

Sufentanil ve remifentanilin izole perfüze rat böbreği üzerine etkileri*

S. Tuncer**, H. Barışkaner***, A. Yosunkaya****, M. Kılıç*****
N. Doğan*****, Ş. Otelcioğlu*****

SUMMARY

The effects of sufentanil and remifentanil in the isolated perfused rat kidney

In this study, the effects of indomethacin (prostaglandin synthase inhibitor), propranolol (beta adrenergic receptors blocker), tetraethylammonium (TEA) (calcium-dependent potassium channel blocker) and glibenclamide (ATP-sensitive potassium channel blocker), NG nitro-L-arginine (NO synthetase inhibitor) and naloxane (nonselective opioid receptor antagonists) on the responses induced by sufentanil and remifentanil were investigated in the isolated perfused rat kidney. Renal arter was cannulated. Then the kidney was perfused continuously with warmed (37 °C) and aerated (95 % O₂ and 5 % CO₂) Krebs Henseleit solution by using a peristaltic pump delivering a constat flow (8-10 ml/min). Vascular responses were detected as changes in perfusion pressure, which was monitored continuously with a pressure transducer and recorded on polygraph. After phenylephrine (PE)-induced vasoconstriction had reached a plateau, sufentanil or remifentanil were given. Vasodilatation was recorded. Antagonists or inhibitors were added and responses were recorded. At the end of each experiment; papaverine was used to obtain the maximum dilatation. None of the used antagonists or inhibitors were not effected the submaximum PE construction. The used opioids were not alter in basal perfusion pressure. Antagonists or inhibitors had no effect on papaverine-induced dilatation. Bolus addition of sufentanil and remifentanil produced concentration dependent vasodilatation. Indomethacin L-NAME, propranolol, naloxone and glibenclamide did not significantly alter responses of both of the opioids (p>0.05). But, sufentanil and remifentanil induced dilatation were significantly affected by TEA (p<0.05). The present results demonstrated that sufentanil and remifentanil decrease perfusion pressure in the isolated rat kidney and such mechanism may involve the calcium actived K⁺ channels activation.

Key words: Remifentanil, sufentanil, isolated-perfused kidney, rat

ÖZET

Bu çalışmada, izole perfüze rat böbreğinde sufentanil ve remifentanilin oluşturduğu cevaplara indometazin (prostaglandin sentez inhibitörü), propranolol (beta adrenerjik reseptör blokeri), tetraetilamonyum (TEA: kalsiyum bağımlı potasyum kanal blokörü), glibenklamidin (ATP duyarlı potasyum kanal blokörü), NG nitro-L-arginine (NO sentetaz inhibitörü) ve naloksanın (opioid reseptör antagonisti) etkilerini değerlendirdik. Renal arter kanüle edildi ve ısıtılmış (37 °C) ve % 95 O₂ ve % 5 CO₂ ile gazlandırılan, 8-10 ml/dk Krebs Henseleit sıvısı ile devamlı olarak perfüze edildi. Vasküler cevaplar perfüzyon basıncındaki değişiklikler olarak, basınç transdüseri aracılığı ile poligrafa sürekli olarak yazdırıldı. Fenilefrin (FE) ile submaksimum kontraksiyon cevabı alındıktan sonra sufentanil veya remifentanil uygulandı. FE ile kararlı vazokonstriksiyon cevapları kaydedildi. Daha sonra antagonistler veya inhibitörlerden biri ilave edilerek yeniden cevaplar kaydedildi. Her deneyin sonunda papaverin kullanıldı ve maksimum dilatasyon elde edildi. Kullanılan antagonist ve inhibitörlerden hiç biri FE'nin oluşturduğu cevabı etkilemedi. Opioidlerin kullanımı bazal perfüzyon basıncında değişikliğe neden olmadı. Antagonist veya inhibitörler papaverine bağlı dilatasyonda etkili bulunmadı. Bolus olarak ilave edilen sufentanil ve remifentanil konsantrasyona bağımlı vazodilatasyona neden oldu. İndometazin, L-NAME, propranolol, glibenklamid, ve nalokson, her iki opioidin oluşturduğu cevapları etkilemedi (p>0.05). Fakat sufentanil ve remifentanilin neden olduğu vazodilatasyonu TEA anlamlı olarak etkiledi (p<0.05). Bu çalışma sufentanil ve remifentanilin izole rat böbreğinde perfüzyon basıncını azalttığını ve bundan kalsiyum bağımlı potasyum kanallarının sorumlu olabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Remifentanil, sufentanil, izole perfüze böbrek, rat

(*) Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünce desteklenmiştir (Proje No: 099/2002). (Bu çalışma Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği XXXVII. Ulusal ve II. Uluslararası Kongresinde sunulmuştur.)

