



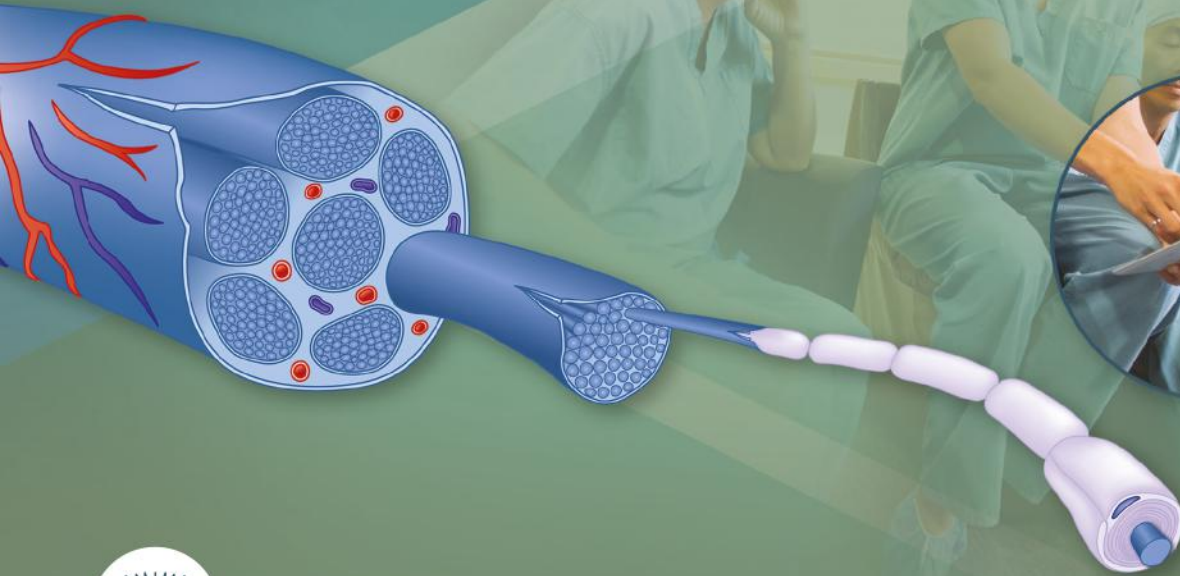
KLİNİK
KISA HİKAYELER
VİDEOLAR

Klinik Anestezi

SEKİZİNCİ BASKI

Paul G. Barash
Bruce F. Cullen
Robert K. Stoelting
Michael K. Cahalan
M. Christine Stock
Rafael Ortega
Sam R. Sharar
Natalie F. Holt

Çeviri Editörleri
Berrin Işık
Ömer Kurtipek



GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ



Wolters Kluwer | Lippincott
Health Williams & Wilkins

Klinik Anestezi

SEKİZİNCİ BASKI

EDİTÖRLER

Paul G. Barash, MD

Emeritus Professor and Past Chair
Department of Anesthesiology
Yale University School of Medicine
Honorary Attending Anesthesiologist
Yale-New Haven Hospital
New Haven, Connecticut

Bruce F. Cullen, MD

Emeritus Professor
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Robert K. Stoelting, MD

Emeritus Professor and Past Chair
Department of Anesthesia
School of Medicine
Indiana University
Indianapolis, Indiana

Michael K. Cahalan, MD

Professor and Chair
Department of Anesthesiology
School of Medicine
The University of Utah
Salt Lake City, Utah

M. Christine Stock, MD

Professor
Department of Anesthesiology
Feinberg School of Medicine
Northwestern University
Chicago, Illinois

Rafael Ortega, MD

Professor
Vice-Chairman of Academic Affairs
Department of Anesthesiology
Boston University School of Medicine
Boston, Massachusetts

Sam R. Sharar, MD

Professor
Vice-Chair for Faculty Affairs and Development
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Natalie F. Holt, MD, MPH

Assistant Professor
Department of Anesthesiology
Yale University School of Medicine
Medical Director
Ambulatory Procedures Unit
VA Connecticut Healthcare System
West Haven, Connecticut

ÇEVİRİ EDİTÖRLERİ

Prof. Dr. Berrin Işık

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ömer Kurtipek

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ



Wolters Kluwer | Lippincott
Health Williams & Wilkins

Klinik Anestezi

Türkçe 1. Baskı

Türkçe Telif Hakları 2020

ISBN: 978-975-277-780-4

Orijinal Adı: Clinical Anesthesia, Eighth Edition

Yayınevi: Wolters Kluwer, Lippincott Williams Wilkins

Yazarlar: Paul G. Barash, Bruce F. Cullen, Robert K. Stoelting,
Michael K. Cahalan, Rafael Ortega, Sam R. Sharar, Natalie F. Holt

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Berrin Işık, Prof. Dr. Ömer Kurtipek

Orijinal ISBN: 978-1-4963-3700-9

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b.'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.'ne aittir.

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

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

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

Katkıda Bulunan Yazarlar

Ramon Abola, MD

Assistant Professor
Department of Anesthesiology
Stony Brook Medicine
Stony Brook, New York

Ron O. Abrons, MD

Associate Professor
Department of Anesthesiology
The University of Iowa Hospitals and Clinics
Iowa City, Iowa

Shamsuddin Akhtar, MD

Associate Professor
Department of Anesthesiology and Pharmacology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Michael L. Ault, MD, FCCP, FCCM

Associate Professor of Anesthesiology, Medical Education,
Neurological Surgery and Surgery
Chief and Fellowship Program Director, Kısım of Critical
Care Medicine
Department of Anesthesiology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Douglas R. Bacon, MD, MA

Professor and Chair
Department of Anesthesiology
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

Gina C. Badescu, MD

Division of Cardiothoracic Anesthesiology
Maui Memorial Medical Center
Wailuku, Hawaii

Dalia Banks, MD, FASE

Clinical Professor
Division Chief of Cardiothoracic Anesthesiology
Director of Cardiothoracic Anesthesiology Fellowship
Clinical Director of Sulpizio CVC and PTU
University of California San Diego
San Diego, California

Paul G. Barash, MD

Professor Emeritus and Past Chair
Department of Anesthesiology
Yale University School of Medicine
Honorary Attending Anesthesiologist
Yale-New Haven Hospital
New Haven, Connecticut

John F. Bebawy, MD

Associate Professor of Anesthesiology & Neurological Surgery
Northwestern University
Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Itay Bentov, MD, PhD

Associate Professor
Anesthesiology and Pain Medicine
Adjunct Associate Professor
Department of Medicine
University of Washington School of Medicine
Harborview Medical Center
Seattle, Washington

Honorio T. Benzon, MD

Professor of Anesthesiology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Marcelle E. Blessing, MD

Assistant Professor of Anesthesiology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Michelle Y. Braunfeld, MD

Professor and Vice Chair
Department of Anesthesiology
David Geffen School of Medicine at UCLA
Chair, Department of Anesthesiology
Greater Los Angeles VA Hospital
Los Angeles, CA

Ferne R. Braveman, MD

Vice-Chair for Clinical Affairs
Director of Division of Obstetrical Anesthesiology
Professor of Anesthesiology and Obstetrics, Gynecology and
Reproductive Medicine
Department of Anesthesiology
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Sorin J. Brull, MD, FCARCSI (Hon)

Professor of Anesthesiology
Department of Anesthesiology
Mayo Clinic College of Medicine
Mayo Clinic Florida
Jacksonville, Florida

Brenda A. Bucklin, MD

Professor of Anesthesiology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Michael K. Cahalan, MD

Professor and Chair
Department of Anesthesiology
The University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah

Levon M. Capan, MD

Professor of Clinical Anesthesiology
New York University School of Medicine
Associate Director of Anesthesia Service
Bellevue Hospital Center
New York, New York

Louanne M. Carabini, MD

Assistant Professor
Department of Anesthesiology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Christopher G. Choukalas, MD, MS

Associate Clinical Professor
Department of Anesthesia and Perioperative Care
University of California, San Francisco
San Francisco VA Medical Center
San Francisco, California

Amalia Cochran, MD, MA

Associate Professor of Surgery
Vice-Chair of Education and Professionalism
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah

Edmond Cohen, MD

Professor of Anesthesiology and Thoracic Surgery
Director of Thoracic Anesthesia
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Christopher M. Conley, MD

Clinical Assistant Professor of Anesthesiology
Boston University School of Medicine
Boston, Massachusetts

Christopher W. Connor, MD, PhD

Associate Professor of Anesthesiology and Biomedical Engineering
Department of Anesthesiology
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts

C. Michael Crowder, MD, PhD

Allan J. Treuer Endowed Professor and Chair
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
Adjunct Professor of Genome Sciences
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Marie Csete, MD, PhD

President and Chief Scientist
Huntington Medical Research Institutes
Pasadena, California
Professor of Anesthesiology
Keck USC School of Medicine
Los Angeles, California
Visiting Associate
Medical Engineering
California Institute of Technology
Pasadena, California

Bruce F. Cullen, MD

Emeritus Professor
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Albert Dahan, MD, PhD

Department of Anesthesiology
Leiden University Medical Center
Leiden, The Netherlands

Rossemery De La Cruz, MD

Academic, Media, and Risk Management Associate
Department of Anesthesiology
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts

Steven Deem, MD

Director, Neurocritical Care
Swedish Medical Center
Physicians Anesthesia Service
Clinical Professor of Anesthesiology
University of Washington
Seattle, Washington

Stephen F. Dierdorf, MD

Professor of Clinical Anesthesia
Department of Anesthesia and Perioperative Medicine
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Karen B. Domino, MD, MPH

Professor and Vice-Chair for Clinical Research
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Thomas J. Ebert, MD, PhD

Vice-Chair for Education
Professor of Anesthesiology
Medical College of Wisconsin and Zablocki VA Medical Center
Milwaukee, Wisconsin

Jan Ehrenwerth, MD

Professor Emeritus
Department of Anesthesiology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

John H. Eichhorn, MD

Professor of Anesthesiology
College of Medicine
Provost's Distinguished Service Professor
Department of Anesthesiology
University of Kentucky Medical Center
Lexington, Kentucky

James B. Eisenkraft, MD

Professor
Department of Anesthesiology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Alex S. Evers, MD

Henry S. Mallinckrodt Professor and Head
Department of Anesthesiology
Professor of Developmental Biology and Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Ana Fernandez-Bustamante, MD, PhD

Associate Professor
Department of Anesthesiology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Lynne R. Ferrari, MD

Chief, Perioperative Anesthesia
Medical Director, Operating Rooms and Perioperative Programs
Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Scott M. Fishman, MD

Professor, Department of Anesthesiology and Pain Medicine
Chief, Division of Pain Medicine
Vice-Chair, Department of Anesthesiology and Pain Medicine
Director, Center for Advancing Pain Relief
University of California Davis School of Medicine
Sacramento, California

Michael A. Fowler, MD, MBA

Assistant Professor
Residency Program Director
VCU Department of Anesthesiology
Richmond, Virginia

J. Sean Funston, MD

Professor
Department of Anesthesiology
The University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

Tong J. Gan, MD, MHS, FRCA

Professor and Chairman
Department of Anesthesiology
Stony Brook University
Stony Brook, New York

Steven I. Gayer, MD

Professor of Anesthesiology
University of Miami Health System
Miami, Florida

Sofia Geraldemou, MD

Department of Anesthesiology
Stony Brook University Hospital
Stony Brook, New York

Loreta Grecu, MD

Clinical Associate Professor of Anesthesiology
Stony Brook University School of Medicine
Stony Brook, New York

Dhanesh K. Gupta, MD

Professor of Anesthesiology
Chief of Neuroanesthesiology
Department of Anesthesiology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Carin A. Hagberg, MD

Joseph C. Gabel Professor and Chair
Department of Anesthesiology
UTHealth Medical School
Houston, Texas

Matthew R. Hallman, MD

Assistant Professor
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Kylene E. Halloran, MD

Assistant Professor of Anesthesiology
Dartmouth-Hitchcock Medical Center
Lebanon, New Hampshire

Stephen C. Haskins, MD

Assistant Anesthesiologist
Hospital for Special Surgery
Clinical Assistant Professor of Anesthesiology
Weill Cornell Medical College
New York, New York

J. Steven Hata, MD, MSc

Vice Chairman, Education Continuum
Center for Critical Care
Anesthesiology Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Tara M. Hata, MD

Clinical Assistant Professor
Department of Pediatric Anesthesia
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Laurence M. Hausman, MD

Professor of Anesthesiology
Vice-Chair, Academic Affiliations
Director, Ambulatory Anesthesia
Department of Anesthesiology
Perioperative and Pain Medicine
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Salim M. Hayek, MD, PhD

Professor
Department of Anesthesiology
Case Western Reserve University
Chief, Division of Pain Medicine
University Hospitals Cleveland Medical Center
Cleveland, Ohio

Christopher L. Heine, MD

Assistant Professor
Department of Anesthesia and Perioperative Medicine
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Thomas K. Henthorn, MD

Professor, Anesthesiology
Department of Anesthesiology
University of Colorado
Aurora, Colorado

Simon C. Hillier, MB, ChB

Professor
Departments of Anesthesiology and Pediatrics
Geisel School of Medicine
Dartmouth-Hitchcock Medical Center
Lebanon, New Hampshire

Natalie F. Holt, MD, MPH

Assistant Professor
Department of Anesthesiology
Yale University School of Medicine
Medical Director
Ambulatory Procedures Unit
VA Connecticut Healthcare System
West Haven, Connecticut

Robert S. Holzman, MD, MS (Hon), FAAP

Senior Associate in Perioperative Anesthesiology
Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine
Boston Children's Hospital
Professor of Anesthesia
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Harriet W. Hopf, MD

Professor and Vice-Chair
Department of Anesthesiology
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah

Robert W. Hurley, MD, PhD

Professor and Vice-Chair
Department of Anesthesiology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin

Adam K. Jacob, MD

Associate Professor of Anesthesiology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Farid Jadbabaie, MD

Associate Professor of Medicine (Cardiology)
Director of Echocardiography Laboratory
VA Connecticut Healthcare System
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Rebecca L. Johnson, MD

Assistant Professor of Anesthesiology
Department of Anesthesiology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Sharma E. Joseph, MD

Instructor of Anesthesia
Boston University School of Medicine
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts

Jonathan D. Katz, MD

Clinical Professor of Anesthesiology
Yale University School of Medicine
Professor of Anesthesiology
Frank H. Netter MD School of Medicine at Quinnipiac
University
Attending Anesthesiologist
St. Vincent's Medical Center
Bridgeport, Connecticut

Christopher D. Kent, MD

Associate Professor
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Meghan A. Kirksey, MD, PhD

Assistant Attending Anesthesiologist
Hospital for Special Surgery
Clinical Assistant Professor of Anesthesiology
Weill Cornell Medical College
New York, New York

Sandra L. Kopp, MD

Associate Professor of Anesthesiology
Department of Anesthesiology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Catherine Kuhn, MD

Director & Associate Dean, Graduate Medical Education
Designated Institutional Official
Professor of Anesthesiology
Department of Anesthesiology
Duke University
Durham, North Carolina

Jerrold Lerman, MD, FRCPC, FANZCA

Clinical Professor of Anesthesiology
Women and Children's Hospital of Buffalo
State University of New York
Buffalo, New York

Jerrold H. Levy, MD, FAHA, FCCM

Professor of Anesthesiology
Associate Professor of Surgery
Division of Cardiothoracic Anesthesiology and Critical Care
Duke University School of Medicine
Co-Director, Cardiothoracic ICU
Duke University Hospital
Durham, North Carolina

Adam D. Lichtman, MD, FASE

Associate Professor of Anesthesiology
Director of Vascular Anesthesia
Weill Cornell Medical College
New York Presbyterian Hospital
New York, New York

J. Lance Lichtor, MD

Department of Anesthesiology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Yi Lin, MD, PhD

Assistant Attending Anesthesiologist
Hospital for Special Surgery
New York, New York

Spencer S. Liu, MD

Clinical Professor of Anesthesiology
Weill College of Medicine at Cornell University
Department of Anesthesiology
Hospital for Special Surgery
New York, New York

Justin B. Long, MD, FAAP

Assistant Professor
Emory University School of Medicine
Department of Pediatric Anesthesiology
Children's Healthcare of Atlanta at Henrietta Eggleston Hospital
for Children
Atlanta, Georgia

Stephen M. Macres, MD, PharmD

Professor
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of California Davis Medical Center
Sacramento, California

Peter Mancini, MD

Assistant Clinical Professor
Department of Anesthesiology
Yale University School of Medicine
New Haven, CT

Aaron J. Mancuso, MD

Assistant Professor of Anesthesiology
Geisel School of Medicine
Dartmouth-Hitchcock Medical Center
Lebanon, New Hampshire

Gerard Manecke, MD

Chair, Department of Anesthesiology
UCSD Medical Center
San Diego, California

Melissa M. Masaracchia, MD

Assistant Professor of Anesthesiology
Dartmouth-Hitchcock Medical Center
Geisel School of Medicine
Lebanon, New Hampshire

Joseph P. Mathew, MD, MHSC, MBA

Jerry Reves, MD, Professor and Chairman
Department of Anesthesiology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Kathryn E. McGoldrick, MD, FCAI (Hon)

Professor and Chair of Anesthesiology, Emeritus
Advisory Dean, Emeritus
New York Medical College
Valhalla, New York
Accreditation Council for Graduate Medical Education
Department of Institutional Accreditation
Chicago, Illinois

Joseph H. McIsaac III, MD, MS

Associate Clinical Professor of Anesthesiology
Associate Adjunct Professor of Biomedical Engineering
University of Connecticut
Avon, CT

Sanford M. Miller, MD

Clinical Professor (Emeritus) of Anesthesiology
NYU School of Medicine
Former Assistant Director of Anesthesiology
Bellevue Hospital Center
New York, New York

Shawn L. Mincer, MSW

Research Coordinator
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Peter G. Moore, MBBS, PhD, FANZCA, FICM

Professor of Anesthesiology and Pain Medicine and Internal
Medicine
University of California, Davis Health System
Sacramento, California

Candice Morrissey, MD, MSPH

Assistant Professor
Department of Anesthesiology
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Michael J. Murray, MD, PhD

Department of Critical Care Medicine
Geisinger Medical Center
Danville, Pennsylvania

Sawyer A. Naze, MD

Resident
Department of Anesthesiology
Feinberg School of Medicine
Northwestern University
Chicago, Illinois

Steven M. Neustein, MD

Professor of Anesthesiology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Marieke Niesters, MD, PhD

Department of Anesthesiology
Leiden University Medical Center
Leiden, The Netherlands

Mark C. Norris, MD

Director of Obstetric Anesthesia
Boston Medical Center
Clinical Professor of Anesthesiology
Boston University School of Medicine
Boston, Massachusetts

E. Andrew Ochroch, MD, MSCE

Professor of Anesthesiology, Critical Care, and Surgery
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Rafael Ortega, MD

Professor
Vice-Chairman of Academic Affairs
Department of Anesthesiology
Boston University School of Medicine
Boston, Massachusetts

Charles W. Otto, MD, FCCM

Professor of Anesthesiology
Associate Professor of Medicine
Department of Anesthesiology
University of Arizona College of Medicine
Tucson, Arizona

Frank Overdyk, MSEE, MD

Department of Anesthesiology
Roper St. Francis Health System
Charleston, South Carolina

Nathan Leon Pace, MD, MStat

Professor
Department of Anesthesiology
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Paul S. Pagel, MD, PhD

Staff Physician
Anesthesiology Service
Clement J. Zablocki VA Medical Center
Milwaukee, Wisconsin

Ben Julian Palanca, MD, PhD, MSc

Assistant Professor
Department of Anesthesiology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Raymond S. Park, MD

Assistant in Perioperative Anesthesia
Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine
Boston Children's Hospital
Instructor in Anaesthesia
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Jeffrey J. Pasternak, MS, MD

Associate Professor of Anesthesiology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Albert C. Perrino Jr

Professor
Yale University School of Medicine
Chief, Anesthesiology
VA Connecticut Healthcare System
New Haven, Connecticut

Carly Peterson, MD, FRCPC

Division of Cardiothoracic Anesthesia
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Andrew J. Pittaway, BM, BS FRCA

Associate Residency Program Director
Associate Professor
University of Washington
Attending Anesthesiologist
Department of Anesthesiology & Pain Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington

Mihai V. Podgoreanu, MD

Perioperative Genomics Program
Division of Cardiothoracic Anesthesia and Critical Care
Department of Anesthesiology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Wanda M. Popescu, MD

Associate Professor of Anesthesiology
Director, Thoracic and Vascular Anesthesia Division
Co-Director, Grand Rounds
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Karen L. Posner, PhD

Research Professor
Laura Cheney Professor in Anesthesia Patient Safety
Department of Anesthesia and Pain Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Jamie R. Privratsky, MD

Department of Anesthesiology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Donald S. Prough, MD

Rebecca Terry White Distinguished Professor
Chair of Anesthesiology
The University of Texas Medical Branch at Galveston
Galveston, Texas

Glenn Ramsey, MD

Professor
Department of Pathology
Feinberg School of Medicine
Northwestern University
Medical Director
Blood Bank
Northwestern Memorial Hospital
Chicago, Illinois

Kevin T. Riutort, MD, MS

USAP Colorado
Greenwood Village, Colorado

Gerardo Rodriguez, MD

Assistant Professor
Department of Anesthesiology
Boston University School of Medicine
Director, East Newton Surgical Intensive Care Unit
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts

G. Alec Rooke, MD, PhD

Professor of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Stanley H. Rosenbaum, MA, MD

Professor of Anesthesiology, Internal Medicine and Surgery
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Meg A. Rosenblatt, MD

Site Chair, Department of Anesthesiology, Mount Sinai West
Professor of Anesthesiology
Professor of Orthopaedics
Mount Sinai St. Luke's
New York, New York

William H. Rosenblatt, MD

Professor of Anesthesiology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Richard W. Rosenquist, MD

Chairman
Pain Management Department
Anesthesiology Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Antonio F. Saad, MD, MFM/CCM

Fellow, Anesthesia and Obstetrics and Gynecology
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

Aaron Sandler, MD

Assistant Professor of Anesthesiology
Department of Anesthesiology
Duke University
Durham, North Carolina

Barbara M. Scavone, MD

Professor of Anesthesia and Critical Care, and Obstetrics and
Gynecology
University of Chicago
Chicago, Illinois

Corey Scher, MD

Clinical Professor of Anesthesiology
New York University School of Medicine-Bellevue Hospital
Center
New York, New York

Jeffrey J. Schwartz, MD

Associate Professor
Department of Anesthesiology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Sam R. Sharar, MD

Professor
Vice-Chair for Faculty Affairs and Development
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Aarti Sharma, MD

Associate Professor of Clinical Anesthesiology
Department of Anesthesiology
Weill Cornell Medical College
New York Presbyterian Hospital
New York, New York

Benjamin M. Sherman, MD

Cardiothoracic Anesthesiology
TeamHealth Anesthesia
Legacy Good Samaritan Hospital
Portland, Oregon

Nikolaos J. Skubas, MD, DSc, FASE, FACC

Professor of Anesthesiology and Cardiothoracic Surgery
Weill Cornell Medicine
Director, Cardiac Anesthesia
NewYork-Presbyterian Hospital
New York, New York

Hugh M. Smith, MD

Assistant Professor of Anesthesiology
Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Terry Smith, PhD

Associate Professor
Department of Anesthesiology
Leiden University Medical Center
Leiden, The Netherlands

Ellen M. Soffin, MD, PhD

Assistant Attending Anesthesiologist
Hospital for Special Surgery
New York, New York

Karen J. Souter, MB, BS, FRCA, MACM

Professor
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Bruce D. Spiess, MD, FAHA

Professor and Associate Chair (Research)
Department of Anesthesiology
University of Florida
Gainesville, Florida

Mark Stafford-Smith, MD, CM, FRCP

Professor of Anesthesiology
Vice-Chair of Education
Fellowship Education Director
Adult Cardiothoracic Anesthesiology Fellowship
Department of Anesthesiology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Andrew F. Stasic, MD

Associate Professor of Clinical Anesthesia
Department of Anesthesia
Indiana University School of Medicine
Riley Hospital for Children
Indianapolis, Indiana

Randolph H. Steadman, MD, MS

Professor and Vice-Chair
Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine
UCLA Health System
Los Angeles, California

Robert K. Stoelting, MD

Emeritus Professor and Past Chair
Department of Anesthesia
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana

M. Christine Stock, MD

Professor
Department of Anesthesiology
Feinberg School of Medicine
Northwestern University
Chicago, Illinois

David F. Stowe, MD, PhD

Professor of Anesthesiology and Physiology
Anesthesia Service, Clement J. Zablocki Veterans Affairs
Medical Center
Departments of Anesthesiology and Physiology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin

Wariya Sukhupragarn, MD

Associate Professor
Department of Anesthesiology
Faculty of Medicine
Chiang Mai University
Chiang Mai, Thailand

Santhanam Suresh, MD, FAAP

Arthur C. King Professor and Chair
Department of Pediatric Anesthesiology
Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Christer H. Svensén, MD, PhD, Lt Cdr, EDA, MBA

Professor, Senior Consultant
Director of Doctoral Education
KarolinskaInstitutet
Department of Clinical Science and Education
Kisim of Anaesthesiology and Intensive Care
Södersjukhuset, Stockholm, Sweden
Associate Professor,
University of Texas Medical Branch,
UTMB Health, Department of Anesthesiology
Galveston, Texas

Martin Szafran, MD

Assistant Professor
Department of Anesthesiology
Stony Brook University
Stony Brook, New York

Paul C. Tamul, DO

Assistant Professor
Departments of Anesthesiology and Neurological Surgery
Feinberg School of Medicine
Northwestern University
Chicago, Illinois

Stephen J. Thomas, MD

Topkin-Van Poznak Professor and Vice-Chairman
Department of Anesthesiology
Weill Medical College
Cornell University
Attending Anesthesiologist
New York Presbyterian Hospital
New York, New York

Ban C. H. Tsui, Dip Eng, BSc, MSc, MD, FRCP

Pediatric and Adult Anesthesiologist
Alberta Heritage Foundation for Medical Research Clinical
Scholar
Site Chief, Anesthesia
Cross Cancer Institute, Edmonton
Professor
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
Stollery Children's Hospital/University of Alberta Hospital
Edmonton, Alberta, Canada

Cristiane M. Ueno, MD

Assistant Professor
Division of Plastic, Hand and Reconstructive Surgery
West Virginia University
Morgantown, West Virginia

Elizabeth A. Valentine, MD

Assistant Professor
Department of Anesthesiology and Critical Care
Perelman School of Medicine at the Hospital of the University
of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Amy E. Vinson, MD, FAAP

Assistant in Perioperative Anesthesia
Department of Anesthesia, Perioperative and Pain Medicine
Boston Children's Hospital
Instructor in Anaesthesia
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

J. Scott Walton, MD

Associate Professor
Department of Anesthesia and Perioperative Medicine
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Cindy J. Wang, MD

Assistant Professor of Anesthesiology
Weill Cornell Medicine
New York, New York

Mary E. Warner, MD

Associate Professor of Anesthesiology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Cynthia A. Wong, MD

Professor and Chair
Department of Anesthesia
University of Iowa Carver College of Medicine
Iowa City, Iowa

James R. Zaidan, MD, MBA

Professor and Chair Emeritus
Department of Anesthesiology
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

Joshua Zimmerman, MD

Associate Professor
Director of Perioperative Echocardiography
Department of Anesthesiology
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah

Çeviriye Katkıda Bulunan Yazarlar

Dr. Dilara Akçal

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fatma Kavak Akelma

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Öğr. Gör. Dr. Selcan Akesen

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Recep Aksu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Metin Alkan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Savaş Altınsoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Doç. Dr. Ayşe Hande Arpacı

Ankara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa Arslan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. M. Tuğba Arslan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Uzm. Dr. Adnan Ata

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yunus Oktay Atalay

İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Bülent Baltacı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Prof. Dr. Hülya Başar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Prof. Dr. Mustafa Kemal Bayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Adnan Bayram

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nurdan Bedirli

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Meltem Bababalım Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Prof. Dr. Cihangir Biçer

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sevgi Bilgen

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Sezgin Bilgin

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Handan Birbiçer

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Dr. Ali Coştu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sanem Çakar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Melike Şeyda Dağdelen

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Çiğdem Denker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Alper Tunga Doğan

İstanbul Amerikan Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü

Prof. Dr. Nurcan Doruk

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gözde Nur Erkan

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Gökçen Emmez

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şule Akın

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Selin Erel

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fatmanur Duruk Erkent

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Doç. Dr. Jülide Ergil

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Okan Ermiş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Dr. Burak Ersun

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Nuray Camgöz Eryılmaz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Işın Güneş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ahmet Furkan Gürel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Prof. Dr. Berrin Işık

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Gözde İnan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nurten İnan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Dr. Yusuf Harun İren

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Prof. Dr. Remzi İşçimen

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Dr. Azer İlbengü Kaptan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Serkan Karaman

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Tuğba Karaman

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Dr. Burak Kaya

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Cengiz Kaya

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Pınar Küçükdemirci Kaya

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Müge Kılıç

Kırıkkale Devlet Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Gülay Kip

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı

Uzm. Dr. B. Deniz Kosovalı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi
Yoğun Bakım Kliniği

Doç. Dr. Onur Koyuncu

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ersin Köksal

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşegül Küçük

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gamze Küçükçiloğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi
Yoğun Bakım Kliniği

Uzm. Dr. Esma Arık Murat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyoistatistik Anabilim Dalı

Dr. Çağrı Özdemir

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Levent Özdemir

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Aycan Özdemir

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Derya Özkan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Prof. Dr. Fatih Özkan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Alev Öztaş

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yoğun Bakım Kliniği

Dr. Naciye Türk Özterlemez

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nesrin Bozdoğan Özyılkan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. H. Kutluk Pampal

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. M. Murat Sayın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Nuri Burkay Soylu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Süren

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Elif Bengi Şener

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Volkan Şıvgın

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayça Taş Tuna

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Bahar Sakızcı Uyar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Prof. Dr. Yusuf Ünal

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yasemin Burcu Üstün

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Karamehmet Yıldız

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Damla Yürük

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Algoloji Kliniği

Görsel-işitsel kaynakların yenilikçi kullanımı Klinik Anestezi serisinin kalitesini ortaya koyan ayırt edici bir özelliğidir. Farklı eğitim materyallerinin her bölümün dokusuna yerleştirilmesi, okuyucunun deneyimini zenginleştirmeye hizmet eder ve editörlerin CDROM'daki Lippincott Raven Interactive Kütüphanesini tanıttığı 1995'teki Klinik Anestezi'nin ikinci baskısından bu yana serinin bir parçası olmuştur. Temel yayın olarak kitap kullanılarak, kütüphaneye diğer ilgili kitapların eklenmesi Klinik Anesteziden çapraz referans başlıklarına ulaşılmasını kolaylaştırmıştır.

Bu CD En İyi Bilim, Teknoloji, Tıp CD-ROM dalında prestijli Uluslararası Folio Bilgi Bankası Endüstri Ödülü'nü kazanmıştır.

Klinik Anestezi'nin 2002 yılında dördüncü baskı ile kişisel dijital asistan olacak şekilde tasarlanan ilk anestezi yazılımını takdim ettik (Palm Pilot PDA), ve 2009 yılındaki altıncı baskıyla birleştirilerek anestezi kitabında bir diğer ilki gerçekleştirdik: podcast.

2013 yılında, günümüze kadar en sağlam elektronik platformu Klinik Anestezi'nin yedinci baskısıyla gerçekleştirdik. Daha önce kitabın dijital versiyonu neredeyse basılı halinin reproduksiyonu mobil cihazlardan okunamayacak şekildeydi bu da okuyucu beklentilerinin altında idi. Şimdi VitalSource platformu ile güçlendirildi, eBook formatında tüm büyük el ve masaüstü cihazlar için (tablet, akıllı telefon ve Mac/PC) optimize edildi ve neredeyse 2000 sayfayı içeren yüksek kalitede yazılar, görüntüler, hareketli videolar ve bağlantılar ile kaynaklara erişim sağlandı. Platform okuyucunun anahtar kelimelerden metni taramasına olduğu gibi, geleneksel basılı bir kitapta yapılmakta olduğu gibi notlar almasına olanak sunmaktadır.

Son derece zengin ve keskin sınırları olan bu tarih, eğitim materyallerini, farklı öğrenme stillerini zenginleştirmek için çeşitli formatlarda sunma konusunda ilerlemekte ve Klinik Anestezinin sekizinci baskısında da devam etmektedir. Yeni anlatımlı, etkileşimli klinik skeçler, bir usta öğretmenin ortak ve nadir görülen klinik konular üzerine odaklanmış bir tartışmada onlara rehberlik ettiği sanal bir sınıf ortamında izleyicileri içine alan yenilikçi, sanal görsel-işitsel bir üründür. Klinik bir soru sorulur ve izleyicilere uygun bir cevap geliştirmeleri için zaman verilir. Daha sonra, adım adım izleyiciler cevabın açıldığını görür ve duyarlar. Bu konsept için ilk değerlendirme testimiz çok olumlu geri bildirimlere yol açtı ve şu anda kütüphanemizde 175'in üzerinde skeç var.

Klinik Anestezi'nin sekizinci baskısında, okuyucuyu mevcut görsel-işitsel malzemelerin yanı sıra kilit noktalara karşı uyarmak için metnin kenarlarında bir dizi simge kullanıyoruz:

Video



Anlatılmış, İnteraktif Klinik Skeçler



Anahtar Noktalar

1

Her ne kadar kitap tüm editörlerin çalışmasını ve onların gir-dilerini temsil etse de, Dr. Rafael Ortega ve çalışanları Dr. Faina Kotova ve Rosemary De La Cruz'un (Boston Üniversitesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı), bu baskıda etkileşimli klinik skeçlerin oluşturulmasındaki büyük katkıları çok mühimdir.

Basılı ders kitabındaki önemli güncellemeler; kardiyovasküler farmakoloji üzerine yeni bölümler ve otonomik farmakolojide otonomik ilaçlar üzerine odaklanmış bir tartışma bölümüdür.

Ekleri, FAST'ın da dahil olduğu transtorasik ekokardiyografide video bölümleri ve bu kuvvetli görüntüleme tekniğinin çekirdek klinik uygulamalarını gösteren transözefageal ekokardiyogramlar gibi 90 ilave video örnekleri olduğu gibi FOCUS değerlendirmeleri ile genişlettik. Klinik Güncellemeler bölümü bizim okuyucularımız arasında çağdaş tıp literatürünü takip etmenin bir yolu olarak popülerdir ve sekizinci baskıda daha büyük bir profile sahiptir. Çok önemli olarak, mesleki tehlikelerle ilgili bölüm, doktorun esenliği ve sağlığı (duygular, düşünceler, beslenme, yaşam tarzı müdahaleleri ve dikkatlilik) konusuna önemli bir vurgu yapmak için genişletilmiştir.

25 yıl sonra Klinik Anestezi'nin tamamlayıcısı bir isim olan Klinik Anestezi El Kitabı'na veda ettiğimizi ifade etmenin üzüntüsünü duymaktayız. Editörler dijital platformlardaki gelişmeler ve sekizinci baskının sağlam bir e-Kitap olarak yayınlanmasından dolayı, harekete geçmenin zamanının geldiğini düşünüyorduk.

Bu baskıda iki yeni editöre hoş geldin diyoruz: Dr. Sam Sharar ve Dr. Natalie Holt. Sam ve Natalie her ikisi de Klinik Anestezi serisinin biçimsel özellikleri konusunda deneyimliler. Sam, yeni kitabımızda yeni öğrencilerimize ve stajyerlerine yönelik anesteziyolojinin klinik anestezi temellerinde etkili olurken, Natalie, söz konusu klinik güncellemelerden sorumlu olmuştur.

Tüm katılımcılarımıza bilgileri, sıkı çalışmaları, özverileri zamanında teslimleriyle sıkı yapım sürecinde yüksek kaliteyi korumamıza izin verdikleri için teşekkürlerimizi sunarız. Okurlarımız, Klinik Anestezi'nin editöryal sürecinde sürekli gelişmesini sağlayan etkili yorumlar yapmıştır. Biz ayrıca Gail Grup dahil idari yardımcılarımıza teşekkür ederiz. Wolters Kluwer'dan editörümüz Keith Donnellan'a mükemmellik konusundaki kararlılığı için teşekkürlerimiz sunmak isteriz. Son olarak, pazarlama editörleri Dan Dressler ve Aptara'daki üretim müdürü Chris Miller ile gelişimsel editörler Grace Caputo ve Brendan Huffman'a teşekkür borçluyuz. Bu çabanın günden güne yönetimi, editörlerin beklentilerini aşan bir yayınlara sonuçlandı. Önceki basımlarda da belirttiğimiz gibi, anestezinin keşfi ve uygulanması, Amerikan tıbbının insanlığa en önemli katkısıdır. Anesteziyolojinin öncülerinin vizyonu eşlik etmeseydi modern cerrahinin ulaştığı büyük başarılar, gerçekleşmezdi. Bu açıklama, "Cerrahinin İkiyüz Yılı (*Two Hundred Years of Surgery*)" adlı makalesinde cerrah-yazar Atul Gawande tarafından yineleni (New England Journal of Medicine), dedi ki:

Sadece cerrahinin geleceğini değil bir bütün olarak tıbbın geleceğini değiştiren andaki önemli değişim kıvılcımı -18 Kasım 1846'da Henry Jacob Bigelow'un çıkışı açan "Cerrahi Operasyonlar Esnasında İnhalasyonla Sağlanan Duyarsızlık (*Insensibility during Surgical Operations Produced by Inhalation*)" raporunun yayımlanmasıydı.

Editörler Klinik Anestezinin her bir sayfasının Anesteziyoloji uzmanlığının bir parçası olmaktan gurur duymayı sağlayacağını ve başarısının insanlığın iyileştirilmesi için olacağını umut etmektedir.

Paul G. Barash, MD
Bruce F. Cullen, MD
Robert K. Stoelting, MD
Michael K. Cahalan, MD
M. Christine Stock, MD
Rafael Ortega, MD
Sam R. Sharar, MD
Natalie F. Holt, MD

Çeviri Editörlerinin Önsözü

Anesteziyoloji doğası gereği başta fizyoloji ve farmakoloji olmak üzere temel bilimlerin, eşlik eden hastalıklar gibi tıbbi sorunların, görüntüleme işlemlerinden cerrahilere varan yelpazede tüm girişimlerin iyi anlaşılmasını gerektirir. Bu nedenle nitelikli bilgi kaynaklarına ulaşabilmek önemlidir. Anesteziyolojide haklı bir üne sahip olan *Clinical Anesthesia*'nın, 8. baskısının Türkçe çevirisi olan bu kitap ile güncel, kanıta dayalı ve kapsamlı bilgiler okuyucumuza sunulmaktadır.

Her ne kadar bilim ve bilginin herhangi bir topluluğa aidiyeti olmasa da bilimin ortaya konulmasında dil önemli bir araç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu noktada anesteziyolojide kullanılan bazı terimlerin Türkçe karşılıklarının olmaması, aynı terim için birden çok sözcüğün yaygın olarak kullanılması, bazı yabancı dildeki sözcüklerin Türkçe okunuş ve yazılışlarıyla kullanılması ciddi bir kafa karışıklığı yaratmaktadır. Bilim insanlarının Türkçe dil kurallarından çok, yabancı dilde yayınlanan dergi yazım kurallarına alışık olması, anesteziyoloji terimleri için Türkçe dil

kurallarına göre hazırlanmış bir kaynağa ulaşamaması ise her geçen gün büyüyen bir sorun olmaktadır. Tüm bu nedenlerle bu kitapta çevirisi yapılan sözcüklerin Türkçe karşılıkları kullanılmaya gayret gösterilirken, yaygın kullanılan İngilizce karşılıklarına da yer verilmiştir.

Clinical Anesthesia'nın Türkçe çevirisinin yapılmasında çok deneyimli hocalarımızla birlikte mesleğe henüz adım atan meslektaşlarımız elbirliğiyle çalışarak emeklerini ortaya koydular. Bilgi ve birikimi aktarmanın bir bayrak yarışı olduğuna inancımızla, bu çeviride görev alan tüm meslektaşlarımıza içtenlikle teşekkür ediyoruz.

Bu kitabın, hastalarına sağlıklarını kazandırma azmiyle her türlü fedakârlığa katlanan tüm meslektaşlarımızın yolunu aydınlatan bir ışık olmasını diliyoruz.

