

Alt Gastrointestinal Sistem Endoskopik Girişimlerde Uygulanan Farklı Sedoanaljezik İlaç Kombinasyonunun Karşılaştırılması

Comparison of Different Sedoanalgesic Drug Administered in Lower Gastrointestinal Tract Attempts

Dr. Ömer Faruk Şavluk / Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Tülay Kayacan Örki / Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Füsün Güzelmeriç / Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Halide Oğuş / Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Atakan Erkilinç / Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Tuncer Koçak / Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

ÖZET

Bu prospektif klinik çalışma, hastanemiz etik kurul izni ile hastaların yazılı onayları alınarak, ASA I - II grubu, 18- 65 yaş arası, alt gastro intestinal sistem endoskopisi (kolonoskopi) uygulanan 60 hastada randomize olarak gerçekleştirildi.

Sedasyon ve analjezi amacı ile Grup I'deki hastalara 0.02 mg/kg midazolam ve 5-10 µ/kg alfentanil, Grup II'deki hastalara 0.02 mg/kg midazolam ve 0.5-1µ/kg remifentanil intravenöz yoldan bolus olarak uygulandı. İşlemden önce, ilaç verilmesinden 5 dakika sonra, derlenme ve taburcu döneminde olmak üzere kalp tepe atımı (KTA), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu, solunum sayısı, Ramsey sedasyon skalası kaydedildi. İşlem sonrası derlenme süreleri, hasta ve doktor memnuniyeti kaydedildi ve karın ağrısı vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi.

Demografik veriler, solunum sayısı, RSS, VAS değerleri açısından her iki grup benzer bulundu. İlaç uygulandıktan 5 dakika sonra ve derlenme döneminde OAB ve KTA değerlerinde Grup II'de Grup I'e göre daha fazla azalma saptandı. ($p<0.05$). Grup II'de ki hastaların derlenme süreleri Grup I'e göre daha kısa olarak saptandı ($p<0.05$). Doktor ve hasta memnuniyeti Grup II'de Grup I'e göre daha iyi olarak saptandı ($p<0.05$).

Sonuç olarak; kolonoskopi uygulanan hastalarda midazolam-remifentanil kombinasyonunun, midazolam-alfentanil kombinasyonuna benzer sedoanaljezik etki gösterdiği, ancak midazolam-remifentanil ile derlenme süresinin daha kısa, hasta ve doktor memnuniyetinin daha iyi olduğunu saptadık.

Anahtar kelimeler: Remifentanil, Alfentanil, Kolonoskopi, Sedoanaljezik etki, Derlenme süresi

ABSTRACT

Sixty patients (ASA I-II) were randomly divided into two groups following the ethical committee approval and written informed consent. Patients in group I (n=30) received 0.02 mg/kg midazolam and 5-10 mcg/kg alfentanil, patients in group II (n=30) received 0.02 mg/kg midazolam and 0.5-1 mcg/kg remifentanil intravenously for sedation and analgesia.

Heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), peripheral oxygen saturation, respiratory rate, Ramsey Sedation Scala were recorded before the procedure, at five minutes after drug administration and at the time of recovery and discharge. Recovery time, the patient and physician satisfaction after the procedure were recorded and abdominal pain was evaluated with visual analogue scale (VAS).

Demographic data, respiratory rate, RSS, VAS values were found similar in both groups. At five minutes after drug administration and the recovery period, MAP and HR values showed more decrease in Group II compared to that in Group I ($p<0.05$). Recovery time in Group II patients was found to be shorter compared to Group I ($p<0.05$). Doctor's and patient's satisfaction was better in Group II compared to Group I ($p<0.05$).

In conclusion, midazolam-remifentanil combination was found to have similar sedoanalgesic effect to midazolam-alfentanil combination, but the recovery time was shorter and the clinician's and patient's satisfaction was better with midazolam-remifentanil combination

Key word: Remifentanyl, alfentanyl, colonoscopy, sedoanalgesic effect, recovery time.

