

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ
ANESTEZİSİNDE DÜŞÜK DOZ FENTANİL İLE
ALFENTANİLİN HEMODİNAMİK ETKİLERİNİN
KARŞILIKLI İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Tbp. Yzb.
Nusret PUSAT

49625

ANKARA-1996

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 11 Ocak 1994 tarih ve 2021-1-94/126 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Son yarım yüzyılda geliştirilen tıbbi cihaz ve ilaçların kullanıma girmesi; tıbbın diğer dallarında olduğu gibi Kardiyak Cerrahi ve Anesteziyoloji bilimlerinde de gelişmelere sebep olmuştur. Kardiyopulmoner bypass'ın 1950'li yılların sonlarından başlayarak insanlarda başarıyla uygulanmasına olanak sağlayan kardiyak anestezi; kan gaz ve elektrolitlerinin incelenebilmesi, yoğun bakım ünitelerinin kurulması, invaziv ve noninvaziv monitörizasyon yöntemleri ile vital fonksiyonlardaki değişikliklerin izlenebilmesi gibi gelişmeler sonucu Anestezi biliminin bir alt birimi haline gelmiştir.

Pre ve peroperatuar myokardial iskemi ve enfarktüs gelişmesi koroner arter hastalarında gelişebilen bir komplikasyondur ve myokardın oksijen sunum-gereksinim (supply-demand) dengesinin bozulması sonucu oluşur. Bunu engellemek için oksijen sunum-gereksinim dengesinin korunması gerekmektedir. Bu dengeyi sağlamaya yönelik bir çok anestezi yöntemi geliştirilmiştir. Çalışmamızda kliniğimizde rutin olarak kullandığımız iki opioid fentanil ile alfentanilin analjezik dozlarının hemodinamik etkilerini, dengeli anestezi içinde belirlemeyi amaçladık.

Bu çalışmamın yapılmasında ve uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan hocalarım Prof. Dr. A. Hikmet SÜER, Prof. Dr. M. Erdal GÜZELDEMİR, Prof. Dr. Ömer Y. ÖZTÜRK, Prof. Dr. Harun TATAR, Yrd. Doç. Dr. Güner DAĞLI, Yrd. Doç. Dr. Ahmet COŞAR, Yrd. Doç. Dr. Ercan KURT, Uz. Dr. Atilla ERGİN'e, Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinin diğer öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimim süresince dostluk, yardım ve hoşgörülerini esirgemeyen uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, Anesteziyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi kliniklerinin tüm personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tbp. Yzb. Nusret PUSAT

İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
A- KALBİN BESLENMESİ: ANATOMİ, FİZYOLOJİ	3
B- KORONER CERRAHİDE ANESTEZİ	7
C- DENGELİ ANESTEZİ	10
D- İSOFLORAN, OPİOİD, DIAZEPAM, VEKÜRONYUM KOMBİNASYONU	11
E- OPİOİD ANALJEZİK VE ANESTEZİKLER	14
F- FENTANİL-ALFENTANİL	18
III- GEREÇ VE YÖNTEM	26
IV- BULGULAR	31
V- TARTIŞMA VE SONUÇ	39
VI- ÖZET	46
VII- YABANCI DİLDE ÖZET	47
VIII- KAYNAKLAR	48

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı insan ölümlerinin başlıca nedenlerinden biridir. Sağlıkla ilgili istatistiklerin güvenilir şekilde tutulduğu ABD'de; Amerikan Kalp Derneği ve Birleşik Devletler Halk Sağlığı Merkezi verilerine göre ölümlerin yarısı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmakta; bir yılda yaklaşık olarak 1,5 milyon kişi miyokard enfarktüsü geçirmekte ve bunların da yaklaşık 500 bini ölmektedir (6, 16, 27).

Kalp, aerobik metabolizmaya sahip bir organdır. Myokardın oksijen sunum ve gereksinimi, denge halinde olmalıdır. Bu gereksinim sağlanamadığında iskemi gelişir. Myokardın oksijen tüketimini belirleyen üç faktör vardır. Duvar gerginliği, kasılabilme ve kalp atım sayısı. Oksijen teminini etkileyen faktörler ise koroner kan akımı, kanın arteriyel oksijen içeriği ve kalp atım sayısıdır. Koroner arter hastalarında bozulmuş fizyoloji nedeniyle iskemi daha kolay gelişebilmektedir (3, 22, 26, 49, 53).

Anestezi, kardiyovasküler sistemi doğrudan veya otonom sinir sistemi ve diğer sistemlere etkileri ile dolaylı olarak etkileyebilmektedir. Bu süreçte myokardın oksijen sunum-gereksinim dengesi de etkilenmektedir. Koroner arter hastalığı olanlar ve koroner bypass cerrahisine girecek hastaların anesteziinde en önemli nokta, oksijen sunum-gereksinim dengesinin korunmasıdır. Bunun için bu dengeyi bozan hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi oluşturmada; oluşur ise hemen müdahale edilerek düzeltilecek şekilde

anestezi uygulanması gerekir (3, 6, 12). Bunu sağlayacak çeşitli anestezi yöntemleri geliştirilmiştir. Yöntemlerin birbirlerine üstünlükleri tartışmalıdır ve anestezistin tecrübesine bağlıdır. Fakat bütün yöntemlerin ortak noktası monitörizasyon ile, oluşacak değişikliklerin çok erken tespit edilerek düzeltilmesi gereğidir (3,6,12,18,41).

Biz bu çalışmada inhalasyon ve intravenöz anestezi ajanlarla oluşturulan dengeli anestezi tekniğini kullandık. Bu kombinasyonda analjezik ve anestezi etkilerinden yararlandığımız iki opioid madde; fentanil ve alfentanilin hemodinamik etkilerini araştırdık ve elde edilen sonuçları literatür bulguları ile karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

A) KALBİN BESLENMESİ: ANATOMİ, FİZYOLOJİ

Kalbin kanı koroner arterlerden sağlanır. Sol koroner arter, sol sinüs valsalsvadan çıkar ve 2 cm. sonra iki büyük dala ayrılır. Birincisi sol ön inen dal (Left Anterior Dessending, LAD), iki ventrikül arasında ilerleyerek apeksi dolandır . LAD sol ve sağ ventrikül ön yüzlerini, sol ventrikül lateralini ve interventriküler septumun ön 2/3'ünü besler. İkinci dal Sirkumflekstir (Circumflex, Cx). Cx sol koroner arterden 90°'lik bir açıyla ayrılarak atrioventriküler sulkustan ilerler. Sol atrium, sol ventrikül yan-arka duvarı ve interventriküler septumun arka kısmını besler. Sağ koroner arter, sağ sinüs valsalsvadan çıkar ve sağ atrioventriküler oluktan arkaya doğru ilerler. Kalbin dört odacığının birleştiği yer olan kuruks (haç) bölgesine gelir ve burada en önemli dalı olan: Arka İnen Dalı (Posterior Dessending Artery, PDA) verir (%85). Bu dalı bazen sol koronerin Cx dalı oluşturur (%15). Sağ ventrikül ve sol ventrikül arka kısmı ile bazen interventriküler septumun arka kısmı bu arterle beslenir (6).

Koroner arterler arasında anastomozlar olmakla birlikte temelde terminal damarlardır ve büyükçe bir dalın tıkanması, ilgili dokunun nekrozuna sebep olur. Koroner arterlerin diğer bir özelliği de kıvrımlar yapmasıdır. Bu sayede sistol ve diyastol de kalbin büyüyüp küçülmesine uyum sağlarlar (6).

Venöz drenajın 2/3'ü koroner arterleri izleyen venlerle koroner sinüs ve oradan sağ atriuma; geri kalanı ise küçük venlerle doğrudan kalp kavitesine boşalır.(6)

Vücudun kan gereksinimine göre kalbin işi artırılarak veya azaltılarak bu kan karşılanır. Kalbin iş gücüne göre kalbin oksijen gereksinimi de değişiklik gösterir.(3,6,12)

Myokardın oksijen gereksinimini belirleyen faktörler:

- 1- Kalp Hızı,
- 2- Myokardın Kasılma Gücü,
- 3- Duvar Gerilimidir.

Bu faktörleri etkileyen hipertansiyon, taşikardi veya sol ventrikül dolma basıncını artıran faktörler, myokardın oksijen tüketimini artırır.(3,12,18)

Myokarda oksijen sunumunu etkileyen faktörler ise:

- 1- Koroner Kan Akımı,
- 2- Arteriel Kanın Oksijen İçeriği,
- 3- Kalp Hızıdır.

Koroner kan akımı normalde kardiyak output'un %5'i kadardır.(12)

Koroner kan akımı aşağıdaki formül ile regüle edilir.

$$Q = P/R$$

Q = Koroner kan akımı

P = Koroner vasküler yatağa karşı olan basınç

R = Total koroner rezistans.

Koroner perfüzyon basıncı ise aortik diastolik basınç ile Diastol sonu ventrikül basıncı arasındaki farktır.(6) Aort kökü ve sağ-sol ventriküllerdeki basınçlar Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo I. Aorta sol ve sağ ventrüküllerin basınçları (mmHg)

	Aorta	Sağ Ventrikül	Sol Ventrikül
Sistol	100-140	15-30	100-140
Diyastol	60- 90	2-8	3-12

Bu basınç değerlerinden de anlaşılaçağı gibi sol ventrikül sadece diyastolde, sağ ventrikül ise hem sistol hem de diyastolde beslenebilmektedir(6).

Koroner kan akımını ayarlayan diğer parametre total koroner direnç; diyastol sırasındaki bazal direnç, sistol sırasındaki sıkıştırıcı direnç ve sempatik tonus, doku pH, PCO₂, PO₂'si gibi faktörlerden etkilenen otoregülatuar dirençten oluşur. Koroner damarlar üzerinde vagal uyarının etkisi yoktur. Sempatik uyarı koroner damarlarda biraz daralma yapar, fakat buna rağmen koroner kan akımı kardiyak işin artmasına bağlı olarak artar (3,6,12).

Arteriyel kanın oksijen içeriği de oksijen sunumunda önemlidir. Anemi ve hipokapnide bu değer düşer (3,6,12).

Kalp hızı miyokardın oksijen tüketimine etkili olduğu gibi diyastolde sol kalbe gelen kanın zamanını belirlediği için miyokard oksijen sunum-gereksinim dengesinde önemlidir. Kalp hızı vagusun inhibitör, sempatik liflerin eksitatör etkisi arasındaki denge ve bunu etkileyen faktörlerce belirlenir. Bu faktörler hipoksi ve hiperkapni gibi kemoreseptörleri uyaran periferik uyarılar, vücut ısısı artışı ve katekolaminlerin artışı gibi

direkt uyaranlar, intrakranial basınç artışı, solunum derinliği, ani korku gibi kranial uyaranlar ile atrium ve büyük damarların intimasındaki baroreseptörleri etkileyen kan basıncı değişiklikleridir (3,6,12,48).

Myokarda gelen oksijen miktarı ile myokardın oksijen tüketimi arasındaki denge, oksijen miktarının azalması veya tüketimin artması ile bozulduğunda; bozulmanın derecesine göre myokardda iskemi gelişir. Oksijen sunumunun azalması koroner kan akımının veya kanın oksijen içeriğinin azalması durumlarında söz konusu olur. Bunlara neden olarak diyastol süresini kısaltan taşikardi, özellikle diyastolik olmak üzere hipotansiyon, önyük artışı, hipokapni, koroner arter hastalığı, anemi, hipoksi, oksihemoglobinin dissosiyasyonunun bozulması sayılabilir. Oksijen tüketimini artıran sebepler ise taşikardi, ön ve son yük artışı, myokard kontraktilitesinin artmasıdır (3,6,12,27,32,33,48).

