.

Alfentanil infüzyonu PHOENIX TYPE SYRINGE PUMP cihazı ile uygulanı.

Bütün hastalar kanülasyon öncesi, perikart açıldıktan sonra ACT > 400 sn olacak şekilde, (3 - 4 mg / kg) heparinize edildi. Kanülasyon tamamlanarak kardiopulmoner bypass' a (CPB) geçilen hastaların ACT değerleri sürekli takip edilerek, gerektiğinde (ACT < 400 sn) pompaya veya İV yoldan heparin (0.5 - 1 mg / kg) eklendi. Ekstrakorporeal sistem Ringer solüsyonu ile prime edildi. Prime solüsyonuna mannitol, kalsiyum, 75 mg heparin ve antibiyotik de ilave edildi. Oksijenatör olarak bubble oksijenatör kullanıldı.

Kanülasyon tamamlanan hastalarda parsiyel bypass' a geçildi. Hipotermi sağlandığında da aorta kross-klemp konuldu ve ventilasyon sonlandırıldı. Aynı anda aort köküne + 4° C kardiopleji solüsyonu 10 ml / kg doz, 150 mmHg basınç ve 200ml/saat hızda verildi.

Hastalarımızda kan gazları anestezide başlamadan önce, CPB öncesi, CPB

sırasında ve sonrasında sürekli kontrol edildi. Asit - baz dengesinin idamesi için gerekli görüldüğünde uygun dozda sodyum bikarbonat pompaya verildi. CPB esnasında ortalama arter basıncı 30 - 90 mmHg arasında tutuldu. Pompa sırasında hematokrit değerleri, potasyum ve idrar miktarı sık aralıklarla belirlenerek sıvı ve elektrolit dengesi korundu. CPB süresince 26 - 28 ° C arasında hipotermi uygulandı.

Aorta - koroner anastomozu tamamlanan hastalarda vücut ısı 35° C' e yükseldiğinde kross - klemp kaldırıldı ve ventilasyona başlandı. Vücut ısı 36.5° C' e yükseldiğinde bypass sonlandırıldı ve dekanülasyon sağlandı. ACT değerine göre hesaplanan protamin İV olarak 10 dk içerisinde uygulandı. Girişim sonunda tüm hastalar entübe halde yoğun bakım ünitesine alındı.

Elde edilen bulgular " student' s t testi " ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Verilerin karşılaştırılmasında $P < 0.01$ ve $P < 0.001$ olmasının önemli farkın göstergeleri olduğu kabul edildi.

BULGULAR

Yüksek doz alfentanil (Grup I) ve düşük doz alfentanil-ısoflurane (Grup II) uygulanan ; iki grup hastanın yaş, cinsiyet, ağırlık, boy ve vücut yüzey alanları karşılaştırıldığında arasındaki farklar istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($P>0.01$). İki grubun yaş, cinsiyet, ağırlık, boy ve vücut yüzey alan değerleri Tablo 7 ve Tablo 8 'de, ortalamaları ise Tablo 9 'da gösterilmiştir.

Ortalama ameliyat süresi I. grupta 252.5 ± 29.9 dk iken II. grupta 253.7 ± 35.6 dk idi. İki grup arasında ameliyat süresi açısından önemli istatistiksel fark tespit edilmedi ($P>0.01$). Operasyon süresince verilen total alfentanil miktarı I. grupta 77.38 ± 15.57 μ gr, II. grupta ise 37.19 ± 6.33 μ gr idi. Her iki gruptaki hastaların ameliyat süreleri ve operasyon boyunca verilen total alfentanil miktarı Tablo 10 'da verilmiştir.

Tablo -10. Hastaların Ameliyat Süreleri ve kullanılan Total Alfentanil Miktarları

HASTA	AMELİYAT SÜRESİ dk		TOTAL ALF. MİKTARI μ gr	
	GRUP I	GRUP II	GRUP I	GRUP II
1	275	225	68.145	33.600
2	285	240	93.480	34.020
3	310	320	101.640	35.887
4	250	260	59.677	40.365
5	210	260	47.510	49.020
6	255	270	78.810	34.200
7	245	210	70.200	29.070
8	255	260	68.985	28.305
9	260	200	82.650	40.740
10	235	240	82.620	39.420
11	250	250	78.840	34.945
12	200	310	69.030	46.725

İndüksiyon esnasında ; yüksek doz alfentanil uygulanan I. gruba dahil 12 hastanın 7 tanesinde (%58) rijidite gelişirken, II. gruba dahil 12 hastanın 4 'ünde (%33) rijidite görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($P>0.01$). Rijidite gelişen ve ventilasyonda güçlük çekilen hastalara, hemen kas gevşetici ve flunitrazepam uygulandı. I. gruba giren iki hastada rijidite çok kuvvetliydi ve ventilasyon ancak kas gevşemesi sağlandıktan sonra sürdürülebilirdi. Hastaların rijidite verileri Tablo 11 'de verilmiştir.

Tablo - 11 . Hastaların Rijidite verileri.

HASTA			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
R	Grup I	Var	○	○		○	○				○	○	○	
		Yok			○			○	○	○				○
	Grup II	Var	○		○		○	○						
		Yok		○		○			○	○	○	○	○	○

I. gruba dahil hastaların bir tanesinde, indüksiyon esnasında, tonik-klonik kasılmalar gözlemlendi. Bu durum konvülsiyon olarak değerlendirildi. Hastanın anamnezinde epilepsi hikayesi yoktu. Operasyondan sonra her hangi bir nörolojik bozukluk tespit edilmedi. Hastanede kalma süresi içerisinde tonik-klonik kasılmalar bir daha görülmedi.

İndüksiyon esnasında ; I. gruptan 5 hastaya II. gruptan da 3 hastaya, hipotansiyon ve bradikardiden dolayı dopamin infüzyonu uygulandı. II. gruba dahil hastalardan bir tanesinde aşırı hipotansiyon ve bradikardi (sistolik arter basıncı 30 mmHg ve kalp atım hızı 24 vuru/dk) gelişti. I. grup hastalardan 2 tanesine, kalp atım hızının 50 vuru/dk 'nın altına düşmesi üzerine 1/2 mg atropin uygulandı.

Yüksek doz alfentanil uygulanan I. grup hastaların hiç birinde, ilave alfentanil dozuna ihtiyaç duyulmazken, düşük doz alfentanil uygulanan II. grup hastaların bir tanesinde cilt insizyonu, sternotomi ve aort root disseksiyonundan sonra, 2 tanesinde de sternotomiden sonra ilave alfentanil dozu (2.5 mg) uygulandı. II. gruba dahil 3 hastaya ise pompa esnasında npruss infüzyonu başlandı. I. grup hastaların hiçbirisi, operasyon esnasında npruss'a ihtiyaç göstermedi.

Her iki grup hastada, anestezi ve cerrahinin belirli dönemlerinde ölçülen;

Kortizol, CO, CI, MAP, CVP, MPAP, PCWP, HR, SVI, LVSWI, RVSWI, PVR ve SVR verileri sırasıyla Tablo 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ve 24 de gösterilmiştir. I. grup hastaların hemodinamik ve plazma kortizol seviyelerinin ortalamaları Tablo 25 'de, II. grup hastaların ki ise Tablo 26 'da özetlenmiştir. Grupların CO, CI, MAP, CVP, MPAP ve HR istatistiki değerleri Tablo 27 'de, SVI, LVSWI, RVSWI, PVR, SVR ve Kortizol 'un ki ise Tablo 28 'de gösterilmiştir. Her iki grubun karşılaştırmalı istatistiki değerleri de Tablo 29 'da özetlenmiştir.

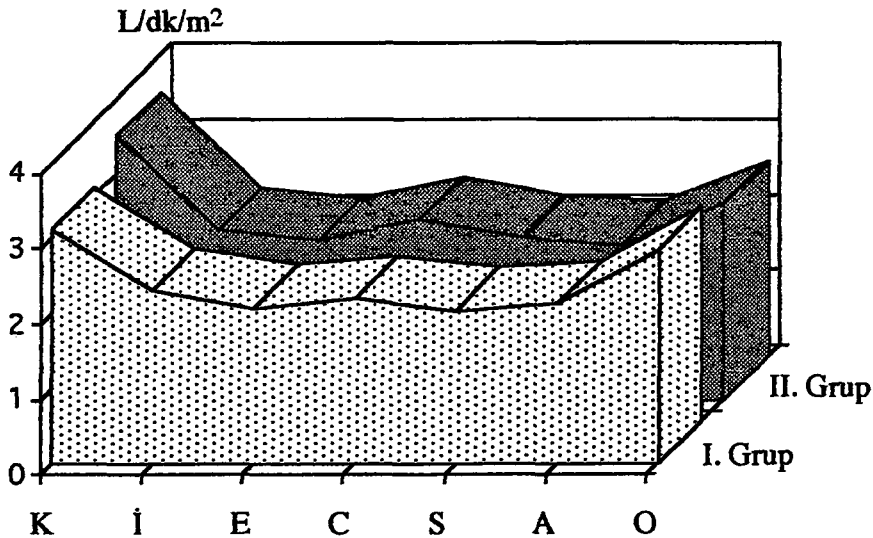
Kardiyak Output (Kalp Debisi) ve Kardiyak İndex (CO ve CI):

Her iki grupta indüksiyondan sonra belirgin şekilde düştü ($P<0.001$). Bu düşüş kontrol değerine göre I. grupta % 23 iken II. grupta % 55 idi. CO ve CI' deki azalma her iki grupta cilt insizyonuna kadar devam etti. Cilt insizyonundan sonra istatistiksel olarak önemsiz hafif bir artış gösterdi. Dolayısıyla her iki grupta da indüksiyondan sonra stabil olarak devam etti. Operasyon sonunda, kontrol değerine göre I. grupta istatistiksel olarak fark bulunmazken ($P>0.01$), II. grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak düştü ($P<0.01$).

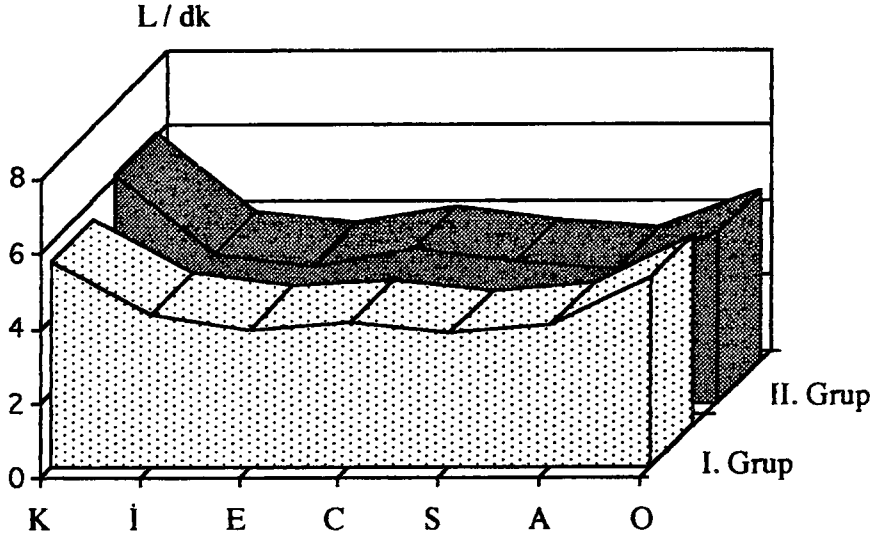
I. ve II. grubun CI ve CO değerlerinin operasyon süresince değişim grafiği sırasıyla Grafik 1 ve Grafik 2 'de gösterilmiştir.

Her iki grubun CO ve CI kontrol değerleri benzerdi ($P>0.01$). CO ve CI, anestezi ve cerrahi süresince II. grupta I. gruba göre daha düşük seyretmesine karşın, operasyonun herhangi bir aşamasında aralarında istatistiksel olarak önemli bir fark yoktu ($P>0.01$).

Grafik 1. Kardiyak index (CI)



Grafik 2. Kardiyak output (CO)



* K-Kontrol, İ-İndüksiyon, C-Cilt ins, S-Sternotomi, A-Aort Diss, O-Oper Sonu

Ortalama Arter Basıncı (MAB) :

Her iki grupta indüksiyondan sonra, istatistiksel olarak çok anlamlı bir şekilde düştü ($P<0.001$). Bu düşüş kontrol değerine göre I. grupta % 22 iken II. grupta % 35 idi. I. gruptaki düşüş cilt insizyonuna kadar devam etti. Cilt insizyonundan sonra yükselerek, kontrol değerine göre istatistiksel olarak önemli fark oluşturmadı ($P>0.01$). Sternotomi ve aort root disseksiyonundan sonra MAP kontrol değerine göre düşük olmasına rağmen sadece sternotomi esnasında istatistiksel açıdan anlamlıydı ($P<0.01$). Operasyondan sonra kontrol değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmadı ($P>0.01$).

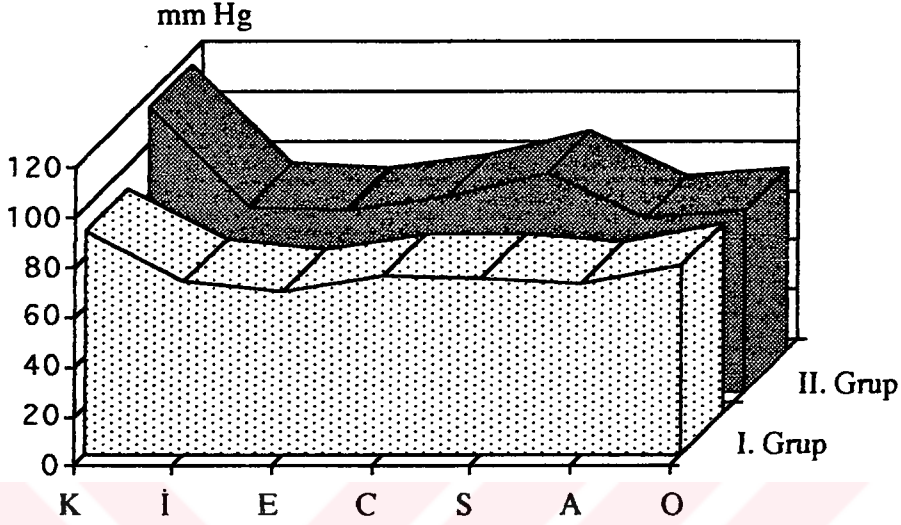
II. grupta indüksiyondan sonra sternotomi haricinde stabil seyretti. Sternotomiden sonra ulaşılan değer indüksiyona göre yükselmesine karşın, kontrol değerine göre anlamlı olarak düşüktü ($P<0.01$). II. grupta ; operasyonun diğer aşamalarında istatistiksel fark çok anlamlıydı ($P<0.001$).

Her iki grubun operasyon süresince MAP değişim grafiği Grafik 3 'de gösterilmiştir.

Gruplar karşılaştırıldığında, kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($P<0.01$). Diğer aşamalarda sternotomi haricinde her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($P>0.01$). Sternotomiden sonraki MAP değeri II.

grupta, I. gruba göre yüksekti ($P<0.01$).

Grafik 3. Ortalama arter basıncı (MAB)



* K-Kontrol, İ-İndüksiyon, C-Cilt ins, S-Sternotomi, A-Aort Diss, O-Oper Sonu

Santral Venöz Basıncı (CVP) :

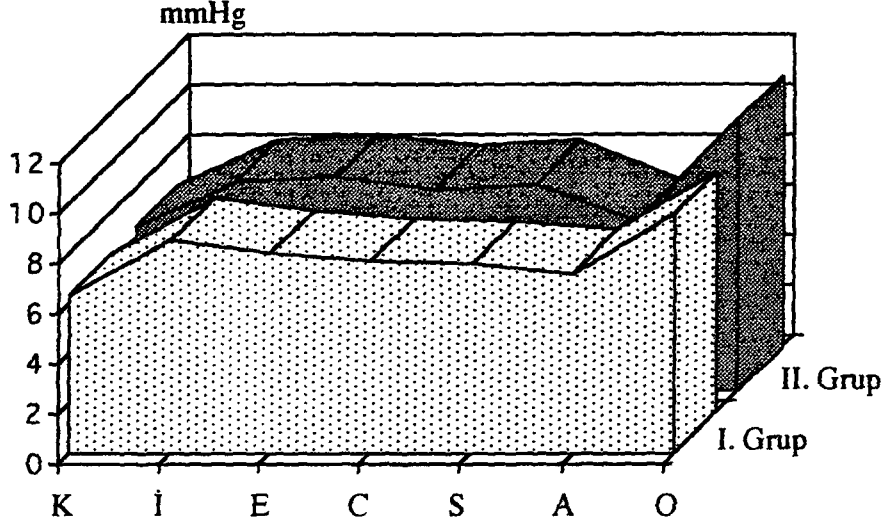
I.grupta indüksiyondan sonra, %34 oranında istatistiksel açıdan önemli fark oluşturacak şekilde yükseldi ($P<0.01$). Entübasyondan sonra hafif bir şekilde düşerek, entübasyon cilt insizyonu, sternotomi ve aort root disseksiyonundan sonra kontrol değerine göre istatistiksel önemli fark oluşturmadi ($P>0.01$). Operasyon sonunda ise kontrol değerine göre istatistiksel açıdan çok anlamlı olarak yükseldi ($P<0.001$).

II. grupta indüksiyondan sonra %26 oranında yükseldi. Fakat istatistiksel olarak kontrol değerine göre önemli fark oluşturmadi ($P>0.01$). İndüksiyondan sonra; entübasyona kadar yükselmeye devam ederek entübasyon sonunda kontrol değerine göre anlamlı sonuç elde edildi ($P<0.01$). Cilt insizyonu, sternotomi ve aort root disseksiyonundan sonra, kontrol değerine göre istatistiksel açıdan önemli fark oluşturmazken ($P>0.01$), operasyon sonunda önemli fark vardı ($P<0.01$).

Her iki grubun operasyon süresince CVP değişim grafiği Grafik 4 'de gösterilmiştir.

Gruplar karşılaştırıldığında; gerek kontrol değerleri, gerekse operasyon esnasında her hangi bir aşamada aralarında istatistiksel açıdan önemli bir fark yoktu ($P>0.01$).