Prof. Dr. Berrin Işık

Prof. Dr. Ömer Kurtipek

İçindekiler

Kısım 1

GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: KARAMEHMET YILDIZ

- 1 Anestezi Tarihi 1**
ADAM K. JACOB • SANDRA L. KOPP • DOUGLAS R. BACON •
HUGH M. SMITH
ÇEVİRİ: KARAMEHMET YILDIZ
- 2 Uygulamaların Kapsamı 26**
JOHN H. EICHHORN
ÇEVİRİ: GÖZDE NUR ERKAN
- 3 İş Sağlığı 65**
JONATHAN D. KATZ • ROBERT S. HOLZMAN • AMY E. VINSON
ÇEVİRİ: ADNAN BAYRAM
- 4 Anestezi Riski, Kalite Geliştirme ve Sorumluluk 91**
KAREN L. POSNER • CHRISTOPHER D. KENT •
SHAWN L. MINCER • KAREN B. DOMINO
ÇEVİRİ: RECEP AKSU
- 5 Elektrik ve Yangın Güvenliği 109**
JAN EHRENWERTH
ÇEVİRİ: CİHANGİR BİÇER

Kısım 2

TEMEL BİLİMLER VE TEMELLERİ

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: REMZİ İŞÇİMEN

- 6 Perioperatif Tıbbın Genomik Temeli 141**
MIHAI V. PODGOREANU • JOSEPH P. MATHEW
ÇEVİRİ: SELCAN AKESEN
- 7 Deney Tasarımı ve İstatistik 165**
NATHAN LEON PACE
ÇEVİRİ: GÖKHAN OCAKOĞLU
- 8 İnflamasyon Yara İyileşmesi ve Enfeksiyon 183**
HARRIET W. HOPF • AMALIA COCHRAN • CRISTIANE M. UENO •
CANDICE MORRISSEY
ÇEVİRİ: REMZİ İŞÇİMEN
- 9 Alerjik Yanıt 204**
JERROLD H. LEVY
ÇEVİRİ: PINAR KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA
- 10 Anestezinin Mekanizması ve Bilinç 219**
C. MICHAEL CROWDER • BEN JULIAN PALANCA • ALEX S. EVERS
ÇEVİRİ: REMZİ İŞÇİMEN • MELİKE ŞEYDA DAĞDELEN
- 11 Klinik Farmakolojinin Temel Prensipleri 241**
DHANESH K. GUPTA • THOMAS K. HENTHORN
ÇEVİRİ: NURİ BURKAY SOYLU

Kısım 3

TEMEL BAKIM İLKELERİ

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: MUSTAFA ARSLAN

- 12 Kardiyak Anatomi ve Fizyoloji 277**
PAUL S. PAGEL • DAVID F. STOWE
ÇEVİRİ: İŞİN GÜNEŞ
- 13 Kardiyovasküler Farmakoloji 301**
PAUL S. PAGEL • LORETA GRECU
ÇEVİRİ: ALPER TUNGA DOĞAN
- 14 Otonom Sinir Sistemi Anatomi ve Fizyolojisi 333**
LORETA GRECU
ÇEVİRİ: AYŞEGÜL KÜÇÜK
- 15 Anestezi Solunum Fonksiyonu 361**
PAUL C. TAMUL • MICHAEL L. AULT
ÇEVİRİ: GÜLAY KİP
- 16 Sıvılar, Elektrolitler ve Asit-Baz Fizyolojisi 384**
DONALD S. PROUGH • J. SEAN FUNSTON • ANTONIO F. SAAD •
CHRISTER H. SVENSÉN
ÇEVİRİ: AYÇA TAŞ TUNA • BURAK KAYA
- 17 Hemostaz ve Transfüzyon Tıbbı 419**
LOUANNE M. CARABINI • GLENN RAMSEY
ÇEVİRİ: NURDAN BEDİRLİ

Kısım 4

ANESTEZİK İLAÇLAR VE ADJUVANLAR

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: HANDAN BİRBIÇER

- 18 İnhalasyon Anestezikleri 459**
THOMAS J. EBERT • SAWYER A. NAZE
ÇEVİRİ: ŞULE AKIN
- 19 İntravenöz Anestezikler 486**
RAMON ABOLA • SOFIA GERALEMOUN • MARTIN SZAFRAN •
TONG J. GAN
ÇEVİRİ: LEVENT ÖZDEMİR • HANDAN BİRBIÇER
- 20 Opioidler 505**
ALBERT DAHAN • MARIEKE NIESTERS • TERRY SMITH •
FRANK OVERDYK
ÇEVİRİ: NURCAN DORUK
- 21 Nöromusküler Bloker Ajanlar 527**
SORIN J. BRULL
ÇEVİRİ: SEVGİ BİLGİN
- 22 Lokal Anestezikler 564**
YI LIN • SPENCER S. LIU
ÇEVİRİ: ONUR KOYUNCU

Kısım 5

PREOPERATİF DEĞERLENDİRME VE PREOPERATİF MONİTÖRİZASYON

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: JÜLİDE ERGİL

23 Preoperatif Hasta Değerlendirmesi ve Yönetimi 585TARA M. HATA • J. STEVEN HATA
ÇEVİRİ: SAVAŞ ALTINSOY**24 Nadir Görülen Yandaş Hastalıklar 612**STEPHEN F. DIERDORF • J. SCOTT WALTON •
ANDREW F. STASIC • CHRISTOPHER L. HEINE
ÇEVİRİ: M. TUĞBA ARSLAN**25 Anestezi Çalışma İstasyonu ve İnhalasyon Anestezikleri İçin Dağıtım Sistemleri 644**KEVIN T. RIUTORT • JAMES B. EISENKRAFT
ÇEVİRİ: BAHAR SAKIZCI UYAR**26 Yaygın Kullanılan Monitörizasyon Teknikleri 706**CHRISTOPHER W. CONNOR • CHRISTOPHER M. CONLEY
ÇEVİRİ: FATMA KAVAK AKELMA**27 Ekokardiyografi 731**ALBERT C. PERRINO JR • WANDA M. POPESCU •
FARID JADBABAIE • NIKOLAOS J. SKUBAS
ÇEVİRİ: M. MURAT SAYIN

Kısım 6

TEMEL ANESTEZİ YÖNETİMİ

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: ELİF BENGİ ŞENER

28 Havayolu Yönetimi 767WILLIAM H. ROSENBLATT • RON O. ABRONS •
WARIYA SUKHUPRAGARN
ÇEVİRİ: ERSİN KÖKSAL**29 Hasta Pozisyonu ve Potansiyel Yaralanmalar 809**MARY E. WARNER • REBECCA L. JOHNSON
ÇEVİRİ: YASEMİN BURCU ÜSTÜN**30 Monitörize Anestezi Bakımı 826**MELISSA M. MASARACCHIA • KYLENE E. HALLORAN •
AARON J. MANCUSO • SIMON C. HILLIER
ÇEVİRİ: YUNUS OKTAY ATALAY**31 Günöbirlik Anestezi 847**J. LANCE LICHTOR • PETER MANCINI
ÇEVİRİ: MUSTAFA SÜREN**32 Ofis Tabanlı Anestezi 863**LAURENCE M. HAUSMAN • MEG A. ROSENBLATT
ÇEVİRİ: TUĞBA KARAMAN**33 Ameliyathane Dışı Anestezi 880**KAREN J. SOUTER • ANDREW J. PITTAWAY • CARLY PETERSON
ÇEVİRİ: SEZGİN BİLGİN • FATİH ÖZKAN**34 Yaşlı Hastada Anestezi 897**ITAY BENTOV • G. ALEC ROOKE
ÇEVİRİ: SERKAN KARAMAN**35 Nöroaksiyal Anestezi 914**MARK C. NORRIS
ÇEVİRİ: CENGİZ KAYA**36 Periferik Sinir Blokları 945**BAN C. H. TSUI • RICHARD W. ROSENQUIST
ÇEVİRİ: SEZGİN BİLGİN

Kısım 7

UZMANLIK ALANLARINA GÖRE ANESTEZİ

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: H. KUTLUK PAMPAL

37 Beyin Cerrahisi İçin Anestezi 1003JOHN F. BEBAWY • JEFFREY J. PASTERNAK
ÇEVİRİ: SELİN EREL • GÖZDE İNAN**38 Torasik Cerrahi İçin Anestezi 1029**JAMES B. EISENKRAFT • EDMOND COHEN • STEVEN M. NEUSTEIN
ÇEVİRİ: METİN ALKAN**39 Kardiyak Cerrahide Anestezi 1077**NIKOLAOS J. SKUBAS • ADAM D. LICHTMAN • CINDY J. WANG •
AARTI SHARMA • STEPHEN J. THOMAS
ÇEVİRİ: ESMA ARIK MURAT • GAMZE KÜÇÜKÇİLOĞLU •
YUSUF ÜNAL**40 Vasküler ve Endovasküler Cerrahide Anestezi Yönetimi 1112**ELIZABETH A. VALENTINE • E. ANDREW OCHROCH
ÇEVİRİ: ÇAĞRI ÖZDEMİR • YUSUF ÜNAL**41 Obstetrik Anestezi 1144**FERNE R. BRAVEMAN • BARBARA M. SCAVONE •
MARCELLE E. BLESSING • CYNTHIA A. WONG
ÇEVİRİ: NESRİN BOZDOĞAN ÖZYILKAN**42 Yenidoğan Anestezisi 1178**JUSTIN B. LONG • SANTHANAM SURESH
ÇEVİRİ: BERRİN IŞIK**43 Pediatrik Anestezi 1219**JERROLD LERMAN
ÇEVİRİ: BERRİN IŞIK • NACİYE TÜRK ÖZTERLEMEZ

Kısım 8

ÖZELLİKLİ CERRAHİLERDE CERRAHİYE GÖRE ANESTEZİ

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: BERRİN IŞIK

44 Laparoskopik ve Robotik Cerrahilerde Anestezi 1261GERARDO RODRIGUEZ • SHARMA E. JOSEPH
ÇEVİRİ: NURDAN BEDİRLİ • MÜGE KILIÇ**45 Anestezi ve Obezite 1277**ANA FERNANDEZ-BUSTAMANTE • BRENDA A. BUCKLIN
ÇEVİRİ: NURDAN BEDİRLİ • FATMANUR DURUK ERKENT

46 Karaciğer: Cerrahi ve Anestezisi 1298

RANDOLPH H. STEADMAN • MICHELLE Y. BRAUNFELD
ÇEVİRİ: OKAN ERMIŞ

47 Endokrin Fonksiyon 1327

JEFFREY J. SCHWARTZ • SHAMSUDDIN AKHTAR •
STANLEY H. ROSENBAUM
ÇEVİRİ: DERYA ÖZKAN

48 Otolaringolojik Cerrahide Anestezi 1357

LYNNE R. FERRARI • RAYMOND S. PARK
ÇEVİRİ: AYŞE HANDE ARPACI

49 Oftalmik Cerrahide Anestezi 1373

KATHRYN E. MCGOLDRICK • STEVEN I. GAYER
ÇEVİRİ: GÖKÇEN EMMER • AZER İLBENGÜ KAPTAN

50 Renal Sistem ve Ürolojik Cerrahi Anestezisi 1400

MARK STAFFORD-SMITH • AARON SANDLER •
JAMIE R. PRIVRATSKY • CATHERINE KUHN
ÇEVİRİ: NURAY CAMGÖZ ERYILMAZ • DİLARA AKÇAL

51 Ortopedik Cerrahide Anestezi 1441

MEGHAN A. KIRKSEY • STEPHEN C. HASKINS •
ELLEN M. SOFFIN • SPENCER S. LIU
ÇEVİRİ: VOLKAN ŞIVGIN

52 Transplantasyon Anestezisi 1458

MARIE CSETE • GERARD MANECKE • DALIA BANKS
ÇEVİRİ: AYCAN ÖZDEMİRKAN

53 Travma ve Yanıklar 1486

LEVON M. CAPAN • SANFORD M. MILLER • COREY SCHER
ÇEVİRİ: AYCAN ÖZDEMİRKAN

Kısım 9**ANESTEZİ SONRASI YÖNETİM,
YOĞUN BAKIM VE AĞRI YÖNETİMİ**

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: MUSTAFA KEMAL BAYAR

54 Anestezi Sonrası Derlenme 1537

MICHAEL A. FOWLER • BRUCE D. SPIESS
ÇEVİRİ: ADNAN ATA

55 Akut Ağrı Tedavisi 1562

STEPHEN M. MACRES • PETER G. MOORE • SCOTT M. FISHMAN
ÇEVİRİ: SANEM ÇAKAR • ALİ COŞTU •
NACİYE TÜRK ÖZTERLEMEZ • BURAK ERSUN • NURTEN İNAN

56 Kronik Ağrı Yönetimi 1607

HONORIO T. BENZON • ROBERT W. HURLEY • SALIM M. HAYEK
ÇEVİRİ: DAMLA YÜRÜK

57 Yoğun Bakım Tıbbı 1632

MATTHEW R. HALLMAN • CHRISTOPHER G. CHOUKALAS •
STEVEN DEEM
ÇEVİRİ: ALEV ÖZTAŞ

58 Kardiyopulmoner Resüsitasyon 1661

CHARLES W. OTTO
ÇEVİRİ: ÇİĞDEM DENKER

59 Afete Hazırlıklı Olma 1686

JOSEPH H. McISAAC III • CARIN A. HAGBERG •
MICHAEL J. MURRAY
ÇEVİRİ: B. DENİZ KOSOVALI

Kısım 10**EKLER**

KISIM ÇEVİRİ EDITÖRÜ: HÜLYA BAŞAR

Ek 1: Formüller 1708

ÇEVİRİ: AHMET FURKAN GÜREL

Ek 2: Elektrokardiyografi Atlası 1710

GINA C. BADESCU • BENJAMIN M. SHERMAN • JAMES R. ZAIDAN •
PAUL G. BARASH
ÇEVİRİ: AHMET FURKAN GÜREL

**Ek 3: Pacemaker ve İmplantabl Kardiyak
Defibrillatör Protokolleri 1724**

GINA C. BADESCU • BENJAMIN M. SHERMAN • JAMES R. ZAIDAN •
PAUL G. BARASH
ÇEVİRİ: BÜLENT BALTACI

**Ek 4: Amerikan Anesteziyoloji Derneği
Standartları, Kılavuzları ve Beyanları 1732**

ÇEVİRİ: HÜLYA BAŞAR • YUSUF HARUN İREN

**Ek 5: Hava Yolu Yaklaşım Algoritması
ve Zor Hava Yolu Algoritması 1741**

ÇEVİRİ: HÜLYA BAŞAR

Ek 6: Malin Hipertermi Protokolü 1743

ÇEVİRİ: BÜLENT BALTACI • YUSUF HARUN İREN

Ek 7: Bitkisel Tedaviler 1744

ÇEVİRİ: MELTEM BABABALIM BEKTAŞ

İndeks 1749

re'den Frank Robertshaw tarafından tasarlandı ve hem sağ hem de sol taraflı versiyonları tasarlanarak üretime girdi. Robertshaw tüpleri ilk olarak mineralize kırmızı kauçuktan üretilmişti, ancak şimdi David Sheridan'ın rafine ettiği bir teknik olan ekstrüde plastikten üretilmektedir. Sheridan ayrıca trakeal tüplerin yanına santimetre işaretlerini yerleştiren ilk kişi oldu ki bu da tüpün kaç santimetre içeriye itilmiş olduğunu gösterdiğinden, yanlış yerleştirilme riskini azaltan bir güvenlik önlemi olarak değerlendirildi.

İleri Havayolu Gereçleri

Konvansiyonel laringoskoplar “zor hava yolu” olan hastalar için yetersizdi. Birkaç klinisyenin, hüsranla sonuçlanan entübasyon deneyimleri, bu konuda yeni buluşlar için teşvik edici nitelikteydi. Rijid bronkoskop, 1928'de özellikle geniş havayollarının muayenesi için tasarlanmıştı. Bu rijid bronkoskoplar, göğüs hastalıkları uzmanları tarafından daha da geliştirilerek kullanıldı. Bir cam iplik parçasının uzunluğu boyunca ışığı iletebildiği 1870 yılında biliniyor olmasına rağmen, teknolojik kısıtlılıkların aşılması ve Shigeto Ikeda'nın ilk fleksibil bronkoskopu geliştirmesi ancak 1964 yılında mümkün olabildi. Fiberoptik yardımcı trakeal entübasyon, ameliyat planlanan zor hava yolu olan hastaların yönetiminde yaygın kullanılan bir yöntem haline geldi.

Roger Bullard, aynı anda hem larinksi muayene edebileceği hem de vokal kordları entübe edebileceği bir cihazın olmasını arzu etti. Pierre-Robin Sendromlu bir hastanın larinksinin görünür hale getirebilmek için yaptığı başarısız girişimlerden dolayı hayal kırıklığına uğramıştı. Bunun sonucunda eğri bir bleydin yanında fiberoptik huzmelerin uzandığı Bullard laringoskopunu geliştirdi. Aynı şekilde, 1994 yılında Tzu-Lang Wu tarafından, zor hava yolu olan hastalarda hem vizüalizasyonu hem de trakeal entübasyonu kolaylaştıran Wu-scope geliştirildi.³⁸

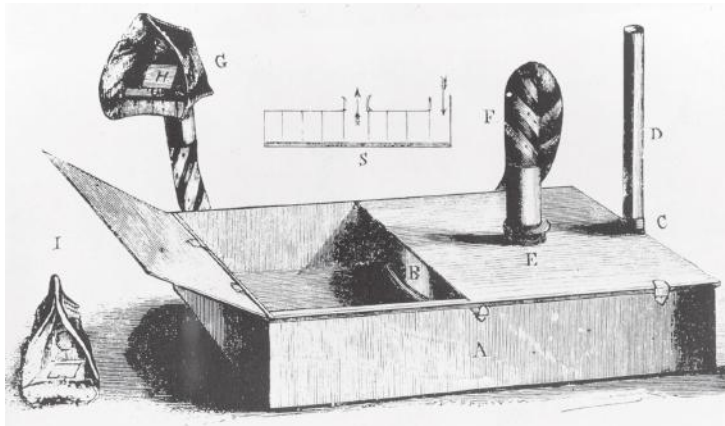
Dr. A. I. J. “Archie” Brain, birçok İngiliz hekim gibi, Goldman burun maskesi ile dental anestezi uygularken, 1981 yılında ilk kez laringeal maske havayolu (LMA)'nu geliştirmiştir. Bununla birlikte, daha öncekilerden farklı olarak, dental maskenin burnun etrafına yakın bir şekilde yerleştirilebileceği gibi, geniş çaplı bir tüpe takılan bir maskenin, larinksin etrafına yerleştirilebileceğini fark etti. Dr Brain'in katkıları, hava yolu yönetiminde sadece 1983,³⁹ yılında sağladığı radikal değişimlerle sınırlı kalmadı, aynı anda birkaç aşamalı modifikasyonu tek başına imal etmek ve test etmek için yıllarını harcadı. Brain'in LMA'nın evriminin ayrıntılı bir şekilde gösteren prototip çalışmaları, Royal Berkshire Hastanesi, Reading, İngiltere'de sergilenmektedir. Brain, ilk modellerini Magill tüplerinden ve Goldman maskelerinden üretti, daha sonra hipofarink üzerinde postmortem çalışmalar yaparak en fonksiyonel olan kaf formunu belirlemek için, şekilleri üzerine düzeltmeler yaptı. Üretim malzemesi olarak silikon

kauçuk seçilmeden önce, Brain sıvı lateksten maskeler yapma tekniğine de hakim olmuştur. LMA'nın her detayı, diyafram çubuklarının sayısı ve konumu ve maskelerin şekli ve boyutu, tekrarlanan modifikasyonlarla ortaya çıkmıştır.⁴⁰

Erken Dönem Anestezi Uygulama Sistemleri

Eter inhalerler ve kloroform ile ısıtılmış mendillerden daha sofistike anestezi uygulama ekipmanlarına geçiş kademeli olarak ilerlemiş ve her bir ilerleme eski yöntemlerle desteklenmiştir. En erken dönem anestezi aparatı tasarımlarından biri John Snow'un tasarımıdır. Snow, hastaların bir ağızlık yoluyla yeniden dijested eter inhalerlerinin yetersizliğini fark eden John Snow idi. Snow, eter inhalerlerinin yetersizliğinin sebebini, ağıza oturan aparat (eter maskesi) yoluyla hastaların tekrar solumaya maruz kaldıklarını farkederek tespit etmişti. Snow, sadece 2 hafta boyunca anestezi uyguladıktan sonra, kendisi tarafından dahice tasarlanmış ilk eter inhaler serisini oluşturdu.⁴¹ En iyi bilinen aparatı, yumuşak ve kendi tasarımına oldukça uygun, modern bir yüz maskesi şeklini yakından andıran ve içinde tek yönlü valfler kullanmış olan aparattır. Yüzün ilgili bölümü vaporizatöre bir solunum tüpü yardımıyla bağlanmıştır. Snow, hızlı solumalarda bile engelleyici bir özellik katmak için, bunu özellikle insan trakeasından daha geniş olarak tasarlamıştır. Vaporizatörün içerisindeki metal koil, eter alımını teşvik etmek için, hastanın inspire ettiği solugun geniş bir yüzey üzerinden çekilmesini sağlar. Bu cihaz, bir sıcak su banyosuyla birleştirildiğinde, ajanın volatilitesini korur ve sürdürür (Şekil 1-3). Snow, Morton'un aksine yaratıcılığını ranta dönüştürmedi. Bunca hazırlığını ve emeklerini cömert bir yaklaşımla, şöylece kapattı; “Yaptıklarımıza saygı gösterilmesi konusunda bir kısıtlama yok ki”.⁴²

Bir başka İngiliz doktor olan Joseph Clover, “Clover çantası” adıyla bilinen cihazıyla, istenen konsantrasyonlarda kloroform uygulanmasını sağlayan ilk anesteziyolog oldu. Hava içerisinde %4.5 Kloroform elde etmeyi başardı ve istenen volümde sıvı kloroformu, ısıtılmasını ve buharlaşmasını sağlayan bir boru içerisinde bir pompa sistemi yardımıyla hastalara uyguladı. Hava ile seyretilmiş Nitröz Oksit sıklıkla hipoksiye neden olduğunu ve oksijen-Nitröz Oksit karışımının daha güvenli olduğunu bilmesine rağmen, Chicago'lu cerrah Edmund Andrews, hastalara evlerinde anestezi vermenin fiziksel kısıtlılıklarından şikayet etmiştir. Kalabalık caddelerde büyük ve biçimsiz bir çanta insanların dikkatini çekiyordu. Ancak “Şehir şartlarında, kentin yüksek sınıflarında araba kullanıldığı için bu çantanın dikkat çekmeden taşınabileceğini” fark etti.⁴⁴ Andrews, 1872'de, sıvılaştırılmış Nitröz Oksiti, 750 pound basınç altında sıkıştırılmış olarak elde ettiğini rapor etmekten son derece hoşnuttu. Böylelikle üç hasta için yeterli olabilecek miktarda Nitröz Oksiti tek



Şekil 1-3 John Snow'un Inhaleri (1847). Spiral koil içeren eter haznesi (B). Böylelikle piring borunun içine hava girer (D), yükselen esnek tüp (F) ve yüz maskesine (G) gelmeden önce eter ile doyurulur. Eter haznesi sıcak su banyosunda dinlendirilir (A).

Kürar ve sonrasında üretilen ilaçlar anestezi uygulamalarında köklü değişikliklere neden olmuştur. Günümüzde trakeal entübasyon kontrollü biçimde öğretilmiş olduğundan, deneyimsiz bir öğrenci ilk denemede başarısız olsa da, hastanın güvenliğini tehlikeye atmış olmaz. Anestezi uygulamalarında abdominal kaslarda gevşeme ilk kez; hafif bir inhalasyon anestezisine veya intravenöz ajanlara kürarın eklenmesiyle oluşturulan “dengeli anestezi” ile sağlandı. Böylece yeni ufuklar açıldı. Sedatize ve paralize hastalara artık kardiyopulmoner baypas, kontrollü hipotermi veya cerrahi sonrası uzun süreli ventilatör desteği gibi hiç de masum olmayan prosedürler rahatlıkla uygulanabilir hale geldi.

Kürar ve d-tubokürarin’in anestezi uygulamalarının içine başarılı ve güvenli bir şekilde girmesini sağlayan kişi H. A. Holladay adlı bir Squibb araştırmacıdır. Ham, standardize edilmemiş kürar preparatları, saf olmadıkları için tahmin edilemeyen klinik etkiler ve bir takım istenmeyen yan etkiler yaratmıştır. 1935 yılında d-tubokürarin’in izole edilmesi klinik alanda ilgi uyandırdı ancak o tarihlerde “Intocostin” ve onun daha saf türevi olan d-tubokürarinin saflaştırmak için bir yöntem henüz tasarlanmamıştı. 1940’ların başlarında, Griffith ve Johnson’un başarılı çalışmaları sonucunda, Squibb seri üretime başladı. Holladay, kürar dozlarını standardize etmek için, günümüzde “tavşan baş-düşme testi” olarak bilinen güvenilir ve kolay bir yöntem geliştirdi (Şekil 1-5). Testte, tavşana her 15 saniyede bir, 0,1 mL’lik dozlarda intravenöz sıvı kürar solüsyonu enjekte edilir ve tavşanın başını kaldıramadığı son nokta belirlenir.⁸⁹

Kürarin başarılı klinik kullanımı, diğer kas gevşeticilerin üretilmesine öncülük etmiştir. 1948’e kadar gallamin ve dekametoniyum sentezlendi. 1970’lerde “yeniden keşfedilen” bir kürar olan Metubin, aynı yıl içinde klinik olarak kullanılmaya başlandı. Süksinilkolin, 1949 yılında, aynı zamanda Nobel Ödülü sahibi olan Daniel Bovet tarafından üretildi ve tarihçiler, ilacın daha önceden sentezlendiğini ve test edildiğini öne sürmeden önce, uluslararası düzeyde yaygın olarak kullanıldı. 1906’da Reid Hunt ve R. Taveaux, kardiyak etkilerini gözlemek için tavşanlara enjekte ettikleri bir dizi kolin esterleri arasından süksinilkolini hazırladılar. Eğer tavşanlar süksinilkolin verilmeden önce kürar ile felç edilmemiş olsaydı, süksinilkolinin depolarize edici etkisi on yıllar önce fark edilmiş olabilirdi.

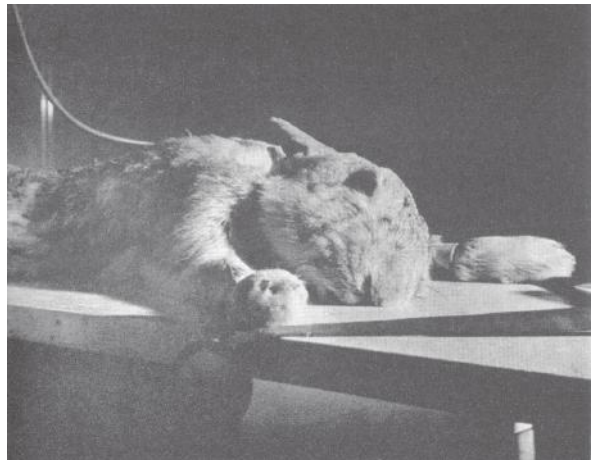
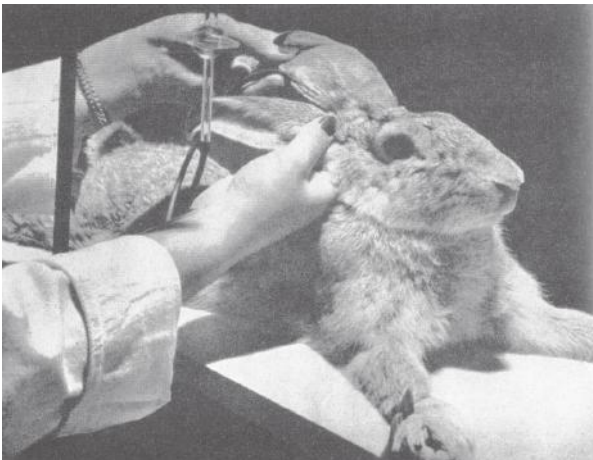
Sinir stimülatörleri ile intraoperatif nöromüsküler blokajı monitörize etme olanağı 1958’de başladı. Londra’daki St. Thomas Hastanesi’nde çalışan T. H. Christie ve H. Churchill-Davidson, anestezi

sırasında periferik nöromüsküler blokajı monitörize etmek için bir yöntem geliştirdi. Bununla birlikte, 1970 yılına kadar, H. H. Ali ve arkadaşları⁹⁰, rezidüel nöromüsküler blok derecesini ölçmek için bir yöntem olarak; 2 Hz’de (0,5 saniye aralıklarla) dört supramaksimal impuls ileme tekniğini ya da dörtlü uyarıyı “train of four” tasarladılar.

Araştırmacıların 1960 yılında Kongo havzasında bulunan bir gevşetici olan malotinin etkisinin farkına vardığı zaman, kas gevşemesine yönelik araştırmalar yeniden canlandı. Bu maddenin steroidal çekirdeği olması dikkat çekici idi. Malotinin araştırılması 1968’de panküronyumun üretilmesini sağlamıştır. Bu konudaki araştırmalar 1970 ve 1980’lerde, spesifik reseptör biyokimyasının belirlenmesine ve reseptöre özgü ilaçların geliştirilmesine doğru kaymıştır. Bu izokinolinlerden birbiriyle ilişkili dört ürün ortaya çıkmıştır: vekuronyum, pipekroniyum, rokuronyum ve rapakuronyum. 1990’ların başında ortaya çıkan Rapakuronyum, birkaç dirençli bronkospazm vakası sonucunda beyin hasarına veya ölüme neden olduğundan klinik kullanımdan geri çekildi. Bu arada steroid yapısında olan d-tubokürarin temelli dört ilaç da (atrakuryum, mivakuryum, doksakuryum, ve cisatrakuryum) klinik kullanıma girmiştir. Atrakuryum ve cisatrakuryumun Hoffmann eliminasyonu ile spontan degradasyona uğradığının farkedilmesi, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda bu kas gevşeticilerin kullanılmasını avantaj haline getirmiştir.

Antiemetikler

PONV için etkili tedavi göreceli olarak yakın zamanda gelişmiştir ve hastaneye yatış masraflarını sınırlamak ve hasta memnuniyetini arttırmak için teşvik edilmiştir. Ancak PONV, 19. yüzyıl sonlarından beri uygulayıcıların; anksiyete, şiddetli ağrı, kan basıncında ani değişiklikler, ileus, kan kaybı ve opioidlerin ve inhalasyon anesteziklerinin artık etkileri gibi birçok nedeni olduğunu bildirdikleri eski bir sorundur. Gastrik içeriğin pulmoner aspirasyonu ve asfiksi veya aspirasyon pnömonisine bağlı ölüm riski, özellikle kafalı endotrakeal tüplerin kullanılmasından önce anestezinin korkulu rüyası olmuştur. Anestezi esnasındaki kusma ve aspirasyon, ameliyattan önce hastaların aç bırakılması uygulamasına yol açmıştır. Günümüze kadar devam eden bu politika, cerrahiden 3 saat öncesine kadar alınan berrak sıvıların mide hacmini artırmadığı, mide pH’sını değiştirmedığı veya aspirasyon riskini yükseltmediğine dair kanıtlara rağmen devam etmektedir.



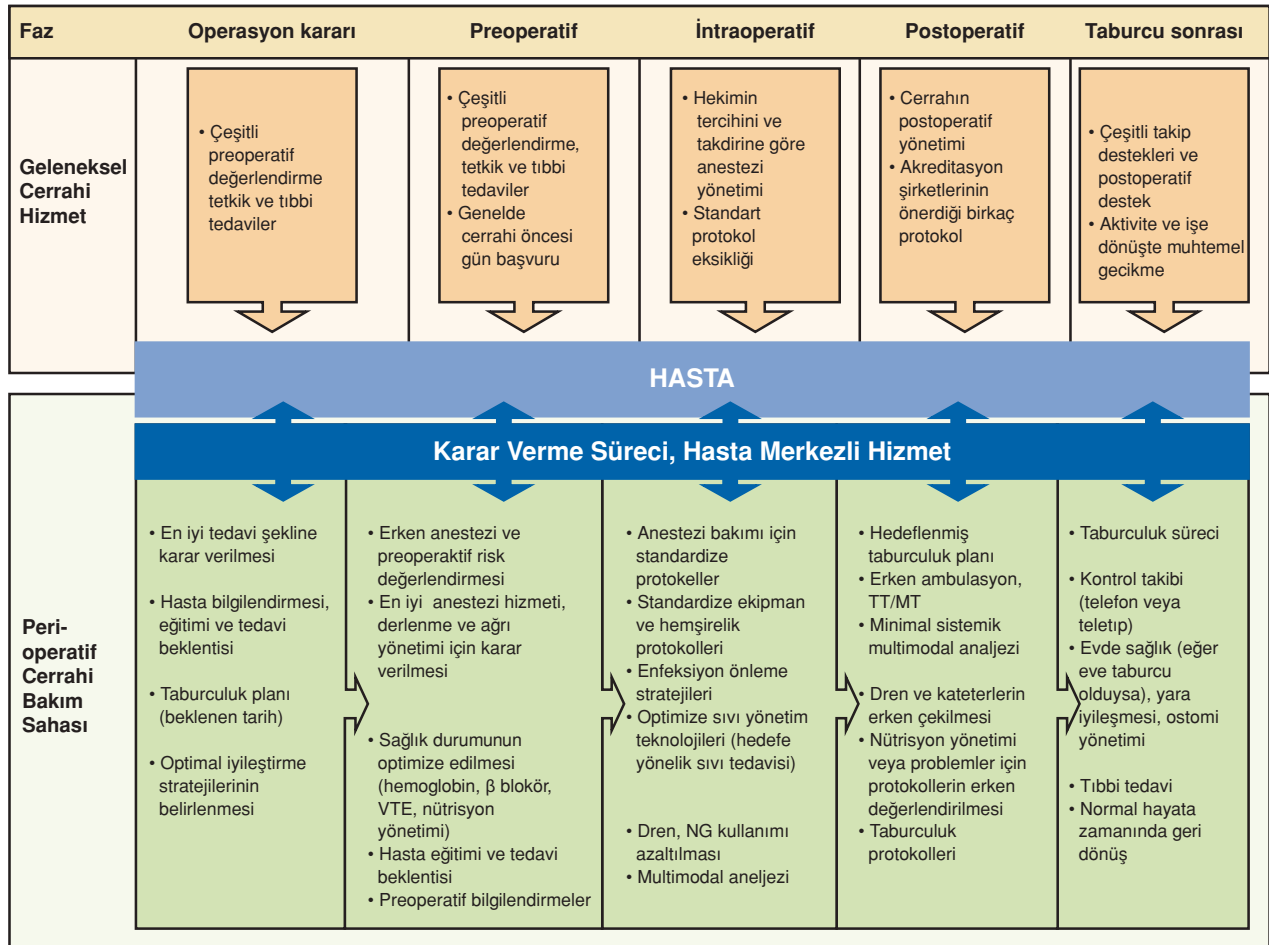
Şekil 1-5 Tavşan kafa kafa düşme değerlendirme. Squibb farmasötik şirketinden H. A. Holladay kürar ve d-tubokürarinin dozlarını standardize edebilmek için bu yöntemi tasarlamıştır. Normal tavşana (A) başını tutamayana kadar (B) her 15 dakikada bir 0,1 mL sıvı kürar solüsyonu enjekte edildi.

diğer parametreleri kısaltmak ve hasta memnuniyetini artırmak için benzersiz bir fırsata sahip olur' denmiştir. Cerrahi¹² için gereken maliyetin azalması potansiyeli; anesteziistlerin değerinin artması gelecekte sağlık hizmeti alanındaki pozisyonlarının güvenliği ve stabilitesinin geliştirilmesi açısından pozitif bir özellik olarak desteklenmektedir.

PSH modeli elementleri; anesteziistler için yeni roller ve sorumluluklar içermektedir. Savunucular; bir genel bakışa ve tüm perioperatif dönem ve bu süreçte maksimum anlayışa sahip olmak açısından anesteziistlerin en iyi pozisyonunda olduğunu bildirmektedir (Şekil 2-1). Hastayı da içeren ilk basamak hekimi, dahiliyeci, cerrah ve uzmanların (kardiolog, endokrinolog vb.) takım lideri olan anestezi uzmanlarının koordinasyon ve yönetimi bu silsiledeki basamak sayısını, tekrarı ve kaynak israfını önleyerek azaltabilir. Nutrisyon durumunun doğrulanması ve kronik hastalıkların (hipertansiyon, diyabet KOAH vb.) optimasyonu; cerrahi sürecin iyi prognoza sorunsuz geçiş olasılığını artırır. Sonrasında; erken derlenme ve erken taburculuğu kolaylaştırarak ve ayrıca (pahalı) komplikasyon riskini azaltarak, cerrahi öncesi hastanın durumunu geleceğe yönelik optimize etmek için 'önlem almayı' (Ör. pulmoner konsültasyon ve tedavi, sigara içiminin kesilmesini de içerecek şekilde) kolaylaştırmak

için gereken preoperatif konsültasyonlar takım lideri tarafından istenebilir. Benzodiazepinlerin transfüzyonunun, aşırı sıvı verilmesinin ve gereksiz invaziv monitörizasyonun kısıtlanması içeren intraoperatif anesteziik yönetim için standardize 'best practice' protokolleri sadece hızlı derlenme sağlamakla kalmaz ayrıca ameliyathane anestezi maliyetlerini de düşürür. Minimal narkotikle postoperatif multimodal ağrı tedavisi de aynı amaca hizmet etmektedir. Hızlı derlenme ve taburculuk sağlamak için agresif müdahale; girişleri ve planları cerrah, ilk basamak hekimi, gerekli uzmanlar ve medikal konsültanlar hatta rehabilitasyon planlayıcıları, sosyal servisler ve hasta yakınları ile birlikte koordine eden takım lideri anestezi uzmanı tarafından yönetilir, böylece bazen çeşitli potansiyel kaynaklardan gelecek karmaşık orderlar ve kafa karışıklığı yaratacak durumlar önlenmiş olur. Taburculuk planlaması; özellikle tedavi mutabakatı ve tıbbi onamı takip eden gerekli noktalar ve tedavilerin düzenlenmesinin güvence altına alınması ve genel olarak planlanmayan yeniden hastaneye başvurunun önlenmesi için gerekli herşeyin yapılması üzerine odaklanarak yapılmalıdır.

Tahmin edildiği gibi, bu gibi geniş bir uygulama modelinin gerçekte uygulanmasının önemli idari, mesleki ve mali zorluklarının ele alınmasının ötesinde bazı anesteziistler; görüntü



Şekil 2-1 Perioperatif cerrahi bakım sahası modelinin elementleri. TT, tıbbi tedavi; MT, mesleki tedavi; VTE, venöz tromboembolizm; NG, nazogastrik. (Kain ZN, Vakharia S, Garson L, et al. The perioperative surgical home as a future perioperative practice model. Anesth Analg. 2014;118:1126–1130. Copyright © 2014 International Anesthesia Research Society. İzni ile yayınlanmıştır)

Fiziksel Riskler

Atık Anestezik Gazlar

Atık Anestezik Gaz Seviyeleri

Anestezi uygulanan ortamlarda yetersiz hava değişimi ve anestezik gaz atık boşaltma sistem yokluğunda yüksek seviyede anestezik gaz tespit edilebilir. Anestezik gaz atık sistemlerinin rutin kullanıma girmesinden önce, Linde ve Bruce² 1969'da aktif bir anestezi cihazının etrafındaki ortam havasında ortalama 10 ppm halotan ve 130 ppm nitroz oksit, anesteziistlerden alınan ekspiryum sonu örneklerinde ise 12 ppm kadar yüksek halotan tespit etmişlerdir. Takip eden çalışmalarda yetersiz havalandırılmış ve/veya iyi temizlenmemiş yerlerde daha yüksek konsantrasyonlar bildirilmiştir.³

Sağlıkla ilgili endişelere işaret eden Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü [NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)] 1977'de, tek başına kullanıldığında maruziyet sınırının halojenli anestezik ajanlar için 2 ppm olarak; birlikte kullanıldığında ise nitroz oksit için 25 ppm, halojenli ajanlar için 0.5 ppm olarak tavsiye etmiştir [Anestezik uygulama döneminde zaman ağırlıklı ortalama sınır değeri (TWA)].⁴ Ayrıca raporda temizleme özelliklerini ve atık anestezik gaz konsantrasyonunun monitörizasyon metodlarını da belirtmişlerdir.

Bu yayınları takiben NIOSH kişisel sağlığı korumak amacıyla inhalasyon ajanlarına maruziyete dikkat çekmiştir. Bu amaçla özellikle nitroz oksitin zararlı etkileri olabileceğini bildirmiş; ameliyat odalarında (OR) ortam havasındaki seviyelerinin monitörizasyonunu, uygun mühendislik kontrol yaklaşımlarını, bazı çalışma uygulamalarını ve ekipman bakım prosedürlerini yürürlüğe koymayı ve bir işçi eğitim programı oluşturmayı önermiştir.⁵ Amerikan Devlet Sektörü Endüstriyel Hijyenistler Konferansı ve bazı devlet sağlık bakanlıkları gibi diğer kuruluşlar, çoğu durumda NIOSH tarafından önerilenlerden daha yüksek olan atık anestezik gaz için kendi mesleki maruz kalma sınırlarını belirlemişlerdir.

1 NIOSH'nin tavsiyeleriyle ve yapılacak sıkı kontrollerle atık anestezik gaz seviyesinin kabul edilebilir seviyeye kadar azaltılabileceği gösterilmiştir.⁶ Buna rağmen operasyon odalarında atık anestezik gaz limitlerini artırabilecek, genellikle pediatrik vakalarda uygulanan maske indüksiyonu gibi potansiyel kaçınılmaz kontaminasyon durumları olabilmektedir (Tablo 3-1). Postoperatif bakım ünitesindeki (PACU)⁷ derlenen hastalardan ekshale edilen gazlarla meydana gelen yüksek atık anestezik gaz seviyeleri de tanımlanmıştır.⁸ PACU'daki atık anestezik gaz seviyeleri, yeterli oda ventilasyonu sağlayarak ve ameliyat odasından ayrıldıktan önce yeterli zamanda anestezik gazları keserek azaltılabilir.

Atık Anestezik Gaz Maruziyetinin Sağlığa Etkileri

Atık anestezik gaz kronik mesleki maruziyetin spesifik toksik etkisinin yayınlanan ilk raporu 1967'de, kadın Rus anestezi uzmanları arasında yüksek oranda düşük, yorgunluk, bulantı ve baş ağrısı tanımlayan bir makalede ortaya konulmuştur.⁹ Çalışma metodolojisinin daha sonra sorgulanmasına rağmen, atık anestezik gazlara kronik maruziyetin, anestezi uygulayıcılarının hücrel yaralanmalara, organ toksisitesine, üremeyle ilgili olumsuz sonuçlarına, psikomotor becerilerinde bozulmaya, madde kullanım bozukluğuna ve erken ölüme karşı daha savunmasız hale getirip getirmediği konusunda devam eden bir tartışma başlatmıştır.