GİRİŞ

Alt gastrointestinal sistem endoskopisi (Kolonoskopi) genellikle hastalarda oldukça fazla rahatsızlığa neden olan invaziv bir girişim olarak değerlendirilmektedir. Birçok ülkede, kolonoskopi sırasında hastalarda oluşan rahatsızlığı azaltmak için çeşitli analjezik ve sedatif ilaçlar verilmesi rutin olarak uygulanmaktadır (1). Bununla birlikte uygulanacak en uygun sedoanaljezi protokolü konusunda tam bir fikir birliği henüz yoktur.

Bu çalışmada; alt gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanacak ASA I-II grubundaki hastalarda sedoanaljezi amacıyla midazolam-alfentanil ve midazolam-remifentanil ilaç kombinasyonu uygulamalarının hemodinamik ve solunumsal parametreler, derlenme süresi, sedasyon, hasta ve doktor memnuniyeti üzerine etkileri karşılaştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Bu prospektif klinik çalışma, hastanemiz etik kurul izni ile hastaların yazılı onayları alınarak, ASA I - II grubu, 18- 65 yaş arası, alt gastro intestinal sistem endoskopisi (kolonoskopi) uygulanan 60 hastada randomize olarak gerçekleştirildi.

Kronik sedatif, opioid analjezik ve santral sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımı hikayesi olan, çalışmada kullanılan ilaçlara alerji öyküsü, psikiyatrik bozuklukluğu, epilepsi, adrenokortikal yetmezlik, gebelik şüphesi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Oral sıvı ve gıda alımı 8 saat kısıtlanmış olan tüm hastalardan kolonoskopi işleminden yarım saat önce hazırlık odasında anamnez alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Visüel Analog Skala (VAS) ve kolonoskopi işlemi hakkında bilgi verildi. Endoskopi odasında non-invaziv kan basıncı, EKG, periferik oksijen satürasyonu (SpO2) ve solunum sayısı Pe-taş KMA 800 cihazı ile monitorize edildi. Tüm hastalara sağ el sırtından 20 Gauge kanül ile periferik venöz damar yolu açılarak %0.9 serum fizyolojik infüzyonuna başlandı. Sol yan yatar pozisyon verildikten sonra hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Sedasyon ve analjezi amacı ile Grup I'deki hastalara 0.02 mg/kg midazolam ve 5-10 µ/kg alfentanil, Grup II'deki hastalara 0.02 mg/kg midazolam ve 0.5-1 µ/kg remifentanil intravenöz (IV) yoldan bolus olarak uygulandı. Hastalarda istenilen sedasyon düzeyini sağlamak için gerektiğinde 0.02 mg/kg midazolam 5 dk. ara ile max. doz 5 mg'ı geçmeyecek şekilde ek doz olarak uygulandı. Sedasyon düzeyi değerlendirilmesinde Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) kullanıldı.

Tüm hastaların kalp tepe atımı (KTA), ortalama arter basıncı (OAB), SpO2, solunum sayısı ve RSS değerleri; işlemden önce, ilaç uygulandıktan 5 dakika sonra, derlenme sırasında ve hasta taburcu olmadan önce anestezi doktoru tarafından kaydedildi.

Kolonoskopi işlemi Olympus Evis Exera CV - 160 marka ve model endoskop ile aynı gastroenteroloji uzmanı tarafından uygulandı. İşlem sırasında hastalarda hipoventilasyon

(<8 solunum/dk), apne (30 sn süreyle solunum olmaması), hipotansiyon (bazal değerlere göre OAB'da %30 azalma), bradikardi (< 50 atım/dk) ve SpO2 %95'in altında olması halinde 10 L/dk. nazal oksijen verildi. Hipoventilasyon geliştiğinde jaw- thrust manevrası uygulandı.

