

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA ETOMİDAT KULLANIMININ
SİGARA İÇENLERDE ENDOKRİN FONKSİYONLAR ÜZERİNE
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Cevdet SÜMER**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

..... **Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda yardımcı olan deneyimlerinden faydalandığım, desteğini her zaman yanımda bulduğum, bilgi ve becerilerimin artmasında büyük katkıları olan, tez çalışmamın her aşamasında sınırsız destek ve yardımlarını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince eğitimime büyük katkısı bulunan, ilgi ve emeklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan değerli hocalarım Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL, Prof. Dr. M. Akif YAŞAR, Prof. Dr. M. Kemal BAYAR, Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ, Yrd. Doç. Dr. A. Belin ÖZER'e sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ameliyathane, Anestezi Yoğun Bakım ve Algoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim, kıymetli babam ve canım çocuklarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Sigara kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan sağlık sorunları iyi bilinmektedir. Tütün bileşenleri KAH, KB ve sistemik vasküler rezistansta artışa yol açmaktadır. Etomidat adrenal supresyon yaparak kan kortizol seviyesinde azalmaya ve kortizol prekürsörlerinde artışa yol açmaktadır.

Çalışmamızda cerrahi stresle artmış endokrin cevap üzerine anestezi indüksiyonunda kullanılan etomidatın sigara içen ve içmeyen hastalarda etkilerinin belirlenmesini amaçladık.

Non-kardiyak elektif cerrahi yapılan ASA I, II risk grubundaki 80 erişkin hastada etomidat ve propofol ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Hastalar kendi aralarında gelişigüzel olarak sigara içen ve içmeyenlerden oluşan iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastalara 0,3 mg/kg etomidat veya 2-2,5 mg/kg propofol ile anestezi indüksiyonu yapılarak, verilen anestezi indüksiyon ajanı ve sigara içip içmemesine göre grup sayısı dörde çıkarılmış oldu.

Grupların demografik verileri, cerrahi süreleri, OAB, SpO₂ ve beyaz küre değerleri arasında fark yoktu. Birinci saatteki kortizol değerleri Grup IE'de Grup IIP'ye ve Grup IIE'de Grup IIP'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.05). Bulantı-kusma skoru birinci dakikada Grup IIE'de Grup IE ve Grup IP'ye ayrıca 15 ve 30. dakikada Grup IIE'de Grup IE, Grup IP ve Grup IIP'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05).

Sonuç olarak çalışmamızda etomidat ile anestezi indüksiyonunun sigara içen hastalarda propofolle anestezi indüksiyonuna göre endotrakeal entübasyon ve cerrahi stresle artmış endokrin yanıtı daha iyi kontrol ettiğini belirledik. Propofol ile anestezi indüksiyonunun etomidatla anestezi indüksiyonuna göre bulantı-kusma sıklığını azalttığını gördük. Burada propofolle anestezi indüksiyonu yapılan ve sigara içen hastalarda yükselen kan kortizol seviyesinin de etkili olduğunu saptadık.

Anahtar kelimeler: Genel anestezi, sigara, kortizol, etomidat, bulantı-kusma.

ABSTRACT

EFFECT OF INDUCTION OF ANESTHESIA WITH ETOMIDATE ON CIGARETTE SMOKERS' ENDOCRINE FUNCTIONS

Health problems related to cigarette smoking are well known. The components of tobacco cause CAD, BP and increased systemic vascular resistance. Etomidate via adrenal suppression leads to decreased blood cortisol levels and increased cortisol precursors.

In our study, we aimed to determine that the effects of etomidate which is used for increased endocrine response by surgical stress during induction of anesthesia on smoker and non-smoker patients.

Induction of anesthesia with etomidate and propofol were applied to 80 patients who underwent elective non-cardiac surgery with ASA I and II risk groups. Patients were randomly divided into two groups as non-smoker and smoker. For induction of anesthesia 0.3 mg/kg etomidate or 2-2.5 mg/kg propofol given to patients in both groups and according to anesthetic agents and smoking status patients' groups number were increased to four.

Demographic data, duration of surgeries, MAP, SpO₂, and WBC were not different among groups. Cortisol levels were found significantly lower at the first hour in Group IE than Group IIP and Group IIE than Group IIP ($p < 0.05$). Nausea-vomiting scores were found significantly higher at the first minute in Group IIE than Group IE and Group IP, also they were found significantly higher at 15th and 30th minutes in Group IIE than Group IE, Group IP and Group IIP ($p < 0.05$).

As a result, we determined in our study that when induction of anesthesia with etomidate in smokers compared with induction of anesthesia with propofol, etomidate was found to better control increased endocrine response due to endotracheal intubation and surgical stress. We found that induction of anesthesia with propofol reduced frequency of nausea-vomiting when compared with etomidate. Also we found that increased blood cortisol levels were effective in smoker patients whose induction of anesthesia was ensured with propofol.

Key Words: General Anesthesia, cigarette, cortisol, etomidate, nausea-vomiting.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.1.1. Türkiye’de anestezi	4
1.1.2. Genel anestezi	5
1.1.2.1. Genel anestezi uygulamasında dönemler ve klinik	5
1.1.2.2. Anestezi indüksiyonu	6
1.1.2.3. Genel anestezide yöntemler	7
1.1.2.4. Güncel inhalasyon anestezikleri	8
1.1.2.5. Desfluran	8
1.1.2.5.1. Desfluranın santral sinir sistemi üzerine olan etkileri	9
1.1.2.5.2. Desfluranın kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri	9
1.1.2.5.3. Desfluranın solunum sistemi üzerine olan etkileri	10
1.1.2.5.4. Desflurandan derlenme	10
1.1.2.5.5. Desfluranın diğer etkileri	10
1.1.2.5.6. Desfluran anestezisi ve ajitasyon	11
1.1.2.5.7. Desfluranın metabolizması ve toksisitesi	11
1.1.2.5.8. Desfluran kullanımında öneriler	11
1.1.2.6. Nonopioid intravenöz anestezikler	12
1.1.2.7. Propofol	12
1.1.2.7.1. Propofolün fizikokimyasal karakteristikleri	12
1.1.2.7.2. Propofolün metabolizması	12

1.1.2.7.3. Propofolün farmakokinetiği	13
1.1.2.7.4. Propofolün santral sinir sistemi üzerine olan etkileri	14
1.1.2.7.5. Propofolün solunum sistemi üzerine olan etkileri	14
1.1.2.7.6. Propofolün kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri	15
1.1.2.7.7. Propofolün diğer etkileri	16
1.1.2.7.8. Anestezi indüksiyonu ve idamesinde propofolün kullanılışı	16
1.1.2.7.9. Sedasyon amacıyla propofolün kullanılışı	17
1.1.2.7.10. Propofolün yan etkileri ve kontrendikasyonları	17
1.1.2.8. Etomidat	18
1.1.2.8.1. Etomidatın fizikokimyasal özellikleri	18
1.1.2.8.2. Metabolizma indüksiyon ve anestezinin idamesi	18
1.1.2.8.3. Etomidatın farmakokinetiği	19
1.1.2.8.4. Etomidatın santral sinir sistemi üzerine olan etkileri	19
1.1.2.8.5. Etomidatın solunum sistemi üzerine olan etkileri	20
1.1.2.8.6. Etomidatın kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri	20
1.1.2.8.7. Etomidatın endokrin sistem üzerine olan etkileri	20
1.1.2.8.8. Etomidatın diğer etkileri	21
1.1.2.8.9. Etomidatın kullanım alanları	22
1.1.3. Sigaranın farmakolojik etkileri	22
1.1.3.1. Nikotin	22
1.1.3.1.1. Farmakokinetik özellikleri	23
1.1.3.1.2. Etki mekanizması	24
1.1.3.1.3. Farmakolojik etkileri	25
1.1.3.1.4. Santral sinir sistemi üzerine olan etkileri	25
1.1.3.1.5. Kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri	26
1.1.3.1.6. Endokrin sistem üzerine olan etkileri	27
1.1.3.1.7. Gastrointestinal ve metabolik sistem üzerine olan etkileri	28
1.1.4. Sigara ve endokrin sistem	28
1.1.4.1. Hipotalamus ve hipofiz	28
1.1.4.2. Sürrenal bezler	31
1.1.4.3. Diabetes mellitus	31
1.1.4.4. Sonuç	31

2. GEREÇ VE YÖNTEM	33
2.1. İstatistiksel İncelemeler	35
3. BULGULAR	36
3.1. Olguların demografik özellikleri	36
3.2. Ortalama arteriyel basınç değerlerinin gruplara göre değişimleri	36
3.3. Kalp atım hızı değerlerinin gruplara göre değişimleri	37
3.4. Periferik oksijen satürasyonu değerlerinin gruplara göre değişimleri	37
3.5. Kortizol değerlerinin gruplara göre değişimleri	39
3.6. İnsülin değerlerinin gruplara göre değişimleri	40
3.7. Glukoz değerlerinin gruplara göre değişimleri	40
3.8. Beyaz küre değerlerinin gruplara göre değişimleri	41
3.9. Bulantı- kusma skorları değerlerinin gruplara göre değişimleri	42
3.10. Anestezi sonrası derlenme skoru değerlerinin gruplara göre değişimi	43
4. TARTIŞMA	44
5. KAYNAKLAR	53
6. ÖZGEÇMİŞ	69

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Bulantı- kusma skoru	35
Tablo 2: Anestezi sonrası derlenme skoru (PAS)	35
Tablo 3: Hastaların demografik verilerinin gruplara göre dağılımı	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	:Etomidatın kimyasal yapısı	18
Şekil 2	:Nikotinin kimyasal yapısı	23
Şekil 3	:Grupların OAB değerlerinin zamana göre değişimi	36
Şekil 4	:Grupların ortalama KAH değerlerinin zamana göre değişimi	37
Şekil 5	:Grupların ortalama SpO ₂ değerlerinin zamana göre değişimi	38
Şekil 6	:Grupların ortalama kortizol değerlerinin zamana göre değişimi	39
Şekil 7	:Grupların ortalama insülin değerlerinin zamana göre değişimi	40
Şekil 8	:Grupların ortalama glukoz değerlerinin zamana göre değişimi	41
Şekil 9	:Grupların ortalama beyaz küre değerlerinin zamana göre değişimi	41
Şekil 10	:Grupların ortalama bulantı-kusma skoru değerlerinin zamana göre değişimi	42
Şekil 11	:Grupların ortalama PAS değerlerinin zamana göre değişimi	43

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
BH	: Büyüme hormonu
BKS	: Bulantı kusma skalası
CO	: Karbonmonoksit
CRH	: Kortikotropin serbestleştirici hormon
DKB	: Diastolik kan basıncı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DHEAS	: Dehidroepiandrostenedion sülfat
FSH	: Folikül stimülan hormon
GABA	: Gama-amino butirik asit
İKB	: İntrakraniyal basınç
iv	: İntravenöz
KABG	: Koroner arter by-pass greft cerrahisi
KSH	: Kortikotropin serbestleştirici hormon
KAH	: Kalp atım hızı
KB	: Kan basıncı
LH	: Luteinizan hormon
μ	: Mikro
MAO	: Mono amin oksidaz
NE	: Norepinefrin
NO	: Nitrik oksit
OKB	: Ortalama kan basıncı
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncını
PG₁₂	: Prostosiklin
PTH	: Paratiroid hormon
PAH	: Polisiklik aromatik hidrokarbon
SVB	: Santral venöz basınç
SKA	: Serebral kan akımı

SKB	: Sistolik kan basıncı
SSS	: Santral sinir sistemi
TIVA	: Total intravenöz anestezi
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TRH	: Tiroid releasing hormon
VP	: Vazopressin

1.GİRİŞ

Sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan sağlık sorunları iyi bilinmektedir. Sigara içenlerde kardiyovasküler ve respiratuvar fonksiyonların yönetimi anestezi için öncelikle üstesinden gelinmesi gereken konulardır (1). Tütün formülündeki değişik bileşenler kalp atım hızı (KAH), kan basıncı (KB) ve sistemik vasküler rezistansta artışa yol açmakta, ayrıca bu ürünler oksijen bağlanması, transportu ve uç organlara dağıtılmasına da engel olmaktadır (2).

Kronik sigara içiciliğinin anlamlı sonuçlarından biri de bozulmuş glukoz toleransı ve hiperinsülinemidir (3). Sigara içenlerde azalmış insülin sensitivitesinin sebebi büyüme hormonu (BH), kortizol ve katekolaminler gibi kan glukoz düzeyinin artmasına sebep olan ve insüline karşı aktivite gösteren hormonların düzeylerindeki yükselmelerdir (4). Nikotinin yol açtığı etkiye akut stres eklendiğinde kortizol üretiminin ve sistolik kan basıncının (SKB) arttığı gösterilmiştir. Nikotinin hipotalamopitüiter aksa yaptığı etki santral sinir sistemi (SSS) yolaklarından olabilmektedir; sonuçta vazopressin (VP) ve kortikotropin serbestleştirici hormon (KSH)'da artış, adrenokortikotropik hormon (ACTH) serbestleşmesini artırmaktadır (5).

Anestezi indüksiyonu sırasında KAH ve stres hormonlarının salgısındaki artışa bağlı olarak sigara içenlerde laringospazm, bronkospazm ve hızlı hipoksemi gelişimi gibi komplikasyonlar daha fazla oluşmaktadır (1, 6).

Etomidat barbitüratlar, steroller ve fenolik ajanlarla ilgisi olmayan, farmakolojik profil bakımından tiyopentale benzeyen intravenöz (iv) genel anesteziiktir. Solunum sistemi üzerine minimal etkilidir. Histamin salınımına neden olmadığı için reaktif hava yolu hastalığı olanlarda tiyopentale göre daha az sıklıkta larinks spazmı yapar (7).

Etomidat kardiyovasküler sistem üzerine minimal etkilidir. Non-kardiyak cerrahi uygulanan kalp hastalarında; 0, 3 mg/kg etomidat KAH, ortalama kan basıncı (OKB), ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basınç, santral venöz basınç (SVB) ve sistemik vasküler dirençte bir değişiklik yapmaz. Bununla birlikte analjezik etkisi olmadığı için indüksiyonda tek başına kullanıldığında veya

premedikasyon yapılmadığında, entübasyon ve cerrahi uyarım ile taşikardi ve kan basıncında yükselme olabilir (7).

Tek doz etomidat 11- β - hidroksilazı postoperatif dönemde 5-8 saat süreyle inhibe eder ve 11- β - hidroksilaz 20 saat sonra normale döner. Kortizol prekürsörlerinde artma (11-deoksikortizol ve 17-hidroksiprogesteron) ile birlikte aldosteron ve kortizol düzeyinde azalma yapar (8).

Çalışmamızın amacı cerrahi stresle artmış endokrin cevap üzerine anestezi indüksiyonunda kullanılan etomidatın sigara içen ve içmeyen hastalarda etkilerinin belirlenmesidir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tarihçe

Anestezinin doğuşu 1846'da Boston'da Massachusetts General Hospital'ın ameliyat salonunda başladı. Kimyasal bir gaz solunarak ağrı duyusunun giderilmesi, yani "anestezi" dünyaya gözlerini açtı. Michel Faraday, 1818'de eterin de azot-protoksit gibi sarhoşluk oluşturduğunu ve aynı amaçlarla kullanılabileceğini bildirdi (9).

Crawford W. Long 30 Mart 1842' de bir havluya döktüğü eteri hastaya koklattı ve hastanın boynundaki tümörlerden birini çıkardı. Ayrıca karısının ağrısız doğum yapmasını sağladı. Long genel anestezik olarak eteri uygulayan ilk cerrah olarak tarihe geçti (9).

Horace Wells, General Hospital'de 1845 yılının Ocak ayında yaptığı talihsiz güldürücü gaz denemesinden sonra, kendi üzerinde en iyi ağrı giderme yolunu bulmak için sayısız denemeler yaptı. Bu denemelerde kendi güldürücü gazının eter ve kloroformdan daha az tehlikeli olduğu sonucuna vardı (9).

Willam Thomas Green Morton, 16 Ekim 1846 günü Gilbert Abbott adlı hastaya eter inhale ettirdi ve dünya tarihinde ilk kez sessiz, haykırışlardan uzak bir ameliyat yapıldı (9).

Bu uygulamanın The Boston Medical and Surgical Journal'de 18 Kasım 1846 tarihinde yayınlanmasının ardından, eter anestezisi dünya çapında yaygınlaştı. Oliver Wendell Holmes, Morton'a yazdığı 21 Kasım 1846 tarihli mektubunda, dokunarak duyulan nesnelere karşı duyarsızlığı ifade eden "Anestezi" sözcüğünü önerdi ve bu terim kısa sürede benimsendi (10).

James Young Simpson kloroformu ilk kez 9 Kasım 1847'de, Jane Carstairs'in ikinci doğumunda kullandı. 21 Kasım 1847 tarihli Lancet dergisinde "sülfirik eterden daha etkili yeni bir anestezi madde" başlıklı makalesini yayımladı. John Snow'un Kraliçe Victoria'ya önce Prenses Leopold'ün daha sonra Prenses Beatrice'in doğumlarında kloroform anestezi uygulaması, kloroforma karşı direncin kırılmasında önemli rol oynamıştır (10).

Bernard ve Musbaum, 1864'te morfin enjeksiyonunun, Kloroform'un etkisini uzattığını gösterdiler. Lasse ve Guyon, morfinin premedikasyonda kullanılmasını yaygınlaştırdılar (11).

E.W. Andrews 1868'de ilk defa azotprotoksit ile beraber oksijeni kullandı. Böylece siyanoz ve hipoksilerin önlenebileceğini bildirdi. İngiltere'de Clover azotprotoksit ile indüksiyon sağladıktan sonra eter-hava anesteziyi sağlayan bir alet yaptı. O. H. Allis 1874'te kullanılan eter inhalatörlerindeki ölü mesafelerin büyüklüğüne, atılmayan karbondioksitin birikerek tehlikeli olabileceğine dikkati çekti. Eterin açık olarak kullanımına uygun bir maske yaptı (11).

Amerika'da Mc Kesson'un 1910'da "Intermittent akımlı" anestezi makinesini yapması, İngiltere'de Boyle'nin kendi ismi ile anılan makinesinin ilk örneğini ortaya koyması anestezinin gelişimindeki önemli aşamalardır. R.M. Watters 1923'de, karbondioksit absorpsiyon tekniğini geliştirdi. B. C. Sword 1928'de, kapalı inhalasyon anesteziinde "Sirküler Sistem" tekniğini geliştirdi (11).

Macintosh ve Mendelson 2. Dünya Savaşı başlangıcında, gaz silindirlerine gerek göstermeden en uygun şekilde eter buharı vermeye yarayan bir ve iki numaralı "Oxford Vaporizatörlerini" meydana getirdiler (12).

Siklopropan, trilen, etilen, divinil eter kullanımı 20. yüzyılın ilk çeyreğinde ön plana geçti. Ancak eter gibi patlama özelliği olan siklopropan, divinil eter, trilen ve etilen zaman zaman patlayarak, ölümlere neden olabiliyordu. Florlu hidrokarbonların üretilmesi "İnhalasyon Anesteziinin Devrimi" olarak tanımlandı. İlk olarak 1956'da halothan, anestezi kullanımına sunuldu ve bunu takiben 1960'da metoksifluran, 1963'te enfluran ve 1965'de izomeri olan izofluran sentez edildi. Son olarak 1992'de desfluran ve 1994'de sevofluran anesteziistlerin kullanımına sunulmuş oldu. Günümüzde ilk kez 1950'lerde denenilen ancak yüksek maliyet nedeniyle terk edilen xenon gazı, bir inhalasyon anesteziği olarak tekrar kullanıma girmektedir (12).

Friedrich Trendelenburg 1869'da larinks ve farinks ameliyatlarında trakeanın açık kalmasının önemini belirterek, ilk kez trakeaya konan bir kanül yoluyla insana anestezi uyguladı. William Maceven 1878'de, ilk kez trakeotomi yapmadan oral entübasyonu gerçekleştirmiştir. Bu işlemin kolaylaştırılması amacı ile Alfred Kirstein, direkt görüşlü laringoskopi için "Autoscope" aracını kullanıma soktu. Bu alet zamanla çeşitli araştırmacılar tarafından geliştirilmiş ve 1940' lı yıllarda Robert Miller ve Robert Mocintosh'un ürettikleri iki değişik blade'in geliştirilmesi ile güncel halini almıştır (12).

Magill ve arkadaşı Rowbotham 1920'de burun yoluyla görmeden trakeal entübasyon yapma yöntemini geliştirdiler. Bu işlemi kolaylaştırıcı bir de alet yapmışlardı ki, bu pens günümüzde "Magill Forsepsi" olarak anılmaktadır. Hava yolunun korunması ve anestezinin kapalı devre uygulanabilmesi amacıyla Arthur Guedel, kafli tüpleri geliştirmiştir (12).

1.1.1.1. Türkiye'de anestezi

Anestezinin üç büyüğü azotprotoksit, eter ve kloroformun batıda yaygın olarak uygulamaya girdiği dönemlerde, ülkemizde de uygulama örnekleri görülmektedir. Cemil Topuzlu Paşa 1890'da kloroform kullanmaya başlamış ve bu uygulamayı 1924'e kadar sürdürmüş, daha sonra ise etere geçmiştir (9).

Darülfünun Tıp Fakültesi hocalarından Op. Dr. Orhan Abdi Kurtaran 1905'ten itibaren eter kullanmıştır. Eter kullanımına ilişkin ilk yayın Miralay Dr. Ahmet Bey'in, Tıp Müfredatı adlı ders kitabıdır. Bunu Münif Bey'in 'kloroforma dair' adlı yazısı izlemiştir (9).

