

Anesteziyoloji Pratiğinde Farmakoloji ve Fizyoloji



Akıl Notları

Güncel . Pratik . Referanslı

Editör:
Prof. Dr. Ayda TÜRKÖZ

Editör Yardımcısı:
Uzm. Dr. Meltem GÜNER CAN



- ✓ Anesteziye Temel Prensipler
- ✓ Temel Kaynak ve Kitap Özetleri
- ✓ Anestezi Pratiğinde Gerekli Referans Farmakoloji-Fizyoloji Bilgileri
- ✓ Tablo, Grafik ve Şemalarla Sunulan Pratik Yaklaşımlar
- ✓ Uluslararası Tanı ve Tedavi Klavuzları
- ✓ Hasta Başı Acil İlaç Dozları
- ✓ Tüm Önemli Sınıflandırmalar
- ✓ Uyarı, Önlem ve Nokta Bilgiler



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Anesteziyoloji Pratiğinde Farmakoloji ve Fizyoloji



Akıl Notları

Referans Kaynaklar Sizin İçin Özetlendi !

Editör

Prof. Dr. Ayda TÜRKÖZ

Başkent Üniversitesi Hastanesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı

Yardımcı Editör

Uzm. Dr. Meltem GÜNER CAN

Acıbadem Üniversitesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Acıbadem International Hospital



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANESTEZİYOLOJİ PRATIĞİNDE FARMAKOLOJİ VE FİZYOLOJİ AKIL NOTLARI

Copyright © 2015

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, taksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-975-277-582-4

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Dizgi - Düzenleme: H. Turgut Yozgatlı

Kapak Tasarımı: Olcay Taşdemir

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.

İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A

Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Sertifika No: 13987

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No:3
06410 Sıhhiye/Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7/2 Esentepe/İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KARTAL ŞUBE

Cevizli Mahallesi Denizer Cad.
No: 19/C Kartal/İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



ÖNSÖZ

Anesteziyoloji pratiğinde farmakoloji ve fizyoloji akıl notlarını sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Başarılı bir anestezi, yoğun bakım ve ağrı pratiği için; farmakoloji ve fizyoloji alanındaki temel bilimsel kavramların sağlam bir zeminde birleştirilmesi gerekir. Kitabımızı bu zemini hazırlamak ve acil durumlarda ihtiyaç duyulabilecek bilgileri hasta başında elinizin altında bulabilmeniz için hazırladık. Hasta başında sıklıkla karşılaşılabilecek sorunlar alt başlıklar halinde, tüm sistem fizyoloji ve farmakoloji ana başlıkları altında anlatıldı. Konu başlıkları ciddi bir araştırma ile tarafımca belirlendikten sonra, çalışma grubu tarafından paylaşılarak 5 aylık bir çalışma süresi sonunda hazırlandı. Hazırlanan konular editör ve yardımcısı tarafından, en yakın tarihli (2008-2014) yayın ve kitaplar baz alınarak yeniden taranıp özetlendi ve eklemeler yapıldı. Bu süreçte hem kitabevi hem editör ve yardımcısı tarafından tekrar tekrar kontrolleri yapılan kitap bugüne kadar geldi. Dr Meltem Güner Can, Dr Eda Palaoğlu, Dr. Salih Hakan Nuraç ve ben Prof. Dr. Ayda Türköz birlikte ve yoğun bir çaba ile Haziran 2014 de başladığımız kitabın hazırlığını bugün itibarı ile bitirdik. Tüm doktor arkadaşlarıma ve bize bu eseri sunma imkanı veren Güneş Tıp Kitabevlerine yapmış oldukları özverili çalışmalardan dolayı teşekkür ederim. Sonuç olarak ortaya çıkan bu eser, tek bir hastanızın tedavisine katkı sağlarsa bizler tarafından amacına ulaşmış olarak kabul edilecektir.

Editör: Prof. Dr. Ayda Türköz

YAZARLAR

Prof. Dr. Ayda TÜRKÖZ

Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Meltem GÜNER CAN

Acıbadem Üniversitesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Acıbadem International Hospital

Uzm. Dr. Salih Hakan NURAÇ

Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ayşe Eda PALAOĞLU

Hisar Intercontinental Hospital
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniđi

İÇİNDEKİLER

Temel Farmakolojik Prensipler	1
<i>Dr. Meltem Güner Can</i>	
Santral Sinir Sistemi Fizyolojisi	7
<i>Dr. Ayşe Eda Palaoğlu</i>	
Otonom Sinir Sistemi Fizyolojisi	19
<i>Dr. Ayşe Eda Palaoğlu</i>	
Solunum Sistemi Fizyolojisi	27
<i>Dr. Meltem Güner Can</i>	
İnhalasyon Anestezikleri	37
<i>Dr. Ayşe Eda Palaoğlu</i>	
İntravenöz Anestezik İlaçlar	45
<i>Dr. Salih Hakan Nuraç</i>	
Ağrı ve Nosiseptif Fizyoloji	53
<i>Dr. Meltem Güner Can</i>	
Opioid Analjezikler	61
<i>Dr. Meltem Güner Can</i>	
Nonopioid Analjezikler	69
<i>Dr. Meltem Güner Can</i>	
Lokal Anestezikler	77
<i>Dr. Salih Hakan Nuraç</i>	
Nöromusküler Fizyoloji ve Nöromusküler Bloker İlaçlar	85
<i>Dr. Salih Hakan Nuraç</i>	
Antikolinergikler ve Kolinesteraz İnhibitörleri	97
<i>Dr. Salih Hakan Nuraç</i>	
Kardiyovasküler Sistem Fizyolojisi	103
<i>Dr. Ayda Türköz</i>	
Sempatomimetik İlaçlar	117
<i>Dr. Ayda Türköz</i>	
Antihipertansifler	131
<i>Dr. Ayda Türköz</i>	
Periferik Vazodilatatör İlaçlar	143
<i>Dr. Ayda Türköz</i>	
Antiaritmik İlaçlar	153
<i>Dr. Ayda Türköz</i>	
Renal Fizyoloji ve Diüretikler	165
<i>Dr. Meltem Güner Can</i>	

Sıvı-Elektrolit Dengesi	175
<i>Dr. Meltem Güner Can</i>	
Asit Baz Dengesi	189
<i>Dr. Meltem Güner Can</i>	
Endokrin Sistem Fizyolojisi	195
<i>Dr. Ayşe Eda Palaoğlu</i>	
Gastrointestinal Sistem ve Hepatik Fizyoloji	209
<i>Dr. Salih Hakan Nuraç</i>	
Postoperatif Bulantı ve Kusmada Kullanılan İlaçlar	219
<i>Dr. Salih Hakan Nuraç</i>	
Hematolojik Sistem ve Hemostaz	227
<i>Dr. Ayşe Eda Palaoğlu</i>	
Transfüzyon ve Koagülasyon Ajanları	235
<i>Dr. Ayşe Eda Palaoğlu</i>	
Antikoagülan ve Antiagregan Ajanlar	243
<i>Dr. Ayşe Eda Palaoğlu</i>	
Antimikrobiyal İlaçlar	253
<i>Dr. Ayşe Eda Palaoğlu</i>	
İstenmeyen İlaç Etkileri	267
<i>Dr. Meltem Güner Can</i>	

neden olur. Kan konsantrasyonu azalan ilacın bu sefer de beyinden kana yeniden dağılımı gerçekleşir ve bu etki ilacın etkisinin sonlanmasıyla ilişkilidir. Yağ doku ve cilt gibi az kanlanan dokular lipofilik ilaçlar için önemli bir rezervuardır ve tekrarlayan uygulamalarda bu periferik dokular da ilaca doyduğunda yeniden dağılım gecikir ve etki uzar.

İlaçlar plazmada bağlı ya da serbest formda bulunurlar. Yalnızca serbest formları kan ve doku arasında transfer edilir. İlacın doku alınımının derecesi, ilacın plazma proteinlerine (albumin, α -1 asit glikoprotein) ve doku bileşenlerine bağlanma afinitesine göre değişir.

Tablo 3. Absorbsiyonu etkileyen faktörler

İlacın dokuya alınımı	İlacın fizikokimyasal özellikleri	İlacın dokuda depolanması
Kan akımı Konsantrasyon gradienti Kan/beyin bariyeri	İyonizasyon Yağda çözünürlük Proteine bağlanma	Çözünürlük Doku kitlesi Makromoleküllere bağlanma pH

■ Biyotransformasyon (Metabolizma)

Biyotransformasyon ilacın vücutta değişime uğramasıdır. Lipofilik olan ilaçların renal tübüllerden ve barsaktan emilimi kolaydır ve bu özellik onların atılımını zorlaştırır. Bu ilaçların idrar ya da safra ile atılabilmesi için daha polar, suda çözünen molekülere biyotransformasyonu gereklidir. Biyotransformasyon sayesinde lipofilik moleküllerin birikimi, dolayısıyla toksisite de önlenmiş olur.

İlaç metabolitleri genellikle daha inaktif (istisna benzodiazepin) ve daha az toksiktir (istisna normeperidin).

Metabolizmanın primer olarak gerçekleştiği organ karaciğerdir. Böbrekler, akciğer, barsaklar ve deride de metabolizma gerçekleşir ancak önemsiz düzeydedir.

Tablo 4. Biyotransformasyon reaksiyonları

Faz-1 reaksiyonlar	Faz-2 reaksiyonlar
Oksidasyon Redüksiyon Hidroliz	Konjugasyon

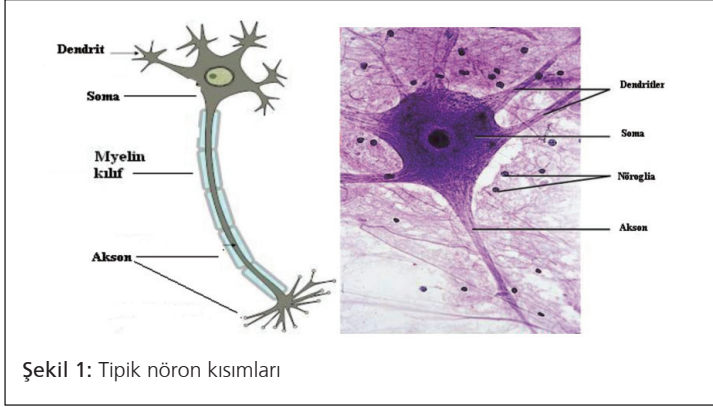
Genellikle birbirini izleyen bir süreç olmakla birlikte bazı faz-1 metabolitleri faz-2 reaksiyonuna uğramadan atılabilir ya da bir faz-2 reaksiyonu faz-1 reaksiyonundan önce gelişebilir.