(**) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

(***) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

(****) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

(***** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

(***** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

(***** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Başvuru adresi / Correspondence to:

Yrd. Doç. Dr. Sema Tuncer, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya
S. Tuncer, Assist. Prof., Selçuk University Medical Faculty, Department of Anesthesiology, Konya, TURKEY
Tel: (+90 332) 323 26 00 / 1162 (+90 332) 245 32 51 Fax: (+90 332) 323 26 43 e-mail: tuncersema@hotmail.com

Giriş

Endojen opioidler vasküler düz kasın tonusunu, bölgesel kan akımını ve kan basıncının ayarlanmasında rol oynarlar (Hoffman ve ark. 1993, Honouz ve ark. 2001). Farklı dokular kullanılarak yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda opioidlerin düz kas üzerine etkileri araştırılmış ve opioidlerin etkileri farklı bulunurken, etki mekanizmalarının da farklı olabileceği gösterilmiştir (White ve ark. 1990, Zhang ve ark. 1990, Mannitto ve ark. 1993, Klockgether-Rodke ve ark. 2000, Hanouz ve ark. 2001). Remifentanil, fentanil, alfentanil ve sufentanil farklı vasküler dokularda, farklı mekanizmalarla gevşemeye neden olmuşlardır (Yamanoue et. al 1992, Yamanoue et. al 1993, Intrano ve ark. 1995, Unlugenc ve ark. 2003). Rat torasik aortasında alfentanil ve remifentanilin etkilerinin araştırıldığı çalışmada, her iki opioid de konsantrasyona bağlı gevşemeye neden olurken, alfentanildeki gevşeme remifentanile göre daha fazla olmuştur (Tuncer ve ark. 2003).

Bu çalışmada ise izole perfüze rat böbreğinde renal vasküler yatakta sufentanil ve remifentanilin oluşturduğu cevaplara, indometazin (prostoglandin sentez inhibitörü), propranolol (beta adrenerejik reseptör blokleri), tetraetilamonyum (TEA: kalsiyum duyarlı potasyum kanal blokörü), glibenklamidin (ATP bağımlı potasyum kanal blokörü), NG nitro-L-arginine (NO sentetaz inhibitörü) ve naloksonun (opioid reseptör antagonisti) etkilerini değerlendirdik.

Materyal ve Metot

Çalışmada 60 adet erkek wistar rat (150-200 g) kullanıldı. Ketamin (40 mg/kg/i.p) ile anestezi edilmiş ratların peritoneal kavitesi açıldıktan sonra sol böbrek ve sol renal arteri izole edilerek çıkarıldı ve hemen ısıtılmış banyoya konuldu. Renal arter 23 G iğne ile kanüle edildi ve 37 °C∞ derecede % 95 O₂ ve % 5 CO₂ ile sürekli gazlandırılan, 8-10 ml/dk Krebs Henseleit (mM: NaCl 118, KCl 4.7, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, CaCl₂ 2.5, NaHCO₃ 25, Glukoz 10) sıvısı ile devamlı olarak perfüze edildi. Vasküler cevaplar perfüzyon basıncındaki değişiklikler olarak, basınç transdüseri aracılığı (Grass PT 300) ile poligrafa (Grass Model 79H) sürekli olarak yazdırıldı.

