

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
KARTAL – İSTANBUL

KORONER ARTER CERRAHİSİ PLANLANAN
HASTALARDA ENDOTRAKEAL ENTÜBASYONA STRESS
YANITI BASKILAMADA ESMOLOL VE LİDOKAİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI



TEZ YÖNETİCİSİ
Uzm. Dr. TÜLAY ÖRKİ

Dr. DİDEM ONK
UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL-2012

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	3
ÖZET	4
1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1 Endotrakeal Entübasyon ve Stress Yanıt	8
2.2 Beta Adrenerjik Blokerler	10
2.2.1 Esmolol	16
2.3 Antiaritmikler	20
2.3.1 Lidokain	20
2.4 Kortizol	23
2.5 Katekolamin ve İnsülin	24
2.5.1 Katekolamin	24
2.5.2 İnsülin	25
2.6 Opioidler	26
2.6.1 Fentanil	27
2.7 Nöromusküler Bloke Edici İlaçlar	29
2.7.1 Rokuronyum	29
2.8 Propofol	30
2.9 Desfluran	31
3. MATERYAL VE METOD	33
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	45
KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

<i>PaO2</i>	: <i>Parsiyel Arteryel Oksijen Basıncı</i>
<i>PaCO2</i>	: <i>Parsiyel Arteryel Karbondioksit Basıncı</i>
<i>NO</i>	: <i>Nitrik Oksit</i>
<i>ISA</i>	: <i>İntrensek Sempatomimetik Aktivite</i>
<i>LDL</i>	: <i>Düşük Yoğunluklu Kolesterol</i>
<i>HDL</i>	: <i>Yüksek Yoğunluklu Kolesterol</i>
<i>KC</i>	: <i>Karaciğer</i>
<i>WPW</i>	: <i>Wolf Parkinson White Sendromu</i>
<i>EKG</i>	: <i>Elektrokardiyografi</i>
<i>DAB</i>	: <i>Diyastolik Arter Basıncı</i>
<i>SAB</i>	: <i>Sistolik Arter Basıncı</i>
<i>OAB</i>	: <i>Ortalama Arteryel Basınç</i>
<i>KAH</i>	: <i>Kalp Atım Hızı</i>
<i>SpO₂</i>	: <i>Periferik Oksijen Saturasyonu</i>

ÖZET

Laringoskopi ve entübasyon ile larenx bölgesine manipülasyonun hemodinamik yanıt olarak kalp hızı ve kan basıncını artırdığı bilinmektedir. Laringoskopi ve tüpün yerleştirilmesi sırasında refleks hemodinamik yanıtın oluşmasında uyarılan infraglotik reseptörler ile glossofarengial ve vagal yoldan taşınan afferent uyarılar önemli rol oynar. Bu uyarılar adrenalin ve noradrenalin salınımına yol açar (12). Bunların sonucunda, genellikle kan basıncı ve kalp atım hızında artış, ender olarak da kalp hızında azalma geliştiği bildirilmiştir(11,13). Bu çalışmada; koroner bypass greft ameliyatı geçirecek hastalarda laringoskopi ve entübasyona bağlı hemodinamik yanıtın önlenmesinde Esmolol ve Lidokainin etkileri karşılaştırıldı. Ayrıca stres yanıt (serum kortizol ve glukoz düzeyleri) üzerine etkileri de incelenmiştir.

Biz çalışmamızı ASA III grubu, 40 – 70 yaş arası elektif koroner arter cerrahisi planlanan hastalarda gerçekleştirdik. İndüksiyon öncesi Lidokain grubu (n=20)'deki hastalara 1 mg/kg %2 lidokain ve Esmolol grubu (n=20)'de ki hastalara 0.5 mg/kg esmolol iv. bolus 1 dakikada uyguladık. İlacın uygulanmasını takiben propofol 3 mg/kg, rokuronyum 0.6 mg/kg, fentanil 25 µg/kg iv ile anestezi indüksiyonunu sağladık. Anestezi indüksiyon ilaçları uygulamasından 3 dakika sonra laringoskopi ve entübasyonu aynı anestezi doktoru tarafından 30 saniye içerisinde gerçekleştirildi. Çalışmanın sonucunda; Esmolol kullanılan grupta SAB, DAB, OAB değerlerinde başlangıç değerine göre anlamlı azalma saptandı. Lidokain kullanılan grupta da SAB, DAB, OAB değerlerinde başlangıç değerine göre anlamlı azalma saptandı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında Esmolol kullanılan grupta entübasyondan sonra 1. dakikada (T3) ölçülen SAB, DAB, OAB değerlerinin Lidokain kullanılan gruba göre anlamlı derecede azaldığı saptandı. Ayrıca Esmolol kullanan grupta entübasyon sonrası 1. ve 2. dakikada KAH değerleri Lidokain kullanan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Esmolol kullanan grupta entübasyon sonrası 30. dakikadaki plazma Kortizol ve kan glukoz düzeyi değerleri Lidokain kullanan gruba göre daha düşük bulundu. Tüm ölçüm zamanlarında SpO₂ değerleri bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışma sırasında hiçbir hastada kardiyak aritmi gelişmedi ve iskemik değişiklikler görülmedi.

Sonuç olarak diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve kalp hızı kontrolünde Esmololün daha etkin olduğunu gözlemledik. Endotrakeal entübasyona karşı stres yanıtı ölçmede kortizol ve kan glukoz düzeyini değerlendirdiğimizde, Esmololün özellikle entübasyon sonrası 30. dakikadaki plazma kortizol ve kan glukoz düzeyi kontrolünde daha etkin olduğunu gözlemledik.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalığı olan veya diyabet, hipertansiyon ve periferel damar hastalığı gibi önemli risk faktörlerine sahip hastalar; cerrahi işlemin neden olduğu stres dolayısıyla myokardın oksijen ihtiyacının artması nedeniyle peroperatif dönemde myokard iskemisi geçirme riskini taşır. Strese bağlı adrenerjik yanıt anestezinin ve cerrahi işlemin çeşitli safhalarında ortaya çıkabilir. Bu safhalar arasında indüksiyon, entübasyon, insizyon, manipulasyon, ekstübasyon dönemlerini saymak mümkündür (1,2). Özellikle kalp hızı başta olmak üzere hemodinaminin kontrol altında tutulması; kötü kardiyak sonuçlara yol açabilen ve post-operatif dönemde daha sık görülen myokard iskemisini engellemek açısından önemlidir.

Endotrakeal entübasyonun fizyopatolojik etkileri travmatik veya mekanik komplikasyonları kadar önemlidir (3). Hava yolu kontrolü gerektiren genel anestezi uygulamalarında laringoskopi ve entübasyon sırasında hastaların hava yolunda, başlıca larenkte olmak üzere trakea ve bronşlarda bulunan reseptörler mekanik ve kimyasal etkenler ile uyarılırlar (4).

Anestezi indüksiyon uygulamaları sırasında, solunum yollarının uyarılması respiratuar ve kardiyovasküler refleks yanıtları oluşturur (3,5). Laringoskopi ve entübasyon sırasında noradrenalin ve adrenalin plazma konsantrasyonları yükselir. Bu da kortizol ve kan glukoz seviyesinde yükselme, kan basıncı ve kalp hızında artış ve ventriküler ekstrasistol atımlar, preventriküler erken atımlar ile aritmilere neden olarak myokardiyal oksijen sunum ve tüketimini etkiler (6). Bu adrenerjik yanıt koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalığı olanlar ile hipertansiyonu bulunan kişilerde, mevcut patolojiyi ağırlaştırabilmekte hatta myokard iskemisi, ventriküler aritmi, sol ventrikül yetersizliği, serebral hemoraji ve ani ölüm gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir (7,8).

Kalp atım hızındaki artış, kan basıncı artışına göre kalp üzerinde daha fazla yük oluşturmaktadır. Çünkü taşikardi; myokardın oksijen tüketimini arttırırken, diyastolik dolumu da azaltarak etkili koroner kan akımını engellemektedir. Ayrıca yeterli serebral perfüzyon sağlanabilmesi için diastolik basıncın idameside önemlidir.

Entübasyon sırasında sistemik kan basıncındaki artışın yanı sıra pulmoner kan basıncında da artış meydana gelir. Bu durum, pulmoner ödem ve kardiyak yetmezlik riskini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca oluşan intrakraniyal basınç artışı da serebral kanama riskini arttırmaktadır (9).

Laringoskopi ve entübasyonla oluşan refleks yanıtın şiddetini etkileyen bazı faktörler mevcuttur. Bunlar; anestezi derinliği ve süresi ile hastanın yaşı, diyabet ve kalp hastalığı öyküsüdür. (10,11,12).

Entübasyona bağlı istenmeyen yan etkileri ortadan kaldırmak için; uygulanan genel anestezinin derinleştirilmesi, genel anestezi eşliğinde laringeal alana topikal anestezi uygulanması, işlemden birkaç dakika önce intravenöz lidokain verilmesi, sempatoadrenal yanıtı önleyen vazodilatatörler, alfa ve beta adrenerjik blokerler, prekürarizasyon, anestezi indüksiyonu öncesinde kısa etkili (alfentanil, remifentanil) narkotik analjezikler uygulanması gibi önlemler alınabilir (3).

Bu çalışmada, genel anestezi uygulaması sırasında laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı gelişen sempatoadrenerjik yanıtı; efferent yollar ve efektör reseptörlerin blokajını sağlayarak kontrol eden lidokain ve kısa etkili bir beta bloker olan esmololun etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Endotrakeal Entübasyon ve Stress Yanıt

Endotrakeal entübasyon işlemi trakea içine solunum yolunu güvenlik altına almak veya solunumu kontrol etmek amacı ile bir tüp yerleştirilmesidir(3).

Entübasyon işlemi, havayolunun açık tutulması; havayolu ve solunumun kontrol edilmesi; solunum eforunun azalması; aspirasyonun önlenmesi; anesteziğin ve diğer aygıtların sahadan uzaklaşması ile cerrahi rahatlık sağlanması; herhangi bir sorun olduğunda resüsitasyon kolaylığı ve ölü boşluk volümü azalması gibi faydalar sağlarken, işlemin zaman alması ve özellikle güçlük çıktığında özel beceri gerektirmesi, daha derin anestezi gerektirmesi ve bazı komplikasyonlara neden olabilmesi gibi sakıncalar taşır(3,5).

Endotrakeal entübasyonun kalitesi kullanılan indüksiyon ajanlarına ve uygulanan dozlara bağlı olduğu kadar entübasyon yapabilmek için her türlü koşulun hazır olmasına da bağlıdır. Bu nedenle hastanın iyi hazırlanması ve kullanılacak araç ve gereçlerin önceden kontrolü komplikasyonsuz bir entübasyon için önemlidir(3,5).

Entübasyondan önce ve entübasyon sırasında PaO₂ değerinin tehlikeli düzeye düşmemesi için preoksijenizasyon uygulanır. Preoksijenizasyon %100 O₂ ile 2–5 dakika arasında yapılan spontan solunumu içerir. Hastanın oksijen rezervini arttırmayı amaçlar. Bu sayede indüksiyondan sonra ventilasyonu zor olan hastalarda ve oksijen rezervi kısıtlı hastalarda bir emniyet marjı sağlanmış olur(3,5).

Entübasyon sırasında laringoskopi, vokal kord pozisyonu, ıkınma-öksürme, ekstremitte hareketi, maske ile ventilasyon ve çene gevşemesi özelliklerine göre koşulları değerlendirme skalası oluşturulmuştur. Endotrakeal entübasyon işlemi bazen güç hatta imkânsız olabilmektedir. Havayolunun açık tutulmasında güçlüğün derecesi ile beyin hasarı ve ölüm riski paralel seyretmekte, doğrudan anesteziye bağlı ölümlerin %30' unda temel neden bu olmaktadır(3,5).

Laringoskopi ve entübasyon ile meydana gelen hemodinamik değişiklikler, laringeal, farengeal, trakeal dokuların mekanik ve kimyasal olarak uyarılması ile oluşur. Oluşan mekanik ve kimyasal uyarılar sempatik ve sempatoadrenal aktivitede artış meydana getirir.