Myokardın oksijen ihtiyacını hesaplamak için Hız Basınç Ürünü (HBÜ, Rate-Pressure Product, RPP) ve Üçlü İndeks (Üİ, Triple Index, TI) kullanılabilecek pratik yöntemlerdir.

HBÜ: SAB X KH

Üİ: SAB X KH X PAKB formülleri ile hesaplanır. Bu formüllerde:

SAB: Sistemik Arteriyel Basınç (Systemic Arteriel Pressure, SAP)

KH: Kalp Hızı (Heart Rate, HR)

PAKB: Pulmoner Arter Köşe Basıncı (Pulmonary Artery Wedge Pressure, PCWP)'dir(3).

HBÜ için normal değer 12.000-15.000, Üİ için ise 100.000-150.000'dir. Bu değerlerin üzerindeki değerlerde angina-iskemi gelişmektedir. Bu değerlerin normal oluşu iskemi riskini ortadan kaldırmaz. Örneğin hipotansif ve taşikardik bir hastada bu değerler normal çıkabilir (3).

B) KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE ANESTEZİ

Bütün cerrahi işlemlerindekine benzer şekilde, koroner arter bypass cerrahisinde de kardiyovasküler sistem anestezi ve cerrahiden etkilenmektedir. Bu etkilerin bilinmesi gelişebilecek komplikasyonlara müdahale ederek önlenmesi açısından önemlidir(6,32,33).

Anestezi doğrudan veya otonom sinir sistemi ve solumum sistemi üzerine olan etkileri ile dolaylı olarak kardiyovasküler sistemi etkilemektedir. Otonom sistem aracılığı ile kalp hızı, ritmi, myokard kontraktilitesi, damar tonusunu etkileyebilir, doğrudan myokard depresyonu yapabilir veya yetersiz solunum sonucu gelişen hipoksi, hiperkapni ve asidoz myokardı etkileyebilir. Bu etkilerin sonucu arteriyel ve venöz basınçlarda, kalp debisinde (KD, Cardiac Output, CO), kalp hızı ve ritminde değişiklikler olmaktadır(1,6,12,42).

Cerrahinin neden olduğu volüm kaybı ve stres, dolaşımdaki katekolaminlerin artmasına neden olmaktadır. Bu da kardiyak output artışı, su tutulması ve vital organların perfüzyonunun artmasını sağlar(6,12,37,39).

Sonuç olarak anestezi ve cerrahinin etkileri miyokardın oksijen sunum-gereksinim dengesini etkilemektedir. Çok ileri gitmediği takdirde normal kişilerde tolere edilebilen bu durum koroner arter hastalığı olanlarda iskemiye, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yetmezliğe ve elektriksel olarak stabil olmayan hastalarda ise aritmilere sebep olmaktadır(3,6).

Koroner arter hastalığında temel sorun, gereksinim arttığında koroner kan akımının artırılmaması ve kalbin değişik bölgelerine kan akımının farklı olmasıdır(3,6).

Koroner arter bypass cerrahisinde dikkat edilecek diğer bir konu da koroner arter hastalarının büyük bir kısmının ileri yaşta olmaları ve koroner arter hastalığı yanında diabetes mellitus, kronik akciğer hastalıkları, hipertansiyon, periferik damar hastalığı gibi diğer hastalıkların da bulunmasıdır. Bu hastalıklar da doğrudan veya dolaylı olarak kalbe etki ederek, miyokardın oksijen sunum-gereksinim dengesinde etkili olabilmektedirler(3,6,60).

Bütün bu nedenlerden dolayı koroner arter bypass cerrahisinde, anestezi bazı özellikler arzeder. Amaç miyokardın oksijen sunum-gereksinim dengesini stabil tutacak bir uygulama yapılmasıdır. Bu da anestezi ilaç ve yöntemler ile cerrahinin etkilerinin bilinmesi ve oluşabilecek değişikliklerin izlenerek gerektiğinde müdahale imkanlarının bulunması ile gerçekleştirilir (3,6,12).

Kardiyovasküler stabiliteyi sağlayacak şekilde birçok anestezi yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin bir çoğunun birbirlerine üstünlükleri ispat edilememiştir. İlaçların etkilerinin bilinmesine karşın cerrahinin ve hastanın ilaçlara cevabındaki kişisel özelliklere bağlı olarak hemodinamide değişiklikler olabilir (3,6,8,45,61).

Hemodinamik değişikliklere, irreversibl durum gelişmeden müdahale edilmesi gerekir. Bunun için yeterli monitörizasyon gereklidir. Koroner arter bypass cerrahisine girecek hastalar için EKG, invaziv ve noninvaziv arter kan basıncı, pulsoksimetri, santral venöz yol açılarak santral venöz basınç (SVB, Central Venouse Pressure, CVP), Pulmoner arter basıncı (PAB, Pulmonary Artery Pressure, PAP) ve pulmoner kapiller köşe basıncı), gerektiğinde kalp debisi, kan gazları ve elektrolitleri, vücut ısısı, idrar takipleri yapılarak kardiyovasküler sistem ve genel metabolizma hakkında bilgi edinmek gerekir. Oluşabilecek değişikliklere müdahale için ise, gerekli damar yolu ve ilaçların hazır bulundurulması gerekir(6,48,36).

Koroner arter bypass cerrahisine girecek hastanın anestezisi diğer anestezi uygulamaları gibi preanestezik vizit ile başlar. Hastanın özellikleri değerlendirilir ve preoperatif dönemdeki anksiyeteye bağlı taşikardi ve hipertansiyonun önlenmesi için uygun bir premedikasyon düzenlenir. İndüksiyon sırasında anesteziklere bağlı tansiyon ve ritm değişikliklerine dikkat etmek gerekir. Laringoskopi, entübasyon, cerrahi insizyon, sternotomi ve sternal retraksiyon gibi cerrahi uyarıların şiddetli olduğu anlarda daha derin planda anestezi

gerekir. Mamariyan arterin çıkarılması gibi cerrahi uyarının daha hafif olduğu durumlarda ise daha yüzeysel bir anestezi yeterli olmaktadır. Kanülasyon döneminde ani volüm kayıplarına karşı dikkatli olunmalıdır. Kardiyopulmoner bypassın (KPB) başlamasıyla hipotermi ve hemodilüsyona bağlı, anesteziklerin farmakokinetiği etkilenmektedir. Hipotermi anestezi ihtiyacını azaltmakla, hemodilüsyon ise arttırmaktadır. Ayrıca KPB sırasında ventilasyon durdurulduğundan kalp-akciğer makinasından inhalasyon anesteziğinin verilemediği durumlarda yeterli anestezi derinliği i.v. anestezi ajanlarla sağlanmalıdır (3,6,12,18,43).

C) DENGELİ ANESTEZİ

Genel anestezinin dört komponenti vardır:

- 1- Duyusal blok (analjezi),
- 2- Refleks blok (Otonomik reflekslerin baskılanması),
- 3- Mental blok (Amnezi),
- 4- Motor fonksiyon bloğu (kas gevşemesi).

Bu komponentlerin tümünü yeterli düzeyde oluşturabilecek anestezi ilaç henüz sentez edilmemiştir. İlaçlar genellikle bu komponentlerin birisi için ideal iken, diğer etkileri de oluşturabilmesi için çok yüksek dozlara çıkılması gerekebilir. Bunu önlemek için anestezi komponentleri farklı ilaçlarla elde edilmektedir. Böylece kullanılan ilaçlar toksik doza ulaşmamakta ve yeterli cerrahi anestezi derinliği elde edilmektedir. Bu yöntemin bir avantajı da kullanılan ilaçların

çoğunun birbirlerinin etkilerini potansiyelize etmeleridir ki bu kullanılacak ajanların dozlarını daha da azaltmaktadır. Örneğin inhalasyon ajanları kas gevşeticilerin; opioidler, benzodiazepinler ve inhalasyon ajanları ise birbirlerinin etkilerini potansiyelize etmektedirler (2,4,14,15,40).

Dengeli anestezide bir çok kombinasyon kurulabilir. Bu kombinasyonların kurulmasında hastanın ve yapılacak ameliyatın özelliği, ameliyathane ve yoğun bakım imkanları, anesteziistin deneyimi vb. faktörler önemlidir. Örneğin out patient anestezide kısa etki süreli ajanlar tercih edilirken kardiyak cerrahi, beyin cerrahisi gibi postoperatif yoğun bakım gerektiren ameliyatlarda kullanılacak ajanın etki süresi o kadar önemli değildir (3,4,12).

Dengeli anesteziye balans (balanced) anestezi, kombinasyonlu anestezi de denmektedir. Yalnız kombinasyonlu anestezi kavramı biraz daha geniş kapsamlı olup, dengeli anestezi ile birlikte genel-regional anestezi kombinasyonunu da kapsamaktadır (4,12,40).

D) ISOFLORAN, OPIOİD, DIAZEPAM, VEKÜRONYUM KOMBİNASYONU

Son yıllarda kardiyak cerrahide yüksek doz opioid anestezisi, sağladığı hemodinamik stabilite nedeniyle büyük popülarite kazanmıştır. Fakat bu yöntemin postoperatif sedasyon ve solunum depresyonunun uzun sürmesi, farkında olma olgularının daha çok görülmesi, indüksiyonda toraks rijiditesi gelişmesi gibi dezavantajları vardır. Bu dezavantajlar

diğer anesteziklerle kombine edilerek giderilebilir. Kullandığımız kombinasyonda amnezi tiopental, isofloran, fentanil ve diazepamla, analjezi fentanil veya alfentanille ve kas gevşemesi ise isofloran ve veküronyum ile sağlanmaktadır. Diazepam hem opioidlerin etkisini potansiyelize etmekte hem de isofloranın minimal alveoler konsantrasyon (MAC) değerini düşürmektedir. Opioidlerde isofloranın MAC değerini düşürmektedir. İsofloran'ın yüksek MAC değerlerinde miyokard üzerine depresif etkisi vardır. Bu kombinasyon sayesinde düşük MAC değerlerinde kullanılır ve depresyona sebep olunmadan anestezi gerçekleştirilebilir. İsofloran ise kas gevşetici etkisi sebebiyle kas gevşetici ilaç ihtiyacını azaltmaktadır (4,6,23, 28,29,35,40).

İsofloranın koroner dilatatör özelliği vardır. Bu etki proksimal'den daha çok distal damarlarda etkindir. Koroner arter hastalarında sağlam damarlar bu etki ile dilate olurken hasta damarlar dilate olamamakta ve miyokard kan akımının bozulmasına neden olmaktadır. Buna koroner steal (çalma) fenomeni denmektedir. Bu durum, bölgesel miyokardial iskemi gelişmesine sebep olabilmektedir. Hayvan çalışmalarında koroner çalma ispat edildiği halde, insan çalışmalarında bu gösterilememiştir. Hatta insanlarda yüksek doz opioid anestezisi sırasında gelişen hipertansiyonun kontrolünde ve afallamış miyokardda kontraktıl disfonksiyonun iyileşmesinde isofloranın daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak isofloran, klinik konsantrasyonlarda hipotansiyon ve taşikardiden kaçınarak ventrikül fonksiyonları çok bozuk

olmayan koroner arter hastalarında rahatlıkla kullanılabilir (5,31,38,54,62).