İstanbul Tıp Fakültesi I. Cerrahi Kliniğine Direktör Prof. Dr. Burhanettin Toker'in isteği üzerine 1948 yılında Mc. Kesson makinesi alınmıştır. Cihazın kullanımını Prof. Dr. Toker bir cerrahi asistanı olan Dr. Sadi Sun'a vermiş ve Dr. Sadi Sun bu makine ile "Kapalı Devre" azotprotoksit-eter anestezisi vermeye başlamıştır. Ülkemizde endotrakeal anestezi de ilk kez 3 Ağustos 1949'da bu klinikte bir açık toraks hastasına Prof. Dr. Toker ve Sadi Sun tarafından uygulanmıştır (12).

Ankara'da 1950 yılından itibaren endotrakeal entübasyon yurt dışından dönen İhsan Günalp, Orhan Bumin ve Galip Uruk tarafından uygulanmıştır (12). Haydarpaşa Numune Hastanesi'ne 1954'te gelen Dr. Writinger ülkemizdeki ilk Anesteziyoloji

servisini kurmuştur. Bu servisin ilk asistanı da Dr. Cemallettin Öner olmuş, daha sonra aynı serviste Dr. Mois Kan çalışmaya başlamıştır (12).

Anesteziyoloji 20 Ocak 1956 tarih ve 9212 sayılı Resmi Gazete ile yürürlüğe giren 4/6379 sayılı İhtisas Tüzüğünde yer almıştır. Ankara Üniversitesi'nde 16.12.1958 tarihinde "Anestezi Enstitüsü" kurulmuştur. Prof. Dr. Cemalettin Öner'in 1962 yılında görevli bulunduğu Sağlık Bakanlığı İhtisas Komisyonundaki büyük çabalarıyla bilim dalının ismi "Anesteziyoloji ve Reanimasyon" olarak değiştirilmiştir (12).

1.1.2. Genel anestezi

1.1.2.1. Genel anestezi uygulamasında dönemler ve klinik

Valerius Cordus tarafından 1540'ta ilk olarak tanımlanan eter, 1842'de Crawford Long tarafından uygulanmış, ancak kayıtlar William Morton'un 1846'da yaptığı, eter uygulamasını ilk başarılı uygulama olarak belirtmektedir (13, 14).

Eter küçük konsantrasyonlarda bile vagal afferent lifleri stimüle ederek solunum hızı ve derinliğini artırırken, aynı zamanda solunum yollarında yaptığı irritasyon nedeniyle salgı ve sekresyonları da artırır. Anestezinin derinleşmesiyle solunum daha düzenli hale gelir, reflekslerle beraber salgı ve sekresyonlarda azalma oluşur. Pupillalar ise önce genişler, derinlik arttıkça normal hale gelir. Eter anestezisi uygulanmaya başladığında bilinç kaybı olmaksızın dezoryantasyonla karakterize analjezi görülmesi eter anestezisinin birinci döneminin (analjezi dönemi) özelliğidir (15).

Bilinçteki kayıp ve reflekslerdeki artma ise ikinci dönemin (eksitasyon dönemi) varlığına işarettir. Bu dönemin kliniğinde midriyazis, salgı ve sekresyon artışı, bulantı ve kusma, soluk tutma, laringospazm, dilin geriye doğru düşmesi ve asfiksi, başlangıç değerine göre KAH'da artış ve beraberinde sıkça taşiaritmi, gene başlangıç değerine göre KB'de artış, solunumun düzensizleşmesi ve kapasitesinin düşmesi yanında tüm vücutta ortaya çıkan ancak ekstremitelerde aşırılaşan kas kasılmaları olmaktadır. Bu kasılmalar nedeniyle tendon kopmaları veya kopma kırıkları ortaya çıkabilmektedir (15).

Aynı şekilde anestezik ajan uygulamasına devam edildiğinde ise reflekslerin tamamen kaybolduğu üçüncü döneme (cerrahi anestezi dönemi) geçilir. Bu dönem eksitasyondan sonra bir yerde fırtınanın dindiği dönem olmaktadır. Kan basıncı normal veya normalden biraz düşmüş, nabız başlangıç değerine yakın ve düzenli, solunum

düzenli fakat kapasitesi biraz azalmış, pupillalar normal veya hafif miyotik, salgı ve sekresyon azalmış, kasılmaların olmadığı aksine hafif bir miyorelaksasyonun bulunduğu ve cerrahi girişimin yapılabildiği dönem olmaktadır (15).

Bu uygulamada sistematik bir şekilde en üstten başlayıp meduller merkezleri deprese eden bir sıra vardır. Burada talamik ve subtalamik etkileşme söz konusu iken genel anestezi bu dönemin II. ve III. planlarındaki derinlikte tutularak sürdürülmelidir (15).

Aynı yoğunlukta anestezik ajan uygulaması sürdürüldüğünde anestezi dönemi olarak adlandırılmayacak olan dördüncü dönemin (meduller/bulber dönem) varlığı söz konusudur. Bu durum tamamen aşırı anestezik dozu ile ilişkilidir. Klinik değişmekte; KB aşırı düşmüş, nabız filiform hal almış, pupillalar midriyatik, salgı ve sekresyonun olmadığı, deri ve mukozaların kurumaya başladığı, solunum sayısı ve kapasitesinin çok az olduğu ve kas tonusunun yerini tonussuz kasların aldığı dönem oluşturmaktadır. Sonuçta solunum ve kalp durması ile hasta kaybedilebilmektedir (15).

Dördüncü dönemde artık meduller merkezler (solunum ve dolaşım) deprese olabilmektedir. Bu nedenle bu dönem anestezi dönemi olarak kabul edilmemelidir. Bu dönemleri Guedel 1920'de klinik olarak birbirinden kesin olarak ayrılabilir olarak, yukarıdaki şekilde tanımlamıştır (15).

Genel anestezi uygulaması klinik olarak üç dönem üzerine dayanır. Bunlar indüksiyon, idame (devam) ve anesteziyen uyanmadır. İnhalasyon ajanları yalnızca solunum yoluyla verilen ve metabolize edilen kısmı dışında gene akciğerler yoluyla atılan maddelerdir.

Bu nedenle hızla alveollere geçip pulmoner dolaşıma katılırlar. Beyine varan inhalasyon anesteziği konsantrasyonuna bağlı olarak klinik etkiler de ortaya çıkar (16).

Anestezi uygulamasında beyinde yüksek konsantrasyon oluşması, alınan maddenin kandaki erirliği, alveolün kan akımı ve alveolo-venöz kan arasındaki parsiyel basınç farklarına bağlıdır. Bir inhalasyon ajanı kanda ne kadar az eriyorsa alveolden kana geçişi ve beyine varışı da daha hızlı olacaktır. Bu nedenle indüksiyon bu özellikteki ajanlarla daha hızlıdır. Burada dikkate alınacak bir özellik ise partiyon katsayısıdır. Bu, maddenin hava, kan ve dokudaki eriyebilirliğini belirtir (16).

1.1.2.2. Anestezi indüksiyonu

Günümüzde kullanılan tek bir inhalasyon anesteziğiyle hastalarda bu kliniğin görülmesi olanaklıdır. Ancak en deneyimli ellerde bile, hastanın cerrahi döneme kadar

anestezinin derinleştirilmesi sorunlu ve bir o kadar da tehlikeli (bulantı-kusma ve aspirasyon tehlikesi) ve en az 10 dakikalık bir uygulama olmaktadır. Günümüzdeki anestezik ajanlarla yapılan uygulamalarda erişkinlerde iv yol hazırlanıp belirtilen ilk iki dönem çok kısa etkili hipnotiklerin verilmesiyle 1-2 dakikada geçilerek hipnoz sağlanmaktadır. Hasta dış etkenlerden haberdar olmadan manüpülasyonlar da sorunsuz olarak yapılabilmektedir (17).

Damar yolu bulunmayan, genellikle 4 yaşından küçük çocuklarda, bu işlem potent ve güvenilir inhalasyon ajanlarıyla gene 1-2 dakikada sağlanabilmektedir. Bu işlemler zinciri anestezi indüksiyonu olarak adlandırılmaktadır. İndüksiyonda hastanın en az etkilenir olması temel amaçtır. Burada uygulanan indüksiyon teknikleri iv veya inhalasyon indüksiyonu adlarını almaktadır. Bu tekniklerin ortaya koyduğu ortak hedef aynı zamanda sonuç olmaktadır. Bu da "genel anestezi" olarak adlandırılmaktadır (17).

Eterin ilk uygulanmasından neredeyse bir yüzyıl sonra, 1942 yılında Giriffith ve Johnson tarafından kas gevşetici olarak kürarın anestezi pratiğine girmesine kadar yukarıdaki uygulamalar sürdürülmüş ve bu tarihten sonra değişik miyorelaksanlar pratikte kullanılmıştır. Anestezi triadı olarak adlandırılan bu klinik durum; bilinç kaybı (reversibl), reflekslerin baskılanması (reversibl) ve analjezi'dir (17).

Kas gevşeticinin uygulamaya girmesi de bu tablonun bir eki, neredeyse vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Bu nedenle yukarıdaki klinik tablonun değerlendirilmesi kas gevşetici ajan kullanılması veya kullanılmaması durumunda anılan belirtilerin görülebilirliğiyle değişebilmektedir (17).

1.1.2.3. Genel anestezide yöntemler

Eterden başlayıp günümüze kadar kullanılan tüm inhalasyon anesteziklerinin ortak özelliği, solunum yolu ile alınması ve alveolo-kapiller membranı geçtikten sonra kanda erirliklerine göre dakikalar içinde hedef organ olan beyinde etkilerini gösterebilmeleridir. Kullanılan inhalasyon ajanları (N₂O, halotan, izofluran, sevofluran ve desfluran) bu kliniği yaratırken, genel olarak tek bir ajandan yararlanılmamaktadır. Bu nedenle uygulamalar;

1.Yalnızca inhalasyon ajanlarının anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılması (Volatile Induction and Maintenance Anesthesia, VIMA),

2.Yalnızca intravenöz ajanların anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılması (Total Intravenous Anesthesia, TIVA)

3. İntravenöz ve inhalasyon ajanlarının anestezi indüksiyonu ve idamesinde birlikte kullanılması (kombine) şeklinde anestezi teknikleri olarak uygulamadaki yerini almıştır (17).

İnhalasyon anesteziklerinin en eski ve uzun ömürlüsü olan N₂O ile tek başına iyi bir genel anestezi kliniğinin sağlanması günümüzde olanaklı değildir. Geçmişte % 80-85 N₂O ve oksijenin kullanılması bu etkiyi oluştururken kullanılan karışımdaki hipoksik gaz karışımı varlığı en büyük engel olmaktadır (17).

Modern anestezi makineleri uygulamada kullanılan gaz karışımındaki oksijen konsantrasyonunun güvenilir alt sınırı olan %25'ten az verilmesine izin vermemektedir. Bu durumda kullanılan N₂O dilüe olmakta ve klinik olarak gerekli olan cerrahi derinlikteki anesteziyi sağlayamamaktadır. Bu nedenle karışımda kabul edilebilir en fazla N₂O yüzdesi % 67'dir. Ancak, hastalarda uygulanan teknikte birden fazla anestezi gaz veya beraberinde ek iv maddelerin (özellikle narkotik analjezikler) varlığı tamamen bu açığı gidermeğe yönelik olmaktadır (17).

N₂O konsantrasyonunun çoğu kez %50 olarak kullanılması hasta için güvenlik unsuru olmakta ve böylece geri kalan volüm oksijen ile tamamlanarak hipoksik gaz karışımının inhale ettirilmesi tehlikesi ortadan kalkmaktadır (17).

1.1.2.4. Güncel inhalasyon anesteziikleri

N₂O, halotan, izofluran, sevofluran, desfluran ve xenondur.

Anestezi maddelerin yan etkileri anestezi kadar eskidir. Anestezide yer alan bilinçsizlik, analjezi ve kas gevşemesi temel prensiplerdir. İlaçlarla beraber yan etkiler de birlikte gelmektedir. İnhalasyon anesteziikleri SSS üzerinden özel buharlaştırıcılarla verilerek anestezi oluşturan maddelerdir. Kendilerine özgü farmakokinetikleri, alınımları, dağılımları, eliminasyonları, farmakodinami ve minimum alveolar konsantrasyon değerleri bakımından farklılıklar göstermektedirler (17).

1.1.2.5. Desfluran

Desfluran, CHF₂-O-CHF₂CF₃, Terrell tarafından 1960'larda sentezlenen florlanmış etil metil eterdir. Berrak, özel kokulu ve düşük kaynama noktasına sahip bir ajandır. Kimyasal yapısı izoflurana benzer, sadece alfa etil karbona klor yerine flor bağlanmıştır. İzoflurana göre daha düşük kaynama noktası (23.5°C), daha düşük kan-gaz (0.42), beyin-kan (1.3) ve yağ-kan (27) çözünürlük katsayılarına sahiptir. Buhar basıncı

yüksek ve kaynama noktası düşük olduğundan buharlaştırma için özel vaporizatör gerekmektedir (18, 19).

Desfluran, düşük çözünürlüğü ve geniş bir doz aralığında ayarlanabilen vaporizatörü nedeniyle düşük akımlı anestezi tekniklerinde kullanım için çok uygundur. Uygulandıktan 10 dakika sonra taze gaz konsantrasyonunun %85'ine ulaşılabilir. Anestezik potansinin düşük olmasından dolayı yüksek bir alveoler konsantrasyon gerektirir ve MAK değeri yaşa bağımlı olarak %4-8 arasında değişir (18, 19).

1.1.2.5.1. Desfluranın santral sinir sistemi üzerine olan etkileri

Kan ve doku çözünürlüğü düşük olduğu için induksiyon ve derlenme hızlıdır. MAK'ı % 5.7 olup etkinliği düşüktür. MAK'ı yenidoğanda % 9.16, bebekte % 9.42, çocuklarda % 9 iken, erişkin için % 6'dır. Azotprotoksit (% 60) kullanılmasıyla MAK'ı düşmektedir. Bu şekildeki bir uygulamada bebeklerde % 22, çocuklarda ise % 26 oranında MAK'ı düşebilmektedir (17).

Desfluranın doğrudan serebral vazodilatatör etkisi var olup, serebral kan akımını (SKA) artırır, bu etki doza bağımlı olarak görülür. Desfluran ile 1.5 MAK'a kadar CO₂ reaktivitesi korunur. Normoventilasyon sırasında intrakraniyal basınç (İKB) artışı desfluran ile daha belirgindir. Desfluran serebral metabolizmayı deprese eder, orta serebral arterin uzamış oklüzyonu sırasında asidotik değişiklikleri hafifletir (17, 20).

Desfluran, orta serebral arter oklüzyon modelinde ön koşullandırma olmadan infarkt alanını azaltır. Elektroensefalografide izoflurana benzer etki yapar. Desfluran halen kullanılmakta olan diğer halojenli ajanlarla karşılaştırıldığında beyne penetrasyonu ve eliminasyonu çok daha hızlı bir farmakokinetiğe sahiptir. Bu nedenle, postanestezik uyanma son derecede hızlı olduğundan nöroanestezi için iyi bir seçimdir (17, 20).

1.1.2.5.2. Desfluranın kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri

Desfluran miyokardiyal kontraktiletiyi azaltır ve koroner çalma fenomeni oluşturmaz. Doza bağlı vasküler direnci ve kan basıncını düşürür. Desfluranın ılımlı kardiyak depresyon yapıcı etkisi mevcuttur. Desfluran ile ilgili bilinen en önemli farklılık yüksek konsantrasyonlarda KAH'ı artırmasıdır. İnhalasyon ajanları genelde strese bağlı oluşan cevapların çoğunu baskılamada yeterli değildir. Yeni bir inhalasyon anestezisi olarak diğer volatil ajanlarla karşılaştırıldığında taşikardi, hipertansiyon ve miyokardiyal iskemi desfluran anestezisinde daha sık görülmektedir (21, 22).

Özellikle yüksek konsantrasyonda sempatik sistemde aktivite artışına neden olur. Bu durum indüksiyonda pressör yanıtıyla aşıkârlaşır ve anestezinin erken döneminde olduğundan, yüksek riskli hastalarda morbidite ve mortalite artışına katkıda bulunur. Bu sempatik aktivasyon mekanizmasının nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Yüksek desfluran konsantrasyonları kalbi katekolaminlere duyarlı kılarak, taşikardi ve hipertansiyona neden olabilmektedir (23, 24).

Aynı zamanda intramiyokardiyal katekolamin salınımı ile inotropik etkinin korunması yanında miyokardiyal fonksiyonun idame ettirilmesi de desfluranla söz konusudur (25, 26).

1.1.2.5.3. Desfluranın solunum sistemi üzerine olan etkileri

Keskin kokulu ve iritan olması nedeniyle indüksiyon için uygun değildir. Solunum sayısında artma ve tidal volümde azalma görülebilir. Havayoluna iritan etkisi nedeniyle laringospazm (%73), öksürük (%50), soluk tutma (%46) meydana gelebilmektedir. Desfluran havayolu direncini değiştirmez. Minimal sistemik etkileri olarak ılımlı solunumsal depresyon etkisi mevcuttur (27-29). Eğer indüksiyon desfluran ile yapılırsa indüksiyonda salivasyon artar. Bronşları dilate etmez ve sigara içenlerde bronkokonstriksiyon yapabilir (19).

1.1.2.5.4. Desflurandan derlenme

Desflurandan derlenme sevofluran ve halotandan daha hızlıdır. Bu hızlı derlenme, kan-gaz çözünürlük kat sayısının düşük olması, akciğerlerden eliminasyonunun çok daha hızlı olması ve düşük metabolizma oranına sahip olması ile açıklanmaktadır (27, 30).

1.1.2.5.5. Desfluranın diğer etkileri

Nondepolarizan kas gevşeticileri potansiyelize eder. İskelet kasında gevşeme yapar (17). Yaşlılarda derlenme desfluran ile izoflurana göre hızlı ve ayılma ünitesindeki terapötik ilaç gereksinimi daha az olmaktadır. Derlenme kriterleri açısından propofol ile karşılaştırıldığında desfluran anestezisi sonrası hastalarda daha hızlı bir psikomotor derlenme sağlanmaktadır (17, 20).

Postoperatif bulantı-kusma yönünden sevofluran ve desfluran arasında önemli bir farklılık bulunmamaktadır (20, 28).

1.1.2.5.6. Desfluran anestezisi ve ajitasyon

Desfluranda halothana göre yüksek oranda görülen ajitasyonun, daha hızlı derlenme sonucu ağrı duyumu ile ilişkili olabileceği bildirilmiş ve inhalasyon ajanları kesilmeden yeterli analjezi sağlanan hastalarda ajitasyonu engellemenin olanaklı olduğu ileri sürülmüştür. Bu semptomun varlığında diğer inhalasyon ajanlarında olduğu gibi geçerli önlem olarak premedikasyonda veya intraoperatif olarak midazolam, fentanil, morfin kullanılmaktadır (18, 27, 28).

1.1.2.5.7. Desfluranın metabolizması ve toksisitesi

Desfluran izofluran benzer şekilde metabolize olabilmektedir. Burada desfluranın alfa karbonunda florin atomu bulunurken, izofluranda klorin atomu bulunmaktadır. Bu pozisyon farklılığı metabolizma oranını düşürmektedir (31).

Karbonmonoksit üretiminin mekanizması da tam olarak aydınlanamamıştır. Bu durum desfluranın kuru sodalaym ve baralaym ile temasa geçmesiyledir. Burada taze gaz akımı, absorbanın su içeriği ve kuruluşu etkenlerdir. Karbonmonoksit oluşumunu azaltmak veya engellemek için sodalaymın yaklaşık % 4.8, baralaymın % 9.7 oranında suya gereksinimi vardır (21, 28).

Yüksek taze gaz akım hızında, daha fazla desfluran kuru absorbandan geçtiği için daha fazla karbonmonoksit üretir, fakat akım fazla olduğu için de karbondioksidi solunum devresinden daha fazla uzaklaştırır. Taze gaz akımının 1 L/dakikadan 4 L/dakikaya artırılması ile karbonmonoksit üretimi % 67 artarken, inspire edilen miktar % 53 oranında azalır. Klinik olarak anestezi altında karbonmonoksit klinik semptom oluşturacak düzeyde değildir. Eğer CO₂ absorbanı kuvvetli alkali içermiyorsa karbonmonoksit üretemeyecektir. Desfluranın 7 MAK'ta saatlerce kullanılmasına bağlı inorganik florid belirlenmemiştir (21, 28).

1.1.2.5.8. Desfluran kullanımında öneriler

Yenidoğanda desfluranın ortalama %3 konsantrasyonda uygulanmasıyla ortaya çıkan etkileri sevofluran ile benzer olmasına karşılık, desfluranın annedeki hemodinamik parametreler üzerindeki istenmeyen etkileri (hipertansiyon, taşikardi) nedeniyle sezaryen olgularında dikkatle kullanılması gerekmektedir (32).

Anestezik derlenme kriterleri üzerine olan pozitif etkisi nedeniyle, genel anestezi idamesinde desfluran kullanımı hasta yoğunluğu fazla olan merkezlerde hasta sirkülasyonunu artırarak ameliyathanelerin daha verimli kullanılmasını sağlayabilir (28).

1.1.2.6. Nonopioid intravenöz anestezikler

İntravenöz anestezikler anestezide sıklıkla tercih edilen ve intravenöz yolla uygulanan ilaçlardır. İdeal intravenöz anestezikler kardiyak ve respiratuvar depresyon yapmadan, hipnoz, amnezi, analjezi ve kas gevşemesini sağlayabilen ilaçlardır. Bu özellikleri içeren tek bir ilaç olmadığından birçok ilaç birlikte kullanılarak, ideal etki ortaya çıkarılabilmektedir (17). Gelecekte anestezi yönetimi çeşitli ilaçların eş zamanlı olarak birlikte kullanımlarıyla gerçekleştirilecektir. Mortalite bakımından da yapılan araştırmalarda kombine anestezik ilaç kullanımı ile sadece tekli veya ikili anestezik ilaç kullanımı arasında, kombine ilaç kullanımının daha güvenilir olduğunu destekleyen bilgiler vardır (33).