Kolonoskopi sonrası hastalar tarafından; karın ağrısı VAS ile (ağrı yok=0, çok şiddetli=10), hasta memnuniyeti ise puanla (1:çok kötü, 2: kötü, 3: iyi, 4: çok iyi) değerlendirilerek anestezi doktoru tarafından kaydedildi. Yan etkiler kaydedildi.

Gastroenteroloji uzmanı tarafından; işlemden hemen sonra kolonoskopinin teknik güçlüğü, hasta kooperasyonu ve hastanın hissettiği ağrı derecesine göre doktor memnuniyeti (1:çok kötü, 2:kötü, 3:iyi, 4: çok iyi)olacak şekilde puanla değerlendirdi ve anestezi doktoru tarafından kaydedildi.

İşlem sonrası RSS 1 ve 2 olan hastalar, endoskopi odasından derlenme ünitesine alındı. Burada takip edilen hastalar Modifiye Aldrete Skoru 9 ve üzeri olunca refakatçi eşliğinde taburcu edildi ve derlenme süreleri kaydedildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows istatistik programının 16.0 versiyonu kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t test; Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t test kullanıldı. Farklılıklar p<0.05 olduğunda, istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik veriler (yaş, ağırlık, cinsiyet K/E, ASA/II) açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1).

İki grup arasında OAB değerleri karşılaştırıldığında; her iki grupta da bazal döneme göre diğer dönemlerde OAB değerlerinde azalma gözlemlendi. Ancak ilaç uygulandıktan 5 dakika sonra ve derlenme döneminde OAB değerlerinde Grup II'de Grup I'e göre daha fazla azalma saptandı (p<0.05) (Tablo 2).

Kalp tepe atım (KTA) bazal değerleri iki grup arasında benzer bulundu. Diğer üç dönemde (ilaç uygulandıktan 5 dakika sonra, derlenme ve taburcu) ölçülen KTA değerlerinde Grup II'de Grup I'e göre daha fazla azalma saptandı. (p<0.05) (Tablo 3).

Her iki grupta da ilaç verilmesinden sonra SpO2 değerinde normal sınırlar içinde düşme meydana geldi. Tüm dönemlerde SpO2 değerleri, solunum sayıları iki grup arasında benzer bulundu. Grup II'de ki hastaların derlenme süreleri Grup I'e göre daha kısa olarak saptandı (p<0.05) (Tablo 4).

Doktor memnuniyeti değerlendirildiğinde; doktor tarafından Grup II'deki hastalara Grup I'dekilere göre daha konforlu ve rahat uygulama yapıldığı saptandı(p<0.05).

Tablo 1: Demografik Veriler (Ort±SD)

| | Grup I(n=30) | Grup II(n=30) | p |
|---------------|--------------|---------------|------|
| Yaş (yıl) | 48.6±9.8 | 48.1±10.6 | 0.8 |
| Ağırlık (kg) | 74.7±14.8 | 79.3±10.1 | 0.1 |
| Cinsiyet(K/E) | 14/16 | 15/15 | 0.07 |
| ASA I/II | 9/21 | 7/23 | 0.2 |

Tablo 2: Ortalama arter basıncı (mmHg) (Ort±SD)

| | Grup I | Grup II | p |
|----|-----------|-----------|-------|
| T0 | 97.0±12.9 | 98.4±13.5 | 0.4 |
| T1 | 79.7±9.6 | 70.6±8.3* | 0.003 |
| T2 | 84.0±7.5 | 77.9±7.5* | 0.004 |
| T3 | 86.7±8.3 | 83.9±8.9 | 0.2 |

***p<0.05**, T0: işlemden önce (bazal), T1: ilaç uygulandıktan 5 dakika sonra, T2: Derlenme, T3: Taburcu

Tablo 3: Kalp tepe atımı (Ort±SD)

| | Grup I | Grup II | p |
|----|------------|-------------|-------|
| T0 | 80.47±6.17 | 82.30±5.07 | 0.199 |
| T1 | 65±3.17 | 58.16±1.86* | 0.002 |
| T2 | 71.37±4.17 | 63.76±1.72* | 0.003 |
| T3 | 73.6±4.03 | 67.12±2.84* | 0.003 |