Grafik 4. Santral venöz basınç (CVP)

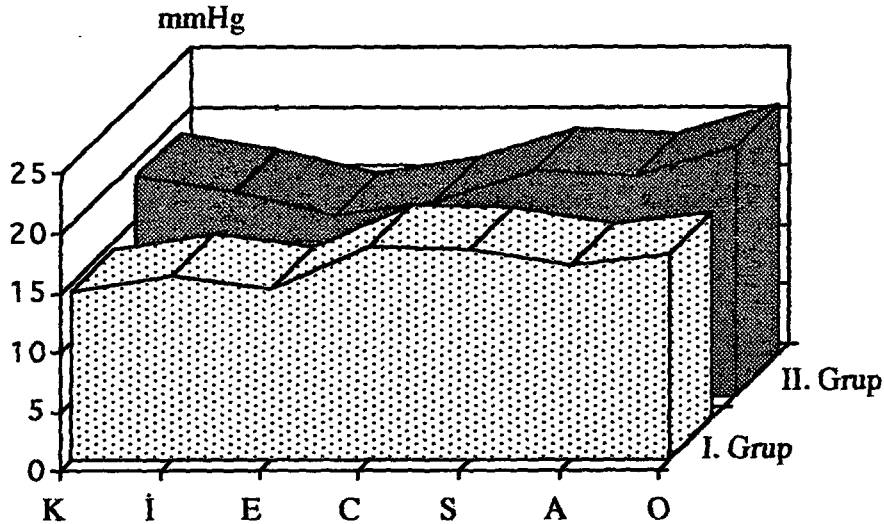


* K-Kontrol, İ-İndüksiyon, C-Cilt ins, S-Sternotomi, A-Aort Diss, O-Oper Sonu

Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (MPAP) :

I. grupta indüksiyon ve entübasyondan sonraki dönem içerisinde stabil bir gidiş izlerken, cilt insizyonundan sonra bir miktar yükselerek (kontrol değerine göre % 26), operasyon sonuna kadar yüksek kaldı. II. grupta ise indüksiyon, entübasyon, cilt insizyonu, aort root disseksiyonu esnasında stabil seyrederken operasyon sonunda hafif bir yükselme oldu (kontrol değerine göre % 26). Fakat her iki grup içerisinde ve grupların karşılaştırılmasında, hiçbir aşamada istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ($P>0.01$).

Grafik 5. Ortalama pulmoner arter basıncı (MPAP)



* K-Kontrol, İ-İndüksiyon, C-Cilt ins, S-Sternotomi, A-Aort Diss, O-Oper Sonu

Her iki grubun operasyon süresince MPAP 'ı değişim grafiği Grafik 5 'de gösterilmiştir.

Pulmoner Kapiller Wedge Basınç (PCWP) :

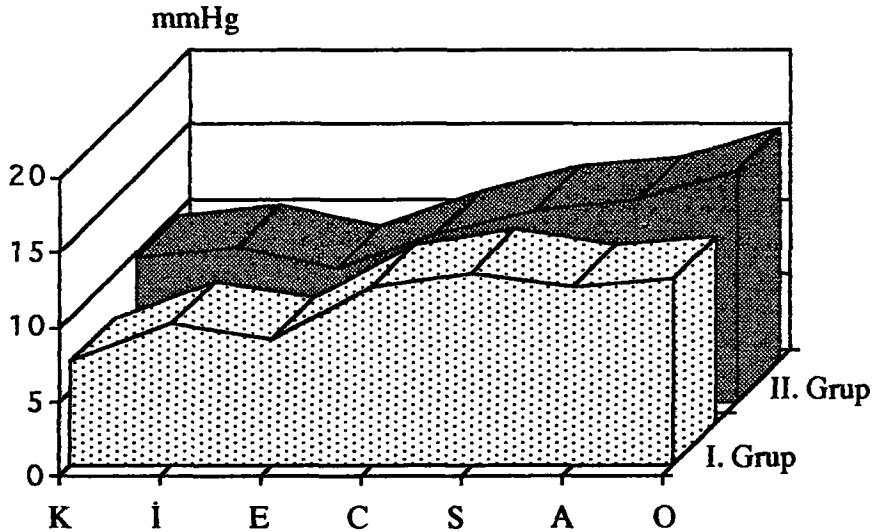
I. grupta kontrol değerine göre indüksiyon ve entübasyondan sonra hafifçe yükselirken, bu yükselme cilt insizyonunda istatistiksel olarak anlamlı hale geldi ($P<0.01$). Bu şekilde de operasyon sonuna kadar devam etti. Sternotomi ve operasyon sonunda, kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekken ($P<0.01$) , aort disseksiyonundan sonra çok anlamlı yüksekti ($P<0.001$).

II. grupta indüksiyondan sonra kontrol değerine göre yükselmeğe başladı. Bu yükselme aort root disseksiyonundan sonra istatistiksel olarak anlamlı hale geldi ($P<0.01$). PCWP değeri operasyon sonunda da istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ($P<0.01$).

Her iki grubun operasyon süresince PCWP değişim grafiği Grafik 6 'da gösterilmiştir.

Her iki grup karşılaştırıldığında; gerek kontrol gerekse operasyonun her hangi bir aşamasında, istatistiksel önemli bir fark tespit edilmedi ($P>0.01$).

Grafik 6. Pulmoner kapiller wedge basınç (PCWP)



* K-Kontrol, İ-İndüksiyon, C-Cilt ins, S-Sternotomi, A-Aort Diss, O-Oper Sonu

Kalp Atım Hızı (HR) :

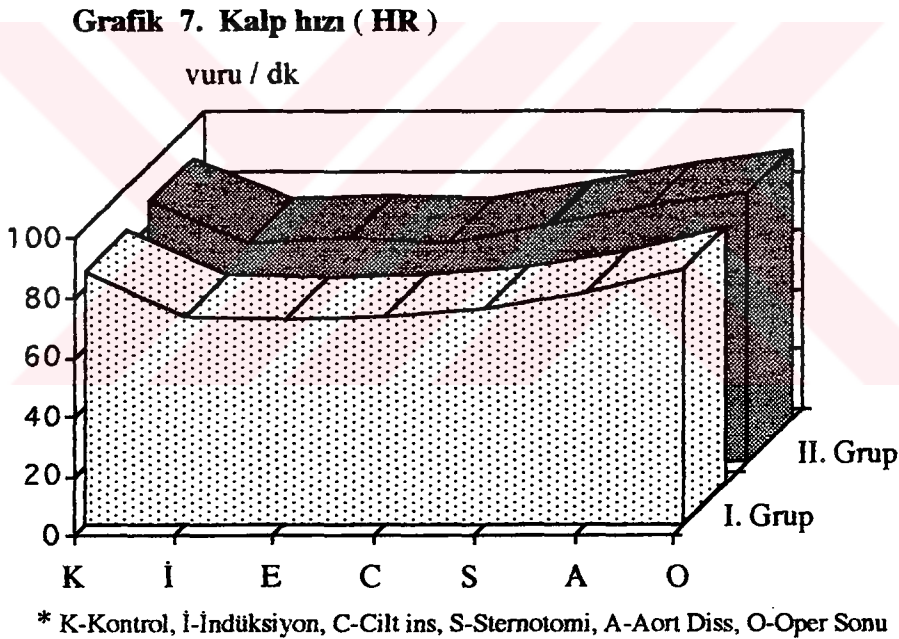
I. grupta indüksiyondan sonra kontrol değerine göre % 18 oranında, istatistiksel

açından anlamlı olarak düştü ($P<0.01$). Bu düşüş entübasyon sonuna kadar devam etti ($P<0.01$). Cilt insizyonundan sonra hafif bir şekilde yükselerek operasyon sonuna kadar kontrol değerine göre istatistiksel açıdan önemli bir fark oluşturmadı ($P>0.01$).

II. grupta da indüksiyondan sonra kontrol değerine göre % 16 oranında bir düşme olmasına rağmen, operasyon süresince stabil seyir izleyerek, herhangi bir periyotta kontrol değerine göre istatistiksel açıdan önemli fark oluşturmadı ($P>0.01$).

Her iki grubun operasyon süresince KAH 'ı değişim grafiği Grafik 7 'de gösterilmiştir.

Her iki grup arasında, kontrol ve operasyon aşamaları esnasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilememiştir ($P>0.01$).



Atım (Stroke) Volüm İndexi (SVI) :

I. grupta indüksiyondan sonra düşme, kontrol değerine göre % 9 oranında oldu ($P>0.01$). Bu düşüş entübasyondan sonra devam ederek entübasyon ve cilt insizyonundan sonra istatistiksel açıdan anlamlı hale geldi ($P<0.01$). En düşük seviyeye sternotomiden sonra ulaştı ($P<0.001$). Aort disseksiyonundan sonra kontrol değerine göre anlamlı olarak düşük iken, operasyon sonunda istatistiksel açıdan önemli fark yoktu ($P>0.01$).

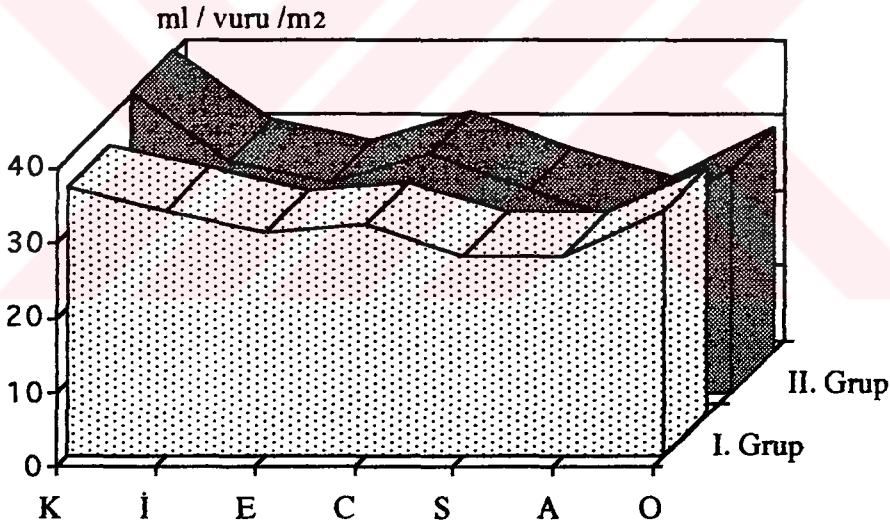
II. grupta indüksiyondan sonra kontrol değerine göre % 22 oranında, istatistiksel

olarak anlamlı şekilde düştü ($P<0.01$). Bu düşüş entübasyon sonuna kadar devam ederek çok anlamlı hale geldi ($P<0.001$). Cilt insizyonundan sonra ise yükseldi. Bu değer kontrole göre istatistiksel açıdan önemli fark oluşturmadı ($P>0.01$). Fakat bu dönemden sonra düşmeye başlayarak sternotomi ve aort disseksiyonunda istatistiksel açıdan çok anlamlı ($P<0.001$), operasyon sonunda da anlamlı ($P<0.01$) olarak kontrol değerine göre düşük seyretti.

Her iki grubun operasyon süresince SVI değişim grafiği Grafik 8 'de gösterilmiştir.

Gruplar karşılaştırıldığında; Grafik 8 'de de görüleceği üzere , I. grubun daha stabil seyretmesine karşın, gerek kontrol gerekse operasyonun diğer aşamalarında aralarında istatistiksel açıdan önemli fark tespit edilememiştir ($P>0.01$).

Grafik 8. Atım volüm İndeksi (SVI)



* K-Kontrol, İ-İndüksiyon, C-Cilt ins, S-Sternotomi, A-Aort Diss, O-Oper Sonu

Sol ventrikül atım iş indexi (LVSWI) :

I. grupta indüksiyondan sonra kontrol değerine göre % 34 oranında, istatistiksel olarak çok anlamlı şekilde düştü ($P<0.001$). Bu düşüş entübasyondan sonrada devam etti ($P<0.001$). Cilt insizyonundan sonra bir miktar yükselmesine karşın kontrol değerine göre istatistiksel olarak düşüktü ($P<0.01$). Sternotomiden sonra çok anlamlı ($P<0.001$), aort disseksiyonundan sonra ise anlamlı olarak ($P<0.01$) düşük bulundu. Operasyon sonunda kontrol değerine göre istatistiksel açıdan önemli fark tespit edilmedi

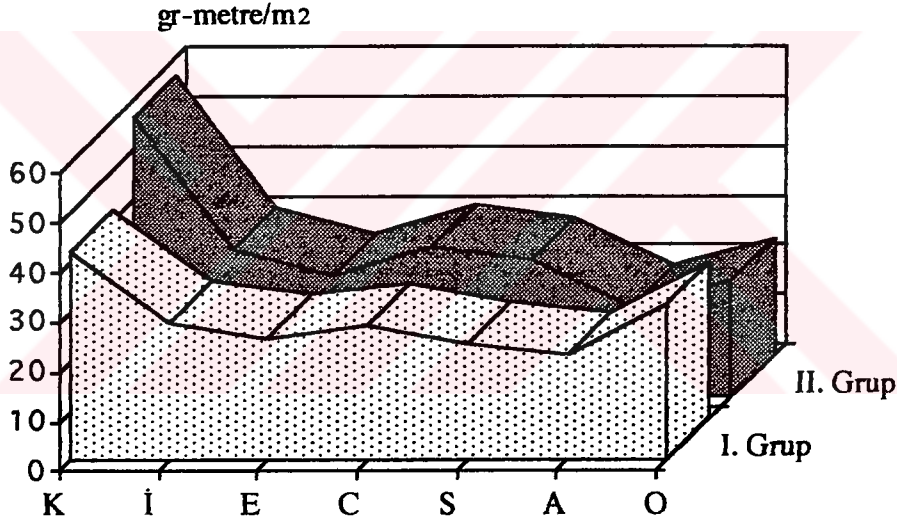
($P>0.01$).

II. grupta indüksiyondan sonra kontrol değerine göre % 46 oranında, istatistiksel açıdan çok anlamlı olacak şekilde düştü ($P<0.001$). Cilt insizyonundan sonra hafif bir yükselme görülmesine karşın, operasyonun her aşamasında istatistiksel açıdan çok anlamlı bir şekilde düşük kaldı ($P<0.001$).

Her iki grubun operasyon süresince LVSWI değişim grafiği Grafik 9 'da gösterilmiştir.

Gruplar karşılaştırıldığında; kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına karşın ($P<0.01$), operasyonların diğer aşamalarında önemli fark tespit edilemedi ($P>0.01$).

Grafik 9. Sol ventrikül atım iş indexi (LVSWI)



* K-Kontrol, İ-İndüksiyon, C-Cilt ins, S-Sternotomi, A-Aort Diss, O-Oper Sonu

Sağ Ventrikül Atım İş İndeksi (RVSWI) :

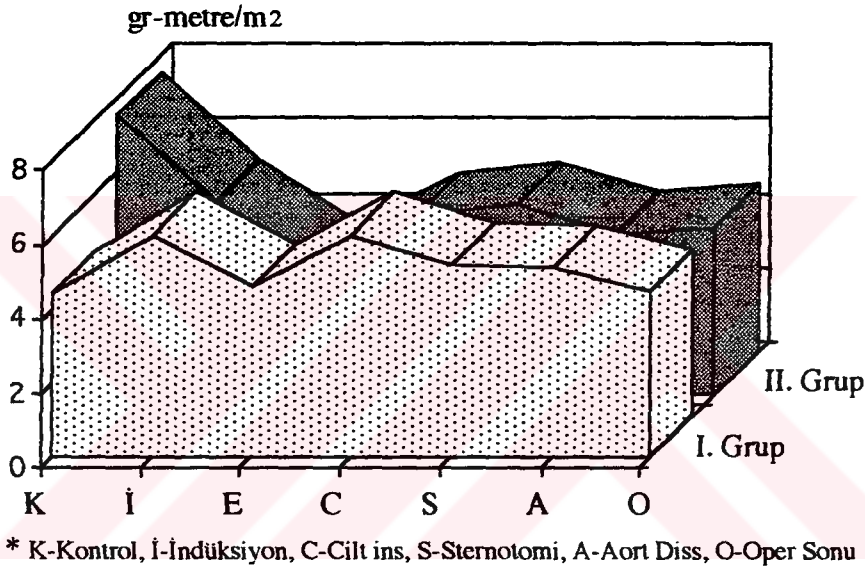
I. grupta indüksiyondan sonra kontrol değerine göre % 35 oranında yükselmesine karşın, istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($P>0.01$). Entübasyon, cilt insizyonu, sternotomi, aort root disseksiyonundan sonra ve operasyon sonunda kontrol değerine göre istatistiksel önemli fark tespit edilmedi ($P>0.01$).

II. grupta indüksiyondan sonra kontrol değerine göre % 30 oranında düşme olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.01$). Entübasyon, cilt insizyonu, sternotomi, aort root disseksiyonundan sonra ve operasyon sonunda kontrol değerine göre istatistiksel olarak önemli fark tespit edilmedi ($P>0.01$).

Her iki grubun operasyon süresince RVSWI değişim grafiği Grafik 10 'da gösterilmiştir.

Gruplar karşılaştırıldığında; indüksiyondan sonra I. grupta yükselme, II. grupta düşme olması ve I. grubun operasyon esnasında II. gruba göre RVSWI değerleri daha yüksek seyretmesine karşın, herhangi bir periyot esnasında aralarında istatistiksel açıdan fark tespit edilememiştir ($P>0.01$).

Grafik 10. Sağ ventrikül atım iş indexi (RVSWI)



Pulmoner Vasküler Rezistans (PVR) :

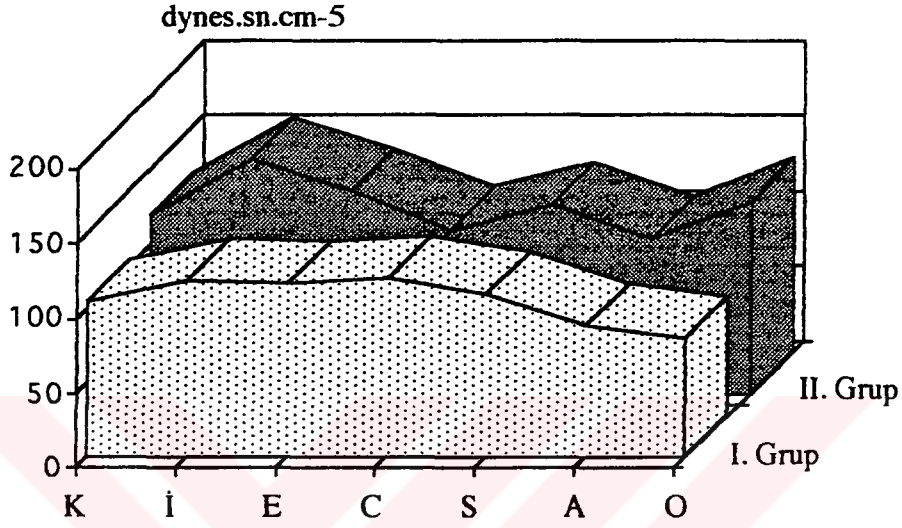
I. grupta indüksiyondan sonra kontrol değerine göre % 14 oranında yükseldi. Bundan sonra sternotomi sonuna kadar stabil seyretti. Fakat aort root disseksiyonundan sonra kontrol değerinin altına düşerek (% 14) , operasyon sonuna kadar bu şekilde kaldı. Ancak operasyonun her hangi bir periyodu esnasında, kontrol değerine göre istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilemedi ($P>0.01$).