Anestezik maddeler gibi yaygın kullanılan ve derin fizyolojik etkilere sahip kimyasalların, yeterli konsantrasyonlarda uygulandığında dokulara toksik özellikler göstermesi şaşırtıcı değildir. Örneğin, çoğu anestezik gazın deney hayvanlarına ve hücre kül-

Tablo 3-1 Ameliyathane Kontaminasyon Kaynakları

Anestezi Teknikleri

- Vaporizatörlerin doldurulması
- Anestezi devresine flash yapılması
- Maskeyi hastaya yerleştirmeden önce gaz akışının açılması
- Uygun olmayan maske ve LMA
- Kafsız tüp kullanımı veya kaçaklar
- Açık pediatrik devreler
- Anestezi bitiminde gaz akış kontrol valflerinin kapatılmaması

Anestezi Makinesi Dağıtım ve Anestezik Gaz Atık Boşaltma Sistemi

- Açık sistem
- Hastane imha sisteminin bozulması
- Konnektörlerde ve yüksek basınç hortumlarındaki kaçaklar
- CO₂ kanisterleri
- Gaz tanklarının montajı

Diğer Kaynaklar

- Kriyocerrahi ünitesi
- Kardiyopulmoner baypas devreleri

türlerine yüksek konsantrasyondaki kronik maruziyetinin hücrel hasara yol açabileceği kanıtlanmıştır.¹⁰⁻¹² Bununla birlikte, klinik literatür, çoğu anestezi personelinin yaşadığı atık anestezik gaza maruz kalma düzeyi ile sağlığa olumsuz etkileri arasındaki nedensellik konusunda yetersiz kalmaktadır. Çalışmaya dahil edilen popülasyondaki radyasyona maruziyet, uzun çalışma saatleri, stres ve sağlıksız kişisel alışkanlıklar gibi durumların yanı sıra, retrospektif çalışmalarda görülebilen raportörlerin taraflı olma ihtimali klinik çalışmaların limitasyonlarıdır.

Atık anestezik gazlara mesleki maruziyetin insan sağlığına olası etkileriyle ilgili çalışmaların çoğu, sitotoksik değişiklikler, kanser ve üreme sonuçları üzerinde odaklanmıştır. Eser anestezik maruziyetin olası genotoksik etkisiyle ilgili raporlar çelişkilidir. Örneğin, bir çalışmada sevofluran (8.9 ± 5.6 ppm) ve nitroz okside (119 ± 39 ppm) mesleki maruziyet, ameliyat odasından ayrıldıktan 2 ay sonra normale dönen, anormal sitolojiyle artmış kardeş kromatid değişimi (genotoksisite belirteci) ile ilişkili bulunmuştur.¹³ Bununla birlikte, bazı diğer çalışmalarda, yeterli havalandırılan ve temizlenen ameliyat odalarında anestezik gazlara maruz kalan klinisyenlerde hücrel hasarla ilgili yeterli bulgulara rastlanmadığı rapor edilmiştir.¹⁴ Bu çelişkili raporlardan çıkarılacak sonuç; iyi temizlenmiş ameliyat odalarında düşük atık anestezik gaz maruziyetinin genotoksisite riskinin minimal olacağıdır.^{15,16}

Üreme üzerine olan olası olumsuzluklar, atık anestezik gaz mesleki maruziyetin en yoğun araştırılan yönü olmuştur. Erken dönemdeki raporlar, atık anestezik gaz uzun süreli mesleki maruziyet ile infertilite, spontan abortus ve konjenital anormallikler arasında ilişki olduğunu düşündürmüştür.¹⁷ Amerikan Anesteziistler Derneği [ASA (The American Society of Anesthesiologists)] ve NIOSH 1974'te atık anestezik gaz mesleki maruziyeti olan 49585 ameliyat odası personeli ile anestezik gaz maruziyeti olmayan 23911 sağlık çalışanını karşılaştırdıkları retrospektif bir analiz yayınladı.¹⁸ Ameliyat odasında çalışan kadın personelde spontan düşüklük ve konjenital anomalilerin risk oranı artmışken, aynı ortamda çalışan erkek personelin eşleri maruz kalmasa da konjenital anomali riskinin arttığı çalışmanın bulguları arasındadır.

ASA, 1985'te bu ve diğer önceki raporlardaki metodoloji ve veri analizinin eleştirisine yanıt olarak ayrıca çalışmaların birço-

Tablo 3-5 Ebola Önlemleri**Ebola Hemorajik Ateşi**

Enfeksiyon bölgesi/ bölgeleri; bulaş yolu	Kural olarak, solunum sistemi veya müköz membranlar yoluyla, ya da bütünlüğü bozulmuş ciltten veya perkütan yaralanma sonucunda gelişir.
İnkübasyon süresi	2-19 gün, genellikle 5-10 gün
Klinik manifestasyonları	Hızla hipotansiyon, şok ve hemorajik olayla komplike olan diyare, kusma, baş ağrısı, miyalji ve kırılganlıkla birlikte olan ateşli hastalık. Masif hemoraji <%50 hastada görülür.
Tanı	Etyolojik tanı solunum sistemi-PCR ile, antijen ve antikorun serolojik tespiti, patolojik değerlendirilmesi immünohistokimya ile ve viral kültürün morfolojisinin EM ile doğrulanmasıyla konulabilir.
Bulaşıcılık	Kişiden kişiye bulaş esas olarak kan ve vücut sıvılarıyla korunmasız temasla olur; perkütan yaralanmalarla (iğne ucu vb.) bulaş oranı yüksektir; sağlık hizmeti sırasında bulaş bildirilmiştir fakat bariyer önlemlerinin kullanılmasıyla önlenir.
Önerilen önlemler	Hemorajik ateşe özel bariyer önlemleri: hastalığın biyolojik silah kullanımına bağlı olduğuna inanılıyorsa, bulaş epidemiyolojisi öngörülemez şekilde gözleme dayanır. Patojenin doğası anlaşılan ve bulaş yolu onaylanana kadar Standart, Temas, Solunum yolu önlemleri alınmalıdır (Tablo 3-4'e bakınız). Patojen tanımlandığında, eğer bulaş epidemiyolojisi hastalığın doğal seyriyle uyumluysa damlacık önlemleri solunum yolu önlemlerinin yerini alabilir. Şu hususlar vurgulanmalıdır; (1) Keskin aletlerin güvenli kullanımı ve güvenli pratiklerin uygulanması, (2) el hijyeni, (3) odaya girerken kan ve vücut sıvılarına karşı bariyer önlemleri (tek kullanımlık eldivenler ve sıvıya dirençli veya sıvı geçirmez önlük, yüz/göz korumalı maskeler, koruyucu gözlükler veya yüz kalkanları), (4) atıkların uygun uzaklaştırılması. İzolasyon odalarının oluşması mümkün işlemlerde N95 veya daha üstün solunum maskesi kullanılması. İzolasyon odalarının olmaması ve mevcut olanların da çok sayıda hasta için yetersiz kalması durumunda damlacık önlemlerini (Ek olarak Standart Önlemler ve Temas Önlemlerini de) uygulanmalı ve VHH'den şüphelenmeyen hastalar ayrılmalı. Tetkik amacı kan alımları minimuma indirilmeli.

Kaynak: Infection Prevention and Control Recommendations for Hospitalized Patients Under Investigation (PUIs) for EbolaVirusDisease (EVD) in U.S. (en son 24 Ocak 2016'da gözden geçirilmiştir.). <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/evd/infection-control.html>. PCR, polimeraz zincir reaksiyonu; EM, elektron mikroskopu; VHH, viral hemorajik hastalık.

Respiratuar Virüsler

Solunum yolu virüsleri tüm akut hastalıkların yarısını veya daha fazlasını oluşturur ve genellikle iki yoldan bulaşır. İnfluenza ve kızamık virüslerinde olduğu gibi öksürük, hapsirik veya konuşmayla üretilen küçük aerosol partiküller uzak mesafelere iletilir. Öksürük veya hapsirme ile üretilen büyük damlacıklar da, donörün ellerini veya cansız yüzeyleri kirletebilir. Virüs, daha sonra hassas kişinin kendi inoküle ettiği oral, nazal veya konjunktival membranlara aktarılır. Rinovirüs ve insan respiratuar sinsitiyal virüs (HRSV) bu yolla yayılır.

İnfluenza Virüsleri

İnfluenza virüsleri (Orthomyxoviridae), Nükleoprotein (NP) ve matris (M) protein antijenleri özelliklerine göre tip A, B veya C olarak tanımlanır. İnfluenza A virüsleri yüzey hemagglütinin (H) ve nöraminidaz (N) antijenlerine göre alt tiplere ayrılır. Bireysel suşlar, orijin alanına, izolat sayısına, izolasyon yılı ve alt türüne göre belirlenir. Örneğin, influenza A/California/07/2009 (meşhur 2009'un H1N1'i). İnfluenza A'nın 18 H altı tipi ve 11 N altı tipi vardır, sadece H1, H2, H3, N1 ve N2 insanlarda hastalık salgınları ile ilişkilidir. İnfluenza B virüsleri alt türlere değil, daha çok soy ve suşlara ayrılır. İnfluenza C hafif solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olurken salgınlarla ilişkili değildir. Akut hastalar, semptomların başlamasından 5 gün sonraya kadar küçük aerosol partiküllerini yayar. Onların nazofaringeal salgıla-

yla temas eden anestezi uzmanları kolayca hem kurban olabilir hem de grip yayılmasında vektör olabilirler.

İnfluenza A (H1N1 veya H3N2) ve bir veya iki influenza B virüsü (aşıya bağlı olarak) her yıl grip aşısına dahil edilir. CDC (Bağışıklama Danışma Komitesi Uygulamalar ve Sağlık Enfeksiyon Kontrol Uygulamaları Danışma Kurulu) her yıl, ABD sağlık çalışanlarının tamamına inaktive edilmiş (ölü virus) grip virüsü aşısıyla aşılanmalarını önermektedir. Topluluğun çabaları sayesinde, Amerika'nın Sağlık Epidemiyolojisi, bu durumun iş ve sağlık personelinin kimliği haline getirilmesinde emsal teşkil eder.^{94,95} Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok ülkede kullanılan aşı yumurtadan üretilmektedir, yumurta ürünlerine karşı aşırı duyarlı bireyler duyarısızlaştırılmalı veya aşılanmamalıdır. Zayıflatılmış canlı grip aşısı, gebe olmayan 2 ile 49 yaş arasındaki sağlıklı kişilerde onaylanmıştır ve nazal sprey şekli mevcuttur. Dahil etme ve hariç tutma kriterleri listelenmiştir; <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/nasalspray.htm>.

İnfluenza Pandemileri

İnfluenza salgınlığının, şiddeti ve büyüklüğü neredeyse her yıl büyük ölçüde değişir. Geçen yüzyılda üç influenza pandemisi (1918,1957 ve 1968) olmuştur ve 1918'deki "Great influenza"da dünya çapında 40 ila 50 milyon arasında insan ölmüştür. En son Mart 2009'da influenza A/H1N1 virüsünün neden olduğu yeni bir pandemi ortaya çıkmış ve dünya çapında birkaç ay içinde

Hepatit A virüsü, Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerdeki viral hepatitlerin yaklaşık %20 ila %40'ından sorumludur. Hepatit A genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ve kronik taşıyıcılığı yoktur. Bulaş, fekal-oral yolla, kişiden kişiye temasla, kontamine yiyecek veya suyun tüketilmesi ile olur. Salgınlar genellikle kurumlarda veya uygun koşulları olmayan kapalı alanlarda görülür. Hastane personeli için Hepatit A riski artırmamıştır ve nazokomiyal bulaş nadirdir. Hepatit A'lı hastaya maruz kalan personele enfeksiyon olasılığını azaltmak için en geç 2 hafta içinde intramusküler immünglobülin yapılmalıdır.¹¹⁰

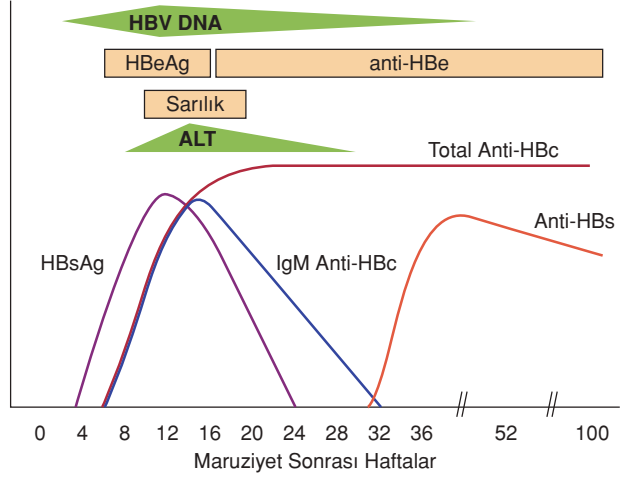
Hepatit B, kan ve kan ürünlerine sık temas eden ve bağı-sıklığı olmayan anestezi uzmanları ile diğer sağlık personel için önemli bir mesleki tehlikedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hepatit B'nin 1999-2006 yılları arasındaki prevalansı (anti-HBc= %4.7 ve hepatit B yüzey antijeni [HBsAg]= %0.27), 1988-1994 (sırasıyla %5.4 ve %0.38) yılları arasındakinden farklı değildi. ¹¹¹ ABD'de 1990 yılından bu yana etkili aşılama sayesinde görülen düşüşün ardından 2013 yılında vaka sayısında %5,4 lük bir artış yaşandı. ¹¹¹ Muhtemel sebepleri yorumlamak için erken olsa da, bu artış ilaç bağımlılığı ve sağlık hizmetleriyle ilgili HBV bulaşını yansıttır olabileceği bildirildi. ¹¹¹

Akut HBV enfeksiyonu asemptomatik olabilir ve genellikle önemli karaciğer hasarı olmaksızın düzelir. Akut enfeksiyonun fulminan hepatite ilerleme olasılığı %1'den azken ¹¹², kronik taşıyıcılığı (serolojik kanıt >6 ay) %10'dur. İki yıl içinde kronik taşıyıcıların yarısının enfeksiyonları karaciğer yetmezliğine ilerlemeden geriler. İki yıldan uzun süren kronik aktif hepatit ise hepatoselüler karsinom ile ilgili olan siroza da ilerleyebilir.

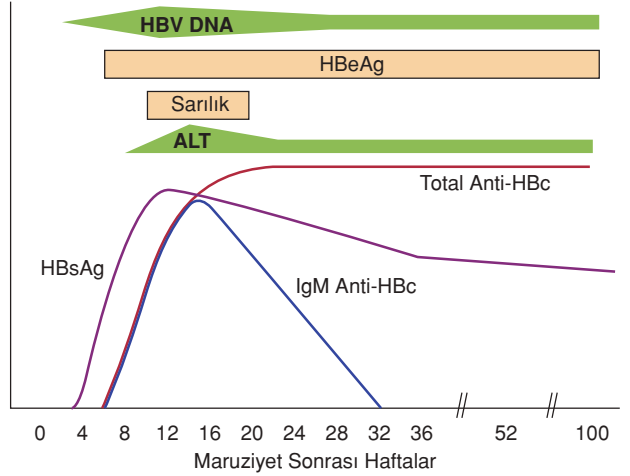
HBV enfeksiyonunun tanı ve evrelemesi serolojik testler ile yapılır. İlk marker 1-12 hafta içinde serumda saptanabilir (HBsAg). HBsAg, sarılık başlangıcından 1-2 ay sonra saptanamaz hale gelir ve bu durum nadiren 6 aydan daha uzun süre devam eder. HBsAg serumda kaybolduktan sonra, HBsAg antikoru (anti-HBs) serumda saptanabilir hale gelir ve süresiz olarak kalır. Yüzey antijenine karşı gelişen antikor (anti-HBs) HBV enfeksiyonuna karşı kalıcı bağışıklık sağlar (Şekil 3-1). Kronik HBV taşıyıcılarının serum örneklerinde HBsAg ve kor antijenine karşı gelişen antikor (anti-HBc) bulunur. Serumda Hepatit Be antijeninin (HBeAg) varlığı hepatositlerde aktif viral replikasyonun göstergesidir.

Anestezi personeli, enfekte hastalardan perkütan veya mukozal temas sonucu kan veya vücut sıvıları ile temas sonucu HBV enfeksiyonu açısından risk altındadır. HBV prevalansı yüksek olan hasta grupları arasında; endemik bölgelerden gelen göçmenler, yasa dışı parenteral ilaç kullananlar, eşcinsel erkekler ve hemodiyaliz hastaları yer almaktadır. ¹¹² Taşıyıcılar hastanede yatış sırasında tanımlanmadığı için klinik öykü ve rutin preoperatif laboratuvar testleri yetersiz olabilir. HBV ile kontamine perkütan maruziyet sonrası enfeksiyon riski, kaynak hastada HBeAg pozitif ise %37-62, HBeAg-negatif ise %23-37'dir (Tablo 3-7). ¹¹² HBV tükürükte bulunabilir, fakat enfekte olmuş oral sekresyonlarla mukozal temasdan sonra bulaşma oranı çok düşüktür. HBV, çevre yüzeylerde bulunan kurumuş kanda en az 1 hafta enfeksiyöz halde kalabilen dayanıklı bir virüstür.

Akut Hepatit B



Kronik Hepatit B



Şekil 3-1 Akut ve kronik hepatit B'nin klinik seyri ve serolojik profilleri. ALT, alanin aminotransferaz. (Liang T. Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology. 2009;49 (5):S13-S21'den modifiye edilmiştir).

doz aşının uygulanması sağlıklı insanların %90'ından fazlasında koruyucu antikorların (anti-HBs) üretilmesiyle sonuçlanır. Hastaneler veya anestezi departmanlarının, HBV enfeksiyon riskleri hakkında personeli eğitmek, taramak, danışmanlık yapmak ve duyarlı personeli aşılamak için politikaları olmalıdır. ¹¹³ Yeterli bağışıklık sağlanamazsa, ikinci bir üç dozluk aşı serisi uygulanmalıdır. Aşıya cevap vermeyenler HBV enfeksiyonu için risk altındadır ve enfeksiyonları önlemeye yönelik stratejiler ve maruziyet sonrası profilaksisi [PEP (postexposure prophylaxis)]. gerekliliği konusunda bilgilendirilmelidir. Aşı kaynaklı antikorlar zamanla azalır. CDC, aşılanmış yetişkinler için rutin ek dozların gerekli olmadığını belirtir ve antikor konsantrasyonunun periyodik olarak izlenmesini tavsiye etmez. ¹¹³

HCV, parenteral yolla bulaşan NANBH vakalarının çoğuna neden olur ve ABD'de kronik karaciğer hastalığının önde gelen

5 Hepatit B aşısı, HBV'nin anestezi personeline ve diğer sağlık personeline artmış bulaş riskini önlemede birincil stratejidir. Üç

Tablo 4-1 Anestezi ile İlgili Ölüm Tahminleri (DEVAMI)

Kaynak	Ülke	Zaman	Bilgi Kaynakları/Yöntemler	Ölüm Oranı
Arbous ve ark. ¹⁵	Hollanda	1995–1997	24 saatteki tüm ölümler veya istenmeden anestezi sonrası 24 saat komada kalan hastalar (869,483 anesteziye n = 811)–64 hastane	Anestezi ilişkili ölümler—1.4/10,000 anestezi
Braz ve ark. ¹⁶	Brezilya	1996–2005	Üçüncü basamak genel eğitim hastanesi (n = 53,718 anestezi)	Anestezi ilişkili ölümler —1.12/10,000 anestezi Tamamen atfedilen—0.56/10,000 Kısmen atfedilen —0.56/10,000
Lienhart ve ark. ¹⁷	Fransa	1999	Ülke çapında anestezi ile ilgili	Tamamen anestezi ile ilişkili ölüm —0.069/10,000 Kısmen anestezi ile ilişkili ölüm—0.47/10,000
Kawashima ve ark. ¹⁸	Japonya	1999	Eğitim hastanelerindeki anketler (n = 793,840 anestezi)	Ölüm tamamen anesteziye bağlı. —0.13/10,000 anestezi
Irita ve ark. ¹⁹	Japonya	1999–2002	Eğitim hastanelerinin ameliyathanesinde hayatı tehdit eden olaylar sonucu ölümler (n = 3,855,384 anestezi)	Tamamen anestezi yönetimine atfedilebilecek ölümler—0.1/10,000 anestezi
Li ve ark. ⁶	ABD	1999–2005	Ölüm sertifika kodları verilerinden anestezi ilişkili komplikasyon ile ölümler a. Nüfus kayıtlarından elde edilen veriler b. Ulusal hastane taburcu anket verileri (yatarak)	Anestezi ilişkili ölümler a. 1.1/milyon kişi / yıl b. 8.2/milyon cerrahi işlemle hastaneden taburcu
Ellis ve ark. ⁷	ABD	1999–2009	Cerrahinin 24. saati içinde tek hastanedeki kardiyak arrestler (n = 217,365 anestezi)	Anesteziye atfedilebilir kardiyak arrest nedeniyle ölüm —0.2/10,000 anestezi Anestezi katkısı nedeniyle kardiyak arrest —0.7/10,000 anestezi
Charuluxananan ve ark. ²⁰	Tayland	2003–2004	Cerrahinin 24. saati içindeki perioperatif ölümler—20 hastane (n = 163,403 anestezi)	Anesteziyle direkt ilişkili ölüm—1.7/10,000 Anesteziyle kısmen ilişkili ölüm—4.0/10,000
Gibbs ²¹	Avustralya	2003–2005	Anestezi Mortalite Komitelerinin ölüm raporları (n = 5,983,704 anestezi)	Anestezi ilişkili ölüm 0.19/10,000
Rukewe ve ark. ²²	Nijerya	2005–2010	Cerrahi sırasında Üniversite hastanesindeki kardiyak arrestler (n = 12,143)	Anestezi ilişkili mortalite 11.5/10,000 anestezi
Gonzalez ve ark. ²³	Brezilya	2005–2010	Üniversite hastanesindeki anestezi ile ilişkili (total veya kısmi) pediatrik kardiyak arrest ve mortalite (n = 10,469)	Anestezi ilişkili mortalite 0.0/10,000
van der Griend ve ark. ²⁴	Avustralya	2003–2008	Tek bir pediatrik hastanedeki ≤18 yaşdaki çocukların anestezi ile ilişkili ölümleri (n = 101,885)	Anestezi ilişkili ölüm 0.98/10,000
De Bruin ve ark. ²⁵	Hollanda	2006–2012	Tek bir pediatrik hastanedeki <18 yaşdaki çocukların postoperatif 30 günlük mortalite raporu	24 saatlik kısmi anestezi ilişkili mortalite 0.7/10,000 30 günlük kısmi anestezi ilişkili mortalite 1.1/10,000

pülyasyonlarından kaynaklanabilmektedir. 1970'ler öncesinden 2011'leri içine alan dönemdeki sistematik derlemeler ve meta-analizlerlerden özellikle de gelişmiş ülkelerde olmak üzere dünya çapında genel anesteziye bağlı ölüm oranında düşüş olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar, anestezi güvenliğinin son 50 yılda arttığı inancını desteklemektedir.

Son zamanda dikkat çeken anestezi ile ilgili diğer komplikasyonlar arasında postoperatif sinir hasarı, GA sırasında farkındalık, göz yaralanmaları ve görme bozuklukları, diş yaralanması, yaşlı hastalarda postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu ve pediatrik hastalarda uzun dönem kognitif etkiler sayılabilir (Tablo 4-2).^{26–60}

(metin sayfa 78'de devam ediyor)

3. Yaralanmaya, hastanın herhangi bir katkısının atfedilmesi,
4. Olayların açıklığa kavuşturulabilmesi için gerekli kanıtlara, hastadan ziyade anestezi uzmanı tarafından erişilebilir olması gerekir.

Anestezi uzmanları, hastalarının anestezi sırasında çevrelere karşı hasardan kendilerini koruyacak durumda olmamaları nedeniyle, malpraktis vakalarında *res ipsa loquitur doktrinine* başvurulabilir. Davacı, hasarın ihmalkarlık olmadığında oluşmayacağı iddiasını başarılı bir şekilde savunursa, davalı-anestezi uzmanı tetkik edilmekte olan vakada ihmalkar olmadığını kanıtlamak zorundadır.

Hasarlar

Yasa, üç farklı hasar türüne izin verir. Doğrudan yaralanmadan kaynaklanan genel ağrı ve acı gibi hasarlardır. Özel zararlar, sağlık harcamaları, gelir kaybı ve cenaze masrafları gibi yaralanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkan maddi hasarlardır. Cezalandırıcı zararlar, doktoru dikkatsiz, ahlaksız, hileli veya kasıtlı olan ihmalkarlık nedeniyle cezalandırılmayı amaçlayan zararlardır. Tıbbi malpraktis vakalarında cezalandırıcı zararlar son derece nadirdir. Ağır kusurun olduğu durumda ceza çoğunlukla anestezi uygulamaya lisansının iptali şeklinde uygulanır. Nadir de olsa bazı durumlarda, doktor aleyhinde cezai suçlamalar getirilebilir. Zararın dolar olarak karşılığının belirlenmesi, genellikle davacının o anki durumu ile ihmal olmasaydı içinde olacağı muhtemel durumun değerlendirilmesine dayanır. Davacıların avukatları genellikle zararın belli bir yüzdesini ücret olarak talep ederler ve bu nedenle de verilen tazminatı en üst düzeye çıkarmaya çalışırlar. Bazı eyaletlerde zararlar karşı yasal üst limit düzenlemeleri vardır. Bazı eyaletlerde malpraktis tazminatları toplu yapılırken, genel zararlar için üst limit teminatlar daha yaygın kullanılmaktadır.

Bakım Standardı

Tıbbi hatalı uygulamaların içeriği, genellikle jüri üyeleri ve yargıların anlayabileceğinin ötesinde olması nedeniyle, mahkeme ancak bilirkişi tanık ifadesiyle hizmet standardını belirler. Bu bilirkişiler temel olarak görüş beyan ettiklerinden dolayı diğer tanıklarından farklıdır. Mahkeme yargıcı, bir tanığın uzman olarak nitelikli olup olmadığını belirlemede takdir yetkisine sahiptir. Herhangi bir lisanslı bir hekim uzman bilirkişi olabilirse de, tanığın eğitim durumu, üyelik ve bağlantıları, çalışma tecrübesi ve yayınları göz önünde bulundurulur. Bu bilgileri toplamının amacı, sadece tanığın uzman görüşü sunabilecek niteliklere sahip olup olmadıklarını belirlemekle kalmaz, aynı zamanda jüri tarafından bu ifadeye verilecek ağırlığın belirlenmesini sağlamaktır. Çoğu vakada, davanın başarısı temel olarak uzman tanıkların prestij ve inanılabilirliğine dayanır.

Maalesef uzmanların, ciddi yaralanmaları uygunsuz anestezi bakım ile ilişkilendirme eğilimleri vardır (yani, “kötü sonuçlar kötü bakım” anlamına gelen bir önyargı). Anesteziye bağlı olumsuz sonuçların olduğu 21 vakada, standart bakım uyguladığının hasarlanma şiddeti üzerine etkisini, 112 kişiden oluşan bir anestezi uzman grubu incelemiştir.¹²⁸ Her bir vakanın özgün sonucu ya geçici ya da kalıcı olmaktadır. Her orijinal durum için eşleşen ve eşleşmeyen grup oluşturuldu. Araştırmacılar, her durumda bakım standardını değerlendirdi. Yaralanma şiddetinin bilinmesi, bakımın uygunluğunun değerlendirilmesine zıt bir etkisi olmuştur.¹²⁸ Uygun anestezi bakım değerlendirilmesinde, istenmeyen olayların derecelendirilme oranları geçiciden kalıcı

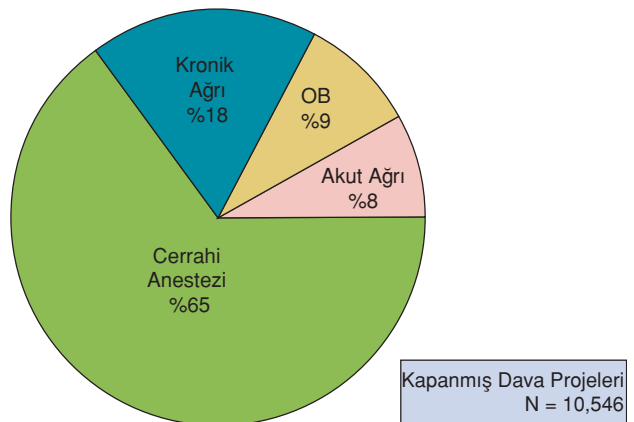
duruma değiştiğinde azaldığı görülmektedir. Bu sonuçlar, bakım standardının değerlendirilmesindeki sonuç yanlılığının, ödemelerin sıklığına ve büyüklüğüne katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Bazı durumlarda, bakım standardı, yayınlanan toplumsal yönergelerden, bir hastanenin veya bölümün yazılı politikalarından veya ders kitaplarından ve monografılardan da belirlenebilir. Bazı tıbbi uzmanlık dernekleri, bağlayıcı davranışların veya zorunlu uygulamaların oluşturulmaması için klavuzlarda “standart” terimini kullanmaktan özellikle kaçınılmışlardır. Standartlar ve klavuzlar arasındaki temel fark, klavuzlar tavsiye niteliği taşıırken, standartlar ise uyulması zorunlu kurallardan oluşmaktadır. ASA tüm standartların, prensiplerin ve internet sitesi üzerindeki uygulama parametrelerinin araştırılabilir bir veritabanına sahiptir.⁶⁷ ASA ayrıca web sitelerinde kalite iyileştirme ve uygulama yönetimi konusunda kapsamlı bir materyale sahiptir.¹²⁹

Anesteziye İlişkin Davanın Sebepleri

Hatalı uygulama davaları nispeten az olumsuz sonuçlanmaktadır. Zarar gören 25 hastanın 1'inden azının yaralanmanın hatalı uygulama davasıyla sonuçlandığı tahmin edilmektedir.¹³⁰ ASA Mesleki Sorumluluk Komitesi, 1985'ten beri (yani, Kapanmış Dava Projesi) dış hasarı hariç olmak üzere anesteziye karşı hatalı uygulama iddialarının ülke çapında bir araştırmasını gerçekleştirdi.¹³¹⁻¹³³ Hatalı uygulama iddialarının çoğu cerrahi anestezi bakımı ile ilişkili olmaya devam ederken, obstetrik anestezi, akut ağrı ve kronik ağrı yönetimi, anestezi uygulama hatası iddialarının üçte birini temsil etmektedir (Şekil 4-1).

2000'li yıllarda anestezi ile ilişkili hatalı uygulama iddialarında önde gelen yaralanmalar, ölüm (%30), sinir hasarı (%22), kalıcı beyin hasarı (%10) ve hava yolu hasarı (%6) idi (Şekil 4-2). Koter yangınlarından gelen yanıklar, özellikle monitörize anestezi bakımı sırasında, önceki on yıllar boyunca artmıştır.^{134,135} Ölüm ve kalıcı beyin hasarının nedenleri ağırlıklı olarak hava yolu yönetiminde (örn. Yetersiz havalandırma, zor entübasyon, erken ekstübasyon) ve pulmoner emboli, yetersiz sıvı tedavisi, inme, kanama ve miyokard enfarktüsü gibi diğer komplikasyonlardır.¹³⁶ Sinir hasarı, görünüşte doğru pozisyonlandırma olmasına rağmen özellikle ulnar sinirde görülebilmektedir.^{137,138} PNBs sonrası sinir yaralanması, davalara yol açan en yaygın komplikasyonlardandır.¹³⁹ Spinal kord hasarı 1990'larda anestezi uzmanlarına karşı sinir hasarı iddialarının en sık nedeniydi.¹³⁷



Şekil 4-1 2000 yılı ve sonrası anestezi bakım tipine göre malpraktis davaları. Çoğu dava cerrahi anestezi bakımı ile ilişkili. Anestezinin kapatılmış davaları (n = 10,546). OB, obstetrik.

larındaki tel devresi motorun metal muhafazasına kaçak kapasitans üretir. Kapasitansın klinik önemi daha sonraki bölümlerde vurgulanacaktır.

İndüktans

Elektronlar bir tel içerisinde her aktığında, tel çevresinde manyetik bir alan oluşur. Tel, trafoda olduğu gibi bir demir bobin etrafına defalarca sarılırsa, manyetik alan çok güçlü olabilir. İndüktans, elektromanyetik olarak elektromotor kuvvet oluşturulabilen AC devrelerinin bir özelliğidir. İndüktansın net etkisi empedansı artırmaktır. Empedans üzerindeki indüktansın etkisi AC frekansına da bağlı olduğu için, frekanstaki artışlar toplam empedansı artıracaktır. Bundan dolayı, bir bobinin toplam empedansı onun basit direncinden daha büyük olacaktır.

Elektrik Şoku Tehlikeleri

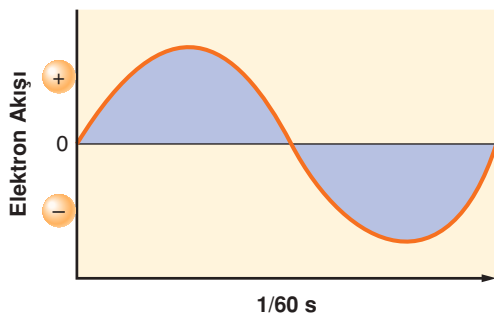
Alternatif ve Doğru Akımlar

Bir birey, dış kaynaklı bir elektrige her temas ettiğinde elektrik şoku muhtemeldir. Bir elektrik akımı iskelet kasi hücrelerinin kasılmasını uyabilir ve bu yüzden pacemaker ya da defibrilatör gibi aletler ile terapötik amaçlı kullanılabilir. Ancak, elektrik akımıyla geliş güzel temas, AC ya da DC olsun, yaralanmaya ya da ölüme neden olabilir. Ventriküler fibrilasyona sebebiyet vermede AC, DC'ye nazaran üç kat etkili olsa da, bu katıyen DC'nin zararsız olduğu anlamına gelmez. Araba aküsü ya da DC defibrilatör gibi aletler, DC elektrik şoku kaynakları olabilirler.

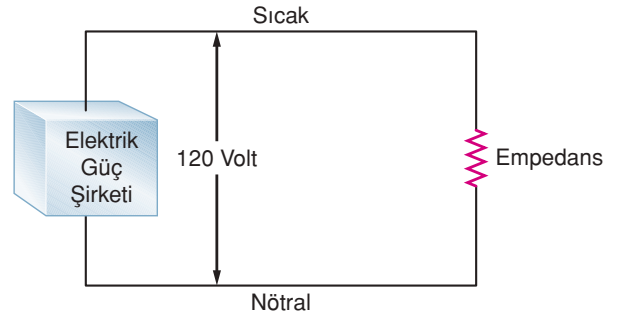
ABD'de, kamu hizmeti şirketleri elektrik enerjisini 60 Hz frekansında ve 120 Voltluk AC olarak sağlarlar. 120 Volt EMF ve 1 Amper akım, AC devresinde etkin voltaj ve amperajdır. Bu, RMS (ortalama karekök) olarak da ifade edilir. 1 Amper'in etkili amperajı sinüzoidal eğri şablonunda 1.414 Amper'dir. Benzer bir şekilde, 120 Voltluk etkin bir voltaj elde etmek için AC eğri şablonunda 170 V (120×1.414) gerekir. 60 Hz, akımın 1 saniyedeki akış yönünü değiştirme sayısını gösterir. Hem voltaj hem de akım dalga formları sinüzoidaldir (Şekil 5-2).

2

Akım debisi için gerekli devreyi tamamlamak için, kapalı bir devre olmalı ve bir voltaj kaynağı empedans aracılığıyla akıma güç sağlamalıdır. Eğer akım elektrik devresinde akmakta ise, voltaj farkı ya da empedans iletici basıncında bir düşüş olması gerekir. Ohm kanununa göre, eğer direnç sabit tutulursa, daha büyük akış debisi için daha büyük voltaj düşüşü olmalıdır.



Şekil 5-2 60-Hz AC'de elektronların sinüs dalga akımı



Şekil 5-3 Devrenin iletken ve nötral tarafları arasında 120 volt potansiyel fark olan tipik bir AC devresi. Akım AC devrelerinde empedans olarak isimlendirilen bir direnç içerisinde geçer ve elektrik güç kaynağına geri döner.

Enerji şirketi hat voltajını 120 voltta sabit tutmaya çalışır. Ohm kanununa göre, akış debisi empedans ile ters orantılıdır. Tipik bir güç kablosu iki iletkenle oluşur. Birisi, empedansa akım taşıdığı için sıcak olarak isimlendirilir; diğeri *nötral* olandır ve akımı kaynağına geri getirir.

İkisi arasındaki potansiyel fark 120 Volt'tur (Şekil 5-3). Bir cihazdan geçen akım miktarı sıklıkla *yük* olarak ifade edilir. Devrenin yükü empedansa bağlıdır. Çok yüksek bir empedanslı bir devre yalnızca küçük bir akıma izin verir ve bu yüzden küçük bir yüke sahiptir. Çok düşük bir empedanslı devre büyük bir akım çekecektir ve büyük bir yükü olduğu söylenir. *Kısa devre*, çok yüksek bir akım debisiyle sıfır empedans yükü olduğunda oluşur.¹

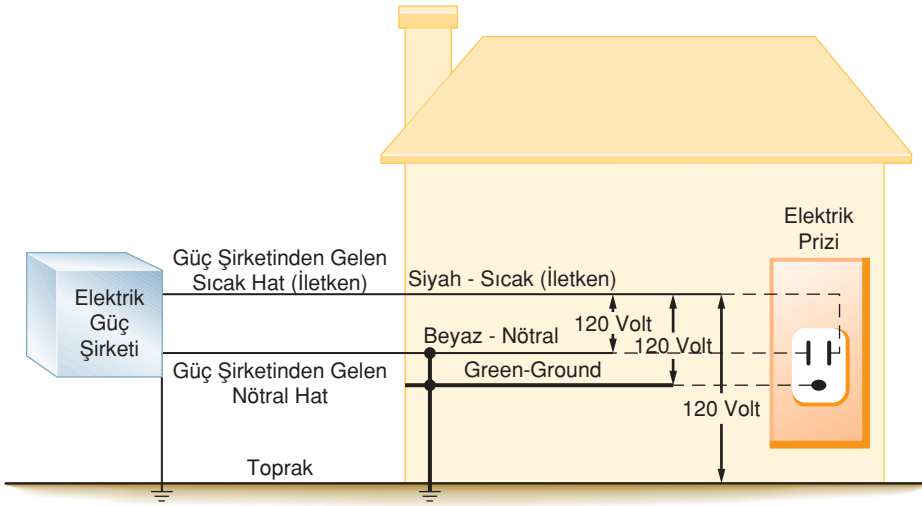
Şokların Kaynağı

Elektrik kazaları ya da şokları, bir kişi elektrik devresinin bir parçası ya da tamamlayıcısı haline geldiğinde oluşur. Elektrik şokuna maruz kalmak için, kişi iki noktada elektrik akımıyla bağlantılı olmalıdır ve kişi üzerinden geçen akıma neden olan bir voltaj kaynağı olmalıdır (Şekil 5-4).

Bir kişi elektrik kaynağı ile temas ettiğinde, hasar iki şekilde oluşur. İlki, elektrik akımı hücrelerin normal elektriksel fonksiyonunu bozar. Akımın büyüklüğüne bağlı olarak, elektrik kasları kontrakte edebilir, beyin fonksiyonunu değiştirebilir, solunumu durdurabilir ya da normal kalp fonksiyonunu bozarak ventriküler fibrilasyona yol açabilir. İkinci mekanizma, elektrik enerjisinin vücut dokularına yayılmasına bağlı olur. Herhangi bir dirençten geçen bir elektrik akımı bu cismin ısını artırır. Yeterli termal enerji oluşursa, ısı yanık oluşturacak kadar yükselecektir. Mesken akımlarına bağlı oluşan kazalar genellikle aşırı yanıklarla sonuçlanmaz. Ancak, çok yüksek voltaj ile oluşan kazalarda (Ör. enerji nakil hattı), aşırı yanıklar yaygındır.

Elektrik şokunun ciddiyetini, akımın miktarı (amper sayısı) ve süresi belirler. Bu tartışmanın amacına yönelik olarak, elektrik şokları iki kategoriye ayrılmıştır. *Makroşok*, hasar ya da ölüme neden olabilecek miktarda, bir kişi üzerinden geçen büyük bir akımı ifade eder. *Mikroşok* akımın çok küçük miktarını ifade eder ve yalnızca elektrige duyarlı hastaları ilgilendirir. Bu, kalple doğru-

3



Şekil 5-15 Üçüncü bir telin, yani toprak telinin eklendiği modern kablolama yapılmış ev diyagramı. Sıcak ile nötral teller, sıcak ile toprak teller ve iletken tel ile yer-yüzü arasında 120Volt potansiyel fark bulunmaktadır.