Kontrol deneylerinde, 30-40 dk.lık dinlenme periodundan sonra fenilefrin (FE), 3x10⁻⁶ M uygulandı ve renal vasküler yatakta submaksimum kontraksiyon cevabı elde edildi ve kontrol dataları olarak kaydedildi. Sufentanil (10⁻⁹ M - 10⁻⁶ M) ve remifen-

tanilden (10⁻⁹ M - 10⁻⁵ M) ortama bolus olarak ilave edildi ve cevaplar kaydedildi. Hazırlanan her bir renal preparatta sadece tek bir opioid [Sufentanil (Janssen-Pharmaceutical), Remifentanil (Glaxo-Wellcome)] test edildi. FE ile kasılmadan önce antagonist veya inhibitörlerden sadece bir tanesi [İndometazin (Sigma, siklooksijenaz inhibitörü, 10⁻⁵ M), Glibenklamid, (Sigma, ATP ye duyarlı potasyum kanal inhibitörü, 10⁻⁵ M), Tetraetilamonyum (TEA) (Sigma, kalsiyum bağımlı potasyum kanal inhibitörü, 10⁻³ M), Propranolol (Sigma, nonselektif beta adrenoreseptör antagonisti, 10⁻⁶ M), NG nitro-L-arginine (Sigma, Nitrik oksit sentetaz inhibitörü, 10⁻⁴ M), Nalokson (Sigma, nonselektif opioid reseptör antagonisti, 10⁻⁶ M)] krebs rezervuarı içine en az 30 dk önceden ilave edilerek perfüzyona izin verildi. Her deneyin sonunda maksimum dilatasyonu elde etmek için papaverin (Sigma, 10⁻⁶ M) kullanıldı. Bazal perfüzyon basıncı 2-3 saat stabil kaldı.

İndometazin ve glibenklamid hariç bütün ilaçlar distile suda çözüldü. İndometazin 6.85 mmol/L Na₂CO₃ de, glibenklamid % 100 etanol de çözüldü. Çözücü solventler tek başlarına verildiklerinde, renal perfüzyon basınç cevaplarını etkilemedi.

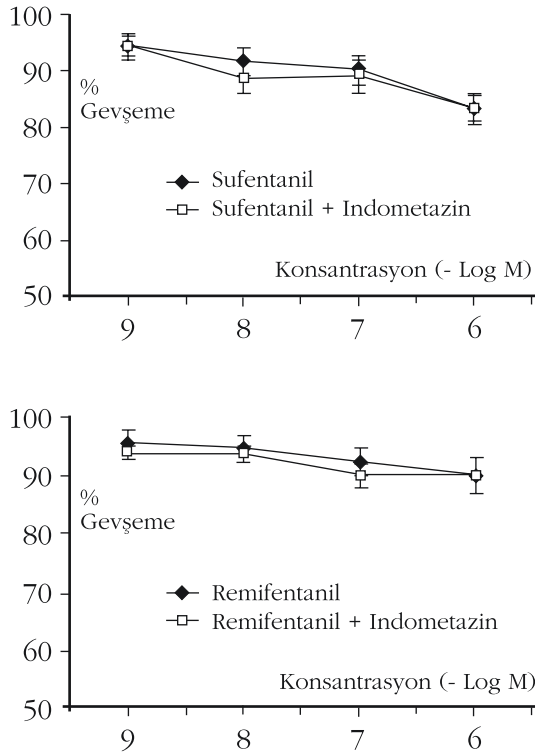
İstatistiksel değerlendirme:

Vasküler cevaplar perfüzyon basıncında artma ve azalma olarak ölçüldü. Elde edilen değerler submaksimum FE cevabının % si olarak ifade edildi. Bütün veriler ortalama ± SD olarak gösterildi. Ortalama değerler arasındaki anlamlılık gruplar içerisinde Student's t testi (paired t test), gruplar arasında ise unpaired t testi ile değerlendirildi. p<0.05 ise fark anlamlı kabul edildi.