II. grupta indüksiyondan sonra kontrol değerine göre % 31 oranında yükseldi. Entübasyon ve cilt insizyonundan sonra indüksiyona göre düşüş gösterdi. Sternotomiden sonra hafif yükselmesine karşın aort root disseksiyonundan sonra en düşük seviyesine ulaştı. Fakat operasyonun her hangi bir aşamasında kontrol değerine göre istatistiksel açıdan önemli bir fark oluşmadı ($P>0.01$).

Her iki grubun operasyon süresince PVR değişim grafiği Grafik 11 'de gösterilmiştir.

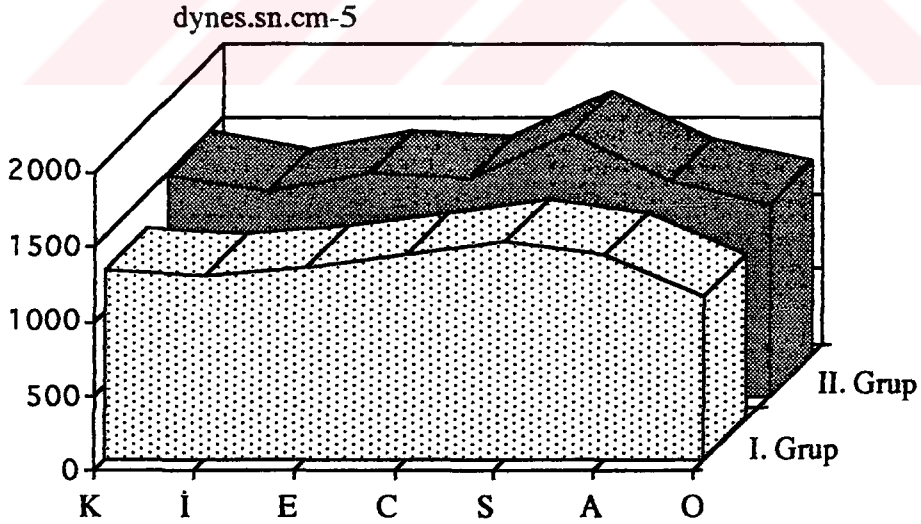
Gruplar karşılaştırıldığında; I. grubun PVR değerleri, Grafik 11' de görüldüğü üzere II. gruba göre daha stabil seyretmesine karşın, aralarında istatistiksel açıdan fark yoktu ($P>0.01$).

Grafik 11. Pulmoner vasküler rezistans (PVR)



* K-Kontrol, İ-İndüksiyon, C-Cilt ins, S-Sternotomi, A-Aort Diss, O-Oper Sonu

Grafik 12. Sistemik vasküler rezistans (SVR)



* K-Kontrol, İ-İndüksiyon, C-Cilt ins, S-Sternotomi, A-Aort Diss, O-Oper Sonu

Sistemik Vasküler Rezistans (SVR) :

Her iki grupta paralel bir seyir izledi. Sternotomiden sonra iki grupta da en yüksek değerine ulaşırken (kontrol değerine göre I. grupta % 15, II. grupta % 18),

operasyondan sonra kontrol değerine göre düştü. İki gruptaki değerler arasında istatistiksel önemli fark tespit edilmedi ($P>0.01$).

Her iki grubun operasyon süresince SVR değişim grafiği Grafik 12 'de gösterilmiştir.

Gruplar karşılaştırıldığında; kontrol değerleri ve operasyon aşamaları arasında, istatistiksel açıdan önemli fark tespit edilemedi ($P>0.01$).

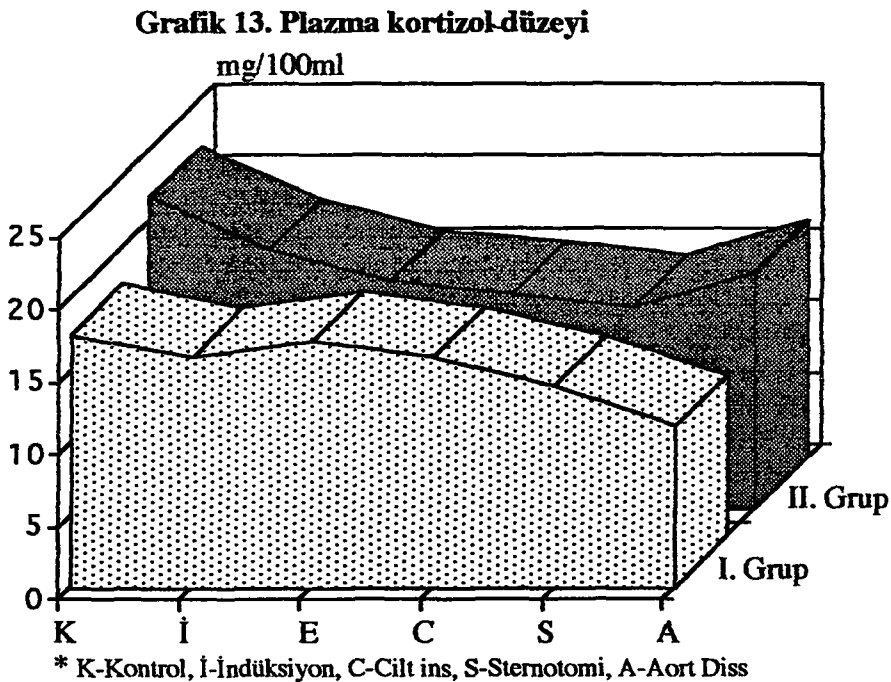
Plazma Kortizol Düzeyi :

Her iki grupta indüksiyondan sonra kontrol değerine göre düşüş gösterdi. Bu düşme I. grupta % 9, II. grupta ise % 16 idi. Fakat bu değerler her iki grup içinde istatistiksel olarak önemsizdi ($P>0.01$). I. grupta operasyon sonuna kadar düşme devam etti, ancak hiçbir zaman istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmadı ($P>0.01$).

II. grupta entübasyon ve sternotomiden sonra istatistiksel olarak kontrol değerine göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($P<0.01$). Diğer değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.01$).

Her iki grubun operasyon süresince plazma kortizol düzeyi değişim grafiği Grafik 13 'de gösterilmiştir.

Gruplar karşılaştırıldığında; operasyonun her aşamasında ve kontrol değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.01$).



Tablo - 12 . Plazma kortizol düzeyi ölçümleri ($\mu\text{g} / \text{dl}$)

Hasta	I. GRUP						II. GRUP					
	K	İ	E	C	S	A	K	İ	E	C	S	A
1	20.3	16.6	17.8	17.4	18.8	14.5	22.1	14.5	13.5	11.3	9.70	9.10
2	17.0	19.3	24.9	24.8	9.8	0.04	24.2	10.9	10.2	9.70	8.80	22.8
3	26.6	30.0	30.0	13.1	23.9	21.2	20.8	23.0	13.9	18.5	14.0	13.9
4	4.10	4.00	5.90	10.5	10.9	13.6	8.00	5.60	6.40	7.00	8.30	17.0
5	13.7	11.9	15.8	15.2	11.6	8.20	29.0	31.2	21.9	29.5	30.5	20.0
6	12.4	13.8	16.6	14.2	14.0	8.70	28.9	19.0	25.2	17.4	14.0	12.8
7	25.4	17.5	16.9	24.1	19.2	14.4	10.9	11.3	9.90	8.40	9.50	8.50
8	9.60	8.35	7.94	6.53	6.06	5.54	11.8	14.5	13.2	11.7	11.2	21.1
9	10.9	13.4	16.9	24.5	16.0	15.6	39.1	26.7	23.4	14.5	14.5	16.4
10	25.5	22.4	17.9	13.1	12.0	10.0	27.3	25.1	22.0	25.2	25.1	19.2
11	21.9	20.1	19.9	16.8	14.7	12.2	20.4	14.3	9.60	8.90	9.60	29.2
12	21.1	12.8	12.2	9.82	9.31	9.59	15.5	19.2	19.6	16.9	13.3	7.90

* K= Kontrol , İ=İndüksiyon, E = Entübasyon, C = Cilt insizyonu, S = Sternotomi,
A = Aort root disseksiyonu

Tablo - 13 . Kardiyak output (CO) verileri (lt / dk)

Hasta	I. GRUP							II. GRUP						
	K	İ	E	C	S	A	O	K	İ	E	C	S	A	O
1	4.5	3.2	2.9	3.1	3.2	2.5	4.1	6.2	3.8	4.7	5.0	4.7	3.1	5.5
2	6.4	4.1	3.8	3.6	3.9	3.8	5.2	6.6	3.6	3.7	3.7	4.1	3.4	5.1
3	7.0	4.7	4.2	3.6	3.3	4.0	4.1	4.6	3.6	2.9	4.0	4.3	3.9	3.5
4	3.7	3.4	2.6	3.6	2.4	2.5	3.2	6.2	3.5	3.7	4.7	3.9	4.1	4.8
5	5.5	3.8	3.6	3.7	3.6	3.9	5.3	6.6	5.3	4.6	6.0	4.5	4.6	6.4
6	4.6	3.5	4.1	3.6	3.1	3.6	5.2	4.4	2.9	3.0	2.8	3.3	4.0	4.9
7	5.5	3.7	3.9	4.4	4.2	6.2	5.7	5.8	4.3	3.4	2.9	3.3	3.7	2.7
8	6.9	5.3	4.0	4.7	4.0	3.5	7.2	6.2	4.1	4.8	4.8	3.4	2.8	5.9
9	6.9	5.4	4.4	4.7	4.7	3.2	6.5	6.2	5.3	3.4	4.6	4.1	2.9	3.6
10	5.3	3.8	3.0	3.6	3.7	3.5	4.5	8.1	5.2	4.4	4.7	3.9	3.6	3.6
11	5.3	4.5	3.9	5.2	4.4	5.3	4.7	6.0	2.6	1.7	2.9	2.2	3.2	2.1
12	4.8	3.9	4.3	3.1	2.8	3.6	5.3	6.3	3.6	4.0	3.8	3.7	3.6	6.6

Tablo - 14 . Kardiyak index (CI) verileri. (lt / dk / m2)

Hasta	I. GRUP							II. GRUP						
	K	İ	E	C	S	A	O	K	İ	E	C	S	A	O
1	2.9	2.0	1.8	2.0	2.0	1.5	2.6	3.8	2.3	2.9	3.1	2.9	1.9	3.4
2	3.4	2.2	2.0	1.9	2.1	2.0	2.7	3.9	2.1	2.1	2.1	2.4	2.0	2.9
3	3.8	2.5	2.2	1.9	1.8	2.1	2.2	3.0	2.3	1.8	2.6	2.7	2.5	2.3
4	2.5	2.3	1.7	2.4	1.6	1.7	2.1	3.5	2.0	2.1	2.6	2.2	2.3	2.7
5	3.2	2.2	2.1	2.2	2.1	2.3	3.1	3.4	2.7	2.4	3.1	2.3	2.4	3.3
6	2.4	1.8	2.2	2.0	1.6	1.9	2.8	2.6	1.7	1.8	1.7	2.0	2.4	3.0
7	3.3	2.3	2.4	2.7	2.6	3.8	3.5	3.3	2.4	1.9	1.6	1.8	2.1	1.5
8	3.8	2.9	2.2	2.5	2.2	1.9	3.9	4.2	2.8	3.2	3.3	2.3	1.9	4.0
9	3.8	3.1	2.5	2.7	2.7	1.8	3.8	2.8	2.4	1.5	2.0	1.8	1.3	1.6
10	2.7	1.9	1.5	1.8	1.9	1.7	2.2	4.3	2.7	2.3	2.5	2.0	1.9	1.9
11	2.9	2.4	2.1	2.6	2.4	2.9	2.5	3.8	1.6	1.0	1.9	1.4	2.0	1.3
12	2.5	2.1	2.2	1.6	1.5	1.9	2.7	3.5	2.1	2.3	2.1	2.1	2.0	3.7

* K= Kontrol , İ =İndüksiyon, E = Entübasyon, C = Cilt insizyonu, S = Sternotomi, A = Aort root disseksiyonu, O = Operasyon sonu

Tablo - 15 . Ortalama arter basıncı (MAP) verileri (mmHg)

Hasta	I. GRUP							II. GRUP						
	K	İ	E	C	S	A	O	K	İ	E	C	S	A	O
1	96	67	70	68	76	90	86	134	85	74	73	88	60	72
2	106	86	75	70	78	76	90	110	65	67	79	88	67	60
3	110	73	77	80	84	62	68	134	61	66	72	89	70	62
4	90	84	62	85	58	60	66	90	40	41	63	80	60	85
5	85	63	62	63	64	68	82	95	75	66	81	88	90	100
6	72	62	65	67	70	60	71	130	70	100	80	70	75	80
7	60	48	50	76	65	98	78	110	85	78	90	100	75	80
8	87	63	68	63	65	70	81	100	66	71	81	73	43	57
9	102	85	83	87	65	57	92	105	143	112	104	137	105	81
10	87	75	65	70	72	70	80	105	62	64	70	72	55	65
11	72	74	55	90	96	68	71	128	85	58	74	90	70	65
12	125	68	70	68	71	55	65	150	63	83	90	90	71	70

Tablo -16 . Santral venöz basınç (CVP) verileri (mmHg)

Hasta	I. GRUP							II. GRUP						
	K	İ	E	C	S	A	O	K	İ	E	C	S	A	O
1	6	8	7	7	6	5	8	1	4	4	3	3	3	6
2	8	9	9	10	7	9	14	7	8	7	8	9	7	12
3	6	9	9	8	9	6	8	6	9	9	9	8	7	8
4	1	4	3	3	4	4	13	6	7	7	6	7	6	10
5	9	11	10	11	11	13	12	7	10	10	10	9	8	9
6	5	6	6	6	7	5	7	6	8	8	7	8	7	8
7	2	4	3	4	3	5	7	8	10	9	10	8	8	10
8	11	13	12	11	10	12	10	10	11	12	11	11	10	16
9	6	8	8	7	7	6	10	6	7	8	8	8	7	10
10	2	5	5	5	4	5	9	6	8	8	7	7	4	18
11	8	11	11	11	11	7	10	8	11	11	11	12	8	13
12	12	14	13	10	13	10	8	8	7	9	7	9	6	10

* K= Kontrol , İ =İndüksiyon, E = Entübasyon, C = Cilt insizyonu, S = Sternotomi, A = Aort root disseksiyonu, O = Operasyon sonu

Tablo - 17 . Ortalama pulmoner arter basıncı (MPAP) verileri. (mmHg)

Hasta	I. GRUP							II. GRUP						
	K	İ	E	C	S	A	O	K	İ	E	C	S	A	O
1	12	8	7	9	13	11	11	13	18	16	22	29	20	21
2	18	22	22	24	20	24	18	19	12	10	22	20	10	18
3	18	14	15	20	19	20	23	23	21	13	20	25	22	19
4	10	12	8	24	25	17	24	12	12	13	16	18	14	20
5	14	12	10	14	13	12	17	14	16	16	17	16	15	30
6	18	22	18	23	21	17	16	20	18	14	15	16	19	14
7	5	12	13	12	12	19	17	20	15	14	15	21	29	27
8	15	8	11	11	11	11	18	26	26	20	18	18	24	30
9	18	25	20	23	20	19	21	15	19	23	14	16	12	16
10	10	17	17	18	18	20	16	24	22	20	15	18	23	31
11	18	23	20	28	30	21	20	16	15	11	17	16	19	20
12	16	13	14	11	11	8	7	22	14	14	8	15	17	20

Tablo - 18 . Pulmoner kapiller wedge basınç (PCWP) verileri (mmHg)

Hasta	I. GRUP							II. GRUP						
	K	İ	E	C	S	A	O	K	İ	E	C	S	A	O
1	5	6	5	6	7	9	7	9	12	11	18	21	18	18
2	9	16	14	14	14	15	14	10	10	9	13	15	8	13
3	7	4	5	14	15	16	17	14	9	4	14	16	16	12
4	5	11	7	19	23	14	20	8	7	6	11	11	12	17
5	7	6	5	8	8	6	10	7	12	8	14	11	11	19
6	12	12	10	16	15	14	12	10	11	7	8	11	12	9
7	3	7	8	9	8	11	12	5	9	8	9	15	15	15
8	9	5	9	9	10	9	15	10	14	12	11	11	16	22
9	8	24	17	21	18	16	18	11	11	17	10	13	9	11
10	8	8	8	8	9	17	10	9	12	11	10	10	18	19
11	8	9	8	13	22	12	10	11	12	9	13	13	18	18
12	5	6	6	8	7	5	5	12	6	7	4	8	11	13

* K= Kontrol , İ =İndüksiyon, E = Entübasyon, C = Cilt insizyonu, S = Sternotomi, A = Aort root disseksiyonu, O = Operasyon sonu

Tablo - 19 . Kalp atım hızı (HR) verileri (vuru / dk)

Hasta	I. GRUP							II. GRUP						
	K	İ	E	C	S	A	O	K	İ	E	C	S	A	O
1	72	70	65	65	74	82	82	112	76	73	73	73	80	85
2	104	70	65	64	63	70	100	83	52	90	87	94	98	92
3	128	90	95	87	89	85	110	76	74	71	65	85	85	93
4	61	55	60	86	66	75	61	90	70	72	82	82	89	65
5	87	60	59	59	60	70	85	92	61	79	62	79	79	100
6	69	77	82	71	63	63	91	63	130	86	75	94	96	96
7	100	76	67	69	78	88	84	95	75	70	63	75	84	88
8	84	79	68	68	93	85	85	90	89	98	93	94	99	90
9	88	56	62	60	75	85	77	65	54	54	54	54	73	59
10	64	60	69	52	56	87	92	110	75	75	88	75	89	90
11	87	80	70	94	79	96	91	92	60	59	83	66	66	130
12	77	68	69	70	88	60	85	99	83	83	67	97	105	94

Tablo - 20 . Stroke volüm index (SVI) verileri (ml / vuru / m2)

Hasta	I. GRUP							II. GRUP						
	K	İ	E	C	S	A	O	K	İ	E	C	S	A	O
1	40	28	28	30	28	19	31	34	31	40	43	40	24	40
2	32	31	30	27	33	29	27	47	40	23	24	26	20	32
3	29	28	24	22	20	25	20	39	31	26	40	32	29	24
4	41	41	29	28	25	22	35	39	28	29	32	27	26	42
5	37	36	35	37	35	33	36	37	34	30	51	30	30	33
6	35	24	27	28	26	30	30	42	13	21	23	21	25	31
7	33	30	35	39	33	43	41	35	32	27	26	25	25	17
8	45	36	32	37	23	22	46	47	31	36	36	24	19	45
9	43	56	40	45	36	22	49	43	45	28	38	34	18	27
10	42	32	22	35	34	20	24	39	37	31	28	27	21	21
11	33	30	30	30	25	30	27	42	27	18	22	21	31	16
12	33	31	32	23	17	32	32	36	25	27	32	21	19	40