■ Atılım

Eliminasyon (atılım) ilaçların vücuttan uzaklaştırılmasıdır. İlaçlar ya değişmeden ya da metabolize olduktan sonra karaciğer veya böbrek tarafından atılırlar. Karaciğerden safra yoluyla atılan bir ilacın hepatik klirensi hepatik kan akımı

- **Akson:** Nöronun bilgi çıkışı (aksiyon potansiyeli) hedef hücrelere taşır. Bilginin etkin ve uygun şekilde transportunu sağlayacak mekanizmalara ihtiyaç duyar. (myelin zarf ve aksonal transport sistemi gibi)

Myelin, SSS'de oligodendroglia tarafından oluşturulan lipid membran tabakadır. Myelin, aksonu elektriksel olarak izole eder ve böylece minimal enerji harcanarak yüksek hızda aksiyon potansiyeli yayılımını mümkün hale getirir.



Nöron hücresinin özellikleri, uyarılabilirlik ve iletişim başlıkları altında toplanabilir:

Uyarılabilirlik

Uyarılabilir hücreler elektriksel potansiyeli hücre membranları üzerinden değiştirebilirler. Uyarılabilirliği değiştirmek anestezi ilaçların önemli bir özelliğidir.

İletişim

Sinir sistemi tek bir nöronun tüm beyin yapısına kadar her seviyede bir iletişim ağıdır. Birleştirme ve iletişim açısından en önemli görev elektrik potansiyeller tarafından yerine getirilir.

Hücre membranı elektrik devresi gibidir, yüklü moleküller membran boyunca diffüze olurlarken akım yayılır.

Membran potansiyelinde değişiklikler şu şekildedir:

- İstirahat membran potansiyeline göre pozitif değişiklik→Depolarizasyon (Na^+ ve Ca^{2+})
- İstirahat membran potansiyeline göre negatif değişiklik→Hiperpolarizasyon (K^+ ve Cl^-)

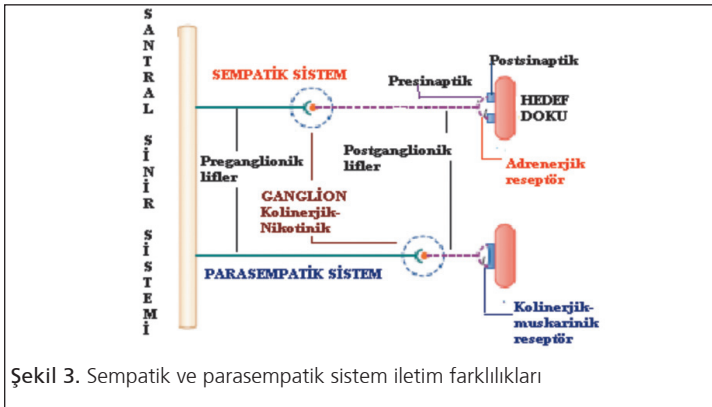
Aksiyon Potansiyeli (AP)

AP özelleşmiş bir membran alanından başlar. Bu alan, akson başlangıç noktasından myelinsiz akson inisyel segmentine (AİS) uzanır.

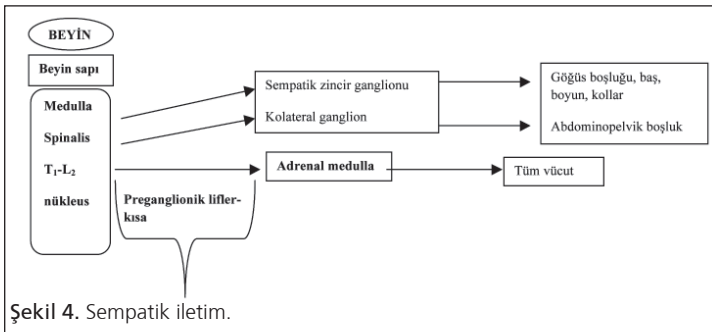
AİS, AP tetiklenmesi için düşük eşik değeri alanı olmasına ek olarak sinyal birleştirme yeteneğine de sahiptir (Şekil 2).

Tablo 2. Nörotransmitter reseptörleri

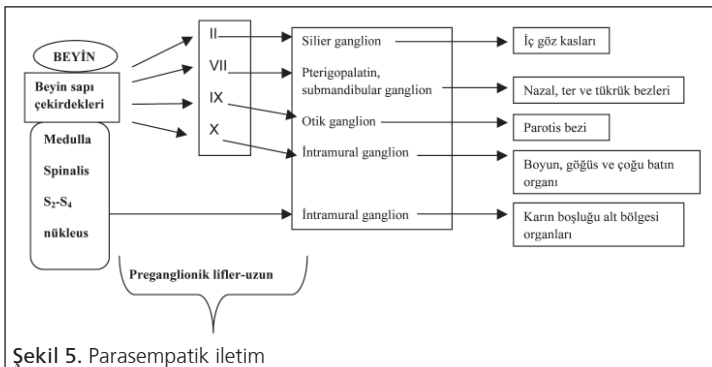
NT	Özellik/Etki yeri	Reseptör adı	Reseptör Tipi	Etki
Glutamat	Beyinde ve spinal kordda major eksitator	NMDA AMPA KA mGluR ₁₋₈	İyonotropik İyonotropik İyonotropik Metabotropik	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ geçirgenliği Na ⁺ , K ⁺ geçirgenliği Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ geçirgenliği Farklı 2. Mesajcı etkileri
Asetilkolin	Eksitator /SSS, nöromusküler bileşke, otonom sinir sistemi	Nikotinik Muskarinik	İyonotropik Metabotropik	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ geçirgenliği ↑ IP ₃ /DAG
GABA	Beyinde major inhibitör	GABA _A GABA _B	İyonotropik Metabotropik	Cl ⁻ geçirgenliği ↓ cAMP
Glisin	Primer olarak spinal kordda inhibitör	Glisin	İyonotropik	Cl ⁻ geçirgenliği
Serotonin	Eksitator/Beyin, sindirim kanalı, trombositler, biraz retina	5-HT ₁ 5-HT ₂ 5-HT ₃	Metabotropik Metabotropik İyonotropik	↓ cAMP ↑ IP ₃ /DAG Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ geçirgenliği
Norepinefrin	Sempatik sinir sistemi postganglionik	α _{1,2} β _{1,2}	Metabotropik Metabotropik	↑ IP ₃ /DAG ↑ cAMP
Dopamin	Beyin bazal ganglion nükleusları	D _{1,5} D _{2,3,4}	Metabotropik Metabotropik	↑ cAMP ↓ cAMP
Substans P		NK1	Metabotropik	↑ IP ₃ /DAG
Opioidler	Beyin, spinal kanal, sindirim kanalı	μ, δ, κ	Metabotropik	↓ cAMP



- Sempatik sinir sistemi; torakolomber segmentlerdeki preganglionik liflerden köken alır (T_1-L_3) → bu miyelinli lifler paravertebral gangliona ulaşır → postganglionik sempatik nöronlarla sinaps yapmak üzere sempatik zincir boyunca hareket eder → hedef organa ulaşır (Şekil 4).



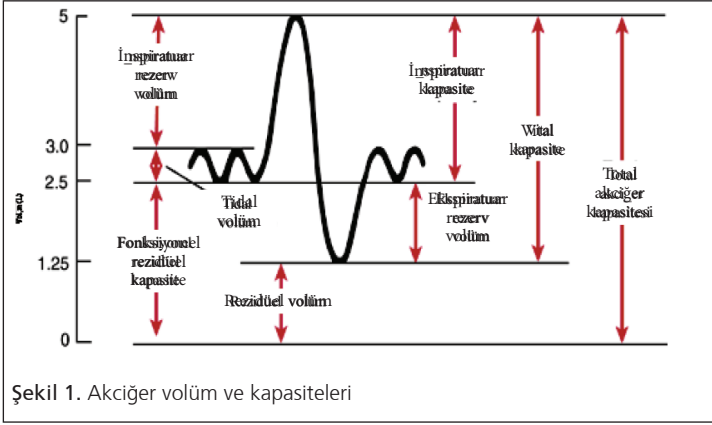
- Parasempatik sinir sistemi; orta beyin, medulla oblongata ve spinal kord sakral segmentinden köken alır → II, VII, IX ve X. kranial sinirler, preganglionik parasempatik lifleri taşıyarak gangliona → hedef organa ulaşır (Şekil 5).



- karinik reseptörler, parasempatik fizyolojik etkilerin çoğunluğunu belirler.
- Adrenal medulla: Sistemik dolaşım ile direkt bağlantısı olan fonksiyonel bir sempatik gangliondur. Sempatik sinir sisteminin uyarımı ile yüksek oranda epinefrin, daha düşük oranda norepinefrin adrenal medulladan kana salgılanır.
 - Enterik sinir sistemi: Gastrointestinal sistem; preganglionik ve postganglionik alanlardan gelen sempatik ve parasempatik efferentler ile innerve olur.
 - **Klinik etkiler:** Sempatik ve parasempatik sinir sistemleri, organlar üzerinde farklı etkilere sahiptir. Uyarılan reseptörlere (Tablo 1) göre veya etkilenen organa (Tablo 2) göre klinik etkileri inceleyebiliriz.