Orofarenks ve hipofarenks, duyuşal reseptörlerden köken alan refleksler vasıtasıyla korunmaktadır. Bu bölgelerden kaynaklanan duyuşal iletiler suprasegmental ve hipotalamik sempatik merkezleri aktive eder. Bu durum periferik sempatoadrenerjik yanıtın oluşmasına katkıda bulunur. Oluşan efferent uyarılar ile glottik nöromusküler, kardiyak ve serebral yanıt ortaya çıkar, adrenal medulladan da sistemik katekolamin salınımı gerçekleşir. Efferent yol; sempatik sinir sisteminin kalbe giden T1-5 dallarını, vasküler yatağına giden T1-2 dallarını ve adrenal bezleri innerve eden T6-L2 dallarını içerir(13,14). Meydana gelen sempatik ve sempatoadrenerjik yanıt ile fizyolojik değışiklikler oluşur. Bu değışiklikler, ortalama olarak kalp atım hızında 20 atım/dak, sistolik basınçta 50 mmHg ve diastolik basınçta 30 mmHg'lık artışlar olup laringoskopi ile başlamakta, 2-3 dakika içinde maksimum seviyeye ulaşmakta ve 5-7 dakika sonra da laringoskopi öncesi seviyeye inmektedir(15). Sempatoadrenerjik aktivitenin aşırı yanıtına bağılı hipertansiyon ve taşikardiye ilave olarak; ekstrasistol, prematür veya bigemine ventriküler atımlar meydana gelebilir. Solunum yollarında obstruksiyon, ıkınma, öksürme, arteriyel ve venöz basınçta artma, laringospazm ve bronkospazm direkt entübasyona bağılı ya da entübasyonun komplikasyonları sonucu meydana gelebilir. Sonuçta oluşan hiperkapni ve hipoksi, intrakranial ve intraoküler basıncı artırır. Bu etkiler iskemik kalp hastalığı, hipertansif kalp hastalığı ve intrakranial patolojisi olan hastalarda oldukça tehlikelidir. Entübasyon işlemi sırasında intragastrik basınç artmaktadır, bu durum midesi dolu olan hastalarda aspirasyon riskini arttırmaktadır. Endotrakeal aspirasyon sırasında öksürük refleksi uyarılır, bu durum intratorasik basınç artışına; bu da serebral venöz basınç artışı ve intrakranial basınç artışına neden olur (3,13,14, 15,16,65).

Laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtın kontrolünde bazı yöntemler vardır. Bu yöntemler refleks yolun 3 noktada blokajı ile gerçekleştirilebilir.

Periferdeki duyuşal reseptörlerin ve afferent yolların blokajı lokal anesteziğin uygulanması ve sinir infiltrasyonu ile sağlanır. Topikal anesteziğlerden tetrakain (% 1-2) ve kokain (% 4) kullanıma uygundur. N. Laringeus Superior'un bloğı 2-4 dakikalık latent bir dönemden sonra çok iyi bir duyu anestezisi sağlar.

Fentanil, morfin gibi opioidler ve hipotalamik blokaj yapan droperidol gibi nöroleptik ajanlar duyuşal yolların merkezi etkilerini bloke ederler.

Efferent yollar ve efektör reseptörlerin blokajı: Lidokainin i.v. uygulanması, beta adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, hidralazin ya da sodyum nitroprussid ile arter düz kaslarının direkt blokajı ve sempatik ganglion blokajı ile sağlanır. (13)

Beta blokerler, laringoskopi ve trakeal entübasyon ile meydana gelen sempatoadrenerjik yanıtı bağı hipertansiyon ve taşikardiyi kalp ve damarlar üzerinde bulunan beta reseptörlerini bloke ederek baskırlar(17). Buna karşın opioidler ise oluşan hipertansiyon ve taşikardiyi merkezi opioid reseptörlerini bloke ederek engeller(18).

Organizmanın Stress Yanıtı

Organizmadaki homeostazı bozan her etken bir travma, dengedeki her değişimse bir hasardır. Cerrahi, travmatik veya infeksiyöz nedenlerle gelişen hasara karşı organizmada bazı değişiklikler ortaya çıkar. Vücutta oluşan bu değişimlerin tipi ve şiddeti arasında doğrudan bir ilişki söz konusudur. (41,42,43)

2.2 Beta Adrenerjik Blokerler

Beta adrenerjik blokerler beta adrenerjik reseptörleri geri dönüşümlü şekilde bloke ederler. Sempatoadrenal sistem stimülasyonunun ve beta-mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini yarışmalı bir şekilde ortadan kaldırırlar. (19,20)

Beta adrenerjik reseptörlerin kalpte yoğun bulunması nedeniyle sempatoadrenal sistemin etkinliği bu dokuda belirgindir. Sempatoadrenal sistem kalpte pozitif inotrop, pozitif kronotrop, pozitif dromotrop etki yapar. Beta adrenerjik blokerler kalpte beta adrenerjik reseptörlerin etkinliğini azalttıkları ya da kaldırdıkları için , kalpte inhibitör etki yaparlar (negatif inotrop, negatif kronotrop, negatif domotrop etki).

Damarlardaki beta adrenerjik reseptörler aracılığıyla sempatoadrenal sistem genelde vazodilatatör etki yapar. Damarlarda beta adrenerjik reseptör yanında yerine göre az veya yoğun alfa adrenerjik reseptörler de vardır. Beta adrenerjik reseptörler bloke edilince vazodilatatör etkinlik ortadan kalktığı için alfa reseptör aracılı vazokonstriksiyon güçlenir(21).

Beta adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salınan nörotransmitter olan noradrenalinin ve adrenal medulladan salınan adrenalinin yarışmalı/kompetitif antagonistidirler. Beta bloker ilaçlar, kardiyak beta reseptörlerini işgal edici özelliklerine göre sınıflandırılırlar (21).

Temel olarak üç tip beta reseptör mevcuttur; beta-1 , beta-2 ve beta-3 adrenerjik reseptörlerdir. Bunlardan sonra varlığı kesin olmayan beta-4 adrenerjik reseptörler tanımlanmıştır. Halen bilinen beta adrenerjik bloker ilaçların beta-3 ve beta-4 adrenerjik reseptörlere karşı afinitesi genellikle düşüktür(21).

Temel farmakolojik özelliklerine göre beta bloker ilaçlar selektif (seçici) veya nonselektif (seçici olmayan) gruba dahil olabilir. Halen tedavide kullanılan pekçok beta bloker , beta-1 ve beta-2 reseptörlerin her ikisini de dengeli biçimde bloke eder. Yalnız; betaksolol, atenolol, metaprolol, asebutolol, bisoprolol, seliprolol ve esmolol beta-1 reseptörler üzerinde kısmi bir seçicilik göstermektedirler(19,20). Beta-1 ve beta-2 adrenerjik reseptörlerin organlardaki dağılımı ve etkileri **Tablo-1**'de gösterilmiştir(19).

Bazı beta blokerler kısmi agonisttirler, beta reseptörlerini duruma göre bloke veya aktive ederler, bu duruma intrinsek semptomimetik etki adı verilir. Bu tip beta adrenerjik blokerlerinin etkisi çeşitli organlardaki sempatik tonusa ve kanda dolaşan adrenalin ve noradrenalin düzeyine bağlıdır. Kalpte ve diğer organlarda sempatoadrenal etkinlik yüksekse blokör etkinlik üstün gelir.Sempatoadrenal tonus düşükse semptomimetik etki görülür. İntrinsek semptomimetik aktivitesi en yüksek olan beta bloker pindololdür. Propranolol ve esmololün intrinsek semptomimetik aktiviteleri yoktur. İntrinsek semptomimetik aktivitesi olan ilaçlar asebutolol,karteolol,seliprolol ve oksprenolol'dür.Bu blokerlerin kalpte myokardı deprese edici , iletimi yavaşlatıcı ve bronşları büzücü etkilerinin diğer ilaçlara kıyasla daha az olması beklenir.Fakat bu ilaçların bronkospazma, periferik spastik damar hastalıklarına ya da kalp bloğuna eğilimi olan hastalarda terapötik bir üstünlük gösterdikleri tartışmalı bir konudur(21).

Propranolol ve bazı beta blokerler uyarılabilir hücrelerin sitoplazma membranındaki sodyum kanallarını bloke ederler, böylece membranı depolarizasyonuna karşı stabilize ederler, bu etkiye membran stabilizasyonu adı verilir.Lokal anestezi etki veya kalpteki etki

bağlamında kinidin benzeri etki denilen bu tür etkisi olan ilaçların kalp üzerinde daha fazla direkt depresyon yaptıkları ve bazı taşiaritmilere karşı daha etkin oldukları ileri sürülmüştür. Ancak klinik dozlarda bu etkinlik belirgin değildir(21). Esmololün böyle bir etkisi yoktur.

Tablo 1: β reseptörlerin organlardaki dağılımı ve etkileri (19)

Organ	Tip	Fizyolojik Etki
Kalp		
Myokard		
Ventrikül	$\beta_1 > \beta_2$	Kontraktilitede otomatisitede ve iletim hızında artma
Atrium	$\beta_1 > \beta_2$	Kontraktilitede otomatisitede ve iletim hızında artma
Sinüs Düğümü	β_1	Kalp hızında artma
A-V Düğümü	β_1	İletim hızında ve otomatisitede artma
Damarlar		
Arteriyoller (Çizgili kaslar, koroner, akciğer ve karın organlarının yataklarında)	β_2	Vazodilatasyon
Venüller (Bütün damar yatakları)		
Bronşlar	β_2	Bronkodilatasyon
Böbrek (Jükstaglomeruler aparat)	$\beta_1-\beta_2$	Renin salgılanması
Mide-barsak kanalı	β_2	Gevşeme (Düz kasa direkt etki)
Uterus	β_2	Gevşeme (Gebe olmayanlarda daha fazla)
Karaciğer	β_2	Glikojenoliz, glukoneojenez
Pankreas beta hücreleri	β_2	İnsülin salgısında artma
Yağ dokusu	$\beta_1-\beta_2$	Lipoliz
Çizgili Kas	β_1	Glikojenoliz (laktik asit oluşumu)
Göz	β_2	Siliyer kasın gevşemesi (lensin akomodasyonu)

Melez (Hibrid) etkinlik ise birden fazla reseptör üzerinde blokaj etkisi yapabilmeye gücüdür. Labetolol, beta reseptörler yanında alfa-1 reseptörleri de bloke eder. Labetolol (beta-1, beta-2, alfa-1 antagonisti) ve karvedilol alfa-1 blokajın yanında vazodilatasyon da yaparlar. Nebivolol ise beta-1 reseptör blokajı yanında damar endotelinde nitrik oksid sentazı stimüle ederek nitrik oksid(NO) salıverilmesini artırır ve bu nedenle vazodilatör etkinlik gösterir. Seliprolol'un ise beta-2 adrenerjik reseptör agonisti olmasına bağlı vazodilatör ve bronkodilatör etkileri yanında alfa-2 adrenerjik reseptör blokörü etkisi vardır(21). Selektif olan ve olmayan, intrinsek sempatomimetik aktivitesi bulunan ve bulunmayan beta blokerler **Tablo-2** de özetlenmiştir (20,22).

Tablo 2:Selektif olan ve olmayan İSA(+),İSA(-) Beta blokerler(22)

İSA (+)	İSA (-)	Alfa blokaj/vazodilatasyon
SELEKTİF OLMAYANLAR		
Nadolol	Alprenalol	Bucindolol
Propranolol	Bopindolol	Karvedilol
Sotalol	Bufuralol	Labetalol
Timolol	Carteolol	
	Mepindolol	
	Oksprenolol	
	Penbutolol	
	Pindolol	
BETA-1 SELEKTİF OLANLAR		
Atenolol	Asebutolol	Bevantolol
Betaksolol	Epanolol	Seliprolol
Bisoprolol	Esmolol	Nebivolol
Metoprolol		
İSA (+):intrinsek sempatomimetik aktivitesi olan		
İSA (-):intrinsek sempatomimetik aktivitesi olmayan		

Beta blokerler kardiyak kontraktiliteyi azaltırlar ve kalp ritmini yavaşlatırlar, bu sayede kalbin oksijen gereksinimini, antihipertansif etkilerinin katkısı ile de artıyıkü azaltırlar. Optimal etkileri kalp atım hızının istirahatte 50-60 atım/dakikaya düşmesi ile izlenir(22).

Antiaritmik etkileri membran stabilitesi yapmalarıyla açıklanır. Bu etki kinidine benzer. İntrinsik aktivitesi olan beta blokerler, hafif veya orta dereceli ventriküler fonksiyon bozukluğu olan hastalar için yararlıdır(22). Sempatik aktivitenin hakim olduğu, örneğin egzersiz gibi durumlarda tüm beta blokerler kalp hızını ve genel olarak kardiyak atım hacmini azaltır. İntrensek sempatomimetik aktivitesi olmayan beta blokerler istirahatte kalp hızını ve genel olarak kardiyak atım hacmini ve kardiyak debi ile kardiyak yükü azaltırlar.

İntravenöz propranolol (beta-1 ve beta-2 blokaj) istirahatte kalp hızını ve kalp debisini azaltır, periferik direnci artırır. Başlangıçta ise arteriyel sistemik kan basıncı değerini değiştirmez ve etkilemez. Oral yoldan uygulandığında kalp hızını düşürür ve kardiyak debiyi azaltır. Propranolol oral yoldan alındığında periferik direnci azaltır ve kan basıncını düşürür. İntrensek sempatomimetik aktivitesi olmayan beta blokerler kullanılıyorsa kalp hızı ve kardiyak debi düşüşü benzerdir(19,20,22).