* K= Kontrol , İ =İndüksiyon, E= Entübasyon, C = Cilt insizyonu, S = Sternotomi, A = Aort root disseksiyonu, O = Operasyon sonu

Tablo - 21 . Sol ventrikül stroke work index (LVSWI) verileri (gr - metre / m2)

Hasta	I. GRUP							II. GRUP						
	K	İ	E	C	S	A	O	K	İ	E	C	S	A	O
1	50	22	25	24	23	21	34	59	31	34	32	36	13	29
2	41	29	25	20	28	24	28	63	30	18	22	25	16	20
3	41	26	23	19	19	15	13	64	30	22	31	32	21	16
4	48	41	22	25	30	14	22	44	16	19	23	25	17	39
5	39	28	27	28	26	28	35	40	26	17	38	23	29	37
6	29	16	20	19	19	19	24	57	10	27	22	16	21	30
7	26	17	20	35	25	51	36	50	38	32	29	29	20	15
8	47	28	25	27	17	18	41	57	28	29	40	19	7	21
9	56	46	36	40	23	12	49	55	80	36	49	58	24	24
10	45	29	23	41	34	14	43	51	25	22	23	23	10	13
11	29	27	25	31	25	23	28	67	27	12	18	22	22	6
12	54	25	28	18	14	21	26	68	19	28	37	24	15	30

Tablo -22 . Sağ ventrikül stroke work index (RVSWI) verileri (gr - metre / m2)

Hasta	I. GRUP							II. GRUP						
	K	İ	E	C	S	A	O	K	İ	E	C	S	A	O
1	3	2	1	2	3	2	1	5	6	7	11	14	5	8
2	10	15	12	12	13	13	3	7	3	0	4	3	0	2
3	4	3	2	3	3	4	4	9	6	2	7	8	6	3
4	5	4	1	8	7	4	5	3	2	2	4	4	2	5
5	6	5	6	4	3	3	6	8	12	10	16	11	6	9
6	6	5	4	6	4	4	3	19	2	2	2	2	4	2
7	1	10	10	10	9	18	7	5	4	4	2	4	7	4
8	2	1	1	2	1	1	5	10	6	4	4	7	9	8
9	7	14	7	9	6	3	7	5	7	5	3	3	2	5
10	4	6	4	7	6	4	5	9	9	6	3	4	5	3
11	4	6	7	8	7	5	7	4	1	0	1	1	4	0
12	1	1	1	1	1	1	1	6	5	1	1	1	2	5

* K= Kontrol , İ =İndüksiyon, E = Entübasyon, C = Cilt insizyonu, S = Sternotomi, A = Aort root disseksiyonu, O = Operasyon sonu

Tablo - 23 . Pulmoner vasküler rezistans (PVR) verileri (dynes . sn . cm - 5)

Hasta	I. GRUP							II. GRUP						
	K	İ	E	C	S	A	O	K	İ	E	C	S	A	O
1	123	50	55	77	150	64	78	51	126	85	63	137	52	43
2	112	117	168	222	123	189	61	109	44	21	197	96	47	79
3	125	170	189	134	96	80	118	155	267	250	120	168	123	158
4	107	23	30	110	66	95	101	51	114	152	86	145	38	50
5	101	126	111	130	111	82	106	85	213	138	39	89	69	137
6	105	227	155	148	157	67	61	182	193	186	197	122	138	81
7	28	108	102	54	76	103	70	206	112	141	165	145	305	359
8	69	45	39	34	19	45	33	207	236	133	115	141	228	107
9	120	12	55	34	34	74	36	51	119	142	70	58	82	111
10	30	187	240	220	194	68	106	148	153	163	84	166	111	269
11	150	250	235	231	173	136	170	66	93	94	109	110	25	76
12	184	123	130	52	113	66	30	127	222	138	84	154	134	85

Tablo - 24 . Sistemik vasküler rezistans (SVR) verileri (dynes . sn . cm - 5)

Hasta	I. GRUP							II. GRUP						
	K	İ	E	C	S	A	O	K	İ	E	C	S	A	O
1	1585	1450	1737	1737	1574	1750	2720	1536	1715	1705	1191	1110	1461	1489
2	1225	1502	1389	1333	1456	1410	1169	1247	1266	1314	1555	1526	1414	758
3	1184	1089	1295	1600	1818	1120	1184	2215	1155	1572	1260	1506	1292	1234
4	1917	1903	1821	1805	1800	1784	1341	1090	754	735	970	1512	1050	1259
5	1105	1094	1155	1124	1177	1128	1056	1072	981	973	945	1404	1426	1140
6	1177	1275	1145	1297	1651	1228	986	2264	1710	2453	2055	1503	1349	1172
7	858	951	964	1309	1180	1200	996	1406	1395	1623	2206	2236	1463	2096
8	867	754	1120	885	1070	1310	789	1168	1073	983	1166	1458	942	538
9	1161	1140	1363	1366	992	1262	1005	1276	2036	2468	1686	2516	2763	1577
10	1274	1473	1600	1444	1470	1489	1262	982	830	1018	1066	1350	1138	1055
11	963	1120	902	1215	1545	925	1038	1599	2302	2224	1719	2874	1550	1980
12	1893	1107	1072	1520	1650	990	864	1817	1244	1468	1755	1745	1455	732

* K= Kontrol , İ =İndüksiyon, E = Entübasyon, C = Cilt insizyonu, S = Sternotomi, A = Aort root disseksiyonu, O = Operasyon sonu

Tablo - 25 . I. Grubun hemodinamik ve plazma kortizol seviyelerinin ortalamaları.

Parametre	Kontrol	İndüksiyon	Entübyasyon	Cilt ins .	Sternotomi	Aort Diss .	Opr. Sonu
CO	5.53±1.07	4.11±0.72	3.72±0.59	3.91±0.67	3.61±0.68	3.80±1.05	5.08±1.08
CI	3.10±0.53	2.31±0.38	2.07±0.29	2.19±0.38	2.04±0.39	2.12±0.63	2.84±0.61
MAP	91.00±18.19	70.67±11.20	66.83±9.19	73.92±9.44	72.00±10.37	69.50±13.08	77.50±9.85
CVP	6.33±3.50	8.50±3.35	8.00±3.30	7.75±2.86	7.67±0.91	7.25±3.02	9.66±2.30
MPAP	14.33±4.27	15.67±5.96	14.58±4.94	18.08±6.44	17.75±5.99	16.58±4.92	17.33±4.75
PCWP	7.17±2.40	9.50±5.70	8.50±3.70	12.08±4.83	13.00±5.74	12.00±4.02	12.50±4.48
HR	85.08±18.97	70.08±10.83	69.25±10.05	70.42±12.54	73.67±12.24	78.83±11.06	86.92±11.97
SVI	36.92±5.14	33.58±8.34	30.33±4.96	31.75±6.89	27.92±6.26	27.25±6.94	33.17±8.73
LVSWI	42.08±9.90	27.83±8.58	24.92±4.27	27.25±8.07	23.58±5.70	21.67±10.38	31.58±10.05
RVSWI	4.42±2.61	6.00±4.70	4.67±3.77	6.00±3.57	5.25±3.49	5.17±5.10	4.50±2.15
PVR	104.50±44.85	119.83±78.12	117.42±80.48	120.50±73.56	109.33±54.23	89.08±39.10	80.83±41.34
SVR	1268.3±354.3	1238.2±303.6	1261.1±296.9	1372.7±241.5	1463.2±291.9	1380.5±480.2	1102.2±208.2
Kortizol	17.37±7.23	15.84±6.80	16.90±6.54	15.84±6.00	13.81±5.03	11.13±5.42	

Tablo - 26 . II. Grubun hemodinamik ve plazma kortizol seviyelerinin ortalamaları.

Parametre	Kontrol	İndüksiyon	Entlibasyon	Cilt ins .	Sternotomi	Aort Diss .	Opr. Sonu
CO	6.10±0.94	3.98±0.26	3.96±0.90	4.16±0.98	3.78±0.67	3.57±0.53	4.56±1.45
CI	3.51±0.53	2.26±0.38	2.11±0.59	2.38±0.57	2.16±0.41	2.06±0.32	2.63±0.90
MAP	115.92±18.67	75.00±24.98	73.33±18.69	79.75±10.94	88.75±17.62	70.08±16.06	73.08±12.50
CVP	6.58±2.15	8.33±0.58	8.50±2.07	8.08±2.31	8.25±2.22	6.75±1.86	10.83±3.43
MPAP	18.67±4.62	17.33±4.20	15.33±3.89	16.58±3.82	19.00±4.22	18.67±5.43	22.17±5.81
PCWP	9.67±2.35	10.42±2.31	9.08±3.37	11.25±3.54	12.92±3.45	13.67±3.60	15.50±3.92
HR	88.92±15.32	74.92±20.68	75.83±12.42	74.33±12.31	80.67±13.05	86.92±11.44	90.17±17.53
SVI	40.00±5.14	31.17±8.02	28.00±6.04	32.92±8.97	27.33±5.82	23.92±4.54	30.67±9.86
LVSWI	56.25±8.79	30.00±17.41	24.66±7.47	30.33±9.29	27.67±10.97	17.92±6.17	23.33±10.00
RVSWI	7.50±4.23	5.25±3.16	3.58±3.77	4.83±4.49	5.17±4.06	4.33±2.53	4.50±2.75
PVR	119.83±59.86	157.66±67.52	136.92±55.71	110.75±51.40	127.25±33.24	104.33±87.96	129.58±94.10
SVR	1487.58±437.2	1370.9±479.0	1501.8±594.2	1457.7±430.1	1757.6±581.0	1444.4±456.0	1294.7±471.2
Kortizol	21.50±8.99	17.94±7.48	15.73±6.36	14.92±6.96	14.04±6.89	16.49±6.43	

Tablo - 27 . Grupların CO, CI, MAP, CVP, MPAP, PCWP ve HR istatistiki değerleri.

PARAMETRE		K - İ	K - E	K - C	K-S	K - A	K - O
CO	Grup I	t=8.352 P< 0.001	t=7.482 P<0.001	t=5.733 P<0.001	t=8.345 P<0.001	t=4.553 P<0.001	t=1.654 P>0.01
	Grup II	t=8.621 P<0.001	t=9.127 P<0.001	t=6.887 P<0.001	t=7.547 P<0.001	t=7.581 P<0.001	t=3.250 P<0.01
CI	Grup I	t=8.411 P<0.001	t=7.864 P<0.001	t=6.118 P<0.001	t=8.893 P<0.001	t=4.454 P<0.001	t=1.667 P>0.01
	Grup II	t=8.196 P<0.001	t=8.597 P<0.001	t=6.847 P<0.001	t=7.385 P<0.001	t=7.487 P<0.001	t=3.172 P<0.01
MAP	Grup I	t=4.517 P<0.001	t=6.734 P<0.001	t=2.795 P>0.01	t=3.221 P<0.01	t=2.760 P>0.01	t=2.279 P>0.01
	Grup II	t=4.553 P<0.001	t=6.633 P<0.001	t=6.024 P<0.001	t=3.603 P<0.01	t=6.413 P<0.001	t=5.737 P<0.001
CVP	Grup I	t=3.278 P<0.01	t=2.589 P<0.01	t=2.927 P>0.01	t=2.110 P>0.01	t=1.537 P>0.01	t=6.158 P<0.001
	Grup II	t=2.956 P>0.01	t=3.086 P<0.01	t=2.282 P>0.01	t=2.690 P>0.01	t=0.283 P>0.01	t=3.983 P<0.01
MPAP	Grup I	t=0.914 P>0.01	t=0.198 P>0.01	t=2.209 P>0.01	t=1.955 P>0.01	t=1.261 P>0.01	t=1.702 P>0.01
	Grup II	t=1.159 P>0.01	t=2.081 P>0.01	t=1.110 P>0.01	t=0.177 P>0.01	t=0.000 P>0.01	t=1.950 P>0.01
PCWP	Grup I	t=1.497 P>0.01	t=1.361 P>0.01	t=3.669 P<0.01	t=3.604 P<0.01	t=4.340 P<0.001	t=3.901 P<0.01
	Grup II	t=0.749 P>0.01	t=0.477 P>0.01	t=1.258 P>0.01	t=2.651 P>0.01	t=3.217 P<0.01	t=3.833 P<0.01
HR	Grup I	t=3.443 P<0.01	t=3.319 P<0.01	t=2.538 P>0.01	t=2.244 P>0.01	t=1.106 P>0.01	t=0.450 P>0.01
	Grup II	t=1.716 P>0.01	t=2.393 P>0.01	t=3.081 P>0.01	t=1.406 P>0.01	t=0.365 P>0.01	t=0.207 P>0.01

(*) P<0.01 kontrole göre anlamlı, P<0.001 kontrole göre çok anlamlı

(**) K: Kontrol ; E: Etiler ; C: Cerrahi ; S: Sol ; A: Akciğer ; O: Opere

Tablo - 28. Grupların SVI, LVSWI, RVSWI, PVR, SVR ve Kortizol istatistiği

PARAMETRE		K - İ	K - E	K - C	K-S	K - A	K - O
SVI	Grup I	t=1.701 P>0.01	t=3.538 P<0.01	t=3.249 P<0.01	t=4.596 P<0.001	t=3.067 P>0.01	t=1.850 P>0.01
	Grup II	t=3.643 P<0.01	t=4.955 P<0.001	t=2.191 P>0.01	t=5.297 P<0.001	t=7.706 P<0.001	t=3.112 P<0.01
LVSWI	Grup I	t=6.195 P<0.001	t=7.644 P<0.001	t=4.058 P<0.01	t=5.322 P<0.001	t=3.872 P<0.01	t=3.037 P>0.01
	Grup II	t=4.633 P<0.001	t=9.585 P<0.001	t=6.623 P<0.001	t=7.061 P<0.001	t=11.141 P<0.001	t=7.016 P<0.001
RVSWI	Grup I	t=1.543 P>0.01	t=0.259 P>0.01	t=1.829 P>0.01	t=0.968 P>0.01	t=0.478 P>0.01	t=0.088 P>0.01
	Grup II	t=0.798 P>0.01	t=0.096 P>0.01	t=0.227 P>0.01	t=1.428 P>0.01	t=0.239 P>0.01	t=1.154 P>0.01
PVR	Grup I	t=0.607 P>0.01	t=0.491 P>0.01	t=0.636 P>0.01	t=0.246 P>0.01	t=0.954 P>0.01	t=1.360 P>0.01
	Grup II	t=1.948 P>0.01	t=0.909 P>0.01	t=0.602 P>0.01	t=0.488 P>0.01	t=0.937 P>0.01	t=0.435 P>0.01
SVR	Grup I	t=0.385 P>0.01	t=0.267 P>0.01	t=1.603 P>0.01	t=2.393 P>0.01	t=0.836 P>0.01	t=1.771 P>0.01
	Grup II	t=0.798 P>0.01	t=0.096 P>0.01	t=0.227 P>0.01	t=1.428 P>0.01	t=0.239 P>0.01	t=1.154 P>0.01
Kortizol	Grup I	t=1.390 P>0.01	t=0.290 P>0.01	t=0.635 P>0.01	t=1.996 P>0.01	t=2.828 P>0.01	
	Grup II	t=2.011 P>0.01	t=3.328 P<0.01	t=2.867 P>0.01	t=3.176 P<0.01	t=1.698 P>0.01	

(*) P<0.01 kontrole göre anlamlı, P<0.001 kontrole göre çok anlamlı

(**) K : Kontrol, İ : İndüksiyon, E : Entübasyon, C : Cilt insizyonu, S : Sternotomi, O : Operasyon sonu

Tablo - 29. Her iki grubun karşılaştırmalı istatistiki değerleri.

PM	K ₁ - K ₂	İ ₁ - İ ₂	E ₁ - E ₂	C ₁ - C ₂	S ₁ - S ₂	A ₁ - A ₂	O ₁ - O ₂
CO	t=1.375 P>0.01	t=0.376 P>0.01	t=0.107 P>0.01	t=0.725 P>0.01	t=0.634 P>0.01	t=0.644 P>0.01	t=1.003 P>0.01
CI	t=1.894 P>0.01	t=0.312 P>0.01	t=0.176 P>0.01	t=0.968 P>0.01	t=0.716 P>0.01	t=0.323 P>0.01	t=0.659 P>0.01
MAP	t=3.311 P<0.01	t=0.548 P>0.01	t=1.081 P>0.01	t=1.389 P>0.01	t=2.837 P<0.01	t=0.097 P>0.01	t=0.983 P>0.01
CVP	t=0.407 P>0.01	t=0.147 P>0.01	t=0.444 P>0.01	t=0.313 P>0.01	t=0.521 P>0.01	t=0.488 P>0.01	t=0.976 P>0.01
MPAP	t=2.386 P>0.01	t=0.791 P>0.01	t=0.412 P>0.01	t=0.693 P>0.01	t=0.591 P>0.01	t=0.984 P>0.01	t=2.229 P>0.01
PCWP	t=2.575 P>0.01	t=0.516 P>0.01	t=0.403 P>0.01	t=0.481 P>0.01	t=0.043 P>0.01	t=1.069 P>0.01	t=1.745 P>0.01
HR	t=0.544 P>0.01	t=0.717 P>0.01	t=1.426 P>0.01	t=0.772 P>0.01	t=1.355 P>0.01	t=1.759 P>0.01	t=0.530 P>0.01
SVI	t=1.592 P>0.01	t=0.723 P>0.01	t=1.033 P>0.01	t=0.357 P>0.01	t=0.236 P>0.01	t=1.391 P>0.01	t=0.657 P>0.01
LVS WI	t=3.705 P<0.01	t=0.386 P>0.01	t=0.100 P>0.01	t=0.868 P>0.01	t=1.144 P>0.01	t=1.075 P>0.01	t=2.015 P>0.01
RVS WI	t=2.148 P>0.01	t=0.459 P>0.01	t=0.775 P>0.01	t=0.704 P>0.01	t=0.053 P>0.01	t=0.507 P>0.01	t=0.000 P>0.01
PVR	t=0.710 P>0.01	t=1.269 P>0.01	t=0.690 P>0.01	t=0.376 P>0.01	t=0.975 P>0.01	t=0.548 P>0.01	t=1.643 P>0.01
SVR	t=1.349 P>0.01	t=0.810 P>0.01	t=1.099 P>0.01	t=0.597 P>0.01	t=1.758 P>0.01	t=0.334 P>0.01	t=1.294 P>0.01
Kortizol	t=1.243 P>0.01	t=0.846 P>0.01	t=0.450 P>0.01	t=0.312 P>0.01	t=0.088 P>0.01	t=1.876 P>0.01	

(*) P<0.01 kontrole göre anlamlı, P<0.001 kontrole göre çok anlamlı

(**) K:Kontrol, İ:İndüksiyon, E:Entübasyon, C:Cilt ins, S:Sternotomi, O:Oper.sonu

TARTIŞMA

Kardiovasküler cerrahi, cerrahi stimulusun en fazla olduğu bir cerrahi türdür. Bu yüzden kullanılan ilacın; hemodinamiyi minimal etkilemesi, myokardı en az düzeyde deprese etmesi, cerrahi stresse hormonal cevabı supresse etmesi, çok kısa süreli olmaması ve güçlü bir analjezik etkisinin bulunması gerekir (97). Bu yüzden de günümüzde yüksek doz opioid anestezisi, koroner arter bypass operasyonlarında popüler bir tekniktir. Bu amaçla da fentanyl ve sufentanil en sık kullanılan opioidlerdir.