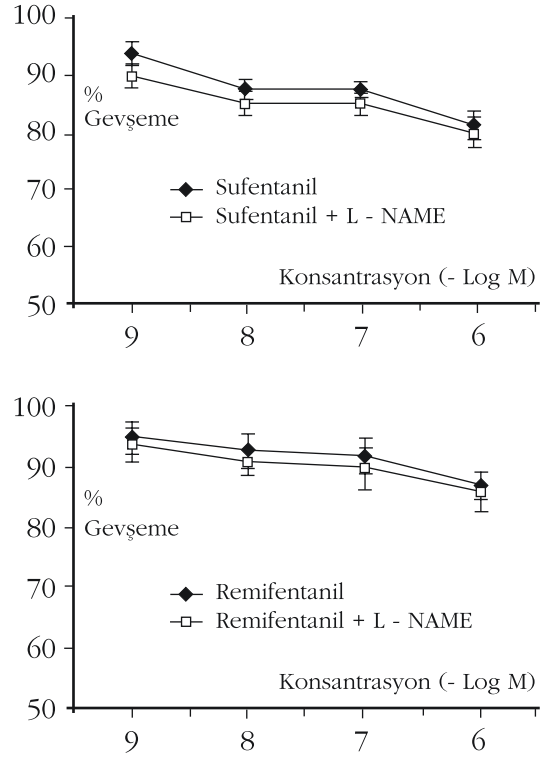
Bulgular

İzole perfüze rat böbreklerinin, 8-10 ml/dk sürekli perfüze edilen sıvı altında ortalama bazal perfüzyon basıncı 90.17 ± 9.42 mmHg (n=60) olarak bulundu. Kullanılan antagonist ve inhibitörlerden hiç biri FE'le oluşan cevabı etkilemedi. FE'nin submaksimum dozu (3x10⁻⁶ M), perfüzyon basıncında 69.35 ± 8.60 mmHg artışa neden oldu. Opioidlerin kullanımı bazal perfüzyon basıncında değişikliğe neden olmadı. FE (3x10⁻⁶ M) nin artırdığı perfüzyon basıncını, papaverin % 79.45 ± 9.18 azalttı. Antagonist veya inhibitörler papaverine bağlı dilatasyonda etkili bulunmadı.

3x10⁻⁶ M FE ile kasılmış olan perfüze rat böbreğinde, bolus olarak ilave edilen sufentanil ve remi-



Şekil 1: Sufentanil ve remifentanilin 3×10^{-6} ile kasılan dokuda oluşturduğu cevapları indometazin anlamlı olarak etkilemedi ($p > 0.05$) (ortalama \pm SD).



Şekil 2: Sufentanil ve remifentanilin 3×10^{-6} ile kasılan dokuda oluşturduğu cevapları L-NAME anlamlı olarak etkilemedi ($p > 0.05$) (ortalama \pm SD).

fentanil konsantrasyona bağımlı vazodilatasyona neden oldu.

İndometazin (10^{-5} M) (Şekil 1), L-NAME (10^{-4} M) (Şekil 2), propranolol (10^{-6} M) (Şekil 3), glibenklamid (10^{-5} M) (Şekil 4) ve nalokson (10^{-6} M) (Şekil 5) her iki opioidin oluşturduğu cevapları anlamlı olarak etkilemezken ($p > 0.05$), TEA (10^{-3} M) (Şekil 6) anlamlı olarak etkiledi ($p < 0.05$). Ayrıca maksimum vasodilatasyon sufentanilde (10^{-6} M) 17.44 ± 2.74 , remifentanilde (10^{-6} M) 13.35 ± 3.90 olarak bulundu.

Deney öncesi ve sonrası böbreklerin ağırlıklarında anlamlı farklılık bulunmadı ($1.52 \pm 0.20 - 1.53 \pm 0.60$) ($p > 0.05$).