Tablo 1. Otonom sinir sistemi reseptör tipleri

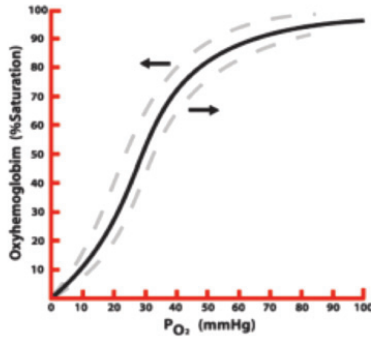
Reseptör	Etki alanı	Uyarıya yanıt
Sempatik sinir sistemi		
α_1	Düz kas	Konstriksiyon
α_2	Presinaptik sempatik sinir sonlanması Beyin	Norepinefrin salınımının inhibisyonu Nörotransmisyon
β_1	Kalp Adipoz doku	Kalp atım hızı, kontraktilite, iletim $\uparrow$ Lipoliz
β_2	Kan damarları Bronşioller Böbrekler Karaciğer Endokrin pankreas Uterus	Dilatasyon Dilatasyon Renin salınımı Glikoneogenez, glikojenoliz İnsülin sekresyonu Relaksasyon
D_1	Kan damarları	Dilatasyon
D_2	Presinaptik sempatik sinir sonlanması	Norepinefrin salınımının inhibisyonu
Parasempatik sinir sistemi		
M_1	İskelet kası prejunctional sonlanma	Asetilkolin salınım inhibisyonu
M_2	Akciğer-presinaptik sinir sonlanması	Asetilkolin salınım tetiklenmesi
M_3	Akciğer düz kası-postsinaptik	Bronkokonstriksiyon
N_1	Parasempatik ve sempatik sinir sistemi ganglion	Ganglion blokajı
N_2	İskelet kası	Kas kontraksiyonu



- **Tidal volüm (TV):** Normal bir solukta akciğerlere giren ve çıkan gaz volümüdür.
- **Vital kapasite (VK):** Maksimum inspirasyon sonrası dışarı atılabilen gaz miktarıdır.
- **İnspiratuvar kapasite (İK):** Normal bir ekspiryumdan sonra inspire edilebilen maksimum gaz miktarıdır.
- **İnspiratuvar rezerv volüm (İRV):** Tidal volümün üzerine inspire edilebilen maksimum gaz miktarıdır.
- **Ekspiratuvar rezerv volüm (ERV):** Tidal volümün dışında ekspire edilebilen hava miktarıdır.
- **Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK):** Pasif ekspirasyon sonrası akciğerlerde kalan gaz volümüdür.
- **Rezidüel volüm (RV):** Zorlu maksimum ekspirasyon sonunda akciğerlerde kalan gaz volümüdür.
- **Total akciğer kapasitesi (TAK):** Zorlu bir inspiryum sonrası akciğerlerdeki gaz miktarıdır.
- **Kapanma kapasitesi:** Kartilajinöz desteğini kaybeden küçük havayollarının kapanmaya başladıkları volümdür. Kapanma kapasitesi normalde FRK'nin çok altındadır ancak yaşla birlikte artar ve FRK'den farklı olarak pozisyondan etkilenmez.

Tablo 4. Akciğer volüm ve kapasiteleri normal değerler

Ölçüm	Erişkinde normal değer (mL)
TV	500
IRV	3000
ERV	1100
RV	1200
TAK	5800
FRK	2300



Şekil 2. Oksihemoglobin disosiasyon eğrisi.

P 50, hemoglobinin %50'sinin oksijenle doyurulduğu pO₂ değeridir ve normalde 26,8 mmHg düzeyindedir. Bu eğriyi sağa ve sola kaydıran bazı faktörler vardır. Sağa kayma oksijenin hemoglobinden daha kolay ayrılmasına ve dokularda daha fazla oksijenlenmeye neden olur. Sola kaymada ise oksijen hemoglobinden ayrılmaz ve doku oksijenlenemez.

Tablo 7. Oksihemoglobin disosiasyon eğrisini kaydıran olaylar

Sola kayma (P 50 <26,8)	Sağa kayma (P 50 >26,8)
Alkaloz Hipotermi 2,3 difosfogliserat düzeyinde azalma Depo kan	Asidoz Hipotermi 2,3 difosfogliserat düzeyinde artma Anemi, hipoksemi

Kalp ve Akciğerlerin Entegrasyonu

Kalp ve akciğerler arası ilişki oksijen tüketimi ile gereksinimini ilişkilendiren **Fick** denklemi ile ortaya konmuştur. Buna göre oksijen tüketimi (VO₂):

$$VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2)$$

Bu denklemde CO kardiyak debiyi, CaO₂ arteriyel, CvO₂ ise miks venöz oksijen içeriğini gösterir.

Bunun dışında oksijen sunumu (DO₂):

$$DO_2 = CO \times CaO_2$$

Metabolik gereksinimleri karşılamak için dokular tarafından kandan ne kadar oksijenin alındığını gösteren oksijen ekstraksiyonu ise şu şekilde ifade edilir:

$$O_2 \text{ ekstraksiyonu} = \frac{CaO_2 - CvO_2}{CaO_2}$$

- Visseral ağrı: İç organ ya da organ kılıfı kaynaklı, künt, diffüz, iyi lokalize edilemeyen ağrıdır. Ağrı organa uyan dermatomda ya da yansıyan karakterde olabilir ve genellikle sempatik-parasempatik aktivite ile birliktedir (Tablo 3).

■ **Kronik ağrı:** Akut hastalığın iyileşme döneminden daha uzun süren (12 haftadan fazla), psikolojik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu ağrıdır.

Tablo 2. Ağrı sınıflaması

Mekanizmalarına göre	Başlangıç ve süresine göre	Kaynaklandığı bölgeye göre
• Nosiseptif ağrı • Nöropatik ağrı • Reaktif ağrı • Psikosomatik ağrı	• Akut ağrı • Kronik ağrı	• Somatik ağrı • Visseral ağrı • Sempatik ağrı

Tablo 3. Yansıyan ağrı

Ağrı bölgesi	Cilt dermatomu
Diyafram	C4
Akciğer	T2-T6
Aorta	T1-L2
Kalp	T1-T4
Özefagus	T3-T8
Pankreas ve dalak	T5-T10
Mide, karaciğer, safra kesesi	T6-T9
Adrenal bez	T8-L1
İnce barsak	T9-T11
Kolon	T10-L1
Böbrek, over, testis	T10-L1
Üreterler	T10-T12
Uterus	T11-L2
Mesane ve prostat	S2-S4
Üretra ve rektum	S2-S4

Tablo 3. Opiooidlerin temel etkileri

Akut	Kronik
Analjezi Sedasyon Anksiyoliz Öfori/Disfori Solunum depresyonu Öksürük refleksi inhibisyonu Bulantı/Kusma Düz kas spazmı Konstipasyon Üriner retansiyon Bilier kolik Vazodilatasyon Bradikardi Hipotansiyon Histamin salınımı Miyozis Hormonal etkiler İskelet kası rijiditesi	Tolerans Bağımlılık

Opioide bağlı hipoventilasyonda solunum frekansı azalırken kompanzatrist olarak tidal volüm artar ancak bu artış, hiperkapniyi önleyebilecek düzeyde olmaz.

Tablo 4. Opiooid reseptörleri ve oluşturdıkları etkiler

Reseptör	Etki
Mü (μ)	Analjezi, miyozis, öfori, solunum depresyonu, bradikardi, barsak motilitesinde azalma
Kappa (κ)	Miyozis
Delta (δ)	Analjezi, solunum depresyonu
NOP*	Nosiseptinle uyarılmc Mü reseptörü benzeri etkiler

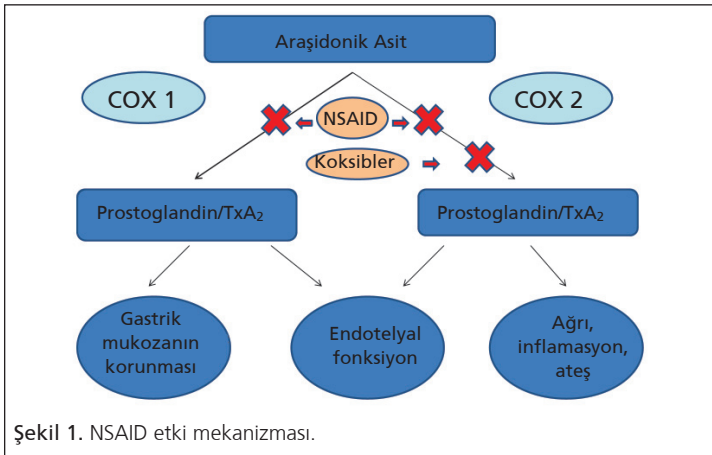
*Nosiseptin-orfanin FQ reseptörü

Miyozis, hipoventilasyon ve koma triadı **opiooid doz aşımını** düşündürür.

Opiooidlerin miyozis ve konstipasyon oluşturuıcı etkilerine karşı tolerans gelişmez.

Tablo 5. Opiooidlerin opiooid reseptör dışı etkileri

İlaç	Mekanizma	Etki
Morfin Meperidin Kodein	Histamin salınımı	Fluşing Vazodilatasyon
Meperidin	Lokal anestezi	Intratekal uygulama sonrası nöronal blok
Meperidin Tramadol	Serotonin reuptake inhibisyonu	Serotonin sendromu
Meperidin	α_{2b} agonisti	Titremenin azalması



- **Metabolizma:** Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar primer olarak sitokrom P450 enzim sistemi tarafından glukronidasyon ve oksidasyon yoluyla hepatic biyotransformasyona uğrayarak elimine edilirler. Metabolize edilmeden renal yolla atılan ilaç yüzdesi daha az önemlidir ve uygulanan dozun %10'undan azını oluşturur. Yine NSAİD'lar için bilier atılım da tanımlanmış olmasına rağmen bu yolun rolü oldukça azdır.

Tablo 2. Nonsteroid antiinflatuar ilaçların özellikleri

NSAID karakteristikleri	NSAID yan etkileri
• Periferel nosiseptörlerin aktivasyon ve sensitizasyonunda azalma • İnflamatuar yanıtta azalma • Bağımlılık potansiyelinin bulunmaması • Opioidlerle sinerjist etki • Preemptif analjezi • Solunum depresyonu yapmaması • Opioidlerden daha az bulantı kusma • Uzun etki süresi • Kognitif fonksiyonları etkilememesi • Pupilleri etkilememesi	• Trombosit agregasyon inhibisyonu • Gastrik ülserasyon • Renal disfonksiyon • Hepatoselüler hasar • Astım tetiklenmesi • Alerjik reaksiyon • Ürtiker • Tinnitus • Aseptik menenjit

Aspirin

Aspirin salisilik asitin asetilenmiş bir derivativesidir. Oluşturduğu COX inhibisyonu irreversibledir. Analjezik ve antiinflatuar olarak kullanımı yanında, miyokard infarktüsü (MI) ve serebrovasküler olay (SVO) gelişiminin önlenmesinde antiagregan olarak da kullanılır.