Seçici olmayan beta blokerlerin taşikardiyi baskılamadaki etkileri daha fazladır. Beta-1 seçici olan beta bloker ilaçlar LDL'yi (düşük yoğunluklu kolesterolü) daha az artırır ve HDL'de (Yüksek yoğunluklu kolesterolde) daha az bir düşüşe neden olur. Bunlar arasındaki en önemli fark ise bronşiyal düz kaslar üzerine olan etkileridir. Seçici beta blokerler ile astmatik atak veya kronik tıkalıcı akciğer hastalığı atağı başlayabilmektedir. Seçici olan ilaçlar oral antidiyabetik ilaçların veya insülinin etkilerini uzatmaz, selektif olmayanlar yani seçici olmayanlar ise uzatabilir. Seçici ilaçların kaslardaki metabolik etkileri daha azdır. Bu nedenle egzersiz intoleransına daha az neden olurlar(19,20). Selektif ve nonselektif beta blokerlerin özellikleri **Tablo-3** ve **Tablo-4** de sınıflandırılmıştır.

Beta blokerlerin kardiyoselektiflikleri mutlak değil, kısmi ve doza bağımlıdır. Düşük dozlarda kardiyoselektiflik belirgindir; yüksek dozlarda kardiyoselektif olan ve olmayan ilaçlar arasındaki etkinlik farkı kaybolur.

Kardiyoselektif beta blokerlerin başlıcaları: Atenolol, esmolol, metoprolol ve asebutolol'dür.

Tablo 3: Selektif beta blokerlerinin farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri(19)

Beta Bloker	Yağda Çözünürlük	Oral Biyoyararlanım (%)	Eliminasyon Şekli	İ.v. formu
Asebutolol	0	40	KC, Böbrek	Var
Atenolol	0	50	Böbrek	Yok
Betaksolol	++	90	KC, Böbrek	Yok
Esmolol	0/+	0	Eritrositler	Yalnız i.v.
Metoprolol	+	40	KC	Var
Seliprolol	0/+	70	Böbrek	Yok

(1) 0:Yağda çözünmez; +++:Yağda çok çözünür.

Tablo 4:Nonselektif beta blokerlerin farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri(19)

Beta Bloker	Yağda Çözünürlük	Oral Biyoyararlanım (%)	Eliminasyon Şekli	İ.v. formu
Karteolol	0/	85	KC, Böbrek	Yok
Labetolol (2)	++	30	KC	Yok
Nadolol	0/+	35	Böbrek	Yok
Oksprenolol	+	20 - 75	KC, Böbrek	Yok
Penbutolol	+++	>90	KC	Yok
Pindolol	+	75	KC, Böbrek	Var
Propranolol	+	25	KC	Yok
Sotalol	0/+	>90	KC, Böbrek	Var
Timolol	+	50	KC	Yok

(1) 0:Yağda çözünmez; +++:Yağda çok çözünür.

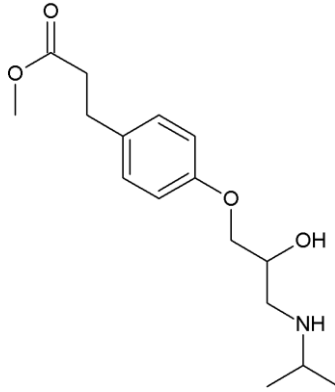
(2) Labetolol α_1 reseptörleri de bloke eder.

Klinik uygulama yönünden kardiyoselektif ilaçların selektif olmayanlara başlıca üstünlükleri şunlardır(23,24).

1. Astım ve diğer obstruktif akciğer hastalığı olan kimselerde non-selektif blokerlere göre daha az bronkokonstrüksiyon yaparlar.
2. Periferik damar hastalığı olanlarda daha az periferik vazokontrüksiyon yaparlar.
3. Diyabetli hastalarda insülin enjeksiyonuna bağlı hipogliseminin normale dönmesini daha az geciktirirler ve hipoglisemi belirtilerini daha az maskelerler. Laringotrakeal Entübasyona bağlı meydana gelen refleks yanıtın esas sorumlu olan plazma norepinefrin seviyesinin artmasıdır(24,25).

2.2.1 Esmolol

Esmolol kısa etkili β_1 selektif (kardiyoselektif) antagonistdir. Etkisinin başlaması çok hızlıdır ve etki süresi oldukça kısadır. Eliminasyon yarı ömrü yalnızca 9 dakikadır(26).



Şekil 1: Esmololun kimyasal yapısı

Esmolol tam bir β blokaj düzeyine hızla titre edilebilir ve eğer gerekirse etkileri hızla geri çevrilebilir. İnfüzyon sürdürüldüğü sürece β_1 bloker etkileri devam eder. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından 10 ila 20 dakika içinde β blokajın ortadan kalktığı görülür. Hemodinamik parametrelerin tümü infüzyonun sonlandırılmasından 30 dakika sonra normale döner. Ayrıca tedavi edici dozlarda esmololün belirgin bir intrinsik sempatomimetik aktivitesi veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. Bu özellikleri esmolole; kalp hızı ve kan basıncının acil kontrolünde parenteral β blokerler arasında kendine özgü bir kullanışlılık

sağlamaktadır(27). Esmololün yapısındaki ester bağları esas olarak eritrositlerin sitozollerinde bulunan esterazlar tarafından hidrolize edilip ile hızla metabolize edilir. Plazma kolin-esterazlarından ve eritrosit zarlarındaki asetil-kolin-esterazlardan etkilenmemektedir.(27)

Esmololün hayvan çalışmalarında beta-1 adrenerjik reseptörlere 40/1 affinite ile kardiyoselektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (2). Metabolizması hepatik ya da renal kan akımından etkilenmez. Kandaki kararlı durum düzeyleri infüzyon süresince korunur ancak infüzyonun sona ermesinden sonra hızla azalır. Bu özelliği hasta yanıtına göre titre edilebilme olanağı sağlar. Bolus dozların uygulanmasından sonra kalp hızı üzerine pik etkisi 1. dakikada, kan basıncı üzerine pik etkisi ise 2. dakikada başlar. Esmololün metabolizasyonu sonucu serbest asit ve metanol oluşur.(28)

Hayvan deneylerinde asit yapıdaki metabolitin esmololdaki aktivitenin 1/1500 oranında bir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Normal gönüllülerde bu metabolitin kandaki seviyeleri β blokaj yapacak seviyeye ulaşmamıştır(27).

Esmolol yaklaşık 2 dakikalık hızlı bir dağılım ve yarı ömrüne ve yaklaşık 9 dakika süren kısa bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

Laringoskopi ve entübasyonun neden olduğu hemodinamik değişikliklerin baskılanmasında uygun esmolol dozunu bulmak için yapılan meta analiz çalışmaları sonucunda esmolol 0,5 mg/kg 1 dk.'da iv bolus, sonrasında 0,2-0,3 mg/kg 4 dk.'lık iv infüzyon şeklinde uygulanmasının uygun olduğu yazarlar tarafından bildirilmiştir (19).

Uygun yükleme dozuyla birlikte, 50 ila 300 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dk}$ (0,5 ila 0,3 $\text{mg}/\text{Kg}/\text{dk}$) dozunda uygulanan esmololün kan düzeyleri 5 dakika içinde kararlı duruma ulaşmaktadır. (Yükleme dozu uygulanmadığında , kararlı duruma ulaşma süresi yaklaşık 30 dakikadır). Bu sınırlar arasındaki dozlarda uygulandığında, dozla doğru orantılı hemodinamik etkiler ortaya çıkmaktadır. Eliminasyon dozdan bağımsızdır(27).

Esmolol infüzyonuna devam edildiği sürece, β blokaj etkileri görülür. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından kararlı durum kan düzeyleri hızla azalır ve 10 ila 20 dakika içinde β blokajın ortadan kalktığı gözlenir(27).

Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan β_1 reseptörleri bloke etmektedir. Fakat bu etki kesin değildir ve yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler yapılarında yerleşmiş olan β_2 reseptörleri de inhibe etmeye başlar. Esmolol radyo-izotoplu anjiyografi yapılan hastalara uygulandığında; kalp hızı, sistolik kan basıncı, hız basınç çarpımı, sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve dinlenme sırasındaki kardiyak indekste azalma sağlar. Egzersiz sırasında kalp hızı, hız basınç çarpımı ve kardiyak indekste sağladığı azalmalar da propranolol ile benzer olarak bildirilmiş; ancak sistolik kan basıncında sağladığı azalma anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur.

Esmololün göreceli kardiyoselektivitesi, aktif kalp hastalığının yanında kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olan kimselerde ve astımlı hastalarda gösterilmiştir. Hafif şiddette astımı olan hastalarda esmolol kullanımı bronkokonstrüksiyona yol açmaz. Propranolol kullanıldığında klinik olarak belirgin bronkokonstrüksiyon ortaya çıkmaktadır (29). Esmolol infüzyonu sırasında solunum sıkıntısı ve wheezing atakları görülmemektedir ve arteriyel oksijen saturasyonunda anlamlı değişiklikler ortaya çıkmamaktadır(30).

Esmolol aşağıdaki durumların tedavisi için endikedir:

- ✓ Supraventriküler taşikardiler (atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve sinüs taşikardisi)
- ✓ Peroperatif dönemde oluşan taşikardi ve hipertansiyon

Esmolol aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- ✓ Ciddi bradikardi
- ✓ Birinci dereceden ileri kalp bloğu
- ✓ Kardiyojenik şok
- ✓ Belirgin kalp yetersizliği

İskemik kalp hastalığı olan veya diyabet, hipertansiyon ve periferel damar hastalığı gibi önemli risk faktörlerine sahip hastalar; cerrahi işlemin neden olduğu stres dolayısıyla myokardın oksijen ihtiyacının artması nedeniyle peroperatif dönemde myokard iskemisi geçirme riskini taşır. Adrenerjik, strese bağlı yanıt anestezinin ve cerrahi işlemin çeşitli

safhalarında ortaya çıkabilir. Bu safhalar arasında indüksiyon, entübasyon, insizyon, manipulasyon, ekstübasyon dönemlerini saymak mümkündür(3,4). Özellikle kalp hızı başta olmak üzere hemodinaminin kontrol altında tutulması; kötü kardiyak sonuçlara yol açabilen ve post-operatif dönemde daha sık görülen myokard iskemisini engellemek açısından önemlidir.

Peri-operatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtının tedavi edilmesinde ve post-operatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında esmololün etkinliği ve güvenliği kapsamlı şekilde çalışılmıştır(3,4).

İntravenöz yoldan bolus olarak uygulanan esmololün intra-operatif taşikardi tedavisindeki etkinliği kanıtlanmıştır(31).

Kalp cerrahisi uygulanmış hastaların operasyon sonrası dönemde özel gereksinimleri vardır. İlk olarak bu hastaların yatkın oldukları Supraventriküler taşikardilerin (SVT) kontrolü gerekir. Kalp cerrahisi uygulanan hastaların %30 una varan kısmında atriyal fibrilasyon gelişmektedir. İkinci olarak, yeni greftlerin zarar görmesini engellemek için kan basıncının kontrolü gerekir. Esmolol hem kan basıncının hem de kalp hızının kontrolünü sağlayarak kalbin yükünü azaltır(32).

Beyin cerrahisi uygulamaları büyük miktarda adrenalin salınımına neden olur. Sonuçta ortaya çıkan taşikardi ve hipertansiyon cerrahi sahasında aşırı kanamalara, kafa içi basıncın artmasına ve myokard iskemisine yol açabilir. Esmolol adrenerjik stres yanıtı önlemek açısından bu tür durumlar için çok uygundur. Ayrıca hastalar çoğunlukla stabil değildirlere ve esnek hemodinamik kontrole ihtiyaç duyarlar. Yeterli serebral perfüzyonun sağlanabilmesi için diastolik basıncın idamesi de ayrıca önemlidir.

Kontrollü klinik şartlarında esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur. En önemli yan etki hipotansiyondur. 900' ün üzerinde hastayı kapsayan klinik çalışmalarda, bu hastaların %12'sinde semptomlu hipotansiyon görüldüğü (sersemlik hissi gibi) ve hastaların %11' inde tedavinin yarıda kesildiği tespit edilmiştir. Semptomatik hipertansiyonlu hastalar vakaların yaklaşık yarısı kadardır. Hastaların yaklaşık %25'inde ise semptomsuz hipotansiyon belirmiştir. Bu hastaların %63'ünde

hipotansiyon esmolol infüzyonu sırasında düzelmiş ve geri kalan hastaların %80'inde tedavinin sonlandırılmasından sonraki 30 dakika içinde düzelmiştir(33).