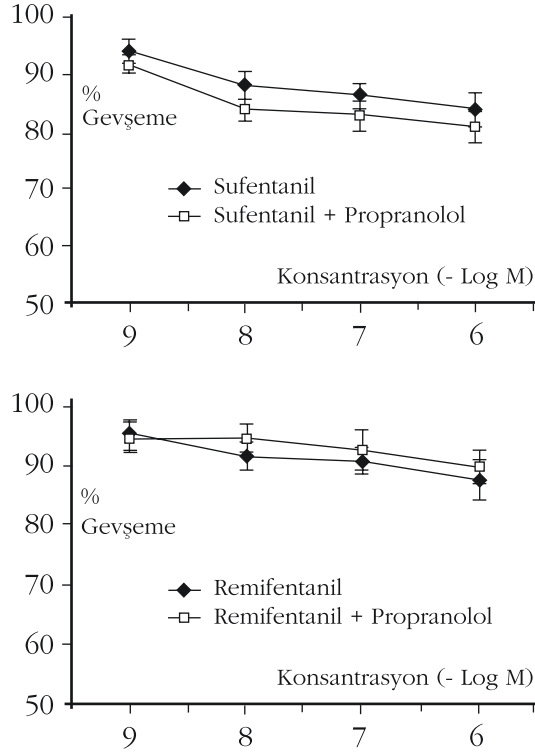
Tartışma

Sufentanil ve remifentanil sentetik opioidlerdir ve anestezide yaygın olarak kullanılmaktadırlar. (Lentschener C et.al. 2003). Opioidler kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak outputta değişikliğe neden olurlar (Tuncer ve ark. 2003). Opioidlere bağlı bu hemodinamik değişiklikler, histamin salınımı, otonom ve santral sinir sisteminde inhibitör etkileri, direkt miyokardial veya vasküler etkileri ile olur. Fentanil ve sufentanilin periferik sirkülasyondaki etkilerini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Fentanilin periferik vaskü-

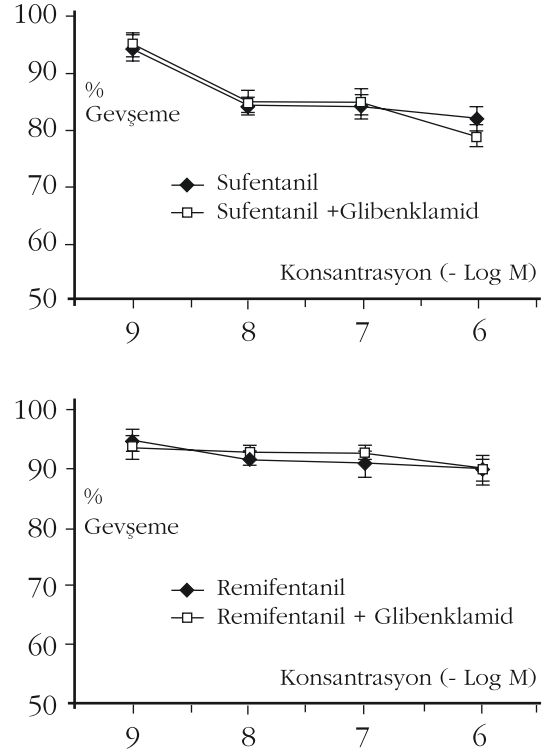
ler rezistansı azalttığı bildirilirken (Rosow ve ark. 1984, Pedersen ve ark. 1985, Grawlee ve ark. 1988). Howie ve ark. (Howie ve ark. 1985) sufentanilin ise etkilemediğini savunmuşlardır. Spiess ve ark. (Spiess ve ark. 1986) kardiovasküler cerrahide yüksek doz sufentanil kullanımında ani hipotansiyon gelişen olgular olduğunu bildirmişlerdir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada sufentanil sistemik vasküler rezistansı artırırken (Ericson ve ark. 1981), başka bir çalışmada fentanil, alfentanil ve sufentanilin vasküler rezistansı doza bağımlı olarak azalttığı rapor edilmiştir (White ve ark. 1990).

Remifentanil kan basıncı, kalp hızı ve miyokardial kan akımını azaltır (Hoffman ve ark. 1993). Gönüllülerde yapılan çalışmada ise rejyonel serebral kan akımını ve volümünü artırdığı rapor edilmiştir (Lorenz IH et. al 2000). Rat torasik aortasında ise remifentanil vasodilatasyona neden olmuştur (Tuncer ve ark. 2003, Unlugenc ve ark. 2003). İzole rat böbreğinde, sufentanil ve remifentanilin renal vasküler etkilerini değerlendirdiğimiz bu çalışmada ise, her iki opioid renovasküler yatakta, doza bağımlı vazodilatasyona neden oldu.