1.1.2.7. Propofol

Propofol (2, 6-diisopropilfenol) günümüzde çok sık kullanılan bir intravenöz anestezik ilaçtır. Propofol suda çözünmez. Anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılan aynı zamanda ameliyathane dışı sedasyon işlemlerinde de başarılı sonuçlar alınan bir intravenöz anestezik ilaçtır (34).

1.1.2.7.1. Propofolün fizikokimyasal karakteristikleri

Propofol hipnoz yapabilen bir alkilfenol grubu taşır. Alkilfenol oda ısısında yağ formunda bulunur ve sıvı içinde çözünmez. Fakat yüksek oranda lipit çözünürlüğüne sahiptir. İlaç bir emülsiyon halindedir ve içerisinde propofol, % 10 soya yağı, % 2,25 gliserol, % 1,2 putrifiye yumurta fosfatidi ve içinde oluşabilecek bakteri üremesini geciktiren % 0,005'lik disodyum edetat içerir. Emülsiyonun pH'ı 7'dir ve görünümü süte benzer, beyaz viskoz niteliktedir. Oda ısısında stabil olarak kendini muhafaza edebilir ve ışıktan etkilenmez (33).

1.1.2.7.2. Propofolün metabolizması

Propofol karaciğer tarafından hızla glukronid ve sülfat ile yapılan konjugasyon reaksiyonuyla suda çözünür hale getirilir ve böbrekler tarafından atılır. Propofolün

metabolitlerinin aktif olmadığı düşünölmektedir. Propofölün eliminasyonunda ekstrahepatik metabolizmanın da rol oynadığı ileri sürölmektedir (35, 36).

Ekstrahepatik metabolizmada en önemli rolü de akciğer üstlenmektedir. İnvitro çalışmalar, insan böbrek ve ince barsağında bulunan mikrozomların propoföl glukronid oluşturabilme yeteneklerini göstermiştir. Propoföl konsantrasyonu ile orantılı olarak sitokrom P450 enziminde inhibisyona yol açar ve bu enzimle ilişkisi olan ilaçların metabolizmasını değıştirir (37).

1.1.2.7.3. Propofölün farmakokinetiğı

Propofölün tek bolus enjeksiyonunu takiben redistribüsyon ve eliminasyonu nedeniyle hızla kan düzeyleri düşer. İki kompartmanlı model esas alınarak tarif edildiğinde başlangıçta olan distrubisyona bağılı olarak propofölün yarı ömrü 2-8 dakikadır (38).

Eliminasyon yarı ömrü ise 1-3 saattir (39, 40). Propofölün dağılımını anlatabilmenin en iyi yolu; üç kompartmanlı model üzerinde tarif etmektir. Bu üç kompartmanlı model de ilk başlangıç ve yavaş dağılım yarı ömürleri sırasıyla 1-8 ve 30-70 dakikadır. Eliminasyon yarı ömrü ise 4-23,5 saattir (39- 41). Klirensi (1,5-2 L/dk) oldukça fazladır. Pik etkisi 90-100' üncü saniyelerde ortaya çıkmaktadır (38, 39, 40).

Propofölün farmakokinetiğı yaş, cinsiyet, ağırlık, daha önceden varolan hastalıklar ve beraberinde verilen ilaçlardan etkilenmektedir. Propoföl kendi klirensini hepatik kan akımını azaltmak suretiyle bozmaktadır (41). Aynı zamanda kompartmanlar arası klirensini de kardiyak output üzerindeki etkileriyle de değıştirebilmektedir. Artmış kardiyak output propofölün plazma konsantrasyonunu düşürmektedir (38, 40).

Kadınlarda daha büyük dağılım hacmi ve klirens söz konusu iken eliminasyon yarı ömrü bakımından erkek ve kadın arasında fark yoktur (38, 40). Yaşlılarda klirens hızları daha düşüktür. Çocuklar daha büyük santral kompartman hacmine sahiptirler ve klirensleri hızlıdır (42).

Volüm ve klirens 3 yaşından büyük çocuklarda ağırlıkla korele edilebilir. Büyük çocuklarla kıyaslandıklarında 3 yaşından küçük çocuklarda kilolarıyla orantısal bir farmakokinetik göstermekle birlikte daha fazla santral kompartmana ve klirens sahiptirler. Dolayısıyla bu yaş grubunda daha fazla doz gereksinimi ortaya çıkmaktadır (43).

Hepatik hastalıklarda propofolün kararlı durum ve santral kompartman volümleri artar, klirens değişmez fakat eliminasyon yarı ömrü uzar. Renal hastalıklarda propofolün farmakokinetiği değişmemektedir (45).

1.1.2.7.4. Propofolün santral sinir sistemi üzerine olan etkileri

Propofol hipnotik bir ajandır. Bu etkisini gama-amino butirik asit-A (GABA-A) reseptörünün beta subünitesine bağlanarak, GABA ile indüklenen klorid akımını potansiyalize ederek yapmaktadır. Hipokampusta bulunan GABA-A reseptörleri üzerine olan bu etkiyle hipokampus ve prefrontal korteksteki asetilkolin salınımını inhibe etmektedir. Bu olay propofolün sedatif etkisinde rol oynamaktadır (45).

Propofolün indirekt sedatif etkisinde alfa-2 reseptör sistemi rol oynamaktadır. Propofolün glutamat reseptörlerinin bir subtipi olan N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptörleri üzerinde olan yaygın inhibisyonu, ilacın SSS üzerine olan etkilerine katkıda bulunmaktadır. Antognini ve ark.nın (46) yaptığı çalışma, propofolün spinal kord üzerine direkt depresan etkilerini göstermiştir.

Propofol barbituratların tersine antianaljezik etkiye sahip değildir. Subhipnotik dozlarda propofol santral kaynaklı ağrıların tanı ve tedavisinde yardımcı olurken nöropatik ağrılarda bu geçerli değildir (47).

Propofol antiemetik bir etkiye sahiptir. Bu özellik area postremadaki serotonin miktarını azaltması ve böylece GABA reseptörleri üzerine yapmış olduğu etkiyle açıklanmaktadır (47).

Propofolün yaptığı antiemetik etki verilen doza bağlıdır. 2-2,5 mg/kg dozunda verildiğinde hipnotik etki 5-10 dk sürmektedir. Subhipnotik dozlarda, propofol sedasyon ve amnezi sağlar. Uygulanımından sonra halüsinasyonlar, seksüel fanteziler ve opistotonus bildirilmiştir (48, 49).

Propofol intrakraniyal ve intraoküler basıncı düşürür. Propofol infüzyonu sırasında karbondioksite olan serebral otoregülasyon korunur. Serebral oksijen ihtiyacını azaltır. Nöroprotektif etkisi ise halen tartışmalıdır (34).

1.1.2.7.5. Propofolün solunum sistemi üzerine olan etkileri

Propofol infüzyonundan sonra apne oluşabilir. Bunun sıklığı ve süresi verilen doz, injeksiyon hızı ve beraberinde uygulanan tedaviyle ilişkilidir. İndüksiyon

dozunda % 25-30 oranda apne yapar. Apnenin başlangıcı, tidal volümde olan düşme ve takipne ile kendini belli eder (50).

Karbondioksite karşı oluşan solunumsal yanıt propofol infüzyonu sırasında azalır. Propofolün idame infüzyonları yapılırken arteriyel karbondioksit miktarı artar. Hipoksiye karşı solunumsal yanıtı baskılar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda propofolün bronkodilatör etkisi vardır, fakat bu etki halotanın yaptığı bronkodilatör etkiden azdır (50). Propofol düşük dozlarda vagal, yüksek dozlarda ise metakolin ile indüklenen bronkokonstrüksiyonu azaltır. Burada propofol içine konulan koruyucu madde olan sodyum metabisülfidin de önemli bir rolü vardır (51).

Propofolün akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastalarda da pulmoner patofizyoloji üzerine etkileri vardır. Bir hayvan deneyinde septik endotoksemide propofol infüzyonunun serbest radikal aracılı ve siklooksijenazla katalizlenen lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Fakat bu yararlı etkiler henüz insanlarda gösterilememiştir. Tedavi edici dozlarda propofolün fare makrofajlarını nitrik oksit ile indüklen apoptozis ve hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda propofolün, hipoksik pulmoner vazokonstriktif yanıtın büyüklüğünü de azalttığı gösterilmiştir (52).

1.1.2.7.6. Propofolün kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri

Propofol indüksiyonun belirgin etkisi uygulandığı sırada arteriyel kan basıncının düşmesidir. Kardiyovasküler hastalık olup olmamasından bağımsız olarak 2-2,5 mg/kg ile indüksiyon yapıldığında sistolik kan basıncında % 25-40 oranında düşme saptanır (53, 54).

Benzer değişiklikler ortalama ve diastolik kan basınçlarında da olur. Arteriyel kan basıncındaki düşmeye kardiyak output/kardiyak indeks, atım volümü ve sistemik vasküler dirençte düşme eşlik eder. Sol ventrikül atım işi indeksi de azalır. Propofol indüksiyonundan sonra oluşan sistemik basınçtaki düşme, vazodilatasyon ve muhtemelen miyokardiyal depresyona bağlıdır. Propofolün direkt miyokardiyal depresan etkisi tartışmalıdır. İnvitro yapılan çalışmalarda propofolün tedavi edici dozlarda negatif inotropik bir etki yapmadığı ortaya konmuştur (55).

Kardiyak outputta yaptığı düşme, kalbe olan sempatik ileti üzerine olan etkisinden kaynaklanabilir. Propofol indüksiyonundan sonra kalp hızı belirgin olarak

değişmez. Bunu propofolün hipotansiyona karşı gelişen taşikardiyi, barorefleks yanıtı inhibe ederek yaptığı tahmin edilmektedir. Propofol doz bağımlı olarak atropine karşı gelişen kalp hızı yanıtını azaltır. Propofolün atriyal (supraventriküler) taşikardileri baskıladığı gösterilmiştir (55).

1.1.2.7.7. Propofolün diğer etkileri

Propofolde tıpkı izofluran gibi kas gevşeticilerinin etkilerini potansiyelize etmektedir. Erhan ve ark.nın (56) propofol, izofluran ve sevofluran ile yaptıkları çalışmada, propofolün kas gevşetici sarfi üzerine etkisinin de inhalasyon ajanlarının etkisiyle benzer olduğu görülmüştür.

Propofol malign hiperpreksiyi tetiklemez (34).

Tek doz veya uzamış infüzyonlarında propofol kortikosteroid sentezini ve ACTH stimülasyonuna karşı yanıtı etkilemez. Propofolün emülsiyon formu hepatik, hematolojik ve fibrinolitik fonksiyonları değiştirmez. Fakat lipit emülsiyonları, trombosit agregasyon fonksiyonlarını azaltmaktadır. Multipl ilaç alerjisi olan hastalarda propofol çok dikkatli kullanılmalıdır (34).

Propofol düşük (subhipnotik dozlarda) belirgin antiemetik etki gösterir (57).

Propofol polimorfonükleer lökosit kemotaksisini azaltırken yapışma, fagositoz ve öldürme fonksiyonlarını azaltmaz. Bu etkisi, kemotatik yanıtının tüm basamaklarını inhibe eden tiyopentalden farklıdır. Propofol uygulamasına pankreatit gelişimi eşlik edebilir (34).

1.1.2.7.8. Anestezi indüksiyonu ve idamesinde propofolün kullanılışı

Propofol hem anestezi indüksiyonu hem de idamesinde uygun olan, nörolojik ve kardiyak anestezide kullanımı onaylanmış bir ilaçtır. İndüksiyon dozu 1-2,5 mg/kg arasında değişir. İndüksiyon dozunu yaş, yağsız vücut kitlesi ve santral kan volümü belirler. Opioid veya benzodiyazepinle premedikasyon indüksiyon sırasında propofol gereksinimini azaltır. 60 yaşından büyük hastalarda premedikasyonla 1 mg/kg, premedikasyonsuz 1,75 mg/kg indüksiyon dozu, anestezi oluşturmak için yeterlidir (58).

Hipotansiyondan kaçınmak amacıyla ve kardiyak cerrahi yapılacak hastalarda propofol tedrici artışlarla bilinç kaybı oluşana kadar dikkatli bir şekilde verilmelidir.

Anestezi indüksiyonunda kullanıldığında tiyopental ve metoheksitale göre daha hızlı uyanma ve psikomotor fonksiyonlara daha erken kavuşmayı sağlar. Antiemetik özelliği nedeniyle diğer intravenöz anesteziklerle kıyaslandığında daha az bulantı ve kusma izlenir (57).

Farmakokinetik özelliklerinin bir sonucu olarak hızlı bir uyanma sağlar ve bu özelliğiyle anestezinin idamesinde barbituratlardan üstündür. Desflurandan uyanma, propofolden uyanmaya göre daha hızlı olur. Propofol anestezi idamesi amacıyla aralıklı dozlarla veya devamlı infüzyonla verilebilir. İdame için dozların sıkça verilmesi gerektiğinden infüzyon daha uygundur. İdame için dozların sıkça verilmesi gerektiğinden infüzyon daha uygundur. İndüksiyon dozundan sonra idame için 100-200 µgr/kg/dk infüzyon hızlarına ihtiyaç vardır, infüzyon hızı kişiye özgü ihtiyaca ve cerrahi uyarıya göre titre edilebilir (39, 40, 59).

Opioidler yeterli anestezi için gerekli olan propofol konsantrasyonunu değiştirdiklerinden opioid ve propofolün birbirlerine göre rölatif dozları ilaç etkilerinin sonlanmasını ve uyanma süresini etkiler. Yaşla birlikte propofol gereksinimi azalırken, çocuklar ve infantlarda propofole gereksinim artar. Sadece propofol kullanıldığında, bilinç kaybı sağlayabilmek için gerekli kan seviyesi 2,5- 4,5 µgr/mL'dir (24, 40, 41).

İsofluran tabanlı anesteziye göre, propofol ve opioid ile yapılan intravenöz anestezide benzer uyanma zamanları elde edilirken, bulantı ve kusmaya daha az rastlanılmaktadır (24).

1.1.2.7.9. Sedasyon amacıyla propofolün kullanılışı

Propofol cerrahi prosedürler ve yoğun bakım ünitesinde mekanik olarak ventile edilen hastalarda sedasyon amacıyla kullanılmıştır. Yoğun bakım hastalarındaki avantajları arasında hızlı derlenmeye imkan sağlaması ve antioksidan etkileri yer alır. Propofole karşı tolerans gelişimi çok nadirdir (60, 61).

Midazolam ile karşılaştırıldığında sedasyonun idamesinde daha iyi kontrol ve hızlı uyanma sağlar. Mekanik olarak ventile edilen hastalarda infüzyonu sonlandırıldığında hızlı ekstübasyona izin verir. Propofol aynı zamanda hasta kontrollü sedasyon işlemlerimde de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (60, 61).

1.1.2.7.10. Propofolün yan etkileri ve kontrendikasyonları

Propofol indüksiyonu sırasında ağrı, miyoklonus, apne, arteriyel kan basıncında düşme ve nadiren de enjekte edildiği vende tromboflebit gelişebilir. Ağrı oluşumu daha

geniş ven kullanımı ve propofol solüsyonu içine lidokain eklenmesiyle giderilebilir. Apne propofol sonrası sıkça izlenir. Propofol infüzyon sendromu nadirdir, fakat ölümcüldür. Yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımda ortaya çıkar (34).

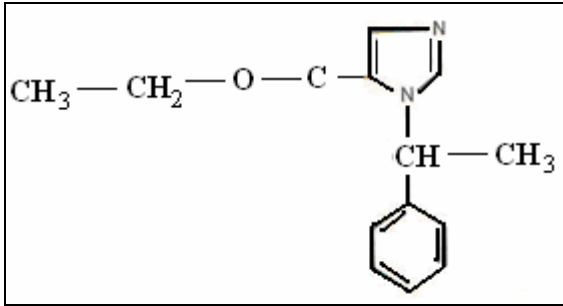
Propofol kullanımının bir dezavantajı mikroorganizmaların üremesi için uygun ortam oluşturmasıdır. Bu nedenle, propofolün mikroorganizmaların üremesi için uygun ortam oluşturan kullanılmayan kısmının derhal atılması gerekmektedir. Propofol, uygulanmadan hemen önce açılmalı ve beklenmeksizin kullanılmalıdır (62).

1.1.2.8. Etomidat

Etomidat 1964'te sentezlenmiş ve 1972'de klinik kullanıma girmiştir. En önemli özellikleri hemodinamik stabilite, minimal solunum depresyonu, serebral koruma ve tek doz veya sürekli infüzyon sonrası hızlı derlenmeye olanak sağlayan farmakokinetiğidir (63).

1.1.2.8.1. Etomidatın fizikokimyasal özellikleri

Etomidat bir imidazol derivesidir. Kimyasal yapısı R-(+)-fentiletil-1H-imidazol-5 karboksilat sülfat' tır (63).



Şekil 1: Etomidatın kimyasal yapısı

1.1.2.8.2. Metabolizma indüksiyon ve anestezinin idamesi

Etomidat karaciğerde primer olarak ester hidroliziyle ana metaboliti olan karboksilik asid türevine dönüştürülerek ya da N-dealkilasyonla metabolize edilir. Ana metaboliti inaktiftir. İlacın yalnızca % 2'si değişmeden idrarla atılırken, metabolize edilen kısmın % 85'i böbreklerden, % 13'ü de safrayla atılır (63).

Etomidat anestezi indüksiyonunda 0,2- 0,6 mg/kg kullanılmaktadır (63). Etomidatın bolus ya da infüzyon şeklinde tekrarlanan dozları hipnoz süresini uzatır. Multipl dozlarından, ya da infüzyonundan sonraki derlenme genellikle hızlıdır (64).

1.1.2.8.3. Etomidatın farmakokinetiği

Etomidatın başlangıç dağılım yarı ömrü 2.7 dakika, redistribüsyon yarı ömrü 29 dakika ve eliminasyon yarı ömrü 2.9-5.3 saattir. Hepatik klirensi yüksektir (18-25 ml/kg/dk). Bu yüzden hepatik kan akımını etkileyen ilaçlar etomidatın eliminasyon yarı ömrünü değiştirir (63, 65).

Etomidat bolusun etkinliğinin ortadan kalkmasında ana mekanizma redistribüsyon olduğundan hepatik disfonksiyon hipnotik etkinin geri dönüşümünü önemli ölçüde etkilemez (64, 65).

Proteine bağlanma oranı %75'tir. Serum proteinlerinin miktarını değiştiren hepatik ve renal hastalıklar gibi patolojik durumlarda proteine bağlanmamış fraksiyonun miktarı artar ve verilen tek etomidat dozu (0.3 mg/kg) farmakodinamik etkilerde artışa neden olabilir (63).

1.1.2.8.4. Etomidatın santral sinir sistemi üzerine olan etkileri

Etomidatın 0,3 mg/kg indüksiyon dozundan sonra bir kol beyin dolaşım zamanında SSS'ye primer etkisi, hipnoz oluşur. Analjezik etkinliği yoktur. Etomidatın GABA adrenerjik sistem üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Etkisi GABA antagonistleriyle geri döndürülebilir (63).

Etomidat 0,3 mg/kg dozunda ortalama arter basıncını değiştirmeksizin, serebral kan akımında % 34, serebral oksijen tüketim hızında % 45 azalmaya neden olur. Böylece serebral perfüzyon basıncını değiştirmez ya da artırır (66).

Etomidat miyoklonik hareketlerin sıklığını artırır. Miyoklonusun, nöbet benzeri EEG aktivitesiyle ilgili olmadığı düşünülmektedir. Miyoklonik hareketlerin ya beyin sapı ya da derin serebral yapılardan kaynaklandığına inanılmaktadır (63, 67). Etomidat grand mal nöbetlerle ilişkilidir ve epileptojenik fokuslarda artmış EEG aktivitesi oluşturduğu gösterilmiştir (63).

1.1.2.8.5. Etomidatın solunum sistemi üzerine olan etkileri

Etomidatın solunum üzerine etkileri minimaldir. Etomidat karbondioksit solunum cevabını baskılar. Ancak tiyopental ile karşılaştırıldığında etomidatla daha az solunum depresyonu gözlenir ve kısa sürede düzelir (63).

Etomidatla indüksiyon, bazen parsiyel arteriyel oksijen basıncını (PaO_2) değiştirmeyip parsiyel arteriyel karbondioksit basıncında ($PaCO_2$) hafif bir artışla (%15) sonuçlanan bir apne periyodunun takip ettiği bir hiperventilasyon oluşturur. Apne insidansı opioid ve benzodiyazepin ile premedikasyonla değişir (63).

1.1.2.8.6. Etomidatın kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri

Kardiyovasküler sisteme olan minimal etkisi, etomidatı diğer hızlı etkili indüksiyon ajanlarından ayırır. Non-kardiyak cerrahi uygulanacak kardiyak hastalara etomidatın 0,3 mg/kg indüksiyon dozunun uygulanmasıyla kalp hızı, ortalama arteriyel basınç, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı, santral venöz basınç, atım hacimi, kardiyak indeks ve pulmoner ve sistemik vasküler rezistansta hemen hemen hiç değişiklik oluşmaz. Normal indüksiyon dozunun %50 fazlası olan 0,45 mg/kg uygulanmasında ise kardiyovasküler parametrelerde minimal değişiklik oluşur (63).