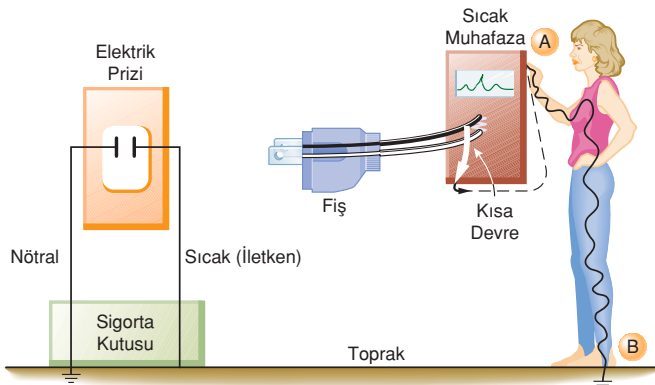


Şekil 5-16 Ampül fişstüründen gelen tellerle, iletken (siyah) ve nötral (beyaz) tellerin karşılıklı bağlandığı basit bir ampül devresi.

kalınır. Bu, topraklanmış güç sisteminin talihsiz ve doğal olarak tehlikeli bir sonucudur. Modern kablo sistemlerine, potansiyel bir elektrik şokunun şiddetini azaltmak için üçüncü bir tel, cihaz topraklama teli, eklemiştir. Bu, akımın zemine doğru akabileceği alternatif, düşük dirençli bir yol ile sağlar.

Zamanla, telleri kaplayan yalıtım kötüleşebilir. Bu durumda, çıplak yani iletken telin elektrikli cihazın metal kasası ya da çerçevesine temas etmesi mümkündür. Kasa enerji yüklenir ve onunla temas halinde olan birisi için şok tehlikesi oluşturacaktır. Şekil 5-17, kişinin cihazın iletken muhafazası ile temas ettiği tipik bir kısa devreyi göstermektedir. Burada eski meskenlerde bulunan kablolama gösterilmiştir. Ne elektrik prizinde topraklama teli, ne de topraklama kablosuyla donatılmış elektrikli bir cihaz vardır. Burada, kişi devreyi tamamlar ve şiddetli bir şok alır. Şekil 5-18'de benzer bir örnek görülmektedir ancak burada, cihaz topraklama teli elektrik dağıtım sisteminin bir parçasıdır. Bu örnekte, cihaz topraklama teli akımın geçebileceği düşük empedanslı bir yol sağlar; bu yüzden, akımın çoğu topraklama teli boyunca ilerler. Bu durumda, kişi şoka maruz kalabilir ama ölümcül olma ihtimali yoktur.

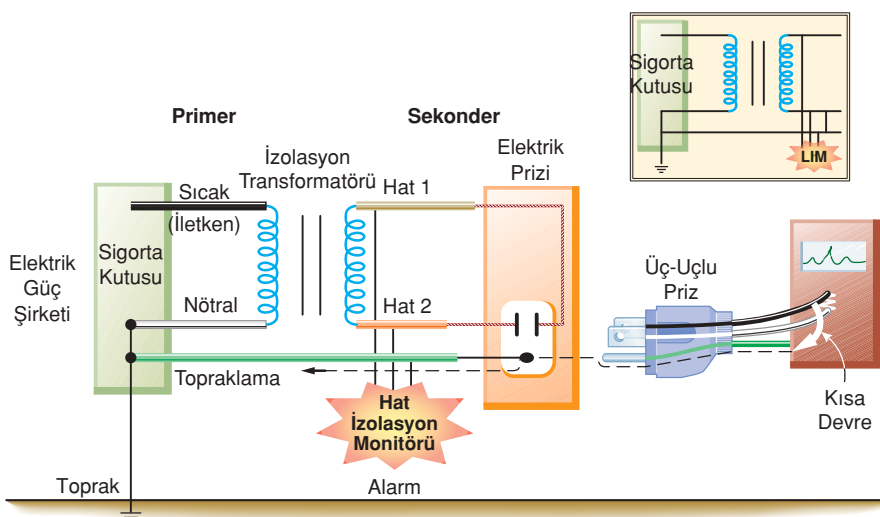
Meskenlere verilen elektrik gücü daima topraklanmıştır. İletken iletken ile zemin ya da toprak arasında her zaman 120



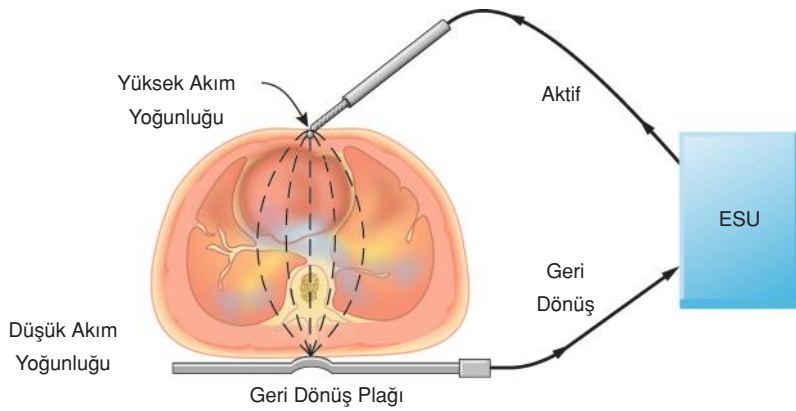
Şekil 5-17 Cihaz toprak teli olmayan arızalı bir cihaz parçası topraklaması olmayan bir elektrik prizine takıldığında cihazın dış muhafazası ısınmaya başlar. Sıcak muhafazaya temas eden kişi (A noktası) zeminde (B noktası) durduğu için devreyi tamamlar ve elektrik şokuna maruz kalır. Akım (kesik çizgi) sıcak muhafazadan temas eden kişiye geçer.



Şekil 5-26 LIM sayacı miliamper olarak kalibre edilir. Eğer güç sisteminin izolasyonu 2 mA üzerindeki bir akım geçebilecek şekilde düşürülürse, tehlike ışığı yanacak ve alarm sireni çalacaktır. Tehlike uyarı sistemi test düğmesine dikkat ediniz. **A:** Alarmı 2 mA'de çalıştıracak eski LIM. **B:** Alarmı 5 mA'de çalıştıracak daha yeni LIM. **C:** LIM alarmı çalışmış, kırmızı tehlike ışığı yanmış ve sağdaki Sayı 9.9 mA potansiyel akım gösteriyor.



Şekil 5-27 İzole güç sistemine arızalı bir cihaz parçası bağlandığında, Hat 1 ve Hat 2'den toprağa olan empedansı belirgin bir biçimde düşürecektir. Bu durum LIM tarafından tespit edilecek ve alarm çalacaktır.



Şekil 5-34 Düzgün yerleştirilmemiş elektrocerrahi ünite (ESU) geri dönüş plağı. Geri dönüş plağı ile yetersiz temas, yüksek bir akım yoğunluğu ve hastada muhtemel yanıkla sonuçlanır.

durum, alternatif geri dönüş yollarını ortadan kaldırır ve yanık insidansını büyük oranda azaltır. Ancak, Mitchell⁴¹ akımın, izole edilmiş ESU devresi olsa da, alternatif yollar aracılığıyla dönebildiği iki durum buldu. Eğer geri dönüş plağı izole edilmemiş bir ESU kabininin üstündeyse ya da ameliyat masasının altı ile temas halindeyse, ESU normal bir şekilde çalışabilir ve akım alternatif yollar aracılığıyla geri dönebilirdi. Empedansın, kapasitans ile akım frekansının çarpımı ile ters orantılı olduğu hatırlanmalıdır. ESU, kapasitif bağlantının etkisini büyük oranda artıran 500.000-1.000.000 Hz arasında çalışır ve empedansta belirgin azalmaya neden olur. Bu yüzden, izole edilmiş ESU'lar da bile, empedanstaki azalma, akımın alternatif yollar ile ESU'ya geri dönmesine izin verir. Ek olarak, geri dönüş elektrodu hasta ile uygun şekilde temas etmezse, izole edilmiş ESU hastayı yanıklara karşı korumaz. İzole edilmiş ESU ek hasta güvenliği sağlasa da, yanık ihtimali olan hastada katıyen mutlak koruma sağlamaz.

ESU'ya bağlı hasta yanıklarını önleme, ameliyathanedeki tüm profesyonel çalışanların sorumluluğudur. Sadece sirküle hemşire değil, cerrah ve anestezi uzmanları da uygun tekniklerden haberdar ve potansiyel problemlere karşı tedbirli olmalıdır. En önemli faktör geri dönüş plağının uygun yerleştirilmesidir. Geri dönüş plağının, yeterli miktarda elektrolit jel ve sağlam geri dönüş teline sahip olması esastır. Yeniden kullanılabilir geri dönüş plakları her kullanımdan sonra uygun bir şekilde temizlenmeli ve tek kullanımlık plaklar depolama esnasında elektrolitlerinin kurumadığından emin olmak için kontrol edilmelidir. İlâveten, geri dönüş plağının, mümkün olduğu kadar ameliyat sahasına yakın yerleştirilmesi uygundur. ECG elektrotları ameliyat sahasından mümkün olduğu kadar uzağa yerleştirilmelidir. Ameliyathane personeli, ESU kullanımı sırasında tutuşabileceğinden, alkol ve aseton gibi yanıcı "cerrahi hazırlık" solüsyonu birikintilerine karşı dikkatli olmalıdır. ESU'nun talep modlu (demand) pacemaker'a sahip bir hastada kullanılması gerekliyse, geri dönüş elektrotu toraksın altına yerleştirilmeli ve potansiyel disritmileri tedavi etmek için, pacemaker'ı sabit hıza çevirecek bir miknatıs, bir defibrilatör ve eksternal pacemaker gibi hazırlıklar yapılmalıdır. Pacemaker'ı cerrahi saha ve dağıtım plağı arasındaki yolun dışında tutmak en iyisidir.

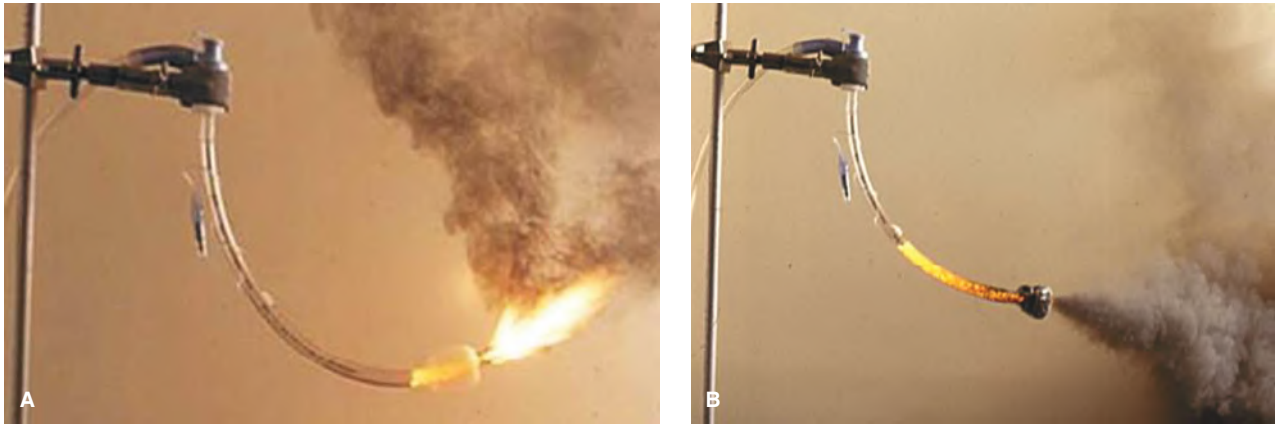
ESU pacemaker'lı hastalarda, yeniden programlama ve mikroşok dahil, diğer problemlere de neden olmuştur.^{42,43} Eğer cerrah normalde ayarlanandan daha yüksek ESU gücü isterse, bu durum hem sirküle hemşireyi, hem de anestezi uzmanını potansiyel bir probleme karşı uyarmalıdır. Geri dönüş plağı ve kablo, düzgün bir şekilde yerleştirildiği ve çalıştığından emin olmak için hızlı bir şekilde kontrol edilmelidir. Eğer bu problemi düzeltmezse, geri dönüş plağı değiştirilmelidir.^{44,45} Problem devam ederse, ESU'nun tamamı hizmetten çıkarılmalıdır. Son olarak,

yere düşürülen ya da hasarlanan bir ESU hızla ameliyathaneden çıkarılmalı ve nitelikli bir biyomedikal mühendis tarafından etraflıca kontrol edilmelidir. Bu basit güvenlik adımlarını takip etmek, ESU kaynaklı hasta yanıklarının çoğunu önleyecektir.

Önceki tartışma yalnızca *unipolar* ESU'lar ile ilgilidir. Akımın, iki forseps'in uçları arasından geçtiği ikinci bir ESU çeşidi vardır. Aletin bu çeşidi *bipolar* ESU olarak adlandırılır. Aktif ve dönüş elektrotları forsepslerin iki ucu olduğu için, eş zamanlı olarak unipolar bir ESU kullanılmadıkça hastaya başka dağıtıcı elektrot takmanın gereği yoktur. Bipolar ESU, unipolara göre bir hayli az güç üretir ve temel olarak oftalmik ve nörolojik cerrahi için kullanılır.

1980'de Mirowski ve ark.⁴⁶, cihazın, inatçı ventriküler taşiaritmileri tedavi etmek için ilk kez insana implante edildiğini bildirdiler. *Otomatik implante edilebilen kardiyoversiyon-defibrilatörü* (AICD) olarak bilinen bu cihaz, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonu algılayabilme yeteneğine sahiptir ve sonra hastayı otomatik olarak defibrile etmektedir. 1980'den bu yana binlerce hastaya AICD implantı takılmıştır.^{47,48} Bu hastalardan bazıları non-kardiyak cerrahi için gelebileceklerinden, anestezi uzmanının potansiyel problemlerin farkında olması önemlidir.⁴⁷ Unipolar ESU kullanımı elektriksel parazitlenmeye neden olabilir ve bu durum AICD tarafından ventriküler taşiaritmi olarak algılanabilir. Bu hastaya bir defibrilasyon pulsunun verilmesini tetikleyerek gerçek ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyona yol açabilir. AICD'li hasta elektrokonvulsif tedavi sırasında da ventriküler fibrilasyon riski altındadır.⁴⁹ Her iki durumda da, cihaz üzerine miknatıs yerleştirilerek veya özel kapatma protokolü uygulanarak AICD devre dışı bırakılmalıdır. Bu nedenle, cerrahiye başlamadan önce cihaz tecrübesi olan birisi ile konsülte etmek en iyisidir. Süreç geriye çevrilerek cihaz tekrar aktive edilebilir. Ayrıca, AICD'li bir hastaya anestezi verildiğinde, bir eksternal defibrilatör ve bir noninvasiv pacemaker ameliyathanede hazır bulundurulmalıdır.

Ameliyathanedeki elektrik güvenliği hususu, sağduyu ile elektriğin bazı temel prensiplerinin kombinasyonudur. Ameliyathane personeli güvenli elektrik pratiğinin önemini bir kez anladığında, potansiyel problemlere karşı yükselen bir farkındalık sergilemektedir. Bütün elektrikli cihazlar, tanımlanmış elektrik güvenlik standartlarına uygunluklarından emin olmak için rutin bakım, onarım ve gözleme tabi tutulmalıdırlar. İnsan hataları kolayca elektriksel tehlikelere yol açabileceğinden, ileri dönemdeki incelemeler için bu test sonuçlarının kayıtları tutulmalıdır. Starmer ve ark.⁵⁰ yeni inşa edilmiş bir laboratuvar da topraklama telinin prize bağlanmadığı bir vaka bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada, Albisser ve ark.⁵¹ uygunsuz veya hatalı kablolama oranını %14 (198/1424) olarak bulmuşlardır. Ayrıca, potansiyel olarak



Şekil 5-37 A: Yüksek konsantrasyonda O_2 veya O_2/N_2O ile yanan endotrakeal tüp bir “pürmüz” etkisi yaratacaktır (Copyright © ECRI izniyle kullanılmıştır.) **B:** Yanan bir endotrakeal tüp yüksek miktarda atık oluşturur (Copyright © ECRI enstitüsü izniyle kullanılmıştır).

maruz bıraktı ve bazen bilmeden, lazer ışınlarına karşı dirençli olmayan bantlar da kullanıldı. Yüksek riskli işlemler sırasında bu problemleri önlemek için, “lazer-dirençli” endotrakeal tüpler geliştirildi.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Anestezi uzmanları günümüzde, spesifik lazerlerin kullanıldığı ameliyatlarda süresince, tutuşmaya dirençli olarak tasarlanan farklı endotrakeal tüpler kullanıyorlar. Örneğin, CO_2 lazer kullanırken, Laser-Flex (Mallinckrodt, Pleasanton, CA) (Şekil 5-38) mükemmel bir seçimdir. Bu, metilen mavisi ile renklendirilmiş salinle şişirilebilen iki kafa sahip, esnek, metal bir tüptür. Eğer kazara kablardan birine penetrasyon olmuşsa, metilen mavisi cerrahın bunu kolaylıkla fark etmesini sağlar. LaserFlex tüp, lazer tarafından hasarlanmaya karşı oldukça dirençlidir. Eğer Nd:YAG lazer kullanılıyorsa, o zaman Lasertubus (Rüsch Inc., Duluth, GA) kullanılabilir (Şekil 5-39). Lasertubus, dalgalı gümüş folyo ile sarı gövdesi Merocel sünger ile kaplanmış, yumuşak kauçuk yapıya sahiptir. Maksimum koruma sağlamak için, Merocel, salin kullanılarak nemli tutulmalıdır. Tüpün, Merocel ile kaplı bölümünün lazer dirençli olduğu unutulmamalıdır.

Ameliyathane yangını için başka bir potansiyel tutuşma kaynağı ESU’dur.^{120,121} ESU’nun tutuşmaya nasıl neden olduğunun tipik bir örneği, anestezi uzmanının kafsız, yanabilir bir endotrakeal tüp kullandığı çocuk tonsillektomisi sırasında oluşabi-

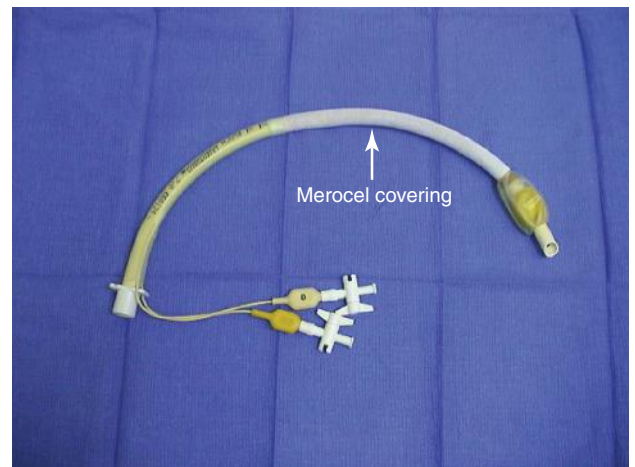
li. Böyle bir vakada, oksijen veya oksijen-nitroz oksit karışımı endotrakeal tüp kenarından sızarak operasyon alanında birikir ve oksidan bir ortam oluşturur. Cerrah tonsil yatağını koterize etmek için ESU (ya da lazer) kullandığında, yüksek yoğunluk-taki oksidan (oksijen veya oksijen-nitroz oksit karışımı), yakıt (endotrakeal tüp) ve tutuşma kaynağı (ESU ya da lazer) bir araya gelerek kolaylıkla yangın çıkarabilir.¹²²⁻¹²⁴

Bu tip yangınları önlemenin en iyi yolu, yangın üçlününün üç bileşeninin bir araya gelmesini önlemek için adımlar atmaktır. Örneğin, oksijeni hava ile karıştırmak solunan oksijen yoğunluğunu mümkün olduğunca düşük tutacaktır; böylece mevcut oksidan azalacaktır. Başka bir önlem, oksijen veya oksijen-nitroz oksit karışımının trakea’dan operasyon alanına kaçışını önlemek için endotrakeal tüp çevresine ıslak tampon yerleştirmek olabilir. Bu uygulama hem mevcut oksidantı düşürür, hem de endotrakeal tüp ve dokuların kurumasını önleyerek yakıt kaynağı olma ihtimallerini azaltır. Ancak, dokular kurumasınlar ve yangın için ek bir yakıt kaynağı olmasınlar diye tamponlar nemli tutulmalıdır.

Kritik bir hasta trakeostomiye ihtiyaç duyduğunda, farklı bir çözüm gerektiren benzer bir durum ortaya çıkabilir.¹²⁵⁻¹²⁸ Bu hastalar doku oksijenasyonunu sağlamak için çok yüksek inspire oksijen yoğunluğuna gereksinim duyarlar, bu nedenle,



Şekil 5-38 LaserFlex lazer dirençli endotrakeal tüp.

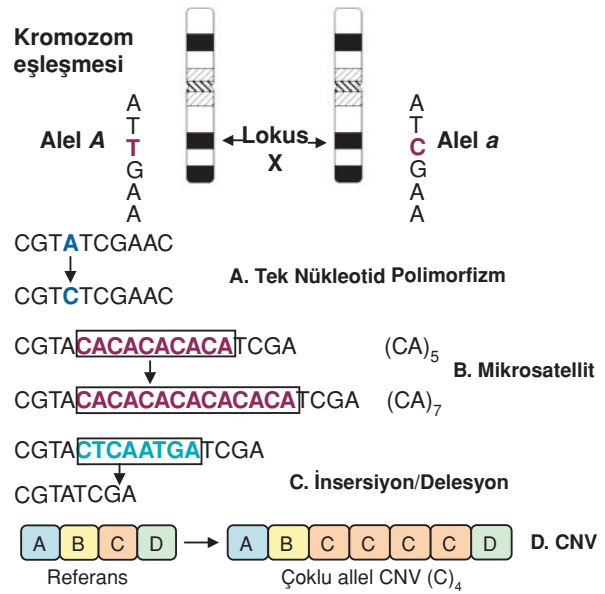


Şekil 5-39 Lasertubus lazer dirençli endotrakeal tüp.

doktorlar biyobelirteç performansını değerlendirmek için; insan genomu varyasyonları, gen regülasyonu, temel popülasyon genetik metodolojisi, gen ve protein ekspresyon analizi ve en önemlisi genel prensipler de dahil olmak üzere birçok anahtar kavramla daha fazla aşına hale gelmektedir. Bu bölüm; perioperatif risk katmanlarını iyileştirmek, sonuçları öngörmek, cerrahi stres yanıtlarının altında yatan mekanizmaları anlamak ile perioperatif organ korumasındaki hedeflerin tanımlamak ve doğrulamak için genomik teknolojide gelişen uygulamaları vurgulayarak genomik ve doğrulayıcı tıpta öncül olma rolünü üstlenmektedir.

İnsan Genomik Varyasyonu

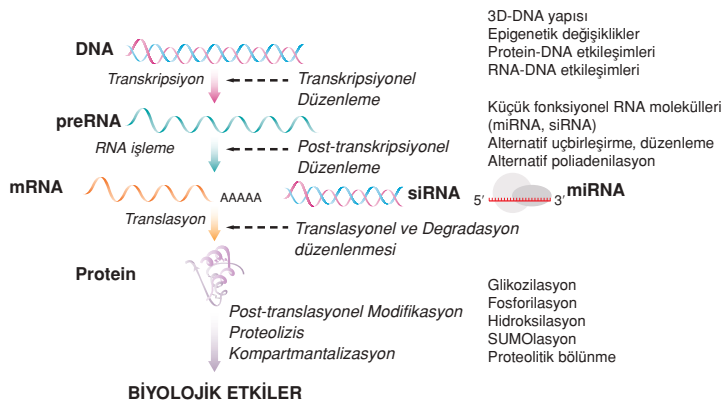
Hastalığın genetik temelini aydınlatılmasında, İnsan-öncesi Genom Projesi (*pre-Human Genome Project*) döneminde yapılan incelemelerin çoğunda; hipertrofik kardiyomiopati, uzun QT sendromu, orak hücreli anemi, kistik fibroz veya ailesel hiperkolesterolemi gibi 1.500'den fazla monojenik bozukluktan sorumlu nadir genetik varyantların (*mutasyonların*) belirlenmesine odaklanılmıştır. Bununla birlikte, popülasyondaki genetik çeşitliliğin çoğu, daha yaygın DNA sekansı varyasyonlarına (*polimorfizmler*), tipik olarak tek nükleotid baz süstitüsyonlarına (*tek nükleotid polimorfizmleri*, *SNP'ler*) veya kısa sekans tekrarlarına (*mikrosatellitler*), bir veya daha fazla nükleotidin (*indeller*) eklenme/çıkarılma, inversiyonlarını, kopya numara varyantlarını (CNV, kopyaların sayısı ile çeşitlenen geniş DNA segmentleri)¹¹ içeren geniş bir yapısal genetik varyant kategorisine atfedilebilir. Bunların hepsi spesifik fenotiple ilişkili olabilir veya olmayabilir (Şekil 6-3). Nükleer genom ek olarak, mitokondriyal genom mitokondriyal fonksiyon için gerekli 37 geni kodlar. Mitokondriyal DNA'daki değişikliklerin; nörodejeneratif, miyopatik, kardiyovasküler ve metabolik durumlar dahil olmak üzere giderek artan sayıda hastalıkla ilişkisi ve perioperatif ve kritik bakım yönetimi için önemli etkileri vardır.¹² Polimorfizm olarak sınıflandırılmak için, DNA dizisi alternatifleri (yani *aleller*) popülasyonda %1'den daha büyük bir frekans ile mevcut olmalıdır. Yaklaşık her 300 baz çiftinin genlerde ve genomu çevreleyen kısımlarında yer aldığı yaklaşık 15 milyon SNP'nin insan genomunda olduğu tahmin edilmektedir. Polimorfizmler amino asit sekansını doğrudan değiştirebilir ve bu nedenle potansiyel olarak protein fonksiyonunu değiştirebilir veya protein ekspresyonunu modüle eden düzenleyici DNA sekanslarını değiştirebilir. Bir kromozom üzerindeki yakındaki SNP'lerin setleri, *haplotipler* olarak adlandırılan bloklar halinde kalıtıma uğrar. Daha sonra gösterileceği gibi, haplotip analizi; genotip bilgisinin hastalık geni keşfinde uygulanmasının yararlı bir yoludur.



Şekil 6-3 Yaygın insan genetik varyasyon kategorileri: **A:** Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) sessiz olarak seyredebilir veya fonksiyonel olabilir: aminoasit dizisindeki değişiklik, protein sentezindeki prematüre terminasyon (genin kodlama bölgesinde) veya gen ekspresyonundaki değişiklikler (Genin protomer ve intron/ekson gibi düzenleme bölgesinde oluştuğunda). Yapısal genetik varyantlar: **B:** Mikrosatellitler çeşitli sayıda dinükleotid (CA)_n tekrarları; **C:** İnserisyon-delesyon; **D:** Değişik sayıda varyasyon kopyaları (CNV), A-D uzun DNA segmentleri, segment D varyasyonun kopya sayısını kopya sayısını gösterir. Sözlük: locus, genomdaki gen/genetik işaretin yeri; aleller, bir genin/genetik belirteçlerin alternatif formları; genotip, genetik lokusta bir birey için gözlenen alelleri; heterozigot, bir lokusta iki farklı alel bulunması; Homozigot, iki özdeş alelin bir lokusta olması. Bir genin 1691 pozisyonundaki bir SNP, aleller G ve A 1691G>A olarak yazılır.

Perioperatif Biyolojiyi Anlamak ve Olumsuz Sonuçların Biyobelirteçlerini Keşfetmek İçin Düzenleyici Genom Profili Oluşturulması

Genomik yaklaşımlar, moleküler biyolojinin "merkezi dogması" (*central dogma*)'ya, DNA şablonundan mesajcı RNA'nın (mRNA) transkripsiyon kavramına, ardından RNA'nın proteine translatyona bağlanı (Şekil 6-4). Transkripsiyon, neticede diğer birçok olay zincirini işaret edebilen önemli bir düzenleyici adım oldu-



Şekil 6-4 Moleküler biyolojideki artan çeşitlilik. Protein ekspresyonu iki ana süreç içerir: RNA sentezi (transkripsiyon) ve protein sentezi (translasyon) birçok düzenleyici basamaktan oluşmaktadır. Tek bir gen birçok protein ürününün (izofomların) meydana gelmesini, micro RNA (mi RNA) ve siRNA gibi preRNA moleküler ürünlerini ucuca bağlanma gibi alternatif yöntemlerle sağlayabilir. Bundan dolayı proteinlerdeki fonksiyonel çeşitlilik; genetik varyasyonların kapsamlı transkripsiyonel, posttranskripsiyonel, translatyonal ve posttranslatyonal modifikasyonların kümülatif sonucudur.

sRAGE'nin CPB ile indüklenen akut akciğer hasarını iyileştirdiği bildirilmiştir.^{201,202}

Olumsuz perioperatif sonuçların karmaşıklığını anlamada bir sonraki önemli adım, birçok gende varyasyonların aynı anda katkısını ve geleneksel risk faktörleri ile olan etkileşimlerinin bireysel hastalardaki sonuçların uzunlamasına tahminine olan katkısını değerlendirmektir. Genetik bilgi içeren bu tür sonuç tahmin modellerinin kullanımı, cerrahi hastalardaki mortalite ve morbiditenin sınıflandırılmasına yardımcı olabilir, prognoz belirleme, intraoperatif ve postoperatif takip sırasında doğrudan tıbbi karar verme sürecini geliştirebilir ve hatta perioperatif dönemde terapötik müdahale için yeni hedefler önerebilir.

Farmakogenomikler ve Anestezi

Hem tedavi hem de güvenlik açısından ilaç tedavisine yanıt olarak bireyler arası değişkenlik, anesteziistlerin yaşadığı bir kuraldır. Farmakogenomik terimi, ilaç hareketlerini modüle eden genlerdeki kalıtsal varyasyonların, ilaç yanıtındaki bireyler arası değişkenlik ile ilişkili olduğunu açıklamak için kullanılır. İlaç etkisindeki bu çeşitlilik farmakokinetik veya farmakodinamik olabilir (Şekil 6-5). Farmakokinetik değişkenlik, bir ilacın emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve etkinliğini ve/veya toksisitesine aracılık eden atılımındaki değişkenliği ifade eder. Bu işlemlerde yer alan moleküller arasında, ilaç metabolize edici enzimler (sitokrom P450 veya CYP, süper ailesinin üyeleri gibi) ve ilaç transport molekülleri yer alır. Farmakodinamik değişkenlik, moleküler etki alanlarına eşdeğer ilaç uygulamasına rağmen değişken ilaç etkilerini ifade eder.²⁰³ Bu, ilacın moleküler hedefinin işlevindeki değişkenliği veya ilacın reseptör hedefiyle (Ör. Afinité, kuplaj, ekspresyon) etkileştiği patofizyolojik bağlamda

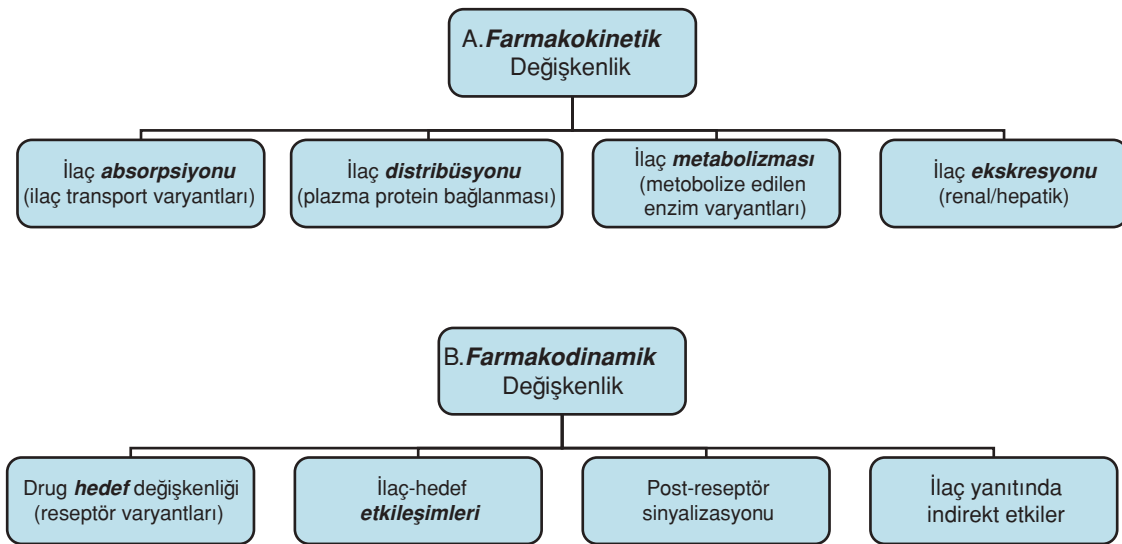
olabilir. Bu nedenle, farmakogenomikler, yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi ve ilaç tedavisinin özelleştirilmesi amacı ile, ilaç etkinliğinin veya toksisitesinin kompleks, poligenik olarak belirlenmiş fenotiplerini araştırmaktadır.

Tarihsel olarak, 1956 yılında plazma psödokolinesteraz eksikliği için genetik temelin karakterizasyonu, anestezi ve ilaç yanıtındaki genetik olarak belirlenmiş farklılıkları daha fazla geliştirme ve anlama için temel öneme sahipti.²⁰⁴ Farmakogenetik testler şu anda popülasyonda büyük bir olasılıkla tavsiye edilmekte, ancak sadece olumsuz bir olay için bir açıklama olarak önerilmektedir.²⁰⁵ Ayrıca, duyarlı bireylerde genel anestezinin uçucu anestezik ajanlarla veya süksinilkolin ile başlatılmasıyla tetiklenen, iskelet kası kalsiyum metabolizmasının nadir görülen otozomal dominant bir genetik hastalığı olan malign hipertermi genetik alt yapısını daraltmaya yönelik araştırmalar, MH duyarlılığının, genler ve çevre arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklandığını ortaya koymuştur.²⁰⁶ Genel popülasyonda MH'ye duyarlılık için doğrudan DNA testi önerilmemekle birlikte, pozitif aile öyküsü olan bireylerin test edilmesi, mortalite ve morbiditeyi büyük ölçüde azaltma potansiyeline sahiptir.²⁰⁵

Anestezik Maddelere Yanıt Olarak Genetik Değişkenlik

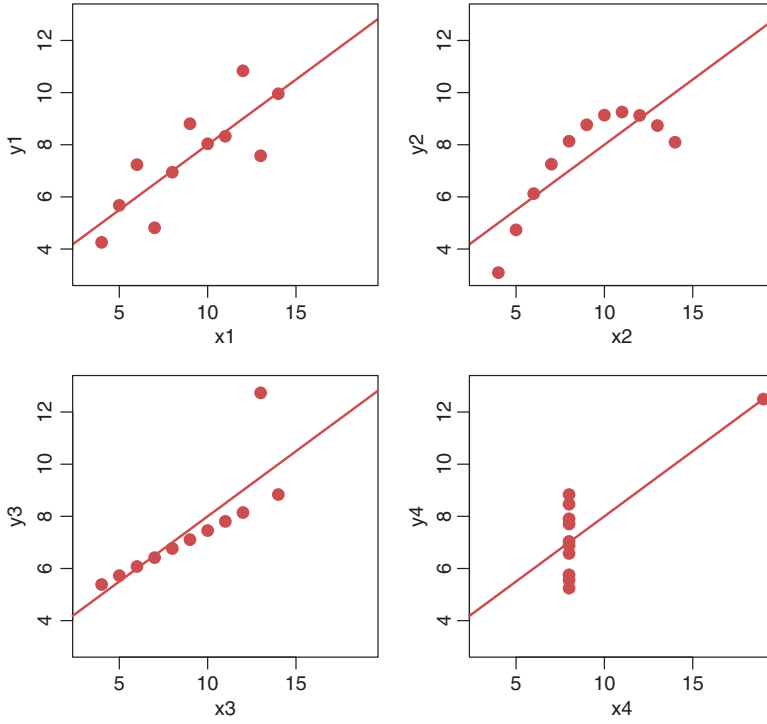


Anestezik etki; ağırlı bir uyaran karşı yanıt olarak amaca yönelik hareketi ortadan kaldıran inhale anestezinin minimum alveolar konsantrasyonu (MAC) olarak tanımlanır, yaklaşık olarak %10'luk bir değişkenlik katsayısı (ortalamaya göre standart sapma oranı) ile bireyler arasında değişir.²⁰⁷ Bu gözlenen değişkenlik; anesteziklere cevap vermenin temelini oluşturan çevresel veya fizyolojik faktörlere (beyin sıcaklığı, yaş) bağlı çoklu genlerdeki bireylerarası farklılıkları veya ölçüm hatalarıyla açıklanabilir.



Şekil 6-5 Kişisel ilaç cevabını belirleyen farmakokinetik ve farmakodinamik mekanizmalar. **A:** İlaç transportundaki genetik çeşitlilik (Ör. ATP cassette sub-family B veya ABCB1 geni) ve ilaçları metabolize eden enzimler (sitokrom P450 2D6 veya CYP2D6 geni, CYP2C9 geni. N-asetil transferaz veya NAT2 geni, plazma kolinesteraz veya BCHE geni) ilaç metabolizmasındaki değişikliklerden sorumludur. **B:** İlaç hedeflerindeki Polimorfizm ($\beta 1$ ve $\beta 2$ adrenerjik reseptörler ADRB1, ADRB2 genleri, Anjiotensin-1 converting enzyme (ACE) geni) postreseptör sinyal molekülleri (guanin nükleotid3 veya GNB3 geni), veya ilaç cevabını indirekt olarak etkileyen moleküller (Ör. Çeşitli ilaç ile indüklenen aritmilerle neden olan iyon kanal genleri) farmakodinamik çeşitliliğin nedenleridir.

Anscombe's 4 Regression data sets



Şekil 7-2 Anscombe'nin veri setinde yer alan dört adet dağılım grafiği. $n = 11$, $\bar{X} = 9.00$, $SS_x = 3.31$, $\bar{y} = 7.50$, $SS_y = 2.03$, $y = 3.00 + 0.50x$, $SE_a = 1.12$, $SE_b = 0.12$, $r^2 = 0.67$. Tüm istatistikler ondalık ayıracından sonra dördüncü haneye kadar eşittir.

bildirmiştir. İster RCT, ister gözlemsel bir çalışma raporu olsun; tıbbi araştırmanın sonuçları ve iddiaları, önceki bilgilerden bağımsız olarak tekbaşına düşünülmemeli ve dikkate alınmamalıdır. İstatistiksel yazılım tarafından hesaplanan P değerinin kesinliği, tüm kanıtların bir değerlendirilmesi yerine geçmemelidir.

Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon

Regresyon yöntemleri, bir yanıt değişkeninin birçok açıklayıcı değişkenle doğrusal olarak ilişkili olduğu veri kümelerine genişletilebilir. Bu regresyon yöntemi, açıklayıcı değişkenlerden hangisinin istatistiksel olarak anlamlı (yani sıfır olmayan) bir regresyon eğimine sahip olduğunu seçmek için yöntemler içerir. Çok değişkenli doğrusal regresyon, k açıklayıcı değişken ile kalp hızı gibi bazı sürekli yanıtın ilişkili bir modelinin oluşturulmasıdır. Açıklayıcı değişkenler ayrıca ortak değişkenler olarak da adlandırılmaktadır. Bu regresyon yöntemi n hastadan ($y_i, x_{i,1}, x_{i,2}, \dots, x_{i,k}$) formundaki verilerin toplanmasıyla başlamaktadır; i alt indisi i . hastayı ifade etmektedir, y_i i . hastanın yanıtını göstermektedir, x_i ortak değişkenin i . hastadaki değerini göstermektedir, x_i 'nin ikinci alt indisi ise 1'den k 'ya kadar ifade edilen ortak değişkenleri göstermektedir. i . birim için doğrusal model denklemi izleyen şekildedir:

$$\mu_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i,1} + \beta_2 x_{i,2} + \dots + \beta_k x_{i,k} = \sum_{j=1}^k \beta_j x_{i,j}.$$

Denkleminde yer alan β_j 'ler gözlenmiş veriden elde edilecek olan bilinmeyen katsayılarıdır (parametreler). i . birim için modelin beklenen değeri, μ_i , her bir ortak değişken değerinin kendi katsayısı ile çarpılma-

sayı elde edilen doğrusal toplamdır. Gözlenen (y_i) ve beklenen (x_i) değer arasındaki fark; biyolojik değişimi, ölçme hatasını, vb. yansıtmaktadır.

Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon

Eğer yanıt değişkeni iki değerli (yaşayan/ölü, komplikasyon var/komplikasyon yok) ise doğrusal regresyon genişletilmiştir. Böylece, anestezi dozuna karşı ikili bir sonucun (örneğin, Hareket) tipik sigmoidal olarak şekillendirilmiş regresyonu elde edilir. İki değerli sonuçların regresyonu için çok sayıda yöntem vardır ve en yaygın olanı lojistik regresyondur. Lojistik regresyonun en yaygın kullanılan formatı, çok değişkenli lojistik regresyon modelidir. Yanıt değişkeni olan y_i , i . bireydeki ikili sonucun değerini belirtir ve genellikle bir olayın yokluğunu veya varlığını (Ör. Ameliyat günü mortalitesi) temsil eden 0 veya 1 olarak kodlanır. π , yanıt değişkeninin değerinin 1 değerini alma olasılığı olsun, o zaman lojit dönüşüm,

$$\ln \left(\frac{\pi}{1 - \pi} \right)$$

yani *odds oranının* logaritması, π 'nin ortak değişkenlerin doğrusal bir kombinasyonu olarak ifade edilmesini sağlar:

$$\ln \left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i} \right) = \beta_0 + \beta_1 x_{i,1} + \beta_2 x_{i,2} + \dots + \beta_k x_{i,k} = \sum_{j=1}^k \beta_j x_{i,j}.$$

Lojit dönüşüm, ikili sonucun olasılığına ortak değişkenlerin toplamı ile ilgili bağlantı fonksiyonudur.