Aspirin nonspesifik esterazlarca hızla salisilata hidrolize olur. Salisilat ise ya renal yolla atılır ya da idrarla atılan başka metabolitlere dönüşür. Düşük doz salisilatın plazma yarılanma ömrü 2-3 saat iken yüksek dozda bu süre 15-30 saate çıkabilir.

NÖROMUSKÜLER BLOKER İLAÇLAR

- **Tanım:** Nöromusküler bileşkede (NMB) sinir uyarılarının iletilmesini engelleyen ilaçlardır. Etkilerini Ach reseptörleri üzerinden gösteren bu ilaçlar iskelet kasında paralizi ve pareziye neden olurlar. Nöromusküler bloke edici ilaçlar (NMBİ) iskelet kası gevşemesi sağlayarak trakeal entübasyonu kolaylaştırır ve optimal cerrahi çalışma koşullarını sağlar. Analjezik ve anesteziik etkileri olmayan bu ilaçlar uygulandıktan sonra hastanın ventilasyonunun mekanik olarak yapılması gerekmektedir.

Bu İlaçların Etki Mekanizmaları

- **Kompetetif blok:** Ach gibi nondepolarizan kas gevşetici ilaçlar da Ach reseptörüne bağlanır ancak reseptörde yapısal değişiklik ve iyon kanalı açılımlına neden olmazlar. Bu ilaçlar ve Ach, reseptörlere bağlanmak için yarıştıklarından bu tip bloğa kompetetif blok denir.
- **Nonkompetetif blok:** Depolarizan kas gevşeticilerin oluşturduğu blok nonkompetetiftir. İki molekül Ach den oluşan süksinilkolin reseptör üzerinde parsiyel agonist etkiyle iyon kanallarında uzamış depolarizasyona yol açar. Depolarize olan kavşak sonu membran ve inaktif sodyum kanalları Ach salınımına cevap veremediğinden kas paralizisi oluşur. Depolarizan nöromusküler blok **faz I** bloktur. **Faz II** blokta kavşak sonrası membran repolarize olur, ancak Ach ye normal cevap veremez (desensitizasyon nöromusküler blokajı).

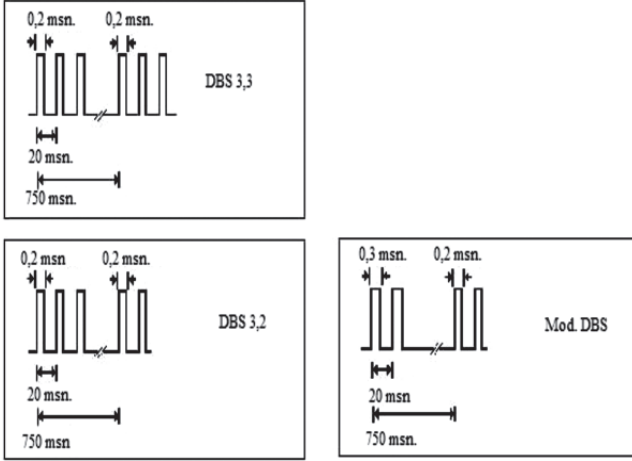
Tablo 2. Nöromusküler bloke edici ilaçların sınıflandırılması

Depolarizan ilaçlar	Nondepolarizan ilaçlar		
Süksinilkolin	Uzun etkililer • Panküronyum • Doksaküryum • Pipeküronyum	Orta etkililer • Veküronyum • Roküronyum • Atraküryum • Sisatraküryum	Kısa etkililer • Mivaküryum

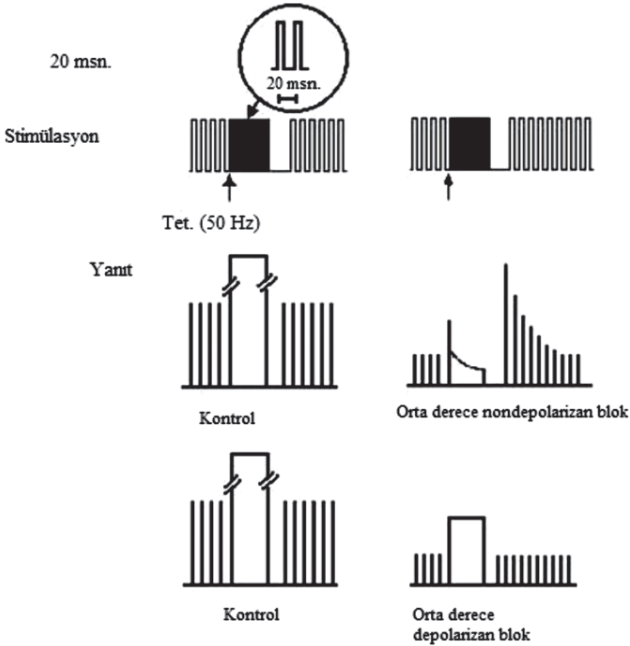
İlaç seçimi yapılırken etki başlangıcı, etki süresi, eliminasyon yolu, arteriyel kan basıncı veya kalp hızındaki değişiklikler gibi yan etkileri değerlendirilir.

Tablo 3. Nöromusküler bloker ilaçların klinik etkileriyle ilgili tanımlamalar

Etkinlik	Tekli uyarıyı %95 deprese etmek için gerekli efektif doz
Başlangıç	Enjeksiyondan maksimum tekli uyarı depresyonuna kadar geçen süre
Etki süresi	Enjeksiyondan tekli uyarı yüksekliğinin %25 ya da 95 dönüşüne kadar geçen süre
Derlenme indeksi	Tekli uyarı yüksekliğinin %25'ten %75'e dönüşüne kadar geçen süre
Klinik süre	Enjeksiyondan train of four değerinin 0,7-0,9'un üzerine çıkmasına kadar geçen süre



Şekil 4. Çeşitli DBS uyarı kalıplarının şemaları.



Şekil 5. Tetanik stimülasyon

Tablo 3. Kolinerjik reseptörler

	Nikotinik	Muskarinik
Yerleşim	Otonom gangliyonlar (sempatik/ parasempatik) İskelet kası	Bezler (lakrimal, tükürük, gastrik) Düz kas (bronş, GIS, GÜS, damarlar) Kalp (sinoatriyal ve atriyoventriküler nod)
Agonist	Asetilkolin Nikotin	Asetilkolin Muskarin
Antagonist	Nondepolarizan kas gevşeticiler	Atropin Skopolamin Glikopirolat

Tablo 4. Antikolinesterazlar

Reversible asetilkolinesteraz inhibisyonu	İrreversible asetilkolinesteraz inhibisyonu
Edrofonyum Neostigmin Pridostigmin Fizostigmin	Organofosfatlar (ekotiyofof)

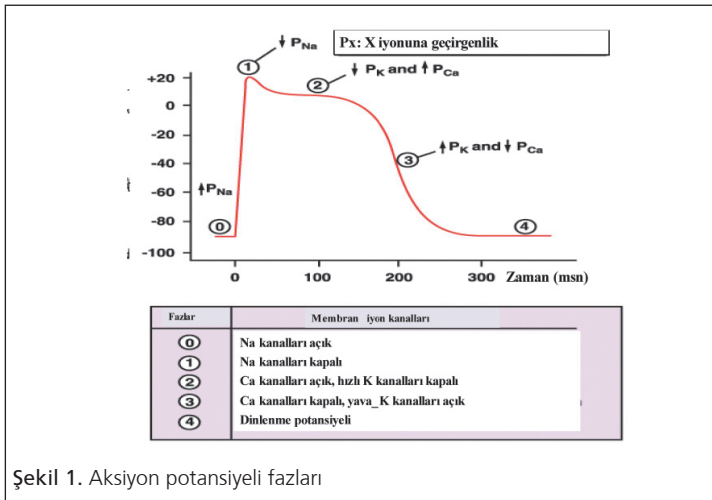
- **Etki mekanizması:** Bu ilaçlar; asetilkolinin kolin ve asetik asite hidrolizinden sorumlu enzim olan asetilkolinesterazı inhibe ederler. Asetilkolinin hidrolizinin engellenmesi; asetilkolinin etki bölgeleri olan preganglionik sempatik ve postganglionik parasempatik sinirler ile nöromüsküler kavşakta kolinerjik etkilerin görülmesine neden olur. Normalde asetilkolin sinir-kas kavşağındaki nikotinik reseptörlere bağlanarak nöromüsküler iletiyi sağlar. Nondepolarizan kas gevşeticiler ise asetilkolinle yarışarak nöromüsküler iletiyi bloke ederler. Kolinesteraz inhibitörleri indirekt olarak nondepolarizan ajanlarla yarışan asetilkolin miktarını artırarak etki gösterir ve kas gevşetici etkinin sonlanmasını sağlarlar.
- **Farmakokinetik:** Böbrek fonksiyonu normal olan insanlarda kolinesteraz inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri birbirinden farklı değildir. Antikolinesterazlar lipid çözünürlüğü düşük ilaçlar olduğundan kan beyin bariyerini geçemez ve santral sinir sisteminde etki oluşturmazlar. Tersiyer amin olan fizostigmin ise lipid çözünürlüğü nedeniyle kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemi etkileri oluşturabilen tek ajandır. Neostigmin %50 ve edrofonyum ile piridostigmin %30 oranında hepatik metabolizmaya uğrar. Neostigmin %50 ve edrofonyum ile piridostigmin ise %75 renal yolla elimine edilirler.

labilir eşige getirir ve aksiyon potansiyeli (depolarizasyon) oluşur. Kardiyak aksiyon potansiyeli 0-4 aşamaları ile belirlenen dönemlerde hücre membranının sodyum, potasyum, kalsiyum ve klorid iyonlarına geçirgenliğindeki değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Kardiyak aksiyon potansiyeli (nöron ve kas hücrelerinden farklı olarak) hem hızlı sodyum kanallarının (**spike**) hem de yavaş Ca^{2+} kanallarının (**plato**) açılmasına bağlıdır. Kontraktıl kalp hücreleri faz 4 diastol sırasında sabittir, bu hücreler kardiyak nabız ya da başka bir uyarıcı tarafından aktive edilinceye kadar hareketsiz kalır.