Endotelden salınan nitrik oksit veya prostaglandinler gibi otokoidler, damarlarda vazoaaktif maddelerin cevaplarını düzenleyebilirler (Shibata ve ark. 1995). Bu çalışmada sufentanil ve remifenta-



Şekil 3: Sufentanil ve remifentanilin 3×10^{-6} ile kasılan dokuda oluşturduğu cevapları propranolol anlamlı olarak etkilemedi ($p > 0.05$) (ortalama \pm SD)



Şekil 4: Sufentanil ve remifentanilin 3×10^{-6} ile kasılan dokuda oluşturduğu cevapları Glibenklamid anlamlı olarak etkilemedi ($p > 0.05$) (ortalama \pm SD)

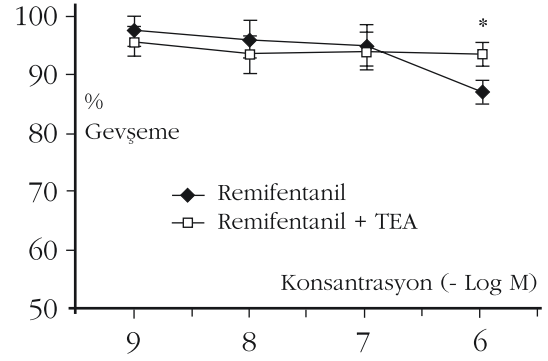
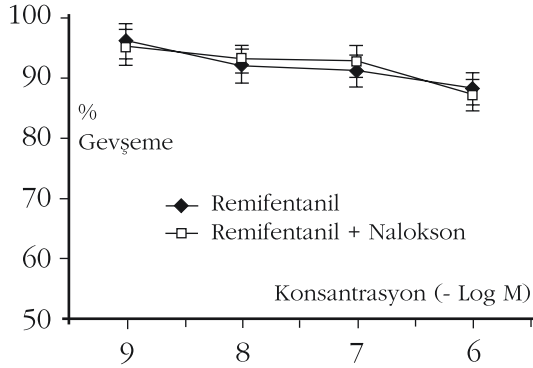
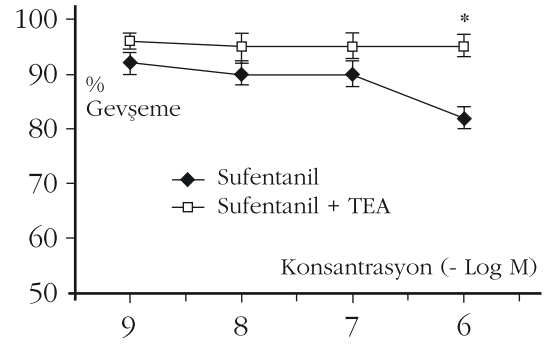
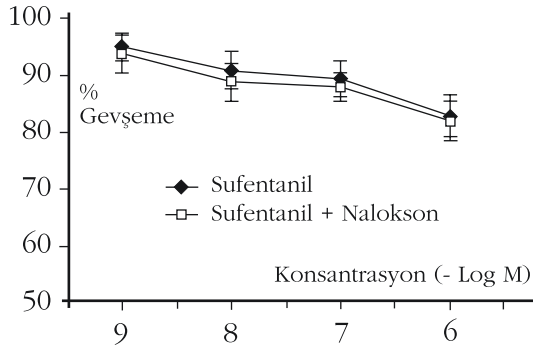
nilin neden olduğu vazodilatasyon, NO sentetaz inhibitörü olan L-NAME ve siklooksijenaz inhibitörü olan indometazinden etkilenmemiştir. Bu vazodilatasyon NO ve prostaglandinler bağlı gelişmemiştir. Yapılan çalışmalarda da sufentanil, alfentanil ve remifentanilin neden olduğu vazodilatasyonun endotelden bağımsız geliştiği savunulmuştur (Klockgetther-Rodke ve ark. 2000, Matteo ve ark. 1990).

Köpek koroner arterin de yüksek doz fentanil kullanımına bağlı gelişen vazodilatasyon, propranolol ve naloksondan etkilenmemiştir (Iatrona ve ark. 1995). Karasawa ve ark. (Karasawa ve ark. 2000) rat aortasında yaptıkları çalışmalarında, sufentanil ve alfentanile bağlı gelişen vazodilatasyonun naloksondan etkilenmediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da nalokson ve propranolol, sufentanil ve remifentanile bağlı gelişen vazodilatasyonu değiştirmemiştir.