Burada değinilmesi gereken diğer bir konu da, dengeli anestezide çok yaygın olarak kullanılan azot protoksit'in (N₂O) neden kombinasyona dahil edilmediğidir. N₂O'nun bir özelliği vücuttaki boşluklarda birikmesi ve mevcut hava kabarcıklarında birikerek bu kabarcıkların genişlemesine sebep olmasıdır. N₂O koroner arter bypass cerrahisinde KPB dönemine kadar kullanılabilseyse de analjezik etki opioidlerle yeterince sağlandığında buna gerek yoktur (3,6,12,34,55).

Kombinasyonda kullanılan ajanların hemodinamik etkileri Tablo II'de görülmektedir:

Tablo II- Tiyopental, isofloran, diazepam ve veküronyumun hemodinamik özellikleri.

	SVR	KD	KB	KH	Kontraktilite
Tiyopental	I	I	I	I	I
Veküronyum	<->	<->	<->	<->	<->
Diazepam	I	<->	I	<->	<->
İsofloran	I	<->	I	I	<->

I artırır, I azaltır, <-> etkilemez

SVR: Sistemik Vasküler Rezistans KB : Kan Basıncı

KD : Kalp Debisi

KH : Kalp Hızı

E) OPIOİD ANALJEZİK VE ANESTEZİKLER

Opioid sözcüğü kaynağını eski Yunanca'da haşhaş suyu anlamına gelen opiumdan almaktadır. Opiumun etkileri Sümerler'den beri bilinmesine karşın bu konudaki ilk yazılı bilgiler M.Ö. 3'üncü yüzyıla aittir. Opium daha sonraki zamanlarda da tıpta ve halk arasında uyuşturucu olarak kullanılmıştır. Bu grubun prototipi olarak kabul edilen morfin 1806 yılında Satürn tarafından afyondan izole edilmiştir. Daha sonra bu konudaki çalışmalar çok yavaşlamış ve afyonun analjezik etkili bir alkaloidi olan kodein 1932 yılında izole edilmiştir. 1933 yılında sentetik bir opioid olan meperidin (petidin)in sentezlenmesi ve dengeli anestezi tekniğinin geliştirilmesi opioidlerin ameliyathanelerde yoğun olarak kullanılmasını sağlamıştır. 1951 yılında opioid antagonisti nalorfinin bulunması ile opioidleri daha rahat kullanma imkanı oluşmuştur. Daha sonraki yıllarda ideal anestezi ajan bulma çabaları içinde opioidlerle de çalışmalar olmuş ve daha spesifik, daha az yan etkilere sahip bileşikler geliştirilmeye çalışılmıştır. 1960 yılında morfin ve meperidinin farmakolojik özelliklerini içermeyen bir grubunun (güçlü opioidler) ilk maddesi fentanil sentezlenmiştir (3,8,12).

Bu sırada opioid reseptör fikri ileri sürülmüş ve opioid reseptörler ve endojen opioid peptidlerin izole edilmesiyle opioidler hakkındaki bilgiler daha da artmıştır (6,12,59).

Daha sonraki yıllarda özellikle 1974-1976 yılları arasında çeşitli etki ve klinik güçlerde carfentanil, sufentanil, lafentanil ve alfentanil gibi fentanil türevi ilaçlar

sentezlenmiştir. Bu konudaki çalışmalar devam etmekte olup, remifentanil, trefentanil gibi yeni ilaçların denemeleri sürmektedir. Günümüzde fentanil, sufentanil ve alfentanil bu grupta klinik kullanıma giren ilaçlardır. Ayrıca morfin ve meperidinin de kullanımları devam etmektedir (6,9,25,56,59).

Endojen opioid peptidlere; endorfinler veya opiopeptidler de denmektedir. Opioid reseptörler ve fonksiyonlarının açığa çıkarılmasından sonra bazı endojen maddelerin bu reseptörlerle ilişkisi farkedilmiş ve bu maddeler, prekürsörleri ve bu maddeleri salgılayan hücreler bulunmuştur. Propiomelanokortin (β -endorfin-POMK), Proenkefolin A ve B olmak üzere üç opioid peptid grubu bulunmaktadır. Bu peptidler vücudun değişik bölgelerinde tek tek ya da birlikte çeşitli yoğunlukta bulunmakta ve opioid reseptörler aracılığı ile etki göstermektedirler. Opioid peptidlerin farmakolojik etkileri opioid ilaçlara yakından benzer. Tolerans ve fiziksel bağımlılık oluşturdıkları gibi opioid ilaçlarla çapraz tolerans ve çapraz bağımlılık ilişkisi vardır. Etkileri opioid antagonisti ilaçlarla antagonize edilebilmektedir (21,56).

Opioid ilaçlarda farmakolojik etkilerini bu opioid reseptörleri aktive ederek gösterirler; yani endojen opioid peptidlerin etkilerini taklit ederler. Bu konudaki bir teori ise opioid ilaçların opioid peptid salgılatarak indirekt olarak etki ettiğidir. Fakat bu ispat edilememiştir. Yalnız direkt etkilerinin yanında kısmen indirekt etkilerinin de olduğu söylenmektedir (18,21,56).

Opioid ilaçlar ve endojen opioid peptidlerin etkilediği opioid reseptörler mü (mü-1 ve mü-2), delta, kappa, epsilon ve sigma olmak üzere alt gruplara ayrılırlar. Özellikle santral sinir sisteminde olmak üzere tüm vücutta değişik yoğunlukta

bulunurlar. Opioid reseptörler, etkili oldukları olaylar ve selektif agonistleri Tablo III'de görülmektedir (3,6,9,18).

Tablo III: Opioid reseptörlerin alt tipleri ve aracılık ettikleri opioid etkiler(4,6,9,21)

Reseptör alt tipi	Prototip agonistler	Başlıca etki örnekleri
mü (μ) μ_1	Morfin ve diğer opioidler	Supraspinal analjezi Beyinde asetilkolin dolanımının yavaşlatılması Bradikardi Sedasyon Katelepsi Prolaktin salıverilmesi vazopressin salgılanması
μ_2	Morfin ve diğer opioidler	Solunum merkezinin inhibisyonu Gastrointestinal geçişin yavaşlatılması Beyinde dopamin dolanımının yavaşlaması Öfori Fiziksel bağımlılık
Delta (δ)	Enfekalinler	Spinal analjezi Solunum depresyonu Beyinde dopamin dolanımının yavaşlatılması
Kappa (κ)	Ketasiklazosin Dinorfin	Spinal analjezi Solunum depresyonu Sedasyon ADH salınımının inhibisyonu
Sigma (σ)	N. Alilnormetazosin	Disfori/delirium Halisünasyon Midriozis Taşikardi Hipertansiyon
Epsilon (ϵ)	β -endorfin	Hormonal etkinlik Stres cevap Akupunktur

Opioid ilaç ve peptidlerin opioid reseptörleri aktive etmelerinin nöron düzeyinde eyleme dönüşmesinde üç mekanizmanın aracılık ettiği ileri sürülmektedir.

1- Adenilat siklaz sisteminin inhibisyonu

2- Ca^{++} dengesinin değiştirilmesi

3- Özel bir G proteini aracılığı ile nöron membranındaki K^+ kanallarının açılması.(6,21)

Opioid ilaçlar etki güçlerine göre zayıf ve güçlü, reseptörlere affinitelerine göre agonist, agonist-antagonist, antagonist diye, kimyasal yapılarına göre ya da elde edilme yöntemlerine göre sınıflandırılabilir. Genellikle bu son sınıflama kullanılmaktadır (Tablo IV). (6,21).

Tablo IV: Opioidlerin elde edilme yöntemlerine göre sınıflandırılması.

1- Tabii opioidler	: Morfin, kodein, Papaverin, Tebain
2- Yarı yapay opioidler	: Heroin Dihidromorfon Tebain deriveleri (Etorfin, oksimorfon oksikodon)
3- Yapay opioidler	: - Morfinon deriveleri - Difenilpropilamin serisi (Metadon-d-propoksifen) - Benzomorfon serisi (Fenozosin, Pentazosin) - Phenylpiperidin serisi (Meperidin, Fentanil Sufentanil, Alfentanil)

Opioid kavramı ile beraber opiyat ve narkotik terimleri de kullanılmaktadır. Narkotik terimi eski Yunanca'da uyku, uyuklama anlamına gelmektedir ve sedasyona yol açan, bağımlılık yapan tüm ilaçlar için kullanılmıştır. Daha çok ilaçların adli yönüyle ilgili kullanılması gereken bir terimdir. Opiyat terimi ise genellikle papaver seminiferumdan elde edilen morfin, kodein gibi alkaloidler ve yarı yapay türevler için kullanılmaktadır. Bu sınıf ilaçlar için kullanılabilecek en uygun terim opioid'dir. Bu terim morfine benzer tüm doğal, yarı yapay ve yapay tüm drogları, antagonistleri, bağlanma yerlerini kapsayan geniş ve doğru bir terimdir. Günümüzde opioid reseptörlerle ilgili tüm maddeler opioid olarak adlandırılmaktadır (6,21).

Anestezi opioidlerin bazıları premedikasyonda, anestezi indüksiyonunda, dengeli anestezi, epidural ve spinal analjezi ve anestezi, postoperatuar analjezide kullanılmaktadır. Anestezi uygulamalarında genellikle fentanil, alfentanil ve sufentanil kullanılmaktadır. Sufentanil henüz ülkemizde bulunmamaktadır (6,21). Kliniğimizde fentanil ve alfentanil değişik anestezi uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

F) FENTANİL-ALFENTANİL

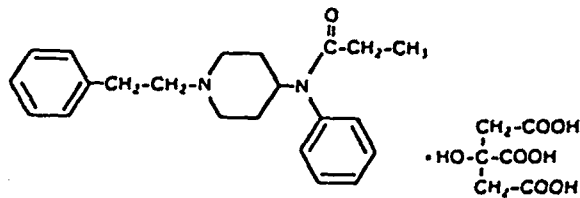
Daha iyi morfin çalışmaları sırasında; bir opioid ne kadar spesifikse Santral Sinir Sisteminde (SSS) hedef opioid reseptörlerle etkileşmek için gerekli olan opioid moleküllerin

sayısının o kadar küçük olduğu; ayrıca vücutta olasılıkla yan etkilere neden olan diğer reseptörlerle etkileşebilecek molekül miktarının da o kadar az olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda güçlü opioidler grubunda bir çok ilaç geliştirilmiştir. Fentanil bu grubun ilk ilacıdır. Alfentanil de fentanilden türetilmiş bir ilaçtır. Klinik kullanımında birbirlerinin yerine kullanılan bu iki ilaç çalışmamızda karşılaştırıldığı için beraber anlatılmıştır (9,20,21).

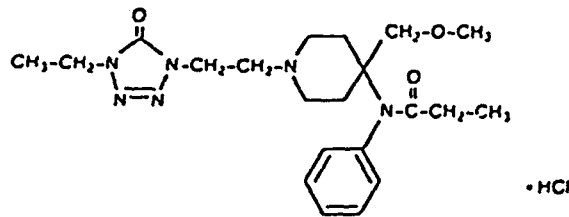
Fentanil ve alfentanil fenilpiperidin serisinden yapay opioidlerdir. Fentanilin kimyasal adı N(1-fenetil - 4 piperidil) p-nopionanilide sitrat ve alfentanilin kimyasal adı N(1-2- (4 Etil-4-5 dihidro-5 okso-1 H-tetrazol-1-yl) Etil) -4- (metoksimetil) - 4 - piperidinil) -N-fenilpropanamide monohidroklorid olup kimyasal formülleri Şekil 1'de görülmektedir (9,20).