Çok değişkenli regresyon, etki karışımını kontrol etmek için kullanılmaktadır. Bir ortak değişken ile yanıt arasındaki belirgin ilişki, ortak değişken ve yanıtla ilişkili üçüncü bir değişken tara-

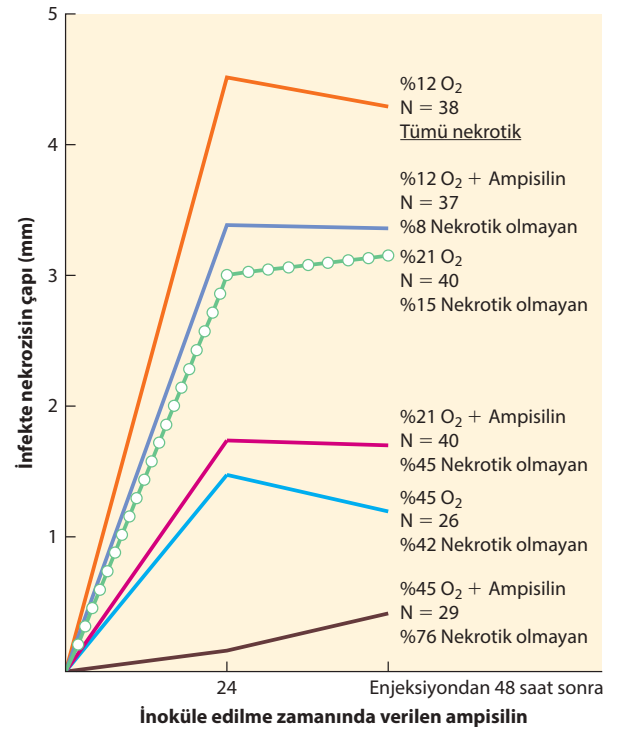
tiğidir. Anestezi uzmanı, ameliyathaneden geçen insan trafiğinin kontrolünde liderlik rolünü üstlenecek bir konumdadır.

Mermel ve ark.²¹ 1991 yılında ameliyathanede anestezi uzmanı tarafından yerleştirilen santral venöz kateterlerin, ameliyathanede dışı, cerrahlar veya diğer hizmet sağlayıcılar tarafından yerleştirilenlere göre daha sık (göreceli risk [relative risk (RR)], 2.1; p=0.03) enfekte olduğunu göstermiştir. Kateter yerleştirme yeri ve aseptik tekniğin sıklığı etkili faktörler arasındadır. Subklaviyan kateter ile karşılaştırıldığında enfeksiyon riski femoral (3.5 kat yüksek) veya juguler (2.1 kat yüksek) kateter de anlamlı olarak daha yüksektir; bununla birlikte, subklaviyan kateter daha yüksek pnömotoraks oranına sahiptir. Klorheksidin-alkolle cilt temizliği, alkol ile povidon-iyodinden daha düşük bir santral venöz kateter-ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu oranı ile sonuçlanır. Raad ve ark. steril eldivenlere ve küçük steril örtülere karşı maksimum steril bariyer tekniğinin kullanılmasının, santral venöz kateterle ilişkili enfeksiyonların %7.2'den %2.2'ye anlamlı bir azalmaya yol açtığını göstermişlerdir (p=0.03). Bu nedenle, steril örtü ve eldiven kullanımı, dikkatli aseptik teknik ve geniş bir steril alanın kullanımı rutin olmalıdır. Yerleştirme için ultrason kullanılması, artan enfeksiyon oranıyla ilişkili değildir ve bu nedenle yerleştirme sırasında mekanik komplikasyonları azalttığı için önerilmektedir. Anestezi altındaki hastalarda, cerrahi hattın alt tarafındaki kılavuz telin kontaminasyonunu önlemek için cerrahi bölge örtülmeden önce merkezi kısma yerleştirilir.

Epidural apse, nöraksiyal anestezi ve epidural kateter yerleştirilmesinin oldukça nadir fakat potansiyel olarak önemli bir komplikasyondur. Bu nedenle aseptik teknik ve enfeksiyon kontrolüne dikkat edilmelidir. En önemli husus iğne ve kateterin kontaminasyonunu önlemektir. Böylece, el yıkama, cilt hazırlama, steril bir alanın bakımı dikkatle gözetilmelidir. Giyinme ve maske takma daha küçük bir rol oynar, ancak enfeksiyonun önemli sonuçlara sebep olur. Son olarak, uygun antibiyotikler uygulandıktan sonra bakteriyemi olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalarda epidural kateterizasyondan kaçınılmalıdır.

Antibiyotik Profilaksisi

Antibiyotiklerin 1940'larda ve 1950'lerde yaygın kullanıma girmesinden sonra, antibiyotik profilaksisinin cerrahi yeri enfeksiyonunu önleyebileceği olasılığı üzerinde çok fazla tartışma olmuştur. 1957'de, Miles ve ark.²⁷ bir antibiyotiğin kontaminasyon (insizyon) dan önce uygulanmasının cerrahi yeri enfeksiyonu riskini azaltabileceği prensibini kanıtlamak için bir kobay modeli kullanmıştır. Uygun antibiyotikler, intradermal bakteri enjeksiyonu öncesinde veya sonrasında 2 saat içinde verildiğinde, invazif enfeksiyon ve nekrozun önlenmesinde etkiliydi. Bu pencerenin dışında verildiğinde, bunlar etkili değildi. Bu, antibiyotiklerin etkili olacağı "belirleyici bir dönem" kavramına yol açmıştır ki bu da antibiyotik profilaksisinin yol gösterici bir prensibi olmaya devam etmektedir. Miles ve ark. aynı zamanda, antibiyotik verilmesinden önce epinefrin enjeksiyonunun, yara enfeksiyon oranının artmasıyla gösterildiği gibi antibiyotik yetmezliğine yol açtığını göstermiştir. Bu, bölgeye antibiyotik verilmesinde lokal perfüzyonun önemli rolünü ortaya koydu. Knighton ve ark.²⁸ aynı modeli kullanarak, artan oksijenin, enfeksiyonun önlenmesinde antibiyotik kadar etkili olduğunu ve iki etkinin de katkısının olduğunu göstermiştir (Şekil 8-3). Knighton ve ark.²⁹ ayrıca, inokülasyondan sonra 6 saate kadar oksijen verilmesini geciktirdi ve etkide azalma olmadığını gösterdi. Böylece, oksijen için belirleyici süre antibiyotikler için önemli ölçüde daha uzundur.



Şekil 8-3 Deney hayvanlarına intradermal bakteri enjeksiyonu sonrası oksijen ve/veya antibiyotiklerin lezyon çapı üzerindeki etkisi. Her seviyede, oksijenin antibiyotiklerin etkisine katkıda bulunduğunu ve solunum karışımındaki oksijenin %12 ile %20 veya %20 ile %45 arasında artmasının oksijenin uygun şekilde zamanlanmış antibiyotiklerinki ile karşılaştırılabilir bir etkiye yol açtığını ve karışımın %12 ile %20 veya %20 ile %45 arasında solunması uygun zamanlanmış antibiyotiklerinkiyle karşılaştırılabilir bir etki uygular (Rabkin J., Hunt TK'nin izni ile yeniden basılmıştır. Enfeksiyon ve oksijen. In: Davis J, Hunt TK, ed. Problem Wounds: The Role of Oxygen, New York: Elsevier 1988:1.)

Harvey Bernard ve William Cole,³⁰ St. Louis, Washington Üniversitesi'nde iki cerrah, 1964 yılında antibiyotik profilaksisi etkinliği ilk kontrollü klinik çalışmada rapor ve abdominal operasyonlarda bir yarar göstermiştir. Daha sonra, çeşitli değişkenler ile çok sayıda klinik çalışma yapıldı. Sonunda bunlar, profilaktik antibiyotiklerin çalıştığı zamanlamayı ve popülasyonu tanımlamaya hizmet etti. 1970'lerde, yüksek riskli cerrahi için antibiyotik profilaksisi (temizlenmiş ve kontamine vakalar anlamına geliyordu), bazı şüphecilerin kalmasına rağmen, kabul görmeye ve yaygın olarak kullanılmaya başlandı. 1992 yılında, Classen ve ark.³¹ Salt Lake City, UT'deki LDS Hastanesi'nde temiz veya temiz kontamine cerrahi prosedürleri geçiren 2.847 hastayı içeren prospektif serilerini yayınladı (Şekil 8-4). Ameliyat geçiren insanlarda cerrahi yeri enfeksiyonu için belirleyici sürenin esas olarak kobaylardaki deneysel enfeksiyonlarla aynı olduğunu gösterdiler. Yani, en az enfeksiyon oranı, insizyondan 2 saat önce veya sonra antibiyotik verildiğinde ve bu aralık dışında verildiğinde cerrahi yeri enfeksiyon hızında hızlı bir artış gösterdiler. En iyi sonuçlar, ameliyatın 0 ve 60. dakikalarında idi ve bu daha sonra standart hale geldi.

Antibiyotik profilaksisi artık minimal enfeksiyon riskinin olduğu ameliyatlara için standart hale gelmiştir. Her ameliyat ve durum araştırılmamasına rağmen, profilaktik antibiyotiklere yaklaşım için güçlü bir gerekçe ortaya çıkmıştır. Profilaksi için tercih

Tablo 9-2 Immünglobülinlerin Biyolojik Karakteristikleri

	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Ağır zincir	γ	μ	α	ε	δ
Moleküler ağırlık	160.000	900.000	170.000	188.000	184.000
Altgruplar	1, 2, 3, 4	1, 2	1, 2		
Serum Konsantrasyonu (mg/dL)	6-4	0.5-1.5	1-3	<0.5 x 10 ³	<0.1
Kompleman aktivasyonu	IgG ₄ hariç tümü	+	–	–	–
Plesantal transfer	+	–	–	–	–
Serum yarılanma ömrü (gün)	23	5	6	1-5	2-8
Hücreye bağlanma	Mast hücreleri (IgG ₄) Nötrofiller Lenfositler Mononükleer hücreler Plateletler	Lenfositler		Mast hücreleri Bazofiller	Nötrofiller Lenfositler

Levy JH. Anaphylactic Reactions in Anesthesia and Intensive Care. 2nd ed. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1992. izniyle uyarlanmıştır

tikoron disülfür bağlarıyla bağlanan en az iki ağır ve iki hafif zinciri bulunur. Fab fragmanının antijen bağlama yetisi vardır ve Fc ya da kristalize olabilen fragman, farklı Ig sınıflarının (hücre bağlama ve kompleman aktivasyonu) özgün biyolojik özelliklerinden sorumludur. Antikorlar immün hücreler ve proteinler için özel reseptör molekülleri olarak işlev gösterirler. Antijenler kovalent olarak Fab fragmanlarına bağlandığı zaman, antikor Fc reseptörlerini aktive etmek için konformasyonel değişiklikler geçirir. Spesifik bir tür aktivasyona yol açan antijen-antikor bağlanmasının sonucu (Ör. Lenfosit proliferasyonu ve antikor salgılayan hücrelerin ayrıştırılması, mast hücresi degranülasyonu ve kompleman aktivasyonu) hücre tipine bağlıdır. Çoklu terapötik ajanlar, spesifik moleküler konfigürasyonlara ya da ilaçlara geri dönüşümsüz olarak bağlanan Fab fragmanlarına dayanır ve absiksimap (IIb/IIIa reseptörlerine bağlanan bir platelet inhibitörü) ve idarusizumap (antikoagulan etkisi terine çevirmek için dabi-gatrana bağlanır) gibi ajanları içerir.

İnsanda beş ana sınıf antikor bulunur: IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE. Ağır zincirler her bir molekülün yapısını ve işlevini belirler. Antikorların temel özellikleri Tablo 9-2'de listelenmiştir.

İmmün Yanıtın Efektör Hücreleri ve Proteinleri

Hücreler

Monositler, nötröfiller [Polimorfonükleer lökositler (PMN)] ve eozinofiller inflamasyon olan bölgelere lenfokinler, sitokinler ve kompleman türevli araçlar gibi spesifik kemotaktik faktörlere yanıt olarak göç eden önemli efektör hücreleri temsil ederler. Yabancı hücrelerin yüzeyinde antikorun ya da kompleman fragmanlarının depolanmasına *opsonizasyon* denir, yabancı hücrelerin efektör hücreler tarafından öldürülmesini kolaylaştıran bir süreçtir. Buna ek olarak, lenfokinler ve sitokinler, aşağıda bölümlerde anlatıldığı şekilde, diğer inflamatuvar hücrelerin kemotaksisine neden olur.^{5,6} Bu hücresel süreçlerin aktivasyonu çok yakın zamanda incelendiği gibi birden çok sayıda mekanizma sayesinde düzenlenir.⁷

Monositler ve Makrofajlar

Makrofajlar inflamatuvar, tümorisidal ve mikrobiyal fonksiyonları etkilemek için antijenleri işleyip sunarak immün yanıtı düzenlerler. Makrofajlar, dolaşımdaki monositlerden türetilirler ya

da akciğer gibi belirli organlarla bulunurlar. Mikroorganizmalara ya da doku hasarına yanıt olarak aktive olurlar. Makrofajlar, hareketlerini düzenlemek için antikorları lenfosit yüzeyinde diğer reseptörlere etkileşime geçmeden önce yutarlar. Makrofajlar B-lenfosit ve T-lenfosit yanıtını artırmak için çeşitli mediatörleri sentez ederler.

Polimorfonükleer Lökositler (Nötrofiller)

Akut inflamatuvar reaksiyonda ilk ortaya çıkan hücreler, asit hidrolaz, nötral proteaz ve lizozomlara sahip olan nötrofillerdir. Birkez aktive olduklarında mikrobiyal öldürmeye yardımcı olan hidroksi radikaller, superoksit ve hidrojen radikalleri üretirler.

Eozinofiller

Eozinofillerin konak savunmasındaki tam işlevleri belirsiz olmakla birlikte inflamatuvar hücrelerin parazit enfeksiyonlarında ve tümörlerde allerjik reaksiyon bölgelerinde toplanması için kullanılırlar.

Bazofiller

Bazofiller kanda dolaşan granülositlerin %0.5 ila %1'ini oluştururlar. Bazofillerin yüzeyinde, mast hücrelerin yüzeyindekilerle benzer şekilde fonksiyon gösteren IgE reseptörleri bulunur.

Mast Hücreleri

Mast hücreleri ani hipersensitizasyon yanıtı için önemli hücrelerdir. Dokuya (*fixed*) sabitlenmiştir ve deri, akciğer ya da bağırsağın perivasküler bölgelerinde bulunurlar. Mast hücrelerinin yüzeyinde spesifik antijenlere bağlanan IgE reseptörleri bulunur. Aktive olduklarında bu hücreler ani hipersensitizasyon cevapları için önemli olan (bkz. Anafilaktik Reaksiyonlar başlığı altındaki IgE Aracılı Patofizyoloji Bölümü) fizyolojik olarak aktif araçlar salgırlar. Mast hücreleri hem immün hem imün olmayan bir seri uyaran tarafından aktive edilir.

Proteinler

Sitokinler/İnterlökinler

Sitokinler, makrofajlar tarafından ikincil haberci (sekonder mes-sanger) olarak hareket edip endotelial hücreleri ve beyaz küreleri aktive etmeleri için sensitize edilen inflamatuvar hücre aktivatörleridir.⁸ İnterlökin-1 ve tümör nekroz faktörü, sitokinlerin

Tablo 9-3 Genel Anestezi Ve Rejyonel Anestezi Sırasında Oluşan Anafilaksin Tanınması

Sistem	Semptomlar	Belirtiler
Solunum sistemi	Dispne Huzursuzluk (göğüste ağrı)	Öksürük Wheezing Hapşırma Laringeal ödem Azalmış pulmoner kompiyans Fulminan pulmoner ödem Akut solunumsal yetmezlik
Kardiyovasküler	Baş dönmesi Keyifsizlik Retrosternal baskı	Dezoryantasyon Terleme Bilinç kaybı Hipotansiyon Taşikardi Disritmi Azalmış sistemik vasküler rezistans Kardiak arrest Pulmoner hipertansiyon
Cilt	Kaşıntı Yanma Karıncalanma	Ürtiker (kurdeşen) Kızarma Periorbital ödem Perioral ödem

Levy JH. *Anaphylactic Reactions in Anesthesia and Intensive Care*. 2nd ed. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1992'dan izinle yeniden yayınlanmıştır.

mişlardır.¹⁵ Antikorlar tarafından ortaya çıkarılan hayati tehlikesi olan alerjik reaksiyonlar meydana geldiğinde, anafilaktik reaksiyonlar olarak adlandırılır. Geçmişte immünolojik olmayan reaksiyonları tanımlamak için *anafilaktoid* terimi kullanılırdıysa da, şimdi bu terim nadiren kullanılmaktadır.

Anafilaktik Reaksiyonlar

IgE-aracılı Patofizyoloji

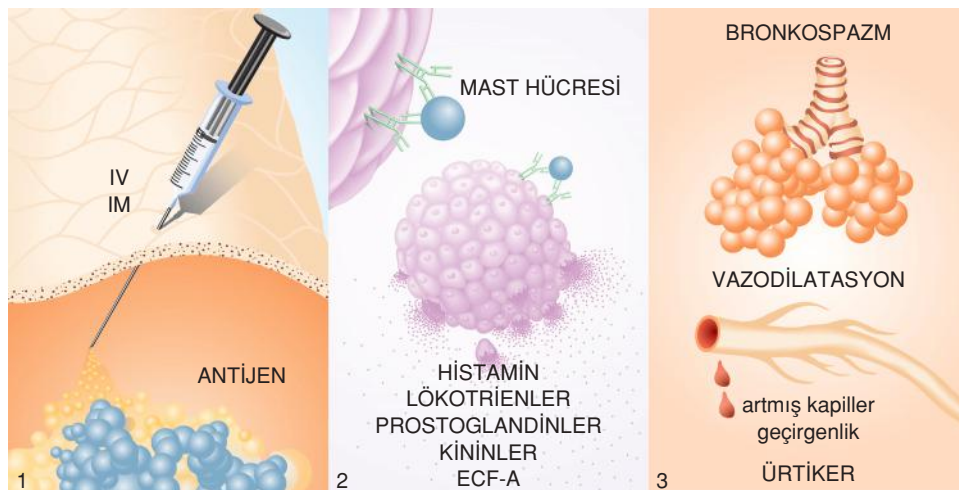
IgE antikorlarının antijen bağlanması anafilaksiyi başlatır (Şekil 9-7). Hasta kendi alerjik geçmişinden habersiz olsa da, antijene ya da benzer yapıdaki bir maddedeye önceden maruz kalmak duyarlılaşmanın oluşması için gereklidir. Tekrar maruz kalma durumunda, mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeylerinde bulunan iki immünespesifik IgE antikorunu arasında köprü oluşturmak için antijenin bağlanması, histamin, triptaz ve kemotaktik faktörleri de içeren depolanmış mediyatörleri serbest bırakır.^{13,16,17} Takiben araşidonic (*arachidonic*) asit metabolitleri (lökotrien ve prostaglandinler), kininler ve sitokinler sentezlenir ve hücrel aktivasyona cevap olarak bu mediyatörleri serbest bırakılır.¹⁸ Serbest bırakılan mediyatörler solunum sisteminde bronkospazm ve üst havayolu ödemi, kardiyovasküler sistemde vazodilasyon ve kapiller geçirgenlikte artış ve kutanöz sistemde ürtikerden oluşan kompleks semptomlar meydana getirirler. Aktivasyon sonrasında mast hücrelerden ve bazofillerden farklı mediyatörler salgılanır.

Anafilaksinın Kimyasal Mediyatörleri

Histamin H₁, H₂ ve H₃ reseptörlerini uyarır. H₁ reseptör aktivasyonu, vasküler endotelyumda kapiller geçirgenliği artıran ve havayolu ve vasküler düz kasların kasılmasına yol açan endotelyale bağlı gevşetici faktörü (nitrik oksit) serbest bırakır.^{16,19} H₂ reseptör aktivasyonu gastrik sekresyona neden olur, mast hücre aktivasyonunu inhibe eder ve vazodilasyona katkıda bulunur. Cilde enjekte edildiğinde histamin insanlarda klasik bül (artan kapiller geçirgenliğe bağlı doku ödemi) ve flare (kutanöz vazodilasyon) oluşmasına neden olur.^{20,21} Histamin insanlarda, endotelyal hücrelerde bulunan histamin N-metiltransferaz ve diamin oksidaz enzimleriyle hızlı bir şekilde metabolize olur.

Anafilaksinın Peptit Mediyatörleri

Mast hücrelerinden ve bazofillerden granülosit göçüne (kemotaksis) ve inflamatuvar uyarının olduğu bölgede toplanmaya neden olan faktörler salgılanır.^{17,18} Eozinofilik kemotaktik faktör



Şekil 9-7 Anafilaksi (tip 1 hipersensivite reaksiyonu) sırasında (1) antijen parenteral yol ile hastaya verilir. (2) Mast hücrelerinin veya bazofillerin yüzeyinde bulunan IgE antikoruyla köprü kurar. Kalsiyum veya enerji bağımlı olarak hücrelerden çeşitli mediyatörler (histamine, eozinofilik kemotaktik faktör, lökotrienler, prostoglandinler ve kininler) salınır. (3) Bu salınan mediyatörler solunum sisteminde, kardiak sistemde ve kutanöz sistemde karakteristik etkilere neden olurlar. Yaşamı tehdit eden ve çok ciddi etkiler vazoaktif mediyatörler tarafından kardiyovasküler sistemde ve solunum sisteminde ortaya çıkar (İzinle yayınlanmıştır: Levy JH. *Identification and Treatment of Anaphylaxis: Mechanisms of Action and Strategies for Treatment Under General Anesthesia*. Chicago, IL: Smith Laboratories; 1983).

aktivitesi yalnızca volatil anesteziklerle inhibe ediliyor gibi görünmeyip, aynı zamanda bu inhibisyon en azından bazı memeli sinapslarında, sinaptik fonksiyonda önemli bir azalma ile sonuçlanmaktadır. İntravenöz anesteziklerin sodyum kanalını inhibe ettiği gösterilmiştir, fakat bu etki supraklinik dozlardadır.^{93,94}

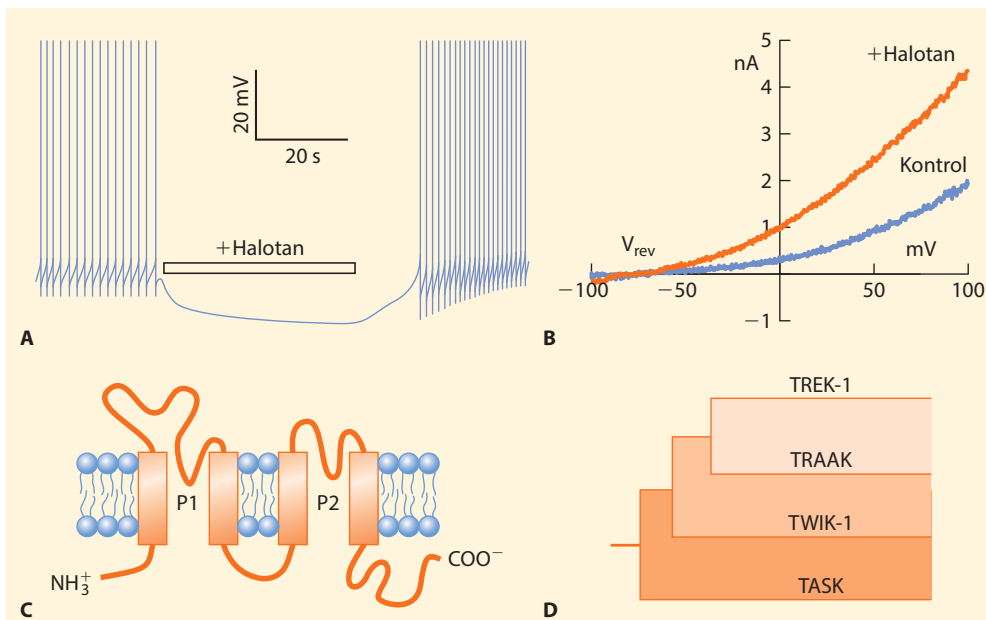
Voltaj-bağı kalsiyum kanalları [Voltage-dependent calcium channels (VDCCs)] spesifik hücre fonksiyonları için elektriksel aktiviteyi eşleştirir. İntravenöz sistemde VDCCs presinaptik terminalde yerleşerek aksiyon potansiyeliyle açılır. Bu hücre içine kalsiyumun girişine izin verir, sinaptik yarıktaki kalsiyum- bağımlı nörotransmitter salınımını aktive eder. Elektrofizyolojik özelliklere göre en az altı tip kalsiyum kanalı (L, N, P, Q, R ve T olarak) ve aminoasit dizi benzerliğine dayanan daha fazla sayıda kalsiyum kanalı tanımlanmıştır. N-, P-, Q- ve R tipi kanallarla bazı adı verilmemiş kanallar, daha çok sinir sisteminde eksprese edilir ve sinaptik transmisyonunda majör bir role sahip olduğu düşünülür. L-tipi kalsiyum kanalları, beyinde eksprese edilmekle birlikte, en iyi kardiyak, iskelet ve düz kasta eksitasyon -kasılma eşleşmesindeki rollerinde incelenmiş ve sinaptik iletimde daha az önemli olduğu düşünülmüştür. Anesteziklerin L ve T tipi akımlar üzerindeki etkileri iyi karakterize edilmiştir^{88,95,96} ve bazı çalışmalar anesteziklerin N ve P tipi akımlar üzerindeki etkilerini bildirmiştir.^{97,99} Genel bir kural olarak, bu çalışmalar, insanda anestezi oluşturmak için gerekli olan konsantrasyonun 2 ila 5 katında VDCCs (akımda %50 azalma) nı inhibe ettiğini, anesteziklerin klinik konsantrasyonlarında kalsiyum akımını %20 den daha az inhibe ettiğini göstermektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar VDCCs'nin anesteziye son derece duyarlı olduğunu bulmuştur. Takenoshita ve Steinbach¹⁰⁰ dorsal kök ganglionlarında halotanın subanestezik konsantrasyonlarında inhibe edilen T-tip kalsiyum akımını bildirmişlerdir. Ek olarak French- Mullen ve ark.¹⁰¹ guinea domuz hipokampüsünde pentobarbitalin anestezi oluşturmak için gereken konsantrasyonlarında inhibe edilen, tanımlanmamış bir VDCCs bildirmişlerdir. Bu nedenle, VDCC'ler genel anesteziklerin bazı eylemlerine

aracılık edebilir, ancak genel duyarsızlıkları onların büyük hedefler olmalarını imkansız kılar.

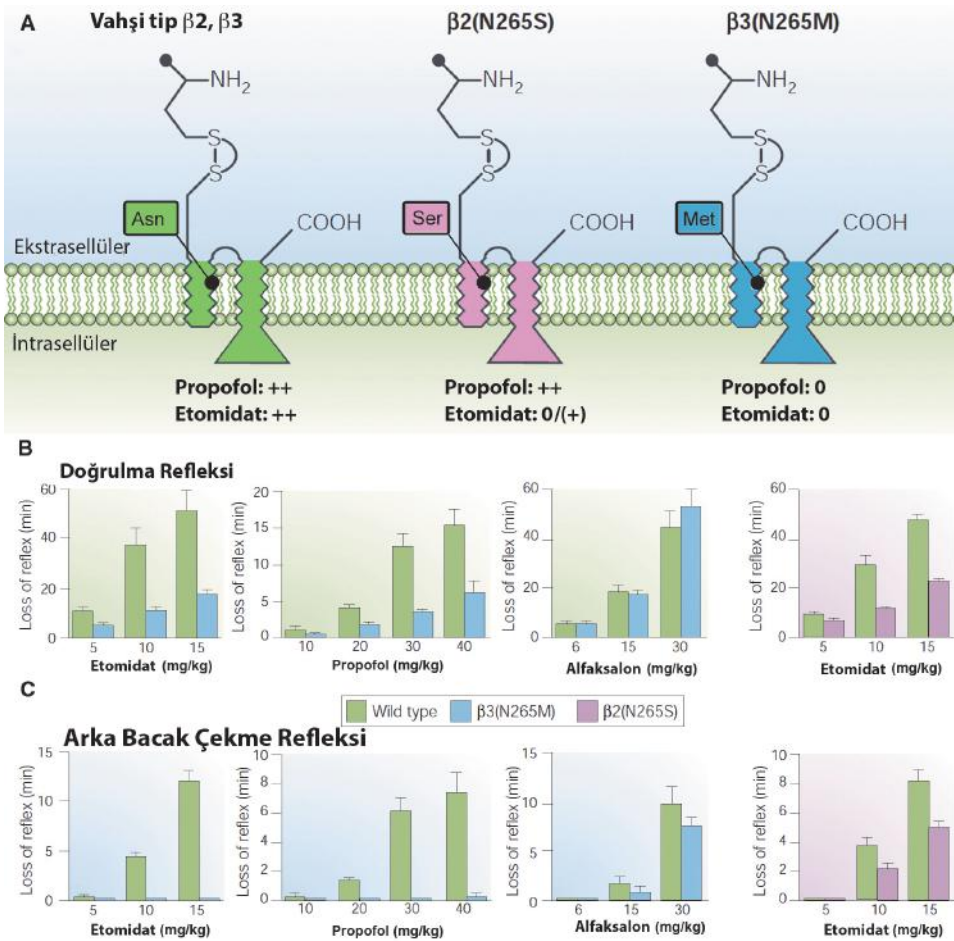
Potasyum kanalları, iyon kanalı tiplerinin en çeşitli olanlarından ve nöronların istirahat dinlenim potansiyeli, ikincil haberci ve ligandın aktive ettiği ve içe doğru akım kanalları olarak adlandırılan geniş bir voltaj aralığında açılan voltaj-kapılı, *background* veya sızdırma kanalları, bazen de birden fazla kategoriye giren kanalları içerir. Voltaj-bağımlı K⁺ kanallarını önemli derecede etkilemek için hem volatil hem de intravenöz anesteziklerin yüksek konsantrasyonları gereklidir.^{87,102,103} Benzer şekilde, klasik içe akım K⁺ kanalları sevofluran ve barbitüratlar nispeten duyarsızdır.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Bununla birlikte, bazı arkaplan K⁺ kanalları volatil anesteziye oldukça duyarlıdır.

Background veya sızdırma K⁺ kanalları hem volatil hem de gaz yapılı anestezikler tarafından aktive edilir.^{107,108} Background veya sızdırma kanalları bu şekilde isimlendirilir çünkü bu kanallar nöron istirahat membran potansiyeli dahil tüm voltajlarda açık olma eğilimindedir ve "sızıntı akımı" üretmektedir. Sızıntı akımı bulunduğu nöronların uyarılabilirliğini önemli ölçüde düzenlemektedir. Bir sızıntı kanalının anestezi aktivasyonu ilk olarak gölet salyangozu *Lymnea stagnalis*'in bir ganglionunda gözlenmiştir. Halotanın klinik konsantrasyonu I_{K(AN)} olarak bilinen bu kanalı aktive eden ve spontan ateşleyen nöronlarda sessizlikle sonuçlanır (Şekil 10-3A). Benzer anesteziye aktive arkaplan potasyum kanalı Winegar ve Yost¹¹⁰ tarafından deniz yumuşakçası *Aplysia*'da bulunmuştur. Bu omurgasız potasyum kanallarının volatil anestezi aktivasyonunun önemi, memelilerde geniş bir background potasyum kanal ailesi keşfiyle ortaya çıkmıştır. Bu memeli potasyum kanalları ardarda iki por oluşumu bölgesi ve dört transmembran segment (2P/4TM; Şekil 10-3C,D) ile benzersiz bir yapıyı paylaşmaktadır.¹¹¹ Patel ve ark.¹¹² volatil anesteziklerin memeli 2P/4TM ailesinin birçok üyesi üzerine etkilerini çalışmışlardır. TREK-1 kanallarının kloroform, dietil eter, halotan ve izofluranın klinik konsantrasyonları ile aktive edildiğini gös-

8



Şekil 10-3 Volatil anestezikler background K⁺ kanallarını aktive ederler. **A:** Halotan *Lymnaea stagnalis* (gölet salyangozu)'ndan elde edilen bir pacemaker nöronu, I_{KAN}'ı aktive ederek reversible şekilde hiperpolarize eder. **B:** Halotan (300 μM), COS hücrelerinde eksprese edilen insan rekombinant TREK-1 kanallarını aktive eder. Bu şekil akım-voltaj ile -88 mV reversel potansiyel (V_{rev}) arasındaki ilişkiyi gösterir, bir K⁺ kanalının göstergesidir. **C:** Bir memeli background K⁺ kanalının tipik bir subünitinin tahmini yapısı. Transmembran geçen dörtlü segmente (turuşlu dikdörtgenler) ve iki pordan oluşan bölgeye (P1-P2) dikkat edin. Bazı, fakat hepsi değil, 2P/4TM K⁺ kanalları volatil anesteziklerle aktive edilir. **D:** 2P/4TM ailesinin filogenetik ağacı (Franks N, Lieb WR. Background K⁺ channels: an important target for anesthetics? Nat Neurosci. 1999;2:395'dan izinle yayınlanmıştır).



Şekil 10-6 GABA_A reseptörünün β_2 ve β_3 subünitlerindeki mutasyonlar, etomidat ve propofol duyarlılığını azaltır. **A:** Knockin transgenik fareler, ikinci transmembran alandaki bir korunmuş asparagin (Asn)'in β_2 subünitinde bir serin'e (Ser) veya β_3 subünitinde bir metionin'e (Met) mutasyonu ile üretilmiştir. **B:** Yabani tipin ve iki knockin fare suşunun duyarlılıkları, hipnoz modeli olarak düşünülen doğrulma refleksi deneyinde ölçüldü. Etomidat ve propofol için mutant duyarlılıkları, vahşi tiple karşılaştırıldığında oldukça farklıdır. Nörosteroid alfaksalon, vahşi tip ve β_3 (N265M) suşunda eşit derecede güçlüdür. **C:** Yabani tip ve iki knockin fare suşlarının duyarlılıkları, hareketsizliği modellediği düşünülen ağırlı uyarana arka bacak çekme refleksi (hindlimb withdrawal reflex) ölçüldü. β_3 (N265M) suşunda hem etomidat hem de propofol için anlamlı duyarlılık yokluğuna dikkat ediniz (Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. Nat Rev Neurosci. 2004;5:709'dan uyarlanmıştır).

böyle bir hedef olarak gösterir. Volatil anesteziğin, GABA_A reseptör, bazı iki porlu potasyum kanalları ve HCN1 kanallarını içeren çok sayıda ilişkili hedefi olduğu görülmektedir. Genetik kanıtlar, Xenon'un aktivitesi ile ilgili olarak glutamat reseptörleri ve HCN2 kanallarına işaret etmektedir. Bazı sodyum kanalları, presinaptik proteinleri ve glisin reseptörleri gibi diğer olası anestezi hedefleri, farelerde genetik olarak test edilmeye devam etmektedir.

Anestezikler Santral Sinir Sisteminde Nerede Çalışır?

İmmobilite

Bir dizi kanıt, spinal kordun, anesteziğin naohş uyarılara karşı motor tepkileri inhibe ettiği ana alan olduğunu göstermektedir. Bu, elbette, çoğu anesteziğin potans ölçümünde kullanılan son noktadır. Rampil ve ark.^{209,210} florürlü volatil anesteziğin MAC değerlerinin, deserebre²⁰⁹ ya da servikal spinal kord transeksiyonu yapılmış sıçanda etkilenmediğini göstermiştir.²¹⁰ Antognini ve Schwartz.²¹¹ MAC'nin belirlenmesinde beyin ve omurilik katkısını araştırmak için keçilerin serebral dolaşımını izole etme stratejisini kullanmışlardır. İzofluran sadece beyine uygulandığında MAC %2.9, vücut ve beyine uygulandığında MAC %1.2 olduğunu buldular. Şaşırtıcı bir şekilde, izofluran tercihen beyne değil de vücuda uygulandığında, izofluran MAC'ı %0.8'e düşürülmüştü,²¹² ki bu da beyindeki anestezi etkinin, spinal kordu, mezensefalik lokomotor bölgesindeki nöronlar aracılığıyla

la zararlı uyarılara karşı duyarlılaştırıldığını gösterir.²¹³ Anesteziğin spinal korddaki etkisi çoklu hedefler yoluyla MAC'a dayanmaktadır. Volatil anesteziğin, spinal nöronların eksitasyon sinaptik transmiyonunu doğrudan azaltır.^{62,214-216} Propofol, antagonist pikrotoxin tarafından engellenebilen GABA_Aerjik bir mekanizma yoluyla ön boynuz nöronlarındaki aktiviteyi baskılar.²¹⁷ Buna karşın, izofluran hem arka boynuz nöronları hem de motor nöronları inhibe ederken, mekanizma GABA reseptörlerinden bağımsız gibi görünmektedir.²¹⁷ İzofluran ayrıca koordineli hareketlerde yer alan merkezi desen üreticilerinin (*central pattern generators*) internöronlarını baskılar.²¹⁸ Bu nedenle, anesteziğin noksiyus uyarılara tepki vermek için refleks arkaların desandan, afferent, efferent ve modülatör kollarını değiştirebilir.

Otonomik Kontrol

Anesteziğin, beyin sapı ve hipotalamustaki otonomik merkezler içindeki kardiyopulmoner ve termoregülatuar homeostatik devreler üzerinde derin etkiler meydana getirirler. Medulladaki inspiratuar nöronlar diyafragma kasılmasını aktive etmek için frenik motor nöronları harekete geçirirler. Halotan, köpeklerdeki bu nöronların spontan aktivitesini, glutamaterjik girdiyi azaltarak bastırır.²¹⁹ Anesteziğin ayrıca, beyin sapındaki çekirdeklerin aracılık ettiği kardiyovasküler refleksleri de bozar. Örneğin, nükleus ambiguus, parasempatik sinir sistemi tarafından kalp hızının düzenlenmesinde etkili olan kardiyak vagal nöronların efferentlerini içerir. Sıçanlarda, hem propofol hem de izofluran, GABA'ya yanıt olarak kardiyak vagal nöronların inhibitör potansiyellerini güçlendirir.²²⁰ Benzer şekilde, soliter tract'ın çekirde-

Bir IV enjeksiyonundan sonra herhangi bir zamanda, iki kompartmanlı kinetiklere sahip ilaçların plazma konsantrasyonu iki üstel terimin toplamına eşittir:

$$C_p(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (11-12)$$

burada t = zaman, $C_p(t)$ = t zamanında plazma konsantrasyonu, dağıtım fazı hattının A = y eksenini keşimi, α = dağıtım fazının hibrit hız sabiti, eliminasyon fazı hattının B = y eksenini keşimi, ve β = eliminasyon fazının hibrit hız sabitidir. Birinci terim dağıtım fazını karakterize eder ve ikinci terim eleme fazını karakterize eder. Enjeksiyondan hemen sonra, birinci terim, ikinci terimden toplam plazma konsantrasyonunun çok daha büyük bir bölümünü temsil eder. Birkaç dağılım yarı ömürlendikten sonra, birinci terimin değeri sıfıra yaklaşır ve plazma konsantrasyonu esas olarak ikinci terimin değerine eşittir (Şekil 11-6).

Çok bölümlü modellerde, ilaç başlangıçta sadece merkezi kompartman içinde dağılmaktadır. Bu nedenle, intrinsik görünür dağılım hacmi, merkezi kompartmanın hacmidir. Enjeksiyondan hemen sonra, mevcut ilaç miktarı dozdur ve konsantrasyon, dağıtım ve eliminasyon hatlarının keşişme toplamına eşit olan $t = 0$ zamanında tahmin edilen konsantrasyondur. Orta kompartmanın hacmi, V_1 , Denklem 11-6 değiştirilerek hesaplanır:

$$V_1 = \frac{\text{doz}}{\text{başlangıç plazma konsantrasyonu}} = \frac{\text{doz}}{A + B} \quad (11-13)$$

Klinik anesteziyolojide merkezi kompartman hacmi önemlidir, çünkü bir IV bolus enjeksiyonundan sonra pik plazma konsantrasyonunu belirleyen farmakokinetik parametredir. Hipovolemi, örneğin, merkezi kompartman hacmini azaltır. Dozlar uygun bir şekilde azalmazsa, daha yüksek plazma konsantrasyonları, olumsuz farmakolojik etkilerin insidansını artıracaktır.

IV enjeksiyondan hemen sonra, tüm ilaç merkezi kompartmanda bulunur. Eşzamanlı olarak, üç süreç başlar. İlaç merkezden, bir hacme (V_2) sahip olan çevresel kompartmana doğru hareket eder. Bu bölümler arası transfer, birinci dereceden bir süreçtir ve büyüklüğü, k_{12} oran sabitiyle ölçülür. İlacın periferik kompartmanda görüldüğü anda, bazıları merkezi bölüme geri döner, bu süreç, hız sabit değeri (k_{21}) ile karakterize edilir. İlacın merkezi ve çevresel bölümler arasında transferi, *dağıtım veya bölümlerarası klirens* tarafından belirlenir:

$$\text{Bölümlerarası Klirens} = Cl_{12} = Cl_{21} = V_1 \times k_{12} = V_2 \times k_{21} \quad (11-14)$$

İlacın uygulanmasından hemen sonra başlayan üçüncü işlem, ilacın merkezi kompartman vasıtasıyla sistemden geri dönüşümüz olarak uzaklaştırılmasıdır. Tek kompartmanlı modelde olduğu gibi, eliminasyon oranı sabiti k_e 'dir ve *eliminasyon klirensi* şöyledir:

$$\text{Eliminasyon Klirensi} = Cl_E = V_1 \times k_e \quad (11-15)$$

IV enjeksiyonundan sonra santral kompartman konsantrasyonundaki azalmanın hızı, bölüm hacimlerinin büyüklüğüne, bölümlerarası klirens ve eliminasyon klirensine bağlıdır.