Alfentanil, farmakokinetik özellikleri nedeniyle, halen en yaygın olarak kullanılan opioid olan fentanyl' e karşı bazı avantajlara sahiptir (98,99). Bu başlıca 3 özelliğine bağlanabilir:

Dağılım hacmi = 1.03 L/kg.

Eliminasyon yarılanma ömrü = 94 dk.

Klirens = 456 ml/ dk.

Alfentanil fentanyl'e kıyasla; daha küçük bir dağılım hacine, daha düşük klirense, daha kısa eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Düşük lipit erirliği ve daha yüksek plazma proteinine bağlanma özellikleri ile dokularda daha az bir birikme söz konusudur (98).

Alfentanil' in kısaca saydığımız bu özellikleri ilacın açık kalp cerrahisinde infüzyon ile uygulanmasını zorunlu kılmıştır (18,100). Alfentanil 'in uygulanmasında en önemli potansiyel sorun gibi görülen " kısa etki süresi " infüzyon uygulaması ile aşılmaya çalışılmıştır. Bu şekilde majör uyaranlara karşı oluşan stress hipertansif cevabı supresse edebilecek düzeyde plazma konsantrasyonunun yanı sıra ,daha hızlı bir postoperatif derlenme de sağlanabilmektedir (35,101,102).

Alfentanil üzerine geniş bir doz intervalinde, çeşitli infüzyon hızları ve bunlara bağlı kan opioid düzeyleri ortaya konmuşsa da, en uygun doz konusunda tartışmalar sürmektedir (35,100,101,102). Bu nedenle biz çalışmamızda; koroner arter bypass greftlemesi altındaki hastalarda, yüksek doz alfentanil tekniğine karşı, düşük doz

alfentanil-ısoflurane tekniğini karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık. Bu konuyu değerlendirirken her iki tekniğin hemodinamik parametrelere ve plazma kortizol düzeyine etkilerini inceledik.

Alfentanil infüzyon şeklinde verildiğinde, farkında olmayı önlemek ve hemodinamik stabilite sağlamak için plazma konsantrasyonunun 300 ng / ml olması gerektiği bildirilmiştir (103). Bunu sağlamak için en uygun yöntem önce yüksek bir infüzyon hızı, ardından düşük hızla idame sağlanması şeklindedir (18,100).

Kardiopulmoner bypass (CPB) esnasında hemodilüsyon, hipotansiyon, değişen bölgesel kan akımı ve hipotermi, opioidlerin farmakokinetiğini büyük ölçüde değiştirmektedir. Opioidlerin dağılım volümünde ve total vücut klirensinde azalma görülürken, yarılanma ömründe ve vücutta kalma sürelerinde anlamlı olarak artış tespit edilmiştir (9). Bu yüzden biz de çalışmamızda , bu bilgilerin ışığı altında alfentanil uygularken; yüksek bir infüzyon hızında uygulanan yükleme dozunun ardından düşük hızda idame uyguladık. CPB' a geçince idame infüzyon hızını yarıya indirdik.

Çalışmamız koroner arter bypass operasyonu yapılan 24 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar 12 'şer kişilik iki gruba ayrıldı. I. grup hastalara 150 µgr /kg'lık hızlı alfentanil indüksiyon dozunu takiben, 6 µgr /kg/dk dozunda idame uyguladık. II. grup hastalara ise 75 µgr /kg'lık hızlı alfentanil infüzyonu uygularken, bilinç kaybolduktan sonra indüksiyona %1 'lik konsantrasyonda ısoflurane ilave ettik. İdamede de 3 µgr /kg/dk dozunda alfentanil infüzyonu uygularken, inspire edilen gaz karışımına, kanbasıncının 90 mmHg' nın altına düşmeyecek şekilde % 0-1 'lik ısoflurane ilave ettik. CPB esnasında her iki grupta uygulanan idame alfentanil dozunu yarıya indirdik.

Isoflurane 'ı, halothane ve enflurane 'a göre, CO' u daha iyi idame ettirebilmesi sebebiyle seçtik (104,105). Aynı zamanda ısoflurane' nın peroperatif hipertansiyonun kontrolünde, halothane göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (75). Bu amaçlada günümüzde koroner arter cerrahisinde oldukça sık kullanılmaktadır. Üstelik ısoflurane CPB esnasında vazodilatör özelliği sebebiyle ortalama perfüzyon basıncının kontrolünde de kullanılabilir (106).

Isoflurane reflex taşikardiye yol açabilir (106). Fakat bizim çalışmamızda, Vermeyen ve arkadaşlarının (97) koroner arter cerrahisinde düşük doz sufentanil -ısoflurane tekniği uyguladığı araştırmaya uyumlu olarak, kalp hızında bir artma meydana gelmediği gibi azalma da oldu.

Isoflurane' nın koroner arter hastalarında, myokardiyal laktat atılımında azalma ya da laktat üretimi ile sonuçlanan koroner kaçak mekanizması ile myokardiyal iskemiye neden olabileceği görüşü, bu popülasyonda ısoflurane' ın emniyetli olarak kullanımı hakkında bir soru uyandırmıştır. Reiz ve arkadaşları (74), ısoflurane' ın iskemik kalp hastalığı olan hastalarda kullanılmaması gerektiğini savunmuşlardır. Moffitt ve arkadaşları (107) ısoflurane ve azot protoksitle ile yaptığı çalışma sonucunda bu görüşü desteklemişlerdir. Fakat Reiz tarafından çalışılan hastalar yaşlı ve ağır sol ventriküler yetmezliğe sahiptiler. Isoflurane' ı kan basıncına bakmadan %1' lik sabit bir konsantrasyonda uyguladılar ve kalp atım hızında da anlamlı artış gözlediler. Üstelik myokardiyal laktat atılımı sadece klinik olarak daha önce myokardiyal iskemiye sahip (ST- segment depresyonu veya negatif T dalgası) hastalarda azaldı.

Myokardiyal laktat üretimi yüksek doz fentanil uygulaması esnasında da gösterilmiştir ve hiperdinamik bozukluklarla da ilişkilidir (108).

O'young raporunda ; ısoflurane' ı sternotomiye takiben hipertansiyonun kontrolünde verdiği zaman, myokardiyal laktat üretimini ve myokardiyal iskeminin klinik bulgularını gözlemediğini bildirmiştir (109). Bu bize trakeal entübasyon ve sternotomi esnasında veya takiben, taşikardi ve hipertansiyonu önleyerek, iskemiden myokardın korunmasında önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (97). Bizim çalışmamızda ısoflurane düşük konsantrasyonda , kan basıncının düşmesine mücade edilmeyecek şekilde kullanılmıştır. Her iki grupta operasyon süresince ve operasyon sonunda myokardiyal iskeminin klinik bulgularına rastlanmamıştır.

Çalışmamızda kullanacağımız kas gevşeticinin, hemodinamik parametrelere etkisinin az olmasını ve yüksek dozlarda bile histamin salınımına yol açmamasını amaçladık. Bu nedenle kas gevşetici olarak vecuronium' u (ORG NC 45) kullandık. Pancuronium' un monoquaterner analogu olan vecuronium' un ; kan basıncı , kalp hızı ve CO üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı, insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (10,87,111). % 95 blok oluşturan dozlarının 6-8 kat üstündeki dozlarıyla bile hemodinamik yan etkiler görülmez ve histamin salınımına ya hiç ya da çok az sebep olur (89,90).

Opioidler tek başına anestezi olarak kullanıldığında, doğru bir anestezi oluşturmadığı konusunda, tartışmalar bugün bile sürmektedir. Bu durum yüksek doz opioid anestezisi esnasında bir çok farkında olma raporları tarafından da

desteklenmiştir (3,4,5). Bu yüzden biz çalışmamızda her iki hasta grubunda, hipnotik ve amnezik özelliklerinden dolayı indüksiyon esnasında, uzun etkili bir benzodiazepin olan flunitrazepam'ı kullandık. Ayrıca opioidlerle birlikte kullanılan flunitrazepam opioidlerin etkisini potansiyalize etmekte ve ihtiyaç duyulan opioid dozunu azaltmaktadır (94,95).

Yüksek doz opioidlerin önemli problemlerinden biri olan kas rijiditesi, hafif bir kas tonusu artması ile ventilasyonda zorluk doğuracak, hatta manuel ventilasyona imkan vermiyecek şekilde göğüs duvarı rijiditesine kadar değişik derecelerde olabilmektedir (112). Özellikle alfentanil uygulaması esnasında klinik olarak patlayıcı karakterdedir ve eş zamanlı olarak sözlü uyaranlara yanıt kaybolur. Parmaklar, el bileği ve dirsekte flexion, ayak parmakları bilek ve dizde extansiyon, baş ve boyunda immobilizasyon ile çenede kilitlenme, göğüs ve abdominal kaslarda sertleşme meydana gelebilmektedir (113).

Nauta ve arkadaşları, yüksek doz alfentanil uygulaması esnasında ventilasyonu engelleyecek şiddette kas rijiditesi insidansını % 50-75 arasında tespit etmişlerdir (114). Bizim çalışmamızda ise yüksek doz alfentanil uyguladığımız I. grup hastalarda %58 iken II. grup hastalarda %33 oranında ventilasyonu engelleyecek şiddette rijidite gelişti. Bu oran bize alfentanil dozu arttıkça, rijidite insidansında artma olduğunu göstermektedir. Rijidite insidansının değişik dozlarla % 0-100 arasında değişmesi bu gözlemimizi desteklemektedir (95,114,115,116,117). Palazzo ve arkadaşlarının (118) 20µgr /kg' lık indüksiyon dozu ile buldukları %55' lik rijidite oranı I. grup hastalarımıza göre düşük, II. grup hastalarımıza göre yüksektir. Benthuisen de 10 hastalık bir grupta yaptığı çalışmada 175 µgr /kg 'lık indüksiyon dozundan sonra tüm hastalarda rijidite olduğunu bildirmiştir (119). Görüldüğü gibi rijidite doza bağımlı bir fenomen olarak ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda yüksek doz alfentanil uygulanan 2 hastada rijidite çok şiddetli idi. Ventilasyon ancak kas gevşeticinin etkisi başlayınca sağlanabildi. Düşük doz alfentanil uygulanan II. grup hastalarda rijidite önemli bir problem oluşturmadi.

Yüksek doz narkotik tekniği aşırı kas rijiditesine bağlı olarak kardiopulmoner fonksiyonda, objektif minimal değişiklikler meydana getirirler (119). Santral venöz basınçta (CVP) ve pulmoner arter basınçlarında artma rijidite esnasında sıklıkla kayıt edilmiştir. Fakat mekanizması bilinmemektedir (120). Benthuisen rijidite sırasındaki en önemli hemodinamik değişimin CVP artışı olduğunu bildirmiştir (119).

Çalışmamızda Benthuisen ve arkadaşlarının çalışmasına uyumlu olarak CVP, indüksiyon esnasında I. grupta % 34 oranında artarken, II. grupta % 24 oranında arttı. Bu artış I. grupta istatistiksel olarak anlamlıyken, II. grupta anlamsızdı. Yüksek doz alfentanil grubundaki CVP ve rijidite oranının daha yüksek olması bu görüşü desteklemektedir. Fakat biz çalışmamızda indüksiyondan sonra ortalama pulmoner arter basıncında kontrol değerine göre önemli bir fark tespit edemedik.

Yüksek doz alfentanil uyguladığımız I.grup hastaların bir tanesinde indüksiyon esnasında tonik-klonik kasılmalar gözledik. Biz bu gözlemimizi klinik olarak konvülsiyon diye değerlendirdik. Literatürde bu konuda gerek fentanyl (27) gerek sufentanil (28) gerekse de alfentanil (29) uygulaması esnasında bir kaç rapor bulunmaktadır. Fakat bu konu tartışmalıdır. Hayvanlarda yüksek doz opioid ile konvülsiyon oluşturulabilinirken, insanlarda iddia edilen nöbet esnasında EEG' de herhangi bir elektiriksel bulguya rastlanmamıştır (9). Sebel ve Bovill ; yüksek doz fentanil anestezisi uygulanan 1500 vakada sürekli olarak EEG moniterizasyonu tatbik etmişler ve hiçbir zaman konvülsif aktivitenin klinik veya EEG deliline rastlamamışlardır (30).

Hemodinamik Parametreler:

Kardiyak Output (CO) ve Kardiyak Index (CI):

CO ve CI her iki grupta indüksiyondan sonra belirgin şekilde düştü. CO' daki bu düşme I. grupta %23 iken II. grupta %35 idi. Hynynen ve arkadaşlarının koroner arter hastalarında fentanyl ve alfentanil infüzyonlarının hemodinamik parametrelere etkisini karşılaştırdığı çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde alfentanil'in indüksiyonunda CO ve CI 'de belirgin düşme tespit etmişlerdir(18).

Özçam ve arkadaşları, bizim çalışmamızda I. grup hastalara uyguladığımız dozda alfentanil ile çalışma yaparak, yüksek alfentanil' in kardiovasküler sisteme etkilerini araştırmışlardır (121). İndüksiyondan sonra CO' da % 19 'luk bir düşme tespit etmişlerdir. Onlarda bizim I. grup hastalardan elde ettiğimiz verilere benzer şekilde sternotomi esnasında CO ve CI insidansı en düşük değerde bulmuşlardır. Düşük doz alfentanil-ısoflurane uyguladığımız II. grup hastalarda ise en düşük CO ve CI değerine aort root disseksiyonu esnasında rastladık.

Operasyon sonunda I. grupta operasyondan önceki değerle anlamlı fark yokken II. grupta anlamlı şekilde düşüktü. Operasyon sonunda her iki grubun

karşılaştırılmasında aralarında anlamlı fark saptanamazken, kontrol grubuna göre II. grupta düşük olmasının sebebini atım volümünün daha fazla azalmasına bağladık. Çünkü II. grupta kontrol ile operasyon sonundaki kalp hızları arasında istatistiksel fark yoktu.

Her iki grupta pompa öncesi CO ve CI değerinin düşük seyredip, pompa sonunda yükselmesinin sebebini, gerektiğinde verilen (+) inotropik desteğe bağlayabiliriz.

Her iki grupta CO ve CI değerleri karşılaştırıldığında operasyon süresince aralarında istatistiksel fark tespit edilmedi.

Ortalama Arter Basıncı (MAP):

Çalışmamızda MAP her iki grupta indüksiyondan sonra belirgin şekilde düştü. Bu düşüş I. grupta %22 iken II. grupta % 35 idi. I. gruptaki bu düşüş cilt insizyonuna kadar devam ederken, II. grupta sternotomiye kadar çok anlamlı olarak düşüktü. Alfentanil yükleme dozunun 125 µgr /kg dozda veren Miller ve arkadaşlarının, fentanyl, sufentanil ve alfentanil'in myokardiyal fonksiyon ve metabolizmaya etkilerini araştırdıkları çalışmada; bu 3 ajanın MAP' ını yani afterload' ı azalttığını buldular. Fakat sadece alfentanil'in vazopressör ve kalsiyum klorid'e ihtiyaç gösteren progressif hipertansiyon oluşturduğunu rapor ettiler (10).

Ausems ve arkadaşları, koroner arter hastalığı bulunmayan hastalarda bizim I. grup hastalara uyguladığımız dozda (150µgr /kg) alfentanil ile indüksiyondan hemen sonra geçici olarak sistolik arter basıncında % 40 oranında azalma gösterdiler (63). Aynı şekilde yüksek doz alfentanil uygulayan Crawford ' un yaptığı çalışmada da trakeal entübasyondan 3 dk sonra atropin ve intravenöz sıvılarla tedavi gerektiren MAP 'da %40 oranında azalma saptadılar (122). Moldenhaur ve arkadaşları 150µgr /kg (60), Rucquoi ve Camie 120µgr /kg (123), Spiss ve arkadaşları 70 µgr /kg (124) ve Black ve arkadaşları 30µgr /kg (125)' lık bir alfentanil'in indüksiyon dozundan hemen sonra MAP'ta azalma bildirmişlerdir. Alfentanil' in bu indüksiyon esnasındaki hipotansif etkisi diğer narkotiklere göre dağılım volümünün rölatif olarak daha küçük olmasından kaynaklanabilir (98). Bu çok küçük dağılım volümü alfentanil' in çok yüksek başlangıç plazma konsantrasyonuna sahip olmasına yol açar ve periferik vazodilatasyonla hipotansiyon gelişebilir. Bizim çalışmamızda I. grup hastalarda indüksiyondan sonra MAP 'ta görülen % 22' lik düşme oranının diğer araştırmacılarınkine oranla düşük olmasının nedeni indüksiyondan önce 200-300 cc % 5 dexroz laktatlı ringer

uygulanmasına veya yavaş infüzyon hızına bağlanabilir. Aynı zamanda indüksiyon esnasında; I. gruptan 5 hastaya II. gruptan da 3 hastaya hipotansiyon ve bradikardiden dolayı dopamin infüzyonu uygulanmasında bu oranı etkilemiş olabilir. II. gruba dahil hastalardan bir tanesinde aşırı hipotansiyon ve bradikardi (sistolik arter basıncı 30mmHg ve kalp atım hızı 24 vuru/dk) gelişti. Bu hasta operasyondan önce Digoxin ve kalsiyum kanal blokörü kullanıyordu. Eş zamanlı olarak indüksiyon sonunda LVSWI değeri de oldukça fazla oranda düştü.

Yüksek doz alfentanil uyguladığımız grupta, cilt insizyonundan sonra MAP 'ı yükselterek kontrol değerine göre istatistiksel fark oluşturmadı. Operasyon sonuna kadar da stabil bir gidiş izledi ve ilave alfentanil dozuna ihtiyaç göstermedi. II. grupta indüksiyon sonuna göre cilt insizyonunda (%6.6) ve sternotomi (%18) gibi cerrahi stimulusun fazla olduğu periyot esnasında MAP 'ı yükseldi. Hastaların 1 tanesinde cilt insizyonu, sternotomi ve aort root disseksiyonundan sonra, 2 tanesinde de sternotomiden sonra ilave alfentanil dozu uygulandı. 3 hastaya ise CPB esnasında kan basıncının 90 mmHg'yi geçmesi üzerine npruss verildi.