Şekil 1: Fentanil ve alfentanilin kimyasal formülleri.

Fentanil Sitrat



Alfentanil hidroklorid



1. Farmakokinetik ve farmakodinamik

Fentanil ve alfentanil güçlü analjezik ve anesteziklerdir. Bu güçlerin ölçümünde ratlar üzerinde kuyruk çekme reaksiyonu testi kullanılmıştır. Bu test, normalde kuyrukları sıcak suya sokulduğunda, kuyruklarını çeken ratlarda opioid analjezik uygulanma sonrası düşük dozlarda bu reaksiyonun gecikmesi; yüksek dozlarda ise tamamen kaybolması esasına dayanır. Bu çalışma ile aynı zamanda ilaçların farklı dozlarının etkisi de izlenebilir ve diğer ilaçlarla karşılaştırılabilir. Tablo IV'te klinikte kullanılan opioidlerin güçlülük oranları, hayvanların %50'sinde etkili en düşük etkin dozları (LED 50) ve gene hayvanların %50'sindeki letal dozları (LD 50) görülmektedir. Tabloda ayrıca bu ilaçların emniyet sınırları da görülmektedir. LD 50'nin LED 50'ye oranı olarak ifade edilen emniyet sınırı ne kadar büyükse, ilaçların güvenilirliği o kadar fazladır (Tablo V). Kuyruk çekme testinde i.v. fentanil maksimal analjezik güce 4 dakikada ulaşmaktadır (6,20,21,24,25,44,47).

Tablo V: Klinikte kullanılan opioidlerin etkinlikleri.

Bileşikler	LED50 (mg/kg)	LD50 (mg/kg)	Emniyet sınırı	Güçlülük oranı
Morfin	3.20	223	70	1
Meperidin	6.04	29	48	0.5
Fentanil	0.011	3.05	277	275
Alfentanil	0.044	47.5	1080	68
Sufentanil	0.00067	17.9	26.700	16.000

Görüldüğü gibi fentanil emniyet sınırı yüksek ve güçlü bir analjezik anesteziktir.(4,6,9,20,47)

Fentanil güçlü bir baz olup lipofilik bir ilaçtır. Plazma proteinlerine zayıf bağlanır ve fizyolojik pH da fazla iyonize olur (4,9,20,24). Fentanil ve alfentanilin fiziksel ve farmakokinetik özellikleri Tablo VI'te gösterilmiştir.

Tablo VI: Fentanil ve alfentanilin fizikokimyasal ve farmokinetik özellikleri

<u>Parametre</u>	<u>Fentanil</u>	<u>Alfentanil</u>
Molekül ağırlığı (Dalton)	336	471
İyonlaşma katsayısı (pKa)	8.43	6.50
İyonlaşma yüzdesi	92	11
Oktanöl/su partisyon katsayısı	810	130
(Lipidde erime ölçüsü)		
Plazma proteinine bağlanma oranı(%)	84	92
AGP'ye Bağlanma oranı (%)	44	92
Kan hücreleri/Plazma oranı	0.65	0.08
Sabit düzeyde dağılım hacmi	3-5	0.35-1.0
(L/kg)		
Klerens (ml/kg/dakika)	9-14	3-8
Distrübüsyon yarılanma ömrü	1.7	1.2
(t 1/2 π , dakika)		
Redistribüsyon yarılanma ömrü	13.4	11.6
(t 1/2 α , dakika)		
Eliminasyon yarılanma ömrü	219	94
(t 1/2 β , dakika)		
Dağılım hacmi	4.0	0.86
(VDB, L/kg.)		

Fentanil lipofilik bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini kolay geçer ve hızlı etki gösterir. Plazma proteinlerine az bağlanan fentanil, plazma kompartmanında daha az sınırlanır ve yüksek dağılım hacmi gösterir. Yani ilacın büyük kısmı dokularda birikir, bu da etki süresi ve postoperatif remorfinizasyon etki yönünden önemlidir (Etki süresi uzayabilir ve solunum depresyonu gelişebilir) (4,6,9,58).

Fentanil genelde intravenöz kullanılmakla birlikte dermal ve mukozal emilimi de vardır. Bu özelliklerinden premedikasyon ve postoperatif analjezide de faydalanılmaktadır. İntravenöz verildiğinde iki ya da üç kompartman modeline uygun şekilde dağılır. Üç kompartman modeline göre hızlı dağılım ($t_{1/2 \pi}$), yavaş dağılım ($t_{1/2 \alpha}$) ve eliminasyon ($t_{1/2 \alpha}$) değerleri Tablo VI'te görülmektedir (4,6,9,20,21,24,47).

Fentanilin %10'dan daha azı idrarla değişmeden atılır. Geri kalan ise karaciğerde N-dealkilasyon suretiyle metabolize olur. Metabolitleri inaktiftir. İnaktif metabolitler idrarla atılır. Karaciğer hastalarında, yaşlılarda fentanil dozu azaltılmalıdır. Karaciğer hastalıkları üç yoldan fentanil yarılanma ömrünü uzatırlar: Karaciğer kan akımının azalması, enzim aktivitesinin azalması ve protein yapımının azalması sonucu plazma proteinlerindeki azalma. Volatil anestezikler karaciğer kan akımını azaltarak, simetidin ise karaciğer enzimlerini inhibe ederek fentanilin klerensini azaltırlar (4,6,9,21,24,47).

Alfentanil de güçlü opioidler sınıfından fentanil türevi bir analjezik-anesteziktir. Etki gücü fentanilden 4-10 kez daha

düşük ve etki süresi 2-3 kez daha kısadır. En yüksek analjezik güce 1 dakikada ulaşılır. Emniyet sınırı yüksek bir analjezik-anesteziiktir (Tablo V) (4,6,10,20,24,58).

Alfentanilin iyonlaşma katsayısı 6.5 olduğundan büyük kısmı fizyolojik pH da iyonlaşmadan kalır. Lipofilik özelliği fentanilden azdır ve plazma proteinlerine güçlü bağlanır. Bunun sonucunda dağılım hacmi küçüktür. Plazmada bulunan ilaç miktarının fazlalığı sayesinde lipidde erirliği az olmasına rağmen kan beyin bariyerini kolay aşar ve etkisi çok çabuk başlar.

Intravenöz verildiğinde iki ya da üç kompartman modeline göre dağılır. Etki süresi kısa olduğundan postoperatif morfinizasyon görülme ihtimali çok azdır. Dağılım yarı ömürleri Tablo VI'da görülmektedir (4,6,20,24,30).

Alfentanil de karaciğerde metabolize olur. %1'den daha az bir miktarı böbreklerden değişmeden atılır. Fentanil gibi karaciğer hastalığı olanlarda ve metabolizması zayıflamış yaşlılarda yarılanma ömrü uzar (11,20,24,30).

Fentanil ve alfentanil karaciğere toksik değildir. Karaciğer hastalıklarında yüksek doz verilmeleri karaciğere toksik etki yapmaz ama bu ilaçların etki süresi uzar (4,6,20,24).

2. Sistemlere etkileri:

Fentanil ve alfentanilin SSS etkileri selektif sayılır. Genel depresyon yerine SSS'ne afferent girişi kontrol ederler. Güçlü santral analjezik etkilerine karşın amnezik özellikleri

güçlü değildir. Özellikle genç hastalarda tek anestezi olarak kullanıldıklarında hastanın ameliyatta olanların farkında olması (awareness) riski vardır. Bu nedenle inhalasyon anesteziikleri veya benzodiazepinlerle kombine edilmeleri gerekir (7,20,46).

Diğer opioidler gibi doza bağımlı olarak solunum depresyonu yaparlar. Bunu beyin sapının CO₂'e duyarlılığını azaltarak oluştururlar. Depresyon başlangıcı ve bitişi ilaçların farmakokinetiği ile ilgilidir. Fentanilin etkisi alfentanile göre daha geç başlayıp daha uzun sürer. Bu iki opioid de diğer opioidler gibi öksürük merkezini inhibe ederek, bu koruyucu refleksi ortadan kaldırır. Solunum depresyonu ve öksürük refleksinin baskılanması postoperatif dönemde artık opioid etki (postoperatif morfinizasyon) sebebiyle ciddi bir problem oluşturur (17,19).

Yüksek dozda verildiklerinde göğüs duvarında santral kaynaklı kas kontraksiyonuna (rijidite) sebep olabilirler. Rijidite bazen ventilasyonu engelleyecek kadar güçlü olabilir. Bu etki kas gevşeticilerle önlenabilir (17,20,24,51).

Bulantı ve kusma fentanil ve alfentanil anestezisi sonrası görülebilen komplikasyonlardandır. Bu etkileri area postrema'daki kemoreseptör trigger zonu stimüle ederek oluştururlar. Yüksek dozlarda bu stimüle edici etkiler yenilerek kusma merkezini deprese ederler (4,6,17,20,24).

Diğer opioidler gibi pupillada miyozis oluştururlar. Bu etki diğer anesteziiklerin beraber kullanımıyla modifiye olur. Miyozis, anestezi derinliği ve postoperatif artık opioid etki hakkında bilgi verebilir (4,6,17,24).

Kardiyovasküler fonksiyonu genellikle ciddi olarak bozmazlar. Kardiyak kontraktiliteyi deprese etmezler. Alfentanilde daha fazla olmak üzere vagal yolla bradikardiye sebep olabilirler. Venodilatasyon ve sempatik reflekslerin baskılanmasına bağı olarak hipotansiyon gelişebilir. Bu etkiler ilaçların yavaş verilmesiyle azalmaktadır. Bradikardik etkiler için ilaçlar ya atropinle beraber verilir ya da genel uygulamada en çok yapıldığı gibi atropin hazır bulundurulur ve bradikardi oluştuğunda kullanılır (4,6,17,20,24,52,57).

Morfin gibi histamin deşarjı yapmazlar. Buna bağı olarak histaminin neden olabileceğı kardiyovasküler ve pulmoner etkiler görülmemektedir (4,6,13,20,24).

Gastrointestinal sistemde peristaltizmi azaltırlar. Mide boşalma süresi uzar ve postoperatif kabızlık riski artar. Oddi sfinkter spazmı oluşturabilirler. Üriner sistemde de uretral sfinkter ve destrussor kas tonusunu artırarak üriner retansiyona sebep olabilirler (20,24).

Katekolaminler, ADH ve kortizol gibi strese spesifik hormonların salınımını stresi azaltarak düşürürler. Böylece vücudun strese yanıtını önlemiş olurlar (20,24,36,37,50).

Teratojenik değildirler. Bebeğe kan beyin bariyerini geçerek solunum depresyonu yapabilirler. Uterusta atoni oluşturmazlar (20,24).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya koroner arter bypass operasyonuna alınacak ASA (American Society of Anesthesiologist) II ve III grubu 40 olgu alındı. Çalışma için izinleri alınan olgular rastgele iki gruba ayrıldı. Tüm olgulara operasyondan bir gün önce preanestezik vizit yapılarak preoperatif risk faktörleri değerlendirildi. Regüle olmayan diabetes mellitus ve hipertansiyon olguları, birinci dereceden yüksek dereceli kapak hastaları ve sol ventrikül performans skorları, ileri ve çok ileri derecede bozuk olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Sol ventrikül performans skorlaması Coronary Artery Surgery Study (CASS) skorlamasına uygun olarak değerlendirildi. Buna göre, sol ventrikül sağ anterior oblik ventrikülogramda 5 segmente ayrılmakta ve segmentlerin hareketleri: Normal hareket 1, orta hipokinezi 2, ciddi hipokinezi 3, akinezi 4, diskinezi 5 ve anevrizma 6 olarak numaralandırılmaktadır. Segment skorları toplanarak toplam performans bulunmaktadır. 5 Normal, 6-10 hafif bozuk, 11-16 orta derecede bozuk, 17 ve üzeri ciddi bozuk olarak değerlendirilir.