Dengede, ilaç merkezi ve çevresel bölümler arasında dağıtılır ve tanım olarak, kompartmanlardaki ilaç konsantrasyonları eşittir. Bu nedenle, kararlı durumdaki (V_{ss}) dağılım hacmi olarak adlandırılan nihai dağıtım hacmi, V_1 ve V_2 'nin toplamıdır. Bir ilacın geniş doku alımı, büyük bir V_{ss} ile sonuçlanan, büyük bir

periferik kompartman hacmi tarafından yansıtılır. Sonuç olarak, V_{ss} vücudun gerçek hacmini büyük ölçüde aşabilir.

Tek kompartmanlı modelde olduğu gibi, çok kompartmanlı modellerde, eliminasyon klirensi, konsantrasyona karşı zaman eğrisi altındaki alanla bölünen doza eşittir. Bu alan, bölüm hacimleri ve bölümler arası klirenslerin yanı sıra, kararlı durum koşullarına ulaşmak zorunda kalmadan, keşişme noktalarından ve hibrit hız sabitlerinden hesaplanabilir.

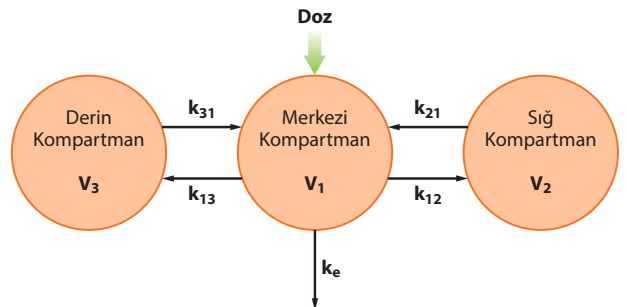
Üç Kompartman Modeli

Bazı ilaçların IV enjeksiyonundan sonra, öncelikle hızlı eliminasyon aşamasına, yıkım aşamasına geçmeden önce de daha yavaş eliminasyon aşamasına geçer. Bu nedenle plazma konsantrasyonu bu üç üslü terimin toplamıdır:

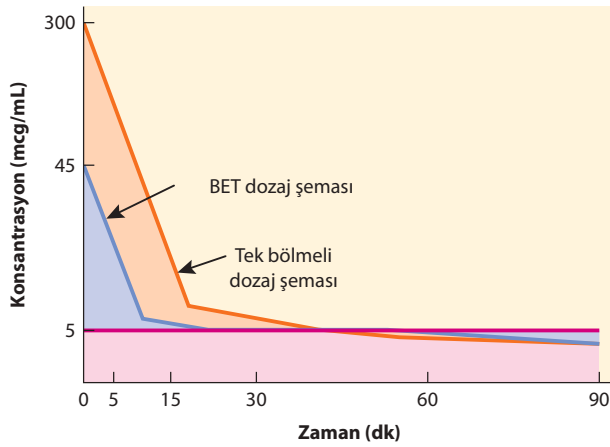
$$C_p(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ge^{-\gamma t} \quad (11-16)$$

t = zaman $C_p(t)$ = t zamanındaki plazma konsantrasyonu A = hızlı eliminasyon aşaması çizgisi keşişimi, α = hızlı eliminasyon aşamasının hibrit değışmezi, B = daha yavaş eliminasyon aşaması çizgisi keşişimi, β = daha yavaş eliminasyon aşamasının hibrit oranı sabiti, G = eliminasyon aşamasının keşişimi, γ = eliminasyon aşamasının sabit hibrit oranı. Bu üç aşamalı eğilim, üç kompartman modeli ile açıklanır (Şekil 11-8). İki kompartman modelinde olduğu gibi ilaç ana bölgeye enjekte edilir ve aynı yerde elimine olur. İlaç ana bölge ve iki periferik bölge arasında tersine çevrilerek transfer edilir ve iki dağıtım aşamasına tekabül eder. Ana bölge ve daha hızlı dengelenen ya da daha "sığ" olan periferik bölge arasındaki ilaç transferi birinci derece sabit oranı k_{12} ve k_{21} ile nitelendirilir. Daha yavaş dengelenen içeri ve dışarı transferi olan "derin" bölge birinci derece sabit oranı k_{13} ve k_{31} ile nitelendirilir. Bu modelde; V_1 , V_2 , V_3 olmak üzere toplamı V_{ss} olan üç adet bölgesel yoğunluk; hızlı bölgesel klirens, yavaş bölgeler arası klirens ve eliminasyon klirensi olarak üç klirens vardır.

Klinisyenlerin ilgisini çeken farmakokinetik parametrelerden olan klirens, dağıtım yoğunlukları, dağıtım ve eliminasyon yarılanımı, iki kompartman modelinde kullanılan hesaplamalara paralel olarak belirlenir. Bu parametrelerin doğru tahminleri ölçülen plazma yoğunlukları ve zaman verileriyle karşılaştırmasının doğru nitelendirilmesine dayanır. Sık görülen bir sorun da alınan numunenin eliminasyon sürecinin doğru şekilde tanımlanacak kadar uzun olmamasıdır. Eğer analiz ilacı düşük konsantrasyonda tespit edemezse benzer problemler ortaya çıkabilir. Aksine, bazen numuneler ilaç verilışı ardından yoğunluk aşamalarını doğru şekilde göstermeyecek kadar seyrek toplanmaktadır.^{36,37} Bir ilacın iki veya üç kompartman kinetiğı gösterip göstermedi-



Şekil 11-8 Üç kompartmanlı (bölümlü) farmakokinetik model şeması. Detaylar için metni inceleyin.

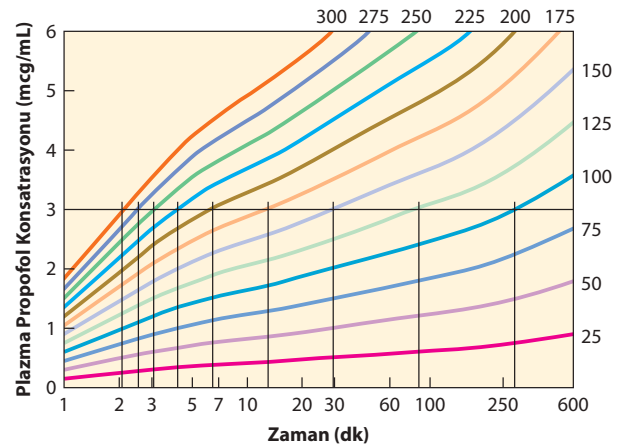


Şekil 11-14 Kararlı durum, tek kompartmanlı (bölmeli) farmakokinetik parametreler (kırmızı çizgi) ve Tablo 11-7'deki BET şeması (mavi çizgi) kullanılarak hesaplanan tek bir bolus ve infüzyon şemasının uygulanması sırasında ve sonrasında plazma propofol konsantrasyon profilinin bilgisayar simülasyonu 5 µg/mL'lik bir plazma konsantrasyonuna ulaşmak için. $V_{d,ss} = 262$ L ve $Cl_E = 178$ cm boyunca ve 70 kg ağırlığında 50 yaşındaki bir erkek için 1.7 L/dk.

merkezden periferik kompartmanlara ilaç kaybını telafi eden bir dizi infüzyon oranı azaltılabilir. Bu manuel dozlama şeması, B yükleme yükü bolus dozunda BET şeması olarak adlandırılır, E, eliminasyon klerensi ile uzaklaştırılan ilacın yerine konması için infüzyon ve T, ilacın periferik dokulara transferini telafi eden sürekli olarak azalan bir infüzyondur (Ör. Dağılım).⁹⁵ 5 µg/mL'lik bir hedef plazma konsantrasyonunu elde etmek için propofol için bir BET şeması örneği Tablo 11-7'de gösterilmiştir.

İzokonsantrasyon Nomogramı

Çok kompartmanlı farmakokinetiği takip eden bir ilaç için bir hedef plazma konsantrasyonunu korumak için gereken çeşitli infüzyon hızlarının hesaplanmasını yapmak için bir klinisyenin uygun simülasyonları gerçekleştirmek üzere bir temel bilgisayara ve yazılıma erişmesi gerekecektir. Uygun formüller ile, herhangi bir temel elektronik tablo ile herhangi bir temel bilgisayarda yapmak oldukça mümkündür. Bununla birlikte, daha sofistike farmakokinetik yazılımla (ör. SAAM II, WinNonLin, RugLoop, Stanpump) bile, bu klinisyenin dikkatini hastadan uzaklaştıran zaman alıcı bir süreçtir. 1994 yılında Shafer⁹⁶, çok merkezli bir sistem tarafından tanımlanan kararlı duruma doğru yükselen propofol için bir izokonsantrasyon nomogramı oluşturdu (Şekil 11-15). Bu grafik aracı, kullanıcıların IV anestezi ajanlarının optimal dozunu belirlerken doz-etki yerine, konsantrasyon-et-



Şekil 11-15 İstenen bir plazma propofol konsantrasyonunu korumak için tasarlanan propofol infüzyon oranlarını belirlemek için izo-konsantrasyon nomogramı. Bu nomogram, Schnider ve ark.'nın farmakokinetiğine dayanmaktadır. ve erken zaman noktalarını daha iyi tanımlamak için bir log-log ölçeğinde çizilmiştir. Eğri çizgiler, sağ ve üst kenarlar boyunca gösterilen çeşitli sürekli infüzyon hızlarından (µg/kg/dk cinsinden birimler) kaynaklanan zamana karşı plazma propofol konsantrasyonunu temsil eder. İstenilen hedef plazma propofol konsantrasyonuna (bu durumda 3 µg/mL) yatay bir çizgi konulur ve kavisli konsantrasyon-zaman grafiğinin her bir kesişimine dikey çizgiler yerleştirilir. Dikey çizgiler, infüzyon hızının, 3 µg/mL'de çizilen yatay çizgi boyunca soldan sağa doğru hareket ettikçe bir sonraki kesişen eğri tarafından temsil edilene ayarlanması gereken süreleri gösterir. Bu örnekte, infüzyon hızı 2.5 dakika içinde 300 µg/kg/dk'dan 275 µg/kg/dk'ya, 3 dakikada 250 µg/kg/dk'ya, 4.5 dakikada 225 µg/kg/dk'ya düşürülecektir ve böylece 260 dakikada 100 µg/kg/dk. değerine çevrilir.

kiyi kullanmasına izin verir. Nomogram, belirli bir ilaç için bir dizi farmakokinetik değişkenden sabit oranlı bir infüzyon için zaman uyumuna karşı plazma ilaç konsantrasyonunun hesaplanmasıyla oluşturulur. Bu tekli simülasyondan, ilacın farmakokinetik modeli tarafından tarif edilen kararlı durumdaki plazma ilaç konsantrasyonuna doğru yükselişi kolayca görselleştirebilir (ve tahmin edebilir). Bir dizi potansiyel infüzyon hızının simüle edilmesiyle, tek bir grafik üzerinde, her biri infüzyon hızıyla doğrudan orantılı olan ilaç konsantrasyonları ile bir dizi özdeş eğri çizilir.

İstenilen plazma ilaç konsantrasyonuna (y-ekseni) yatay bir çizgi yerleştirilerek, belirli bir infüzyon oranı için çizginin kesiştiği noktaların (x eksen) infüzyon hızının ne zaman ayarlanacağını temsil eden kesme hattında oran. Gösterilen örnekte (Şekil 11-15) 25 µg/kg/dk. artışlarla, öngörülen plazma propofol konsantrasyonları hedefin %10'u dahilinde 2 dakikadan daha düşük bir sapma ile hedefin altında kalmaktadır. Tahmini konsantrasyonun asla hedefin altına düşmemesi isteniyorsa, bir sonraki düşük infüzyona düşme süresi, sonraki aralığın orta noktasında olmalıdır. Infüzyonları müteakip orta nokta sürelerine genişletmek, gösterilen infüzyon artışlarıyla yaklaşık olarak %17'lik bir maksimum aşırı tahmin eğilimini ortaya koyacaktır. Öngörüler, sırasıyla daha büyük veya daha küçük infüzyon artışlarıyla nomogramlar oluşturularak artırılacak veya azaltılacaktır.

Nomogram ayrıca hedeflenen plazma propofol konsantrasyonunu artırmak veya azaltmak için de kullanılabilir. Yeni bir plazma ilaç konsantrasyonunu hedeflemek için, istenen konsantrasyonda yeni bir yatay çizgi çizilebilir. Mevcut zamana en yakın

Tablo 11-7 120 Dakika İçin 5 µg/mL Propofol Plazma Konsantrasyonuna Ulaşmak İçin Bolus-Eliminasyon-İnfüzyon (BET) Şeması

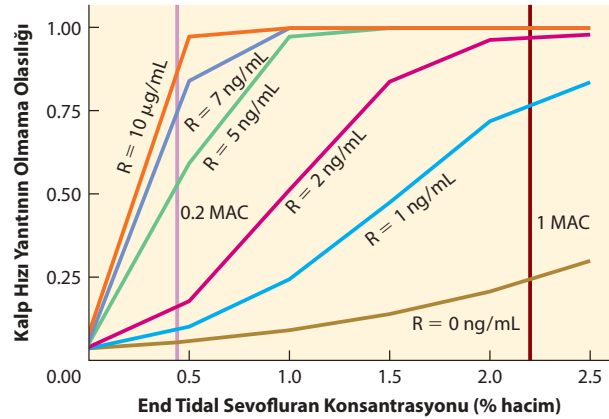
Bolus	2.8 mg/kg	
İnfüzyon	238 µg/kg/dk	0-10 dk
	187 µg/kg/dk	10-20 dk
	136 µg/kg/dk	20-60 dk
	112 µg/kg/dk	60-120 dk

Anestezi için kapalı döngü sistemleri, tasarım ve uygulama için en zor olanıdır çünkü "anestezi" nin kesin tanımı, "anestezi derinliği" için sağlam bir monitör gibi, zor olmaya devam etmektedir.⁸⁸ Bilinç değişikliği, anestezi, işlenmiş EEG parametrelerine eşlik etmelidir çünkü Bispektral İndeks (BIS), elektroensefalografik entropi ve işitsel uyarılmış potansiyeller gibi bilinç düzeyi ile anestezinin kapalı döngü kontrolünü üstlenmesini mümkün kılmaktadır. Bu araçları daha güvenilir hale getirmek için daha fazla ilgi duyulmaktadır. Çünkü etki kompartmanı dahil olmak üzere farmakokinetik modelleme, bu tür modellerin ilaç dağıtım sistemlerine uygulanması ve bu modellere dayanan uyarlamalı kontrolörlerin yaratılması gibi ilerlemeler rutin hale gelmiştir. Anestezinin akla uygun bir şekilde hayal edilebilir.¹⁵⁹ Son 10 yılda, propofol veya propofol ve remifentanil'in kapalı döngü tesirini araştıran klinik deneyler, ilaç dağıtımında üstün verimi ve kapalı döngü cihazları ile anesteziye ortaya çıkarak, elle titrasyona göre deneyimlemişlerdir. anestezi sağlayıcıları.¹⁶⁷⁻¹⁷² Şu ana kadar düzenleyici kurum engelleri nedeniyle tıbbi uygulamalarda pazarlamak için gerçek bir kapalı döngü sistemi getirmek zor olmuştur. Düzenleyici bir bakış açısıyla, bir açık döngü (openloop) TCI sisteminin elde edilmesi çok daha kolaydır ve gerçek kapalı çevrim sistemlerinin faydalarının bir çoğunu sunar. Bir düzenleyici ya da tasarım "atılım" olmadıkça, anestezi için kapalı-döngü sistemleri muhtemelen teorik ve deneysel alemlerde kalacaktır.^{173,174}

İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Yanıt Yüzey Modelleri

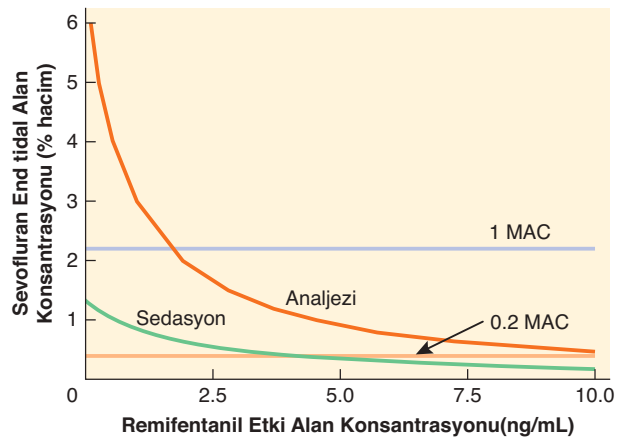
Bir operasyon sırasında, uygulanan anestezi ilaç seviyesi, devam eden olaylara amnezi sağlamak, zararlı uyarıya hareketsizlik sağlamak ve zararlı uyarıya sempatik yanıtı körüklemek için ayarlanır. Tek başına bir sedatif-hipnotik yüksek dozda (yani, uçucu bir anestezi veya propofol) yeterli bir anestezi durumuna ulaşmak mümkün olsa da, gerekli ilaç konsantrasyonunun etkisi genellikle aşırı hemodinamik depresyonla⁸⁰ ve aşırı derecede derin hipnoz düzlemiyle ilişkilidir, bu morbidite veya mortalite ile ilişkili olabilir.^{175,176} bu nedenle, yan etkileri sınırlamak için bir opioid ve bir sedatif-hipnotik birlikte uygulanır. İki uçucu anestezi veya uçucu anestezi ve propofolün uygulanması net katkı etkisi oluşturmaya rağmen, çoğu farmakolojik etki için bir opioid ve bir sedatif-hipnotik kombinasyonu sinerjiktir. Opioid ve sedatif-hipnozları arasındaki etkileşimleri anlayarak, tek bir ilaç (örneğin, hemodinamik bozulma, solunum depresyonu uzun süreli) yüksek konsantrasyonu ile ilişkili istenmeyen anta-buse en aza indirirken istenen klinik etkiyi üretmek bu iki ilacın hedef konsantrasyon çiftleri seçmek mümkündür.

Bir opioid ve bir sedatif-hipnotik arasındaki farmakodinamik etkileşimleri değerlendirmek için tasarlanmış çalışmalar geleneksel olarak bir veya iki sabit doz veya opioid konsantrasyonlarını çeşitli tanımlanmış konsantrasyonlara veya sedatif-hipnotik dozlara eklemenin etkilerine odaklanmıştır. Bu etkileşim verilerinin^{79,80,177-184} grafik gösterimi en çok paralel doz yanıt eğrilerinin kaymasını göstererek gerçekleştirilir (Tablo 11-25). Alternatif bir matematiksel model, eşit etki ile sonuçlanan doz kombinasyonlarını gösteren izobologram-iso-etki eğrileridir (Şekil 11-26). İzobolografik analiz, iki ilaç arasındaki etkileşimi katkı maddesi, antagonistik veya sinerjik olarak karakterize etmenin ek yararı vardır (Şekil 11-27), doz yanıt eğrilerinin kaymaları, egrideki sola doğru bir kayma ile gösterilen etkileşimin katkı maddesinden daha fazla olup olmadığını belirlemek için daha karmaşık konsantrasyonlar gerektirir.

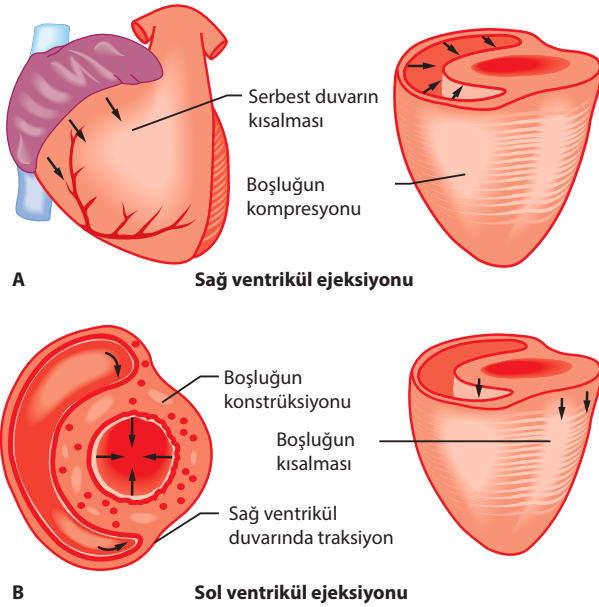


Şekil 11-25 Sevofluranla indüklenen analjezi için remifentanil konsantrasyon-etki eğrisi üzerine etkisi (gönüllülerde 5 saniyelik 50 mA tetanik stimülasyona hiçbir hemodinamik cevap yok). Her bir eğri, sevofluran için, sabit bir etki alanı konsantrasyonu olan, remifentanil ile konsantrasyon-etki ilişkisini temsil eder. Eğrilerdeki sola kayma, remifentanilin yeterli analjezi üretmek için gereken sevofluran miktarını azalttığını göstermektedir. Konsantrasyon yanıt eğrilerinin eğimindeki değişiklikler sevofluran-remifentanil arasında önemli bir farmakodinamik sinerji olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu farmakodinamik etkileşime bir tavan etkisi olduğunu unutmayın - remifentanil konsantrasyonu arttıkça soldaki kaymanın büyüklüğü azalır. (Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, et al. Opioid-volatile anesthetic synergy: a response surface model with remifentanil and sevoflurane as prototypes. *Anesthesiology*. 2006;105:267-278.)

Tüm olası konsantrasyonlar ve etkiler için iki ilaç arasındaki etkileşimin tam spektrumunu tam olarak karakterize eden alternatif bir matematiksel model, yanıt yüzeyi modelidir.^{84,87} Bir yanıt yüzeyinin yüzey morfolojisi, yalnızca etkileşimin katkısız mı, sinerjik mi olduğunu veya antagonistiktir, fakat modelin kendisi, iki ilaç arasındaki etkileşimin derecesini nicel olarak tanımlayabilir.



Şekil 11-26 Sedasyon (yeşil çizgi) için remifentanil - sevofluran etkileşimi ve gönüllüler için elektriksel tetanik stimülasyona (kırmızı çizgi) analjezi. İlgili %95 izoboller (eğriler), istenen farmakodinamik son noktayı üretme olasılığı %95 olan, sayısız hedef konsantrasyon çiftleri olan remifentanil ve sevofluranı göstermektedir (Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, et al. Opioid volatile anesthetic synergy: a response surface model with remifentanil and sevoflurane as prototypes. *Anesthesiology*. 2006;105:267-278.)



Şekil 12-2 RV ve LV'nin kontraksiyon özelliklerini ve boşaltma modlarını gösteren çizim. Her ventrikül tarafından dışarı atılan hacimler eşittir, ancak LV'nin, RV'den yaklaşık dört ila beş kat daha büyük bir basınçta volüm çıkarmak için daha sirkümfleksiyel bir kas duvarına ihtiyacı vardır.

ve LV kontraksiyonuna ilave olarak, RV kontraksiyonu süresince RV'ye ilave eksternal yardım sağlamaktadır. Bu 2 faktör, RV'nin tek başına kontraktıl kabiliyetinden daha ziyade RV'nin mekanik avantajını iyileştirmektedir, ve bunu yaparken, odanın daha ince olan duvarlarını kısmen telafi eder. Bu durum her kardiyak siklusta, RV'nin LV'ye aynı strok volüm (atım volümü) ejekte etmesini sağlar. Bununla birlikte, afterload artışını daha kolaylıkla dekompanse edebilir çünkü RV kendisinden daha kalın ve kaslı LV'den, %20 daha az total atım işi yapabilir. Bununla birlikte, RV'nin daha fazla kompliyansının olması, kaslı LV'den daha kolay bir şekilde akut artışlara uyum sağlamasına neden olur.

Kapak Yapısı

İki çift, yarı saydam, makroskopik olarak avasküler olan kapaklar, kanın normal bir kalpte tek yönlü hareket etmesini sağlarlar. Pulmoner ve aortik kapaklar, sırasıyla RV ve LV'yi PA ve aortadan ayırır. Kontraksiyon ve relaksasyon süresince basınç gradiyentine cevap olarak kapaklar açılır ve kapanır. Pulmoner kapak, dudakları anatomik lokalizasyonlarına göre (sağ, sol ve anterior) isimlendirilir. Oysa aortik kapak yaprakları eğer varsa (sağ, sol veya olmayan) komşu koroner arter ostiyumuna karşılık gelir. Pulmoner ve aort kapaklarının açıklık alanları, ejeksiyon sırasında kapak halkalarına karşılık gelen enine kesit alanlarına neredeyse eşittir. Valsalva sinüsleri, aort yaprağının hemen üstündeki aort kökünün genişlemiş segmentleridir. Sinüsler içerisinde, valf yapraklarının fırlatma sırasında aort duvarına yapışmasını önleyen ve diyastol sırasında yaprak hareketini koruyarak kapak kapanmasını kolaylaştıran hidrolik akış girdapları meydana gelir.⁴ Bu hareketler kapak yaprakçıklarının istemeden de olsa sağ ve sol koroner ostiyumu tıkamasını önler. Proksimal PA, Valsalva sinüslerini içermez.

LA ve LV arasında bulunan Mitral kapağın iki yaprakçığı vardır (anterior, oval ve posterior ay şekilli) ve eğer şeklinde 3 boyutlu bir yapıdır.^{5,6} Yaprakçıkların birbirine adaptasyonu so-

nucunda, ön yaprağın dışbükey bir sınır oluşturması ile birlikte merkezi bir eğri oluşur. Şekillerindeki farklılıklara rağmen, ön ve arka yaprakçıkların benzer enine kesit alanları vardır, çünkü arka yaprakçık halka çevresinin daha büyük bir yüzdesini kaplar. Anteriyolateral ve posteromediyal kommissürler, yaprakçıkların halkalarında yaprakçıklarla bağlantılıdır ve karşılık gelen her papiller kasın üzerinde lokalizedir. Geç LV relaksasyonunda, LA ile LV arasında pozitif bir basınç gradiyenti oluşur çünkü LV basıncı LA basıncı değerinin altına düşer, mitral kapağı açar ve kanın LA'dan LV'ye dökülmesine neden olur (erken ventriküler dolma). LV'nin açılması ve elastik recoil (geri çekilme), bu olaya daha fazla katkıda bulunur. Mitral kapak, erken sistol sırasında hızla artan LV hidrolik basıncı ile kapanır ve kapak yaprakçıklarını süperiyör yönde zorlar. Korda tendinea'lar kısıtlayıcı kablolar gibi hareket ederek mitral kapak yaprakçıklarının süperiyör hareketini kısıtlar, koaptasyonu (yaprakların birbiri ile ahenk halinde çalışması) kolaylaştırır. Uygun şekilde fonksiyon gösterdiğinde, korda tendinea'lar, mitral yaprakçıkların prolabe olmalarını veya LA içine invert olmalarını önler. Bunun aksine, korda tendinea rüptürü mitral regürjitasyonların (yetmezlik) sık nedenlerinden biridir çünkü koaptasyon alanının ötesinde aşırı yaprakçık hareketi meydana gelir, basınçlı LV'den daha düşük basınçlı LA'ya retrograd kan akımına sebep olur. Primer ve sekonder korda tendinaller sırasıyla yaprak kenarlarına ve gövdelerine bağlanırken, tersiyer kord'lar distal posteriyör yapraklara veya hemen halkaya komşu miyokard içine bağlıdır. Papiller kaslar, LV ile kontrakte olan subendokardiyal miyokardiyumdan oluşur. Normalde her papiller kasın her iki mitral kapak yaprağına kordal bağlantısı vardır. Papiller kas kontraksiyonu korda'yı gerer, bu sayede diğer bir mekanizma ile aşırı yaprak hareketini önler. Mitral annulusun etrafındaki subepikardiyumdaki sfinkter benzeri bir kasılma ile sıkılması da ayrıca mitral kapak kapanmasına yardımcı olmaktadır. Mitral kapak aparatları, iki ana nedenden dolayı normal LV fonksiyonu için çok önemlidir. Birincisi; valf aparatları, LV kontraksiyonu sırasında pulmoner venlere ve LA'ya kan akımının reflüsünü önleyerek, LA'dan LV'ye tek yönlü kan akımını sağlar. Daha önce bahsedilen korda rüptürüne ek olarak, papiller kas iskemisi veya enfarktüsü mitral aparatın yetmezliğine neden olup, akut mitral regürjitasyon ile sonuçlanabilir. İkincisi: Mitral aparat LV sistolik fonksiyonuna da katkıda bulunabilir çünkü papiller kas kısılması LV apikal kontraksiyonuna yardımcı olur. Bu etki, sıklıkla mitral kapak replasmanı süresince bariz olur çünkü papiller kasa bağlı birçok kordal bağlantı kasıtlı olarak ayrılır. Mitral aparat yapısının bu yapısı, LV ejeksiyon fraksiyonunu azaltır ve mitral kapak replasmanı uygulanan bazı hastalarda, özellikle önceden var olan LV sistolik disfonksiyonlularda, kardiyopulmoner bypassa zorlanmaya neden olabilir.

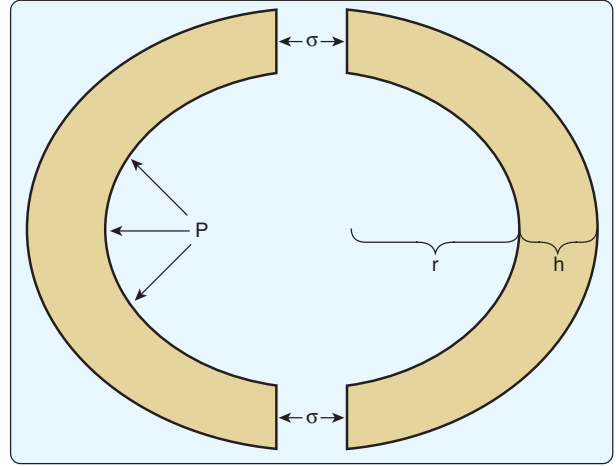
Triküspid kapak normalde anterior, posterior ve septal yaprakçıklardan oluşur.⁷ Posterior yaprak genellikle anterior ve septal yaprakaktan daha küçüktür. Triküspid kapak RA'dan RV'ye tek yönlü kan akımını sağlar. Septal papiller kasın saptanması, bazı konjenital kalp hastalığı olan bireylerde RV ile LV'nin morfolojik olarak ayrımında kullanılabilir (büyük damarların transpozisyonu gibi). Anterior apikal tarafı ile septal papiller kas arasında uzanan miyokardiyumun lateral segmenti, moderatör bant olarak bilinir, embriyolojik RV inflow ile outflow yollarını ayırır. Mitral kapağın aksine, triküspid kapak kollagen annülüs içermez. Bunun yerine, triküspid yaprakları, RA'yı RV'den ayıran atriyoventriküler aralıktan, oluktan orijin alır. Özellikle, proksimal sağ koroner arter bu oluk içinde uzanır ve triküspid kapak onarımı veya replasmanı sırasında damara azami dikkat edilmelidir.

rine, bir "aktif" kompleks oluşur, bu yapı reaksiyonun kimyasal enerjisini potansiyel enerji olarak tutar. Aktin yokluğunda, ADP ve fosfatın miyozinden ayrılması, miyozin ATPaz'ın hız sınırlayıcı aşamasıdır. Bu koşullar altında, kas gevşek vaziyette kalır. Bununla birlikte, miyozin-ADP-fosfat kompleksi aktin'e bağlandığı zaman, miyozin ATPaz'ın aktivitesi bariz olarak artmıştır ve ATP hidrolizinden alınan kimyasal enerji mekanik işe transfer edilir. Aktin'deki yapışma alanına miyozinin bağlanması, miyozin başından fosfat anyonunu açığa çıkartır, her iki miyofilamentte gerginlik yaratan çapraz köprü içinde benzersiz bir moleküler konformasyonu üretir.²⁵ Aktive edilen bu oluşumdan, ADP'nin ve depolanan potansiyel enerjinin salınması, çapraz köprünün (güç darbesi) menteşe noktasında, miyozin heliksel kuyruk bölgesini globüler miyozin kafasından ve bununla ilişkili hafif zincir proteinlerinden ayıran dönme üretir. Her bir çapraz köprü rotasyonu 3 ila 4 x 10⁻¹² N kuvvet üretir ve aktin molekülü boyunca miyozin'i 11 nm hareket ettirir.²⁶ Miyozin başı rotasyonu ve ADP salımının tamamlanması ile hemen miyozin-aktif kompleksi ayrılmaz, ancak düşük enerji bağlı (rigor) durumu bırakır. Miyozin ve aktin'in ayrılması, yeni bir ATP molekülünün miyozine bağlanmasını gerektirir. İşlem yeterli bir ATP desteği olması ve tropinin-tropomiyozin inhibisyonunun aktin üzerindeki miyozin bağlama bölgesini bloke etmemesi şartıyla tekrarlanır.

Birçok faktör, otonom sinir sistemi aktivitesinden veya vazomotorik ilaçların uygulanmasından bağımsız olarak, çapraz köprü biyokimyasını ve miyokard kontraktilesinin etkinliğini etkileyebilir. Miyozin ATPaz aktivitesi ile boşaltılan kas kısalmasının (V_{max}) maksimum hızı arasında, doğrudan bir ilişki vardır. Sarkolemmal depolarizasyondan sonra ortaya çıkan hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonundaki normal artış (10⁻⁷ ila 10⁻⁵ M arası), aktin ile etkileşime girmeden önce V_{max}'ı artırarak, bazal miyozin ATPaz aktivitesini beş kat artırır. Kontraksiyon kuvveti, sarkolemmal depolarizasyondan hemen önce sarkomer uzunluğuna da bağlıdır. Bu uzunluğa bağlı aktivasyon (Frank-Starling etkisi) miyofilament Ca²⁺ sensitivitesindeki artışla, miyofilamentler arasındaki boşluktaki olumlu değişiklikler ile veya titin kaynaklı elastik geri tepme bağlantılı olabilir. Kontraksiyon sırasında (Anrep etkisi) veya atımlar arasındaki uzun süreli bir aradan sonra (Woodworth fenomeni), yükte ani bir artış (uzunluğa bağlı bir aktivasyon mekanizması aracılığıyla) kasılma kuvvetini geçici olarak artırır. Artmış miyofilament Ca²⁺ duyarlılığı ve daha fazla SR Ca²⁺ salınımı, daha hızlı kardiyak miyozit stimülasyon sıklığının pozitif inotropik etkisinden sorumlu olduğu varsayılan mekanizmalardır (Treppe fenomeni; aşağıya bakınız)

Laplace Kanunu

Laplace Kanunu, kalp miyozitinde gözlenen gerginlik ve uzunluktaki değişimlerin, normal bir kalpte meydana gelen basınç ve hacimdeki değişikliklere dönüşümünü sağlar.²⁷ Basıncı, sferik bir kabuk, kardiyak miyozit gerginliğini ve uzunluğunu LV basıncı ve hacmiyle ilişkilendirmek için basit bir model örneğidir (Şekil 12-9). LV'nin geometrisi daha çok oval elipsoide benzer,²⁸ ama basınçlı bir küre örneği şu andaki konunun tartışılması için oldukça faydalıdır. Her miyozitteki gerilme gelişimi LV duvar stresini artırır (σ ; kesit alanı üzerine uygulanan gerginlik), bu da sıvı (kana) uygulandığında basınca (p) dönüşür. Laplace Kanununun açıklanmasında üç varsayım kullanılmıştır: birincisi; LV, iç yarıçapı (r) ve homojen duvar kalınlığı (h) ile sferik bir şekildedir; ikincisi, σ 'nın LV duvarının kalınlığı boyunca sabit olduğu varsayılır ve üçüncüsü, LV statik dengede bulunur (yani aktif olarak daralmaz). Bu modelde, "p" LV'yi genişlemeye zor-

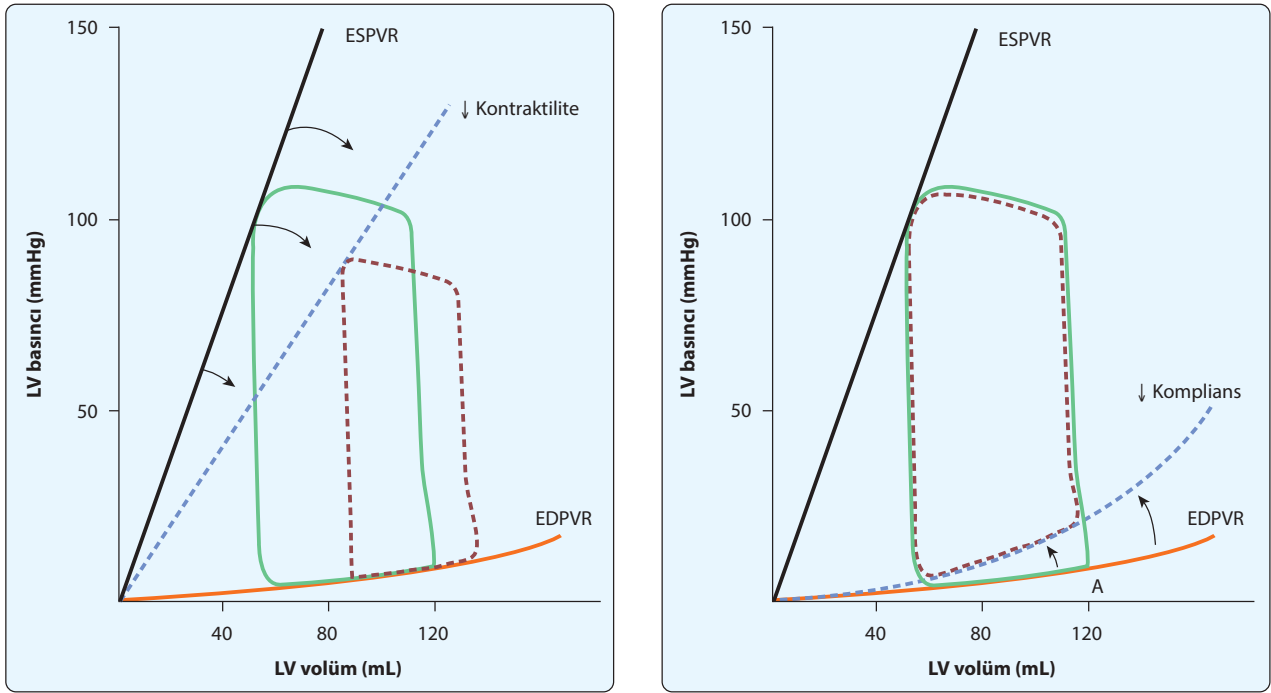


Şekil 12-9 Bu şematik diyagram, teorik LV küresi içindeki karşılıklı kuvvetleri (Laplace kanunu) betimlemektedir. LV basıncı (P) küreyi ayırır, oysa duvar stresi (σ) küreyi bir arada tutar. r, LV yarıçapı; h, LV kalınlığı (Kaplan JA, Reich DL, Savino JS. Kaplan'ın Kardiyak Anestezisi: Echo Dönemi, 6. baskı, St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 2011: 105.'dan izinle çoğaltılmıştır).

layan kuvvettir, " σ " ise bu genişlemeye direnç gösteren kuvveti temsil eder. $\sigma = pr/2h$ formülüyle kolaylıkla gösterilebilir ki bu; duvar stresinin basınç ve boşluk yarıçapı ile doğrudan ve duvar kalınlığı ile ters olarak değiştiğini gösterir. Modelin varsayımlarına ve sadeliğine rağmen, Laplace kanununun bu versiyonu, LV duvar stresini değiştiren faktörleri ve kardiyak patolojinin onları nasıl etkileyeceği konusunda bizlere açıklama sağlar. Örneğin, şiddetli aort stenozu varlığında veya kontrol edilemeyen esansiyel hipertansiyon varlığında oluşan kronik artmış LV basıncı (p) σ 'yu artırır çünkü bu değişkenler doğrudan ilişkilidir. Benzer olarak, kronik mitral regürjitasyonla bağlantılı LV dilatasyonu da σ 'yu artırır çünkü LV'nin internal çapı (r) daha büyüktür. Özellikle, bu durumlardan birinde oluşan duvar stresinde artış daha fazla miyokardiyal oksijen tüketimine neden olur çünkü her miyozit, daha büyük gerilme olduğunda daha fazla enerji kullanılır.²⁹ Tersine, duvar kalınlığında (h) bir artış σ 'yu azaltır. Bu gözlem bize, hipertrofinin, artmış duvar stresine karşı cevap niteliğinde her bir miyozitte oluşan gerilimi azaltan önemli bir kompensatuar mekanizma olduğunu vurgulamaktadır. Laplace Yasası'nın anatomik olarak daha gerçekçi bir şekilde LV geometrisi ve duvar gerilmesinin kullanıldığı daha ayrıntılı açıklamaları türetilmiştir, ama basınca karşı duvar gerilimi, yarıçap ve duvar kalınlığı ile ilgili temel prensipler bu modellerde vazgeçilmez unsurlardır.^{30,31}

Kardiyak Döngü

Olayların geçici ilişkisi³² Şekil 12-10'da gösterilmiştir. ECG'nin QRS kompleksi RV ve LV depolarizasyonunu gösterir. Bu elektiriksel aktivasyon kontraksiyonu (sistolü) başlatır ve her iki boşluk (LV>RV) basınçlarında hızlı artış ile bağlantılıdır. RV ve LV'deki basınçlar RA ve LA'daki basınçları geçtiğinde, sırasıyla trikuspid ve mitral kapaklar kapanır ve ilk kalp sesi oluşur (S₁). İzovolemik kontraksiyon, hızlı ejeksiyon ve yavaş ejeksiyon fazları, LV sitolünün 3 major fazlarıdır. İzovolemik LV kontrak-



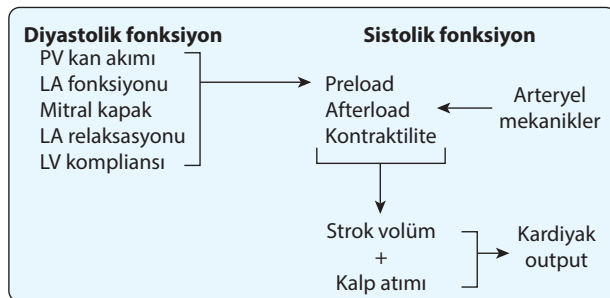
Şekil 12-12 Bu şematik gösterimler, miyokard kontraktilesinde azalma-end-sistolik basınç-volüm ilişkisi (ESPVR, sol panel) eğrisinde azalma ve LV kompliansında azalma-end-diyastolik basınç-volüm ilişkisi (EDPVR; sağ panel) eğrisinde artma sonucu oluşan, sabit LV basınç-volüm diyagramındaki değişiklikleri göstermektedir. Bu diyagramlar kalp yetmezliğinin LV sistolik veya diyastolik disfonksiyondan bağımsız olarak kaynaklanabileceğini vurgulamaktadır (Kaplan JA, Reich DL, Savino JS. Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era. 6th ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 2011:107.'dan izinle çoğaltılmıştır).