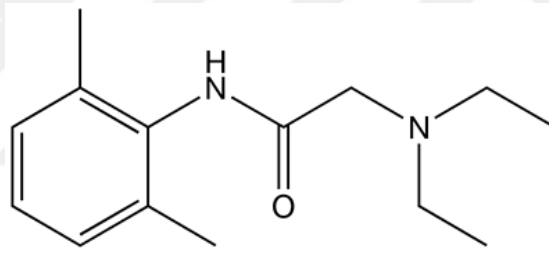
Şiddetli bradikardisi, birinci derecenin üstünde kalp bloğu, kardiyojenik şoku ve belirgin kalp yetmezliği olan hastalarda esmolol kullanılması kontrendikedir. Esmolol sol ventrikül fonksiyon kusuru, hipotansiyonu ve bronkospazmı olan kimselerde dikkatli kullanılmalıdır (34).

2.3 Antiaritmikler

Antiaritmik ilaçlar, etki mekanizmaları ve majör endikasyonlarıyla birlikte sınıflara ayrılır. Sınıflama **Tablo-5** de gösterilmiştir.

2.3.1 Lidokain

Lokal anestezik olarak çıkarılmış ve daha sonra antiaritmik olarak kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır. Kimyasal ismi 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid'dir.



Şekil 2: Lidokainin kimyasal yapısı

Kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut myokard infarktüsü sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve ortadan kaldırılmasında intravenöz yoldan verilmek sureti ile başarı ile ve sık kullanılan bir antiaritmiktir(35). Anestezide entübasyona bağlı olarak gelişen olumsuz hemodinamik değişikliklerin kontrolünde lidokain anestezi indüksiyonundan birkaç dakika önce intravenöz olarak verilmektedir.

Plazmada proteinlere fazla bağlanırlar(%55-96). Bağlanma daha çok α -1 asit glikoproteine olur. α -1 asit glikoprotein düzeyindeki değişimler lidokain' in inaktive edilmek üzere karaciğere sunumunu etkiler (37). Karaciğerden ilk geçiş sırasında %70 inaktive edilir.

Ağızdan etkisizdir. Vucutta geniş bir sıvı hacmine dağılır. Metabolizma ve atılımı hepatic yolla olur (35).

Tablo 5:Antiaritmiklerin sınıflanması(36)

İlaçların Sınıfları	Etki mekanizmaları	Major endikasyonları
Sınıf I: Na kanal blokerleri	Hücre içine olan hızlı Na akımını yavaşlatır ve membranı stabilize ederler.	Ventriküler aritmiler I-A aynı zamanda atriyal aritmilerin tedavisinde de yeri vardır.Propafenon'unda Supraventriküler aritmilerin ve WPW sendromunda tedavide yeri olduğu bildirilmiştir.
I-A:Kinidin,Procainamid, Disopyramid,Moricizine, Ajmalin	I-A: Aksiyon potansiyel süresini uzatır	
I-B:Lidocaine, Tocainide, Mexiletine, Phenytoine	I-B: Aksiyon potansiyel süresini kısaltır	
I-C:Propafenon, Flecainide,Encainide	I-C: Aksiyon potansiyel süresine etkimez ve repolarizasyon süresini uzatırlar	
Sınıf II: Betablokerler	Sempatolitik etki	Supraventriküler taşikardiler hipertiroidi veya ilaç intoksikasyonu (Örneğin: Digitalis) gibi nedenlere bağlı taşiaritmilerde, ventriküler ektopilerin önlenmesi ve baskılanmasında kullanılır
Sınıf III: K kanal blokerleri Amiodarone Sotalol, Bretylium Tosylate Dofetilide	Hücre dışına K çıkışını bloke ederler. Repolarizasyonu uzatırlar	Öncelikle geniş bir endikasyon alanı vardır. (Atriyal fibrilasyon, WPW, yaşamı tehdit eden ve sınıf I ve II antiaritmiklere cevapsız ventriküler aritmilerde
Sınıf IV: Ca kanal blokerleri Verapamil,Diltiazem Gallopamil	Hücre içine yavaş Ca akımını bloke ederler	Supraventriküler taşiaritmiler

Etkin plazma konsantrasyonu 2-6 µg/ml 'dir. Etkisi 30-90 saniyede içinde başlar. Yarılanma ömrü alfa fazı 8 dakika, beta fazı 1.5-2 saattir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve konjestif kalp yetmezliğinde yarılanma süresi uzar. Karaciğerde metabolize edilen lidokainin

metabolitleri idrar ile atılır. Sınırlar aşılırsa öncelikle santral sinir sistemi ile ilgili sonra da kardiyovasküler sistemle ilgili yan etkileri ortaya çıkar. 24 saat 'den uzun kullanımlarda hepatik eliminasyon yavaşlar dozunun azaltılması gerekir. Normal durumda 24 saat' ten fazla süren infüzyondan sonra eliminasyon yarı ömrü 90 dakika kadardır. Ancak tek doz halinde kısa sürede enjekte edilmişse redistribüsyon nedeniyle plazmadan, bu yarı ömrü değerinden beklenene göre çok daha çabuk kaybolur. Lidokain, hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu degistirir. Depolarize olamayan membran aksiyon potansiyelini iletmez ve bu durum lidokainin lokal anestezik etkinliğinin temelini olusturur(38).

Lidokain spontan diyastolik depolarizasyonun hızını yavaşlatır. Bunun, taban sodyum akımını azaltmasına ve potasyum akımını artırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İskemi ve hipoksi durumunda kısmen depolarize olmuş myokard hücrelerini selektif olarak deprese eder ve Purkinje liflerinde art-depolarizasyon ve osilasyon biçimindeki elektriksel etkinliği inhibe eder. Aksiyon potansiyeli süresini Purkinje lifleri ve ventrikül myokardında çok belirgin biçimde kısaltır. Bu etki sonucu, patolojik durumlarda, depolarizasyon-repolarizasyon olaylarında gelişen asenkronluğu kısmen düzeltir. EKG'de QT mesafesini kısaltır.

Ventriküler kaynaklı aritmileri engellemede kullanılırlar. Günümüzde lidokain infüzyonu seçilmiş hastalarda (dakikada 6'dan fazla, yakından kenetlenmiş T üzerinde R gösterenlerde, multiform konfigürasyonlu veya 3'lü yada daha fazla atışlı diziler halinde ortaya çıkan ventriküler ektopi gösterenlerde) tedavi amacıyla kullanılması tavsiye edilir(35). Lidokain intravenöz uygulandığında, medulla spinalisin dorsal boynuz nöronlarında analjezik etkiye sahiptir. Santral sinir sistemine etki yolu ile kardiyovasküler depresyon ve öksürük refleksinin baskılanması 5 mg/kg üzerindeki dozlarda görülmektedir. Öksürük refleksinin baskılanması larenksin afferent C liflerinin aktivitesinin baskılanması sonucu oluşur(36). Lidokain topikal uygulandığında mukozadan hızlı absorbe olmakta ve bu uygulama lokal olarak taktik uyarıları baskılamaktadır. Hava yolundaki uygulamalarda (entübasyon, ekstübasyon, laringoskopi) hemodinaminin kontrolü amacıyla önerilen doz 1.5 mg/kg i.v. olup, işlemden 3 dakika önce uygulanmalıdır(7,10,39,40).

Lidokainin kafa içi basıncı azalttığı gösterilmiştir(65). Hastaya verilen doz fazla gelirse başlangıçta uyuşukluk, paresteziler, ataksi, dizartri, nistagmus, dezoryantasyon ve

ajitasyon gibi nispeten hafif santral sinir sistemi belirtilerine neden olur. Bunlar ortaya çıktığında doz azaltılmazsa konvulziyonlar, solunum depresyonu ve koma gelişebilir. Özellikle karaciğer bozukluğu olanlarda ve kalp debisinin düşük olduğu durumlarda doz azaltılmazsa, eliminasyonun yavaşlaması nedeniyle intoksikasyon belirtileri kolay ortaya çıkar(35).

Cerrahi Travmaya Organizmanın Stress Yanıtı

Organizmadaki homeostazi bozan her etken bir travma, dengedeki her değişimse bir hasardır. Cerrahi, travmatik veya infeksiyöz nedenlerle gelişen hasara karşı organizmada bazı değişiklikler ortaya çıkar. Vücutta oluşan bu değişimlerin tipi ve şiddeti arasında doğrudan bir ilişki söz konusudur. (41,42,43)

Hormonların Sinyal Oluşturma Yolları

Hormonlar kimyasal olarak; polipeptidler (örnek; sitokinler, glukagon ve insülin), aminoasitler (örnek; epinefrin, serotonin ve histamin) ya da yağ asitleri (örnek; glukokortikoidler, prostoglandinler ve lökotrienler) olarak ayrılabilir. Çoğu hormon reseptörleri birbiri içine geçmiş üç majör sinyal oluşturma yolunu kullanır. Spesifik olarak bu yollar;

1. Reseptör kinazlar, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri reseptörleri için,
2. Guanidin-nükleotidi bağımlı ya da G-protein reseptörleri, nörotransmitter ve prostoglandin reseptörleri içerir,
3. Aktive olduklarında iyon geçişine izin veren ligand bağımlı iyon kanalları.

2.4 Kortizol

İnsanda kortizol ana glukokortikoid olup, önemli fizyolojik stresslerde yaşamı sürdürebilmek için vazgeçilmezdir. Hasarı takiben, sistemik stressin tipine göre kortizol düzeyi artar. Yanık hastalarında dolaşımdaki kortizol seviyeleri yaklaşık 4 haftaya kadar artmış halde bulunur. Yumuşak doku hasarı ya da hemoraji gibi durumlarda kortizol eleasyonu daha kısa periyotlarda yüksek kalır.

Metabolik olarak kortizol, glukagon ve epinefrinin aktivasyonunu potansiyalize ederek hiperglisemiye sebep olur. Karaciğerde glukoneogenezi sağlayan bir etki yaratan kortizol, kas

ve yağ dokusunda insülin rezistansını artırır. İskelet kasında, protein yıkımını artırır ve laktat salınımını arttırarak hepatik glukoneogenesis için substrat oluşturur. Hasar sırasında, kortizol yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin, trigliseritlerin ve gliserolün salınımını arttırarak ek enerji kaynakları yaratmaya çalışır. (44)

Dolaşımdaki kortizolün %90'ı corticosteroid-binding globulin (CBG) ve albumine bağlıdır. Yüzde 10'u ise serbest dolaşır. İnfüri ile birlikte kanda kortizol düzeyi yükselirken, bağlı kortizol miktarı düşer. Bu değişimlerin net sonucu olarak infüride kortizol düzeyindeki artış ortalama on kattır. (45)

Glukokortikoidler uzun zamandır etkili immünsüpresif ajanlar olarak kullanılmaktadır. Glukokortikoid kullanımıyla beraber gelişen immünolojik değişiklikler; timik involüsyon, öldürücü T hücreleri (T-Killer) ve doğal öldürücü hücre (natural killer) fonksiyonlarında azalma, T lenfosit blastogenezisinde; karışık lenfosit yanıtta, graft-versus host reaksiyonlarında ve gecikmiş hipersensitivite yanıtlarında azalmayla karakterize hücre aracılı immün cevapta azalma olarak gözükür. Glukokortikoid uygulanmasıyla beraber, monositler normal kemotaktik ve fagositik özelliklerini devam ettirseler bile, intraselüler öldürme kapasitelerini yitirirler. Nötrofiller, glukokortikoid uygulanmasıyla intraselüler süperoksit reaktivitesinde azalma, kemotaksiste süpresyon ve apoptozis sinyali oluşturma mekanizmasında normalleşme gösterir. Fakat nötrofil fagositosis fonksiyonunda değişim gözlenmez. Son olarak, glukokortikoid infüzyonu uygulanmış insanda proinflamatuvar sitokin üretiminde azalma (TNF- α , IL-1 ve IL-6) ve anti-inflamatuvar aracı üretiminde artış görülür (IL-10). Glukokortikoid aracılı sitokin stimülasyonundaki azalma, inflamatuvar yanıtta önemli azalmaya sebep olur. Klinik olarak glukokortikoidlerin farmakolojik dozlarında kullanımı, septik şok, cerrahi travma ve koroner arter by-pass cerrahisinde görülen proinflamatuvar cevapta ılımlı derecelerde azalmaya sebep olur. Fakat glukokortikoid uygulaması için uygun dozlama, zamanlama ve süre tam olarak belirlenememiştir.

2.5 Katekolamin ve İnsülin

2.5.1 Katekolamin

Hasarı takiben gelişen hipermetabolik durum adrenerjik sistemin aktivasyonuna bağlanmaktadır. Hasarı takiben plazmada hem epinefrin(EPI) hem de norepinefrin(NE) üç ila dört kat kadar artarak 24-48 saat kadar bir süre bazal düzeylerinden yüksek seyredeler.