İskemik kalp hastalığı ya da kapak hastalığı olanlarda 0,3 mg/kg indüksiyon dozuyla kardiyovasküler parametrelerde minimal değişiklik oluşturur (68). Etomidatla görülen hemodinamik stabilite bir ölçüde sempatik sinir sistemi ve baroreseptör fonksiyonu üzerine etkisinin olmamasına bağlıdır (69). Ama analjezik etkinliği olmadığından laringoskopi ve entübasyona sempatik cevabı tamamen ortadan kaldırmaz. İndüksiyon ve entübasyon süresince hemodinamik değişiklikleri en aza indirmek amacıyla genellikle bir opioid ile etomidat kombine edilir (63).

1.1.2.8.7. Etomidatın endokrin sistem üzerine olan etkileri

Etomidatla ortaya çıkan bu spesifik endokrin etkiler 11-deoksikortizolü, kortizole çeviren 11- β -hidroksilaz enziminde doza bağımlı reversibl inhibisyona ve 17- α -hidroksilaz üzerindeki rölatif olarak daha düşük etkiye bağlıdır. Bu etkiler 11-deoksikortizol ve 17- hidroksiprogesteron gibi kortizol prekürsörlerinde artışla

sonuçlanır. 11- β -hidroksilaz ve daha az oranda 17- α -hidroksilazdaki blokajın sitokrom P450'nin serbest imidazol radikaline bağılı olduğu ortaya çıkmıştır (63, 70).

Bu blokaj insanda steroid sentezi için gerekli olan askorbik asid sentezinin de inhibisyonuna neden olur. Sitokrom P450'ye bağımlı 11- β -hidroksilaz enziminde blokaj, ayrıca mineralokortikoid üretiminde azalma ve ara ürünlerde (11-deoksikortikosteron) artışla sonuçlanır. Etomidat uygulanmasından sonra vitamin C desteği yapılması kortizol düzeylerini normale çevirir (63, 70).

Tek doz uygulanmasından sonra adrenokortikal supresif etkisinin minimum olduğunun gösterilmesiyle etomidatın anestezi indüksiyonundaki kullanımını artmıştır (63).

Minör periferik cerrahi uygulanan hastalarda etomidatla plazma kortizol düzeylerinin indüksiyon öncesi düzeylerine göre 6. saate kadar hafifçe azaldığı gösterilmiştir. Ortalama kortizol düzeyleri normal laboratuvar değerlerinin altına düşmemiştir (71).

Etomidatın indüksiyon dozları değerlendirildiğinde ortalama kortizol düzeyleri postoperatif tüm zamanlarda normal sınırlarda kalmıştır. Kısa süreli adrenokortikal supresyona bağılı yan etkiler rapor edilmemiştir (71-74).

Koroner arter bypass cerrahisi süresince ve sonrasındaki kortizol düzeyleri etomidat/fentanil (ortalama etomidat dozu 87 ± 3 mg) ve midazolam/fentanil ile total intravenöz anestezi uygulanmış olan hastalar arasında karşılaştırılmıştır. İndüksiyondan sonraki 1 saat dışında kortizol düzeyleri etomidat gurubunda midazolam gurubuna eşit ya da fazla saptamışlardır. Bu çalışma ayrıca etomidatın majör cerrahide kullanımının güvenli olduğunu göstermiştir (63).

1.1.2.8.8. Etomidatın diğer etkileri

Etomidat, stabil hemodinami ve minimal respiratuvar depresyon oluşturmaya rağmen indüksiyonda kullanıldığında bulantı, kusma, enjeksiyon sırasında ağrı, miyoklonik hareketler ve hıçkırık gibi birçok yan etkiye neden olabilir (63).

Etomidatla %30–40 gibi yüksek oranlarda bulantı ve kusma gösterilmiştir. Etomidata fentanil eklenmesi bulantı ve kusma sıklığını daha da artırır (63).

Periferik küçük damar yolu ile etomidat tek başına uygulandığında %20 gibi yüksek bir oranda tromboflebit görülebilir (63). Enjeksiyon sırasında ağrı sıklığı

% 0-50 arasında değişir. Enjeksiyon sırasında ağrı oluşumu daha büyük bir venin kullanımıyla da nlenebilir. Narkotiklerle birlikte benzodiazepin premedikasyonu da daha az başarılı ama etkili bir yöntemdir (63). Etomidatın lipid emülsiyonu enjeksiyon sırasında daha az ağrı, tromboflebit ve histamin deşarjına neden olur (75).

Miyoklonus sıklığı da % 0-70 arasında değişir. Ancak miyoklonus sıklığı narkotik ya da benzodiazepin premedikasyonu ile azaltılabilir (76). Miyoklonusu azaltmada hızlı ve yavaş enjeksiyon teknikleri savunulmaktadır (63).

1.1.2.8.9. Etomidatın kullanım alanları

Hızlı etkinlik, hızlı derlenme, hemodinamik olarak kısıtlı hastalarda stabil kan basıncı sağlaması, spontan solunumu etkilememesi, etomidatı kardiyoversiyonda uygun bir seçenek haline getirmektedir (77).

Etomidat çoğunlukla indüksiyon ajanı olarak kullanılmaktadır, fakat son zamanlarda hızlı etki başlangıcı, kısa etki süresi ve yan etkilerinin az olması nedeniyle kısa süreli sedasyon uygulamalarında güvenilir ve etkili bir ajan olarak kullanılmaktadır (78). Kortikosteroid ve mineralokortikoid üretiminde inhibisyon ve artmış morbidite riski nedeniyle yoğun bakım hastalarının uzun süreli sedasyonunda kullanımı kontrendikedir (63). Etomidat kısa süreli sedasyon uygulanacak hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda yararlıdır (63).

Elektrokonvülsif tedavi amacıyla kullanıldığında diğer ajanlara göre daha fazla nöbet oluşturabilir (79). Pedyatrik olgularda kısa süreli girişimler sırasında sedasyon amacıyla kullanılmaktadır (80).

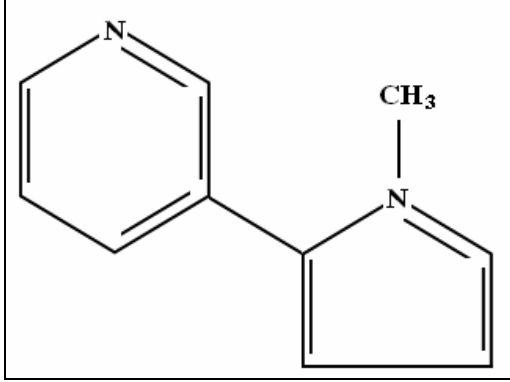
1.1.3. Sigaranın farmakolojik etkileri

Sigara ve değişik şekillerde kullanılan tütün, yüzyıllardır hemen hemen her toplumda kullanılmaktadır. Sağlığa zararının bilinmesine karşın, dünyada ve Türkiye'de insanların bir kısmı tütün kullanımına devam etmektedirler. Daha çok sigara şeklinde kullanılan tütünün terk edilememesinin nedeni, içindeki ana madde nikotinin bağımlılık yapıcı özelliğine bağlanmaktadır (81).

1.1.3.1. Nikotin

Renksiz, uçucu bir sıvıdır. Durmakla havadan etkilenir, kahverengi olur ve kendine has koku kazanır. Suda erir, ancak lipofilik karakteri yüksektir. Kuvvetli

bazdır (pKa=11). Kimyasal yapısı itibariyle tersiyer amindir. Bir piridin halkası ile bir N-metil pirolidin halkasından meydana gelir (81)



Şekil 2: Nikotinin kimyasal yapısı

1.1.3.1.1. Farmakokinetik özellikleri

Sigara içme, sistemik ilaç verilmiş yollarının değişik ve yegane şeklidir. Tütünün yanması ile nikotin, sigara dumanındaki 0.1-1.0 µ çapındaki katran damlacıklarına geçerek inhalasyonla bronşiyollere ve alveollere ulaşır, oralarda çöker ve absorbe olur (82).

Nikotin, lipofilik karakteri ve ufak molekülü oluşundan dolayı mukozalardan ve deriden de absorbe olur. Ağız mukozasının yanı sıra, solunum yolları mukozasından da nikotin absorpsiyonu ile sigaradan inhale edilen nikotinin % 90'ı absorbe olmuş olur (83).

Farmakokinetik incelemelerde, bir sigaranın içilmesi ile ortalama 1-1.25 mg nikotinin absorbe edildiği saptanmıştır. Aslında bir sigarada yaklaşık 20 mg nikotin bulunur, ancak bu miktar nikotinin önemli bir bölümü yanarak başka maddelere dönüşür (84).

Sigara içerken nikotinin kan konsantrasyonu tedricen artar. Tahminen 30 dakika veya daha az bir zamanda doruk düzeyine (25-50 ng/ml) ulaşır, burada biraz sabit kalır, iki saat veya biraz daha fazla bir zaman zarfında tedricen azalır. Sigaradan sigaraya kan nikotin seviyelerinde dalgalanmalar olur. Ancak, iki saatlik yarılanma ömrü hesaba katılırsa, düzenli sigara içenlerde kanda nikotin birikimi vardır, sigara içen uyusa bile kan nikotinsiz kalmaz, yani tiryakide nikotine maruz kalma aralıklı değil, 24 saattir (82).

Akciğer dolaşımından sistemik dolaşıma giren nikotin, hızla beyine gider. İnhalasyondan sonra 10-20 saniyede beyine ulaşmış olur; iv verilen nikotin bile bu hızda beyine ulaşamaz (85). Koroid pleksuslardan pasif difüzyon ve aktif transport ile beyine giren nikotin, beyinin her tarafına dağılır. Beyinde büyük ölçüde serebral korteks, hipotalamus, hipokampus, talamus ve orta beyine, keza nigrostriatal ve mezolimbik dopaminerjik nöronlara bağlanır (86).

Daha sonra nikotinin diğer dokulara dağılması ile beyin seviyeleri azalır. Depolandığı yerler; beyin, kalp, akciğerler ve kaslardır. En fazla iskelet kaslarında depolanır (83).

Nikotinin biyotransformasyonu, büyük ölçüde karaciğerde, az bir kısmı akciğer ve diğer dokularda oksidasyon şeklinde olup, asit metabolitleri oluşur. Prolidin halkasının C ve N atomlarının oksidasyonu sonucu % 70-80 oranda esas metaboliti kotinin ve yaklaşık % 4 oranda nikotin N-oksit'e dönüşür. Bu ana metabolitlerin farmakolojik etkinlikleri nikotinden düşüktür (83).

Nikotinin eliminasyon yarılanma ömrü insanlar arasında değişkenlik göstermesine rağmen, devamlı sigara içenlerde ortalama 2 saattir (1-4 saat). İdrarın alkali olması itrahi yavaşlatır. Kotininin eliminasyon yarı ömrü, nikotinin yaklaşık 8 katıdır (83).

Nikotin, süt ile de itrah edilir. Fazla sigara içen kadınların sütünde nikotin miktarı 0.5 mg'a ulaşır (87). Nikotin, serbestçe plasentaya oradan fetusa geçer. Amnion sıvısında ve yenidoğanın umbilikal kord kanında bulunur (88). Ayrıca, hem annenin hem bebeğin saçında nikotin ve kotinin saptanmıştır (89).

1.1.3.1.2. Etki mekanizması

Nikotin, gerek SSS'deki gerekse periferdeki etkilerini nikotinic kolinerjik reseptörleri aracılığı ile meydana getirir. Bu reseptörlerin nöron tipi (Nn) ve çizgili kas tipi (Nm) vardır. Asetilkolin, nikotin gibi her iki tip reseptörün de selektif agonistidir. Bu reseptörler; SSS nöronları, duyuşal sinir uçları, nöromusküler kavşak, otonom gangliyonlar, adrenal medullanın kromafin hücreleri ve diğer bazı yerlerde bulunurlar (83).

Nikotinin SSS'deki etkileri, kısmen periferik nöron tipi kolinerjik reseptörler kısmen de kolinerjik olmayan özel nikotin reseptörlerinin aktivasyonu ile meydana gelir. SSS'deki nikotinik reseptörler daha çok medulla spinaliste bulunurlar (83).

Nöron tipi nikotinik kolinerjik reseptörler, hekzametonyum ve mekamilamin gibi gangliyon blokerleri tarafından bloke edilirken çizgili kas tipi olanlar d-tubakurarin, pankuronyum ve benzeri kas gevşeticiler tarafından bloke edilirler (83).

Nornikotin, santral nikotinik reseptörleri uzun süre işgal eder (90). Santral nikotinik reseptörlere nikotin bağlanması, kalsiyum kanalları aracılığı ile nöromediatörlerin (noradrenalin, serotonin, dopamin, asetilkolin, GABA ve glutamat) salınımını artırır ve nikotin, SSS'de monoamin oksidaz B (MAOB) aktivitesini inhibe eder ki MAOB bu mediatörlerin yıkımından sorumludur (91).

Ufak dozlarda nikotin (sigara içenlerde olduğu gibi) otonomik gangliyonları uyarak kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin, adrenerjik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolaminlerin salınmasına yol açar. Yüksek dozlarda ise gangliyoner iletimi inhibe eder, hipotansiyon ve kalp atım hızında azalma olur (92).

Nöromusküler kavşakta da nikotin önce uyarı sonra devamlı depolarizasyonla felç geliştirir. Depolarizasyon kalksa bile reseptör duyarsızlaşmasından (desensitizasyon) dolayı blokaj devam eder (83).

1.1.3.1.3. Farmakolojik etkileri

Nikotinin farmakolojik etkileri çok sayıda ve karmaşık niteliktedir. Karmaşıklığının nedeni, nikotinik reseptörlerin değişik yapılarda ve çok çeşitli olmasının yanısıra, nikotinin etkilediği çoğu yapıyı önce uyarıp sonra bloke etmesidir (81).

1.1.3.1.4. Santral sinir sistemi üzerine olan etkileri

Sigara içmenin en önemli nedeni, sigaranın SSS'deki psişik etkileridir. Bu etkiler büyük ölçüde nikotine, az miktarda da nikotin dışı etkenlere (eli ve ağız meşgul etme gibi) bağlıdır. Nikotin, kişide bağımlılık yapan pozitif pekiştirici (keyif verici) bir maddedir. Ancak, yüksek dozlarda pekiştirici değil kaçırıcıdır. Kişide psikolojik bağımlılık yapar. Beyinde mezolimbik dopaminerjik nöronları nikotinik reseptörleri aracılığı ile uyarıp dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salgılatır.

Postsinaptik dopamin seviyelerinin artması ile sinir dokusundan açığa çıkan endojen nitrik oksit (NO), beyinin sempatik dışa atımını azaltarak stresi azaltır (93).

Dopamin antagonistleri, nikotinin pozitif pekiştirici etkisini azaltırlar (83). Nikotin, psikostimülandır. EEG'de desenkronizasyona neden olur, tremor oluşturabilir, deney hayvanlarında lokomotor aktiviteyi artırır, iştahı azaltır, solunum merkezini uyarır, ancak yüksek dozlarda solunum felci yapar, konvülsiyonlara neden olur (85).

Bulbustaki kemoreseptör trigger zonu uyarıp bulantı-kusma yapar. Bu etkide, mide motilitesini artırmasının da katkısı vardır. Bu etkiye bir müddet sonra tolerans gelişir (83).

Nikotin, hipotalamusu uyararak hipofiz hormonlarının salınmasını artırır; ACTH ile birlikte salınan opioid peptidler pozitif pekiştirici katkıda bulunurlar. Beta endorfinlerin sıkıntının giderilmesi ve ağrı algılamada azalmaya yol açtığı, vazopressin salınımının hafıza düzgünlüğüne aracılık ettiği bildirilmiştir. Ağrı algılamada azalmaya hiperaljezik bir mediyatör olan PGI₂ sentezinin azalmasının da katkısı olabilir. Beyinde nikotinic kolinerjik sistem, ağrı yollarının modülasyonunda ve ısının kontrolünde rol oynar (83).

Nikotin, çizgili kaslarda santral kaynaklı hafif gevşeme yapar. Elektromiyogram amplitüdünü ve derin tendon reflekslerini azaltır. Bu etki, spinal kordda Renshaw hücrelerinin stimülasyonuna bağlıdır (85).

1.1.3.1.5. Kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri

Nikotin, sempatik sinir sistemini aktive eder. Plazmada katekolaminler artar. Sigara içme veya ufak dozda vücuda giren nikotinin kardiyovasküler etkileri, SSS'nin direkt etkilenmesine bağlıdır (83).

Nikotin, kalp atım hızında ve miyokard kontraksiyonunda artış meydana getirir. Kalbin işini artırır. Doza bağımlı olarak taşikardi ile birlikte aritmi gelişir (88). Kalp hızı, kan basıncına göre nikotinden daha fazla etkilenir. Kardiyovasküler etkilere kısa zamanda reseptör duyarsızlaşması ile kısmi tolerans gelişir (94).

Kan basıncı tek sigaradan sonra akut etki ile artar, ancak kronik sigara içenlerde kanda biriken nikotin'den dolayı kan basıncı, sigara içmeyenlerle aynı veya daha düşük olabilir (95). Bu durum, kısmen tolerans gelişimine de bağlıdır (81).

Vazokonstriktör etkisi ile koroner kan akımını azaltan nikotin, miyokardın oksijen ihtiyacının karşılanmasını engeller. Vazokonstriksiyon, aterosklerotik damarlarda daha belirgindir. Sigara dumanındaki CO'nun oksijen transportuna olumsuz etkisi, miyokardın oksijen ihtiyacını daha da artırır (82).

Yüksek dozlarda nikotin, gangliyonik blokajla kan basıncını düşürür. Nikotin, cilt damarlarında vazokonstriksiyon sonucu deri ısısında azalma meydana getirir (84). Vazopressin salınımını artırıcı etkisinin de burada rolü vardır. Vazopressin antagonistlerinin önceden uygulanmasının bu etkiyi azalttığı bildirilmiştir (96). Nikotin ile çizgili kas damarlarında vazodilatasyon oluşur (83).

Sigaranın kronik etkisi ile ateroskleroz gelişir. Trombositlerin adezyonu, kısmen de agregasyonu artar, yaşam süreleri kısalmır. Diğer taraftan, nikotin damar çeperinde antiagregant etkili PGI₂ sentezini siklooksijenaz enzimi inhibisyonu ile inhibe ederek insan ve hayvan damarlarından PGI₂ açığa çıkışını önler (83).

Sigara damar duvarında lipid çökmesini kolaylaştırarak ateroskleroza yardım eder. Koronerlerde oluşan aterosklerotik lezyonların günlük sigara tüketimi ve sigara içme süresi ile orantılı bir şekilde arttığı bildirilmiştir (83).

Sigara içenlerde kanın pıhtılaşması kolaylaşır. Kanda fibrinojen seviyeleri yükselir; bu pasif içicilerde bile gözlenmiştir. Böylece, trombüs oluşumu kolaylaşır. Ateroskleroz ve buna bağlı kalp hastalıklarında sigaranın risk faktörü olduğu açıktır (83).

1.1.3.1.6. Endokrin sistem üzerine olan etkileri

Sigara içiminin, dolaşımda katekolaminler, antidiüretik hormon, BH, ACTH (birlikte kortizol, insülin ve beta endorfinler), prolaktin, gonadotropinler, nörofizin I seviyelerini artırdığına, bu etkilere nikotinin aracılık ettiğine inanılmaktadır (97).

Kadınlarda sigara içiminin erken menapoza (1-2 yıl erken) ve osteoporoz risk faktörlerinde (kemik kırıkları gibi) artışa eşlik ettiği, sigara içen ve içmeyen kadınlarda yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Menapozda, sigara içen (günde bir paket) kadınlarda kemik dansimetresinde % 5-10 noksanlık saptanmıştır ki bu kırık riskinde artış için yeterlidir. Sigara içme, özellikle vertebral, ön kol ve kalça kemiği kırıkları için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (98).

Sigara, kanda paratiroid hormon düzeyini azaltır. Gonadotropinlerin serum düzeyini artırmasına karşın, sigara içen kadınlarda östrojen seviyeleri düşüktür. Sigaranın antiöstrojen etkisi vardır. Tütündeki nikotin ve diğer alkaloidler, granüloza hücrelerinde ve plasental dokuda androstenodion veya testosterondan östrojen meydana gelmesinde sorumlu aromataz enzimi inhibisyonu ile östrojen oluşumunu inhibe ederler (99).

Ayrıca, içilen sigara sayısı ile orantılı olarak kadınlarda libido azalması, erkeklerde impotans gözlenmiştir (91).

1.1.3.1.7. Gastrointestinal ve metabolik sistem üzerine olan etkileri

Sigarada bulunan nikotin, parasempatik gangliyonları uyararak mide asit salgısını artırır. Pankreas bikarbonatının sekresyonunu azaltarak duodenumda mide asidinin nötralizasyonunu azaltır. Pilor sfinkterinin gevşemesine engel olduğundan duodenumda reflü oluşarak ülser olasılığı artar. Ayrıca, midedeki koruyucu prostoglandinlerin sentezini baskılar (100). Sigara, antiasit ve H₂ reseptör bloker tedavisininin yetersiz kalmasına neden olur (101).

Sigara, mide boşalma süresini kısaltır ve barsak hareketlerini artırır. Sigaranın bu etkisi, günlük içilen sigara sayısı ile orantılıdır (83).

Nikotin, adipoz dokuda lipoprotein lipaz etkinliğini artırır. Dolaşımda serbest yağ asitleri, gliserol, laktat konsantrasyonları artar. Böylece, nikotin lipid metabolizmasını direkt etkiler (87).

Karbonhidrat metabolizması üzerine nikotinin etkileri çelişkili sonuçlar vermiştir. Sigara kısa sürede insülin ve glukoz seviyelerini artırır, ancak tiryakilerin karbonhidrat metabolizmasında ciddi bir değişiklik gözlenmemiştir (82).

1.1.4. Sigara ve endokrin sistem

1.1.4.1. Hipotalamus ve hipofiz

Sigaranın hipotalamusta en iyi bilinen etkisi, VP salınımı üzerinedir. İnsanlarda sigara içiminden hemen sonra ve deney hayvanlarına nikotin enjeksiyonundan 2 dakika sonra serum VP düzeyi anlamlı derecede artar (102, 103).