- 6 kalp ritmi kardiyak output'u belirler. LV'nin yapısal bütünlüğü, bir pompa olarak LV'nin etkinliği için gereklidir. Örneğin, kan akımı boşluklardan, anormal yolla (Ör. Soldan sağa şantlı ventriküler septal defekt) veya valvüler disfonksiyonla (örneğin ciddi mitral regürjitasyon) ileriye olan akımı azaltabilir; çünkü kan düşük basınç çıkışlarına yönlendirilir (bu örnekte sırasıyla RV veya LA) ve kan doğrudan aorta içine ejekte edilmez. Pulmoner venöz kan akımı, LA ve mitral kapak fonksiyonu, perikardiyal kuvvetler ve LV'nin aktif (relaksasyon) ve pasif (komplians) diyastolik özellikleri, LV'nin normal basınçta uygun bir şekilde dolum kabiliyetini belirler (yaklaşık 10 mmHg).⁵³ Bu değişkenlerin

herhangi birinde meydana gelen olumsuzluklar optimal LV dolumunu azaltır ve LV sistolik disfonksiyonundan bağımsız olarak kalp yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunabilir.

Kalp Hızı

İzole kalp kasının kasılma durumu, stimülasyon sıklığı ile doğrudan ilişkilidir. Bu fenomen Bowditch, "merdiven" veya "Treppe" etkisi veya "kuvvet sıklığı" ilişkisi olarak bilinir. Gelişmiş Ca^{2+} siklus etkinliği ve artan miyofilament Ca^{2+} duyarlılığı Bowditch etkisinden muhtemelen sorumludur. Maksimum kontraktıl kuvveti, izole kalp kasında 150-180 stimülasyon/dk.'da oluşturulur. Bu deneysel veriler, eğitimli antrenmanlı atletlerde yoğun aerobik egzersiz sırasında yaklaşık 175 vuru/dk. kalp hızında kardiyak output'un venöz dönüşünün ideal uyumunu belirten klinik gözlemleri desteklerler. Kontraktilite, 175 vuru/dk. kalp hızının geçilmesi durumlarında düşmeye başlar; çünkü LV relaksasyon anormallikleri bu hızda gelişmeye başlar. Kontraktıl aparatın yetersiz Ca^{2+} alımı, azalan LV dolum zamanı ve yetersiz diyastol süresinden kaynaklanan azalmış koroner arter perfüzyonu, inotropik durumunun ve bariz taşikardi durumlarında kardiyak output'un azalmasına katkıda bulunur. Bu nedenle, taşiaritmiler veya hızlı pacing'ler sağlıklı bireylerde dahi bariz hemodinamik bozukluklara sebep olabilir. Bowditch etkisi, kontraktilitenin artırıldığı ve LV dolumundaki (Ör. Perikardiyal tamponad, konstriktif perikardit) bariz bozukluklarla karakterize hastalık durumlarında yeterli arteriyel kan basıncının sağlandığı durumlarda önemli bir mekanizmadır. İnternal-kuvvet etkisi, bir ekstrasistolde sonra LV kontraksiyon kuvvetinin artmış oldu-



Şekil 12-13 Bu çizim LV diyastolik (solda) ve sistolik (sağda) fonksiyonunu belirleyen ana belirleyicileri göstermektedir. Pulmoner venöz (PV) kan akışı, LA fonksiyonu, mitral kapak bütünlüğü, LA gevşemesi ve LV kompliansı LV preload'ünü birlikte belirler (Kaplan JA, Reich DL, Savino JS. Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era. 6th ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 2011:109.'dan izinle çoğaltılmıştır).

Giriş

Bu bölümde otonomik sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemi etkileyen ilaçların farmakolojisi tartışılacaktır. Kolinerjik ve antikolinerjik ilaçlar, endojen ve sentetik katekolaminler, semptomimetikler, α_1 -antagonistler, α_2 -agonistler, β -blokerler, fosfodiesteraz inhibitörleri, dijital glikozidler, vazopressin ve antihipertansif ilaçlardan nitrovazodilatatörler, kalsiyum (Ca^{2+}) kanal blokerleri ve anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin farmakolojisinin detaylı bir şekilde anlaşılması anestezi pratiğinde oldukça gereklidir. Sınıflandırılan ilaçların her biri, kardiyovasküler etkilerine öncelik verilerek, detaylı bir şekilde değerlendirilecektir.

Kolinerjik ilaçlar

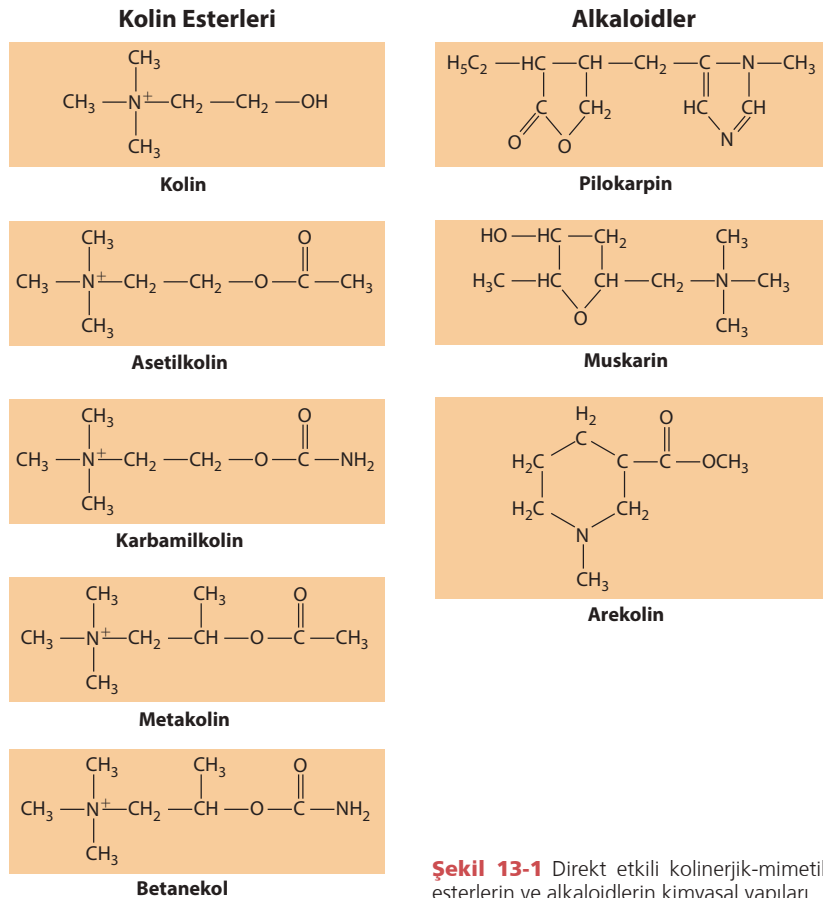
Kolinerjik ilaçlar otonomik gangliyon ve iskelet kasında bulunan nikotinik reseptörler veya parasempatik nöronlardaki muskarinik reseptörlerdeki asetilkolin (Ach) etkilerini taklit ederek (Ör. Metakolin gibi agonistler), artırarak (Ör. Neostigmin gibi antikolinesteraz inhibitörleri) veya bloke ederek (Ör. Atropin gibi antagonist) etki göstermektedirler. Genel olarak, kolinerjik ilaçlar primer nörotransmitterden daha fazla bölgeye spesifik ve daha uzun etkilidirler. Sempatik sinir sistemini etkileyen birçok ilaç olmasına rağmen (aşağıya bakınız), klinikte Ach etkilerini veya metabolizmasını değiştirerek parasempatik sinir sistemi

fonksiyonunu düzenleyen az ilaç bulunmaktadır. Asetilkolinin kendisi yaygın etkileri, geniş yan etki profili ve asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz (psödokolinesteraz) ile hızlı hidrolize olması nedeniyle neredeyse hiç klinik bir uygulaması bulunmamaktadır. Topikal Ach göz damlaları nadiren oftalmik cerrahi sırasında akut miyozis gerektiğinde (Ör. Katarakt cerrahisi) veya glokom tedavisinde kullanılmaktadır. Bu şartlarda, Ach emilimi az olması ve hızla metabolize olması nedeniyle sistemik kolinerjik etkiler çoğunlukla gözlenmemektedir.

1

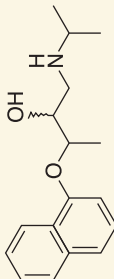
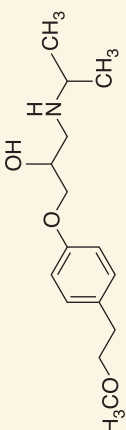
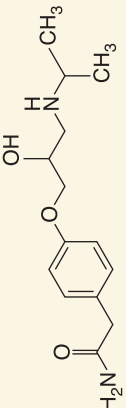
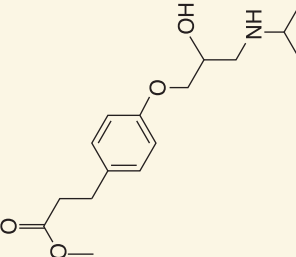
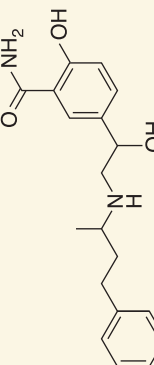
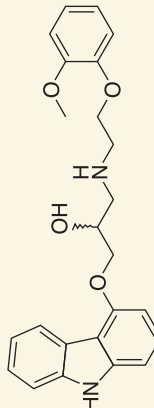
Kolinerjik Agonistler

Anestezi pratiğinde kolinerjik agonistler kullanılmamaktadır. Anestezistler çoğunlukla bu tip ilaçlar ile tedavi edilmekte olan hastalar ile karşılaştığından, farmakolojisinin bilinmesi önemlidir (Şekil 13-1; Tablo 13-1). Asetilkolin postsinaptik reseptörler ile etkileştiğinde membran yapısını değiştiren, Na^+ , K^+ ve Cl^- iyonlarına geçirgenliği artırarak elektrokimyasal gradienti azaltan ve membran depolarizasyonuna yol açan bir kuarternar amonyum bileşiğidir. Yapı-aktivite ilişkileri postsinaptik asetilkolin reseptöründe bu işlevler için gerekli olan iki adet önemli bağlantı noktası tespit etmiştir; "ester" bölgesi bir yarımsı bağlarken, "iyon" bölgesi kuarternar amin bölgesini bağlamaktadır. Kolinerjik ilaçların kimyasal yapısındaki küçük değişiklikler ilaç metabolizmasını azaltması yanı sıra daha fazla muskarinik ve daha az nikotinik özelliğe sahip olmasını sağlayabilmektedir.



Şekil 13-1 Direkt etkili kolinerjik-mimetik esterlerin ve alkaloidlerin kimyasal yapıları.

Tablo 13-6 β -blokerlerin Karşılaştırmalı Etkileri

İsim	Kimyasal Yapı	β_1	Seçicilik β_2	α_1	Plazma Yarı-Ömrü (saat)	İntrinsik Sempatomimetik Aktivitesi	Membran Stabilizasyon Aktivitesi	Lipid Çözünürlüğü	Metabolizma
Propranolol		+	+	0	3-4	0	+	+++	Karaciğer
Metoprolol		+	0	0	3-4	0	0	++	Karaciğer
Atenolol		+	0	0	6-9	0	0	+	Böbrek
Esmolol		+	0	0	0.15	0	0	+	RBC esteraz
Labetolol		+	+	+	6	+	0	+	Karaciğer
Karvedilol		+	+	+	2-8	0	+	+++	Karaciğer

RBC: [red blood cell (kırmızı kan hücresi)]

mar Yaşam Desteği kılavuzlarında semptomatik supraventriküler taşikardi için önerilen tedavi şeklidir.

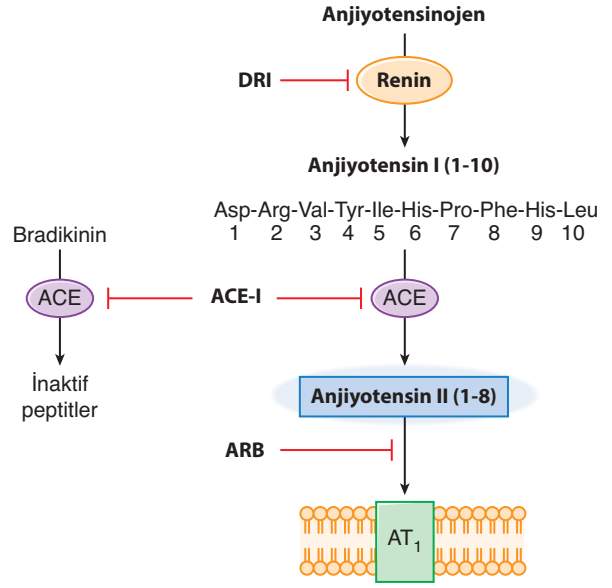
Verapamil

Fenilalkilamin Ca^{2+} kanal bloker verapamil daha az arter damar genişlemesi oluşturur, ancak, dihidropiridinlere göre otomatistite, iletim ve miyokardial kontraktilite üzerine daha kuvvetli etkileri bulunur. Sonuç olarak, arteriyel vazomotor tonusundaki azalmalar ve sistemik vasküler direnç nedeniyle beklenebilecek kalp hızındaki baroreseptör refleksi aracılı artışlar meydana gelmez. Arteriyel vazodilatasyondan kaynaklanan sempatik sinir sistemi aktivasyonu genellikle verapamilin doğrudan negatif inotropik etkisini kompanse eder ve normal LV fonksiyonu olan hastalarda LV sonrası artışın azalmasından dolayı kardiyak output korunur veya hafifçe artar. Bununla birlikte, verapamil, Ca^{2+} kanal blokerlerinin miyokardiyal depresan etkileri nedeniyle kalp yetmezliği olan hastalarda önceden var olan LV sistolik disfonksiyonunu belirgin şekilde kötüleştirme potansiyeline sahiptir. Diltiazem gibi, verapamil koroner vazodilatördür ve hemodinamik etkileri nedeniyle miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır. Bu nedenle, verapamil, β_1 -adrenoseptör antagonistlerini tolere edemeyen hastalarda anjina pectoris ve miyokard enfarktüsünün tedavisinde etkili olabilir.¹⁵⁹

Verapamilin kardiyak elektrofizyoloji üzerindeki etkileri, Ca^{2+} kanal antagonistini supraventriküler taşiaritmilerin tedavisinde adenozeine yararlı bir alternatif haline getirmektedir.¹⁵⁸ SA nod veya AV düğümünden yeniden giriş, anormal bir iletimin dışında (pre-eksitasyon) ileti yolu mevcut değil ise (örneğin, Wolff-Parkinson-White sendromunda bulunan Kent demeti), supraventriküler taşiaritmilerin büyük bir çoğunluğundan sorumludur.¹⁶⁰ Verapamil diltiazemden daha fazla oranda SA düğüm hızını azaltır, AV düğüm iletimini belirgin bir şekilde azaltır ve bir sınıf IV antiaritmik ile tutarlı AV düğümünün refrakter periyodunu artırır. Bu etkiler öngörülebilir şekilde PR intervalini ve AV iletim süresini uzatır. Örneğin, verapamilin proksimal kardiyak iletim sistemi üzerindeki etkileri, kardiyak ve kardiyak olmayan cerrahi olan hastalarda supraventriküler taşiaritmi riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.^{161,162} Verapamil, hızlı ventriküler yanıtı atriyal fibrilasyon veya flutter tedavisinde de yararlı olabilir. İlaç, ventrikül hızını önemli ölçüde azaltır ve bazen atriyal aritminin sinüs ritmine dönüşmesini kolaylaştırır. Verapamil, anormal re-entry supraventriküler taşiaritminin varlığında kontraendikedir. Bu durumun nedeni AV iletimin blokajı ile atriyuma giden aberran yoldan ventriküle direkt geçişin engellenmesi, ani kardiyak riskine maruz bırakması ve böylece hastayı malign ventriküler aritmiler ve ölüme yol açmasıdır.¹⁶³ Bir β_1 -adrenoseptör antagonisti varlığında verapamil uygulanması, tam kalp bloğuna veya derin miyokardiyal depresyona neden olabilir. Verapamil ayrıca hasta sinüs sendromu veya atriyoventriküler nod disfonksiyonu olan hastalarda kontraendikedir.¹⁶⁴

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, kardiyovasküler homeostazın başka bir ana regülatörüdür. Renal kortikal jukstaglomerüler hücreler, makula densa ile Na^+ reabsorbsiyonunda azalmaya, pregglomerüler arteriyollere azalmış perfüzyon basıncına ve sempatik sinir sistemi aktivasyonundan kaynaklanan β_1 -adrenoseptör stimülasyonuna yanıt olarak renin salgılar. Renin, anjiyoten-



Şekil 13-7 Renin-anjiyotensin sisteminin inhibitörlerinin şematik gösterimi; kısaltmalar: DRI, direkt renin inhibitörü; ACE, [angiotensin-converting enzyme (anjiyotensin dönüştürücü enzim)]; ACE-I, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, anjiyotensin reseptör bloker; AT1, anjiyotensin alt tipi 1 reseptörü (Hilal-Dandan R. Renin and angiotensin. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2011:731.'dan izinle uyarlanmıştır).

sinojeni 10 amino asitli peptit anjiyotensin-I'e ayırır (Şekil 13-7). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (pulmoner vasküler endotel yumda sentezlenir) daha sonra biyolojik olarak aktif oktapeptid anjiyotensin-II'yi oluşturmak için anjiyotensin-I molekülünden C-terminal histidin ve lösin kalıntılarını çıkarır. Gq protein-fosfolipaz C-inozitol trifosfat- Ca^{2+} sinyalleme, ¹⁶⁵ anjiyotensin-II aracılı anjiyotensin alt tip I (AT_1) reseptöründeki etkileri ile renal ve mezenterik arteriyollerin güçlü bir vasokonstriktörü, aynı zamanda sempatik postganglionik nöronlardan norepinefrin salınımını kolaylaştırır ve vasküler düz kasta endojen katekolaminin etkilerini artırır. Ek olarak, anjiyotensin-II, adrenal medulladan norepinefrin ve epinefrin salınımını artırır ve arter basıncındaki telafi edici yükselmelere karşılık olarak ortaya çıkan sempatik sinir sistemi tonsunda baroreseptör aracılı azalmaları zayıflatır. Anjiyotensin-II, Na^+ 'nın renal tübüler reabsorbsiyonunu inhibe eder, böylece Na^+ ve su atılımını azaltır ve K^+ atılımını artırır. Anjiyotensin-II ayrıca, adrenal korteksin zona glomerulozasından aldosteron sentezini ve salınmasını uyarır. Aldosteron, anjiyotensin-II'nin renal tübüler Na^+ tutulumu ve K^+ atılımı üzerindeki etkilerini artırır. Bu kolektif etkilerin net sonucu, artmış arteriyel basınç ve artmış intravasküler volümdür.

ACE inhibitörleri, anjiyotensin-I'in anjiyotensin-II'ye dönüşümünü bloke eder. Anjiyotensin-II'nin yukarıda belirtilen etkilerine dayanarak tahmin edilebileceği gibi, ACE inhibitörleri güçlü antihipertansif ilaçlardır. Şu anda ABD'de klinik kullanımda on bir ACE inhibitörü bulunmaktadır, bunlar etki gücü, etki süresi, metabolizma ve klirensi ve aktiviteye yönelik olarak bir ön ilaç formunun bir metabolite dönüşmesinin gerekip gerekmemesi (Ör. Enalapril, quinapril, ramipril) açısından farklılık gösterir. Kaptopril, ilk ACE inhibitörü olmuştur, ancak kullanımı, diğer ACE inhibitörlerinden daha fazla sayıda yan etki ve

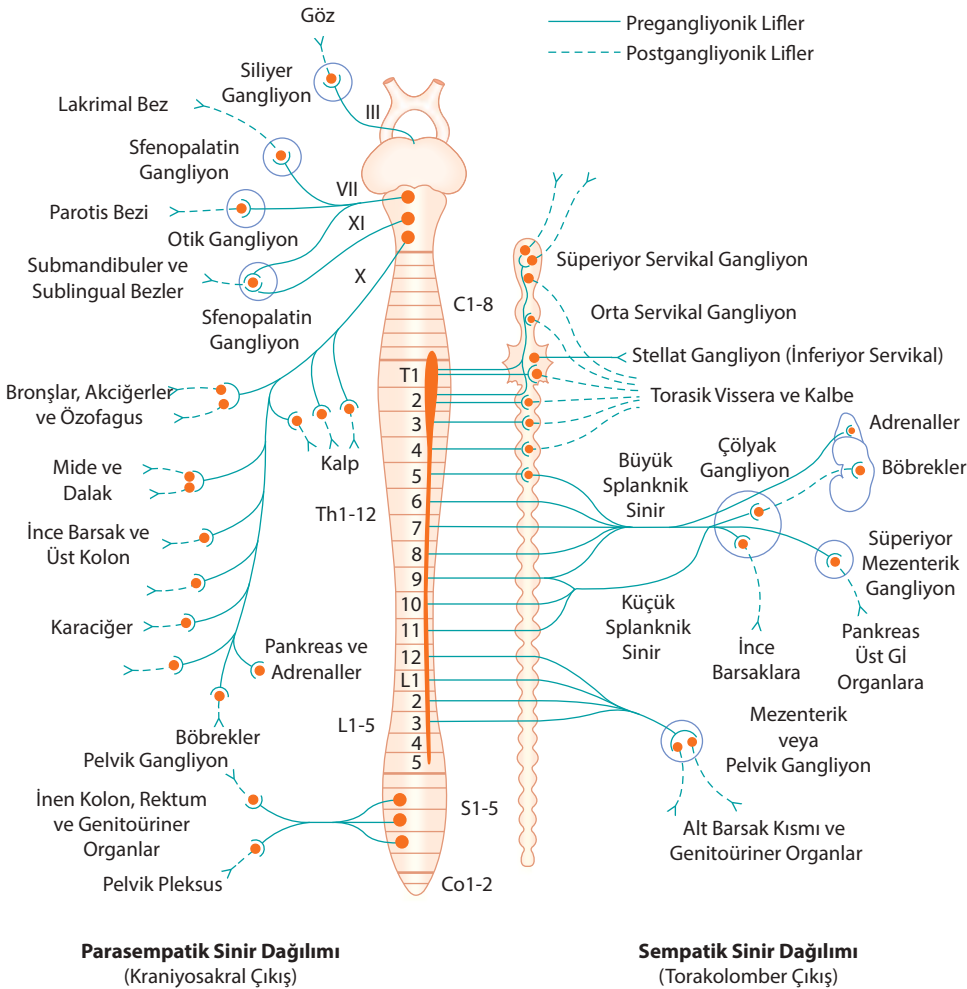
kirdeklerin uyarılması sempatoadrenal sistemde yoğun bir akım oluşması ile sonuçlanır. Parasempatik sinir sisteminin kontrolünden ise orta hattaki çekirdekler ile hipotalamusun ön kısmında yer alan bazı çekirdekler sorumludur. Anteriyor hipotalamus ısı düzenlemesi ile ilgilidir. Supraoptik hipotalamik çekirdekler ise su metabolizmasından sorumludurlar ve hem anatomik hem de fizyolojik olarak hipofizin posteriyor lobu ile ilişkilidirler (Bkz Otonom Sinir Sistemi Reseptörlerinin Etkileşimi). Bu hipotalamik nörohipofizeal bağlantı antidiüretik hormon (ADH) aracılığı ile böbrekler üzerine etkili bir OSS mekanizması oluşturur. Uzun dönem kan basıncı kontrolü, fiziksel ve duygusal strese yanıt, uyku ve seksüel refleksler hipotalamus aracılığı ile düzenlenir.

Medulla oblongata ve pons, OSS akut organizasyonu için hayati merkezlerdir. Solunumun anlık düzenlenmesini ve otomatizesini bu iki merkez birlikte sağlarlar. Otonom sinir sisteminin affrent ve efferent impulslarının santral sinir sistemi (MSS)'nin bu seviyesinde entegrasyonu OSS sistemi tarafından sergilenen tonik aktiviteden sorumludur. Tonisite visseral organların sinir uyarımında olan değişikliklere göre artan veya azalan, orta düzeydeki aktivitelerini korumalarını sağlar. Medullada yer alan nukleus traktus solitarius, glossofarengeus ve vagus sinirlerinden kaynaklanan afferent kemoreseptör ve baroreseptör verilerinin iletiminde esas bölgedir. Bu iki sinirden kaynaklanan afferent impulslarda artış, periferik SSS'nin vasküler tonusunu azaltarak vazodilatasyona,

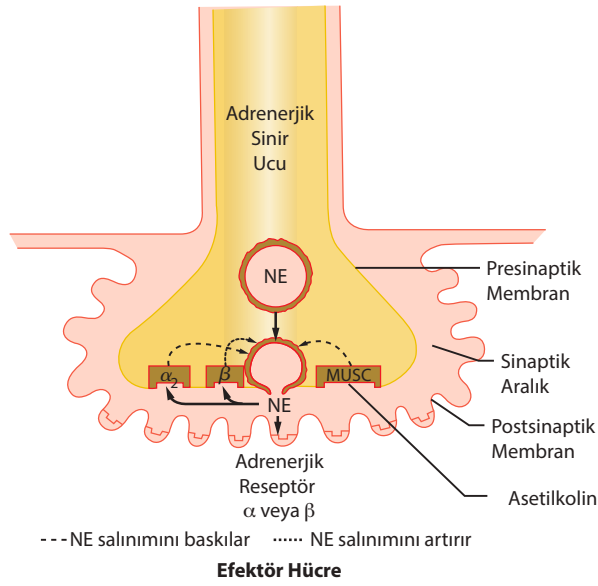
vagal tonusu artırarak bradikardiye yol açar. Yüksek spinal kord lezyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda bazı refleks değişikliklerin spinal veya segmental seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Otonom sinir sisteminde görülen hiperrefleksi, OSS reflekslerinin üst inhibitör segmentlerin entegrasyonu olmaksızın spinal kord düzeyinde düzenlenmesine bir örnektir.¹

Periferik Sinir Sistemi Organizasyonu

Periferik OSS, OSS'nin efferent (motor) bölümüdür ve bir birini tamamlayan iki bölümden oluşur. Sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi. Çoğu organlar bu iki sistemden de lifler alır (Şekil 14-1). Genel olarak iki sistem birbirine zıt, fakat birbirlerini tamamlayıcı etkiler oluştururlar (Tablo 14-1). Ter bezleri ve dalak gibi birkaç organın innervasyonu sadece SSS lifleri ile olur. Buna rağmen, anatomik olarak somatik ve OSS sensoriyel liflerinin yolları aynı ise de motor liflerin yolu karakteristik olarak farklıdır. Somatik afferentler gibi efferent somatik motor sistem de, hücre gövdesi spinal kordun ventral gri cevheri içinde yer alan tek (unipolar) bir nörondan oluşur. Bu nöronun miyelinli aksonu istemli çizgili kas ünitesine direkt olarak uzanır. Bunun tersine efferent (motor) otonom sinir sistemi merkezi sinir sisteminden efektör organa uzanan iki nöronlu (bipolar) bir zincirdir. Hem SSS hem de PSS'nin ilk nöronları MSS'den çıkar



Şekil 14-1 Kraniosakral (parasempatik) ve torakolomber (sempatik) sinir sisteminin şematik dağılımı. Parasempatik pregangliyonik lifler direkt innerve ettikleri organa ilerlerler. Bunların postgangliyonik hücre gövdeleri innerve olan organın içinde veya yakınında yerleşmiştir. Parasempatik postgangliyonik liflerin sınırlı dağılımı parasempatik fonksiyonun sınırlı ve farklı etkileri ile uyumludur. Postgangliyonik sempatik nöronlar ya eşleşmiş oldukları sempatik gangliyonlardan ya da eşleşmedikleri kollateral pleksuslardan kaynaklanırlar. Her bir pregangliyonik lif pek çok postgangliyonik nöronu etkiler. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu lokal etkilerden ziyade daha dağınık fizyolojik bir cevap oluşturur. GI, gastrointestinal.



Şekil 14-9 Bu şema varolduğu düşünülen presinaptik adrenerjik reseptörlerden yalnızca birkaçını göstermektedir. Bu reseptörlere klinik açıdan uyumlu agonist ve antagonist ilaçlar mevcuttur (Tablo 14-5). α_2 reseptörlerin NE ile uyarılması kendi salınımını inhibe ettiği için bu reseptörler negatif feedback mekanizması şeklinde çalışırlar. Presinaptik β -stimülasyon NE geri alımını artırır, kullanılabilir miktarı artırır. Presinaptik muskarinik (MUSC) reseptörler yakın yerleşimli kolinerjik uçlardan yayılan ACh'e cevap verirler. NE salınımını inhibe ederler ve atropin tarafından bloke edilirler. NE, norepinefrin.

üzere presinaptik nöron ucuna re-uptake ile olur. Bu aktif, enerji gerektiren ve ısı bağımlı bir olaydır. Presinaptik uçlarda NE'nin geri alımı aynı zamanda stereospesifik bir olaydır. Yapı olarak benzer maddeler (guanetidin, metaraminol) vezikül içine girecek, nörotransmitter ile yer değiştirir. Trisiklik antidepresanlar ve kokain NE'nin re-uptake'ni inhibe ederek sinaps aralığında yüksek NE konsantrasyonuna ve belirgin reseptör yanıtına yol açar. Buna ek olarak bulgular NE re-uptake'nin presinaptik β -adrenerjik reseptörler tarafından düzenlendiğini düşündürmektedir, çünkü β blokajı NE ve EPI konsantrasyonunda belirgin artışa yol açar (Şekil 14-8 ve 14-9). Norepinefrinin inaktivasyonunda ekstrasöronal uptake minör bir yoldur. Etki hücreleri ve diğer ekstrasöronal dokular tarafından NE geri alınır. Ekstrasöronal dokular tarafından alınan NE, vanilmandelik asit oluşturmak üzere, monoamin oksidaz [monoamine oxidase (MAO)] ve katekol-O-metil transferaz [catechol-O-methyltransferase (COMT)] tarafından metabolize edilir. Küçük bir miktar katekolamin difüzyonla dolaşıma geçerek, benzer şekilde karaciğer ve böbrekte metabolize olur. Aynı enzimler EPI'de inaktive ederler. Endojen katekolaminlerin inaktivasyonunda re-uptake baskın bir yol, iken ekzojen olarak verilen katekolaminler için ise karaciğer ve böbrek tarafından metabolizma baskın yoldur. Bu, ekzojen katekolaminlerin lokal sinapta işaret edildenden daha uzun etki süresini hesaba katar.

Katekolaminlerin son metabolik ürünü, vanilmandelik asittir. İdrarda NE'nin majör metabolitini (%80-90) vanilmandelik asit oluşturur. Salınan NE'nin %5'inden azı idrarla değişmeden atılır. İdrarla atılan metabolik ürünler sempatik aktivite hakkında önemli bilgiler verirler ve feokromasitomanın klinik tanısının konulmasını kolaylaştırır (Bkz Bölüm 46).

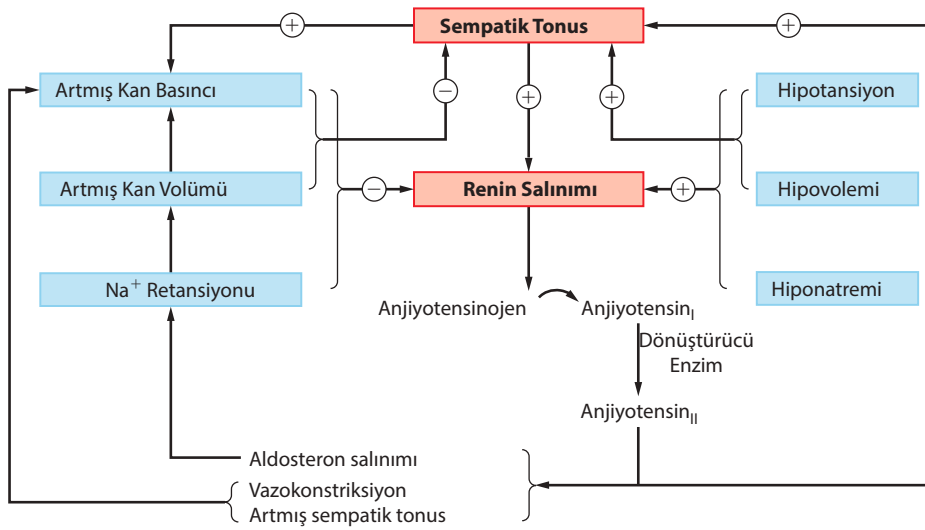
Reseptörler

Agonist, bir reseptörle etkileşerek biyolojik bir yanıt oluşturan maddedir. ACh, NE, EPI, DA ve ATP, OSS'nin majör agonistleridir. Antagonist ise reseptör bölgesinde agonistin oluşturacağı yanıtı engelleyen maddelere denir. Bu nedenle reseptörler, bir agonist tarafından uyarıldıklarında etki hücrenin yanıt oluşturmaya neden olan hedef bölgeler olarak tanımlanırlar. Reseptörler protein makro molekülleridir ve plazma membranında yerleşmişlerdir. Tek bir hücrede birkaç bin reseptör olduğu gösterilmiştir. Yaklaşık 25,000 tane hücrenin tek bir nöron tarafından innerve edilebildiği göz önüne alınırsa bu reseptör ağının yapısı anlaşılabilir.

Kolinerjik Reseptörler

Asetilkolin (ACh) üç farklı reseptör için nörotransmitterdir. Bu reseptörler anatomik lokalizasyonlarına ve farklı agonist ve antagonistlere afinitelerine göre sınıflandırılırlar. ACh parasempatik sinir sisteminde impuls iletiminde, sempatik sinir sistemi ganglionlarında ve istemli çizgili kasların nöroefektör kavşaklarında ilk mesajcı olarak düzenleyici rol oynar (Şekil 14-2). Kolinerjik reseptörler, muskarinik ve nikotinik olarak alt gruplara ayrılır. Çünkü muskarin ve nikotin onları selektif olarak stimüle eder. Buna rağmen hem muskarinik hem de nikotinik reseptörler ACh'ye yanıt verir (Bkz Kolinerjik İlaçlar). Muskarin, kardiyak ve düz kasların parasempatik sinir kavşaklarındaki postgangliyonik kolinerjik reseptörleri aktive eder. Muskarinik aktivasyon bradikardi, inotropizmde azalma, bronkokonstriksiyon, miyozis, salgı, gastrointestinal hipermotilité ve gastrik asit sekresyonunda artış ile karakterizedir (Tablo 14-1). Muskarinik reseptörler, nikotinik reseptörler üzerine etkisi olmaksızın atropin tarafından bloke edilebilir (Bkz Kolinerjik İlaçlar). Muskarinik reseptörlerin parasempatik postgangliyonik kavşaklar dışında başka bölgelerde de bulunduğu bilinmektedir. Miyokard, koroner damarlar, periferik damarlar ve sempatik sinir uçlarının presinaptik membranlarında bulunurlar (Şekil 14-9). Bunlar ACh tarafından stimüle edilse de lokalizasyonları nedeniyle adrenerjik muskarinik reseptörler olarak bilinirler. Bu reseptörlerin uyarılması, α_2 reseptörlerin uyarılmasına benzer bir şekilde NE salınımını inhibe eder. Muskarinik blokaj NE salınımı üzerindeki inhibe edici etkiyi ortadan kaldırarak SSS aktivitesini artırır. Muskarinik blokör ilaçların prototipi olan atropin, vagal bloğun yanı sıra bu şekilde de semptomimetik etki gösterir. Taşikardiye yol açan nöromusküler blokör ilaçların da etki mekanizmasının benzer olduğu düşünülmektedir. Presinaptik adrenerjik muskarinik reseptörler üzerine etki eden ACh, NE salınımının güçlü bir inhibitörüdür.¹¹ Presinaptik muskarinik reseptörler önemli bir fizyolojik role sahip olabilirler çünkü birçok otonom innervasyonu olan dokular (Ör. Kalp), sempatik ve parasempatik sinir uçlarının sıkı bir şekilde ilişkide olduğu otonom plexuslara sahiptir. Bu plexuslarda, presinaptik adrenerjik muskarinik reseptörlerin yakınındaki parasempatik sinir ucundan (nervus vagus) salınan ACh bu reseptörleri aktive ederek, NE salınımını inhibe edebilir.

Nikotinik reseptörler hem sempatik hem de parasempatik ganglionların sinaptik kavşaklarında bulunur. Her iki kavşak da kolinerjik olduğu için ACh veya nikotin gibi ACh benzeri maddeler her iki sistemin postgangliyonik liflerini uyarırlar (Şekil 14-2). Nikotin düşük dozlarda otonom sinir sistemi ganglionlarında stimülasyona yol açarken, yüksek dozlarda blokaja sebep olur. Bu iki yönlü etkiye nikotinik etki denir (Bkz Gangliyonik İlaçlar). Sempatik ganglionların nikotinik stimülasyonu sonucu adrenal medulladan EPI ve NE salınımına bağlı olarak hiper-



Şekil 14-12 Homeostazisi düzenlemede renin-anjiyotensin ve sempatik sinir sisteminin etkileşimleri ortaya çıkardıkları fizyolojik değişkenlerle birlikte şematik olarak gösterilmiştir. Artı (+) işareti olan oklar stimülasyonu, ve eksi (-) işareti olan oklar ise inhibisyonu ifade etmektedir.

Klinik Otonom Sinir Sistemi Farmakolojisi

- 9 Otonom sinir sistemi farmakolojisinin klinik uygulamasının temelini, Otonom sinir sistemi anatomisi, fizyolojisi ve moleküler farmakolojisi oluşturur. Otonom sinir sistemi aktivitesini düzenleyen ilaçlar, etki yeri, etki mekanizması veya en sık kullanıldıkları hastalıklara göre sınıflandırılabilirler. Antihipertansif ilaçlar üçüncü grup için örnek olarak gösterilebilir. Bu sınıflamada önemli olan ilaçların ait oldukları sınıfa ne derecede uygun olduklarıdır. Çünkü büyük oranda çakışmalar söz konusu olabilir. Etki yerine göre sınıflama içinse gangliyonik agonist veya blokörler örnek teşkil eder. Daha ileri aşamada ise otonom sinir sistemi ilaçları, kavşak öncesi veya kavşak sonrası etkili ilaçlar olarak sınıflandırılabilirler. Bir sonraki aşamada ise daha spesifik olarak etki ettikleri reseptör veya reseptörlere göre sınıflandırılabilirler.

Etki Şekli

Otonom sinir sistemi ilaçları genel anlamda mimetik veya litik etki şekillerine göre sınıflandırılabilirler. Aynı zamanda agonist ve antagonist şeklinde de adlandırılabilirler. Efedrin gibi sempatomimetik bir ajan adrenerjik reseptör bölgelerini direkt veya indirekt uyarak sempatik aktiviteyi taklit eder. Sempatolitik ajanlar ise aynı reseptörlerde sempatik sinir sistemi aktivitesinin ortadan kalkmasına yol açarlar. β reseptör blokörler sempatolitik ilaç grubu için bir örnektir. Nörotransmisyon kaskadı izlenirse birçok farklı Otonom Sinir Sistemi ilaç etki mekanizmasının olduğu görülecektir. Kavşak öncesi membranda etkili olan ilaçlar; (1) transmitter sentezini engelleyebilir (α -metil paratirozin), (2) transmitter depolanmasını engelleyebilir (rezerpin), (3) transmitter salınımını engelleyebilir (klonidin), (4) transmitter salınımını stimüle edebilir (efedrin) veya (5) transmitter reuptake'ini etkileyebilir (kokain). İlaçlar aynı zamanda (6) sinaps aralığında nörotransmitterlerin metabolizmasını düzenleyebilir (antikolinesterazlar). Kavşak sonrası bölgelerde etkili ilaçlar (7) bu bölgedeki kavşak sonrası reseptörleri direkt uyarak (8) transmitter agonistleri ile kavşak sonrası reseptörlerle etkileşirler.

Efektör organın bir agonist veya antagoniste olan nihai yanıtı, (1) ilaca. (2) ilacın plazma konsantrasyonuna, (3) efektör organındaki reseptör sayısına, (4) reseptöre bağlanmasına, (5) eş zamanlı

başka ilaç veya hormon aktivitesine, (6) hücrenin metabolik durumuna ve (7) organizmanın refleks düzenlemelerine bağlıdır.