Düşük doz alfentanil uyguladığımız II. grup hastalarda, kontrol değerine göre anestezi ve cerrahinin bütün evrelerinde MAB 'nı düşük olarak bulduk. Buna II. grup hastalardan 7 tanesinin daha önceden hipertansiyonunun olması ve dolayısıyla MAB 'ı kontrol değerinin yüksek olması bir etken olabilir. Zaten her iki grubun MAP kontrol değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark mevcuttu. Operasyon süresince iki grup arasında istatistiksel fark yoktu.

Özçam ve arkadaşlarının fentanyl ve alfentanil'in kardiovasküler etkilerini inceledikleri çalışmada; bizim çalışmamıza benzer şekilde, sistolik arter basıncında ve ortalama arter basıncında, indüksiyona göre, cilt insizyonu ve sternotomi esnasında hafif olarak yükselmiş buldular(121).

De Lange ve arkadaşları 1981 de, alfentanil' in hipertansif epizotların ortaya çıkmasını seyrekleştirdiğini çalışmalarında rapor etmişlerdir (126). Bizim çalışmamız da bu bulguları destekler görünümündedir.

Santral venöz basınç (CVP):

Çalışmamızda CVP; her iki grupta indüksiyondan sonra yükselmesine karşın, sadece yüksek doz alfentanil verilen grupta istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu yükselme yüksek doz alfentanil uyguladığımız I. grupta %34 iken, II. grupta %26 idi. Her iki grupta cilt insizyonundan sonra operasyon sonuna kadar, kontrol değerine göre önemli

fark oluşturmada stabil seyretti. Sebel ve arkadaşlarının 30 hasta üzerinde 125µg/kg yükleme ve 0.5 mg/kg/saat idame alfentanil dozu uyguladıkları çalışmada, indüksiyondan 2 dk sonra CVP' da yükselme gözlediler. Bu seviye operasyon süresince ulaşılan en yüksek nokta idi. Cilt insizyonuna kadar CVP' da kontrol degerine göre yüksek bulunurken bizim çalışmamızda uyumlu olarak cilt insizyonundan operasyon sonuna kadar önemli bir fark tespit etmemişlerdir (100).

Benthuisen, rijidite sırasında gelişen en önemli hemodinamik değişimin, santral venöz basınç artışı olduğunu belirtmiştir (119). Benthuisen çalışmasını 20 hasta üzerinde gerçekleştirmiş, 10 hastaya 175 µg/kg ve 10 hastaya da 4 mg/kg thiopental indüksiyon dozu uygulamıştır. Opioidlerin oluşturduğu rijiditenin karakteristik özelliklerini incelemek için hemodinamik, metabolik parametrelere etkisini belirlemiş ve bütün hastalara EEG ve EMG moniterizasyonu tatbik etmiştir. Rijiditeyi alfentanil uyguladığı bütün hastalarda ve bütün kas gruplarında gözlerken, thiopental uygulanan grupta rastlamamıştır. Rijiditenin başlamasıyla CVP artarken, MAP ve CI' de herhangi bir değişiklik tespit etmemiştir. Rijiditenin başlamasıyla hemen görülen CVP 'daki artma ile EMG' de görülen değişikliklerin, rijidite ile paralel gittiğini gözlemiştir. Bu nedenle Benthuisen CVP' daki artmanın, rijidite esnasında oluşan mekanik mekanizmayla olduğu kanısına varmıştır.

Bizde çalışmamızda, indüksiyondan sonra rijidite gösteren hastalarımızda gözlediğimiz CVP' daki artmayı, Benthuisen ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri gibi rijidite ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda her iki grupta, operasyon sonunda anlamlı olarak görülen CVP' daki artışı ise, CPB' dan sonra masiff olarak verilen kana bağlayabiliriz.

Ortalama pulmoner arter basıncı (MPAP) :

Çalışmamızda ortalama pulmoner arter basıncı , her iki grupta operasyon süresince birbirine paralel ve stabil seyretti. Her iki grupta da operasyon süresince kontrol değeri ile operasyonun diğer aşamaları arasında önemli fark yoktu. Bu sonuç Sebel ve arkadaşlarının, alfentanil'in kardiovasküler etkilerini inceledikleri çalışmayla uyumludur (100).

Pulmoner kapiller " wedge" basıncı (PCWP) :

Direk olarak ölçülen sol atrium basıncı ile PCWP arasında iyi bir korelasyon olduğu ve bu nedenle de PCWP 'ın sol ventrikülün dolma basıncını yansıttığı kabul

edilir. Mitral kapak ve akciğer hastalığı olmayan hastalarda PCWP, sol ventrikül end diastolik basıncını (LVEDP) yansıtır. Bu nedenle PCWP 'a bakılarak sol kalp performansı hakkında da bilgi edinilebilir (96). PCWP yükselmesi sol ventrikül yüklenmesinin önemli belirtilerinden biridir. PCWP 'ın stabil seyretmesi uygulanan anestezi yöntemlerinin lehine kabul edilmelidir (127).

Çalışmamızda düşük doz alfentanil uyguladığımız grupta PCWP indüksiyon, entübasyon, cilt insizyonu ve sternotomi esnasında kontrol değerine göre önemli istatistiksel fark oluşturmadi. Aort root disseksiyonu ve operasyon sonunda anlamlı olarak yükseldi. Yüksek doz alfentanil uyguladığımız grupta ise cilt insizyonundan operasyon sonuna kadar anlamlı olarak yüksekti. Bu sonuçlar yüksek doz alfentanil'in kardiovasküler etkilerini inceleyen Sebel 'in çalışmasına benzerlik gösteriyordu (100).

Kalp atım hızı (HR) :

Çalışmamızda kalp atım hızı indüksiyondan sonra I. grupta %18, II. grupta ise %16 oranında kontrol değerine göre düşüş gösterdi. Yüksek doz alfentanil uyguladığımız I. gruptaki indüksiyondan sonra görülen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. İstatiksel olarak anlamlı olan bu düşme cilt insizyonunun sonuna kadar devam etti. Bundan sonra operasyon sonuna kadar kontrol değerine göre önemli fark oluşturmadi. Düşük doz alfentanil-isoﬂurane uyguladığımız II. grupta operasyonun herhangi bir aşamasında kontrol değerine göre anlamlı fark yoktu.

Sebel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; 125 µg/kg yükleme dozunu takiben, CPB 'a kadar 0.5 mg/kg/saat daha sonra ise 0.25 mg/kg/saat dozda alfentanil uygulamışlardır. Kalp atım hızında indüksiyondan sonra entübasyona kadar kontrol değerine göre hafif bir yükselme gözlemişler, fakat hiç bir aşamada istatistiksel fark tespit etmemişlerdir (100). Bizim çalışmamızda her iki grupta kalp atım hızının, Sebel ve arkadaşlarının çalışmalarına göre daha düşük seyretmesini, biz onların kas gevşetici olarak pancuronium kullanmasına bağlıyoruz. Çünkü pancuronium, hem sinir uçlarından katekolamin salınımına yol açabilir hem de vagolitik bir aktiviteye sahiptir. Bu özelliği nedeniyle yüksek doz opioid anestezisi tarafından oluşturulan bradikardiye azaltabilir veya önleyebilir. Bu nedenle yüksek doz opioid anestezisi uygulanan kardiyak cerrahide pek çok araştırmacı tarafından tavsiye edilmektedir (128,129). Biz ise çalışmamızda kardiovasküler etkisi minimal olan vecuronium' u kullandık.

Çalışmamızda indüksiyondan sonra I. gruptan 5 hastaya II. gruptan da 3 hastaya hipotansiyon ve bradikardiden dolayı dopamin infüzyonu uygularken, I. grup

hastalardan 2 tanesine kalp atım hızının 50 vuru/dk 'nın altına düşmesi üzerine 1/2 mg dozunda atropin verdik.

Opioid infüzyonundan sonra bradikardinin derecesi bir yere kadar dozla ilişkili olabilir (130,131). İndüksiyon hızı aynı derecede önemli bir faktör olmasına rağmen, potent opioidin yavaş verilmesiyle bradikardinin minimuma ineceği iddia edilmektedir (132). Atropin'le premedikasyon morfin, fentanil veya diğer oldukça potent opioidlere bağlı bradikardiyi azaltabilir. Fakat her zaman ortadan kaldırmayabilir (95,132). Atropin aynı zamanda opioide bağlı bradikardiyi tedavide de etkilidir Fakat 1-2 mg yüksek dozlarda bile olsa nadiren etkisiz olduğunu iddia eden raporlar da vardır (95). Bizim çalışmamızda 1/2 mg atropin uyguladığımız hastalarda başarılı sonuçlar aldık.

Hynynen ve arkadaşlarının yükleme dozu olarak 48 µg/kg, idamede de bizim I. grup hastalara uyguladığımız dozda alfentanil uyguladıkları çalışmada; indüksiyondan sonra kalp hızının değişmediğini, entübasyondan sonra ise indüksiyonla karşılaştırdıklarında anlamlı bir artış olduğunu tespit etmişlerdir (18). Bizim çalışmamızda Hynynen ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, indüksiyon ve entübasyonda kalp atım hızı daha düşüktür. Bunun sebebi onların uyguladığı yükleme dozunun daha düşük olması ve kas gevşetici olarak vagolitik etkiye sahip pancuronium kullanmaları olabilir. Operasyonun diğer aşamaları ise bizim çalışmamızla uyumluydu.

Çalışmamızda, kalp atım hızına etkisi bakımından, yüksek doz alfentanil ile düşük doz alfentanil-ısoflurane uyguladığımız hastalar arasında istatistiksel fark tespit etmedik. Her iki grubun operasyon süresince kalp atım hızında stabil ve paralel bir çizgi izlemesi, majör cerrahi uyarılara karşı hemodinamik yanıtın her iki grup tarafından iyi baskılandığını göstermektedir.

Atım (stroke) volüm indexi (SVI) :

Atım volümü; her bir kontraksiyon ile ventrikül tarafından enjekte edilen kan miktarını gösterir. Preload, afterload ve kontraktileteye bağlıdır. Atım volümünü vücut yüzey alanına bölünürse, (atım volüm indexi) değişik vücut ölçülerine sahip hastalar daha güvenilir şekilde karşılaştırılabilir (96). Bu yüzden bizde çalışmamızda atım volüm indexini değerlendirdik.

SVI çalışmamızda, yüksek doz alfentanil uyguladığımız I. grupta indüksiyondan sonra %9 oranında düşerken, düşük doz alfentanil-ısoflurane uyguladığımız II. grupta bu düşüş %22 idi. Her iki grupta indüksiyon sonu değerler karşılaştırıldığında aralarında fark yoktu. İki grupta da bundan sonraki aşamalarda

SVI düşük seyretti. Fakat operasyon sonunda I. grupta yükselerek kontrol değerine göre fark tespit edilmezken, II. grup anlamlı olarak düşüktü. Operasyon sonunda induksiyon sonu değere göre yükselmesinin sebebi CPB' dan sonra gerektiğinde verilen (+) inotropik desteğe de bağlanabilir.

Çalışmamızda yüksek doz alfentanil uyguladığımız I. grup hastalardan elde ettiğimiz sonuçlar Sebel 'in (100) ve Hynynen 'in (18) çalışmalarıyla uyumluydu. Bovill ve arkadaşları valvüler kalp cerrahisinde alfentanil' in ($125\mu\text{g/kg}$ yükleme dozu, CPB ' a kadar 0.5 mg/kg/saat , daha sonra 0.25 mg/kg/saat idame dozu) operasyon süresince atım volüm indexini değiştirmedini rapor etmişlerdir (12).

Özçam ve arkadaşları bizim I. grup hastalara uyguladığımız dozda alfentanil ile yaptıkları çalışmada, SVI 'nin induksiyondan sonra %32 oranında düştüğünü tespit etmişlerdir (121). Diğer aşamalarda da elde ettikleri değerler bizim sonuçlarımıza göre oldukça düşüktü.

Çalışmamızda yüksek doz alfentanil uyguladığımız I. grup ile düşük doz alfentanil-isoﬂurane uyguladığımız II. grubun SVI' ne etkisini karşılaştırdığımızda, aralarında istatistiksel fark olmamasına karşın, yüksek doz alfentanil tekniğinin atım volüm indexini daha az düşürerek, ventrikül fonksiyonunu daha az etkilediği kanısına vardık. Değişik çalışmalar, opioidlerin inhalasyon ajanları ile birlikte uygulanmasının CO ve MAP ' nı azattığını, ventriküler doluş basıncını artırdığını göstermiştir (133,134). Diğer taraftan bazı araştırmacılar ise myokardiyal kontraktilete, kan basıncı, CO ve stroke volümde bir azalma olmadan, fentanil ve potent bir inhalasyon ajan (enﬂurane veya halothane) kullanmanın mümkün olabileceğini göstermişlerdir (135,136).

Sol ventrikül atım iş indexi (LVSWI) :

Sol ventrikül atım iş indexi myokardiyal performansın bir göstergesidir (10). Çalışmamızda I. grupta (yüksek doz alfentanil) induksiyondan sonra %34 oranında düşerken II. grupta (düşük doz alfentanil-isoﬂurane) %46 oranında düştü. Her iki değerde istatistiksel açıdan çok anlamlıydı. İki grupta da operasyon sonuna kadar düşük seyretti. II. grupta bu düşme I. gruba oranla daha fazlaydı. Fakat her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, operasyon süresince aralarında fark yoktu. Operasyon sonunda I. grupta kontrol değerine göre fark saptanamazken II. grupta istatistiksel olarak çok anlamlı şekilde düşüktü.

Yüksek doz alfentanil uyguladığımız I. grup hastalardan elde ettiğimiz LVSWI

sonuçları Sebel ve arkadaşlarının (100) çalışmalarıyla uyumluydu.

Sağ ventrikül atım iş indexi (R V S W I) :

Çalışmamızda sağ ventrikül atım iş indexi (R V S W I) her iki hasta grubunda operasyon süresince kontrol değerine göre istatistiksel fark oluşturmadi. Her iki grup karşılaştırıldığında R V S W I değerlerinde, operasyon süresince önemli fark yoktu.Yaptığımız literatür taramasında, hiç bir araştırmada R V S W I ile ilgili verilere rastlayamadık.

Pulmoner vasküler rezistans (P V R) :

Çalışmamızda pulmoner vasküler rezistans indüksiyondan sonra I. grupta %14 oranında yükselirken II. grupta %31 oranında yükseldi. Fakat indüksiyondan sonra ve operasyonun diğer aşamalarında, I. ve II. grupta kontrol değerine göre önemli bir fark oluşmadı.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz P V R değerlerine benzer şekilde, Sebel (100), Bovill (12) ve Hynynen (18), operasyon süresince P V R 'ın kontrol değerine göre önemli fark oluturmadiğini rapor etmişler.

Sistemik vasküler rezistans (S V R):

Sistemik vasküler rezistans değerleri yüksek doz alfentanil uyguladığımız I. grupta ve düşük doz alfentanil-isoﬂurane uyguladığımız II.grupta birbirine paralel şekilde seyretti. Sternotomiden sonra iki grupta da en yüksek seviyeye ulaştı. Fakat gruplar içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel önemli bir fark tespit edilmedi.

Kalp atım hızı, ortalama arter basıncı ve sistemik vasküler rezistans cerrahi stimulusa hemodinamik yanıtın en önemli göstergeleridir. Cerrahi stimulusun kuvvetli olduğu dönemlerde görülen hipertansiyonun (ör. Poststernotomi hipertansiyonu) sistemik vasküler rezistansta artma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Bu nedenle özellikle koroner arter bypass greftlemesi operasyonlarında, maksimal uyarı devrelerinde sistemik vasküler rezistansta görülen artma bloke edilmelidir. Bizim çalışmamızda her iki gruptan elde ettiğimiz sistemik vasküler rezistans değerleri, her iki yönteminde yeterli olduğunu göstermiştir ve Sebel (100), Hynynen (18) ve Özçamın (121) çalışmalarıyla uyumludur.

Plazma kortizol düzeyi:

Anestezi ve cerrahi stresse hormonal cevap, kortizol (Lush et al, 1972), growth hormon (Oyama and Takiguchi, 1970), antidiüretik hormon (Oyama and

Kimura, 1974), katekolaminler (Tammisto et al,1973) ve aldesteron (Engurst et al, 1978) gibi birkaç hormonun sekresyonunda artış ile karakterizedir (17). Bu normal fizyolojik cevap minör bir travmada faydalı olabilmesine karşın, majör cerrahiye cevapta faydalı olmayıp istenmeyen sonuçlar ortaya çıkarabilir. Bu istenmeyen sonuçlar; taşikardi ve hipertansiyona bağlı artmış myokardiyal iş ve vazokonstriksiyona bağlı dokularda hipoksi ve asidozdur. Hormonal cevaplar aynı zamanda inflamatuvar ve immün mekanizmaları da deprese edebilir (9).

Son zamanlarda hormonal cevap, kardiyak cerrahide ilaç seçerken bir gösterge olarak kabul edilmektedir (17). Bizde çalışmamızda koroner arter greftlemesi altındaki hastalarda, yüksek doz alfentanil ve düşük doz alfentanil-isoflurane tekniğini karşılaştırırken, bu iki yöntemin plazma kortizol düzeyi üzerine etkilerini araştırdık. Plazma kortizol düzeyi; yüksek doz alfentanil uyguladığımız I. grupta indüksiyondan sonra kontrol değerine göre %9 oranında düşerken, düşük doz alfentanil-isoflurane uyguladığımız II. grupta %16 oranında düştü. Fakat bu indüksiyondan sonra olan düşme, her iki grup içinde istatistiksel olarak anlamsızdı. I. grupta CPB 'a kadar devamlı olarak indüksiyona oranla olan düşme, hiç bir aşamada istatistiksel bir değer taşııymıyordu. II. grupta entübasyon ve cilt insizyonundan sonra anlamlı olarak düşük bulundu. Diğer aşamalarda kontrol değeriyle önemli bir fark oluşturmadı.

Hynynen ve arkadaşları koroner arter cerrahisinde, fentanyl ve alfentanil'in devamlı infüzyonunun, plazma kortizol konsantrasyonu, β -endorphin immunoreactivity ve arginine vasopressin' e etkisini karşılaştırmışlar (17). Alfentanilin yükleme dozunu $48 \mu\text{g/kg}$, idamesini ise bizim çalışmamızda uyguladığımız doz olan CPB 'a kadar $6\mu\text{g/kg /dk}$ daha sonra $3 \mu\text{g/kg/dk}$ olarak vermişlerdir. Elde ettikleri plazma kortizol düzeyi bizim elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde CPB 'a kadar düşüktür. Fakat bu düşük değerler içerisinde sadece sternotomi esnasındaki istatistiksel olarak anlamlıdır. Sonuçta Hynynen ve arkadaşları alfentanil ve fentanyl' in benzer şekilde kortizol cevabını baskıladıklarını, fakat ne alfentanil ne de fentanyl' in β -endorphin immunoreactivity' deki artışı baskılayamadıklarını rapor etmişlerdir.