Karaciğerde EPI, glikojenolizis, glukoneogenezis, lipolizis ve ketogenezis yapar. Aynı zamanda glukagon sekresyonunu artırır ve insülin salınımını da azaltır. Periferal olarak EPI yağ dokusunda lipolizise neden olur ve iskelet kasında da insülin rezistansını artırır. Bunlar kolektif olarak stress kaynaklı hiperglisemiden sorumludur ve bu durum kortizolün etkilerinden çok da farklı değildir. Katekolaminler aynı zamanda da tiroid ve paratiroid hormonları, T4, T3 ve renin salınımını da artırır. Aldosteron salınımını azaltır.

Kortizol gibi, EPI nötrofil ve lenfositosis ile sonuçlanacak lökosit demarjasyonunu da destekler. Fakat, EPI'nın etkilediği lökositler üzerindeki, reseptörler, intraselüler siklik adenozin monofosfat(cAMP) düzeyini artırır ve lenfositlerin mitojenlere olan yanıtını yüksek derecede baskılar.

Termal hasarlı çocuklardan elde edilen kanıtlara göre, reseptörlerin blokajı kardiyak oksijen tüketimini azaltır ve yağsız kas kitlesinde retansiyona sebep olur. Kalp hastalıklı, kardiyak olmayan bir cerrahi işleme uğrayan hastalarda perioperatif olarak kullanılan, reseptör bloke edici ajanlar, kardiyak oksijen talebini azaltarak ve sempatik aktivasyonu da azaltarak kalp nedeni ölümlerde azalmaya sebep olur. (46)

2.5.2 İnsülin

İnsülin, pankreastaki beta-adacık hücrelerinden salınır. Salınımın temel uyararı glukozdur. Bazı amino ve serbest yağ asitleri ve ketonlar da salınımında etkilidir. Bu substratlar dışında otonom sinir sistemide kan insülin düzeyini kontrol eder. (41)

Stress cevabı ile ilgili hormonlar ve inflamatuvar metabolitler, insülin salınımı inhibe eder. Bu yüzden hasarı takiben oluşan periferal insülin rezistansının da eklenmesiyle hiperglisemi ve hızla oluşan genel katabolik durum gelişir.

Sağlıklı bireylerde insülin, hepatik glukogenezis ve glikolizis, hücelere glukoz transferi, yağ dokuda lipogenezis ve protein sentezini sağlar. Travmalı bireyde, insülin salınımının iki fazı vardır. İlk faz, insülin salınımını süprese eder ve hasardan ilk birkaç saat içinde görülür. Geç fazda, normal hatta artmış insülin üretimi görülür ki bu durum periferal insülin rezistansı nedeniyle persistan hiperglisemi ile birliktedir. (46)

İnsülinin dokulardaki anabolizan etkilerinin blokajıyla açıklanan bu tablo insülin direnci olarak bilinmektedir (41). İnsülin direnci insüline normalde cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokularda insülin sinyal yolunda yetersizlik olarak tanımlanır (47). İnsülin direnci, hastalarda doğal olarak gelişebildiği gibi insülin

tedavisi sırasında anti insülin antikorlarının oluşması ve insüline duyarlılığının azalması sonucu da gelişebilir. Gerçekte insülin reseptör sayısı azalmıştır ve plazma insülin düzeyi normal veya yüksektir. Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca, glukozu, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokudaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glikoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da, insülin aracılığı ile olan glikoz uptake'ı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri, sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de 1,5–2,0 kat hatta bazen daha da yüksek bir seviye oluşur (48).

2.6 Opioidler

Morfin opioidlerin prototipidir. Moleküler yapısı iç içe geçmiş beş adet halkadan oluşur. Beş halkadan oluşan bu iskelet yapıya bağlı olan fonksiyonel grupların modifiye edilmesi ile farmakolojik özellikleri değişir. Semisentetik opioidlerin oluşturulmasında bu özellikten yararlanılmıştır. Sentetik opioidler ise kaynaşmış olan halkaların sayısının giderek azalması sonucu elde edilirler. Bugün opioidlerin birçok temel özelliklerinin morfin benzeri etkiden sorumlu olmadığı, sterokimyasal yapısının bu etkiyi yarattığı düşünülmektedir(49,50).

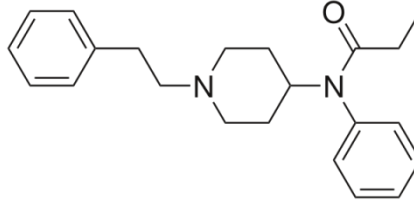
Eksojen verilen opioidler, endojen opioidlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlere olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar (49).

Opioid-reseptör aktivasyonu, nosiseptif nöronlardan eksitatör nörotransmitterlere postsinaptik yanıtı ve presinaptik salıverilmeyi inhibe eder(51). Morfin ağrı yolları üzerindeki sinapsları hem spinal hem de supraspinal düzeyde etkiler. Spinal düzeyde morfin'in etki yerinin omuriliğin arka boynuzunda birinci ağrı(duyusal) nöronu ile ikinci nöron arasındaki sinaps olduğu düşünülmektedir(49).

2.6.1 Fentanil

Günümüzde dengeli anestezinin, analjezik komponenti olarak en yaygın kullanılan ilacı durumundadır. Sentetik bir opioid agonistidir; potent bir narkotik analjeziktir ve diğer opioidlerle aynı özelliklere sahiptir.

Şekil 3:Fentanilin kimyasal yapısı



Yani analjezi, sedasyon, solunum depresyonu, vagal uyarı ile bulantı, kusma, kabızlık ve fiziksel bağımlılığa neden olur(52).

Fentanil yağda çözünürlüğü son derece fazla olan bir ilaçtır. Dağılım volümünün büyük olmasının nedeni, yağda fazla erimesi ve büyük dokulara hızla geçmesidir. Eliminasyon yarı ömrü 2–4 saat arasında değişir. İnaktif dokulara geçmesi plazma konsantrasyonun devamlılığına neden olur. Proteinlere bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır; pH:7,4’de yaklaşık %80, pH:7,2’de ise %60 oranında proteine bağlanır. Böylelikle fentanilin etkisi hızlı başlar ve etki süresi morfine nazaran kısadır.(49,52)

Fentanil klirensi esas olarak hepatik metabolizma ile oluşur. Alınan fentanilin %85’i ilk 72 saat içinde vücuttan atılır. %7’si değişmeden (%6 idrar,%1 dışkı), %78’i karaciğerde metabolize olarak (%70 idrar. %8 dışkı) atılır. Metabolitleri inaktiftir(53).

Fentanil klinik olarak geniş doz aralığında kullanılır. Düşük dozda (1-2 µg/kg) analjezi sağlamak için, 2-10 µg/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamak için inhalasyon anestezikleri ile birlikte 50-100 µg/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır(54).

Fentanil, transdermal terapötik sistem(flaster) şeklinde terminal kanser ağrısının tedavisinde de kullanılır.Her bir flaster 72 saat kadar etkilidir.(49)

Farmakolojik etki 90 saniyelik bir enjeksiyon periyodunun bitimine doğru 30-60 saniye içinde başlar. Enjeksiyondan 2 saniye sonra hasta gevşer ve analjezik etki ortaya çıkar. Maksimum analjezik etki 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika arasında görülür. Plazma seviyesi 1,9-1,5 ng/ml altına indiğinde derlenme oluşur ve yeterli spontan solunum geri döner. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir(55).

Fentanil de diğer opioid agonistler gibi doza bağımlı solunum depresyonuna neden olur. Düşük dozlarda (2 µg/kg) solunum hızı azalır, kompensatuar olarak tidal volüm artar. Yüksek dozlarda solunumun üç komponentinde belirgin depresyon meydana gelir: solunum sayısı %50, dakika volümü %30-40 azalır, öksürük refleksi baskılanır. CO₂ cevap eğrisinde iki saatten daha uzun bir süre eğrinin sağa kayması ile birlikte belirgin depresyon meydana gelir. Birçok araştırmacı anestezi sırasında fentanil kullanımını takiben gelişen bifazik solunum depresyonu tanımlamıştır. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte bu fenomen yüksek hepatik klirens nedeniyle oluşan entero-hepatik sirkülasyon ile açıklanmaktadır. Sebep ne olursa olsun, solunum desteği gerektiren depresyonun belirgin bir fentanil derlenmesinden sonra bile 30 dakika ile 4 saat içinde olabileceği gösterilmiştir. Yeterli ventilasyonu önleyebilecek şiddette göğüs duvarı rijiditesine yol açabilir.(51,53)

Fentanilin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi oldukça azdır. İnhalasyon ajanları ile birlikte kullanılırsa orta derecede bir sinüzal bradikardi görülebilir. Fentanil kullanımı ile görülen bradikardinin nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber santral vagal stimülasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. (53).

Arteriyel CO₂ basıncı solunum depresyonuna sekonder olarak yükselmediği takdirde genelde tüm opioidlerin bazal kan akımı, bazal metabolik hız ve kafa içi basıncı üzerinde etkileri minimaldir. İntrakraniyal tümörü olan bazı hastalarda sufentanil ve daha az olmak üzere alfentanil verilmesinin ardından kafa içi basınç artışı bildirilmiştir. Bunun nedeni kan basıncında düşme, refleks serebral vazodilatasyon sonucu artan intrakraniyal kan volümü ve kafa içi basınç artışı olarak görülmektedir. Hipotansiyon fentanilden çok sufentanil ve alfentanil ile gelişebilirse de kan basıncında belirgin düşme seçilen opioide bağlı olmaksızın beyin parsiyel basıncını kötü etkiler. Lipid çözünürlüğünün zayıf olması nedeniyle morfin nöroanestezide genellikle tercih edilmez. Santral sinir sistemine girişi yavaş ve sedatif etkileri

uzun sürelidir. Normeperidinin birikici olması ve kardiyak depresyon yapıcı etkisi normeperidinin kullanımını sınırlar.

Fentanil bilinç kaybı olmadan psişik sedasyon, sersemlik ve mental bulanıklık yapar. Kafa içi basıncında minimal bir artışa neden olabilir, ortalama arter basıncındaki düşüğe bağlı olarak serebral perfüzyon basıncını düşürür. Fentanil postoperatif analjezik etki sağlar. Hızlı verildiğinde kas rijiditesi meydana gelir.

Bulantı, kusma, miyozis, kabızlık gibi kolinerjik etkiler görülebilir. Koledokoduodenal sfinkter spazmı ve safra yolları basıncında artmaya neden olur(51,56).

2.7 Nöromüsküler Bloke Edici İlaçlar

Bu ilaçlar, sinir kas kavşağını bloke ederek paralizi oluştururlar. Depolarizan ve nondepolarizan olmak üzere ikiye ayrılırlar. Depolarizan kas gevşeticileri Ach'e çok benzerler ve Ach reseptörüne kolayca bağlanarak kas aksiyon potansiyeli oluştururlar. Ach'den farklı olarak asetilkolinesteraz tarafından metabolize edilmezler. Sinir kas kavşağından difüzyonla uzaklaşırlar; karaciğer ve plazmada bulunan psödokolinesteraz isimli enzimle hidroliz edilirler. Nondepolarizan kas gevşeticiler ise; Ach reseptörüne bağlanırlar fakat iyon kanallarını açamazlar. Ach kendi reseptörüne bağlanamadığından son plak potansiyeli oluşamaz ve nöromüsküler blok gelişir(57).

İdeal bir kas gevşeticinin; yüksek etkinlikte, hızlı ve kısa etkili, birikmeyen, kısa sürede etkisi tamamen ortadan kalkan, kardiyovasküler yan etkileri olmayan, histamin serbestleştirmeyen, antikolinesterazlarca antagonize edilebilen özelliklerde olması tercih edilir(58).

Doksakuryum, pankuronyum, vekuronyum ve pipekuronyum kısmen böbreklerden atıldığından böbrek yetmezliğinde etki süreleri uzar. Pankuronyum verilen hastalarda hipertansiyon ve taşikardi oluşabilir. Uzun süre vekuronyum verilmesi, nöromüsküler bloğun uzamasına yol açar(57).

2.7.1 Rokuronyum

Steroid yapıda bir kas gevşeticidir. 0.6 mg/kg dozu bebeklerde 49 saniye, çocuklarda 80 saniyede adductor pollicis kasında tam paralizi sağlar. Damar bulmanın güç olduğu ve

derin anestezinin istenmediği durumlarda deltoid içine bebeklerde 1 mg/kg, çocuklarda 1.5 mg/kg dozda enjeksiyonu ile 2.5 – 3 dakika içinde yeterli entübasyon koşulları sağlar. Erişkinde 0.6 – 1 mg/kg dozda 90 saniye içinde yeterli entübasyon koşulları sağlar. Allerjik potansiyeli yönünden mevcut kas gevşeticilerin ortasında yer alır(58).