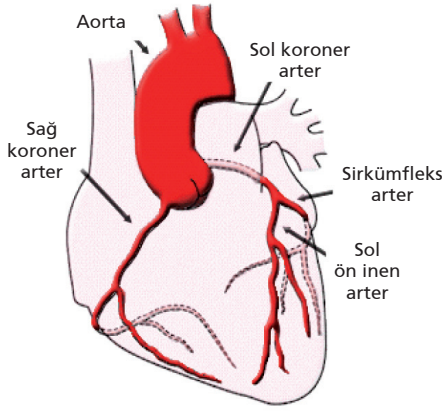
Kontraktıl kalp hücrelerin aksine pacemaker olan hücreleri faz 4 diastol sırasında kendiliğinden faz 4 depolarizasyon gösterirler. Bu hücrelerin muhtemelen içeriye sodyum (ve olasılıkla Ca^{2+}) sızdıran bir dış membranları bulunmaktadır. Sodyumun yavaşça hücre içine sızması daha az negatif istirahat potansiyeline (-50, -60mV) sebep olur ve bunun üç sonucu ortaya çıkar: Hızlı Na^+ kanallarının sabit inaktivasyonu, yavaş Ca^{2+} kanallarından iyon geçişine bağlı -40mV eşik değerli bir aksiyon potansiyeli ve düzenli spontan depolarizasyon. Her siklústa, hücre içine Na^+ kaçacağı giderek daha az negatif bir hücre membranı oluşmasına, eşik potansiyele varıldığında Ca^{2+} kanallarının açılmasına, potasyum permeabilitesinin azalmasına ve bir aksiyon potansiyeli gelişmesine neden olur. Normal Na^+ permeabilitesi, SA noddaki hücrelerin normal istirahat membran potansiyellerine dönüşüne izin verir.

SA nod sağ atriyumdadır, tüm kalp dokusunun en hızlı spontan depolarizasyonu burada olur ve kalp hızını ayarlar. SA nodta üretilen uyarı hızla atriümlara ve AV noda iletilir. Özel atrial fibriller bu uyarıyı hem sol atriüme hem de AV noda hızla iletebilecek kapasitededir. Normalde AV nodda spontan depolarizasyon hızının yavaş olması, hızı daha fazla olan SA nodun, kalp hızını kontrol edebilmesini sağlar.

Faz 0'daki depolarizasyon hızı V_{max} (miyokard kontraktilesi) olarak adlandırılır. Depolarizasyonu takiben hücreler tipik olarak faz 4'e kadar normal bir depolarizan stimulusa karşı refrakterdir. *Minimum refraktor periyod*, iki depo-



Şekil 1. Aksiyon potansiyeli fazları



Şekil 6. Koroner arter anatomisi

süne bağlı korda tendinea rüptürü veya papiller kas disfonksiyonu geliştiğinde tam olmayan kapanma nedeni ile ventrikül kontraksiyonu sırasında geniş v dalgaları oluşur.

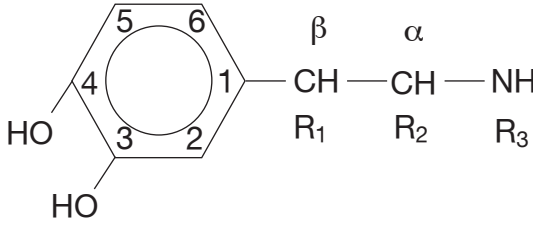
KORONER KAN AKIMI

Koroner kan akımının en önemli özelliği sistolde kan akımının kesilmesidir. Bunun iki nedeni; miyokardın kasılması ve damarlara olan mekanik baskı sırasında sol-sağ koroner arterler arasında anastomoz olmamasıdır. Koroner dolaşımın diğer bir farklı özelliği maksimum oksijen ekstraksiyonu (yaklaşık %70) nedeniyle koroner venöz oksijen saturasyonunun %30'a inmesidir.

Koroner arterler kalbin epikardiyal yüzeyindedir ve kan akımına direnci düşük iletken damarlardır. Koroner arteriyoller ise kalp kası boyunca dikey olarak ilerleyen, direncin oldukça değişken olduğu ve miyokardın kan akımı dağılımını düzenleyen damarlardır. Ateroskleroz koroner arteriyollerini değil epikardiyal koroner arterleri etkileyen koroner arter hastalığıdır.

Koroner kan akımının yaklaşık %75'i diastol sırasındadır. Arteriyel diastolik basınç, miyokardiyal kan akımının belirlenmesinde ortalama arter basıncından daha önemlidir. Sistol sırasında, sol ventrikülün subendokardiyal arterlerinde kan akışı durmaktadır. Bu nedenle sol ventrikülün subendokardiyal bölgesi miyokard enfarktüsünün en sık görüldüğü yerdir. Aksine sağ ventrikül, hem diastol hem de sistol sırasında perfüze olur. Koroner perfüzyon basıncı; arteriyel diastolik basınç ile sol ventrikül diastolik basıncı arasındaki fark kadardır. Taşikardi hem miyokardiyal oksijen tüketimini artırırken hemde diastol süresini kısaltarak miyokard oksijen sunumunu azaltır. Özellikle koroner arter hastalığı varlığında bu durum daha önem kazanır.

■ **Miyokard Oksijen Tüketimi:** Sempatik sinir sistemi stümlasyonu kalp hızı, sistemik kan basıncı ve miyokard kontraksiyonunu artırarak miyokar-



Şekil 2. Adrenerjik agonist yapı



Şekil 3. Sempatomimetiklerin farmakolojik etkileri

(endojen), sentetik katekolaminler ve katekolamin yapıda olmayan (sentetik) semptomimetikler.

■ **Yapı-aktivite ilişkisi:** Tüm semptomimetikler β-feniletilaminden elde edilir. β-feniletilamin benzen halkasına hidroksil gruplarının eklenmesi (3,4 dihidrobenzen) ile katekol yapısını alır ve katekolamin olarak bilinirler. Sentetik katekolamin olmayan ilaçlar β-feniletilamin yapısındadırlar ancak benzen halkasının 3 ve 4. karbonu üzerindeki hidroksil grupları yoktur. Maksimal α ve β-adrenerjik reseptör aktivitesi benzen halkasındaki hidroksil gruplarının birbirine uzaklığı ile amin gruplarına bağlıdır. Doğal katekolaminlerin yan zincirindeki değişiklikler ile reseptör spesifitesi ve aktivitesi belirlenir.

α -Adrenerjik Blokerler**Tablo 2. α -Adrenerjik reseptör antagonistleri**

Nonselektif	Selektif
Fentolamin (regitine)	Yohimbin,
Fenoksibenzamin	Prazosin (minipress)
Tolazolin	Terazosin (hytrine)
	Doksazosin (cardura)

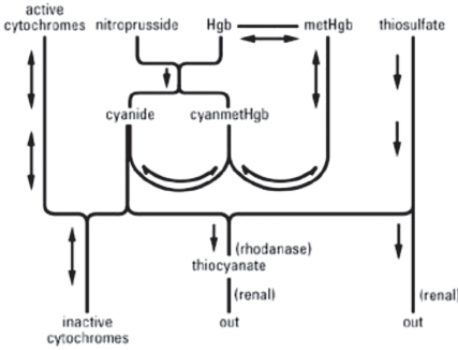
- **Etki mekanizması:** Fentolamin, prazosin, ve yohimbin kompetitif α -adrenerjik antagonist olmasına karşın fenoksibenzamin kovalent olarak α -reseptöre bağlanır ve geri dönüşümsüz blokaj yapar.
- **Yan etkiler:** Ortostatik hipotansiyon, baroreseptör aracılı refleks taşikardi ve impotanstır. Yan etkiler sebebiyle esansiyel hipertansiyon tedavisinde selektif olmayan α -adrenerjik antagonistler tercih edilmez.

Tablo 3. α -Adrenerjik ilaçlar ve özellikleri

İlaç	Özellik
Fentolamin (Regitin)	Nonspesifik α -adrenerjik blokaj (α 1-blokaj > α 2-blokaj) İntravenöz 1-5 mg titre edilir. Etkisi 2 dakikada başlar ve 10-15 dakika sürer. Kardiyovasküler sistem etkisi Fentolamin hem α 1-reseptör blokajı hem de vasküler düz kas üzerindeki doğrudan etki ile periferik vazodilatasyon yapar. Sistemik kan basıncı ve pulmoner arter basıncında azalma olurken, α 2-reseptör blokajı ile noradrenalin salınımı, taşikardi ve kardiyak output artışına neden olur. Klinik Kullanım: Akut hipertansif aciller (30-70 mg/kg IV) Feokromositomanın intraoperatif yönetimi, otonom sinir sistemi hiperrefleksi.
Fenoksibenzamin (Dibenzyliline)	α -adrenerjik reseptör blokajı (α 1-blokaj > α 2-blokaj) ve katekolamin uptake inhibisyonu Klinik kullanım: Fenoksibenzamin, feokromositomada kan basıncını kontrol etmek için preoperatif 0,5-1,0 mg/kg oral (veya prazosin) uygulanır. İv formu santral yoldan 200 ml %0,9 salin içinde 1-2 mg/kg/gün infüzyon olarak kullanılır. Özellikle hipertansiyon ya da önceden var olan hipovolemi mevcudiyetinde ortostatik hipotansiyon ve refleks taşikardi belirgindir. Over doz tedavisi noradrenalin ile yapılır. Eliminasyon yarı ömrü 24 saate kadar uzadığı için tekrarlanan dozları ile kümülatif etki oluşturur. Yan etkiler: Miyozis, sedasyon (kronik tedavisi), burun tıkanıklığı (mukozada vazodilatasyon), impotans, kontakt dermatit gözlenebilir. Refleks taşikardiyi sınırlamak için β -blokaj gerekebilir.
Tolazolin	Tolazolin nonselektif α -adrenerjik antagonisttir. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Nitrik oksitini yerini alır.