Deney hayvanlarına nikotin enjeksiyonu ile beraber ses stresi uygulandığı zaman VP düzeyindeki artışın daha da fazla olduğu saptanır. Vazopressin, antidiüretik etki gösteren bir hormondur. Bundan başka hiperglisemik, kortikotropin

serbestleştirici hormonun ACTH salımını kolaylaştırıcı ve yüksek düzeylerde olduğu zaman vazopressör etkileri de vardır. Bu nedenle, kronik sigara içicilerin, hele stresli bir ortamda sürekli olarak bulunuyorlarsa, hipertansiyon geliştirme olasılıkları normal popülasyondan daha yüksektir (104).

Sigaranın içerdiği maddelerden nikotinin bağımlılık yapıcı özelliği olduğu saptanmıştır. Sıçanlarda nikotinin subkutan olarak uzun süre verilmesi ile serebral glukoz alımının doza bağımlı olarak arttığı saptanır ki bu beyindeki metabolik aktivitenin hızlandığının bir göstergesidir. Sigara içiminden hemen sonra, plazma nikotin düzeyi ile doğru orantılı olarak dolaşımdaki norepinefrin (NE) düzeyi artar (104).

Nikotin hayvan deneylerinde, doza bağımlı olarak hipokampus ve hipotalamik bölgelerde endojen opioidlerin düzeyini yükseltir, dopaminin biyoyararlılığını değiştirir, asetilkolin düzeyini artırır (104).

İnsanlarda beta-endorfin, NE ve dopamin artışı mutluluk ve haz duyularının artışına, asetilkolin ve NE artışı beceri düzeyinin artışına, asetilkolin, NE ve vazopressin artışı hafızanın güçlenmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca, beta-endorfin gibi endojen opioidlerin, vagal refleksleri artırıp solunum sayısını azaltarak katekolaminlerin etkisine karşı etki gösterip, kan basıncını normal düzeylerini koruyucu, anksiyete ve gerginliği giderici etkileri de vardır. Hipotalamusta NE düzeyinin artışı, açlığı inhibe ederek kilo almayı da engelleyebilir (102).

Yukarıda sayılan etkiler sigara içimini cazip gösteriyor olabilir, ancak kronik sigara içicilerde SSS'de hormonların salınımından sorumlu hipotalamo-hipofizer ileti sisteminde önemli hasarlar meydana gelmektedir (102).

Bu sonuçlar, nikotinin kronik olarak inhale edilmesinin hormon regülasyonundan sorumlu SSS mekanizmalarının ani değişikliklere karşı duyarlılığını ölçen insülin ve VP gibi testlere daha az duyarlı hale getirdiğini göstermektedir (105).

Büyüme hormonu düzeyi de sigara içen ve içmeyenlerde incelenmiştir. Yaşları 19-46 arasında değişen sağlıklı erkeklerde yapılan bir araştırmada, BH düzeyi kronik sigara içicilerde yüksek bulunmuş, ancak farkın istatistiksel önem taşımadığı saptanmıştır (105).

Diğer bir araştırmada, BH düzeyindeki artışın plazmadaki nikotin düzeyi ile orantılı olduğu ve çok yüksek düzeylerde nikotinin plazma BH düzeyinde de önemli artışa neden olduğu gösterilmiştir (102).

Her ne kadar bazal tiroid stimölan hormon (TSH) düzeyleri kronik sigara içicilerde sigara içmeyenlerden anlamlı derecede düşük bulunmuşsa da, guvatrı olan sigara tiryakilerinde tiroid releasing hormon (TRH) stimölasyon testine TSH yanıtının sigara içmeyenlerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (106).

Nikotin, doza bağımlı olarak serum ACTH ve kortizol düzeylerinde artışa yol açar (102,103). Deney hayvanlarında yapılan bir araştırmada, nikotin infüzyonundan sonra plazma ACTH düzeyinde kontrol grubundan önemli derecede fark gösteren artış saptanmıştır (102). Bu artış, VP' nin, CRH' nin hipofizden ACTH salımını artırıcı etkisini kolaylaştırmasına bağlanmıştır. Kronik sigara içicilerde bazal plazma kortizölü, içmeyenlerle aynı düzeyde iken, sigara içiminden hemen sonra anlamlı derecede yüksek düzeylere çıkar (105).

Sigara tiryakisi olmayıp 1 tane sigara içirilenlerde bu artışın bulunamaması, VP'in etkisinden başka kronik sigara içiminin hipotalamo-hipofizer aksta meydana getirebileceği değişikliklerle ilgili olabileceğini düşündürmektedir (105).

Sigara tiryakisi erkeklerde, içmeyenlerden daha yüksek oranda impotans görülür; bunlarda foliköl uyarıcı hormon, luteinizan hormon ve prolaktin düzeyleri sigara içmeyenlerden farklı bulunmamıştır (107). Sağlıklı ve fertil çağda 485 kadın üzerinde yapılan bir araştırmada, yalnızca prolaktin düzeyleri sigara içen kadınlarda içmeyenlerden önemli derecede düşük bulunmuş, FSH ve LH düzeylerinde fark saptanmamıştır. Menopoza girmiş 100 kadında yapılan bir araştırmada, FSH düzeyinin içilen sigara sayısı ile doğru orantıda arttığı saptanmış, prolaktin düzeylerinde değişiklik bulunmamıştır (108).

Sıçanlarda yapılan nikotin infüzyonundan 2 ve 4 dakika sonra prolaktin düzeyinde artış saptanmıştır (103).

Özetle; kronik sigara içicilerde hipotalamo-hipofizer aks bozulmakta ve sigara tiryakilerinde ayrıca, serum TSH azalmakta, GH, VP ve ACTH düzeyi artmaktadır (109).

1.1.4.2. Sürrenal bezler

Sigara içenlerde plazma ACTH düzeyinde artışla beraber kortizol, dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) ve androstenedion düzeylerinde artış bulunmuştur (102, 110).

Sürrenal bezlerin ACTH'ye cevabını saptamak amacı ile sigara içen ve içmeyen kadınlarda ACTH stimülasyon testi uygulandığında, iki grup arasında fark olmadığı gözlenmiştir (110).

Sigara içen ve içmeyen sağlıklı erkeklerde plazma renin düzeyi araştırılmış ve bazal seviyelerin farklı olmadığı saptanmıştır. Her iki gruba da furosemid verildikten sonra renin düzeylerinde artışın da farklı olmadığı gözlenmiştir (112).

Özetle, sigara içenlerde sürrenal korteks ve sürrenal medulladan salgılanan hormonlar artmaktadır (109).

1.1.4.3. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, sigara tiryakilerinde daha yüksek sıklıkta görülür. Diyabetiklerde, sigara içiminin daha erken yaşlarda daha yüksek oranlarda olduğu gözlenir (112).

Sigara içimi ile diyabet gelişme olasılığı arasında güçlü bir pozitif ilişki olduğunu ortaya koyan prospektif kohort çalışmaları ilgi çekicidir. Oldukça geniş popülasyon gruplarının uzun süreli izlemlerinde, sigara tiryakisi olan bireylerde diabetes mellitus sıklığının sigara içmeyenlerden önemli oranda yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunlardan biri "Nurses Health Study"dir ve 8 yıl izlenen tamamen sağlıklı 114.247 kadından sigara içenlerde tip 2 diyabet gelişme olasılığı sigara içmeyenlere oranla 1,42 kat daha yüksek saptanmıştır (112).

1.1.4.4. Sonuç

Sigara, endokrin sisteme de etkili bir maddedir ve bu etkileri şu şekilde özetlenebilir:

1.Kronik sigara içicilerde sigara içiminden sonra VP, E, NE, beta-endorfin, BH ve ACTH düzeyleri artmakta, TSH düzeyi azalmakta, hipotalamo-hipofizer ileti sistemi hasar görmekte ve hipoglisemi gibi akut değişikliklere daha az duyarlı hale gelmektedir.

2. Sigara, özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde guvatrojen etki göstermektedir. Kronik sigara içicilerde nontoksik diffüz ve nodüler guvatr gelişme olasılığı artmaktadır. Hipertiroidi, hipotiroidi ve toksik diffüz guvatr görülme hızı da sigara tiryakilerinde, içmeyenlerden önemli derecede yüksektir. Serum kalsitonin düzeyleri de artmaktadır.

3. Sigara içenlerde kortizol, DHEAS ve androstenedion düzeyi artmaktadır. İdrarla atılan aldosteron ve potasyum, içmeyenlerden yüksek bulunmuştur.

4. Sigara içen postmenopozal kadınlarda androstenedion, erkeklerde androstenedion, E1 ve E2 düzeyleri artmaktadır. Erkeklerde impotans görülme olasılığı yüksektir. Kadınlarda osteoporoz ve menopoz daha genç yaşlarda görülmekte, endometrial kanser olasılığı ise azalmaktadır.

5. Sigara içimi diyabet sıklığını artırır. Sigara içen insüline bağımlı diabetes mellituslu hastalarda insüline gereksinim artar, diyabetik nefropati ve proliferatif retinopati daha sık gelişir ve osteoporoz gelişme hızı artar. Tip 2 diyabetlilerde insülin direnci gelişir. Makrovasküler komplikasyonların gelişme hızı ve mortalitesi sigara içenlerde daha yüksektir (109).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra, non-kardiyak elektif cerrahi planlanan, ASA I-II risk grubuna giren, 30-60 yaş arası, 80 erişkin hasta üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma Fırat Üniversitesi Hastanesi ameliyathanesinde Mayıs-Ekim 2009 tarihleri arasında yapıldı. Hastaların Fırat Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon polikliniğinde ayrıntılı anamnezleri alındı ve sistemik muayeneleri yapıldı.

Sigara içen hastalar için asgari 10 yıl 20 adet /gün sigara içme ve cerrahiden 72 saat öncesine kadar sigara içiyor olma şartı arandı. Sigara içen 40 hasta ve sigara içmeyen 40 hasta kendi aralarında gelişigüzel olarak 20'şer kişilik gruplara ayrıldı.

Nörolojik, psikiyatrik, kardiyak, metabolik hastalığı, Diabetes Mellitus'u ve endokrin fonksiyon bozukluğu olan hastalar, kullanılacak ilaçlara alerjisi olanlar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışmaya alınmadı.

Hastalara operasyondan 45 dakika önce 2 mg midazolam (Dormicum 5mg amp, Roche Müstahzarları Sanayii AŞ, Türkiye) (İM) ve 0.5 mg atropin sülfat (Atropin sülfat 0,5 mg/ml amp, Biofarma İlaç Sanayii Ltd. Şti., Türkiye) (İM) ile premedikasyon yapıldı.

Grup IE (n=20): Sigara içen, 0,3 mg/kg etomidat (Etomidate-lipuro10 ml amp, B Braun, Almanya), 0.1 mg/kg vekuronyum (Blok-L 4 mg amp, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii AŞ, Türkiye), 2 µg/kg fentanil (Fentanyl 2 ml amp, Abbott Laboratuvarı AŞ, Türkiye) ile anestezi indüksiyonu ve 4 lt/dk % 50 oksijen + %50 medikal hava içinde % 6 desfluran (Suprane Volatil Solüsyon flk, Eczacıbaşı/Baxter, Türkiye) ve 0.03 mg/kg vekuronyum (Blok-L 4 mg amp, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii AŞ, Türkiye), gerektiğinde 2 µg/kg fentanil (Fentanyl 2 ml amp, Abbott Laboratuvarı AŞ, Türkiye) ile idame yapılan,

Grup IP (n=20): Sigara içen, 2-2,5 mg/kg propofol (Propofol % 2 Fresenius emülsiyon 1gr/50 ml flk, Fresenius Kabi, Avusturya), 0.1 mg/kg vekuronyum (Blok-L 4 mg amp, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii AŞ, Türkiye), 2 µg/kg fentanil (Fentanyl 2 ml amp, Abbott Laboratuvarı AŞ, Türkiye) ile anestezi indüksiyonu ve 4 lt/dk % 50 oksijen + %50 medikal hava içinde % 6 desfluran (Suprane Volatil Solüsyon flk, Eczacıbaşı/Baxter, Türkiye) ve 0.03 mg/kg vekuronyum (Blok-L 4 mg amp, Mustafa

Nevzat İlaç Sanayii AŞ, Türkiye), gerektiğinde 2 µg/kg fentanil (Fentanyl 2 ml amp, Abbott Laboratuvarı AŞ, Türkiye) ile idame yapılan,

Grup IIE (n=20): Sigara içmeyen, 0,3 mg/kg etomidat (Etomidate-lipuro10 ml amp, B Braun Almanya), 0.1 mg/kg vekuronyum (Blok-L 4 mg amp, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii AŞ, Türkiye), 2 µg/kg fentanil (Fentanyl 2 ml amp, Abbott Laboratuvarı AŞ, Türkiye) ile anestezi induksiyonu ve 4 lt/dk % 50 oksijen + %50 medikal hava içinde % 6 desfluran (Suprane Volatil Solüsyon flk, Eczacıbaşı/Baxter, Türkiye) ve 0.03 mg/kg vekuronyum (Blok-L 4 mg amp, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii AŞ, Türkiye), gerektiğinde 2 µg/kg fentanil (Fentanyl 2 ml amp, Abbott Laboratuvarı AŞ, Türkiye) ile idame yapılan ve

Grup IIP (n=20): Sigara içmeyen, 2-2,5 mg/kg propofol (Propofol % 2 Fresenius emülsiyon 1gr/50 ml flk, Fresenius Kabi, Avusturya), 0.1 mg/kg vekuronyum (Blok-L 4 mg amp, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii AŞ, Türkiye), 2 µg/kg fentanil (Fentanyl 2 ml amp, Abbott Laboratuvarı AŞ, Türkiye) ile anestezi induksiyonu ve 4 lt/dk % 50 oksijen + %50 medikal hava içinde % 6 desfluran (Suprane Volatil Solüsyon flk, Eczacıbaşı/Baxter, Türkiye) ve 0.03 mg/kg vekuronyum (Blok-L 4 mg amp, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii AŞ, Türkiye), gerektiğinde 2 µg/kg fentanil (Fentanyl 2 ml amp, Abbott Laboratuvarı AŞ, Türkiye) ile idame yapılan hastalardan gelişigüzel 4 grup oluşturuldu.

Kas gevşetici ajanın kalıntılarında arındırmak amacıyla tüm hastalara antikolinesteraz olarak 0.04 mg/kg neostigmin (Neostigmine 0.5 mg/ml amp, Adeka, Türkiye) uygulandı ve gerektiğinde 0,5 mg atropin sülfat (Atropin sülfat 0,5 mg/ ml amp, Biofarma İlaç Sanayi Ltd. Şti., Türkiye) yapıldı.

Ortalama arteriyel basınç, S_pO_2 ve KAH induksiyondan 10 dakika önce, induksiyondan 10 dakika sonra, 1., 2., ve 8. saatte monitörize edilerek kaydedildi. Aynı zamanlarda hastalardan kortizol, insülin, glukoz, beyaz küre bakılması için kan örneği alındı. Hastalar operasyon sonrası derlenme odasında en az 1 saat süreyle takip edildi; bulantı - kusma skoru (BKS) ve anestezi sonrası derlenme skorları (Post anesthesia recovery score: PAS) 1, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda kaydedildi (Tablo 1-2).

Tablo 1: Bulantı- kusma skoru (BKS)

Bulantı-kusma yok	0
Hafif bulantı-kusma (tedavi gerektirmeyen)	1
Orta bulantı-kusma (tedavi gerektiren)	2
Şiddetli bulantı-kusma (tedaviye dirençli)	3

Tablo 2: Anestezi sonrası derlenme skoru (PAS)

	Uyanık	2	
Blinç durumu	Seslenme ile uyandırılabilir	1	
	Yanıt yok	0	
	Solunum	Normal	2
	Yüzeyel ve dispneik	1	
	Apneik	0	
Dolaşım	Ortalama arteriyel basınç	< % 10	2
		% 10-20	1
		> % 20	0
	Kalp atım hızı	< % 10	2
		% 10-20	1
		> % 20	0
Cilt rengi	Normal	2	
	Soluk	1	
	Siyanotik	0	
Aktivite	Hareket ettirilebilen ekstremitte sayısı 4	2	
	Hareket ettirilebilen ekstremitte sayısı 2	1	
	Hareket ettirilebilen ekstremitte sayısı 0	0	

2.1. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (statistical package for social sciences for windows 17.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel veriler için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-way Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi ve Dunnett testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

3.1. Olguların demografik özellikleri

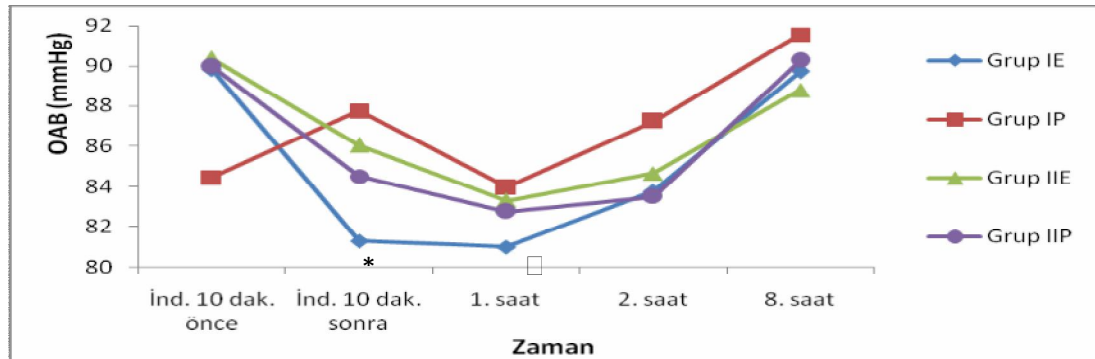
Çalışmadaki olguların gruplarına göre demografik verileri, cerrahi ve anestezi süreleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Olguların tümü ASA I ve II risk grubundan olup demografik verileri ve cerrahi süreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 3: Hastaların demografik verilerinin gruplara göre dağılımı [Ort±SS, n (%)]

	Grup IE (n=20)	Grup IP (n=20)	Grup IIE (n=20)	Grup IIP (n=20)
Yaş (yıl)	34, 45± 5, 34	38, 00±8, 54	38, 15±9, 28	34, 75±7, 26
Cerrahi süresi (dk)	104, 00± 11, 07	100, 00±8, 58	102, 00±10, 18	101, 50±11, 82
Anestezi süresi (dk)	117, 00±9, 65	115, 75±8, 47	118, 75±8, 86	119, 50±12, 23
Cinsiyet				
Kadın	13 (65, 0)	12 (60, 0)	12 (60, 0)	12 (60, 0)
Erkek	7 (35, 0)	8 (40, 0)	8 (40, 0)	8 (40, 0)

3.2. Ortalama arteriyel basınç değerlerinin gruplara göre değişimleri

Grupların OAB değerlerinin zamana göre değişimi şekil 3’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada OAB açısından ölçümler istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulunamadı. Grup içi değerlendirmede; Grup IE’de induksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre induksiyondan 10 dakika sonraki ve 1., saatteki değerler anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Grup IP, II E ve IIP’ nin grup içi karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.



Grup IE: * $p<0.05$ induksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında

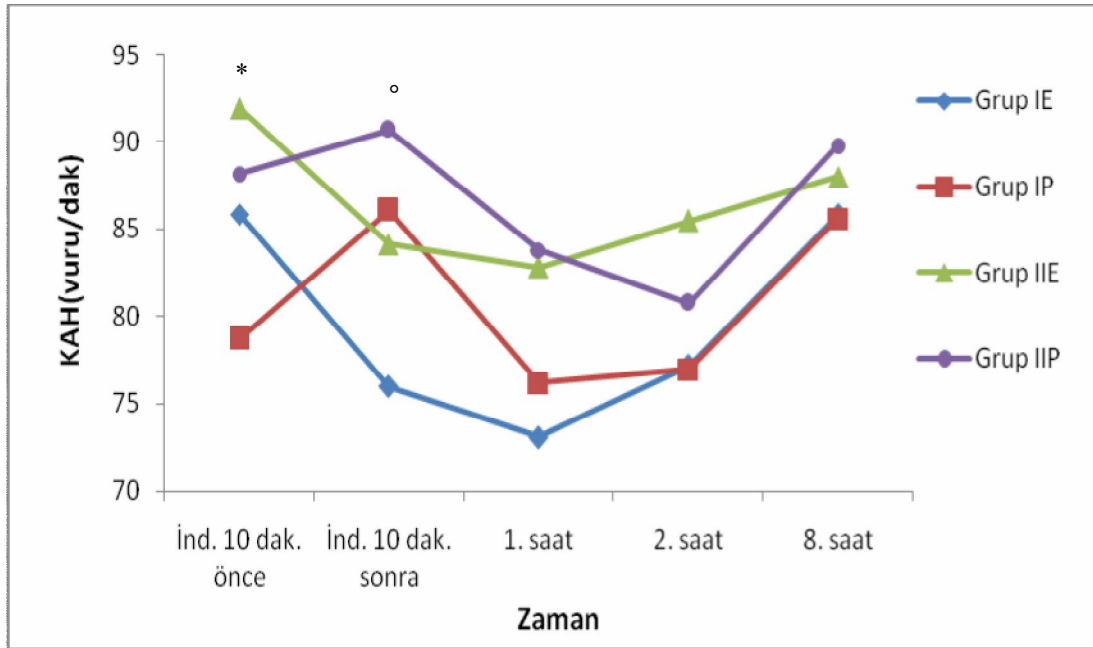
Grup IE: □ $p<0.05$ induksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında

Şekil 3: Grupların OAB değerlerinin zamana göre değişimi

3.3. Kalp atım hızı değerlerinin gruplara göre değişimleri

Grupların ortalama KAH değerlerinin zamana göre değişimi şekil 4’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada KAH açısından, indüksiyondan 10 dakika önceki değerler; Grup IP’de Grup IIE’ye göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). İndüksiyondan 10 dakika sonraki değerler Grup IE’de Grup IIP’ye göre anlamlı derecede düşük bulunurken ($p<0.05$), diğer ikili karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı fark belirlenemedi.