De Lange ve arkadaşlarıda bizim çalışmamıza benzer şekilde alfentanil'in hormonal cevapları baskıladığını, fentanyl 'le karşılaştırıldıkları zaman ise hormonal cevabı baskılamada alfentanil' in fentanyl 'e göre daha efektif olduğunu bildirmişlerdir (126).

De Lange ve arkadaşlarının 1983' de yaptığı ikinci bir çalışmada; koroner

arter cerrahisi esnasında alfentanil ve sufentanil'in katekolamin ve kortizol cevapları üzerine etkilerini araştırmışlardır (20). Onlar prekürarizasyondan sonra 0.3 mg/dk dozunda alfentanil 'i bilinç kaybolana kadar vermişler. Entübasyondan sonra ise bilinç kaybını ortadan kaldıran doza eşdeğer dozda alfentanil' i 30 dakikada gidecek şekilde uygulayıp, gereğinde operasyon boyunca 2.5 mg İ.V. olarak ilave etmişlerdir. Plazma kortizol ,epinefrin ve nor epinefrin konsantrasyonlarında, her iki hasta grubunda, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde trakeal entübasyon ve indüksiyon esnasında değişmeden kaldığını, cilt insizyonunda ise anlamlı olarak düştüğünü görmüşlerdir. Sonuçta ise alfentanil ve sufentanil 'in benzer şekilde hormonal cevabı baskıladığını, daha önceki çalışmalarından elde ettikleri bilgilere dayanarak fentanyl ile karşılaştırdıklarında, her iki yeni opioidin fentanyl 'den farklı olarak CPB esnasında bile yeterli şekilde hormonal cevabı baskıladığını rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, yüksek doz alfentanil ve düşük doz alfentanil-ısoflurane tekniğinin, plazma kortizol düzeyini yeterli şekilde baskıladığını ve her iki tekniğin bir birine üstünlüğünün olmadığını tespit ettik.

SONUÇ

Bu çalışmada amacımız koroner arter cerrahisinde uygulanabilecek, myokard üzerine en az depresif etkili, hemodinamik stabiliteyi en iyi sağlayabilecek ve cerrahi strese karşı hormonal cevabı baskılayabilecek anestezi yöntemleri bulmaktır. Bu amaçla fentanyl ve sufentanil'e göre etkisi çok çabuk başlayan ve kümülatif etkisi daha az olan, bu yüzden de erken postoperatif derlenme sağlayan alfentanil'i kullandık. Fakat alfentanil üzerine geniş bir doz intervalinde, çeşitli infüzyon hızları ve bunlara bağlı kan opioid düzeyleri ortaya konmuşsa da en uygun doz konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu nedenle biz çalışmamızda; koroner arter cerrahisinde yüksek doz alfentanil tekniğine karşı, düşük doz alfentanil-isoflurane tekniğini karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık. Bu konuyu değerlendirirken her iki tekniğin hemodinamik parametrelere ve plazma kortizol düzeyine etkilerini inceledik.

Opioid anestezisinin önemli problemlerinden biri olan ve indüksiyon esnasında ventilasyonda zorluklara yol açan rijidite, yüksek doz alfentanil grubunda %58 iken, düşük doz alfentanil-isoflurane grubunda %33 idi. Rijidite düşük doz alfentanil-isofluran grubunda klinik olarak önemli bir problem de oluşturmadi. Ayrıca yüksek doz alfentanil uyguladığımız hastaların bir tanesinde, indüksiyon esnasında konvülsiyon gelişti. Bu durum da yüksek doz opioid uygulaması esnasında akıldaki bulundurulması gereken bir komplikasyon olarak değerlendirilmelidir.

Her iki grupta CO, CI, MAP, HR, SVI ve LVSWI değerleri indüksiyondan sonra düştü. SVI ve LVSWI değerleri düşük doz alfentanil-isoflurane grubuna göre, yüksek doz alfentanil grubunda operasyon süresince daha yüksek seyretti ve operasyon sonunda daha çabuk toparlanarak, ventrikül fonksiyonunu daha az etkiledi. Yüksek doz alfentanil tekniği indüksiyon esnasında daha fazla oranda dopamin ve atropine ihtiyaç gösterdi. PVR ve SVR her iki grupta stabil ve paralel seyretti. PCWP ve MPAP'ları operasyon esnasında her iki grupta minimal olarak etkilendi. CVP ise genellikle stabil seyretmesine rağmen, kas rijiditesine bağlı indüksiyon esnasında yüksek doz alfentanil

grubunda daha fazla olmak üzere yükseldi. Her iki yöntemde plazma kortizol düzeyini indüksiyondan sonra düşürerek operasyon boyunca cerrahi stresse hormonal cevabı iyi olarak baskıladı.

Çalışmamızda koroner arter bypass greftlemesi operasyonu yapılan hastalarda, yüksek doz alfentanil ve düşük doz alfentanil-ısoflurane teknikleri, hemen hemen benzer oranda myokardiyal depresyon oluşturmalarına rağmen ; her iki teknik de cilt insizyonu, sternotomi ve aort root disseksiyonu gibi majör cerrahi uyaranlara hemodinamik ve hormonal yanıtı yeterli şekilde baskılayarak, peroperatif stabil bir hemodinami ve güvenli bir anesteziye olanak vermektedir. Sonuç olarak düşük doz alfentanil-ısoflurane tekniği, yüksek doz alfentanil tekniğine göre, yüksek doz opioidlerin problemlerine (solunum depresyonu, rijidite ve konvülsiyon) daha az sebep olarak ve indüksiyon esnasında daha az hipotansiyona yol açarak, koroner arter cerrahisinde yüksek doz opioid tekniğine bir alternatif olarak kabul edilebileceği kanısına vardık.

ÖZET

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, 1993-1994 yılları arasında, elektif olarak koroner arter bypass greftlemesi yapılacak 24 hasta üzerinde yapıldı. Çalışmamızda koroner arter cerrahisinde yüksek doz alfentanil ile düşük doz alfentanil-ısoflurane tekniklerinin plazma kortizol düzeyine ve hemodinamik parametrelere etkilerini karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

Kardiyak patolojileri, hipertansiyon ve diabetes mellitustan başka bir sistemik hastalığı bulunmayan, ASA II - III grubuna giren, ventrikül fonksiyonları normal ve ejeksiyon fraksiyonları % 46' nın üzerinde, koroner arter greftlemesi yapılacak 24 hasta 12 'er kişilik iki gruba ayrıldı. Bütün hastalara ameliyat öncesi ; gece İ.M. 10 mg diazem ve ameliyata girmeden 1 saat önce de İ.M. 50mg meperidin ile premedikasyon yapıldı. Arter ve santral venöz kateterizasyonları yapılan hastalarda Swan - Ganz kateteri ve termodilüsyon tekniği ile tüm hemodinamik parametreler moniterize edildi. I. grup hastalara induksiyonda 150 $\mu\text{g} / \text{kg}$ yükleme dozunda alfentanil 15 dk' da gidecek şekilde uygulandı. Alfentanil infüzyonuna entübasyondan sonra CPB 'a kadar 6 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{dk}$, daha sonra ise 3 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{dk}$ dozunda devam edildi. II. grup hastalara induksiyonda 75 $\mu\text{g} / \text{kg}$ yine 15 dk' da gidecek şekilde yükleme dozu uygulandı. Hastaların bilinci kaybolduktan sonra % 1 konsantrasyonda induksiyona ısoflurane ilave edildi. Entübasyondan sonra alfentanil infüzyonu CPB 'a kadar 3 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{dk}$ daha sonra ise 1.5 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{dk}$ dozunda devam edildi. CPB haricinde, operasyon süresince kan basıncını 90 mmHg 'nın altına düşmeyecek şekilde % 0-1 'lik konsantrasyonda ısoflurane inspire edilen gaz karışımına ilave edildi. Her iki grup hastaya induksiyonda 0.03 mg / kg flunitrazepam ve 0.1 mg / kg vecuronium bromide uygulandı. Vecuronium bromide' nin idamesi daha sonra gerektiğinde 0,02 mg / kg dozunda uygulandı. Hasta uyanıkken (kontrol), induksiyondan ,entübasyondan, cilt insizyonundan, sternotomiden, aort root disseksiyonundan 3 dk sonra ve pompadan çıktıktan 20 dk

sonra hemodinamik ve plazma kortizol düzeyi ölçümleri yapıldı.

Çalışmamızda anestezi ve operasyonun değişik periyotlarında, her iki grup arasında plazma kortizol düzeyi ve hemodinamik parametreler bakımından istatistiksel önemli bir fark yoktur.

Her iki grupta CO, CI, MAP, HR, SVI ve LVSWI değerleri indüksiyondan sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştü. CO 'da; I. grupta %23, II.grupta %55, MAP 'da I. grupta %22, II. grupta %35, HR 'de I. grupta %18, II. grupta %16, SVI 'de I.grupta %9, II. grupta %22 ve LVSWI 'de I.grupta % 34, II.grupta %46 oranında düştü. SVI ve LVSWI değerleri düşük doz alfentanil-ısoflurane grubuna göre, yüksek doz alfentanil grubunda operasyon süresince daha yüksek seyretti ve operasyon sonunda daha çabuk toparlanarak, ventrikül fonksiyonunu daha az etkiledi. Yüksek doz alfentanil tekniği indüksiyon esnasında daha fazla oranda dopamin ve atropine ihtiyaç gösterdi. PVR ve SVR her iki grupta stabil ve paralel seyretti. PCWP ve MPAP 'ları operasyon esnasında her iki grupta minimal olarak etkilendi. CVP ise genellikle stabil seyretmesine rağmen, kas rijiditesine bağlı indüksiyon esnasında yüksek doz alfentanil grubunda daha fazla olmak üzere yükseldi. Her iki yöntemde plazma kortizol düzeyini indüksiyondan sonra düşürerek operasyon boyunca cerrahi stresse hormonal cevabı iyi olarak baskıladı.

Çalışmamızda koroner arter bypass greftlemesi operasyonu yapılan hastalarda, yüksek doz alfentanil ve düşük doz alfentanil-ısoflurane teknikleri, hemen hemen benzer oranda miyokardiyal depresyon oluşturmalarına rağmen ; her iki teknik de cilt insizyonu, sternotomi ve aort root disseksiyonu gibi majör cerrahi uyarılara hemodinamik ve hormonal yanıtı yeterli şekilde baskılayarak, peroperatif stabil bir hemodinami ve güvenli bir anesteziye olanak vermektedir. Sonuç olarak düşük doz alfentanil-ısoflurane tekniği, yüksek doz alfentanil tekniğine göre, yüksek doz opioidlerin problemlerine (solunum depresyonu, rijidite ve konvülsiyon) daha az sebep olarak ve indüksiyon esnasında daha az hipotansiyona yol açarak, koroner arter cerrahisinde yüksek doz opioid tekniğine bir alternatif olarak kabul edilebileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

- 1 - MAYUMI T. , YOKOTA S. , YAMAMURA Y. : Low doses of isoflurane / fentanyl suppress sympathetic-endocrine responses to noxious stimuli in coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 74 : S198, 1992
- 2 - WONG K.C. : Narcotics are not expected to produce unconsciousness and amnesia. *Anesth Analg* 62 : 625, 1983
- 3 - MAINZER J. JR : Awareness during fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 56 : 331, 1982
- 4 - MARK J.B., GREENBERG L.M. : Intraoperative awareness and hypertensive crisis during high-dose fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia. *Anesth Analg* 62 : 698, 1983
- 5 - LUNN J.N. : Awareness during anaesthesia. *Can J Anaesth* 34 : S41, 1987
- 6 - PRYS-ROBERTS C. : Anaesthesia : A practical or impractical construct. *Br J Anaesth* 59 : 1341, 1987
- 7 - SEBEL P.S. , BOVILL J.G. , WAUQUAÏER A. : Effects of high-dose fentanyl anaesthesia on the electroencephalogram. *Anesthesiology* 55 : 203, 1981
- 8 - SMITH N.T. , DEC-SILVER H. , STANFORD I.J. , et al : EEGs during high-dose fentanyl-, sufentanil-, or morphine-oxygen anesthesia. *Anesth Analg* 63 : 386, 1984
- 9 - JAMES G. BOVILL M.D. , PH.D, F.F.A.R.C.S.I. FRED BOER M.D. : Opioid in cardiac anesthesia : *Cardiac Anesthesia* (ed. JOEL A. , KAPLAN). 467 - 511, 1991
- 10 - MILLER D.R. , WELLWOOD M. , TEASDALE , et al : Effects of anesthetic induction on myocardial function and metabolism : A comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil. *Can J Anesth* 35 : 219, 1988
- 11 - HOWIE M.B. , MC SWEENEY T.D. , LINGAM R.P. , et al : A comparison of fentanyl-O₂ and sufentanil-O₂ for cardiac surgery. *Anesth Analg* 64 :

877, 1985

- 12 - BOVILL J.G. , WARREN P.J. , SCHULLER J.L. , et al : Comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil anesthesia in patients undergoing valvular heart surgery. *Anesth Analg* 63 : 1081, 1984
- 13 - TUMAN K.J. , MC CARTHY R.J. , SPIESS B.D. , et al : Does choice of anesthetic agent significantly affect outcome after coronary artery surgery ? *Anesthesiology* 70 : 189, 1989
- 14 - SLOGOFF S. , KEATS A.S. : Randomized trial of primary anesthetic agent on outcome of coronary artery bypass operations. *Anesthesiology* 70 : 179, 1989
- 15 - SEBEL P.S. , BOVILL J.G. : Cardiovascular effects of sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 61 : 115, 1982
- 16 - DE LANGE S. , BOSCOE M.J. , STANLEY T.H. , et al : Comparison of sufentanil-O₂ and fentanyl-O₂ for coronary artery surgery. *Anesthesiology* 56 : 112, 1982
- 17 - HYNYNEN M. , LEHTINEN A.M. , SALMANPERA M. , et al : Continuous infusion of fentanyl or alfentanil for coronary artery surgery. Effects on plasma cortisol concentration, β -endorphin immunoreactivity and arginine vasopressin. *Br J Anaesth* 58 : 1260, 1986
- 18 - HYNYNEN M. , TAKKUNEN O. , SALMANPERA M. , et al : Continuous infusion of fentanyl or alfentanil for coronary artery surgery. Plasma opiate concentrations, haemodynamics and postoperative course. *Br J Anaesth* 58 : 1252, 1986
- 19 - SEBEL P.S. , BOVILL J.G. , SCHELLEKENS A.P.M. , et al : Hormonal responses to high-dose fentanyl anesthesia. *Br J Anaesth* 59 : 941, 1981
- 20 - DE LANGE S. , STANLEY T.H. , BOSCOE M.J. , et al : Catecholamine and cortisol responses to sufentanil-O₂ and alfentanil-O₂ anesthesia during coronary artery surgery. *Can Anaesth Soc J* 30 : 248, 1983
- 21 - HUGG J.J. , DE LANGE S. , BURM A.G.L. , et al : Alfentanil pharmacokinetics in patients before and after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 62 : 245, 1983
- 22 - OKITANI R. , PHILBIN D.M. , ROSOW C.E. , et al : Effect of hypothermic hemodilutional cardiopulmonary bypass on plasma sufentanil and

- catecholamine concentration in humans. *Anesth Analg* 67 : 667, 1988
- 23 - BAILEY P.L. , STREISAND J.B. : Differences in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. *Anesth Analg* 70 : 8, 1990
- 24 - BAILEY P.L. , CLARK N.J. , PACE N. L. , et al : Failure of nalbuphine to antagonize morphine : A double - blind comparison with naloxone. *Anesth Analg* 65 : 605, 1986
- 25 - BLAISE G.A. , NUGENT M. , MC MICHAN J.C. , et al : Side effects of nalbuphine while reversing opioid induced respiratory depression : Report of four cases. *Can J Anaesth* 37 : 794, 1990
- 26 - CAPSI J. , KLAUSNER J.M. , SAFADI T. , et al : Delayed respiratory depression following fentanyl anesthesia for cardiac surgery . *Crit Care Med* 16 : 238, 1988
- 27 - RAO T.L.K. , MUMMANENI N. , et al : Convulsion : An unusual response to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg* 61 : 1020 - 1021 , 1982
- 28 - MOLBEGOTT L.P. , FLASHBURG M.H. , KARASIC , et al : Probable seizures with sufentanil. *Anesth Analg* 66: 91 - 93 , 1987
- 29 - STRONG W.E. , MATSON M. : Probable seizure after alfentanil. *Anesth Analg* 68 : 692 , 693 , 1989
- 30 - SEBEL P.S. , BOVILL J.G. : Fentanyl and convulsions. *Anesth Analg* 234 - 241 , 1983
- 31 - KAY B. , et al : Postoperative pain relief. Use of an on-demand analgesia computer (ODAC) and a comparison of the rate use of fentanyl and alfentanil. *Anesthesia* 36 : 949-951 , 1981
- 32 - MEULDERMANS W.E.G. , HURKMANS R.M.A. , HEYKANTS J.J.P. : Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* :257 : 4, 1982
- 33 - SCOTT J.C. , PONGANIS K.V. , STANSKI D.R. : EEG quantitation of narcotic effect : The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 62 : 234, 1985
- 34 - BOWER S. , HULL C.J. : Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. *Br J Anaesth* 54 : 871, 1982