Potasyum kanalları, vasküler düz kas hücre membranlarının eksitabilitesi ve tonusunun regülasyonunda önemli rol oynar (Armstead 1997a). Bu kanalların aktivasyonu vasküler düz kas membranının hiperpolarizasyonuna neden olur ve böylece vazodilatasyon gelişir. Bu kanalların inhibisyonu ise membran depolarizasyonuna neden olur ve vasküler düz kas kontraksiyonu gelişir.

Opioidler potasyum kanallarının açılmasını sağlar ve voltaja duyarlı potasyum kanallarını inhibe eder (Rang ve ark. 1999). Bu çalışmada kalsiyum bağımlı potasyum kanal blokeri olan TEA ve ATP'ye duyarlı kalsiyum blokeri olan glibenklamid kullandık. TEA, sufentanil ve remifentanile bağlı gelişen dilatasyonu azaltırken, glibenklamid etkilemedi. Armstead (Armstead 1997b) yaptığı çalışmada, sentetik opioid analoglarının (DAMGO, DPDPE, Deltorphin ve U50488H) arter dilatasyonuna neden olduğunu ve bu dilatasyonun kalsiyum duyarlı potasyum kanallarını inhibe ettiğini bildirmiştir. Domuzlarda yapılan bir çalışmada, nosiseptinin pial arterlerde dilatasyona neden olduğu ve bu dilatasyondan ATP duyarlı ve kalsiyum bağımlı potasyum kanallarının sorumlu olduğu gösterilmiştir (Armstead 1999). Yapılan in vitro çalışmalarda opioidlerin vasküler etkileri, kullanılan konsantrasyona, kan damarlarına, kullanılan antagoniste ve çalışılan hayvan türüne bağlıdır (Parra ve ark. 1995).

Sonuç olarak; sufentanil ve remifentanil izole rat böbreğinde renal arterde vazodilatasyona neden olmakta ve dolayısı ile perfüzyon basıncını azaltmaktadır ve bundan kalsiyum bağımlı potasyum kanallarının sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz.



Şekil 5: Sufentanil ve remifentanilin 3×10^{-6} ile kasılan dokuda oluşturduğu cevapları naloksan anlamlı olarak etkilemedi ($p > 0.05$) (ortalama \pm SD).

Şekil 6: Sufentanil ve remifentanilin 3×10^{-6} ile kasılan dokuda oluşturduğu cevapları TEA anlamlı olarak etkiledi ($p < 0.05$) (ortalama \pm SD)

Teşekkür

Bu çalışma "Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğüne" desteklenmiştir. (Proje No: 099/2002).

Kaynaklar

- Armstead W. M.: Role of impaired cAMP and calcium sensitive K⁺ channel function in altered cerebral hemodynamics following brain injury. *Brain Res* 1997a; 768: 77-84.
- Armstead W. M.: Role of activation of calcium-sensitive K⁺ channels and cAMP in opioid-induced pial artery dilation. *Brain Res* 1997b; 747: 252-8.
- Armstead W. M.: Nociceptin/orphanin FQ dilates pial arteries by K(ATP) and K(Ca) channel activation. *Brain Res* 1999; 835: 315-323.
- Eriksen J., Berthelsen P., Ahn N. C. and Rasmussen J. P.: Early response in central hemodynamics to high doses of sufentanil or morphine in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25: 33-38.
- Gravlee G. P., Ramsey F. M., Roy R. C., Angert K. C., Rogers A. T., Pauca A. L.: Rapid administration of a narcotic and neuromuscular blocker: a hemodynamic comparison of fentanyl, sufentanil, pancuronium and vecuronium. *Anesth Analg* 1988; 67: 39-47.
- Hanouz J. L., Yvon A. and Guesne G.: The in vitro effects of remifentanil, sufentanil, fentanyl and alfentanil on isolated human right atria. *Anesth Analg* 2001; 93: 543-549.
- Hoffman W. E., Cunningham F. and James M. K.: Effects of remifentanil, a new short-acting opioid on cerebral blood flow,