Operasyon odasında hemodinamik değişikliklere hızlı bir şekilde müdahale edebilmek için gerekli ilaçlar hazırlandı. Bu ilaçlar;

- 1- 0.25 mg/ml, 2 cc Atropin
- 2- 1 mg/ml, 5 cc Aramin
- 3- 20 mg/ml, 5 cc Beloc
- 4- 0.25 mg/ml, 2 cc Perlinganit

- 5- 0.20 mg/ml, 50 cc Perlinganit (Perfüzör)
- 6- 0.4 mg/ml, 50 cc Dopamin (Perfüzör) veya
0.5 mg/ml, 50 cc Dobutamin (Perfüzör)
- 7- 0.02 mg/ml, 50 cc Adrenalin (Perfüzör).

Olgular operasyon öncesi akşam ve operasyondan 1 saat önce 5 mg. oral diazepam ile premedike edildiler. Premedikasyonda çalışmayı etkileyebileceğinden opioid kullanılmadı.

Operasyon salonuna alınan olgular elektrokardiografi (EKG) ile monitörize edildikten sonra lokal anestezi kullanılarak 18 G venöz ve 18 G radial arter kanülleri yerleştirildi. İntraarteriel basınç izlenmeye başlandı. Olgulara 0.1 mg/kg diazepam verilerek anestezi indüksiyonu öncesi sağ internal juguler venden klavuz kanül (sheath) konularak termodilüsyonlu pulmoner arter kateteri* yerleştirildi. İndüksiyondan önce hastanın hemodinamik değerleri kaydedilerek giriş değerleri olarak alındı. Bu sırada olgulara %100 oksijen ile preanestezi oksijenizasyon sağlandı.

Anestezi indüksiyonunda birinci grup olgulara 2 μ g/kg fentanil, 0.1 mg/kg vecuronyum ve 3-4 mg/kg pentotal; ikinci grup olgulara ise 20 μ g/kg alfentanil, 0.1 mg vecuronyum ve 3-4 mg/kg pentotal IV puşe yavaş olarak uygulandı.

* *Baxter-Edwards Thermodilution Catheter, Model 131 H-7F, Irvine, USA.*

Kirpik refleksi kaybolduktan sonra 3 dakika maske ile ventilasyon sağlandı ve entübasyon uygulandı. Entübasyon sonrası olgular anestezi cihazının* ventilatörü** ile solunum sayısı 8-12/dakika, tidal volüm 8-15 ml/kg olacak şekilde; dakikada 3 lt oksijen, 3 litre komprese hava karışımı ve %0.5-1 konsantrasyonda isofloran ile ventile edilmeye başlandı. Pa CO₂ 35 mm Hg yakınlarında tutulmaya çalışıldı.

Olgulara bundan sonra 16 G kateter ile ikinci bir venöz yol açıldı. İdrar çıkışı ve ısı takibi için ısı problu üriner sonda yerleştirildi. Durumu stabil olan olgulara cerrahi için izin verildi.

Anestezi idamesinde %0.5-1 izofloranın yanında her yarım saatte bir birinci grupta 1 µg/kg. fentanil, 0.03-0.04 mg/kg. veküronyum, ikinci grupta ise 10 µg/kg. alfentanil ve 0.03-0.04 mg/kg. veküronyum kullanıldı. Ekstrakorporal dolaşım başladığında bu dozlar bir kez tekrarlandı.

Olgulardan çalışma için anestezi öncesi, indüksiyon sonrası (entübasyon öncesi), entübasyon sonrası, cerrahi insizyon sonrası, sternotomi sonrası, kanülasyon öncesi ve operasyon bitiminde hemodinamik ölçümler alındı. Hemodinamik olarak; kalp hızı (KH, Heart Rate HR), Sistolik, Diastolik ve Ortalama arter basınçları (SAB, DAB, OAB, Systolic, Diastolic, Mean Arteriel Pressure, SAP, DAP, MAP), Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (OPAB, Mean Pulmonary Artery Pressure, MPAP) Santral Venöz Basınç (SVB, Central Venous Pressure, CVP) ve Kalp Debisi

* Ohmeda OAV 7710 USA.

** OhmedaExcell 410 USA.

(KD, Cardiac Output, CO) ölçümleri yapıldı. KD ölçümü termodilüsyonlu pulmoner arter kateteri, KD ölçüm cihazı* ve monitörlerin hemodinamik modülü**ile yapıldı. Gene bu modüller yardımı ile kardiyak indeks (Kİ Cardiac index, CI),sistemik ve pulmoner vasküler rezistanslar (SVR, PVR Sistemik and Pulmonary vascular resistance,) sol ve sağ ventrikül atım iş indeksleri (SVAİİ, SğVAİİ Left and Right Ventricular Stroke Work Index, LVSWI, RVSWI,) hesaplandı.

Hemodinamik değerlerden SAB'ın giriş değerlerine göre %20'den daha fazla olan değişikliklerinde, pozisyon değişikliği, isofloran'ın azaltılıp arttırılması, sıvı replasmanı veya vazoaaktif ajanlar kullanılarak müdahale edildi ve bunlar kaydedildi. İndüksiyon ve anestezi idamesi sırasında ventilasyona dikkat edildi. Balon sertliği oluşup oluşmadığı değerlendirildi.

Operasyon girişinde ve daha sonra yarım saat aralıklarla kan gaz ve elektrolit analizleri Gem-Stat Blood/Electrolyte Analysis cihazı ile yapıldı. Giriş, pompa öncesi ve operasyon bitimi değerler çalışma için kaydedildi.

Olguların operasyon süreleri, KPB ve Krosklemp süreleri, operasyondan sonra spontan solunumun başlama süresi, ekstübasyon süreleri, ekstübasyon sonrası 30 ve 60'ncı dakikada vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirilen ağrılar ve ilk analjezik ihtiyaç süreleri kaydedildi. Postoperatif dönemde hastaların ameliyatla ilgili şeyler hatırlayıp hatırlamadıkları sorgulandı.

* Hawlet Packard 78552B, Andover, MA.

** Hawlet Packard 78551D, Andover, MA.

Çalışma sonunda bulgular gruplara ayrıldı. Veriler kişisel bilgisayarda SPSS Version 5-0 istatistiksel paket program kullanılarak değerlendirildi. Verilerin yorumlanmasında Student's t istatistiksel analiz testi kullanıldı $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Olguların demografik özellikleri ve preoperatif risk faktörleri açısından değerlendirilmelerinde gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo VII-VIII).

Tablo VII: Olguların demografik özellikleri.

	Fentanil Grubu (n=20)	Alfentanil Grubu(n=20)
Cinsiyet (E/K)	17/3	16/4
Yaş (Yıl)	54.95 ± 1.99	58.40 ± 1.67
Boy (cm)	164.75 ± 2.12	163.95 ± 1.82
Kilo (kg)	72.45 ± 2.51	73.25 ± 2.12
Vücut yüzey alanı (m ²)	177.15 ± 6.14	181 ± 2.62

Tablo VIII: Preoperatuar risk faktörleri.

	Fentanil Grubu (n=20)	Alfentanil Grubu(n=20)
Hipertansiyon	10	8
Diabetes Mellitus	4	4
Geçirilmiş MI	12	15
Stable Angina Pektoris	14	14
Unstable Angina Pektoris	5	6
Kapak hastalığı	2	3
Periferik damar hastalığı	3	4
KOAH	3	2
Sigara içimi	12	14
Yüksek kolesterol	4	3

Olguların operatif risk faktörlerinin değerlendirilmesinde; operasyon süresi, kardiyopulmoner bypass, kros-klomp süreleri, greftlenen damar sayılarının karşılaştırmaları, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo IX).

Tablo IX: Operatif risk faktörleri.

	Fentanil Grubu (n=20)	Alfentanil Grubu (n=20)
Operasyon süresi (dk)	206.00 ± 9.70	223.0 ± 7.84
CPB süresi (dk)	82.15 ± 6.49	85.10 ± 6.44
Kros-Klomp süresi (dk)	48.45 ± 4.20	50.40 ± 4.01
Greftlenen damar sayısı	2.60 ± 0.26	2.75 ± 0.22
LİMA greft sayısı	14/20	15/20

Olguların hemodinamik parametreleri iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P > 0.05$). Gruplar kendi içinde değerlendirildiklerinde ise iki grupta da anestezi ilaçları verildiğinde hemodinamik parametrelerde %15-20 arasında bir düşme ve cerrahi uyarılarda ise gene bu miktarlarda artışlar görüldü. Bu etkilerin kalbin iş yüklerine etkileri anlamlı değildi ($P > 0.05$) (Tablo X, Şekil II ve III).

Olgularda her iki grupta da indüksiyon sırasında ventilasyon güçlüğü görülmedi.

Olguların kan gazı ve elektrolit incelemelerinde arteriyel parsiyel oksijen ve karbondioksit basınçları (PaO_2 , $PaCO_2$) ile pH değerlerinin karşılaştırılmaları iki grup arasında ve grupların kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$) (Tablo: XI).

Tablo x: Grup I ve II'deki hastaların hemodinamik değerleri

		1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	4. Ölçüm	5. Ölçüm	6. Ölçüm	7. Ölçüm
KH	F	87±11	75±9	90±12	88±10	80±9	77±8	85±7
Vuru/dak.	A	89±10	73±8	85±10	86±11	82±8	79±8	88±11
SAB	F	147±18	121±16	136±11	125±10	124±9	106±11	123±14
mmHg	A	151±21	126±18	135±9	126±14	117±12	110±9	116±12
DAB	F	72±8	64±8	70±8	71±10	66±5	67±5	75±8
mmHg	A	76±9	63±10	70±9	72±8	68±6	68±5	74±7
OAB	F	97±14	81±12	92±10	89±10	82±7	80±8	91±11
mmHg	A	101±15	84±14	90±9	90±11	84±9	82±7	88±9
OPAB	F	14±2	15±2	14±2	14±3	15±3	16±3	13±2
mmHg	A	16±3	16±3	17±4	16±2	15±2	15±2	15±3
SVB	F	4.2±1.4	3.9±0.9	4.1±1.0	4.0±1.1	3.8±1.2	3.9±1.1	4.0±1.0
mmHg	A	4.4±1.3	4.1±1.2	4.2±1.1	4.0±1.2	3.8±1.3	3.8±1.2	4.2±1.1
KD	F	5.9±1.4	5.6±1.3	6.0±1.4	5.8±1.3	5.9±1.4	5.7±1.3	5.4±1.2
L/dak.	A	6.1±1.6	5.9±1.4	6.1±1.4	6.1±1.3	6.0±1.5	5.8±1.4	5.5±1.4
Kİ	F	3.3±1.2	3.1±1.2	3.4±1.3	3.3±1.3	3.3±1.3	3.2±1.2	3.0±0.9
L/dak.m ²	A	3.4±1.3	3.2±1.3	3.4±1.4	3.4±1.4	3.4±1.4	3.2±1.4	3.1±1.1
SVR	F	1280±73	1101±86	1172±90	1174±88	1060±96	1049±90	1265±102
dyn/sn	A	1266±68	1083±77	1125±86	1127±89	1069±86	1078±85	1218±97
/cm ⁵								