İdame için ise 0.15 mg/kg boluslar gerekir. Rokuronyum için infüzyon gereksinimleri 5 – 12 µg/kg/dk arasında değişir. Yaşlı hastalarda rokuronyum daha uzun süreli etki oluşturabilir. Rokuronyum hiç metabolize olmaz ve başlıca karaciğerden ve bir miktarda böbreklerden elimine edilir. Etki süresi böbrek hastalıklarında önemli derecede etkilenmez ancak ciddi karaciğer yetmezliği ve hamilelikte hafifçe uzar. Rokuronyum 0.9 – 1.2 mg/kg dozda süksinilkoline yaklaşan etki başlama süresine(60 – 90 saniye) sahiptir. Bu özelliği ile hızlı seri indüksiyonlara uygun bir alternatiftir.

2.8 Propofol

Propofol suda çözünmemekle birlikte soya fasulyesi yağı, gliserol ve yumurta lesitini içeren suda – yağ emülsiyonu şeklinde, intravenöz uygulamaya uygun %1'lik sulu çözeltisi mevcuttur. Enjeksiyon sırasında ağrıya neden olabilsede bu ağrı enjeksiyon öncesinde lidokain enjeksiyonu ile azaltılabilir.

Etkisi hızlı başlar. Sadece intravenöz uygulamaya uygundur. Kısa sürede karaciğerde metabolize olur. Metabolitleri idrarla atılır. Uyanma hızlıdır. İnfüzyonun kesilmesinden sonra 30 dakika içinde hasta yardımsız ayakta durabilir. Ancak büyük miktarlarda ve uzun süreli infüzyondan sonra ayılma gecikebilir. Bu durumda çekilme sendromu da görülebilir.

Propofolün kardiyovasküler sisteme ana etkisi, arteriyel kan basıncında sistemik vasküler direnç, kardiyak kontraktilite ve preloaddaki azalmaya bağlı düşmedir. Hipotansiyon, tiyopental ile olduğundan daha belirgindir fakat laringoskopi ve entübasyon ile oluşan sitümlasyonla geri çevrilir. Sistolik ve diyastolik basınçlardaki düşme 1 dakika içinde belirginleşir, en az 5 dakika sürer.

Propofol tidal volümde azalmaya neden olur. 30 – 60 saniye süren apne gelişebilir. Üst havayolu reflekslerini tiyopentalden daha iyi baskılar. Bu nedenle kas gevşemesinin yapılamadığı durumlarda, entübasyon veya laringeal maske yerleştirilmesi sırasında propofol

faydalı olur. Propofol histamin salınımına yol açabilmekle birlikte barbitüratlar ve etomidatla karşılaştırıldığında wheezing insidansı propofolde daha düşüktür.

Propofol serebral kan akımını ve kafa içi basıncını azaltır. Göz içi basıncını düşürür. Antiemetik etkisi nedeniyle gününbirlik anestezide tercih edilir. Propofol antikonvülzan özelliklere sahiptir.

Premedike edilmemiş erişkin için propofolün genel anestezideki indüksiyon dozu %1'lik solüsyondan 2 – 2.5 mg/kg'dır. 25 – 50 mg'lık dozlarda tekrarlanabilir. %1'lik solüsyonu 3 – 15 mg/kg/saat hızında infüze edilebilir. Sadece %5 Dekstroz ile ve 1/5'ten fazla olmamak üzere dilüe edilebilir. Bu solüsyon 8 saatten fazla bekletilmemelidir(59,60).

2.9 Desfluran

Desfluran metiletiler yapıdadır. Desfluranın kan ve dokudaki erirliliği düşüktür(Kan: gaz ayrışma katsayısı 0.42). Bu nedenle desfluran vücuttan çok hızlı temizlenir. Desfluranın alveoler konsantrasyonu diğer volatil ajanlarda olandan daha hızlı olarak inspire edilen konsantrasyona yaklaşma eğilimindedir.

MAC değeri insanda oksijen içinde 6 – 7.25 , %60 azot protoksit içinde 4.0 olarak bulunmuştur. Tek başına idame için kullanıldığında % 6 – 8 yoğunlukta verilmelidir. Yüksek buharlaşma basıncı, çok kısa etki süresi ve orta derecedeki etkinliği desfluranın en karakteristik özellikleridir(61).

Hemen hemen hiç metabolize olmadan akciğerlerden atılır. Rahatsız edici keskin kokusu ve iritan olması nedeniyle uyanık hastada öksürük, tükürük sekresyonunda artma ve bronkospazma neden olabileceğinden maske ve indüksiyon için uygun değildir.

Uyanma hızlı ve rahattır. Ayaktan yapılacak girişimlerde kullanılabilir. Fakat uyanma esnasında çocuk hastalarda delirium görülebilir. Sol ventrikül fonksiyonunu ve periferik vasküler rezistansı doza bağımda azaltır. Arteryel kan basıncındaki düşme de doza bağımlı olarak gelişir. Doz artışı ile kalp hızı artar. Bununla birlikte klinik yoğunluklarda kalp hızı etkilenmez. %7 yoğunluğu üzerinde ise sempatik aktivite artışıyla beraber kan basıncı ve nabız sayısında artış olur. Bu artış fentanil veya esmolol ile kontrol altına alınabilir.

Desfluran solunum sayısını artırır, tidal volümü azaltır. Alveoler ventilasyonda istirahat PaCO_2 'sinde yükselmeye neden olan total bir düşüş olur. Tükrük salgısına artma, solunumu tutma ve laringospazma yol açabilir.

Serebral damarları direkt olarak genişleterek normotansiyon ve normokarbide serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı artırır. Serebral vasküler rezistansın azalması ile birlikte O_2 'nin serebral metabolizma hızı belirgin derecede azalır. Serebral O_2 tüketimi azalır. Böylece hipotansif etkisine karşın aerobik metabolizma sürdürülebilir.

Böbrekler, karaciğer ve gastrointestinal sistem üzerine bilinen bir toksik etkisi yoktur.

Kas gevşetici ajanları potansiyalize eder(62).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayı ve hastaların bilgilendirilip onayları alınarak Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Çalışma prospektif randomize olarak planlandı. ASA III grubu, 40 – 70 yaş arası, 10 kadın 30 erkek, elektif koroner arter cerrahisi planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Ciddi bradikardi, birinci dereceden ileri kalp bloğu, hasta sinüs sendromu, son 1 ay içerisinde MI hikayesi olan, kardiyojenik şok, belirgin kalp yetersizliği (sol ventrikül disfonksiyonu , EF <%30), semptomatik mitral ve aort kapak hastalığı, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, endokrin bozukluk(diabetes mellitus,cushing sendromu,kronik kortizol kullanımı), bronkospazm, bronşiyal astım periferik damar hastalıkları, akut intermittant porfiria, alerji hikayesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca endotrakeal entübasyonu tek seferde ve 30 saniyenin altında gerçekleştirilemeyen yada entübasyona bağlı komplikasyon gözlenen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Anestezi uygulaması:

Tüm hastalar operasyondan bir gün önceden görülüp, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların laboratuvar değerleri incelendi ve hastalar operasyonla ilgili bilgilendirilip yazılı onayları alındı. Hastalar laringoskopi öncesi mallampati testiyle değerlendirildi. Mallampati 1 veya 2 olan hasta grubu çalışmaya alındı. Gecedan oral 10 mg diazepam ile premedikasyon uygulandı.

Ameliyathaneye alınan tüm hastalara operasyon öncesi sağ koldan 18 G kanül ile damar yolu açılarak %0.9'luk izotonik infüzyonuna başlandı. Tüm hastalar Datex-Ohmeda S/5 marka monitör ile EKG(DII,V5), Periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), Kalp atım hızı (KAH) non-invaziv monitörize edildi.

Tüm hastalara 20 G kanül ile sol radial artere girilerek invaziv arteryel kan basınçları (sistol arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB)) Datex-Ohmeda S/5 marka monitör ile monitörize edildi. Hastaların sistolik, diastolik,

ortalama arter basınçları, kalp atım hızı, ST analizi, kalp ritmi ve oksijen satürasyonları ölçülerek bazal değer (başlangıç) olarak kaydedildi.

Hastalar indüksiyon öncesi rastgele iki gruba ayrıldı. Grup L (n=20)'deki hastalara 1 mg/kg %2 lidokain ve Grup E (n=20)'de ki hastalara 0.5 mg/kg esmolol iv. bolus olarak 1 dakikada uygulandı. Bu ilaçları takiben indüksiyon ilaçları olarak propofol 3 mg/kg, rokuronyum 0.6 mg/kg, fentanil 25 µg/kg iv uygulandı. İndüksiyon sırasında hastaların ventilasyonu %100 O₂ ile sağlandı. Anestezi indüksiyon ilaçlarını uyguladıktan 3 dakika sonra laringoskopi ve entübasyon aynı anestezi doktoru tarafından 30 saniye içerisinde gerçekleştirildi.

Tüm hastalarda anestezi idamesi desfluran, rokuronyum ve fentanil ile sağlandı. Tüm hastalara standart cerrahi ve kardiyopulmoner bypass(32⁰C hipotermi, retrograd kan kardiyoplejisi) uygulandı.

Sistolik, diastolik, ortalama arter basınçları, kalp atım hızı, ST analizi, kalp ritmi ve oksijen satürasyon değerleri toplam 8 dönemde ölçüldü. Ölçümler; bazal değer (başlangıç), çalışma ilaçları verildikten 1 dak. sonra, entübasyondan hemen önce, entübasyon sonrası 1., 2., 3., 4. ve 5. dakika olmak üzere toplam 8 dönemde ölçülüp kaydedildi. (T0-T7).

Ortalama arteriyel basıncın başlangıç değerine göre % 20 azalması veya < 80 mHg olması ve 60 sn'den uzun sürmesi hipotansiyon kabul edildi. Kalp tepe atımının 50 atım/dakika veya altında olması ve 60 sn'den uzun sürmesi bradikardi olarak değerlendirildi.

Tüm hastaların plazma kortizol düzeyleri; indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası 15. ve 30. dakikalarda olmak üzere 3 dönemde ölçülüp kaydedildi. Plazma kortizol değerleri hastanemiz biyokimya labarotuarında Architecct İ1000 SR marka cihazda chemiluminescence yöntemiyle ölçüldü. (Kortizol normal değerleri; 3,7-19,4 µg/dL)

Tüm hastaların kan glukoz düzeyleri; indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası 15. ve 30. dakikalarda olmak üzere 3 dönemde ölçülüp kaydedildi. Kan glukoz değerleri; hastadan alınan kan gazı örneklerinde hastanemizde kullanılan Radiometer ABL 700 Cihazında ölçülerek değerlendirildi. (Kan glukoz normal değeri; 70-105mg/dL),

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 10.00 programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede t- Student testi; Ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama değer \pm standart sapma olarak verildi. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Tablo I. Demografik özellikler

	Grup E (n=20)	Grup L (n=20)
Cinsiyet (K/E)	4/16	6/14
Yaş (Yıl)	60,80±10,16	61,65±7,68
Ağırlık (Kg)	82,10±9,01	81,45±10,65
Mallampati (I/II)	7/13	8/12

Gruplar arasında demografik (yaş, cinsiyet, ağırlık ve mallampati derecesi) özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (Tablo I).

Tablo II: Olguların Sistolik Arter Basıncı (SAB) Değerleri (mmHg)

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Grup E	189,8±36,4	148,0 ±27,7	114,4±17,9	113,5±19,7	117,1±18,4	117,4±16,9	118,2±14,7	117,5±13,4
Grup L	179,7±31,7	161,3±28,5	124,6±24,8	130,0±23,6	130,1±25,1	123,8±15,1	119,5±15,7	120,9±15,2

SAB,DAB,OAB, KAH,SpO₂ değerlerinin ölçüm zamanları; bazal değer, çalışma ilacı verildikten 1 dak. sonra, entübasyondan hemen önce, entübasyon sonrası 1., 2. ,3., 4. ve 5. dakika olmak üzere toplam 8 dönemdir. (T0-T7).

Gruplar arasında başlangıç (bazal değer= T0) dönemindeki sistolik arter basınç değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Her iki grupta da SAB değerlerinin bazal değerlerine göre diğer ölçüm zamanlarında azaldığı görüldü. Ancak Esmolol kullanan gruptaki hastalarda entübasyon sonrası 1.dakikadaki SAB değerlerinin Lidokain kullanan gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptandı. (p=0,02) .

Diğer lm zamanlarında SAB değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadı.

Tablo III: Olguların Diastolik Arter Basınç (DAB) Değerleri(mmHg)

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Grup E	75,90 ±11,48	73,00 ±8,59	55,60 ±8,59	54,45 ±8,63	66,55 ±8,47	55,50 ±7,21	55,95 ±6,38	56,20 ±7,25
Grup L	74,65 ±13,10	71,70 ±10,68	59,70 ±11,74	65,70 ±15,91	64,55 ±15,04	62,10 ±13,81	59,35 ±10,29	60,05 ±10,60

Gruplar arasında operasyon öncesi (bazal değer= T0) dönemdeki diastolik arter basınç değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadı.

Her iki grupta da DAB değerlerinin bazal değerlerine göre diğer ölçüm zamanlarında azaldığı görüldü.