- 35 - SHAFER A. , SUNG M.L. , WHITE P.F. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfentanil infusions during general anesthesia. *Anesth Analg* 65 : 1021, 1986
- 36 - KISSIN I. , BROWN P.T. , ROBINSON C.A. , et al : Acute tolerance in morphine analgesia : Continuous infusion and single injection in rats. *Anesthesiology* 74 : 166, 1991
- 37 - GORESKY G.V. , KOREN G. , SABOURIN M.A. , et al : The pharmacokinetics of alfentanil in children. *Anesthesiology* 67 : 654, 1987
- 38 - MEISTELMAN C. , SAINT - MAURICE G. , LEPAUL M. , et al : A comparison of alfentanil pharmacokinetics in children and adults. *Anesthesiology* 66 : 13, 1987
- 39 - DAVIS P.J. , KILLIAN A. , STILLER R.L. , et al : Alfentanil pharmacokinetics in premature and older children. *Anesthesiology* 69 : A 758, 1988
- 40 - BENTLEY J.B. , FINLEY J.H. , HUMPHREY L.R. , et al : Obesity and alfentanil pharmacokinetics. *Anesth Analg* 62 : 245, 1983
- 41 - DAVIS P.J. , STILLER R.L. , COOK D.R. , et al : Pharmacokinetics of sufentanil in adolescent patients with chronic renal failure. *Anesth Analg* 67 : 268, 1988
- 42 - CHAUVIN M. , LEBRAULT C. , LEVRON J.C. : Pharmacokinetics of alfentanil in chronic renal failure. *Anesth Analg* 66 : 53, 1987
- 43 - BOWER S. , SEAR J.W. : Disposition of alfentanil in patients receiving a renal transplant. *J Pharm Pharmacol* 41 : 654, 1989
- 44 - FERRIER C. , MARTY J. , BOUFFARD Y. , et al : Alfentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 62 : 480, 1985
- 45 - DAVIS P.J. , STILLER R.L. , COOK D.R. , et al : Effects of cholestatic disease and chronic renal failure on alfentanil pharmacokinetics in children. *Anesthesiology* 68 : 579, 1989
- 46 - BOER F. , BURM A.G.L. , BOVILL J.G. , et al : Uptake of sufentanil , alfentanil and morphine in the lung of cardiothoracic patients. *Br J Anaesth* 68 : 370, 1992
- 47 - TAEGER K. , WENINGER E. , SCHMELTZER F. , et al : Pulmonary kinetics of fentanyl and alfentanil in surgical patients. *Br J Anaesth* 61 : 425, 1988
- 48 - BOVILL J.G. , ODOOM J. , HEYKANTS J. : Biotransformations of alfentanil in

- man. Anesthesiology 69 : a 992, 1988
- 49 - BARTKOWSKI R.R. , MC DONNELL T.E. : Prolonged alfentanil effect following erythromycin administration. Anesthesiology 73 : 566, 1990
- 50 - SITAR D.S. , DUKE P.C. , BENTHUYSEN J.L. , et al : Aging and alfentanil disposition in healthy volunteers and surgical patients. Can J Anaesth 36 : 149, 1989
- 51 - LEMMENS H.J. , BOVILL J.G. , HEINS P.J. , et al : Age has no effect on the pharmacodynamics of alfentanil. Anesth Analg 67 : 956, 1988
- 52 - SCOTT J.C. , STANSKI D.R. : Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. J Pharm Exp Ther 240 : 159, 1987
- 53 - LEMMENS H.J.M. , BURM A.G.L. , HENNIS P.J. , et al : Influence of age on the pharmacokinetics of alfentanil. Clin Pharmacokinet 19 : 416 1990
- 54 - MEISTELMAN C. , SAINT-MAURICE C. , LEPAUL M. , et al : A comparison of alfentanil pharmacokinetics in children and adults. Anesthesiology 66 : 13, 1987
- 55 - ROURE P. , JEAN N. , LECLERC A.C. , et al : Pharmacokinetics of alfentanil in children undergoing surgery. Br J Anaesth 59 : 1437, 1987
- 56 - DE CASTRO J. , VAN DE WATER A. , XHONNEUX R. , et al : Comparative study of cardiovascular, neurological and metabolic side-effects of eight narcotics in dog. Acta Anesthesiol Belg 30 : 5-99, 1976
- 57 - HEYKANTS I. , NOORDUIN H. , VANDEN B. , et al : Anestezide intravenöz narkotik analjeziklerin tercih kriterleri. Departments of Drug Metabolism and Pharmacokinetics and Clinical Research, Janssen Research Foundation, Beerse, Belgium. 1990
- 58 - AUSEMS M.E. , HUG C.C. , STANSKI D.R. , et al : Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. Anesthesiology 65 : 362 - 373, 1986
- 59 - CARL C. , HUG J.R. : Anesthesia for adult cardiac surgery. In Miller R.D.(ed) : Anesthesia vol 2 ,: 1605-1652 , 1983
- 60 - MOLDENHAUER C.C. , GRISEMER R.W. , HUG C.C. , et al : Haemodynamics changes during rapid induction of anesthesia with alfentanil. Anesth Analg 62 : 276, 1983

- 61 - LEMMENS H.J.M. , BOVILL J.G. , BURM A.G.L. , et al : Alfentanil infusion in the elderly . *Anesthesia* 43 : 850, 1988
- 62 - SEBEL P.S. , BOVILL J.G. : Fact or fallacy. *Br J Anaesth* 54 : 1149, 1982
- 63 - AUSEMS M.E. , HUG C.C. , DE LANGE J. , et al : Variable rate infusion of alfentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Anesth Analg* 62 : 982, 1983
- 64 - MC DONNELL T.E. , BARTKOWSKI R.R. , WILLIAMS J.J. , et al : ED 50 of alfentanil for induction of anesthesia in unpremedicated young adults. *Anesthesiology* 60 : 136, 1984
- 65 - KISS I. , MÜLLER H. : The effect of alfentanil on the intra cranial pressure in neurosurgical patients. 5 th World Congress Anesth Manila Philippines, January 22 - 27, 1984
- 66 - MÜLLER H. , KISS I. : The use of alfentanil in neonates and infants during neurosurgical shunt operations. 5 th World Congress Anesth Manila Philippines, January 22 - 27, 1984
- 67 - EGER, E.L., WHITE, A.E., BROWN, C.L., et al : A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane and nitrous oxide in mice. *Anesth Analg* 57 ; 678-694, 1978
- 68 - ESENER Zeynep : İnhalasyon Anestezikleri. sayfa 62, Klinik Anestezi, 1991
- 69 - STEVENS, W.C., DOLAN, W.M., GIBBONS, R.T., et al : Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of varying ages. *Anesthesiology* 42 ; 197-200 , 1975
- 70 - VÍTEZ, T.S., WHITE, P.F., EGER, E.L. : Effects of hypothermia on halothane MAC and isoflurane MAC in the rat. *Anesthesiology* 41 ; 80-81, 1974
- 71 - JOHNSTONE, R.E., KULP, R.A., SMITH, T.C. : effects of acute and chronic ethanol administration of isoflurane requirement in mice. *Anesth Analg* 54 ; 277 - 281, 1975
- 72 - HOLADAY, D.A., FISEROVA-BERGEROVA V. LATTO I.P., et al : Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 43 ; 325-332 , 1975
- 73- REVELL, S., GREENHALGH, D., ABSOLOM, S.R., et al : Isoflurane in the treatment of asthma. *Anesthesia* 43 ; 477-479 , 1988
- 74 - REIZ S., BALFORS E., SORENSEN M.B., et al : Isoflurane- A powerful

coronary vasodilator in patients with coronary artery disease.
Anesthesiology 59 : 91-97, 1983

- 75 - HESS W. , ARNOLD B. , SCHULTE-SASSE U. , et al : Comparison of isoflurane and halothane when used to control intraoperative hypertension in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesth Analg* 62 : 15-20, 1983
- 76 - BECKER L.C : Is isoflurane dangerous for the patient with coronary artery disease? *Anesthesiology* 66 : 259, 1987
- 77 - SAVAGE, D.S., SLEIGH, T. and CARLYLE, I. : The emergence of Org NC 45 from the pancuronium series. *Br. J. Anaesth* 52; 35- 95 , 1980
- 78 - CRUL, J.F. and BOOIJ, L.H.D.J. : First clinical experiences with Org NC 45 . *Br. J. Anaesth* 52 ; 495, 1980
- 79 - HASSAN, H. ALİ. MD. : Yeni kas gevşeticiler. 27. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon kongresi. Nevşehir .1993
- 80 - AGOTON, S., SALT , P., NEWTON, D., et al : The neuromuscular blocking action of ORG NC 45 , anew pancuronium derivate , in anesthetied patients. *Br. J. Anaesth* 52 ; Suppl. 1, 535, 1980
- 81 - FAHEY , M.R., MORRIS, R.B., MILLER, R.D., et al : Clinical pharmacology of Org NC 45 . A new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 55 ; 6-11, 1981a
- 82 - GRAMSTAD, L., LILLEAASEN, P. and MINSAAS, B. : Comparative study of atracurium, vecuronium and pancuronium. *Br. J. Anaesth* 55 ;Suppl.1 955, 1983
- 83 - MIRACUR, R.K., FERRES, C.J., CLARKE, R.S., et al : Clinical evaluation of Org NC 45 . *Br. J. Anaesth* 55 ; 119 , 1983
- 84 - SCHAER, H. and HOSSLI , G., : Preliminary clinical observations with Org NC 45. *Br. J. Anaesth* 52 ; 655, 1980
- 85 - FISHER, D.M., and MILLER, R.D. : Neuromuscular effects of vecuronium in infants and children during N₂O - Halotahane anesthesia . *Anesthesiology* 58 ; 519, 1983
- 86 - UPTON, R.A., NGUYEN, T.L., MILLER, R.D. , et al : Renal and biliary elimination of vecuronium and pancuronium in rats. *Anesth. Analg* 61 ; 313-16, 1981

- 87 - FAHEY, M.R., MORRIS, R.B., MILLER, R.D., et al : Pharmacokinetics of Org NC 45 in patients with and without renal failure. Br. J. Anaesth 53 ; 1049-53, 1981b
- 88 - DUVALDESTIN, P., BERGER, J.L., VIDEOCOQ, M., et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Org NC 45 in patients with cirrhosis. Anesthesiology 57 ;A 238, 1982
- 89 - AGOSTON, S. : Clinical pharmacology of vecuronium. A preliminary report on a multicentre study in 800 patients . Clinical Experiences with Norcuron , Symposium Genova , Excerpta Medica CCP 11, Amsterdam , 1983
- 90 - GALLO, J.A., CORK, R.C., et al : Compared atracurium and vecuronium in cardiac surgery .Anesth. Analg. 67 ; 161-5, 1988
- 91 - DAILEY, D.A., FISHER, D.M., SHNIDER, S.M., et al : Pharmacokinetics plecental transfer and neonatal effects of vecuronium and pancuronium administered during cesarean delivery. Clinical Experiences with Norcuron, Symposium Genova , Experta Medica ,CCP 11, Amsterdam 1983.
- 92 - ESENER Zeynep : Genel Anestezi. Sayfa 76-78 , Klinik Anestezi, 1991
- 93 -OTELCİOĞLU Şeref : Bronkoskopi girişimlerinde İ.V. anestezi olarak flunitrazepamın (Rohypnol) değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, 1981
- 94 - STANLEY T.H. , WEBSTER L.R : Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. Anesth Analg 57 : 411, 1978
- 95 - BAILEY P.L. , WILBRINK J. , ZWANIKKEN P. , et al : Anesthetic induction with fentanyl. Anesth Analg 64 : 48, 1985
- 96 - TULUNAY Melek : İnvaziv hemodinamik monitorizasyon : Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. A. Haydar Şahinoğlu (ed) Türkiye Klinikleri. 93 - 109 , 1992
- 97 -VERMEYEN K.M., ERPELS F.A., BEACKMAN C.P., et al : Low - dose sufentanil - isoflurane anesthesia for coronary artery surgery. Br J Anaesth 63 : 44,1987
- 98 - CAMU F., GEPTS E., RUCQUI M., et al : Pharmacokinetics of alfentanil in man. Anesth Analg 61 : 557, 1982
- 99 - VAN BEEM H., VAN PEERA., GASPARINI R. : Pharmacokinetics of alfentanil

- during and after a fixed rate infusion. Br J Anaesth 62 : 610, 1989
- 100 - SEBEL P.S., BOVILL J.G., VAN DER HAVEN A. : Cardiovascular effects of alfentanil anesthesia. Br J Anaesth 54 : 1185, 1982
- 101 - PATRICK K., EAGER B., TOFT D.F.: Alfentanil supplemented anesthesia for short procedures: a double - blind comparison with fentanyl. Anesthesiology 59 : A 346, 1983
- 102 - SINCLAIR M.E., COOPER G.M. : Alfentanil and recovery. Anesthesia 38 : 435, 1983
- 103 - BOVILL J.G., SEBEL P.S., BLACKBURN C.L. : The pharmacokinetics of alfentanil (R 39209) : A new opiate analgesic. Anesthesiology 57 : 439, 1982
- 104 - MALLOW J.E., WHITE R.D., CUCCHIARI R.F. : Hemodynamics effects of isoflurane and halothane in patients with coronary artery disease. Anesth Analg 55 : 135 - 138, 1976
- 105 - BASTARD O.G., CARTER J.G., MOVERS J.R., et al : Circulatory effects of isoflurane in patients with ischemic heart disease : a comparison with halothane. Anesth Analg 63 : 635 - 639, 1984
- 106 - EGER E.E.: Isoflurane : A review . Anesthesiology 55 : 559 - 576, 1981
- 107 - MOFFITT E.A, SETHNA D.H. : The coronary circulation and myocardial oxygenation in coronary artery disease : effects of anesthesia. Anesth Analg 65 : 395 - 410, 1986
- 108 - SONNTAG H., LARSEN R., HILFIKER O., et al : Myocardial blood flow and oxygen consumption during high dose fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease. Anesthesiology 56 : 417-422, 1982
- 109 - O' YOUNG J., MASTROCOSTOPOULOS G., HILGENBERG A., et al : Myocardial circulatory and metabolic effects of isoflurane and sufentanil during coronary artery surgery. Anesthesiology 66 : 653-658, 1987
- 110 - BOOIJ L.H.D.J., EDWARDS R.P., SOHN V.J., et al : Cardiovascular and neuromuscular effects of Org NC 45 , pancuronium, metacurine and d - tubocurarine in dogs. Anesth Analg 59 : 26-30, 1980
- 111 - MARSHAL R.J., MCCRATH J.C., MILLER R.D., et al : Comparison of the cardiovascular actions of Org NC 45 with those produced by other

- non,depolarizing neuromuscular blocking agents in experimental animals. Br J Anaesth 52 : 21 S- 32 S, 1980
- 112 - CORSSSEN G., DOMINO E.F., SWEET R.B. : Neuroleptanalgesia and anesthesia. Anesth Analg 43 : 748, 1964
- 113 - SMITH N.T., BENTHUYSEN J.L., BICKFORD R.G., et al : Seizures during opioid anesthetic induction- are they opioid , induced rigidity ? Anesthesiology 71 : 852,862, 1989
- 114 - NAUTA J., DE LANGE S., KOOPMAN D., et al : Anesthetic induction with alfentanil: a new short acting narcotic analgesic. Anesth Analg 61 : 267-272, 1982
- 115 - LUNN J.K., STANLEY T.H.,WEBSTER L.R., et al : High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery. Plasma fentanyl concentration and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. Anesth Analg 58 : 390, 1979
- 116 - HILL A.B., NAHRWOLD M.L., DE ROSAYRO M., et al : Prevention of rigidity during fentanyl-oxygen induction of anesthesia. Anesthesiology 55 : 452, 1981
- 117 - GRELL F.L., KOONS D.A., DENSON S.S. : Fentanyl in anesthesia: A report of 500 cases. Anesth Analg 49 :523, 1970
- 118 - PALAZZO M.G.A., TAYLOR S., STRUNIN L. : Clinical experience with alfentanil for induction of anesthesia ; a comparison with thiopentone. Can Anesthesiol Soc j 31 : 5 / 517, 1984
- 119 - BENTHUYSEN J.L., SMITH T.N., SANFORD T.J. : Physiology of alfentanil -induced rigidity. Anesthesiology 64 : 440,446, 1986
- 120 - COWSTOCK M.K., CARTER J.G., MOYERS J.R., et al : Rigidity and hypercarbia associated with high dose fentanyl induction of anesthesia. Anesth Analg 60 : 362, 1981
- 121 - ÖZÇAM M.G., ALHAN G., ÜNAL H. : Koroner arter cerrahisinde yüksek doz alfentanil' in kardiyavasküler sistem üzerine etkileri. Türk Anest. ve Rean. Cem. Mecmuası. 20 : 227-231, 1992
- 122 - CRAWFORD D.C., FELL D., ACHOLA K.S., et al : Effects of alfentanil on the pressor and catecholamine responses to tracheal intubation. Br J Anaesth 59 : 707-712, 1987

- 123 - RUCQUOI M. AND CAMIE F. : cardiovascular responses to large doses of alfentanil and fentanyl. BrJ Anaesth 55 : 233 S , 1983
- 124 - SPISS C.K., CORAIM F., HAIDER W., et al : Hemodynamics effects of fentanyl or alfentanil as adjuvants to etomidate for induction of anesthesia in cardiac patients. Acta Anesthesiol Scand 28 : 554, 1984
- 125 - BLACK T.E., KAY B., HEALY T.E. : Reducing the hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. Anesthesia 39 : 883, 1984
- 126 - DE LANGE S., DE BRUJIN N.P., STANLEY T.H., et al : Alfentanil - oxygen anesthesia : Comparison of continuous infusion and frequent bolus techniques for coronary artery surgery. anesthesiology 55A 42, 1981
- 127 - SÜER A.H., ESEN H., TARTAR H. : Koroner arter cerrahisinde fentanil anestezisi ile fentanil-propofol ve alfentanil-propofol anestezisinin hemodinamik kıyaslaması. Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası 21 147, 1993
- 128 - HARRISON G.A. : The cardiovascular effects and some relevant properties of four relevant in patients about to undergo cardiac surgery. Br J Anaesth 44 : 485, 1972
- 129 - HEIONEN J. , YRJOLA H. : Comparison of haemodynamic effects of metacurine and pancuronium in patients with coronary artery disease. Br J Anaesth 52 : 931, 1980
- 130 - BLAND J.H.L., LÖWERSTEIN E. : Halothane - induced decrease in experimental myocardial ischemia in the failing canine heart. Anesthesiology 45 : 287, 1976
- 131 - REITAN J.A., STENGERT K.B., WYMORE M.L., et al : Central vagal control of fentanyl -induced bradycardia during halothane anesthesia. Anesth Analg 57 : 31, 1978
- 132 - LIU W.S., BIDWAI A.V, STANLEY T.H, et al : Cardiovascular dynamics after large doses of fentanyl and fentanyl plus N2O in the dog. Anesth Analg 55 : 168, 1976
- 133 - BENNETT G.M., STANLEY T.H.: Cardiovascular effects of fentanyl during enflurane anesthesia in man. Anesth Analg 58 : 179, 1979
- 134 - STOELTING R.K., CREASSER C.W., GIBBS P.S et al : Circulatory effects of halothane added to morphine anesthesia in patients with coronary artery

disease. Anesth Analg 53 : 449,1974

- 135 - HAMM D., FREEDMAN B., PELLOM G., et al : The maintance of myocardial contractility by fentanyl during enflurane administration. Anesthesiology 59 :A 86 ,1983
- 136 - FREEDMAN B., HAMM D., PELLOM G., ET AL : Fentanyl - halothane anesthesia maintains myocardial contractility. Anesthesiology 59 :A 35, 1983



DOCUMENTATION MERKEZİ