***p<0.05**, T0: işlemden önce (bazal), T1: ilaç uygulandıktan 5 dakika sonra, T2: Derlenme, T3: Taburcu

Tablo 4: Derlenme süreleri (Ort±SD)

| | Grup I | Grup II | p |
|------------------------|------------|-------------|-------|
| Derlenme süresi (dak.) | 15.7± 0.74 | 11.4± 1.07* | 0.001 |

***p<0.05**

Tablo 5: Doktor ve Hasta memnuniyeti (Ort±SD)

| | Grup I | Grup I | p |
|--------|----------|----------|-------|
| Doktor | 3.07±0.6 | 3.8±0.4* | 0.001 |
| Hasta | 3.03±0.7 | 3.8±0.4* | 0.001 |

***p<0.05**, (puan; 1: çok kötü, 2: kötü, 3: iyi, 4: çok iyi)

Hastaların memnuniyetleri değerlendirildiğinde; Grup II' deki hastaların grup I' dekiler göre uygulamadan daha memnun oldukları saptandı (p<0.05). VAS (Karın ağrısı) ve RSS değerleri, tüm dönemlerde iki grup arasında benzer bulundu.

TARTIŞMA

Alt gastrointestinal sistem endoskopik girişimleri ağrılı ve hoş olmayan girişimler olup, günümüzde sedasyon ve analjezi altında yapılması tercih edilmektedir. Sedoanaljezi için uygulanacak ideal ilaç; hızlı başlangıçlı, hızlı yarılama zamanı ve çabuk derlenme özellikleri taşımalıdır. Ayrıca etkin ve güvenilir amnezi ve ağrı kontrolü de sağlamalıdır. Bununla birlikte uygulanacak en uygun sedoanaljezi protokolü konusunda tam bir fikir birliği yoktur (1).

Çalışmamızda, kolonoskopi işlemlerinde sedoanaljezi amacıyla uygulanan alfentanil-midazolam ile remifentanil-midazolam kombinasyonunun hemodinami, derlenme süresi, hasta ve doktor memnuniyeti üzerine etkilerini karşılaştırdık.

Alfentanil doza bağlı olarak ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, serebral kan akımı ve intrakranial basıncı azaltmakta, Remifentanil ise doza bağımlı olarak kalp hızı, arteriyel kan basıncı ve kardiyak outputta azalma yapmaktadır (2,3).

H.Ünlüenç ve ark. meme ve koltukaltı lenf nodu alınacak hastalarda sedoanaljezi amacıyla üç farklı şekilde remifentanil uygulamışlar, tüm hastalara remifentanil uygulamasından 5 dk. önce 0.15 mg/kg midazolam ile premedikasyon yapılmış, Grup 1'de remifentanil 1 µg/kg bolus uygulamayı takiben gerektiğinde 0.5 µg/kg dozlarında ek bolus doz uygulanmıştır. Grupta 2'de

1µg/kg remifentanil bolus uygulamayı takiben 0.1 µg/kg/dk devamlı infüzyon şeklinde, Grup 3'te ise 1 µg/kg remifentanil bolus uygulamayı takiben 0.2 µg/kg/dk infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Bu üç grupta da 1., 5. ve 15.dk sistolik ve diastolik kan basınçları anlamlı olarak azalmıştır. Kalp tepe atımı her üç grupta da azalmış ancak sadece 1. dk daki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (4). Kan basıncında 1. dk daki azalma remifentanilin bolus uygulaması ile ilişkili olabilir. Bolus uygulama ile etkin doza ulaşma süresindeki kısalma daha erken olabilir ve belirgin hipotansiyon yapabilir. Remifentanil'in bolus şekilde uygulanmasında infüzyon şeklinde uygulamaya göre hipotansiyon yapma olasılığının daha fazla arttığı belirtilmektedir (5). Çalışmamızda; remifentanil bolus uygulamasından sonra hem kan basıncında hem de kalp hızında düşme meydana geldiğini saptadık.