		1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	4. Ölçüm	5. Ölçüm	6. Ölçüm	7. Ölçüm
PVR	F	196±24	208±26	201±25	202±24	206±26	205±25	198±26
dyn/sn	A	191±19	207±24	203±25	204±24	203±23	202±24	194±22
/cm5								
SVAİİ	F	54±6	51±7	53±7	53±5	54±6	54±8	53±6
	A	55±6	51±5	54±6	53±7	52±8	53±5	54±4
SğVAİİ	F	8.7±2.3	9.1±2.7	8.9±2.4	9.0±2.7	9.2±2.5	9.0±2.5	8.7±2.4
	A	8.4±1.3	8.1±1.2	8.2±1.1	8.0±1.2	8.8±1.3	8.8±1.2	8.6±2.4

Ortalama değer± Standart Sapma

F: Fentanil, A: Alfentanil

Ölçümler: 1. İndüksiyon Öncesi (Giriş-kontrol)

2. İndüksiyon sonrası 2 nci dakika

(Entübasyon öncesi)

3. Entübasyon sonrası 2. dakika

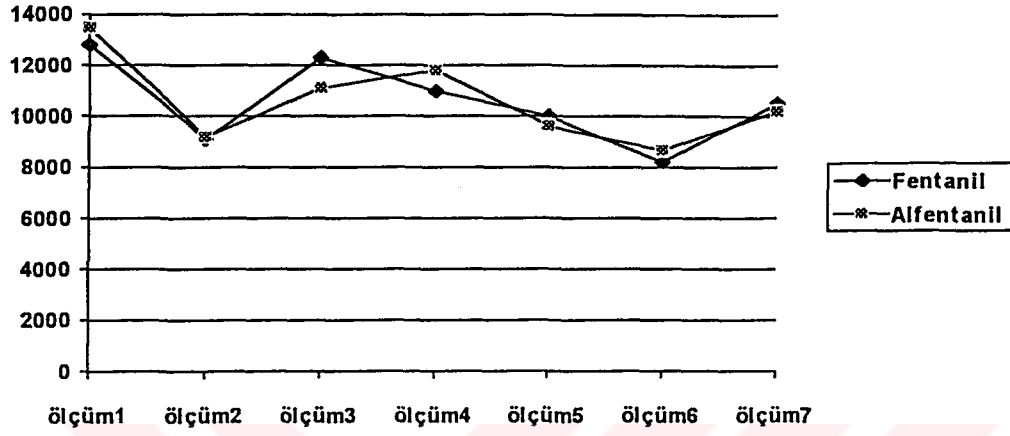
4. Cerrahi insizyondan 2 dakika sonra

5. Sternotomiden 2 dakika sonra

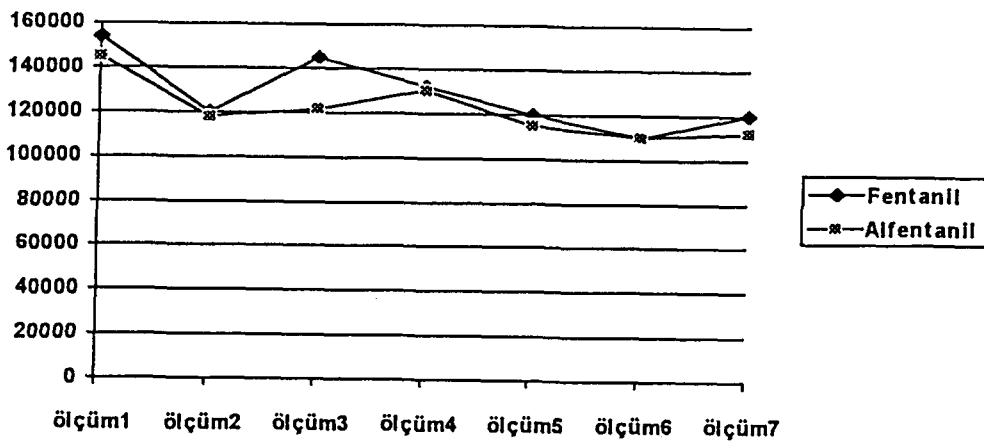
6. Kanülasyon öncesi

7. Operasyon sonu

Şekil 11: Olguların Hız-Basınç Ürün değerleri



Şekil 111: Olguların Üçlü İndeks değerleri



Tablo XI: Olguların pH, PaO₂ ve PaCO₂ değerleri.

		GİRİŞ	POMPA ÖNCESİ	OPERASYON SONU
pH	F	7.41 ± 1.1	7.38 ± 2.8	7.39 ± 3.2
	A	7.38 ± 1.3	7.40 ± 1.9	7.38 ± 2.7
PaO ₂	F	76 ± 12	238 ± 24	212 ± 21
	A	79 ± 13	242 ± 22	226 ± 20
PaCO ₂	F	39 ± 6	37 ± 8	35 ± 5
	A	41 ± 7	36 ± 7	37 ± 6

Ortalama değer ± standart sapma.

F = Grup I (n = 20).

A = Grup II (n = 20).

Olguların operasyon sonrası spontan solunumlarının başlama süreleri, ekstübasyon süreleri, ekstübasyondan 30 ve 60 dakika sonra vizüel analog skala ile değerlendirilen ağrı değerleri ve operasyon bitimi ile analjezik uygulamasına kadar olan sürelerin (ilk analjezik ihtiyaç süresi) karşılaştırılmaları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$) (Tablo: XII).

Tablo XII: Postoperatif bulgular

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Spontan Solunum		
Başlama zamanı (dk.)*	124.75 ± 5.98	94.25 ± 6.62
Ekstübasyon zamanı (dk.)*	184.50 ± 10.93	152 ± 7.84
Operasyondan yarım saat*		
sonra VAS	1.90 ± 0.31	2.85 ± 0.18
Operasyondan bir saat*		
sonra VAS	1.95 ± 0.14	2.95 ± 0.2
Analjezik ihtiyaç süresi (dk.)*	377 ± 29	268 ± 25

Ortalama değer ± Standart sapma.

* P < 0.05.

Her iki grubun hemodinamik değişikliklerine yapılan müdahalelerin karşılaştırılmaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P > 0.05) (Tablo: XIII).

Tablo XIII: Hemodinamik değişikliklere müdahale edilen olgular.

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Pozisyon değişikliği yapılan olgu sayısı	2	3
Vazodilalatör uygulanan olgu sayısı	5	4
Vazokonstrüktör uygulanan olgu sayısı	1	1

Her iki grup hastada postoperatif dönem sorgulamasında intraoperatif farkında olma olgusu gözlenmedi.

Grup I'de 2, Grup II'de ise 1 olgu cerrahi kanama nedeni ile yeniden opere edildi. Çalışmamızdaki olgularda başka önemli morbidite ile operatif ve postoperatif mortalite gözlenmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Birçok ilaç ve yöntem geliştirilmiş olmasına karşın anestezinin bütün komponentlerini sağlayabilen bir anestezi ajan henüz geliştirilememiştir (2). Anestezi ajanların hemen hemen hepsi anestezi komponentlerden birisinde çok etkili iken diğerlerinde yetersiz kalmakta veya diğer etkileri elde etmek için çok yüksek dozları gerekmektedir. Bu durum anestezi komponentlerinin farklı farklı ajanlarla elde edilmesi fikrini ortaya çıkarmış ve kombinasyonlu (dengeli, balanced) anestezi tekniğini doğurmuştur (2,4). Bu tekniğin ilk uygulaması nörolept anestezide, bir nörolept ajan ile bir opioid kullanılmakta idi. Bu tekniğin en popüler şekli fentanil-dehidrobenzperidol kombinasyonu günümüzde de popülerliğini sürdürmektedir (2,4,12).

Dengeli anestezinin bir avantajı da kombinasyona dahil edilen ilaçların birbirlerinin etkilerini potansiyelize etmeleridir. Böylece düşük doz kullanılması planlanan ilaçların dozları daha da düşmekte ve yan etkiler azalmaktadır (2,4).

Dengeli anestezinin en popüler modellerinden birisi de opioidlerle inhalasyon ajanlarının kombinasyonudur. Bu kombinasyonda ya yüksek inhalasyon ajanı dozuna düşük opioid dozu eklenmekte ya da bunun tersi yapılmaktadır (2,4,28).

Güçlü opioidlerin anestezi kullanıma girmesi ile opioidler özellikle kardiyovasküler problemlili hastalarda kardiyovasküler stabilizeyi korumak amacı ile yüksek dozlarda kullanılmışlar ve yüksek doz opioid anestezisi tekniği ortaya çıkmıştır (4,41).

Bu teknikte kardiyovasküler stabilite avantajı yanında indüksiyonda toraks rijiditesi gelişmesi, postoperatif ventilatör tedavisi ile yoğun bakım sürelerinin uzaması, operasyon sırasında farkında olma olgularının görülmesi ve bazen de hipertansiyon gelişmesi gibi dezavantajlar da vardır. Farkında olma olayları dengeli anestezi yöntemlerine göre 5-6 kat daha fazla görülmektedir (41,51,61).

Operasyon sırasında farkında olmayı önlenmek için inhalasyon ajanları yönteme ilave edilmektedir. Ayrıca yüksek doz opioid anestezi yönteminde bazen oluşan hipertansiyonun kontrolünde de inhalasyon ajanları tansiyonu düşürmek için kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda farkında olma olgusu gözlenmemiştir (4,28).

Yüksek doz opioid anestezisinde görülebilen bir diğer etki de toraks rijiditesidir. Bu rijidite bazen ventilasyonu tamamen engelleyebilir. Straisand ve arkadaşlarının total 15 µg/ml doz fentanil ile yaptıkları çalışmada toraks rijiditesi %50 oranında görülmüştür. Dengeli anestezi tekniğinde opioid dozları azalmakta ve ayrıca kombinasyonda kas gevşetici kullanıldığından toraks rijiditesi görülmemektedir (51). Bizim çalışmamızda her iki grupta da indüksiyonda ventilasyon zorluğu görülmedi.

Mc Aven ve arkadaşları fentanil ve isofloran ile yaptıkları bir çalışmada fentanilin düşük dozlarda yaklaşık %40, daha yüksek dozlarda ise %80'lere kadar isofloranın MAC değerini düşürdüğünü göstermişlerdir (28).

Dengeli anestezi tekniklerinde genellikle kas gevşemesi, amnezi ve analjeziden ayrı düşünölmekte, operasyon ve hastanın durumuna göre kullanımına karar verilmektedir. Kardiovasköler cerrahide kas gevşemesine gerek olduğu için bu ameliyatlarda kas gevşeticiler mutlaka kullanılmaktadır. İnhalasyon ajanları kas gevşetici ajan etkisini potansiyelize ederek dozlarında %20-30 azalma yapmaktadır (4,12,21).

Opioid-inhalasyon ajanı kombinasyonlarına hipnotik ve amnestik özelliklerinden dolayı çoğu zaman benzodiazepinler de eklenebilmektedir. Bu üç ilaç grubu, birbirlerinin etkilerini potansiyelize etmektedirler. Fentanil ve diazepamın birbirlerinin en düşük etkin dozlarını (ED 50) azaltmakta, fentanil ve diazepamın ortak kullanıldığı olgularda, fentanilin yalnız kullanıldığı kontrol grubu olgulara göre, plazma epinefrin ve norepinefrin seviyeleri daha düşük bulunmaktadır. (4,14,40) Ayrıca premedikasyonda kullanılan benzodiazepinlerin etkileri de anesteziye eklenmektedir.