Grup içi değerlendirmede; Grup IE’de indüksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre indüksiyondan 10 dakika sonraki, 1. ve 2. saatlerdeki değerler anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Grup IP, II E ve IIP’ nin grup içi karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.



İndüksiyondan 10 dakika önce: * $p<0.05$ Grup IP ile karşılaştırıldığında

İndüksiyondan 10 dakika sonra: ° $p<0.05$ Grup IE ile karşılaştırıldığında

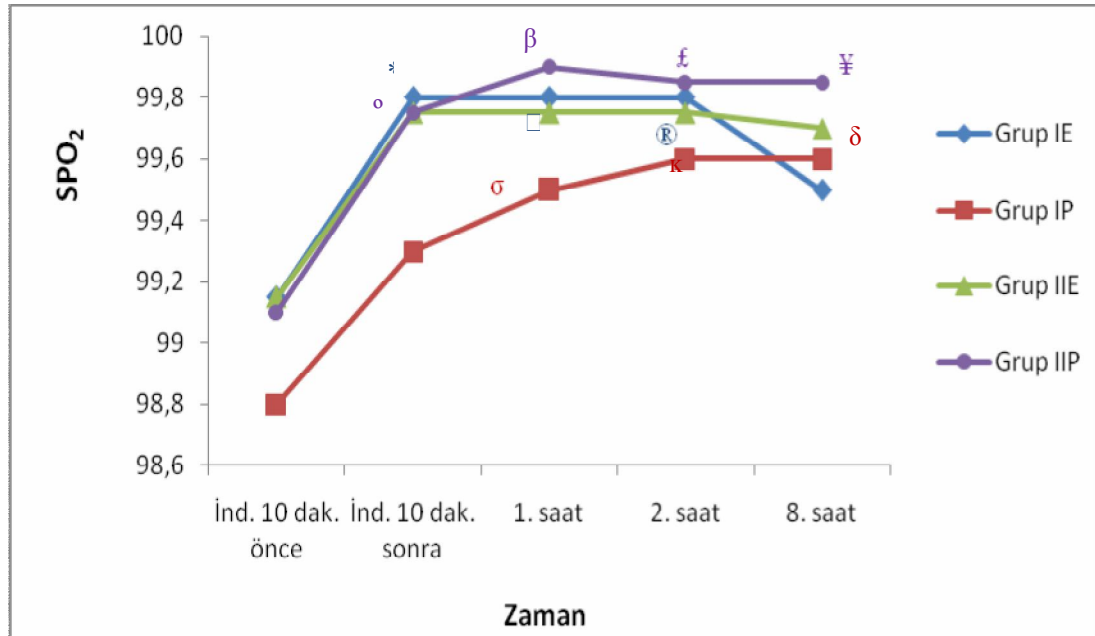
Şekil 4: Grupların ortalama KAH değerlerinin zamana göre değişimi

3.4. Periferik oksijen saturasyonu değerlerinin gruplara göre değişimleri

Grupların ortalama SpO₂ değerlerinin zamana göre değişimi şekil 5’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada SpO₂ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi.

Grup içi değerlendirmede; Grup IE'de indüksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre indüksiyondan 10 dakika sonraki, 1. ve 2. saatlerdeki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup IP'de indüksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre 1., 2. ve 8. saatlerdeki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Grup IIP'de indüksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre indüksiyondan 10 dakika sonraki, 1., 2. ve 8. saatlerdeki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup IIE'de grup içi karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.



Grup IE: * $p<0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında

Grup IE: □ $p<0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında

Grup IE: ® $p<0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında

Grup IP: σ $p<0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında

Grup IP: κ $p<0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında

Grup IIP: β $p<0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında

Grup IIP: £ $p<0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında

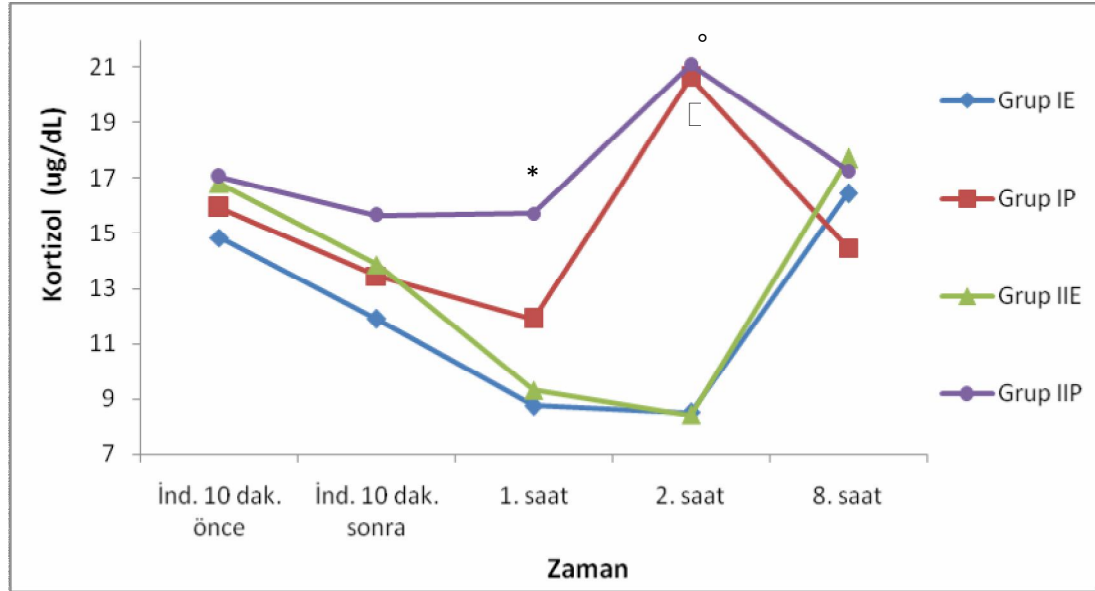
Grup IIP: ¥ $p<0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında

Şekil 5: Grupların ortalama SpO₂ değerlerinin zamana göre değişimi

3.5. Kortizol değerlerinin gruplara göre değişimleri

Grupların ortalama kortizol değerlerinin zamana göre değişimi şekil 6'da gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada kortizol açısından, 1. saatteki değerler Grup IE'de Grup IIP'ye ve Grup IIE'de Grup IIP'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada kortizol açısından 2. saatteki değerler Grup IE'de Grup IP ve Grup IIP'ye ve Grup IIE'de Grup IP ve Grup IIP'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada kortizol açısından 8. saatteki değerlerin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı fark belirlenemedi.

Grup içi değerlendirmede; Grup IE'de indüksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre 1. ve 2. saatlerdeki değerler anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Grup IIE'de indüksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre 1. ve 2. saatlerdeki değerler anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$) Grup IP ve IIP' nin grup içi karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.



1. saat: * $p<0.05$ Grup IE ve Grup IIE ile karşılaştırıldığında

2. saat: ° $p<0.05$ Grup IE ve Grup IIE ile karşılaştırıldığında

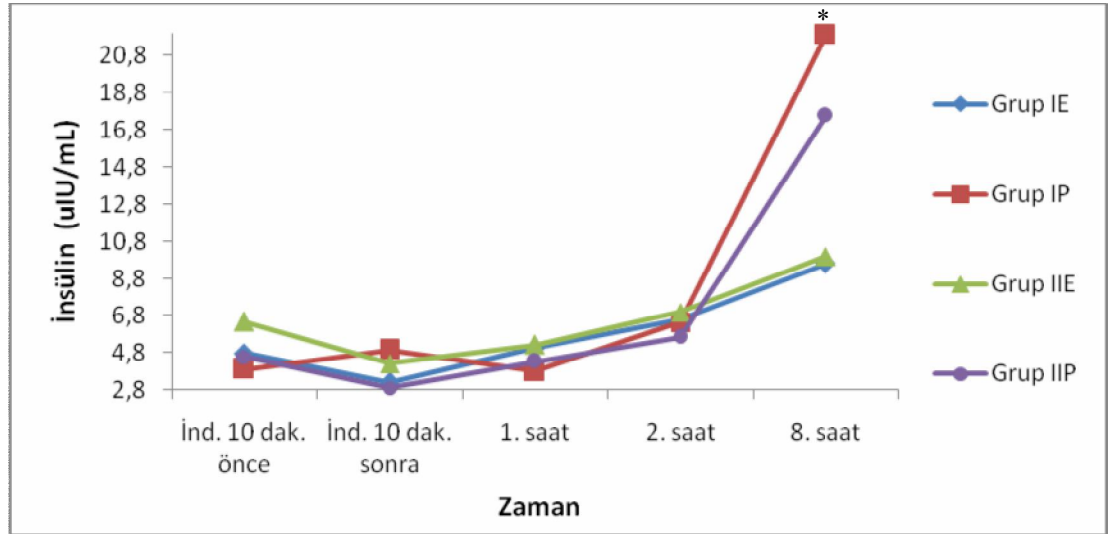
□ $p<0.05$ Grup IE ve Grup IIE ile karşılaştırıldığında

Şekil 6: Grupların ortalama kortizol değerlerinin zamana göre değişimi

3.6. İnsülin değerlerinin gruplara göre değişimleri

Grupların ortalama insülin değerlerinin zamana göre değişimi şekil 7’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada insülin açısından, 8. saatteki değerler Grup IP’de Grup IE’ye ve Grup IIE’ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada insülin açısından, induksiyondan 10 dakika önceki, induksiyondan 10 dakika sonraki, 1. ve 2. saatteki değerler arasında anlamlı fark belirlenemedi.

Grup içi değerlendirmede; Grup IE’de induksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre 8. saatlerdeki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup IP’de induksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre 8. saatlerdeki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup IIP’de induksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre 8. saatlerdeki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) Grup IIE’de grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.



8. saat: * $p<0.05$ Grup IE ve Grup IIE ile karşılaştırıldığında

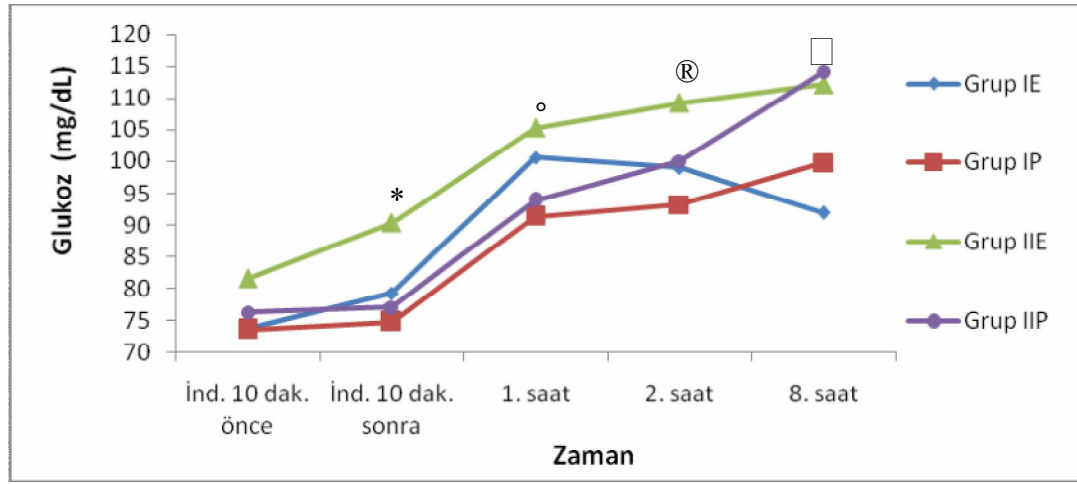
Şekil 7: Grupların ortalama insülin değerlerinin zamana göre değişimi

3.7. Glukoz değerlerinin gruplara göre değişimleri

Grupların ortalama glukoz değerlerinin zamana göre değişimi şekil 8’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada glukoz açısından, induksiyondan 10 dakika sonraki değerler Grup IIE’de Grup IP ve Grup IIP’ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada glukoz açısından, 1. saatteki

değerler Grup IIE'de Grup IP'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada glukoz açısından, 2. saatteki değerler Grup IIE'de Grup IP'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada glukoz açısından, 8. saatteki değerler Grup IIP'de Grup IE'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

Grup içi değerlendirmede; tüm gruplarda indüksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre 1., 2. ve 8. saatlerdeki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).



İndüksiyondan 10 dakika sonra: * $p<0.05$ Grup IP ve Grup IIP ile karşılaştırıldığında

1. saat: □ $p<0.05$ Grup IP ile karşılaştırıldığında

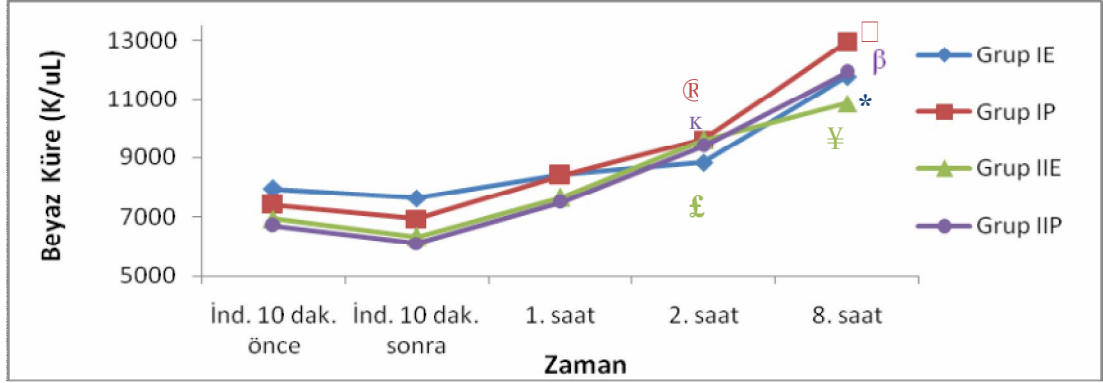
2. saat: @ $p<0.05$ Grup IP ile karşılaştırıldığında

8. saat: □ $p<0.05$ Grup IE ile karşılaştırıldığında

Şekil 8: Grupların ortalama glukoz değerlerinin zamana göre değişimi

3.8. Beyaz küre değerlerinin gruplara göre değişimleri

Grupların ortalama Beyaz Küre değerlerinin zamana göre değişimi şekil 9'da gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada Beyaz Küre açısından anlamlı fark belirlenemedi.



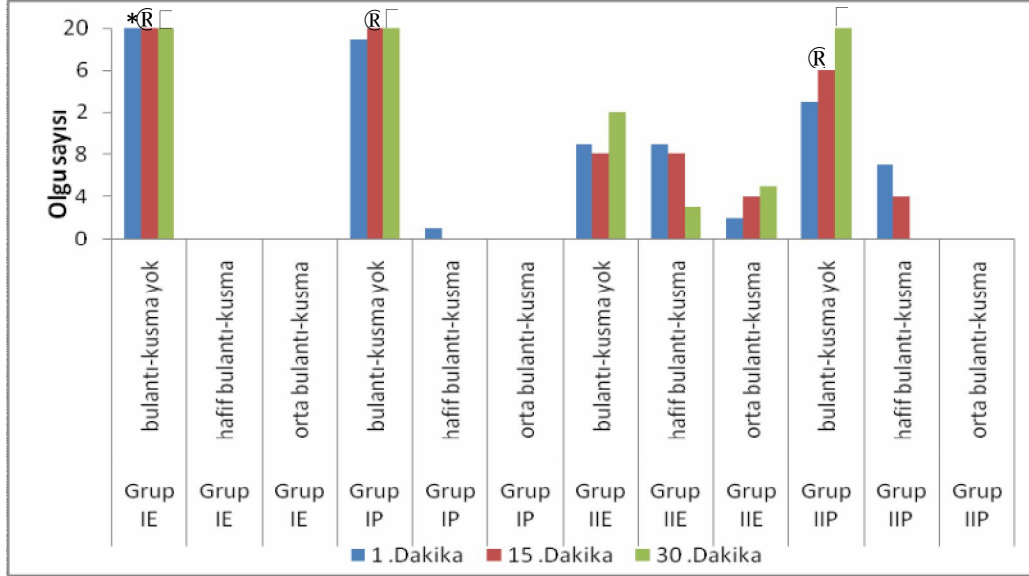
Grup IE: * $p < 0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında
Grup IP: □ $p < 0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında
Grup IP: ® $p < 0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında
Grup IIE: ¥ $p < 0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında
Grup IIE: £ $p < 0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında
Grup IIP: β $p < 0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında
Grup IIP: κ $p < 0.05$ indüksiyondan 10 dakika önceki değerle karşılaştırıldığında

Şekil 9: Grupların ortalama Beyaz Küre değerlerinin zamana göre değişimi

Grup içi değerlendirmede; Grup IE’de indüksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre 8. saatlerdeki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup IP, Grup IIE, Grup IIP’de indüksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre 2. ve 8. saatlerdeki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

3.9. Bulantı- kusma skorları değerlerinin gruplara göre değişimleri

Grupların ortalama bulantı-kusma skorları değerlerinin zamana göre değişimi şekil 10’da gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada bulantı-kusma skorları açısından, 1. dakikadaki değerler Grup IIE’de Grup IE ve Grup IP’ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada bulantı-kusma skorları açısından, 15. dakikadaki değerler Grup IIE’de Grup IE ve Grup IP ve Grup IIP’ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada bulantı-kusma skorları açısından, 30. dakikadaki değerler Grup IIE’de Grup IE ve Grup IP ve Grup IIP’ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).



(Bulanti-kusma 45 ve 60. dakikalarda hiçbir olguda görülmediği için grafiğe eklenmemiştir.)

1. dakika: * p<0.05 Grup IIE ile karşılaştırıldığında

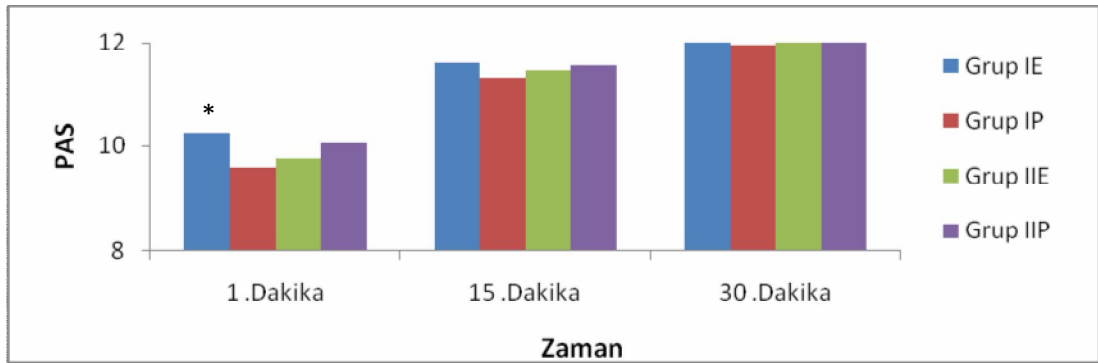
15. dakika: ® p<0.05 Grup IIE ile karşılaştırıldığında

30. dakika: □ p<0.05 Grup IIE ile karşılaştırıldığında

Şekil 10: Grupların ortalama bulanti-kusma skoru değerlerinin zamana göre değişimi

3.10. Anestezi sonrası derlenme skoru değerlerinin gruplara göre değişimi

Grupların ortalama PAS değerlerinin zamana göre değişimi şekil 11’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada PAS açısından, 1. dakikadaki değerler Grup IE’de Grup IP’ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). Gruplar arası karşılaştırmada PAS açısından, 15, 30, 45 ve 60. dakikadaki değerler arasında anlamlı fark belirlenemedi.



(PAS değerleri 45 ve 60. dakikalarda tüm olgularda 12 olduğu için grafiğe eklenmemiştir.)

1. dakika: * p<0.05 Grup IP ile karşılaştırıldığında

Şekil 11: Grupların ortalama PAS değerlerinin zamana göre değişimi

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda, non-kardiyak elektif cerrahi yapılacak ASA I, II risk grubundaki 80 erişkin hastada etomidat ve propofol ile anestezi indüksiyonu yapılarak; OAB, SpO₂ ve KAH monitörize edilip, kortizol, insülin, glukoz ve beyaz küre için kan alınıp, postoperatif bulantı kusma skoru ve anestezi sonrası derlenme skoru bakılarak cerrahi stresle indüklenen endokrin yanıtın sigara içen ve içmeyen hastalarda oluşturduğu değişim karşılaştırmalı olarak incelendi.

Tütün formülündeki bileşenlerin KAH, OAB ve sistemik vasküler rezistansta artışa yol açtığı bilinmektedir, bunun yanı sıra sigara içiciliği bozulmuş glukoz toleransı ve hiperinsülinemiye neden olmaktadır (2,3). Sigara içenlerde azalmış insülin sensitivitesinin sebebi BH, kortizol ve katekolaminler gibi kan glukoz düzeyinin artmasına sebep olan ve insüline karşı aktivite gösteren hormonların düzeylerindeki yükselmelerdir (4). Nikotinin yol açtığı etkiye akut stres eklendiğinde kortizol üretimi ve SKB artmaktadır (5). Ayrıca anestezi indüksiyonu sırasında laringospazm, bronkospazm ve hızlı hipoksemi gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir (6).