Göktaş ve ark. remifentanil-propofol ile alfentanil-propofol kombinasyonunun hemodinami ve derlenme açısından etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada anestezi indüksiyonunda Grup 1'e remifentanil (1µg/kg), Grup2'e alfentanil (25µg/kg), ilave olarak her iki gruba da propofol (1mg/kg) ve mivakuryum (0.2mg/kg) uygulamışlardır. Çalışmanın sonunda iki grup arasında sistolik arter basıncı, OAB, derlenme süreleri ve komplikasyonlar açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir (6). Biz çalışmamızda; 1µg/kg remifentanil kullandığımız grupta 10µg/kg alfentanil uygulanan gruba göre daha kısa derlenme süresi elde ettik

F.Dokumacı ve ark. yaptıkları çalışmada; remifentanil ve

alfentanilin hemodinamik parametreler ve hızlı indüksiyon üzerine etkileri karşılaştırılmış. Anestezi indüksiyonunda, Grup 1'e 1 µg/kg remifentanil, Grup 2'e 10 µg/kg alfentanil uygulanmıştır. Tüm hastalara 4-7 mg/kg tiyopental, 1 mg/kg rokuronyum IV yoldan uygulanmış ve hastalar 1 dk sonra entübe edilmiştir. İndüksiyon öncesinde, indüksiyonda, entübasyon sonrası 1, 5 ve 10. dakikalarda hemodinamik parametreler kaydedilmiştir. İki grup arasında; indüksiyon öncesi ve indüksiyon sonrası 1, 3, 5 ve 10. dk.da ölçülen OAB ve KTA değerlerini benzer bulduklarını rapor etmişlerdir (7). F. Dokumacı ve ark. çalışmasının aksine biz çalışmamızda remifentanil ile daha fazla olmak üzere, her iki grupta da hemodinamik değişikliklere rastladık. Remifentanil, histamin konsantrasyonlarında değişiklik yapmadan orta derecede bir hipotansiyon ve bradikardi yapabilmektedir (8). Bu azalmalar hastalar tarafından iyi tolere edilebilmektedir. Çalışmamızda kan basıncı ve kalp hızında müdahaleyi gerektiren ciddi düşmeler saptamadık. Bazal değere göre OAB ve KTA'daki azalmaların taburcu döneminde de devam etmesinin sebebi; midazolamın remifentanil veya alfentanil etkileşimi nedeniyle hemodinamik etkinin uzamasına bağlı olabilir.

Remifentanil'in bolus şekilde uygulamasında, infüzyon kullanımına göre hipotansiyon ve solunum depresyonu yapma riskinin daha fazla olduğu yazarlar tarafından belirtilmektedir (5). Çalışmamızda 0.5-1 µgr/kg IV bolus remifentanil uygulandı. Uygulama sırasında 30 hastanın hiçbirinde solunum aresti ve müdahaleyi gerektirecek hipotansiyon gelişmemiştir.

Yapılan başka bir çalışmada remifentanilin bolus olarak uygulanmasının infüzyon şeklinde uygulanmasından daha efektif ağrı kontrolü sağladığı, etkisinin hızlı sonlanması nedeniyle birkaç katı dozda verildiğinde bile anesteziden sonra geç solunum depresyonuna yol açmadığı belirtilmektedir (9). Ayrıca farmakokinetik olarak remifentanil ve alfentanil benzer dağılım hacmine sahipken, remifentanilin santral klirensinin daha büyük olduğu, farmakodinamik olarak kan ve etki konsantrasyonları arasındaki denge için gerekli sürenin her iki ilaç için de benzer olduğu, ancak remifentanil'in alfentanilden 19 kat daha potent olduğu bulunmuştur (9).