(Devam ediyor)

Metabolism of Sodium Nitroprusside



Şekil 2. SNP metabolizması

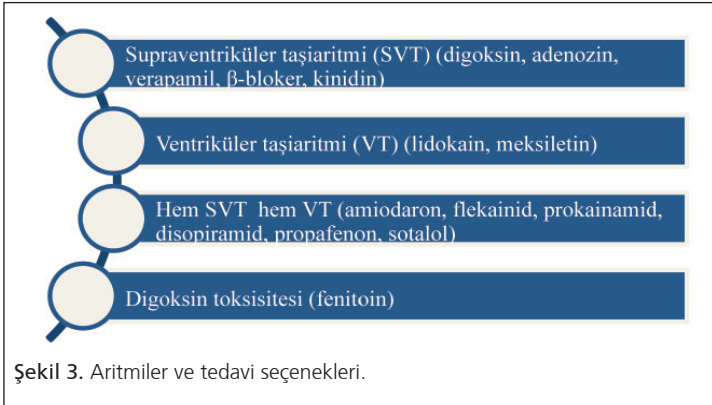
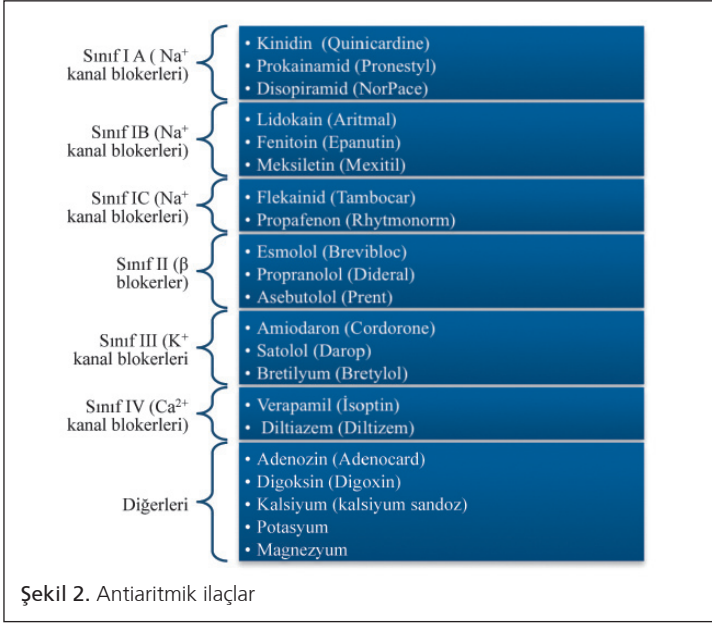
- Son reaksiyon akut siyanid toksisitesi gelişmesinden sorumlu reaksiyon olarak bilinir ve bu reaksiyonda siyanid, sitokrom oksidaza bağlanır ve oksijen kullanımı bozulur.

■ **Klinik kullanım:** SNP potent ve güvenli bir antihipertansiftir. Genellikle 50-200 µg/ml olacak şekilde hazırlanır ve sürekli infüzyon olarak kullanılır. Etki 3 dakikada başlar ve hızla yıkıldığı için çok kısa sürer. Başlangıç dozu IV 0,3-0,5 µg/kg/dk şeklindedir. Maksimum hızı 10 µg/kg/dk olacak şekilde titre edilir. Bolus 1-2 µg/kg SNP ile laringoskopi sırasındaki kan basıncı artışı en aza indirilir. Ancak geçici hipotansiyon yapabilir.

- *Kontrollü Hipotansiyon* için özellikle kansız bir cerrahi alan gerektiren operasyonlar sırasında, kan basıncının öngörülen seviyelere hızla indirilmesinde uygun bir ilaçtır. Sağlıklı hastalarda ortalama arter basıncı 50-60 mmHg tutulabilir.
- *Hipertansif Aciller* için geçici başlangıç tedavisidir. Hızla uzun etkili diğer ilaçlara geçilir
- *Kalp kapak regürjitasyonu ve kalp yetmezliği* durumunda SNP infüzyonu ile sol ventrikül afterloadu azaltılır. Mitral veya aort kapak yetmezliğinde veya konjestif kalp yetmezliği ile sol ventrikül yetmezliği ile komplike hale gelen akut miyokard enfarktüsü sonrası tedavide yararlı olabilir.
- *Aorta Cerrahisi* sırasında aorta klempisi sonrası proksimal hipertansiyonu azaltmak için faydalı olabilir.
- *Kardiyak Cerrahi* de kardiyopulmoner bypassın sonlandırılması için yenisinden ısınma aşamasında SNP ile vazodilatasyon daha yüksek akım oranına ve periferik dokulara ısı iletimine izin verir. Kalp cerrahisi sırasında sistemik hipertansiyon da çoğu zaman SNP ile tedavi edilir.

■ **Toksosite:** Toksikite önemli sonuçlar doğurabilir.

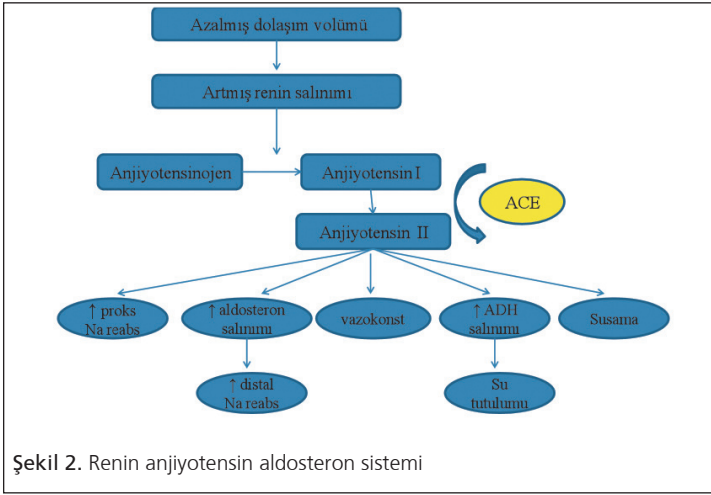
- Siyanid konsantrasyonu 8 µg/ml üzerine çıkarsa metabolik asidoz, aritmi ve miks venöz PO₂ artışı gözlenir. Siyanid sitokrom oksidaza bağlanarak



SUPRAVENTRİKÜLER TAŞİARİTMİ TEDAVİSİ

Digoksin

- **Kullanım şekli:** Yüksük otu yapraklarından (Digitalis lanata) elde edilen bir glikozit. Ağızdan (62,5-250 µg tablet ve 50 µg/ml eliksir) ve İV ampul (100-250 µg/ml) olarak kullanılabilir. İntramusküler kullanıma uygun değildir. Oral doz etkisini 1,5-6 saatte, intravenöz doz ise 5-30 dakikada gösterir.



Yine artmış *sempatik aktivite* de renal kan akımını belirleme de önemlidir. Sempatik innervasyon sıklıkla stres bağımlı renal kan akımının azalmasından sorumludur.

BÖBREK YETMEZLİĞİ

Böbrek yetmezliği nitrojen ve diğer atıkların, renal fonksiyonların azalması nedeniyle vücuttan atılamaması durumudur ve akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı olarak sınıflanır.

Akut Böbrek Yetmezliği

Renal hipoperfüzyona neden olan *prerenal* nedenlerden, çeşitli intrinsek *renal* nedenlerden ve ekstrinsek *postrenal* nedenlerden (obstrüktif üropati) dolayı gelişebilir.

Tablo 3. Böbrek yetmezliği mekanizmaları

Prerenal	Renal	Postrenal
- Renal hipoperfüzyon - Renal ve sistemik kompansementuar yanıt aktivasyonu - Suyun artmış tübüler reabsorpsiyonu - Önce fonksiyonel daha sonra (tedavi edilmezse) organik böbrek yetmezliği	- Hipoperfüzyon ya da nefrotoksinler, tübulo-interstisyel nefrit, glomerulonefrit - Renal yapısal hasar - Renal hemodinamik değişkenlerde bozulma (afferent arteriyolde vd, efferent arteriyolde vd, glomerüler geçirgenlikte artma, tübüler obstrüksiyon) - Organik akut böbrek yetmezliği	- Üriner toplayıcı sistemde obstrüksiyon - Parankime iletilen üreter içi basıncında artma - Obstrüktif böbrek yetmezliği - Organik akut böbrek yetmezliği

Sodyum

Na^+ , ekstraselüler alanın asıl katyonudur ve sinir sistemi ve kalp dokusunda aksiyon potansiyeli oluşumu için gereklidir. Anormal konsantrasyon artış/azalışı ekstraselüler volüm (ECV) ve plazma volümü (PV) artış/azalışı ile ilgilidir.

■ **Hiponatremi:** Na^+ konsantrasyonunun 135 mEq/L'nin altında olmasıdır.