- brain electrical activity and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 79: 107-113.
- Howie M. B., McSweeney T. D., Lingam R. P. and Maschke S. P.: A comparison of fentanyl-O₂ and sufentanil-O₂ for cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 1985; 64: 877-87.
- Introna R. P. S., Bridges M. T., Yodlowski E. H., Graver T. E., Pruett J. K.: Direct effects of fentanyl on canine coronary artery rings. *Life Science* 1995; 56: 1265-1273.
- Karasawa F., Iwanov V. and Moulds R. F.: Sufentanil and alfentanil cause vasorelaxation by mechanisms independent of the endothelium. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20: 705-711.
- Klockgether-Rodke A. P., Gravemann J. and Kettler D.: Influence of opioids on the vascular tone of isolated porcine coronary artery segments. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1134-1137.
- Lentschener C., Ghimouz A., Bonnichon P., Pepion C., Gomola A. and Ozier Y.: Remifentanil-propofol vs. sufentanil-propofol: optimal combination in clinical anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 84-89.
- Lorenz I. H., Kolbitsch C. and Schocke M.: Low-dose remifentanil increases regional cerebral blood flow regional cerebral blood volume, but decreases regional mean transit time and regional cerebrovascular resistance in volunteers. *Br J Anaesth* 2000; 85: 199-204.
- Matteo R. S., Schwartz A. E., Ornstein E.: Pharmacokinetics of sufentanil in elderly surgical patients. *Can J Anaesth* 1990; 37: 852-855.
- Monitto C. L. and Kurth C. D.: The effect of fentanyl, sufentanil and alfentanil on cerebral arterioles in piglets. *Anesth Analg* 1993; 76: 985-989.
- Parra L., Vizcaino F. P., Alsasua A., Martin M. I. and Tamargo J.: Mu and delta opioid receptor-mediated contractile effects on rat aortic vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1995; 277: 99-105.

- Pedersen J. L., Strom J., Bertelsen P., Eriksen J. and Rasmussen J. P.: Hemodynamic effects of alfentanil in verapamil. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 354-357.
- Rang, H. P., Dale, M. M. and Ritter J. M.: *Pharmacology 4th Edition* Churchill Livingstone, China, 1999. pp 593-594.
- Rosow C. E., Philbin D. M., Keegan C. R., Moss J.: Hemodynamics and histamine release during induction with sufentanil or fentanyl. *Anesthesiology* 1984; 60: 489-491.
- Shibata O., Todoroki S., Terao Y., Goto S., Hirano M., Fujigaki T. and Sumikawa K.: Phosphatidylinositol responses are involved in the vascular effects of thiamylal and fentanyl. *Can J Anaesth* 1995; 42: 1164-1170.
- Spiess B. D., Sathoff R. H., El-Ganzouri A. R. S. and Ivankovich A. D.: High dose sufentanil four cases of sudden hypotension on induction. *Anesth Analg* 1986; 65: 703-705.
- Tuncer S., Reisli R., Yosunkaya A., Tavlan A., Uzun S. and Ökesli S.: Trakeal entübasyonda oluşan hemodinamik yanıtın kontrolünde sufentanilin farklı dozlarının karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem. Mec* 2003; 31: 116-120.
- Tuncer S., Barışkaner H., Doğan N.: The relaxant effects of alfentanil and remifentanil on noradrenaline-treated rat aorta. *The Pain Clinic* 2003; 15: 321-325.
- Unlugenc H., Itegin M., Ocal I., Ozalevli M., Guler T. and Isik G.: Remifentanil produces vasorelaxation in isolated rat thoracic aorta strips. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 65-69.
- White D. A., Reitan J. A., Kien N. D., and Thorup S. J.: Decrease in vascular resistance in the isolated canine hindlimb after graded doses of alfentanil, fentanyl and sufentanil. *Anesth Analg* 1990; 71: 29-34.
- Yamanoue T., Brum J. M., Estafanous F. G., Ferrario C. M. and Khairallah P. A.: Effects of opioids on vasoresponsiveness of porcine coronary artery. *Anesth Analg* 1992; 6: 889-896.
- Yamanoue T., Brum J. M., Estafanous F. G., Khairallah P. A. and Ferrario C. M.: Fentanyl attenuates porcine coronary arterial contraction through M3 muscarinic antagonism. *Anesth Analg* 1993; 76: 382-390.
- Zhang C. C., Su J. Y. and Calkins D.: Effects of alfentanil on isolated cardiac tissues of the rabbit. *Anesth Analg* 1990; 71: 268-274.