Alper ve ark.'ı varikozel ameliyatı yapılan 40 hastada total intravenöz anestezi uygulayarak remifentanil ve alfentanilin postoperatif derlenme özelliklerini karşılaştırmışlar ve remifentanil kullanılan grubu derlenme açısından daha üstün bulmuşlardır (10). Erken derlenme, remifentanilin kan ve doku esterazları tarafından hızlı metabolizasyonu ve 3-5 dakika olan yarı ömrü ile açıklanabilir. Biz çalışmamızda remifentanil + midazolam uygulanan hastaların derlenme sürelerinin alfentanil + midazolam uygulanan hastalarından daha kısa olduğunu saptadık. Remifentanil infüzyonu için derlenme süresi zamandan bağımsız olarak sabit iken, alfentanilin infüzyon süresi arttıkça yarılanma ömrü uzamaktadır. Bu nedenle alfentanil infüzyonunun tahmini operasyon bitiminden 15 dakika önce sonlandırılmasının uygun

olduğu bildirilmiştir (11).

Çalışmamızda işlem sonunda hasta memnuniyetini karşılaştırdığımızda, remifentanil uyguladığımız grupta, alfentanil grubuna göre daha iyi skorlar elde ettik. Doktor memnuniyetini de daha iyi bulduk. Bu bize remifentanil+midazolam ile daha iyi sedoanaljezi sağlayabileceğimizi düşündürmüştür. Remifentanilin alfentanilden daha potent olması da daha iyi analjezi sağlanması açıklayabilir.

Sonuç olarak; kolonoskopi uygulanan hastalarda midazolam-remifentanil kombinasyonu, midazolam-alfentanil kombinasyonuna benzer sedoanaljezik etki gösterdiği, ancak midazolam-remifentanil ile derlenme süresinin daha kısa, hasta ve doktor memnuniyetinin daha iyi olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Tüzüner F ed; Anestezi Yoğun Bakım Ağrı; Ankara Medikal Nobel Tıp Kitapevi 2010;1375-1392
2. Muir Keith T.PhD, Shafer ,Steven L.MD; Egan,Talmage D.MD; Minto,Charles MD.:Remifentanil versus Alfentanil :Comperative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in healty adult male volunteers.Anesthesiology: 1996; 84: 821-833.
3. Soliman HM., Melot C., Vincet JL., Sedative and analgesic practice in the ICU. The results of an European survey; BR J Anaesth 2001;87:186-192.
4. Ünlügenç H., Özalevli M., Güler T., Işık G. Sedoanaljezide farklı dozda remifentanil uygulaması: Anestezi Dergisi 2002;10(4):268-272.
5. Bolus remifentanil for chest drain removal in ICU: comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients:intensive Care Med 2010 Mar 18.
6. Göktaş U., Şavkılıoğlu E., Günel Sazak H., Ulus F, Tunç M., Alagöz; A., Rijit bronkoskopide kullanılan remifentanil-propofol ile alfentanil-propofolün hemodinami ve derlenme açısından karşılaştırılması: Solunum hastalıkları 2007; 18: 7-13
7. Dokumacı Sırma F., Ceylan A., Yazar MA., Başar H., DikmenB.; Remifentanil ve Alfentanilin hemodinamik parametreler ve hızlı-seri indüksiyon üzerine etkileri: Türk Anest Rean Der Dergisi 2009; 37(6): 350-358.
8. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C. et al., Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. AnesthAnalg 1995;80:990-993.
9. Jhaveri,Ravij MD;Joshi, Pradip MD,FRCA;Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness:Anesthesiology: 1997;87:253-259.
10. Alper I, Erhan E, Özyar B, Uğur G. Günübirlilik cerrahi için total intravenöz anestezide remifentanil ve alfentanil. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi 2001;29:262-265.
11. Glass PSA, Hardman HD, Kamiyama Y et al. Pharmacodynamic comperison of a novel ultra short acting opioid and alfentanil. AnesthAnalg 1992;74:s113.