Ancak Esmolol kullanan grupta entübasyon sonrası 1. dakikadaki DAB değerleri Lidokain kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptandı. (p=0,008) .

Diğer lm zamanlarında DAB değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadı.

Tablo IV: Olguların Ortalama Arter Basınç (OAB)Değerleri(mmHg)

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Grup E	113,10 ±15,51	95,05 ±13,53	73,85 ±11,64	72,95 ±12,14	77,25 ±11,98	75,40 ±9,28	76,20 ±8,67	76,05 ±8,39
Grup L	111,85 ±16,26	100,60 ±13,59	81,55 ±15,76	82,30 ±12,60	84,55 ±17,35	81,15 ±12,10	79,90 ±11,37	80,00 ±10,57

Her iki grupta da OAB değerlerinin bazal değerlerine göre diğer ölçüm zamanlarında azaldığı görüldü.

Esmolol kullanan grupta entübasyon sonrası 1. dakikada ölçülen OAB değerlerinde Lidokain kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı. (p=0,002)

Diğer ölçüm zamanlarında OAB değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo V: Olguların Kalp Atım Hızı Değerleri(Atım/dakika)

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Grup E	87,05 ±13,34	78,75 ±13,79	75,05 ±14,08	74,50 ±14,90	75,20 ±14,07	76,20 ±14,36	75,70 ±13,73	75,10 ±12,42
Grup L	88,45 ±11,65	87,05 ±12,36	81,20 ±12,73	84,50 ±10,98	84,00 ±10,39	82,45 ±11,07	79,85 ±12,03	80,70 ±12,53

Gruplar arasında operasyon öncesi T0 döneminde (bazal değer) ölçülen kalp atım hızı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Her iki grupta da KAH değerlerinin bazal değerlerine göre diğer ölçüm zamanlarında azaldığı görüldü.

Esmolol kullanan grubun entübasyon sonrası 1. ve 2. dak.daki KAH değerlerinin Lidokain kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptandı. ($p_1=0,002$; $p_2=0,03$)

Diğer ölçüm zamanlarında KAH değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tüm ölçüm zamanlarında SpO₂ değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma sırasında hiçbir hasta kardiyak aritmi gelişmedi. EKG V5 ve D2 derivasyonlarında iskemik değişiklikler görülmedi.

Tablo VI: Olguların Plazma Kortizol Değerleri ($\mu\text{g/dL}$)

	İndüksiyon öncesi	Entübasyondan 15 dakika sonra	Entübasyondan 30 dakika sonra
Grup E	12,20 \pm 3,24	9,89 \pm 3,03	7,70\pm3,19
Grup L	12,39 \pm 5,19	11,61 \pm 5,38	12,17\pm5,60

Esmolol kullanan grupta entübasyon sonrası 30. dakikadaki plazma Kortizol değerleri Lidokain kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı. ($p=0,0004$).

Diğer ölçüm zamanlarında plazma Kortizol değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo VII: Olguların Kan Gluloz Değerleri (mg/dL)

	İndüksiyondan önce	Entübasyondan 15 dakika sonra	Entürbasyondan 30 dakika sonra
Grup E	128,10±26,35	121,10±20,31	103,35±26,55
Grup L	121,85±30,19	119,25±25,99	122,25±29,85

Esmolol kullanan grupta entübasyon sonrası 30. dakikadaki kan glukoz düzeyi Lidokain kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı. (p=0,04)

Diğer ölçüm zamanlarında kan glukoz düzeyi bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Laringoskopi ve tüpün yerleştirilmesi sırasında refleks hemodinamik yanıtın oluşması uyarılan infraglotik reseptörler ile glossofarengial ve vagal yoldan taşınan afferent uyarılar önemli rol oynar. Bu uyarılar adrenalin ve noradrenalin salınımına yol açar (12). Bunların sonucunda, genellikle kan basıncı ve kalp atım hızında artış, ender olarak da kalp hızında azalma geliştiği bildirilmiştir(11,13). Bu yanıtlar 1-2 dk. içinde pik yapar ve genellikle 5-6 dk.'da normale döner. Taşikardi ender olarak 10 dk. sürer (13). Bu etkiler normal sağlıklı kişilerde iyi tolere edilebilir. Ancak oluşan hipertansiyon, taşikardi miyokardın oksijen gereksinimini arttırmakta ve koroner perfüzyon zamanını kısaltmaktadır. (12).Bu istenmeyen etkileri ortadan kaldırmak için derin anestezi, topikal veya intravenöz lidokain, direkt etkili vazodilatatörler α veya β adrenerjik blokerler, opioidler, magnezyum ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı önerilmektedir (4,11,12,14,15).

Biz  alışmamızı ASA III grubu, 40 – 70 yaş arası elektif koroner arter cerrahisi planlanan hastalarda gerçekleştirdik. İndüksiyon  ncesi Grup L (n=20)'deki hastalara 1 mg/kg %2 lidokain ve Grup E (n=20)'de ki hastalara 0.5 mg/kg esmolol iv. bolus olarak uyguladık. İlacın uygulanmasını takiben propofol 3 mg/kg , rokuronyum 0.6 mg/kg, fentanil 25 μ g/kg iv ile anestezi indüksiyonunu sağladık. İndüksiyondan 3 dakika sonra laringoskopi ve entübasyon aynı anestezi doktoru tarafından yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda; Esmolol kullanılan grupta SAB, DAB, OAB değerlerinde başlangıç değerine göre anlamlı azalma saptandı. Lidokain kullanılan grupta da SAB, DAB, OAB değerlerinde başlangıç değerine göre anlamlı azalma saptandı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında Esmolol kullanılan grupta entübasyondan sonra 1. dakikada (T3)  l ulen SAB, DAB, OAB değerlerinin Lidokain kullanılan gruba göre anlamlı azalma saptandı. Esmolol kullanan grupta entübasyon sonrası 1. ve 2. dakikada KAH değerlerinde Lidokain kullanılan gruba göre anlamlı olarak azalma saptandı. Esmolol kullanan grupta entübasyon sonrası 30. dakikadaki plazma Kortizol ve kan glukoz değerlerinde Lidokain kullanılan gruba göre anlamlı azalma saptandı.

Emrah H. ve arkadaşları (63) 2005 yılında; kardiyak problemi olmayan ve laparotomi geçirecek (total abdominal histerektomi, myomektomi ve kolesistektomi) hastalarda yaptıkları “Laringoskopi, Entübasyon ve Ekstübasyona Bağlı Hemodinamik Yanıtın  nlenmesinde Esmolol ve Lidokainin Etkilerinin Karşılaştırılması” adlı çalışmada; tiyopental sodyum 5-7

mg /kg, vekuronyum 0.1 mg kg-1, fentanil 1-2µg kg-1 ile uygulanan anestezi indüksiyonu sonrası Grup E olgulara esmolol 0,5 mg /kg iv bolus, sonrasında esmolol 0,2 mg/kg SF ile 8 cc'ye tamamlanarak 4 dk.'da iv infüzyon şeklinde uygulamışlar. Grup L olgulara; indüksiyon sonrası lidokain 1,5 mg/ kg iv bolus, sonrasında 8 cc SF 4 dk.'da iv infüzyon şeklinde uygulamışlar. Çalışmanın sonucunda esmololün kontrol grubuna göre özellikle SAB kontrolünde etkin olduğunu, ancak 1.5 mg/ kg dozunda verilen lidokaine bir üstünlüğünün olmadığını, kalp hızındaki artışın klinik olarak esmolol grubunda daha iyi baskılandığını, ancak ne lidokain, nede kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir istatistiksel farklılık olmadığını saptadıklarını bildirmişlerdir. Esmolol ve lidokainin kalp hızı üzerine olan etkilerinin kontrol grubu ile benzer olmasını, esmolol ve lidokainin etkilerinden çok anestezi indüksiyonunda kullanılan tüm ilaçların kalp hızını baskılayıcı etkisine bağlı olduğunu belirtmişlerdir.

Figueredo E ve arkadaşları(64) ; Laringoskopi ve entübasyonun neden olduğu hemodinamik değişikliklerin baskılanmasında uygun esmolol dozunu bulmak için yapılan meta analiz çalışma sonucunda esmolol 0,5 mg/kg 1 dk.'da iv bolus, sonrasında 0,2-0,3 mg/kg 4 dk.'lık iv infüzyon şeklinde uygulanmasının uygun olduğunu bildirmişlerdir .

M. Andrew Levitt ve arkadaşları (65) 2001 yılında yaptıkları çalışmada; izole kafa travması olan hastalarda entübasyon sırasında zararlı kalp hızı ve kan basıncı artışını azaltmak için entübasyondan 3 dakika önce 2 mg/kg esmolol yada 1,5 mg/kg lidokain uygulamışlar ve etkinlikleri araştırmışlar. Çalışmanın sonucunda; iki grup arasında KAH,DAB ve OAB değişikliğinde bir fark görülmediğini, benzer hemodinamik değişiklik yazmışlardır.

Bakiye U. ve arkadaşlarının (66); 2002 yılında yaptıkları “Esmolol, Lidokain ve Fentanilin Endotrakeal Entübasyon sırasında hemodinamik değişikliklere etkileri” adlı çalışmada genel cerrahi operasyonu geçirecek hastalara 1,5 mg/kg esmolol veya 1,5 mg/kg Lidokain veya 1µgr/kg fentanil entübasyondan 2 dakika önce uygulamışlar. Çalışmanın sonucunda; esmololün taşikardiyi önlediğini ve basınç üretim oranını azalttığını; fentanilin hipertansiyon ve basınç üretim oranını azalttığını, fakat lidokainin taşikardi ve hipertansiyonu önlemekte etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Esmololün 2 mg/kg bolus olarak laringoskopi ve entübasyondan 2 dk önce verilmesi, taşikardiyi önlemekte yeterli fakat hipertansiyonu önlemekte yeterli olmadığını belirtmişlerdir.

Esmolol, suda çözünür kardiyoselektif ve ultra-kısa etkili β -adrenerjik antagonistidir. Elektif cerrahi geçirenlerde entübasyona kalp hızı ve kan basıncı tepkilerinin her ikisinin de kontrol edilmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (65). Bolus dozların uygulanmasından sonra kalp hızı üzerine pik etkisi 1.dakikada, kan basıncı üzerine etkisi ise 2. dakikada başlar (36).

Biz çalışmamızda; esmolol dozunu 0,5 mg/kg olarak ayarladık Ancak infüzyon dozu uygulamadık. Kalp cerrahisi ameliyatlarında hemodinamik yanıtı baskılamak için yüksek doz fentanil sık kullanılmaktadır. Biz tüm hastalara indüksiyonda fentanil 25 μ g/kg iv olarak uyguladığımız için esmolol infüzyon dozuna ihtiyaç duymadık.

Abou-Madi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (67) farklı dozlarda lidokainin (1,5 mg/kg ve 0,75 mg/kg) etkinliğini araştırmışlar. Çalışmanın sonucunda; laringoskopi ve entübasyondan 30 sn önce i.v. uygulandığında 0.75 mg/kg dozun etkin olmadığını, 1.5 mg/kg lidokainin hipertansiyon ve taşikardiye önlemekte etkili olduğunu bildirmişlerdir. Himes ve arkadaşları (68) lidokainin; laringoskopi ve entübasyona karşı oluşan kardiyovasküler cevapları önlediğini belirtmişlerdir. Pathak ve arkadaşları (69) lidokain 2 mg/kg dozunu hipertansiyon, taşikardi ve RPP artışlarını önlemediğini bulmuştur. Tam ve arkadaşları (70); entübasyondan 3 dk.önce 1.5 mg/kg lidokainin taşikardi ve hipertansiyonu engellediğini rapor etmişlerdir. Splinter ve Cervenko (71);1.5 mg/kg intravenöz lidokainin MAP artışını zayıflattığı fakat SBP,DBP ya da HR yi etkilemediğini göstermiştir.

Hava yolundaki uygulamalarda (entübasyon, ekstübasyon, laringoskopi) hemodinaminin kontrolü amacıyla önerilen doz 1.5 mg/kg i.v. olup, işlemiden 3 dakika önce uygulanmalıdır(7,10,39,40). Biz çalışmamızda lidokain dozunu 1 mg/kg olarak ayarladık.

Sonuç olarak diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve kalp hızı kontrolünde Esmolol'un Lidokain'e göre daha etkin olduğunu gözlemledik.

İnsanda kortizol ana glukokortikoid olup, önemli fizyolojik stresslerde yaşamı sürdürebilmek için vazgeçilmezdir. Stress yanıtta, sistemik stressin tipine göre kortizol düzeyi artar (44).

Dolaşımdaki kortizolun %90'ı corticosteroid-binding globulin (CBG) ve albumine bağlıdır. Yüzde 10'u ise serbest dolaşır. İnfüri ile birlikte kanda kortizol düzeyi yükselirken, bağlı kortizol miktarı düşer (45).