Tablo 3. Hiponatremi nedenleri

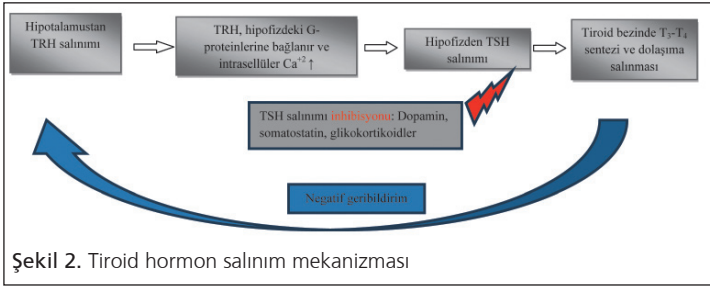
Gerçek hipoozmotik hiponatremi	Psödohiponatremi	Uygunsuz ADH sendromu
Hipovolemi Renal kayıp (idrar $\text{Na}^+ > 20$ mEq/L) Diüretik tedavi Mineralokortikoid eksikliği Renal hastalıklar Renal tübüler asidoz Eksternal kayıplar (idrar $\text{Na}^+ < 20$ mEq/L) Gastrointestinal kayıplar Deri yoluyla kayıplar (yanık vs) Pankreatit Travma Hipervolemi Renal sebepler (idrar $\text{Na}^+ > 20$ mEq/L) Böbrek yetmezliği Diğer (idrar $\text{Na}^+ < 20$ mEq/L) Konjestif kalp yetmezliği Siroz Gebelik Nefrotik sendrom Övolemi Glukokortikoid yetmezliği Hipotiroidizm Malnutrisyon Psikojen polidipsi	Normal plazma ozmolalitesi Hiperlipidemi Hiperproteinemi TUR-P de artmış glisin Emilimi Artmış plazma ozmolalitesi Hiperglisemi Mannitol uygulaması	Malinite Akciğer Santral sinir sistemi Pankreas Pulmoner Pnömoni Tüberküloz Abse Nörolojik Enfeksiyon Travma SVO İlaçlar Amitriptilin Siklofosfamid Desmopresin Morfin Nikotin NSAID Oksitosin SSRI Vinkristin

■ **Hiponatremi semptomları:** Klinik intraselüler suyun artışına bağlıdır ve semptomlar primer olarak nörolojik sistemi ilgilendirir. Hafif-orta hiponatremisi bulunan hastalar ($\text{Na}^+ > 125$ mEq/L) sıklıkla asemptomatiktir. Klinik sodyum değeri 120 mEq/L altına düştüğünde belirginleşir. Semptomlar:

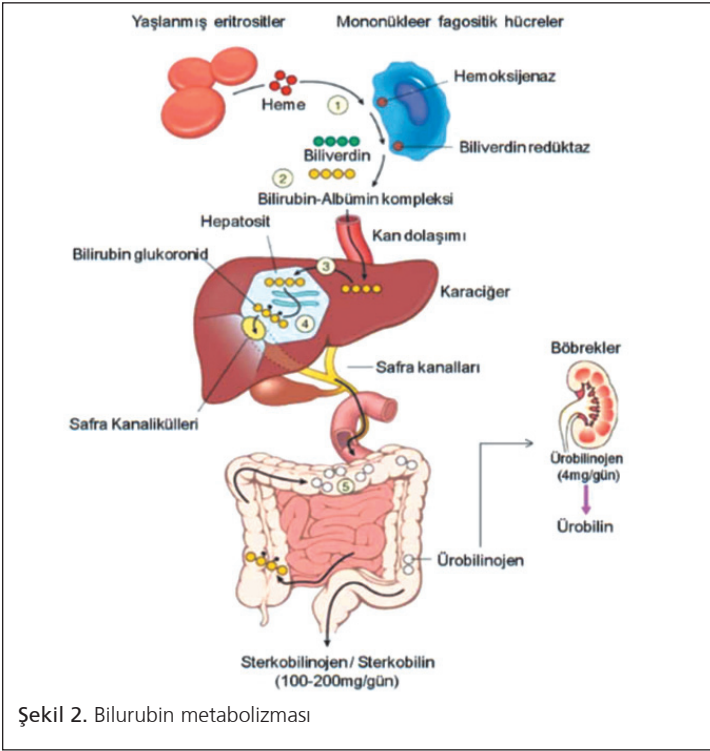
- Anoreksi
- Bulantı
- Halsizlik
- Serebral ödem
- Letarji
- Konfüzyon
- Nöbet
- Koma
- Ölüm

Tablo 1. Major Ön Hipofiz Bezi hormonları

HORMON	ACTH	TSH	GH	PRL	LH	FSH
Protein yapı	Polipeptid	Glikoprotein	Polipeptid	Polipeptid	Glikoprotein	Glikoprotein
Salgılatıcı faktör (hipotalamus)	Kortikotropin-salgılatıcı hormon	Tirotropin-salgılatıcı hormon	GH-salgılatıcı hormon		Gonadotropin-salgılatıcı hormon	Gonadotropin-salgılatıcı hormon
İnhibe eden faktör	Glikokortikoidler	T ₃ , T ₄	GH, İnsülin-benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)	Dopamin (tonik-inhibisyon)	Östrojen, testosteron	Östrojen, testosteron
Hedef	Adrenal bez	Tiroid	Karaciğer, yağ doku	Overler, meme bezleri	Gonadlar	Gonadlar
Etki	Glikokortikoid salınımı	Tiroid hormon salınımı	Büyüme, anabolik etki, yağ ve karbonhidrat metabolizması tetiklenmesi	Süt üretimi, lipid ve karbonhidrat metabolizması	Seks hormonu üretimi	Seks hormonu üretimi



- Tirotropin-salğılatıcı hormon, hipotalamusta sentezlenir ve dolaşımdaki tiroid hormon seviyesinin azalması ile salgılanır. TSH, hipofizden salgılanır ve tiroid bezini tiroid hormonlarının salgılanması için uyarır (Şekil 2).
- Tiroid bezi iki önemli hormon salgılar: T_3 ve T_4
- İyodid, tiroid hormon sentezi için gereklidir ve vücut beslenme kaynaklarıyla iyodin sağlar. İyodin, iyodide çevrilerek tiroid dokusundan emilir. Tiroid foliküllerinde bir glikoprotein olan tiroglobulin, iyotlanarak tiroid hormonlarının yapıtaşları monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozine (DIT) dönüşür. T_3 - T_4 sentezi tiroid peroksidaz sayesinde gerçekleşir
- Tiroid bezi, T_4 'ü T_3 'e göre daha fazla salgılanır. T_3 ise T_4 'ten daha aktiftir
- Tiroid hormonlarının çok büyük bir kısmı dolaşımda başta Tiroid-bağlayıcı globulin (TBG) ve albumin olmak üzere proteine bağlı olarak bulunur. Çok düşük bir kısmı ise serbest olarak dolaşır ve tiroid hormon reseptörlerine bağlanmaya hazır haldedir.
- Tiroid hormon reseptörleri yaklaşık olarak her dokuda vardır. Bu hormonlar selüler enerji metabolizmasında başrolü oynar, dahil olduğu basamaklar:
 - Hücre membran Na/K ATPaz transkripsiyonu ve dolayısıyla oksijen tüketiminde artış
 - Yağ asidi oksidasyonu, ısı ve ATP oluşumu
 - Protein sentezi ve yıkımı
 - Glikojenoliz ve glikoneogenezis
 - Kolesterol sentezi ve lipoprotein reseptör regülasyonu
- Tiroid hormonları, normal büyüme ve gelişmeden sorumlu ana hormonlardır. Ama üzerinde etkilerinin olduğu iki sistemin altı çizilmelidir:
 - İskelet sistemi → kemik gelişimi
 - Kardiovasküler sistem → inotrop ve kronotrop etki
- Tiroid patolojileri, genel olarak hipertroidi ve hipotiroidi olarak sınıflanabilir:
 - En sık hipertiroidi nedeni Graves hastalığı
 - En sık hipotiroidi nedeni Hashimoto tiroiditidir.



salınır ve duodenumda lipidlerle birleşerek trigliserid ve yağda çözünen vitaminlerin (A,D,E,K) gastrointestinal sistemden emilimini sağlayan, suda çözünen miçeller oluşturur.

- **Hem metabolizması:** Hem bir ferröz demir ve protoporfirin kompleksi-
dir. Sağlıklı erişkinlerde KC hem sentezinin %20'sinden sorumludur, geri kalanını ise kemik iliği üretir. Hem degradasyonu primer olarak retiküloen-
dotelyal sistemde gerçekleşir ve son ürün olarak bilirubin oluşur.
- **Bilirubin metabolizması:** Eritrositler 120 günlük ömürlerini tamamladı-
klarında hemoglobin yıkımının son ürünü bilirubin oluşur. Hemoglobin
hem oksijenaz ile biliverdine dönerken oluşan biliverdin de biliverdin redük-
taz ile bilirubine döner. Bilirubin kana salınır salınmaz albümin ile bağlana-
rak karaciğere gelir ve burada bilirubin konjuge edilir. Safraya atılan konjuge
bilirubinin küçük bir kısmı dolaşıma reabsorbe olurken barsağa atılan kon-
juge bilirubinin yarısı kolon bakterileri tarafından ürobilinojene dönüştürü-
lür ve az bir kısmı enterohepatik resirkülasyona uğrarken, bir miktar üro-
binojen de böbrekler yoluyla atılır.

Karaciğer Fonksiyon Testleri

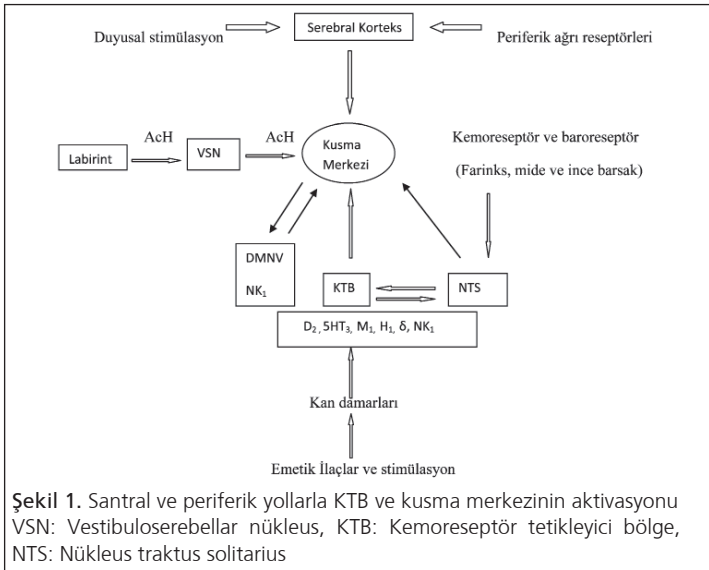
Preoperatif dönemde karaciğer hastalığını tespit etmekte kullanılmaktadır. Testler parankimal ve obstrüktif patolojileri gösterirler ancak en sık kullandığı-
mız karaciğer testlerinin sensitivitesi ve spesivitesi düşüktür.