Etomidat solunum sistemi üzerine minimal etkilidir, histamin salınımına neden olmadığı için daha az sıklıkla larinks spazmı yapar. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri minimaldir, KAH, OAB, ortalama pulmoner arter basıncı, SVB ve sistemik vasküler dirençte bir değişiklik yapmaz (7). Etomidat 11-deoksikortizolü, kortizole çeviren 11-β-hidroksilaz enziminde doza bağımlı reversibl inhibisyonla adrenal supresyon yaparak kan kortizol seviyesinde azalmaya ve kortizol prekürsörlerinde artışa yol açar (63).

Nikotin ve etomidat arasındaki bu zıt etkilerin anestezi indüksiyonunda bir avantaj sağlayıp sağlamayacağını gözlemek amacıyla hastalar sigara içen ve içmeyenlerden oluşan iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastalara 0,3 mg/kg etomidat veya 2-2,5 mg/kg propofol ile anestezi indüksiyonu yapılarak, verilen anestezi indüksiyon ajanı ve sigara içip içmemesine göre grup sayısı dörde çıkarılmış oldu.

Anestezi indüksiyonunda etomidatın propofole göre daha az hemodinamik etkilenme oluşturduğu bilinmektedir. Propofol ilişkili hipotansiyonun sempatik sinir sistemi inhibisyonuna ve barorefleks mekanizmalardaki bozukluğa bağlı olduğu;

etomidatın ise sempatik sistem ve otonomik reflekslerde stabiliteyi sağlayarak hemodinamik değişikliklerden koruduğu belirtilmiştir (113).

Gazdag ve ark. (114) elektrokonvülsif tedavi sırasında etomidat ve propofol uyguladıkları olgularda OAB'nin propofolle anlamlı olarak düştüğünü belirtmişlerdir. Benzer şekilde, kardiyoversiyon uygulanması sırasında sedasyon amaçlı etomidat, propofol, tiyopental ve midazolam kullanılan bir çalışmada, etomidat dışındakiler ile belirgin kan basıncı düşüklüğü gözlenmiştir (115). Bu çalışmalardan farklı olarak Coll-Vinent ve ark. (116) kardiyoversiyon sırasında etomidat kullanılan grupta arteriyel kan basınçlarını propofol grubuna göre daha yüksek bulmakla beraber iki grup arasında anlamlı fark saptayamamışlardır. Dunn ve ark. (117) eklem dislokasyonunun tedavisi sırasında uygulanan remifentanil ve propofol bolus dozları ile hemodinamik etkilenme olmadığını belirtmişlerdir. Moerman ve ark. (118) çalışmalarında kolonoskopide sedasyon uygulamasında propofol ve remifentanili birlikte kullandıklarında OAB'de düşme saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda, hem sigara içen ve içmeyen, hem de etomidatla ve propofolle anestezi indüksiyonu yapılan hastalar arasındaki karşılaştırmada, OAB açısından ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Biz etomidat veya propofolle anestezi indüksiyonunun ve hastaların sigara içmesinin veya içmemesinin OAB üzerine etkisinin sonuçları yönünden birbirinden farklı olmadığı sonucuna vardık.

Propofol ve etomidatın sedasyon amaçlı kullanıldığı bir çalışmada iki grup arasında KAH'leri yönünden fark saptanmamıştır (114). Pacifico ve ark. (119) intrakardiyak defibrilatör takılması sırasında sedasyonda kullandıkları propofol ve etomidatın KAH'leri değiştirmedini belirtmişlerdir. Kool ve ark. (120) sigara alışkanlığı olanlar üzerinde yaptıkları çalışmada sigaranın büyük arterlerin uyumundaki ve hemodinamik fonksiyonlardaki kısa süreli etkilerini incelemişler, sonuçta bir sigara içiminin kalp hızı (% 14) ve kan basıncında (% 6) çok yüksek bir artışa neden olduğunu bulmuşlardır. Ragueneau ve ark. (121) sigara içmeyenlerde sigaranın akut olarak SKB' de % 7, DKB' de % 10 ve KH' de % 25 artış meydana getirdiğini gözlemlemişlerdir.

Nikotin KAH'de ve miyokard kontraksiyonunda artış meydana getirir. Doza bağımlı olarak taşikardi ile birlikte aritmi gelişir. Kalp atım hızı kan basıncına göre

nikotinden daha fazla etkilenir. Kardiyovasküler etkilerine kısa zamanda reseptörün duyarsızlaşmasıyla kısmi tolerans gelişir. Kronik sigara içenlerde kanda biriken nikotinden dolayı kalp atım hızı ve kan basıncı sigara içmeyenlerle aynı veya daha düşük olabilir (95).

Bizim çalışmamızda indüksiyondan 10 dakika önce yapılan ölçümlerde, sigara içen hastaların KAH değerleri sigara içmeyen hastaların KAH değerleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü. İndüksiyondan 10 dakika sonra yapılan ölçümlerde, propofolle anestezi indüksiyonu yapılan ve sigara içmeyen hastalarda, etomidatla anestezi indüksiyonu yapılan ve sigara içen hastalara göre KAH değerleri anlamlı şekilde yüksek bulundu. Etomidatla anestezi indüksiyonu yapılan hastalarda endotrakeal entübasyon sonrasında hemodinamik parametrelerin, propofol ile anestezi indüksiyon yapılan hastaların hemodinamik parametrelerine göre daha iyi kontrol edildiği sonucuna vardık. Çalışmamızda sigara içen ve etomidatla indüksiyon yapılan hastalarda, indüksiyondan 10 dakika önceki KAH değerlerine göre indüksiyondan 10 dakika sonraki, 1. ve 2. saatlerdeki KAH değerleri anlamlı olarak düşük bulundu. Sigara içenlerde anestezi indüksiyonunda etomidat kullanılmasıyla hemodinamik parametrelerin daha stabil seyrettiği sonucuna vardık.

Çalışmamızda, etomidatla veya propofolle anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen veya içmeyen hastalar arasındaki karşılaştırmada SpO₂ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi. Biz bunu, tüm hastalara endotrakeal entübasyon yapıp, hastaların ventilatöre bağlanarak %50 oksijen + %50 medikal hava verilmesine bağladık.

Dönmez ve ark. (122) pediyatrik kardiyak cerrahide indüksiyonda etomidat ve ketamin kullanarak kortizol ve ACTH seviyelerini karşılaştırmışlardır. Ketamin grubunda indüksiyondan sonra kortizol seviyesi artarken, etomidat grubunda düşmüş baypas süresince de düşük seyretmeye devam etmiş ve cerrahi sonunda kontrol değerine yaklaşmıştır. Tüm zamanlarda kortizol seviyeleri etomidat kullanılan grupta ketamin grubundan belirgin olarak düşük seyretmiştir. Etomidat grubunda ACTH indüksiyondan sonra hafifçe düşmüş, kardiyopulmoner baypas ile yükselmeye başlayarak cerrahi sonunda en yüksek değerine ulaşmıştır. Ketamin grubunda da ACTH seviyeleri indüksiyondan itibaren yükselme eğilimi göstermiştir. Plazma

ACTH konsantrasyonları açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Etomidatın stres yanıtına bağlı olan kortizol yükselişini önlemesi, kortizol seviyesinin normal değerlerin çok altına düşmemesi ve adrenokortikal supresyonun 24 saatten daha kısa sürmesi nedeniyle, etomidatı pediatrik kardiyak cerrahide güvenle kullanılacak bir ajan olarak belirtmişlerdir.

Crozier ve ark. (123) etomidat fentanil ile midazolam fentanil koroner arter baypas greft cerrahisinde karşılaştırmışlar, bu çalışmada da etomidat kullanılan grupta ekstra-korporeal dolaşımdan önce kortizol seviyesi azalmış ancak ameliyat sonrası 1. saatte kontrol değerlerine ulaşmış, 6. ve 20 saatte de belirgin olarak yüksek seyretmiştir. Beta-endorfin ve ACTH seviyeleri de etomidat grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda da kortizol seviyesi azalmasına rağmen, etomidatın kardiyak cerrahiye stres yanıtı olarak gelişen kortizol artışını önlemede faydalı olduğu ve kortizol seviyesinde azalmanın herhangi bir kardiyovasküler dengesizliğe neden olmadığı belirtilmiştir.

Fragen ve ark. (124) tiyopental, etomidat ve propofol ile indüksiyondan sonra artmış ACTH seviyeleriyle beraber kortizol sekresyonunda azalma olduğunu göstermişlerdir. Yazarlara göre bu çalışmada etomidatla kortizol seviyelerinin azalmasına rağmen plazma epinefrin, norepinefrin ve dopamin seviyelerinin tiyopental kullanılan grupta benzer olması, etomidat kullanımına bağlı olarak stres yanıtının tamamen baskılanmadığını göstermektedir. Bir çalışmada etomidatın 11-beta hidroksilaz enzimini inhibe ederek plazmada kortizol prekürsörü olan 11 deoksikortizol ve 17-hidroksiprogesteronu artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada kortizol sekresyonundaki azalma etomidatın adrenostatik etkisiyle açıklanmıştır (7).

İn vitro çalışmalarda propofolün adrenokortikal hücrelerde adrenal steroidogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (125). Ancak propofolün kardiyak cerrahide kullanılmasıyla yapılan bir çalışmada kortizol seviyeleri yükselmiş, çalışmanın sonucunda propofolün adrenokortikal inhibisyon yapıcı etkisinin olmadığı belirtilmiştir (126).

Baron ve ark. (127) yaptıkları çalışmada sigara içiciliğinin adrenokortikal hormon seviyeleri üzerinde genel bir bozulmaya sebep olduğunu göstermiştir. Bu bozulmaların sigara içiminin neden olduğu 21 veya 11 β hidroksilaz enzim

aktivitelerinin sonucu olarak azalmış adrenal androjen sekresyonuna veya henüz açıklanamamış başka mekanizmalara bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Periferik mediyatör etkiler de nikotinin indüklediği ACTH stimülasyonunda rol oynamaktadır (128). Sigara içimi dolaşımdaki kortizol seviyesini akut şekilde artırır. Kronik içicilerde plazma ve tükürük bezinde kortizol düzeyleri artarken, üriner kortizol seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir. Kronik sigara içiciliğinin neden olduğu uyarımlar stres hormonlarında (ACTH, prolaktin ve BH) değişik yanıtlara sebep olabilmektedir (129).

Bizim çalışmamızda etomidatla anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen ve içmeyen hastaların kortizol değerleri 1. ve 2. saatte propofolle anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen ve içmeyen hastalarinkine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Sekizinci saatteki kortizol değerleri tüm hastalarda indüksiyondan 10 dakika önceki değerlere yaklaştı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Bu sonuçlardan yola çıkarak biz de etomidatın cerrahi stresle oluşan endokrin yanıtın kontrolünde daha etkin bir ajan olduğu sonucuna vardık. Ayrıca anestezi indüksiyonunda etomidat kullanılması ile düşen kortizol değerlerinin ortalama 8 saat sonra başlangıç değerlerine döndüğünü tesbit ettik.

Myles ve ark. (130) kardiyak cerrahide propofol indüksiyon ve infüzyonuyla baypass sonrası 4. saate kadar glukoz konsantrasyonunun arttığını belirtmişlerdir. Propofol-sufentanille TIVA yapılan başka bir çalışmada da glukoz seviyesi artmış ancak bu artış inhalasyon grubuna göre daha az olmuştur. Bu çalışmayla propofolün sadece cerrahi süresince metabolik ve endokrin yanıtı engellediği belirtilmiştir (131).

Moore ve ark. nın (132) etomidatın perioperatif endokrin etkileri adlı çalışmalarında etomidatla ameliyat boyunca ve ameliyattan sonra glukoz seviyeleri yüksek seyretmiştir.

Bizim çalışmamızda indüksiyondan 10 dakika sonraki glukoz değerleri etomidatla anestezi indüksiyonu yapılan ve sigara içmeyen hastalarda propofolle anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen ve içmeyen hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Birinci saatteki glukoz değerleri etomidatla anestezi indüksiyonu yapılan sigara içmeyen hastalarda, propofolle anestezi indüksiyonu yapılan sigara

içen hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. İkinci saatteki glukoz değerleri etomidatla anestezi indüksiyonu yapılan ve sigara içmeyen hastalarda propofolle anestezi indüksiyonu yapılan ve sigara içen hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Sekizinci saatteki glukoz değerleri propofolle anestezi indüksiyonu yapılan sigara içmeyen hastalarda etomidatla anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Tüm hastalarda indüksiyondan 10 dakika önceki değerlere göre 1., 2. ve 8. saatlerdeki glukoz değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tüm gruplarda endotrakeal entübasyonla başlayan cerrahi strese endokrin yanıtın sonucu olarak glukoz değerlerini anestezi indüksiyonu öncesindeki değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulduk, ancak hiçbir hastada glukoz değerleri 120 mg/dl nin üzerine çıkmamıştır. Cerrahi stres yanıtına bağlı kan glukoz düzeyindeki artışın kullandığımız indüksiyon ajanları ve sigara içiciliği ile ilişkisinin olmadığı sonucuna vardık.

Sigara içiciliği diabet gelişme riskini artırmaktadır (112). Klinik ve toplum bazlı çalışmalarda insülin direnci ve sigara içilmesi arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (133, 134). Bunun aksine sigara içilmesi ve insülin direnci arasında hiçbir bağlantı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (135). Sigara içenlerde artmış insülin direncini teşvik eden faktörler androjenik durum, artmış antiinsülin hormonlar (adrenalin ve BH) ve serbest yağ asidi seviyesindeki yükselmelerdir (136). Kronik şekilde sigara maruziyetinden sonra nikotin dorudan β hücreleri üzerine olumsuz etki gösterebilir. Sigara içenlerde bozulmuş insülin salgılanması yüksek serum glukoz düzeyleri ve hemoglobin A1c düzeyleri ile daha düşük vücut kitle indeksi ve serum leptin düzeyi ile ilişkilidir (137).

Bizim çalışmamızda, etomidat veya propofolle anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen veya içmeyen hastalar arasındaki karşılaştırmada, indüksiyondan 10 dakika önceki, indüksiyondan 10 dakika sonraki, 1. ve 2. saatlerdeki insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Propofolle anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen hastalarda 8. saatteki insülin değerleri, etomidatla anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen ve içmeyen hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Etomidatla anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen hastalarda, propofolle anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen ve içmeyen hastalarda

indüksiyondan 10 dakika önceki insülin değerlerine göre 8. saatteki insülin değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Biz anestezi indüksiyonunda propofol veya etomidat kullanılmasının, ayrıca hastanın sigara içmesinin veya içmemesinin insülin değerleri üzerine doğrudan bir etkisinin olmadığı sonucuna vardık.

Bizim çalışmamızda, etomidat veya propofolle anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen veya içmeyen hastalar arasındaki karşılaştırmada beyaz küre açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Etomidatla anestezi indüksiyonu yapılan ve sigara içen hastalarda indüksiyondan 10 dakika önceki beyaz küre değerlerine göre 8. saatteki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu. Etomidatla anestezi indüksiyonu yapılan sigara içmeyen hastalarda ve propofolle anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen ve içmeyen hastalarda indüksiyondan 10 dakika önceki beyaz küre değerlerine göre 2. ve 8. saatlerdeki beyaz küre değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Sonuçta beyaz küre düzeyindeki artışın kullandığımız indüksiyon ajanları ve sigara içiciliği ile bir ilişkisinin olmadığı sonucuna vardık.

Sigara içiciliğinin postoperatif bulantı ve kusmaya karşı koruyucu etkisi olduğu fark edilmiştir. Mekanizması tam bilinmemekle birlikte nikotinin bir antiemetik olduğu gerçektir. Bununla birlikte sigarada bulunan diğer maddeler ve kullanılan anestezi ajanları P450 enzim sistemini aktive ederek sigaranın antiemetik etkisinde azalmaya yol açarlar (138).

Postoperatif bulantı kusma sıklığını etkileyen faktörlerin en önemlilerinden biri, kullanılan anestezi ilaç ve yöntemleridir (139). Postoperatif bulantı kusmanın önlenmesi için birçok antiemetik ilaç (örneğin; metoklopramid, prometazin, ondansetron, granisetron, deksametazon, droperidol) kullanılmaktadır (140). Bu ilaçların kullanılması ile birlikte, özellikle anestezi den derlenme gecikme, ağız kuruluğu, kan basıncında istenmeyen değişiklikler ve ekstrapiramidal semptomların oluşması gibi yan etkiler söz konusudur (141). Propofol, ister anestezi indüksiyonu, ister idamesi amacıyla kullanılsın, belirgin olarak bulantı kusma ataklarını engellemektedir. Propofol'ün dopaminerjik D2 reseptörleri aracılığı ile bulantı kusma mekanizmaları üzerinde etkinliği vardır. Propofol genel anestezi amacıyla kullanıldığında inhalasyon anesteziğine oranla, daha az postoperatif bulantı kusmaya neden olmakta ve antiemetik ilaç tüketimini azaltmaktadır (142).

Sneyd ve ark.'nın (142) propofol ve inhalasyon ajanlarını karşılaştırdıkları çalışmada hastaların hiçbirinde bulantı-kusma görülmemesi, propofolün antiemetik etkisine bağlı olabilir ve önemli bir üstünlüktür. Özdamar ve ark.'nın (143) çocuklarda Magnetik Rezonans Görüntüleme işlemi sırasında sedasyon amacıyla propofol ve ketamin kullandıkları çalışmanın sonucunda propofol kullanılan grupta bulantı kusmaya hiç rastlanmamıştır.

Cengiz ve ark.'nın (144) yaptığı çalışmada sezaryende epidural anestezi sırasında, subhipnotik doz propofol infüzyonu, intraoperatif ve postoperatif bulantı-kusmayı önlemede plaseboya göre daha etkili bulunmuştur.

Düşük dozlardaki propofolün (1 mg/ kg/saat), genel anestezi altında yapılan majör jinekolojik operasyonlar ve laparoskopilerden sonra gelişen bulantı-kusmanın sıklığını azaltmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (145, 146).

Çalışmamızda bulantı-kusma skorları açısından, 1., 15. ve 30. dakikadaki bulantı-kusma şikayeti olan hasta sayısı etomidatla anestezi induksiyonu yapılan sigara içmeyen hastalarda etomidatla anestezi induksiyonu yapılan sigara içen hastalara ve propofolle anestezi induksiyonu yapılan sigara içen ve içmeyen hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Biz de çalışmamızda sigara içiciliğinin ve propofolle anestezi induksiyonunun postoperatif bulantı-kusma sıklığını azalttığı sonucunu bulduk.

Postoperatif bulantı-kusma üzerine kan kortizol seviyesinin de etkili olduğu bilinmektedir. Chaparro ve ark.'nın (147) yaptığı çalışmada haloperidol uygulanan hastalara profilaktik dozda deksametazon verilmesinin postoperatif bulantı-kusma üzerine etkisi incelenmiş, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında postoperatif 6. saatte ve kümülatif toplamda deksametazon alan grubun bulantı-kusma insidansı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bulantı kusma sıklığı arasında 30. dakika ve 2. saatte fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda kan kortizol seviyesinin yüksek olduğu propofolle anestezi induksiyonu yapılan sigara içen hastalarda, kan kortizol seviyesinin düşük olduğu etomidatla anestezi induksiyonu yapılan sigara içmeyen hastalara göre, postoperatif bulantı-kusma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Biz çalışmamızda kan kortizol seviyesindeki artışın da postoperatif bulantı kusma sıklığını azalttığı sonucuna vardık.

Derlenme odasında etomidatla anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen hastalarda, propofolle anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen hastalara göre sadece 1. dakikadaki PAS değerlerini (10, 25) anlamlı derecede yüksek bulduk. Ancak 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki PAS değerleri arasında anlamlı bir farklılık tesbit etmedik. Biz bunun, bütün gruplarda anestezi idamesinin desfluran ile yapılmasına bağlı olduğunu düşündük.

Sonuç olarak çalışmamızda etomidat ile anestezi indüksiyonunun sigara içen hastalarda propofolle anestezi indüksiyonuna göre endotrakeal entübasyon ve cerrahi stresle artmış endokrin yanıtı daha iyi kontrol ettiğini belirledik. Ancak diğer yandan çalışmamızda propofol ile anestezi indüksiyonunun etomidatla anestezi indüksiyonuna göre bulantı-kusma sıklığını anlamlı derecede azalttığını gördük. Burada propofolle anestezi indüksiyonu yapılan sigara içen hastalarda yükselen kan kortizol seviyesinin de etkili olduğunu saptadık. Biz sigara içen hastaların anestezi sırasında ve sonrasında endokrin sistem değişiklikleri ve bunları etkileyen anestezi ilaçlarıyla ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Rodrigo C. The effects of cigarette smoking on anesthesia. *Anesth Prog* 2000; 47: 143-150
2. Warner DO. Perioperative abstinence from cigarettes: physiologic and clinical consequences. *Anesthesiology* 2006; 104: 356-367
3. Frati AC, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 1996; 19: 112-118
4. Helve E, Yki-Jarvinen H, Koivisto VA. Smoking and insulin sensitivity in type 1 diabetic patients. *Metabolism* 1986; 35: 874-877
5. Pomerleau OF, Pomerleau CS. Research on stress and smoking; progress and problems. *Br J Addict* 1991; 86: 599-603
6. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 847-857
7. Revers JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Non barbiturate intravenous anesthetics. Miller RD (editor). *Millers Anesthesia*, Fifth edition. New York: Churchill Livingstone, 1999; 228-272
8. Wagner RL, White RF, Kan PG, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984; 310: 1415-1421
9. Yılmaz N. *Anesteziyolojinin Tarihsel Gelişiminde Anestezi Aletleri*. Birinci Baskı. Myra Yayıncılık. İstanbul 2005: 97-134
10. Thorwalt J. *Cerrahların Yüzyılı: Cerrahların Dünyası*. Kazım Ergin (çeviri editörü). Birinci Baskı. Ankara Üniv. Basımevi 2005: 38-86

11. Smit HM, Bacon DR. The History of Anesthesia. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (editors). Clinical Anesthesia. Fifth Edition. Philadelphia. Lippincott William & Wilkins, 2006: 3-26.
12. Tüzüner F. İnhalasyon Anestezisinin Tarihçesi. Tüzüner F (editör). Anestezi Yoğun Bakım Ağrısı. Birinci Baskı, Ankara, MN Medikal & Nobel, 2009: 5-13
13. Wenker OC. Review of currently used inhalation anesthetics. Internet J Anesthesiology 1999; 3: 2-11.
14. Larson MD. History of Anesthetic Practice. Miller RD (editor). Millers Anesthesia. Sixth Edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 3-52.
15. Eğer EL. Uptake and Distribution. Miller RD (editor). Millers Anesthesia, Sixth Edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 131-153.
16. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Tulunay M, Cuhruk H (çeviri editörleri). Klinik Anesteziyoloji. Dördüncü baskı, Ankara. Öncü Tıp Kitabevi, 2000: 55-178.
17. Erhan ÖL. İnhalasyon anestezikleri ve uygulanmaları. Tüzüner F (editör). Anestezi Yoğun Bakım Ağrısı. Birinci Baskı, Ankara, N Medikal & Nobel, 2009: 157-179
18. Bedi A, Howard Fee JP. Inhalational anaesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2001; 14: 387-392.
19. Baykara N, Kılıçkan L, İndelen S, Karabey F, Toker K. Günöbirlik ameliyatlarda propofol ve sevofluran anestezilerinin uyanma süresi ve postoperatif kusma insidansı yönünden karşılaştırılması. Türk Anest Rean Cem Mecmuası.1998; 26: 387-391.
20. Kaymak Ç, Doğru T, Başar H. Laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde sevofluran ve desfluran anestezisinin Qtc intervali, QT dispersiyonu, aritmi oluşumu ve kalp hızı değışkenliği üzerine etkisi. Türk Anest Rean Der

Dergisi 2007; 35: 57-63.