Biz çalışmamızda inhalasyon ajanı olarak isofloran, kas gevşetici olarak veküronyum ve benzodiazepin olarak diazepam, opioid olarak ise fentanil ve alfentanil kullandık. Amacımız koroner arter bypass operasyon uygulanacak olgularda stabil bir hemodinami sağlamaktır. Koroner arter hastaları hemodinamik oynamalara hassastırlar ve hemodinamik oynamalar bu hastalarda miyokardial iskemi ile sonuçlanabilir (3,6,12).

Fentanil ve alfentanil aynı grup ilaçlar olduğu için bir çok özellikleri birbirine benzer. Alfentanil kimyasal yapısı dolayısıyla fentanilden 6-10 kez daha az güçlü ve 2-3 kez daha kısa etkilidir (4,6,20,24,30). Biz çalışmamızda olguların yeterli analjezik etkinlikte olmaları için iki ajanı eşdeğer dozlarda kullandık ve ilaç doz aralıklarını yarım saat seçtiğimiz için fentanil/alfentanil oranını 1/10 olarak tuttuk. Doz aralarını yarım saat tutmamızın amacı, kas gevşetici dozlarıyla beraber verilmesini sağlayarak pratik kolaylık sağlamaktı ve bu, fentanil ve alfentanilin doz sürelerine de uymaktaydı (6,20,56).

Literatürlerde maksimal analjezik güce fentanilin 4 dakika, alfentanilin ise 1 dakikada ulaştığı gösterilmekte ve ayrıca yavaş verilmelerinde hemodinamik stabilitenin daha az etkilendiği söylenmektedir (6,20,24,30,44). Biz çalışmamızda indüksiyonda opioidleri ilk ilaç olarak ve toplam dozu yaklaşık 1 dakika içinde verdik. Böylece laringoskopi ve entübasyonun oluşturduğu stres esnasında her iki ilacın da maksimal analjezik seviyelerde olmasını amaçladık.

Çalışmamız sonunda anestezi ve cerrahi stresin en yoğun olduğu ameliyatın başlangıç dönemi, yani entübasyon, insizyon ve sternotomi dönemlerinde hemodinamik parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($P > 0.05$). Fakat gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde indüksiyonda SAB değerlerinde Grup I'de %18, Grup II'de ise %17 azalma oluştu. Entübasyonda ise Grup I'de %12, Grup II'de %10 artış oldu. Bu artışlar kalbin iş yükü hesaplamalarında kalbe anlamlı bir yük getirmiyordu. Bu bulgularımız Flacke ve arkadaşları ile

Cooper ve arkadaşlarının çalışmalarına uymaktadır(10,14). Ayrıca Rocquoi ve arkadaşları ile Waller ve arkadaşlarının yüksek doz fentanil ve alfentanil ile yaptıkları çalışmalarda hemodinamik değişikliklerle benzerlik göstermektedir(41,57). Biz çalışmamızda kullandığımız opioidlerin en düşük dozlarını kullandık. Hemodinamik değişiklikleri ve hemodinamiğe müdahaleleri hastalar arasında incelediğimizde antihipertansif tedavi gören hastalarda bu etkilerin daha belirgin olduğu izlendi. Bu etkiler opioid dozlarının bir miktar arttırılmasıyla önlenabilir. Çalışmamızda olguların sistemik arter basıncındaki değişimler giriş değerinin %20'sinden daha fazla olduğunda hemodinamiye müdahale edildi. Bu inhalasyon ajanının dozunun arttırılıp azaltılması, pozisyon değişikliği veya vazoaaktif ajan kullanılarak yapıldı.

Olguların operasyon sonrası incelemelerinde ise spontan solunum başlama ve ekstübasyon zamanları postoperatif yarım ve birinci saatlerdeki ağrı skorları ile ilk analjezik ihtiyaç süreleri karşılaştırıldığında, bu süreler alfentanil grubunda fentanil grubuna göre daha kısaydı. Bu alfentanilin yüksek dozlarda verilmesine rağmen dağılım hacminin düşüklüğü sonucu eliminasyon yarı ömrünün kısa olmasına bağlanabilir. Bu sonuçlar White ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerlerle benzerdir (20,24,57,58).

Yüksek doz opioid anestezisinde hastaların postoperatif ventilatöre bağıllık ve yoğun bakımda kalış süreleri oldukça uzundur. Günümüzde kardiyovasküler ameliyatlarda da erken ambulasyon hem hastanın sağlığı hem de yoğun bakım

giderlerinin azaltılması yönünden önem kazanmaktadır. Hatta bazı merkezlerde hemodinamik olarak stabil hastaların operasyon salonunda ekstübe edilmesi konusunda çalışmalar yapılmakta ve olumlu sonuçlar bildirilmektedir (61). Bizim kullandığımız dengeli anestezi tekniğinde postoperatif ventilatöre bağlanma ve yoğun bakımda kalış süreleri yüksek doz opioid anestezi tekniğinde belirtilen sürelere göre çok kısadır. Sanford ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek doz fentanil grubunda ekstübasyon süresi 18 saati bulmasına karşın bizim çalışmamızda fentanil grubunda ekstübasyon süresi yaklaşık 2,5 saattir (43).

Spontan solunum başlama zamanı ve ekstübasyon zamanının kısalığı, alfentanil için dezavantaj gibi görünse de günümüzde kardiyak cerrahide erken ambulasyon önem kazanmaya başladığından avantaj olarak da değerlendirilebilir. Olgularımızda ilk analjezik ihtiyaç süresi fentanil grubunda daha uzundur. Yani postoperatif analjezi için fentanil alfentanilden daha avantajlıdır. Fakat bu durumun bilinmesi ile postoperatif analjezi opioid veya nonopioid analjeziklerle düzenlenebilir.

Çalışmamızdaki olgularda Grup I'de 2, Grup II'de ise 1 olgu cerrahi kanama nedeniyle yeniden operasyona alınmıştır. Başka morbidite gözlenmemiştir. Çalışma grubumuzdaki olgularda mortalite gözlenmemiştir. Koroner arter bypass cerrahisinde mortalite %1-2 oranında bildirilmektedir (16,53,60). Bizim çalışmamızda mortalitenin olmaması yüksek operatif risk grubundaki hastaların çalışmaya dahil edilmeyişine bağlanabilir.

Sonuç olarak; fentanil ve alfentanilin koroner arter bypass cerrahisi için dengeli anestezi tekniğinde güvenle kullanılabileceğine ve yeterli hemodinamik stabilite sağlayabilecek etkili ilaçlar olduğu kanısına vardık.



ÖZET

Kalp aerobik metabolizmaya sahip bir organdır. Miyokardın oksijen tüketimi ile miyokarda oksijen temini arasındaki denge çok önemlidir. Bu denge bozulduğunda iskemi ve enfarktüs gelişebilmektedir. Kardiyak cerrahide yöntem seçimi ve tedaviler bu dengeyi korumaya yöneliktir.

Çalışmamızda Koroner Arter Bypass Cerrahisi uygulanacak ASA II-III grubu olgularda isofloran, diazepam, vekürönyum kombinasyonu içerisinde fentanil ve alfentanilin etkilerini karşılaştırdık. Grup I (n=20) olgularda indüksiyonda 2 µg/kg. idamede yarım saatte bir 1 µg/kg fentanil, Grup II (n=20) olgulara ise indüksiyonda 20 µg/kg idamede ise 10 µg/kg alfentanil kullanıldı. Olguların anestezi ve cerrahiye hemodinamik yanıtları ile postoperatif spontan solunum-ekstübasyon zamanları, postoperatif ağrı skorları ve analjezik ihtiyaç süreleri kaydedildi. Sonuçlar Student's-t istatistiksel testi ile değerlendirildi ve $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Çalışma sonunda hemodinamik yanıtların incelenmesi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P > 0.05$). Spontan solunum başlama zamanları, ekstübasyon zamanları, ağrı skorları ve ilk analjezik ihtiyaç süreleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$).

Sonuç olarak fentanil ve alfentanilin dengeli anestezi tekniğinde yeterli hemodinamik stabiliteyi sağlayabilecek ve güvenle kullanılabilecek ilaçlar olduğu kanısına vardık.

SUMMARY

Heart is an organ having an aerobic metabolism. The equilibrium of providing and the consumption of oxygen by the myocardium is very important. When this equilibrium is destroyed, ischemia and infarction may occur. The choice of anesthesia and treatments in cardiac surgery are based on the preservation of this equilibrium.

In our study, we compared the effects of fentanyl and alfentanil in the combination of isoflurane, diazepam and vecuronium in patients of ASA II and III scheduled for cardiac surgery. For induction in group I (n= 20) 2 $\mu\text{g/kg}$ of fentanyl and in group II (n= 20) 20 $\mu\text{g/kg}$ of alfentanil was used. For each half an hour during maintenance 1 $\mu\text{g/kg}$ of fentanyl and 10 $\mu\text{g/kg}$ alfentanil was used respectively. The hemodynamic responses of the patient to anesthesia and surgery and the times of restoration of spontaneous breathing-extubation and postoperative pain scores and requirements for analgesia were recorded. The results were evaluated on the basis of student's-t test and $P < 0.05$ was accepted as significant.

At the end of the study no significant difference was determined in haemodynamic responses. The times of spontaneous breathing and extubation. Pain scores and the analgesic requirements were statistically significant ($P > 0.05$).

As a result, we concluded that fentanyl and alfentanil are the drugs capable of providing the sufficient hemodynamic stability in balanced anesthesia and can be used safely.

KAYNAKLAR

- 1- Aken H.V., Meinshausen E., Prein T., Brüssel T., Heinecke A., Lavin P., The influence of Fentanyl and Tracheal Intubation on the Hemodynamic Effects of Anesthesia induction with Propofol/N₂O in Humans. *Anesthesiology*, 68: 157-163, 1988.
- 2- Arkan A., İntravenöz Anestez, XXIX. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, Geliştirme Kurs Kitabı, Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1995, 7-20.
- 3- Aykaç Z., Kardiyak Anestezide Son Gelişmeler. Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi, 1: 46-53, 1995.
- 4- Bailey P.L., Stanley T.H., Intravenous Opioid Anesthetics, *Anesthesia* (ed). Miller R.D., 4th. Edition, Churchill Livingstone inc., New York, 1994, 1757-1803.
- 5- Becker L.C., Is Isoflurane Dangerous for the Patient with Coronary Artery Disease Views. *Anesthesiology* 66: 259-261, 1987.
- 6- Bovill J.G., Boer F., Opioid in Cardiac Anesthesia. *Cardiac Anesthesia* (ed.) Kaplan J.A., 3rd Edition. W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 1993, 467-503.
- 7- Bowdle, T.a., Ward, R.J.: Induction of Anesthesia with Small Doses of Sufentanil or Fentanyl: Dose Wersus EEG Response, Speed of Onset, and Thiopental Requirement. *Anesthesiology*, 70: 26-30, 1989.