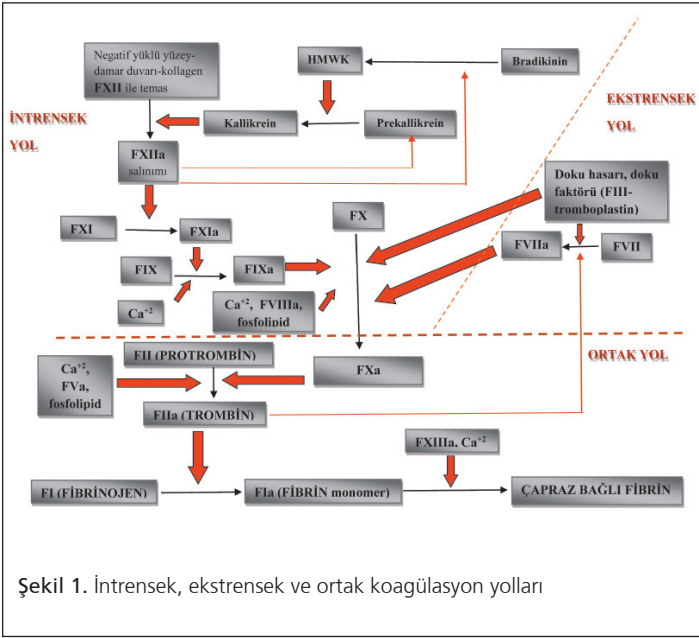
Tablo 3. Reseptör düzeyinde emetik etki

Dopamin	KTB, area postrema ve NTS'da direk olarak D2 reseptörle etki eder. KTB'deki D2 reseptörleri apomorfin, opioidler, bromokriptin, kardiyak glikozid, sitotoksik ilaçlara hassastır. Metoklopramid ve sulprid ile antagonize edilir. D2 reseptörleri GİS'de de bulunduğundan burada intestinal motiliteyi azaltıp emetik uyarıya neden olabilir.
5-Hidroksitriptamin	5-HT ₃ reseptörleri üzerinden etki etmektedir. KTB'de bulunan önemli bir nörotransmitterdir. Bu reseptör ilacın indüklediği emeziste önemli rol oynar. (özellikle sitotoksik ajanlara bağlı) Ayrıca mide ve ince barsakta da bulunurlar. 5-HT ₃ reseptör antagonistleri yüksek antiemetik etkiye sahiptirler.
Asetilkolin	İç kulaktaki labirentlerin stimülasyonu vestibüler ve serebellar nükleus (VSN) ilişkili kusma merkezi uyarılır ve bulantı-kusma olabilir. M1 reseptörlerini antagonize eden ilaçlarla bu yol bloke edilebilir.
Histamin	Hipotalamustan orijin alan nöronların aksonlarından salınır. KTB'de yer alan H1-postsinaptik eksitator reseptörler üzerinden etki. Sirkadyen bir ritimle salgılanır ve diğerleri gibi güçlü bir emetik etki yaratmaz.
Enkefalin	KTB'ye etki ettiğine inanılır. Etkisini afferent yoldan barsak ve SSS'ndeki kemoreseptörler aracılığıyla kusma merkezini etkileyerek göstermektedir.

Afferent Yol

Bulantı ve kusmaya yol açan uyarıların değişik afferent (kortikal, visseral, vestibüler ve kemoreseptör tetikleyici bölge yolları vardır.





Şekil 1. İntrinsik, ekstrinsik ve ortak koagülasyon yolları

arasında oluşan etkileşim sonucu tetiklenir. Trombosit fosfolipid (PF3) bu yol için katalizördür. Ekstremsik yol ise doku tromboplastininin (Faktör III) salınımı ile başlar.

Tablo 1. Koagülasyon faktörleri

Faktör	İsim
I	Fibrinojen
II	Protrombin
III	Tromboplastin (doku faktörü)
IV	Ca ²⁺
V	Proakselerin
VII	Prokonvertin
VIII (vWF ve VIIIc)	Antihemofilik faktör A (Von Willebrand faktör)
IX	Antihemofilik faktör B (Christmas faktör)
X	Stuart-Power faktör
XI	Plazma tromboplastin faktör
XII	Hageman faktör
XIII	Fibrin-stabilizan faktör

Tablo 3. Varfarin-ilaç etkileşimleri

Varfarin plazma konsantrasyon değişikliği yapan ilaçlar	Plazma konsantrasyonunu etkilemeksizin antikoagülasyon artışı oluşturan ilaçlar
Protrombin zamanında uzama/artmış kanama riski Simetidin Omeprazol Metronidazol Trimetoprim Disülfiram Siprofloksasin Eritromisin Amiodaron	Vitamin K döngüsünde inhibisyon Asetaminofen Diyetle alımda azalma
Protrombin zamanında kısalma/azalmış kanama riski Barbitüratlar Rifampisin Griseofulvin Karbamazepin Kolestiramin	Koagülasyon veya trombosit fonksiyon inhibisyonu Heparin Aspirin/klopidogrel

DİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ VE FXa İNHİBİTÖRLERİ

Direkt Trombin İnhibitörleri

Bu gruptaki ilaçlar, doğrudan trombosit fonksiyonunu baskılar. Arteriyel ve venöz tromboz tedavisinde, profilaksisinde ve heparin ilişkili trombositopeni tedavisinde kullanılırlar. Genel olarak uygulanma yollarına göre sınıflandırılabilirler.

Tablo 4. Direkt trombin inhibitörleri

İlaç	Uygulama	Atılım	Klinik kullanım	Monitorizasyon
Hirudin	IV	Renal	HİT*	APTZ
Ximelagatran	PO	Renal	Tromboproflaksi, DVT**	APTZ, PZ, TROMBİN ZAMANI
Dabigatran	PO	Renal	Tromboproflaksi	APTZ, PZ, TROMBİN ZAMANI
Argatroban	IV	Hepatik	HİT	APTZ, PZ (doz bağımlı)
Bivalirudin	IV	Renal/ Hepatik	Perkutan koroner müdahale	APTZ
Desirudin	IV/SC	Renal	DVT/PE*** önlenmesi	APTZ
Lepirudin	IV	Renal	Tromboproflaksi	APTZ

*HİT: Heparin ilişkili trombositopeni, **DVT: Derin ven trombozu, ***PE: Pulmoner emboli

oksijen ile ventilasyon, vücudun soğutulması, diürezin sağlanması, asidoz, dissemine intravasküler koagülasyon, aritmi ve hiperpotaseminin düzeltilmesi ve dantrolenden oluşur.

Tablo 1. İlaç advers etkileri

	Reaksiyon tipi	Özellikler	Örnek
A (augmented) Beklenenin üzerinde etki	Doz bağımlı	Sık Farmakolojik etkiyle ilişkili Tahmin edilebilir Düşük mortalite	İv anestezikler İnhalasyon ajanları Lokal anestezikler
B (bizarre) Beklenmedik	İdiosenkrazi, doz bağımsız	Sık değil Farmakolojik etkiyle ilişkisiz Beklenmedik Yüksek mortalite	Penisilin alerjisi Malign hipertermi G6PDH eksikliğinde izofluran ve hemolitik anemi Barbitüratlar ve porfri krizi Herediter varfarin direnci
C (chronic) Kronik	Doz ve zaman bağımlı, direkt organ hasarı	Sık değil Doz bağımlı	Halotan hepatiti Bleomisin ve akciğer fibrozisi Sevofluran ve renal toksikite
D (delayed) Gecikmiş	Zaman bağımlı	Sık değil Doz bağımlı Uygulamadan bir süre sonra gelişir	Nitroz oksit ve megaloblastik anemi Etomidat ve adrenal supresyon
E (end of use) Çekilme	Çekilme	Sık değil Tedavi biter bitmez gelişir	Opioid çekilme sendromu Nizroz oksit ve difüzyon hipoksisi
F (failure) Başarısızlık	Beklenmedik tedavi başarısızlığı	Sık Doz bağımlı Sıklıkla ilaç etkileşimi ilişkili	Efedrin ve taşıflaksi

■ **Alerjik ilaç reaksiyonları:** Hipersensitivite veya alerjik ilaç reaksiyonları; immünolojik faktörlerle ilişkili ve genellikle antikor oluşumunun gözlemlendiği reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar mekanizmalarına göre dört gruba ayrılırlar (Tablo 2).

- Anafilaksi: Bronkospazm ya da larinks ödemeine bağlı solunum sıkıntısı ve aşırı hipotansiyonun mevcut olduğu tip I hipersensitivite reaksiyonudur
- Anafaktoid reaksiyon: Birçok ilaç mast hücre ve bazofillerden histamin ve benzeri vazoaaktif maddelerin direkt olarak salınımını sağlayabilir ki bu nonimmünolojik etkiler, klinik olarak anafilaksiden ayrılamaz ve anafaktoid reaksiyon olarak adlandırılır.

Anesteziyoloji Pratiğinde Farmakoloji ve Fizyoloji Akıl Notları

Temel Farmakolojik Prensipler	1
Santral Sinir Sistemi Fizyolojisi	7
Otonom Sinir Sistemi Fizyolojisi	19
Solunum Sistemi Fizyolojisi	27
İnhalasyon Anestezikleri	37
İntravenöz Anestezik İlaçlar	45
Ağrı ve Nosiseptif Fizyoloji	53
Opioid Analjezikler	61
Nonopioid Analjezikler	69
Lokal Anestezikler	77
Nöromusküler Fizyoloji ve Nöromusküler Bloker İlaçlar	85
Antikolinergikler ve Kolinesteraz İnhibitörleri	97
Kardiyovasküler Sistem Fizyolojisi	103
Sempatomimetik İlaçlar	117
Antihipertansifler	131
Periferik Vazodilatatör İlaçlar	143
Antiaritmik İlaçlar	153
Renal Fizyoloji ve Diüretikler	165
Sıvı-Elektrolit Dengesi	175
Asit Baz Dengesi	189
Endokrin Sistem Fizyolojisi	195
Gastrointestinal Sistem ve Hepatik Fizyoloji	209
Postoperatif Bulantı ve Kusmada Kullanılan İlaçlar	219
Hematolojik Sistem ve Hemostaz	227
Transfüzyon ve Koagülasyon Ajanları	235
Antikoagülan ve Antiagregan Ajanlar	243
Antimikrobiyal İlaçlar	253
İstenmeyen İlaç Etkileri	267

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnönü Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7/2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KARTAL ŞUBE

Cevizli Mahallesi Denizler Cad.
No: 19/C Kartal / İstanbul
Tel & Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



9 789752 177494 0