21. Pagel PS, Kertsen JR, Farber NE and Wartier DC. Cardio-vascular Pharmacology. Miller RD (editor). Millers Anesthesia, Sixth Edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 191-229.
22. Baloğlu A, Sabuncu C, Bilir A, Ekemen S. Alt batın cerrahisinde desfluran anestezisi ile peroperatif remifentanil ve klonidin infüzyonlarının değerlendirilmesi. Türk Anest Rean Der Dergisi 2005; 33: 11-17.
23. Brown RH, Greenberg RS, Wagner EM. Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: Effects of preservative. Anesthesiology 2001; 94: 851-855.
24. Dexter F, Tinker JH. Comparisions between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge. A metaanalysis. Anesthesiology 1995; 83: 77-82.
25. Guracha Boru K, Drummond GB. Comparison of breathing methods for inhalation induction of anaesthesia. BJA 1999; 83: 650-653.
26. Tüfek A, Bilgin H, Özcan B, Türker G. Remifentanil ile kombine edilen sevofluran, desfluran veya propofol anestezisi: derlenme özelliklerinin, komplikasyonlarının ve anestezi ilaç maliyetlerinin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2006; 34: 103-110.
27. Harput A, Özcengiz D, Özbek H, Ünlügenç H, Işık G. Çocuklarda halotan ile sevofluranın anestezi indüksiyonu ve uyanma üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Cem Mecmuası. 1999; 27: 361-367.
28. Özpolat Z, Toğal T, Toprak Hİ ve ark. Günübirlık pedyatrik olgularda total intravenöz anestezi ve desfluran anestezisinin hemodinami ve derlenme özellikleri açısından karşılaştırılması. Türk Anest Rean Der Dergisi 2005; 33: 54-60.
29. Gergin S, Çevik B, Berkel Yıldırım G, Ciplaklıgil E, Colakoglu S.

Sevoflurane vs Desflurane: Haemodynamic parameters and recovery characteristics. *Internet J Anesthesiology* 2005; 9: 1-3.

30. Laitio RM, Kaisti KK, Langsjö JM. Effects of xenon anesthesia on cerebral blood flow in humans. *Anesthesiology* 2007; 106: 1128-1133.
31. Martin JL, and Njoku DB. Metabolism and Toxicity of Modern inhaled Anesthetics. Miller RD (editor). *Millers Anesthesia, Sixth Edition*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 231-272.
32. Güler G, Velibaşoğlu H, Tercan E, Madenoğlu H, Boyacı A. Tonsillektomilerde total intravenöz ve Sevofluran anestezişinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2001; 29: 405-408.
33. Petrie J. Intravenous anesthetics. *Current Opinion in Anesthesiology* 2001; 14: 393-397
34. Batislam Y. İntravenöz anestezişikler ve verilim sistemleri. Tüzüner F (editör). *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. 1. Baskı, Ankara, MN Medikal & Nobel, 2009: 181-223
35. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1992; 68: 183-186.
36. Gray PA, Park GR, Cockshott ID. Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. *Xenobiotica* 1992; 22: 105-114.
37. Raoof AA, van Obbergh LJ, de Ville de Goyet J, Verbeeck RK. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: Possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 91-96.
38. Kay NH, Sear JW, Uppington J. Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1075-1079.

39. Schüttler J, Stoeckel H, Schwilden H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ('Diprivan') in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 1985; 61: 53-54.
40. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348-356.
41. Leslie K, Sesler D, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg* 1999; 80: 545-552.
42. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-48.
43. Ktaria BK, Ved SA, Nicodemus HF. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994; 80: 104-122.
44. Morcos WE, Payne J. The induction of anaesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J*, 1985; 61: 62-63.
45. Pain L, Jeltsch H, Lehmann O. Central cholinergic depletion induced by 192 IgG-saporin alleviates the sedative effects of propofol in rats. *Br J Anaesth* 2000; 85: 869-873.
46. Antognini J, Wang X, Piercy M, Carstens E. Propofol directly depresses lumbar dorsal horn neuronal responses to noxious stimulation in goats. *Can J Anaesth* 2000; 47: 273-279.
47. Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW. The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg* 2002; 95: 915-919.
48. Nelson V. Hallucinations after propofol. *Anaesthesia* 1988; 43: 170-171.
49. Cameron A. Opisthotonos again. *Anaesthesia* 1987; 42: 1124.

50. Mehr E, Hirshman C, Lindenian K. The effect of halothane, propofol and thiopental on peripheral airway reactivity. *Anesthesiology* 1992; 77:1212.
51. Brown RH, Greenberg RS, Wagner EM. Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: Effects of preservative. *Anesthesiology* 2001; 94: 851-855
52. Chang H, Tsai SY, Chang Y. Therapeutic concentrations of propofol protect mouse macrophages from nitric oxide induced cell death and apoptosis. *Can J Anaesth* 2002; 49: 477-480.
53. Aun C, Major E. The cardiorespiratory effects of ICI 35 868 in patients with valvular heart disease. *Anaesthesia* 1984; 39: 1096-1110.
54. Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. A comparison with etomidate. *Anaesthesia* 1988; 43: 25-31.
55. Wu M. Propofol and the supraventricular tachydysrhythmias in children. *Anesth Analg* 1998; 86: 914.
56. Erhan ÖL, Yaşar MA, Beştaş A, Avcı L, Okuducu H. Total intravenöz ve inhalasyon anestezisinin kas gevşetici ajan tüketimine etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2004; 32: 379-382
57. Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW. The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg* 2002; 95: 915-919.
58. Steib A, Freys G, Beller JP. Propofol in elderly high risk patients. A comparison of haemodynamic effects with thiopentone during induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1988; 43: 111-114.
59. Spelina KR, Coates DP, Monk CR. Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man. I: Patients premedicated with morphine sulphate. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1080-1084.

60. Wilson E, Mackenzie N, Grant IS. A comparison of propofol and midazolam by infusion to provide sedation in patients who receive spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 1988; 43: 91-94.
61. Fanard L, Van Steenberge A, Demeire X, van der Puyl F. Comparison between propofol and midazolam as sedative agents for surgery under regional anaesthesia. *Anaesthesia* 1988; 43: 87-89.
62. Önal A, Erhan ÖL, Kılıç S, Felek S. Propofolde Bakteri Üremesi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1993; 21: 20-22
63. Reeves JG, Glass PS, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. Miller R.D (editor). *Anesthesia*. Fifth edition, Churchill Livingstone, Philadelphia 2005: 245–249.
64. Giese J, Stockham R, Stanley T. Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. *Anesth Analg*. 1985; 64: 871-876.
65. Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, Avram MJ. Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology*. 1984; 61: 662-656.
66. Renou M, Vernhiet J, Macrez P, Constant P. Cerebral blood flow and metabolism etomidate anesthesia in man. *Br J Anesth* 1978; 50: 1047-1051.
67. Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J. Reducing myoclonus after etomidate. *Anesthesiology* 1999; 90: 113-119.
68. Gooding J, Weng JT, Simith R, Berninger G. Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. *Anest Analg* 1979; 58: 40-41.
69. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992; 76: 725-733.
70. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH. Inhibition of adrenal

steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984; 310: 1415-1421.

71. Duthie DJR, Fraser R, Nimmo WS. Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth* 1985; 57: 156-159
72. Schenarts CL, Burton JH, Riker R. Adrenocortical dysfunction following etomidate induction in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 1-7.
73. Sokolove PE, Prise DD. The safety of etomidate for emergency rapid sequence intubation of pediatric patients. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16: 18-21.
74. Nyman Y, Hofsten V, Palm G. Etomidate lipuro is associated with considerably less injection pain in children compared with propofol with added lidocaine. *Br J Anaesth* 2006; 97: 536-539.
75. Doenicke AW, Roizen MF, Hoernecke R, Lorenz W. Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. *Br J Anaesth* 1999; 83: 464-466.
76. Schwarzkopf KR, Hueter L, Simon M, Fritz HG. Midazolam pretreatment reduces etomidate induced myoclonic movements. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 18-20.
77. Coll-Vinent B, Sala X, Fernandez C, et al. Sedation for cardioversion in the emergency department: analysis of effectiveness in four protocols. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 767-772.
78. Brown TB, Lovato L, Parker D. Procedural sedation in the acute care setting. *Am Fam Physician* 2005; 71: 85-90.
79. Patel AS, Gorst-Unsworth C, Venn RM, Kelley SK. Anesthesia and electroconvulsive therapy: A retrospective study comparing etomidate and propofol. *J ECT* 2006; 22: 179-183.

80. Kienstra A.J, Ward M.A, Sasan F, Hunter J, et all. Etomidate versus pentobarbital for sedation of children for head and neck CT imaging. *Ped Emerg Care* 2004; 20: 499-506.
81. Kesim Y. Sigaranın Farmakolojik Etkileri. Tür A (editör). *Sigaranın Bilimsel Yüzü*. 1. Baskı. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004: 33-68
82. Benowitz NL. Pharmacological aspect of cigarette smoking and nicotine addiction. Oates JA (editor). *DrugTherapy*, San Francisco, 1988: 1318
83. Kayaalp SO, Güven H. Nikotin ve gangliyonları stimüle eden diğer ilaçlar, gangliyon bloke edici ilaçlar. Kayaalp SO (editör). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti 2002: 1141-1148.
84. Herning RI, Jones RT, Benowitz NL, Mines AH. How a cigarette is smoked determines blood nicotine levels. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 84
85. Jaff JH. Drug addiction and drug abuse. Goodman and Gilman's A (editors). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ninth edition. NewYork, Mc Graw-Hill companies 1996: 565-566.
86. Clarke PB, Pert A. Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Res* 1985; 348: 355-358
87. Taylor P. Agent acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. Goodman and Gilman's A (editors). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ninth edition. New York, Mc Graw-Hill companies 1996; 192-193.
88. Luck W, Nau H. Exposure of the fetus, neonate and nursed infant to nicotine and cotinine from maternal smoking. *N Engl J Med* 1984; 311:672.
89. Koren G, Klein J. Forman R, Graham K, Phan MK. Biological markers of intrauterine exposure to cocaine and cigarette smoking. *Dev Pharmacol Ther*

1992; 18: 228.

90. Mizuno A, Veniatsu T, Oshima A, Nakamura M, Nakashima M. Analysis of nicotine content of hair for assessing individual cigarette smoking behavior. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 99-104.
91. Valette H, Bottlaender M, Dolle F. Long lasting occupancy of central nicotinic acetylcholine receptors after smoking: a PET study in monkeys. *J Neurochem* 2003; 84: 105-111.
92. Dökmeci İ. *Farmakoloji Temel kavramlar*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2000; 191-192.
93. Vleeming W, Rambali B, Opperhuizen A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob Res*, 2002; 4: 341-348.
94. Hofstetter A, Schutz Y, Jéquier E, Wahren J . Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986; 314: 79-82
95. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and non smokers: epidemiologic findings. *Am Heart J* 1986; 111: 932-940.
96. Waeber B, Schaller MD, Nussberger J, Bussien J, Hofbauer KG, Brunner HR. Skinblood flow reduction induced by cigarette smoking: role of vasopressin. *Am J Physiol* 1984; 247: 895-901.
97. Seyler LE Jr, Pomerlau OF, Fertig JB, Hunt D, Parker K. Pituitary hormone response to cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24: 159-162.
98. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994; 330: 387-392.
99. Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986; 46: 232-236.
100. Aşut O. *Hekim ve Sigara*. Ankara, Maya Matba Yayıncılık Ltd Şti, 1993: 9.

101. Gomita Y, Eto K, Furuno K, Araki Y. Effects of exposure to standard- and nicotine-reduced-cigarette smoke on pharmacokinetics of theophylline and cimetidine in rats. *J Pharm Sci* 1992; 81: 1132-1135.
102. Pomerleau OF. Nicotine and central nervous system: biobehavioral effects of cigarette smoking. *Am J Med* 1992; 93: 2-7.
103. Siegel RA, Andersson K, Fuxe K, Eneroth P, Lindbom LO, Agnati LF. Rapid and discrete changes in hypothalamic catecholamine nerve terminal systems induced by audiogenic stress and their modulation by nicotine relationship to neuroendocrine function . *Eur J Pharmacol* 1983; 91: 49-56.
104. Baylis PH. Vasopressin and its neurophysin. LJ De Groot (editor). *Endocrinology*. Second edition, Vol 1. Philadelphia, W B Saunders Co 1989: 213-229.
105. Gossain BV, Sherma NK, Srivastava L, Michelakis AM, Rovner DR. Hormonal effects of smoking II: effects on plasma cortisol, growth hormone and prolactin. *Am J Med Sci* 1986; 291: 325-327.
106. Ericsson UB, Lindgarde F. Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med* 1991; 229: 67-71.
107. Condra M, Morales A, Owen JA, SurrIDGE DH, Fenemore J. Prevalance and significance of tobacco smoking in impotence. *Urology* 1986; 27: 495- 498
108. Velasco E, Diaz de Leon J, Malacara JM, Davalos G, et al. Gonadotropins and prolactin serum levels during the perimenopausal period: correlation with diverse factors. *Fertil Steril* 1990; 53: 56-60.
109. Tanyeri F. Endokrin Sistem ve Sigara. Tür A (editör). *Sigaranın Bilimsel Yüzü*. 1. Baskı. İstanbul, Logos Yayıncılık 2004: 129-141
110. Lobel SM, Barbieri RL, Walsh BW, Yeh J. Acute adrenocorticotropin stimulation of postmenopausal cigarette smokers and nonsmokers: effects on

steroidogenesis. *Fertil Steril* 1993; 59: 229-231.

111. Gossain BV, Sherma NK, Srivastava L, Michelakis AM, Rovner DR. Hormonal effects of smoking 1: effects on plasma renin activity. *Am J Med Sci* 1986; 291: 321-324.
112. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Effects of smoking on incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 1997; 15:103-109.
113. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992; 76: 725-733.
114. Gazdag G, Kocsis N, Tonla J, Ivanyi Z. Etomidate versus propofol for electroconvulsive therapy in patients with schizophrenia. *J ECT* 2004; 20: 225-229.
115. Falk J, Zed JP. Etomidate for procedural sedation in the emergency department. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1272-1277.
116. Coll-Vinent B, Sala X, Fernandez C. Sedation for cardioversion in the emergency department: analysis of effectiveness in four protocols. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 767-772.
117. Dunn MJG, Mitchell R, Souza CD, Drummond G. Evaluation of propofol and remifentanyl for intravenous sedation for reducing shoulder dislocations in the emergency department. *Emerg Med J* 2006; 23: 57-58.
118. Moerman AT, Struys M, Vereecke HE, Herregots LL. Remifentanyl used to supplement propofol does not improve quality of sedation during spontaneous respiration. *J Clin Anesth* 2004; 16: 237-243.
119. Pacifico A, Salazar FC, Nasir N, Doyle TK. Conscious sedation with combined hypnotic agents for implantation of implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 769 –773.

120. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881-1886.
121. Ragueneau I, Michaud P, Demolis JL, Moryusef A, Jaillon P, Funck-Brentano C. Effects of cigarette smoking on short-term variability of blood pressure in smoking and non smoking healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 1999; 13: 501-507.
122. Dönmez A, Kaya H, Haberal A, Kutsal A, Arslan G. The effect of etomidate induction on plasma cortisol levels in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 182-185.
123. Crozier TA, Schlaeger M, Wuttke W, Kettler D. TIVA with etomidate-fentanyl versus midazolam-fentanyl. The perioperative stress of coronary surgery overcomes the inhibition of cortisol synthesis caused by etomidate-fentanyl anesthesia. *Anaesthesist* 1994; 43: 605-613.
124. Fragen RJ, Weiss HW, Molteni A. The effect of propofol on adrenocortical steroidogenesis: a comparative study with etomidate and thiopental. *Anesthesiology* 1987; 66: 839-842.
125. Lambert A, Mitchell R, Robertson WR. Effect of propofol, thiopentone and etomidate on adrenal steroidogenesis in vitro. *Br J Anaesth* 1985; 57: 505-508.
126. Ng A, Tan SS, Lee HS, Chew SL. Effect of propofol infusion on the endocrine response to cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 1995; 23: 543-547.
127. Baron JA, Comi RJ, Cryns V, Brinck-Johnsen T, Mercer NG. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 151-155.
128. Fuxe K, Andersson K, Eneroth P, Harfstrand A, Agnati LF. Neuroendocrine actions of nicotine and of exposure to cigarette smoke: medical implications.

Psychoneuroendocrinology 1989; 14: 19– 41.

- 129.** Field AE, Colditz GA, Willet WC, Longcope C, Mc Kinlay JB. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79: 1310–1316.
- 130.** Myles PS, Buckland MR, Morgan DJ, Weeks AM. Serum lipid and glucose concentrations with a propofol infusion for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 373-378.
- 131.** Schricker T, Carli F, Schreiber M, Wachter U, Geisser W, Lattermann R, et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 450-455.
- 132.** Moore RA, Allen MC, Wood PJ, Rees LH, Sear JW. Peri-operative endocrine effects of etomidate. *Anaesthesia* 1985; 40: 124-130.
- 133.** Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis* 1997; 129: 79-88.
- 134.** Daniel M, Cargo MD. Association between smoking, insulin resistance and beta-cell function in a North-western First Nation. *Diabetic Medicine* 2004; 21, 188–193.
- 135.** Wareham NJ, Ness EM, Byrne CD, Cox BD, Day NE, Hales CN. Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia: Evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance. *Metabolism* 1996; 45: 1551–1556.
- 136.** Phillips GB, Tuck CH, Jing TY, Boden-Albala B, et al. Association of hyperandrogenemia and hyperoestrogenemia with type 2 diabetes in hispanic postmenopausal women. *Diabetes Care*, 2000; 23: 74–79.

137. Os I, Hoiieggen A, Larsen A, Sandset PM, et al. Smoking and relation to other risk factors in postmenopausal women with coronary artery disease, with particular reference to whole blood viscosity and betacell function. *J Intern Med*, 2003; 253: 232–239.
138. Chimbira W, Sweeney BP. The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2000; 55: 540-544.
139. Moens P, Levarlet M, Hendrickx P. Single i.v. bolus dose of ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis. *Acta Anaesthesiol Belg* 1997; 48: 245-250.
140. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol, an update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-1043.
141. Watcha FM, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-184.
142. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD. Bilski AJT. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anesthesia with propofol or inhalation agents. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 433-445.
143. Özdamar D, Hoşten T, Gürkan Y, Toker K, Solak M. Çocuklarda magnetik rezonans görüntüleme sedasyonunda propofol ve ketamin. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2010; 38: 91-100
144. Cengiz M, Baysal Z, Ganidağlı S. Epidural anestezi ile uygulanan sezaryen operasyonunda subhipnotik doz propofol ile plasebonun bulantı ve kusma üzerine etkisi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2007; 35: 96-101
145. Montgomery JE, Sutherland CJ, Kestin IG. Infusions of subhypnotic doses of propofol for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1996; 51: 554-557.
146. Scuderi PE, D'Angelo R, Harris L. Small-dose propofol by continuous infusion does not prevent postoperative vomiting in females undergoing

outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 1997; 84: 71-75.

147. Chaparro LE, Gallo T, Gonzalez NJ, Rivera MF, Peng PW. Effectiveness of combined haloperidol and dexamethasone versus dexamethasone only for postoperative nausea and vomiting in high-risk day surgery patients: a randomized blinded trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 192-195

6. ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Konya'nın Ereğli ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ereğli'de tamamladım. 1987 yılında Işıklar Askeri Lisesi'nden mezun oldum ve aynı yıl Kara Harp Okulu'na girdim. 1990 yılında Kara Harp Okulu'ndan ayrıldım. 1991 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp öğrenimime başladım. Tıp fakültesinden 1999 yılında mezun oldum. Mersin ve Ankara'da pratisyen hekim olarak görev yaptım. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2005 yılında ihtisasa başladım, ancak kısa bir süre sonra ayrıldım.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ihtisasına 2006 yılında başladım. Evli ve iki çocuk babasıyım.