- 8- Clarc N.J., Meuleman T., Liu W.Ş., Nathan P.Z., Stanley T.H., Comparison of Sufentanil-N20 and Fentanyl-N20 in Patient Without Cardiac Disease Undergoing General Surgery. *Anesthesiology* 66: 130-135, 1987.
- 9- Collins W.J., Intravenous Anesthesia: Narcotic and Neuroleptic-Narcotic Agents. Principles of Anesthesiology. 3rd. Edition, Lea and Febiger Philadelphia, 1993.
- 10- Cooper, G.M, O'Connor, M.; Mark J., Harvey, J.: Effect of Alfentanil and Fentanyl on Recovery from Brief Anaesthesia. *Br.J. Anaesth.*, 55: 179S-182S, 1983.
- 11- Ebling, W.F., Lee, E.N.: Stanski, D.R.: Understanding Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Through Computer Simulation: I The Comparative Clinical Profiles of Fentanyl and Alfentanil. *Anesthesiology*, 72: 65-658, 1990.
- 12- Esener Z., Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık A.Ş. İstanbul, 1991, 67-84, 215-147.
- 13- Flacke J.W., Flacke W.E., Bloor C.B., Van Etten A.P., Kripke B.J., Histamin Release by four Narcotics. *Anesth. Analg.* 66: 723-730, 1987.
- 14- Flacke J.W., Bloor C.B., Kripke B.J., Flacke W.E., Warneck C.M., Van Etten A.P., Wong D.H., Katz R.L., Comparison of Morphine, Meperidine, Fentanyl and Sufentanil in balanced Anesthesia: A Double Blind Study. *Anest. Analg.* 64: 897-910, 1985.
- 15- Ghoneim M.M., Dahanaraj J., Choi W.W., Comparison of Four Opioid Analgesics as Supplements to Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesth. Analg.* 63: 405-412, 1984.

- 16- Hannan L.E., Kilburn H., O'Donnell J.F., Lukacik G., Shields E.P., Adult Open Heart Surgery in New York State JAMA, 264: 2768-2774, 1990.
- 17- Hug C.C., Does Opioid "Anesthesia" Exist? Anesthesiology, 73: 1-4, 1990.
- 18- Hug C.C., Shanewise J.S., Anesthesia for Adult Cardiac Surgery. Anesthesia (ed.) Miller, R.D., 4th. Edition, Churchill Livingstone Inc., New York, 1994, 1757-1803.
- 19- Jaffe, R.S., Coalson, D.; Recurrent Respiratory Depression after Alfentanil Administration Anesthesiology, 70: 151-153, 1989.
- 20- Janssen Pharmaceutica by ADIS Press International Ltd, Intravenous Opioid Analgesia in Anaesthesia Today, Belgium, 1989.
- 21- Kayaalp O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Beşinci Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1990, 1916-1947.
- 22- Knight A.A., Hollenberg M., London M.J., Tubau J. Verrier E., Browner W, Mangono D.T., Perioperative Myocardial Ischemic: Importance of the Preoperative Ischemic Pattern. Anesthesiology, 68: 681-688, 1988.
- 23- Lake C.L., Difazio C.A., Moscicki J.C., engle J.S., Reduction in Halothane MAC: Comparison of Morphine and Alfentanil. Anesth. Analg. 64: 807-810, 1985.
- 24- Larijani, G.E., Goldberg, M.E., Alfentanil Hidroklorür: Cerrahi Girişimlerde Kullanılmak Üzere Geliştirilen, Kısa Etkili yeni bir Narkotik Analjezik. D.İ.F. Yayını, Clin.Pharma: 6: 275-282, 1987'den Tercüme.

- 25- Levenstain E., Philbin D., Narcotic "Anesthesia" in the eighties. *Anesthesiology*, 55: 195-197, 1981.
- 26- London M.J., Hollenberg M., Wong M.G., Levenson L., Tubau J.F., Browner W., Mangano D.T., and the S.P.I., Research Group Intraoperative Myocardial Ischemia: Localisation by continuous 12-Lead Electrocardiography. *Anesthesiology*, 69: 232-241, 1988.
- 27- Mangano D.T., Perioperative Cardiac Morbidity. *Anesthesiology*. 72: 153-184, 1990.
- 28- Mc Ewan A.I., Smith C., Dyar O., Goodman, D., Smith, R., Glass, S.A.: Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 78: 864-869, 1993.
- 29- Mc Kay A.C., Synergism Among I.V. Anaesthetics, Editorial, *Br. J. Anaesth.* 67: 1, 1991.
- 30- Meistelman C., Saint-Maurice C., Lepaul M., Levron J.C., Loose J.P., Mac Gee K., A. Comparison of Alfentanil Pharmacokinetics in Children and Adults. *Anesthesiology* 66: 13-16, 1987.
- 31- Merin R.G., Are the Myocardial Functional and Metabolic Effects of Isoflurane Really Different from Those of Halothane and Enflurane? *Anesthesiology*, 55: 398-408, 1981.
- 32- Merrin R.G., Lowenstein E., Gelman S., Is Anesthesia Beneficial for the ischemic heart? III. Editorial views. *Anesthesiology* 64: 137-140, 1986.
- 33- Merrin R.G., Is Anesthesia Beneficial for the Ischemic Heart? II. Editorial views. *Anesthesiology* 55: 341-342, 1981.

- 34- Mitchell M.M., Prakash O., Rulf E.N.R., Deale M.E.R., Cahalan M.K., Roelandt J.R., Nitrous Oxide Does Not Induce Myocardial Ischemia in Patients with Ischemic Heart Disease and Poor Ventricular Function. *Anesthesiology*, 71: 526-534, 1989.
- 35- Mummaneni XI, Rao T.L.K., Montoya A., Awareness and recall with high dose fentanyl-oxygen Anesthesia. *Anesth. Analg.* 59: 948, 1980.
- 36- O'Connor J.P., Ramsay J.G., Wynands J.E., Kaplan J.A., Anesthesia for Myocardial revascularization. *Cardiac Anesthesia* (ed.) Kaplan J.A., 3rd. Edition. W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 1983, 587-621.
- 37- Philbin D.M., Rosow C.E., Schneider R.C., Koski G., D'Ambra M.N., Fentanyl and Sufentanil Anesthesia Revisited: How Much is Enough? *Anesthesiology*, 73: 5-11, 1990.
- 38- Priebe H.J., Isoflurane and Coronary Hemodynamics. *Anesthesiology*, 71: 960-976, 1989.
- 39- Rnadhall, C.C., Weiss, J.L., Hameroff, R.S., Rentley, J.: Fentanyl Preloading for Rapid-Sequence Induction of Anesthesia, *Anesth. Analg.* 63: 60-64, 1984.
- 40- Reves J.G., Berkowitz D.E., Pharmacology of Intravenous Anesthetic Induction Drugs. *Cardiac Anesthesia* (ed.) Kaplan J.A., 3cd, Edition. W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 1993, 512-527.
- 41- Rocquoi M., Camu F., Cardiovascular Responses to Large Doses of Alfentanil and Fentanyl. *Br. J. Anaesth.* 55: 223S-230S, 1983.

- 42- Roth, S., Shay, J., Chua, K.G.: Coronary Angioplasty Following Acute Perioperative Myocardial Infarction *Anesthesiology*, 70: 300-303, 1989.
- 43- Sanford J.T., Smith N.T., Dec-Silver H., Harrison W.K., A. Comparison of Morphine, Fentanyl, and Sufentanil Anesthesia for Cardiac Surgery: Induction, Emergence, and Extubation. *Anesth. Analg.* 65: 259-266, 1986.
- 44- Scott J.C., Cooke J.E., Stanski D.R., Electroencephalic Quantitation of Opioid effect: Comparative Pharmacodynamics of Fentanyl and Sufentanil. *Anesthesiology*, 74: 34-42, 1991.
- 45- Sebel P.S., Bovill J.G., Cardiovascular Effects of Sufentanil Anesthesia. *Anesth. Analg.* 61: 115-119, 1982.
- 46- Sebel, P.S., Bovill, J.G., Wauquier, A., Rog, P.: Effect of High-dose Fentanyl Anesthesia on the Electroencephalogram, *Anesthesiology*. 55: 203-211, 1981.
- 47- Shafer S.L., Varvel J.R., Pharmacodynamics, and Rational Opioid Selection. *Anesthesiology*, 74: 53-63, 1991.
- 48- Slogoff S., Keats A.S., Does Perioperative Myocardial Ischemia Lead to Postoperative Myocardial Infarction? *Anesthesiology*, 62: 107-114, 1985.
- 49- Slogoff S., Keats A.S., Further Observations on Perioperative Myocardial Infarction? *Anesthesiology*, 62: 107-114, 1985.
- 50- Stanley, T.H., Berman, L., Green, O., Robertson, D.: Plasma Catecholamine and Cortisol Responses to Fentanyl-Oxygen Anesthesia for Coronary-artery Operations. *Anesthesiology*. 53: 250-253, 1980.

- 51- Streisad J.B., Bailey P.L., Le Maire L., Ashburn, M.A., Tarver, S.D., Varvel, J., Stanley, T.H.: Fentanyl-Induced Rigidity and Unconsciousness in Human Volunteers. *Anesthesiology*, 78: 629, 1993.
- 52- S  er, A.H., Esen, H., Tatar, H.,   i  ek, M.S.: Koroner Arter Cerrahisinde Fentanil Anestezisi ile Fentanil-Propofol ve Alfentanil Propofol Anestezilerinin Hemodinamik Kiyaslaması, *Türk Anest. ve Rean. Cem. Mecmuası* 21: 147-151, 1993.
- 53- Thomas L.H., Fawzy G.E., Floyd D.L., Gerald J.B., James M.B., Stratification of Morbidity and Mortality Outcome by Preoperative Risk Factors in Coronary Artery Bypass Patients. *JAMA*. 267: 2344-2348, 1992.
- 54- Thomson I.R., Bowering J.B., Hudson R.J., Fraiss M.A., Rosenbloom M., A. Comparison of Desflurane and Isoflurane in patient Undergoing Coronary Artery Surgery. *Anesthesiology*, 75: 776-781, 1991.
- 55- Tuman K.J., McCarthy R.J., Spiess B.D., Overfield D.M., Ivankovich A.D., Effect of Nitrous Oxide on Coronary Perfusion after Coronary Air Embolism. *Anesthesiology*, 67: 952-959, 1987.
- 56- Vickers M.D., Morgan M., Spencer P.S.J., *Drugs in Anesthetic Practice*. Seventh Edition. Butterworth-Heinenmann Ltd. Oxford. 1991, 161-175.
- 57- Waller, J.L., Hug, C.C., Magle, D.M., Craver, J.M.: Hemodynamic Changes During Fentanyl-Oxygen Anesthesia for Aortocoronary Bypass Operation, *Anesthesiology*, 55: 212-217, 1981.

- 58- White P.F., Coe V., Shafer A., Sung, M.L.: Comparison of Alfentanil with fentanyl for outpatient Anesthesia. Anesthesiology, 64: 99-106, 1981.
- 59- Yakhs T.L., Howe J.R., Opiate Receptors and Their Definition by Antagonist. Anesthesiology, 56: 246-249, 1982.
- 60- Yılmaz, A.T., Arslan, M., Demirkılıç, U., Kuralay, E., Özal, E., Öz, B.S., Bingöl, H., Tatar, H., Öztürk, Ö.Y.: Koroner Bypass Ameliyatlarında Operatif Mortaliteyi Etkileyen Faktörler. GATA Bülteni, 37: 334-340, 1995.
- 61- Yörükoğlu, D., Dönmez, A.: Açık Kalp Cerrahisinde Erken Ekstübasyon, Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi, 1: 79-83, 1995.
- 62- Yüksel, M., Kardiyak Cerrahide Yoğun Bakım, Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri, (Ed.) Şahinoğlu, A.H., Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara 1982, 663-703.