Kortizol metabolizmanın önemli uygulayıcılarından biridir. Glukagon ve epinefrin etkilerini potansiyalize ederek kan şekerinin yükselmesine yol açar (44)

Endotrakeal entübasyona karşı stres yanıtı ölçmede kortizol ve kan glukoz düzeyini değerlendirdiğimizde, Esmololün özellikle entübasyon sonrası 30. dakikadaki serum kortizol ve kan glukoz düzeyi kontrolünde daha etkin olduğunu gözlemledik.



6. SONUÇ

Gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada ASA III grubu, 40-70 yaş arası elektif koroner arter cerrahisi yapılan hastalarda ; gruplar arası karşılaştırma yapıldığında Esmolol kullanılan grupta entübasyondan sonra 1. dakikada (T3) ölçülen SAB, DAB, OAB değerlerinin Lidokain kullanılan gruba göre anlamlı derecede azaldığını saptadık..

Diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve kalp hızı kontrolünde Esmololün daha etkin olduğunu gözlemledik.

Endotrakeal entübasyona karşı stres yanıtı ölçmede kortizol ve kan glukoz düzeyini değerlendirdiğimizde, Esmololün özellikle entübasyon sonrası 30. dakikadaki serum kortizol ve kan glukoz düzeyi kontrolünde daha etkin olduğunu gözlemledik.

Özellikle koroner arter hastalığı olan hipertansif hastalara anestezi verilmesi öncesi bu tip ilaç uygulanmasının perioperatif endomiyokardiyal iskemi ve miyokard infarktüsü riskini azaltacağıın önemi mutlak göz önünde bulundurulmalıdır..

Hipertansif koroner arter hastalığı olan hastalarda yaptığımız bu çalışmanın değişik doz ve zaman aralıklarında olgu sayıları artırılarak yapılması daha detaylı sonuçlar verecektir.

KAYNAKLAR

1. Mangona D.T., Hollenberg M., Fegert G., et al. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery-1: incidence and severity during the 4 day perioperative period. *J Vasc. Surg.* 1991; 17: 843-850
2. McCann R.L., Clements F.M., Silent myocardial ishchemia in patients undergoing peripheral vascular surgery: incidence and association with perioperative cardiac morbidity and mortality. *J Vasc. Surg.* 1989; 9: 583-587
3. Kayhan Z. Endotrakeal Entübasyon, Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004; 243-306
4. Hamaya Y., Dohi S., Differences in cardiovascular response to Airway stimulation at different site and blockade of the responses by lidocaine. *Anesthesiology* 2000; 93: 95-103
5. Morgan E.G., Mikhail M.S.,Murray M.J., Airway Management In: *Clinical Anesthesiology* 3rd edition. New York: The McGraw-Hill Companies 2002; 93: 95-103
6. Hung O., Understanding hemodynamic responses to tracheal intubation to tracheal intubation. *Can J Anaesth* 2001; 48: 723-726
7. Hamaya Y, Dohi S. Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of the responses by lidocaine. *Anesthesiology* 93:95- 103,2000
8. Lea-Febirger Endotrakeal Anesthesia Complications. Collins VJ.Editor *Principles of Anesthesia*; 3.th edition, , Philedelphia; 1993;Vol 1, 571-575
9. Bansal S, Pawar M. Haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in with pregnancy-induced hypertension; effect of intravenous esmolol with or without lidocaine. *İnt J.Obstet Anesth.* 11:4-8,2002
10. Morgan EG; Mikhail MS, Murray MJ, et af. In: *Airway management.Clinical Anesthesiology* 3.edition. New York: The McGrawHiII Companies; 2002; 59-85
11. Kurian SM, Evans R, Femandes NO, et al. The effect of an infusion of esmolol on the incidence of myocardial ischaemia during tracheal extubation following coronary artery surgery. *Anaesthesia* 56:11631968.,2001
12. Morgan E, Maged M. *Complications of Laryngoscopy&intubation.*In: *Clinical Anesthesiology.* 1.ed. Prentice-Hall International Inc, Los Angeles, 1991; 3 (59: 67-68)
13. Collins V.J. *Principles of anesthesia ; endotracheal Anesthesia III Complications.* 3th edition. Lea-Febirger. Philedelphia 1993; 571-575
14. Kaplan J.D., Schuster D.P.: *Physigolic consequences of tracheal intubation.* *Clinics in Chest Medicine* 1991; vol 12, NO3: 425-432

15. Fox E.J., Sklar G.S., Hill C.H., King B.D.: Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977; 47: 524-525
16. Edwards N.D., Alford A.M., Dobson P.M.S., Peacock J.E., Reilly C.S.: Myocardial ischemia during tracheal intubation and extubation. *Br. J Anest.* 1994 Oct;73(4):537-9
17. Miller D.R., Martineau R.J.:Esmolol for control of Haemodynamic responses during anesthetic induction *Can J. Anaesth.* 1989; 36:164-165
18. Martin D.E., Rosenborg H., Aukburg S.J.: Low dose fentanyl blunts circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg* 1982; 61: 680-684
19. Kayaalp O.: Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri. *Tıbbi Farmakoloji.* 6.baskı, 1992 cilt 2; 1316
20. Mancia G.,Charlmers J.,Julius S.,Saruta T.:Manuel of Hypertension 5.ed., Elsevier Science ltd., Monza, Italy, 2003; Vol. 2,317-319
21. Kayaalp O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. baskı, 2009, 454-466
22. Morgan GE, Mikhail SM, Murray MJ, Larson CP. Adrenergic Antagonists. In: *Clinical Anesthesiology.* 3. ed, Lange Medical Books, New York, USA, 2002; 220- 223
23. Leonard S. Jacob: *National Medical Series* 3rd edition: Beta Adrenoceptor Blockers: P: 94- 144
24. London M.J. Drug affecting adrenoceptors: β adrenergic antagonists. IN: Bowdle TA, Horita A, *The pharmacological Bas. Of Anest.* NY: Churchill Livingstone Inc.;1994
25. Tomori Z., Widdicombe J.G., Muscular, bronchomotor and cardiovascular reflexes elicited by mechanical stimulation of the resp. tract. *J.Phis.* 1969: 200:.25-49
26. Kayaalp O, Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri, *Tıbbi Farmakoloji,* 10. Baskı, 2002;1130- 1140
27. Turlapaty P., Laddu A., Murthy V.S., Singh B., Lee R., Esmolol: a titrable short acting intravenous beta blocker for acute critical care settings. *AmHerathJ.* 1987 Oct.: 114(4Pt1): 866-865
28. Sinetos AL, Hulse J, Pritchett EL.Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esmolol administered as an intravenous bolus. *Clin Pharmacol Ther* 41;112- 17,1987
29. Sheppard D., DiStefano S., Byrd R.C., et al. Effects of esmolol on Airway function in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 1986; 26:169-174
30. Gold M.R., Dec G.W., Cocca-Spofford D. et al. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD, *chest* 1991; 100: 1215-1218

31. Kanitz D.D., Ebert T.J., Kampine J.P., İntraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. J Clin. Anesth. 1990; 2: 238-242
32. Gray R.J., Bateman T.M., Czer L.S., Conklin Cand Matloff J.M. Use of esmolol in hypertension after cardiac surgery. Am J Cardiol 1985; 56: 49-56
33. Mooss An, Hilleman D.E., Mouhiddin S.M., et al. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta blocker therapy Ann Pharmacother 1994; 28: 701-703
34. Kirshenbaum J.M., Kloner R.A., McGowan N., et al. Use of an ultrashort-acting beta blocker (esmolol) in patients with acute myocardial ischemia and relative contraindications to beta blockade therapy. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 773-780
35. Kayaalp O, Tıbbi Farmakoloji 10. Baskı Hacettepe Taş Kitapçılık Ankara 2002;801-804
36. Heper C. Aritmiler. Multidisipliner kardiyoloji Nobel&Güneş yayıncılık Bursa 1992;290
37. Kayaalp O, Tıbbi Farmakoloji 10. Baskı Hacettepe Taş Kitapçılık Ankara 2002;511-512
38. Thomson PD.,Melmon KL.,Richardson JA.,Cohn K.: Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. Ann.İntern Med. 1973 Apr;78(4):499-508
39. Lev R; Rosen P. Prophylactic lidocaine use preintubation: a review. J Emerg Med 12:499-506.,1994
40. Bidwai AV, Bidwaî VA, Rogers CR, et al. Blood pressure and pulse rate responses to endotracheal extubation with and without prior injection of lidocaine. Anesthesiology;51:171-173,1979
41. Wallash B. Trauma. Shoemaker WC. Textbook of critical care, 4nd edition.London: WB Saunders company 1998; 1230-1321.
- 42.Oh TE. Endocrine disorders.In: Oh TE. Intensive care manuel. 4nd edition. Oxfort: A division of reed educational and Professional publishing Ltd; 1997; 565-614.
- 43.Malazgirt Z. Travmaya nöroendokrin, immün ve metabolik cevaplar. Sahinoğlu AH.Yoğun Bakım sorunları ve tedavileri. Ankara: Türkiye klinikleri; 2003; 2(25): 305-330.
44. Schwartz's Surgery 8th Edition pg.6
45. Kayaalp O S. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Hacettepe-TAŞ 9. Baskı 2000; 2:1252-64.
46. Schwartz's Surgery 8th Edition pg.7 pg.9
47. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Taş, 1998, 2. Cilt, 8. Baskı:1241

48. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. Mayo Clin Proc 2004;79: 992–1000.
49. Kayaalp O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. baskı, 2009, 796-810
50. Way W.L. and Way E.L., Narcotic analgesics and antagonists. Basic and Clinical Pharmacology Ed: Katzung B.G., Lange, Los Altos, 1982; 309
51. Morgan E.G., Mikhail M.S., Murray M.J.: Klinik Anesteziyoloji Lange 4. baskı, 2008, 192-196
52. Schug SA, Zech D, Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. Drug Safety 1992; 7 :200-213
53. Andrews C.J.H., Prys-Roberts C. Fentanyl a Review. Clinics in Anesthesiology 1983; (1): 97-12
54. Stoelting R.K., Opioid agonists and antagonists. Pharmacology and physiology in anesthetic Practice JB Lippincot Company, Philedelphia 1993 :384
55. Collins JA. Principles of anaesthesiology. General anesthesia-special considerations. Third ed. Lea and Febiger , Philedelphia 1993: 84
56. White PF, Miller RD. Outpatient Anesthesia. Anesthesia 2. ed. Churchill Livingstone, New York, 1986; 1895
57. Morgan E.G., Mikhail M.S., Murray M.J.: Klinik Anesteziyoloji Lange4. baskı, 2008, 210-224
58. Kayhan Z. Endotrakeal Entübasyon, Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004; 168-175
59. Kayhan Z. Endotrakeal Entübasyon, Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004; 120
60. Morgan E.G., Mikhail M.S., Murray M.J.: Klinik Anesteziyoloji Lange 4. baskı, 2008, 200-202
61. Morgan E.G., Mikhail M.S., Murray M.J.: Klinik Anesteziyoloji Lange 4. baskı, 2008, 172-173
62. Kayhan Z. Endotrakeal Entübasyon, Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004; 92-93
63. Keskin Emrah H., Bilgin H, Laringoskopi,Entübasyon ve Ekstübasyona Bağlı Hemodinamik Yanıtın Önlenmesinde Esmolol ve Lidokainin Etkilerinin Karşılaştırılması, Türk Anest. Rean. Der Dergisi 2005;33(6):463-470

64. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a metaanalysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:1011-1022.)
65. Levitt A., Dresden M., The Efficacy of Esmolol versus Lidocaine to Attenuate the Hemodynamic Response to Intubation in Isolated Head Trauma Patients, *Academic Emergency Medicine*, Jan 2001, Vol:8 No:1
66. Ugur B., Ogurlu M., Gezer E., Aydin O.N., Gürsoy F., Effects of Esmolol, Lidocaine and Fentanyl on Haemodynamic Responses to Endotracheal Intubation, *Clin Drug Invest*, 2007; 27 (4):269-277
67. Abu-Madi MN, Keszler H, Yacoub JM, Cardiovascular reactions to laryngoscopy and tracheal intubation following small and large intravenous doses of lidocaine. *Can Anesth Soc J* 1977;24:12-9
68. Himes RS, DiFazio CA, Burney RG. Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology* 1977; 47:437-40
69. Pathak D, Slater RM, Ping SS, et al. Effects of alfentanil and lidocaine on the hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *J Clin Anesth* 1990; 2:81-5
70. Tam S, Chung F, Campbell M, Intravenous lidocaine: optimal time of injection before tracheal intubation. *Anesth Analg* 1987; 66; 1036-8
71. Splinter WM, Cervenka F, Hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation in geriatric patients: effects of fentanyl, lidocaine and thiopentone. *Can J Anaesth*. 1989; 36:370-6