Gangliyonik İlaçlar

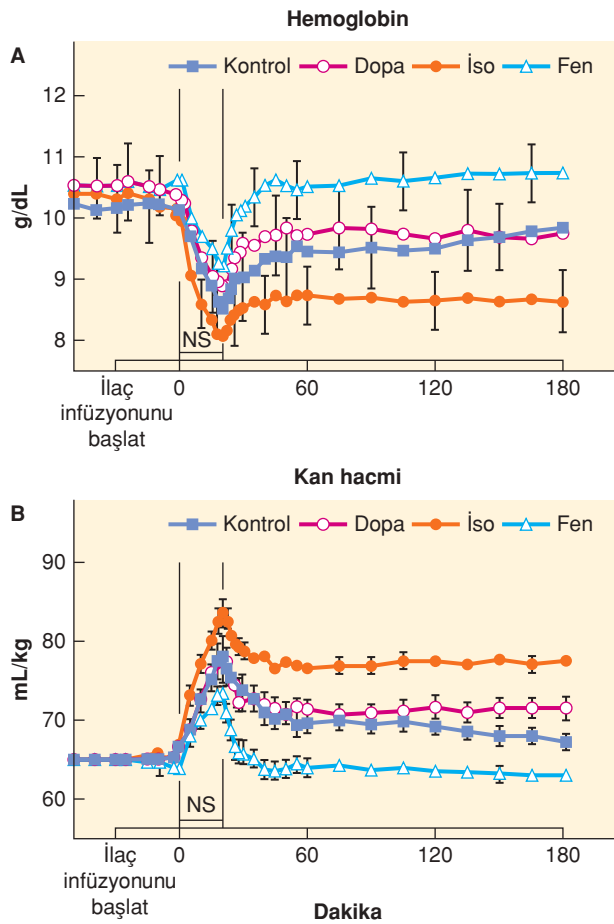
Sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi gangliyonları farmakolojik açıdan benzerdir ve her iki otonom sinir sistemi gangliyonunda da sinyal iletimi ACh tarafından sağlanır (Şekil 14-2). Çoğu gangliyonik agonist ve antagonistler selektif olmayıp, hem sempatik hem de parasempatik gangliyonlarını eşit şekilde etkiler. Bu nonselektif özellik nedeniyle birçok istenmeyen ve tahmin edilemeyen yan etki ortaya çıkar ve bu gruptaki ilaçların kullanımını sınırlar.

Agonistler

Aslında klinik olarak faydalı hiçbir gangliyonik agonist yoktur. Nikotin gangliyon agonistlerin prototipidir. Düşük dozlarda otonom sinir sistemi gangliyonlarını ve çizgili kasların nöromusküler kavşaklarını uyarır. Yüksek dozlarda gangliyon blokajına ve nöromusküler bloğa neden olur. Nikotinik stimülasyondan kaynaklanan çok farklı yan etkiler nikotinin sadece bir araştırma aracı olarak faydalı kılar.

Antagonistler

Sinir iletimini otonom sinir sistemi gangliyonu düzeyinde etkileyen ilaçlara gangliyon blokörü ajanlar denir. Yüksek doz nikotin, aynı zamanda bu tür ilaçların da prototipi olsa da, nikotinik erken stimülatör aktivite gangliyon ve kas son plaklar sırasıyla diğer gangliyon blokörleri ve kas gevşeticiler tarafından muskarinik etkiler ortadan kaldırılmadan bloke edilebilir. Gangliyonik blokörler etkilerini yarıarak, taklit ederek veya metabolizmasını engelleyerek gösterirler. Heksametonyum, trimetofan ve pentolinium etkilerini, nikotinik nöromusküler oluşturmaksızın, selektif bir biçimde otonom sinir sistemi gangliyonlarında sinir iletimini nondepolarizan şekilde bloke gösterirler. Gangliyon düzeyinde, reseptörleri uyarmadan ACh ile yarışır. Direkt veya sempatik vazomotor merkezi uyarak vazodilatasyon oluşturan ilaçların kullanıma girmesiyle gangliyonik blokörler kullanımdan kalkmıştır. D-tubokürar (dTC) hem son plakta hem de otonom sinir sistemi gangliyonlarında kompetitif nondepolarizan



Şekil 16-1 A: Kan hemoglobini (ortalama $\pm$ SH) 30 dakikalık katekolamin infüzyonu sırasında üç bazal periyotta ve 20 dakikalık 24 mL/kg %0.9 NaCl bolus başlandıktan sonra 3 saat boyunca örneklendi. Katekolamin protokolleri dopamin (Dopa, içi boş daireler), izoproterenol (Iso, içi dolu daireler), fenilefrin (Fen, içi boş üçgenler) ve ilaçsız kontrol (Kontrol, içi dolu kareler) şeklindedir. %0.9'luk NaCl bolusu, 20 dakikalık % 0.9'luk NaCl infüzyonu sonunda tüm protokollerde ve daha sonra Fen protokolü dışındaki tüm protokollerde hemoglobini azalttı. Postinfüzyon protokolü farklılıkları Fen > Dopa = Kontrol > Iso idi. **B:** Bir katekolamin infüzyonu sırasında ve 24 mL/kg %0.9 NaCl bolus başlandıktan sonra 3 saat boyunca üç bazal periyotta hesaplanmış kan hacmi (ortalama $\pm$ SH). %0.9 NaCl bolusu, tüm protokollerde T_{20} 'de ve daha sonra Fen protokolü dışındaki tüm protokollerde kan hacmini artırdı. Postinfüzyon protokolü farklılıkları Iso > Dopa = Kontrol > Fen idi. NS, normal salin bolusu (Vane LA, Prough DS, Kinsky MA, et al. Effects of different catecholamines on the dynamics of volume expansion of crystalloid infusion. Anesthesiology. 2004;101:1136-1144'den izine uyarlanmıştır).

Filtrelenmiş su ve sodyumun renal geri Emilimi; renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, antidiüretik hormon (ADH) ve natriüretik peptitler tarafından düzenlenir.²⁷ Renal su tutulumunun üç önemli bileşeni vardır: (1) tübül sıvının nefronun dilüe edici segmentine iletilmesi, (2) dilüe edici segmentte solütlerin ve suyun ayrışması ve (3) toplayıcı kanallarda suyun değişken reabsorpsiyonu. Henle'nin inen kulbunda, yaklaşık 1,200 mOsm/kg'lık bir son tübül sıvı osmolalitesi elde etmek üzere solütler tutulurken su geri emilir (Şekil 16-2). Bu konsantrite akışkan daha sonra, her ikisi de suya nispeten geçirgen olmayan, Henle²⁸ çıkan kulbunda NaKCl₂ taşıyıcısı ve distal tübül içindeki Na/Cl taşıyıcısı aracılığıyla sodyumun aktif olarak yeniden emilmesi ile

seyreltilir. Toplayıcı kanalda, su geri Emilimi ADH (vasopressin olarak da adlandırılır) ile düzenlenir.²⁹ Vasopressin, toplayıcı kanal hücrelerinin bazolateral membranı boyunca V₂ reseptörlerine (G-proteinine bağlı reseptörler) bağlanır; elde edilen artmış cAMP seviyeleri, akabinde, aquaporin-2 su kanallarının toplayıcı kanal hücrelerinin apikal membrnında sentezini ve yerleşmesini uyarır.^{30,31}

Plazma hipotonisitesi ADH salınımını baskılar, bu da seyreltilmiş idrarın atılmasıyla sonuçlanır. Hipertonisite, toplayıcı kanalın suya geçirgenliğini ve su geri Emilimini artıran ADH salgılanmasını uyarır. Değişen plazma [Na⁺]na yanıt olarak, ADH sekresyonunun değiştirilmesi idrar osmolalitesini 50 ila 1,200 mOsm/kg ve idrar hacmini 0.4 ila 20 L/gün arasında değiştirebilir (Şekil 16-3).³² ADH sekresyonunun nonosmotik modülatörlerini; hemodinamik (hipotansiyon, hipovolemi, konjestif kalp yetmezliği, siroz, nefrotik sendrom ve adrenal yetmezlik) ve hemodinamik olmayan uyarılar oluşturur (bulantı, ağrı ve opiatlar dahil olmak üzere ilaçlar).³³

İki güçlü hormonal sistem, toplam vücut sodyumunu düzenler. Natriüretik peptidler; atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP) ve C tipi natriüretik peptid, sodyum aşırı yüklenmesine karşı korur^{34,35} ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ise sodyum azalması ve hipovolemiye karşı korur. Artan atriyal gerilmeye yanıt olarak kardiyak atriyumdan salınan ANP, vazodilatör etki gösterir ve sodyum ve suyun renal atılımını artırır. Hipovolemi sırasında ANP sekresyonu azalır. Kronik (noligürik) böbrek yetmezliği olan hastalarda bile düşük, non-hipotansif dozlar verilen ANP infüzyonu, sodyum atılımını ve tutulan solütlerin idrarla kayıplarını arttırmıştır.³⁴

Aldosteron, etkin arteriyel volümün; ödem veya hipoalbuminemide olduğu gibi mutlak veya göreceli azalmasına karşı oluşan kompleks yanıt yolağının nihai ürünüdür. Bu yolla, aortik ark ve karotis cisimciğindeki baroreseptörlerdeki ve büyük venlerde, pulmoner damarlarda ve atriumlardaki reseptörlerdeki gerilimde azalma, sempatik tonusta artış ile sonuçlanır. Artan sempatik tonus, azalmış renal perfüzyonla birlikte, renin salınmasına ve anjiyotensinojenden anjiyotensin I dönüşümüne yol açar. Daha sonra, akciğerlerde, anjiyotensin dönüştürücü enzim [angiotensin-converting enzyme (ACE)], anjiyotensin-I'i, aldosteron sentezlemek ve salgılamak üzere adrenal korteksi uyararak anjiyotensin-II'ye dönüştürür. Primer olarak distal tübüller içinde işlev gören yüksek konsantrasyonlardaki aldosteron, sodyum geri Emilimine neden olur ve sodyumun idrar ile atılımını neredeyse sıfıra indirebilir. İntrarenal fiziksel faktörler de sodyum dengesinin düzenlenmesinde önemlidir. Sodyum yüklemesi kolloid ozmotik basıncı azaltır, böylece glomerüler filtrasyon hızı [glomerular filtration rate (GFR)]'yi artırır, net sodyum geri Emilimini azaltır ve distal sodyum atılımını artırır, bu da renin sekresyonunu baskılar.

Sıvı Replasman Tedavisi

Su, Sodyum ve Potasyum İçin İhtiyaçların Sağlanması

İntraoperatif sıvı gereksinimlerinin belirlenmesinde idame sıvı gereksinimlerinin hesaplanmasının değeri sınırlıdır. Bununla birlikte, idame sıvı gereksinimlerinin hesaplanması (Tablo 16-10); oral gıda ve sıvıların preoperatif kısıtlanmasından kaynaklanan su ve elektrolit eksikliklerinin hesaplanmasında ve uzun süreli postoperatif barsak disfonksiyonu olan hastalar için devam eden gereklilikleri tahmin etmede yararlıdır. Sağlıklı yetişkinlerde, gastrointestinal (100-200 mL/gün), insensibl (500-1,000 mL/gün) ve idrar (1,000 mL/gün) kayıplarını dengelemek için yeterli suya ihtiyaç vardır. 1,000 mL/gün'ü aşan idrar kayıpları;

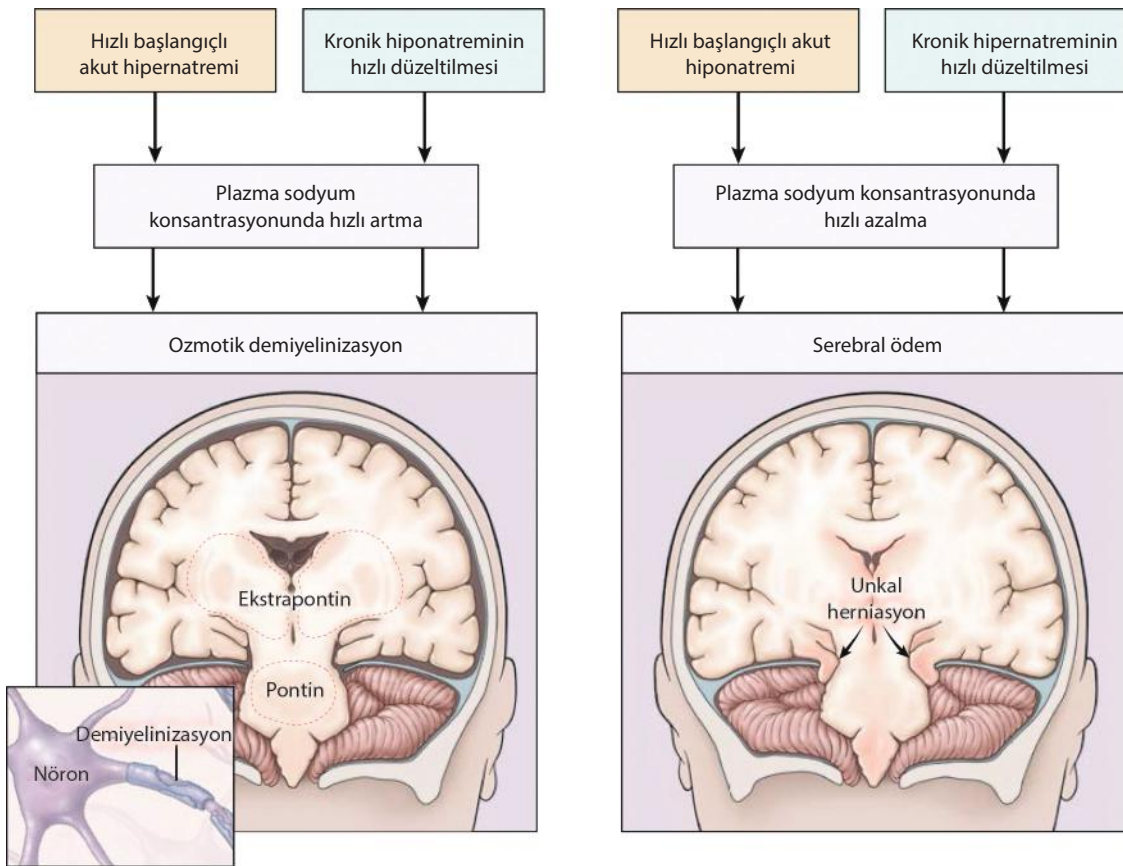


Vasopressin reseptör blokleri ajanlar, renal toplayıcı kanallarda AVP'nin etkisini inhibe ederler.¹¹⁹⁻¹²² Bu ajanların, hiponatremik hastalarda güvenli ve etkili oldukları, özellikle de konjestif kalp yetmezliğine sekonder hipervolemik hiponatremisi olan hastalarda önemli faydaları olduğu kanıtlanmıştır.¹¹⁹ Hem V_{1a} hem de V_2 reseptörlerini inhibe eden Konivaptan, normovolemik ve hipervolemik hiponatremik hastaların tedavisi için onaylanmıştır.¹²¹ Bununla birlikte, V_{1a} reseptör blokajı ile ilişkili kan basıncındaki potansiyel düşüşler açısından, sınırda düşük kan basıncı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.¹²² Seçici V_2 reseptör antagonisti Tolvaptan'ın etkinliği de klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır.¹²³ Vaptanlar normovolemik ve hipervolemik hipernatremiye yönelik tedavinin hızla bir temeli haline gelmiştir.^{122,124}

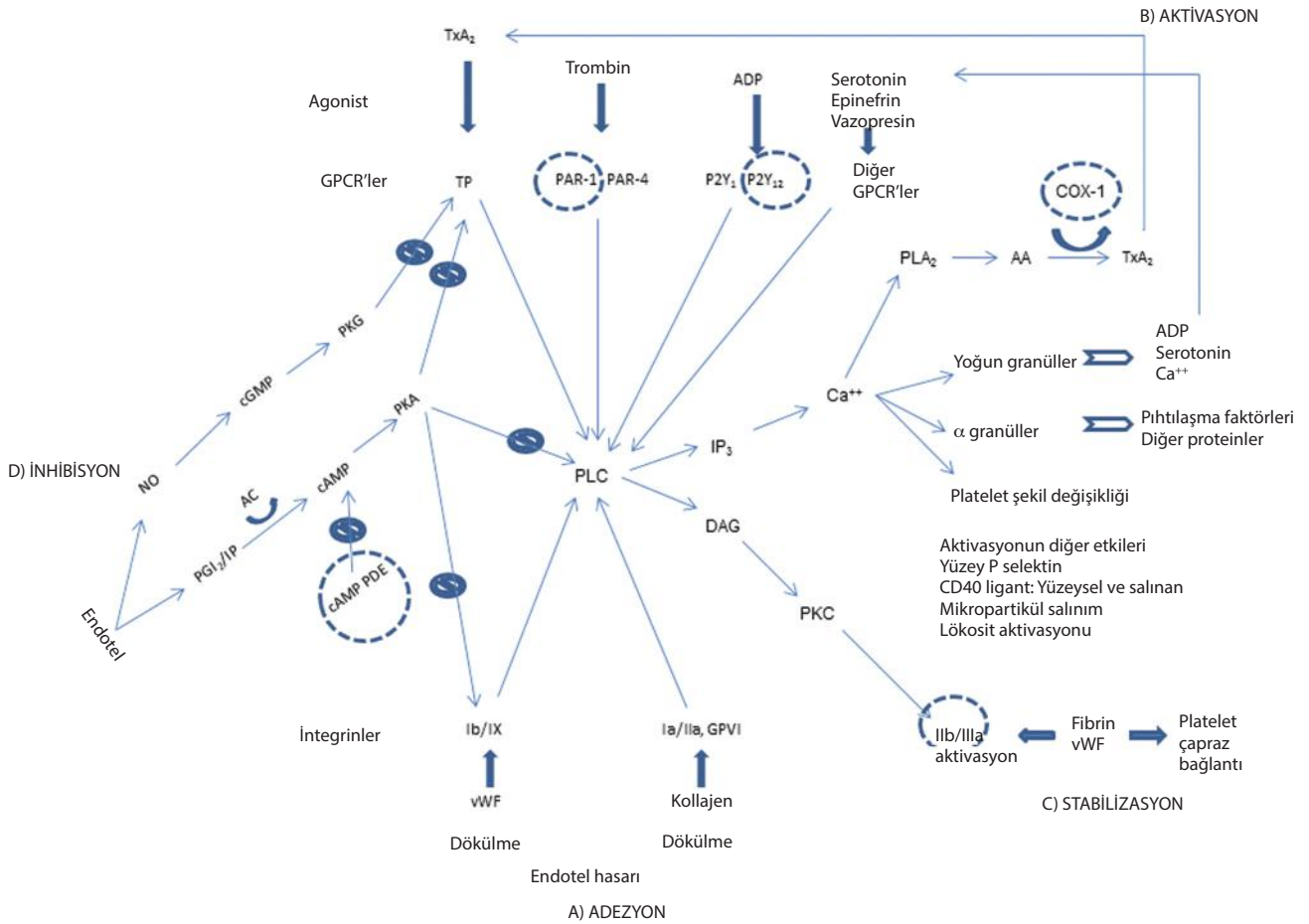
Nörolojik semptomlar veya derin hiponatremi ($[Na^+] < 115-120$ mEq/L) daha agresif tedavi gerektirir. Hipertonik (%3) salin, en çok, nöbet geçiren veya intravenöz sıvı uygulamasına sekonder su zehirlenmesi semptomları geliştiren hastalarda açıkça endikedir. Bu hastalarda akut hiponatremi, herniasyona yol açabilen şiddetli beyin ödemi ile ilişkilidir.¹²⁵ Şiddetli nörolojik semptomları olan hastalarda, %3 salin, plazma $[Na^+]$ 'yı 1 ila 2 mEq/L/saat artırmak için 1 ila 2 mL/kg/saat hızında verilebilir, bununla birlikte, $[Na^+]$ 'yı 4 ila 8 mEq/L/gün'den daha fazla olmayacak şekilde artırma hedefi ile birkaç saatten daha fazla devam edilmemelidir.¹²⁵ Akut semptomları belirgin bir şekilde azaltmak

için 4 mEq/L'lık bir $[Na^+]$ artışı genellikle yeterlidir.¹¹⁸ Yüzde üç salin, sadece geçici olarak plazma $[Na^+]$ 'yı artırabilir çünkü ECV genişlemesi idrar sodyum atılımının artmasına neden olur. İntravenöz furosemid, idrardaki sodyum kayıplarının kantitatif replasmanı için %0.9 veya %3 salin ile kombine edildiğinde, serbest su klirensini artırarak plazma $[Na^+]$ 'yı hızla artırabilir.

Hiponatreminin tedavi hızı, "çok hızlı, çok erken"den "çok yavaş, çok geç"e uzanan bir tartışma yaratmaya devam etmektedir. Gecikmiş düzeltme, nörolojik hasara yol açabilse de, uygun bir şekilde hızlı düzeltme, ani beyin dehidratasyonu (Şekil 16-8) veya kalıcı nörolojik sekelle (yani, ozmotik demiyelinizasyon sendromu),¹²⁶ beyin kanaması veya konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir. Ozmotik demiyelinizasyon sendromunun semptomları hafiften (geçici davranış bozuklukları veya nöbetler) şiddetliye (psödobulbar palsi ve kuadriparezi dahil olmak üzere) değişkenlik gösterir. Nörolojik hasarın başlıca belirleyicileri, hiponatreminin şiddeti, kronikliği ve düzeltme hızı gibi görünmektedir. Ozmotik demiyelinizasyon sendromu, hiponatremi 48 saatten uzun süredir devam ettiği zaman daha olasıdır. Ozmotik demiyelinizasyon sendromunun fatal seyrettiği hastaların çoğunda, plazma $[Na^+]$ 'nın 20 mEq/L/gün'den daha yüksek bir hızda düzeltilmiştir. Ozmotik demiyelinizasyon sendromunun gelişimi için diğer risk faktörleri arasında alkolizm, kötü beslenme durumu, karaciğer hastalığı, yaşı ve hipokalemi sayılabilir.¹²⁷



Şekil 16-8 Hipernatremi veya hiponatreminin hızlı düzeltilmesi ciddi beyin hasarına neden olabilir. Plazma sodyum konsantrasyonundaki hızlı artışlar, özellikle bu artışlar kronik hiponatreminin aşırı düzeltilmesiyle ortaya çıktığında, ozmotik demiyelinizasyon sendromuna neden olabilir (Ayrıca santral pontin miyelinoliz olarak da adlandırılır). Plazma sodyumun hızlı bir şekilde düşürülmesi serebral ödem ile ilişkilidir, ciddi vakalarda beyin herniasyonuna ilerleyebilir, çünkü su kan-beyin bariyerini serbestçe geçerken, sodyum az miktarda geçer (Sterns RH. Disorders of plasma sodium—causes, consequences, and correction. N Engl J Med. 2015;372:55–65'den izinle basılmıştır).



Şekil 17-1 Adezyon, aktivasyon, stabilizasyon ve fizyolojik inhibisyonu içeren trombosit yolağına genel bakış. Yolağın birçok ara molekülü ve diğer unsurlar gösterilmemektedir, ancak başka yerlerde gözden geçirilecektir.^{3,5} İnce oklar: sinyal yolları. Kalın oklar: ligand bağlanması. Eğri oklar: katalizörler. Açık renkli oklar: salgılama. Ortasından kesilmiş halkalar: inhibitör sinyal yolları. Yuvarlak daireler: antiplatelet ilaçların hedefleri. (A) Adezyon. vWF, von Willebrand faktörü. Glikoproteinler Ib/IX, Ia/IIa ve VI. (B) Aktivasyon. Agonistler: TxA₂, tromboksan A₂; ADP, adenosin difosfat. Reseptörler: GPCR, G-protein-bağlı reseptör; TP, tromboksan prostanoid; PAR, proteaz aktive reseptörü. Aracı moleküller: PLC, fosfolipaz C; IP₃, inositol 1,4,5-trifosfat; DAG, diasilgliserol; PKC, protein kinaz C; Ca²⁺, kalsiyum; PLA₂, fosfolipaz A₂; AA, araziidonic asit; COX, siklooksijenaz. (C) Stabilizasyon. Glikoprotein IIb/IIIa. (D) İnhibisyon. NO, nitrik oksit; PGI₂, prostaglandin I₂ (prostasiklin); IP, PGI₂ reseptörü; AC, adenilat siklaz; cAMP, siklik adenosin monofosfat; PDE, fosfodiesteraz; cGMP, siklik guanozin monofosfat; PKA, protein kinaz A; PKG, protein kinaz G. Antiplatelet ilaçların hedefleri. COX-1: aspirin, triflusal. P2Y₁₂: klopidogrel, prasugrel, tiklopidin, kangrelor, tikagrelor. cAMP PDE: dipiridamol, silostazol. IIb/IIIa: absiksımb, eptifibatit, tirofiban.

koprotein (GP) Ia/IIa ve GP VI (Şekil 17-1A)] yoluyla kollajene bağlanır. Kollajen adezyonu, venöz dolaşım gibi düşük sürtünme kuvveti bulunan yerlerde daha kolay olur.³ Yüksek sürtünmenin bulunduğu arteriyel kan akımında, endotel hücrelerinden ve önceden oluşmuş pıhtıdan salınan von Willebrand faktörü (vWF), bir diğer majör adezyon molekülü olan integrin Ib/IX'e bağlanır.⁴ Kılcal kan akımında, trombositler kırmızı kan hücreleri (RBC) tarafından çevreye itilir, buna göre anemi trombosit temasını ve işlevini azaltır.³

Aktivasyon

Trombosit aktivasyonu trombosit yüzeyinden birçok sinyal yolağı ile düzenlenebilir (Şek. 17-1B). “Dışardan” sinyallemede, ana hedef fosfolipaz C (PLC)’dir. Adezyon integrinleri PLC’yi etkinleştirmek için yolları uyarır.³ Diğer bir grup yüzey reseptörleri, G-proteine-bağlı reseptörler (GPCR’ler), içerisinde faktör pıhtılaşma kaskadından trombin, adenosin difosfat (ADP), tromboksan A₂ (TxA₂), serotonin, epinefrin, ve vazopressinin bulunduğu

ilişkili agonistler tarafından aktive edilir. Bu agonist-GPCR eşleşmelerinin her biri aynı zamanda PLC aktivasyon yolağını da aktive eder.⁵

Aktif PLC, trombositlerde çeşitli yapısal değişikliklere yol açar. İnositol-1,4,5-trifosfat (IP₃) yoluyla, kalsiyum (Ca²⁺) depo tübüllerinden serbest bırakılır. Kalsiyum iyonları, trombosit yüzeyinde dens ve α-granüllerinin salınımını katalize eder. Bu granüller ADP, serotonin ve Ca²⁺ içerir ve bunların hepsi daha fazla trombosit aktive edebilir.³ α-granülleri faktör V, fibrinojen ve trombosit faktör 4 (PF4) dahil heparini ve heparin benzeri bileşiklere bağlanıp onları nötralize ederek koagülasyonu teşvik eden çok sayıda protein içerir³ (Bu heparin-PF4 kompleksi heparinin indüklediği trombositopeni [HIT]’ye neden olan antikorların hedef antijenidir, bu bölümün ilerleyen sayfalarında derinlemesine ele alınmıştır). Kalsiyum ayrıca trombosit mikro iskeletinin yeniden düzenlenmesini kolaylaştırır ve trombosit şeklini yuvarlak ve diskoidten düz ve dikensi olacak şekilde değiştirir. Dahası, Ca²⁺ fosfolipaz A₂ (PLA₂)’nin aktivasyonuna yardım eder, PLA₂ trombosit membranından araziidonic asit (AA)

- 8 Hipokapni, hipokapninin ne zaman oluştuğuna ve serebral hastalık sürecinin doğasına bağlı olarak koroner kan akımında volatil anestezik kaynaklı artışları kesebilir veya ortadan kaldırabilir.
- 9 Volatil anestezikler, elektroensefalogramda doza bağımlı depresyon, duyuşsal uyarılmış potansiyeller ve motor uyarılmış potansiyeller oluşturur.
- 10 Mevcut kullanımdaki volatil anestezikler, arteriyel kan basıncını, sistemik vasküler direnci ve miyokard fonksiyonunu karşılaştırmalı ve doza bağımlı olarak azaltır.
- 11 Volatil anestezikler tidal hacim ile hiperkarbi ve hipoksiye ventilatör yanıtını azaltır, solunum hızını artırır ve solunum yolundaki düz kasları doza bağımlı bir şekilde gevşetir.
- 12 Halotandan farklı olarak, mevcut kullanımdaki volatil anestezikler karaciğer üzerinde minimal olumsuz etkilere sahiptir ve hepatositlerin iskemik ve / veya hipoksik yaralanmaya karşı bir miktar korunmasını sağlayabilir.
- 13 Volatil anestezikler, genetik olarak duyarlı hastalarda malign hiperterminin güçlü tetikleyicileridir.
- 14 Tutucu maddenin normal su içeriği (%13 ila %15) belirgin bir şekilde azaldığında (< %5) CO₂ tutucuları, sevofluran, desfluran ve izofluranı karbon monoksit indirgemektedir.

Giriş ve Genel Bakış

İnhalasyon anestezisi genel anestezisi sağlamak için kullanılan en yaygın ilaçlardır. İnspire edilen oksijene sadece volatil bir anestezik maddenin bir kısmının eklenmesi, bilinç kaybı ve amnezi durumuyla sonuçlanır. Opioidler ve benzodiazepinler gibi intravenöz adjuvanlar ile birleştirildiğinde, analjezi, daha fazla sedasyon / hipnoz ve amnezi ile sonuçlanan dengeli bir teknik elde edilir. Cerrahi prosedürler için inhale anestezikler, uygulama kolaylığı ve klinisyenin etkilerini hem klinik işaretler hem de end-tidal konsantrasyonlarla güvenilir bir şekilde izleyebilmeleri nedeniyle popülerdir. Ek olarak, volatil anestezik gazlar genel maliyet açısından nispeten ucuzdur.

Sevofluran, desfluran ve izofluran, yetişkin cerrahi prosedürlerinde kullanılan en popüler inhale anesteziklerdir (Şekil 18-1). Volatil anesteziklerin genel etkileri açısından birçok benzerlik olsa da (örneğin, bunların hepsi kan basıncını[KB] düşürmek için doza bağımlı bir etkiye sahiptir), klinisyenin seçim işlemini et-

kileyebilecek hastanın yaşı, sağlığı ve cerrahi prosedürüne bağlı olan bazı benzersiz farklılıklar vardır. Örneğin, sevofluran, pediatrik popülasyonda inhalasyon sırasında göreceli olarak kötü tadın ve göreceli olarak etki oluşma hızına bağlı olarak en sık kullanılan anesteziktir.

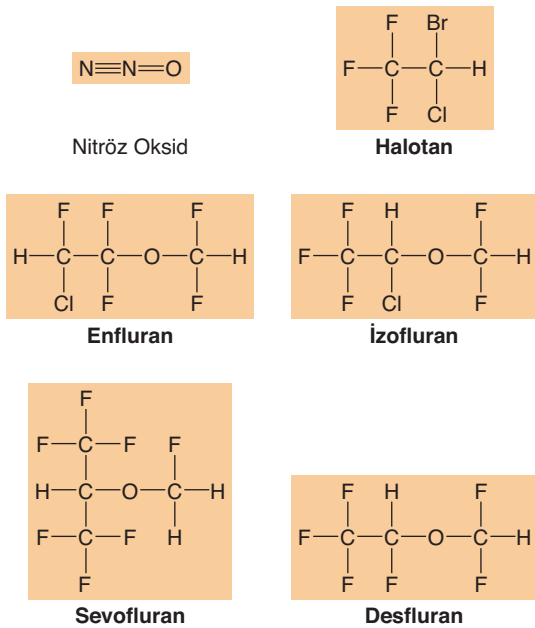
Bu yararlı özellikler, pediatrik hastalarda sevofluran kullanımıyla ortaya çıkan ajitasyondan daha ağır basmaktadır. En popüler üç inhale edilen anesteziklerin özelliklerinin tartışılması, bu bölümün ana vurgulamalarını belirlemektedir. Metabolizma ve toksisite ile ilgili bütünlük ve tarihsel perspektif için, halotan ve enfluran ile ilgili yorumlar da yer almaktadır.

Farmakokinetik İlkeler

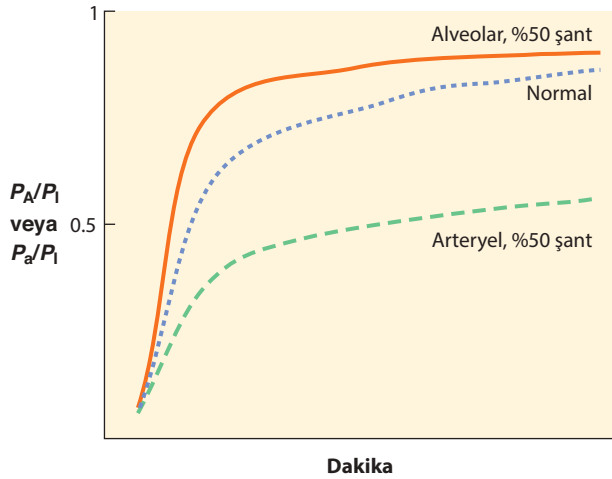
1950 yılında Kety¹, inhale ajanların farmakokinetiklerini sistematik olarak inceleyen ilk kişi olmuştur. Eger², alandaki ilk araştırmaların çoğunu gerçekleştirmiş ve 1974 yılında konuyla ilgili metnini ortaya koymuştur. İnhalasyon anestezikleri, inhalasyon yoluyla verilen gazlar olduğunda hemen hemen tüm diğer terapötik ilaçlardan büyük ölçüde farklıdır. İlaç farmakolojisi klasik olarak iki bölüme ayrılmıştır; farmakodinamikler ve farmakokinetikler. *Farmakodinamikler*, ilaçların vücudumuza ne yaptığı ile tanımlanabilir. İlaçların arzu edilen ve istenmeyen etkilerini ve bu etkilere yol açan hücresel ve moleküler değişiklikleri açıklar. *Farmakokinetikler*, vücudun ilaçları nasıl işlediği şeklinde tanımlanabilir. İlaçların dağıldığı yerleri, nasıl döndürüldüğünü ve bu süreçlerin altında yatan hücresel ve moleküler mekanizmaları anlatır.

Dokular sıklıkla perfüzyona dayalı varsayımsal kompartmanlara ayrılır. Farklı kompartmanların ve perfüzyon oranlarının önemli bir sonucu, yeniden dağılım (redistribüsyon) kavramıdır. Belirli bir miktarda ilaç verildikten sonra, ilk olarak hızlı bir şekilde dengelenip etkilerini uygulayabildiği yüksek oranda perfüze edilmiş doku kompartmanlarına ulaşır. Bununla birlikte zamanla, daha düşük perfüzyon oranlarına sahip kompartmanlar, kan ve doku arasında dengeye ulaşmak için yeterli ilacı alırlar. Daha düşük perfüzyon oranına sahip dokular ilacı absorbe ettikçe, tüm vücutta dengenin korunması, yüksek perfüze edilen bölümlerden kan dolaşımına doğru geri ilaç transferini gerektirir. Bir kompartmandaki ilaç yoğunluğunun bir başka kompartmana taşınmasıyla azaltılması, *yeniden dağılım (redistribüsyon)* olarak tanımlanır.

İnhale edilen anesteziklerin tartışılmasında, absorpsiyon fazı genellikle *alım (uptake)* olarak adlandırılır, metabolik faz genellikle biyotransformasyon olarak adlandırılır ve atılım fazı genellikle *eliminasyon* olarak adlandırılır.



Şekil 18-1 Solunan anesteziklerin kimyasal yapısı. Halotan halojenlenmiş etan derivativesi niteliğindeki bir alkendir. Artık ticari olarak mevcut değildir. İzofluran ve enfluran, metil etil eterler olan izomerlerdir. Desfluran, bir klorin atomu için bir florin ikamesinde izoflurandan farklıdır ve sevofluran, bir metil izopropil eterdir.



Şekil 18-6 Ventilasyon/perfüzyon anormallikleri olmadığında, alveolar (P_A) ve arteriyel (P_a) anesteziğin parsiyel basınçları, inspire edilen parsiyel basınca (P_i) doğru birlikte (noktalı mavi çizgiler) yükselir. Kardiyak debinin %50'si, orta hat entübasyonunda olduğu gibi akciğerler boyunca şant edilirken, alveolar parsiyel basıncın yükselme hızı, P_A (turuncu çizgiler) artar, bu arada arteriyel parsiyel basıncın yükselme hızı, P_a (noktalı yeşil çizgiler) yavaşlatılır, bu da anestezinin daha yavaş bir şekilde indüksiyonuna neden olur. Şantlamanın en büyük etkisi, sevofluran ve desfluran gibi en az çözünür anesteziklerle bulunur.

Eliminasyon

Perkütan ve Visseral Kayıp

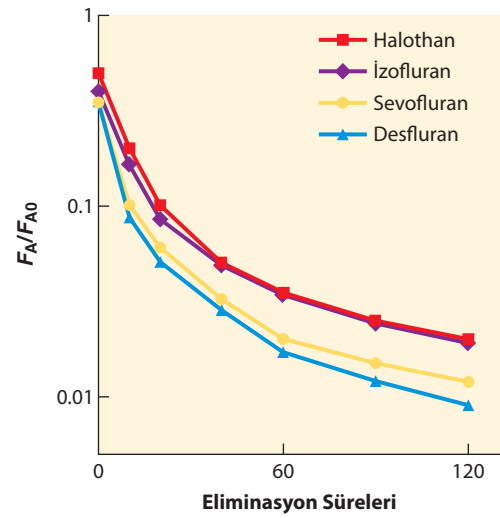
Inhale edilen anesteziklerin deri yoluyla kaybı çok az olsa da, olabilir ve bu kayıp en çok N_2O içindir. Bu anestezikler ayrıca gastrointestinal organlar ve plevradan geçmektedir. Açık abdominal veya torasik cerrahi sırasında bu yollardan bir miktar anesteziğin kaybı olur. Diğer tüm yollarla olan kayıplara göre, perkütan ve visseral yollarla olan kayıplar önemsizdir.

Dokular Arasındaki Diffüzyon

Inhaled anesteziğin farmakokinetiklerinin daha ayrıntılı matematiksel modellemesini burada sunulandan daha fazla kullanarak, birçok laboratuvar, doku kompartmanları en iyi tanımlayan beş-kompartmanlı bir modelden türemiştir. Bu kompartmanlar alveol, VRG, kas, yağ ve bir ek bölmedir. Bu görüş, bu beşinci bölümün, dokular arası diffüzyon yoluyla anesteziğin alan zayıf dokuya bitişik yağ dokusu olduğunu göstermektedir. Bu anestezi transferi anlamsız değildir ve uzun uygulama sırasında alımın üçte birine kadar olan bölümünden sorumludur.

Ekshalasyon ve Derlenme

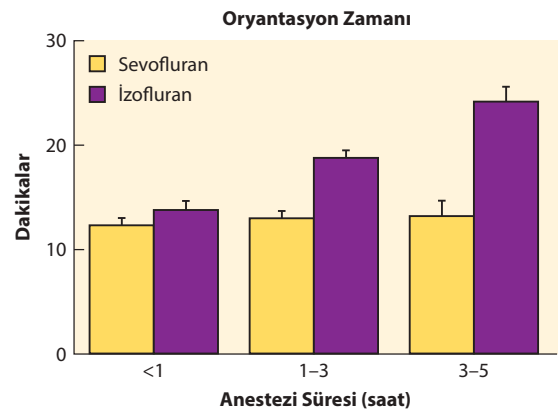
İndüksiyon gibi anesteziden derlenme, anesteziğin çözünürlüğüne, kardiyak debiye ve dakika ventilasyonuna bağlıdır. Çözünürlük F_A düşüş oranının birincil belirleyicisidir (Şekil 18-7). İnhalasyon anesteziklerinin çözünürlüğü arttıkça, kan dolaşımı ve dokulardaki absorpsiyon kapasitesi de o kadar artar. Uygulama sonunda anestezinin vücuttaki "rezervuar"ı doku çözünürlüğüne (kapasiteyi belirleyen) ve anestezi dozu ile süresine (bu kapasitenin ne kadarının dolu olduğunu) bağlıdır. Anesteziden derlenme ya da "temizlenme (washout)" genellikle anestezi sonlandırıldığında (veya F_A/F_{A0}) ekspire edilen fraksiyone anesteziğin konsantrasyonu (F_A) ile sıfır zamanındaki ekspire edilen konsantrasyonun (F_{A0}) oranı (veya F_A/F_{A0})



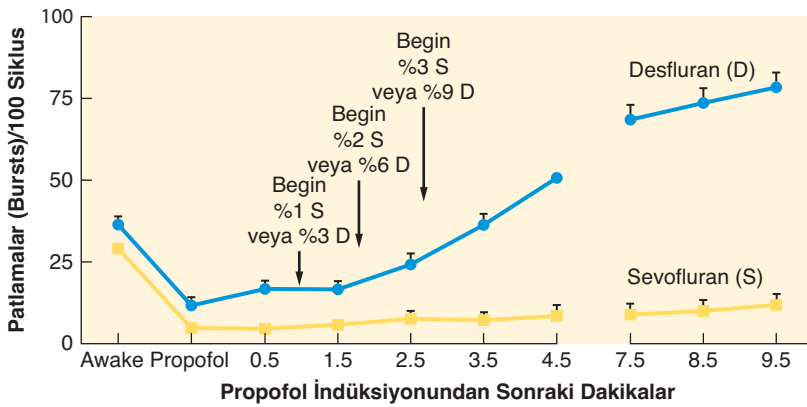
Şekil 18-7 VenAnesteziğin gazların eliminasyonu, end-tidal anesteziğin konsantrasyonunun (F_A) uygulama sırasındaki ve eliminasyon başlangıcından hemen önceki (F_{A0}) son F_A 'ya oranı olarak tanımlanır. Anesteziğin uygulama sona erdikten sonra 120 dakikalık süre içinde sevofluran ve desfluranın eliminasyonu izofluran veya halotandan 2 ila 2.5 kat daha hızlıdır (ordinat için logaritmik ölçeği not ediniz).^{181,182}

F_{A0}) olarak ifade edilir. Sevofluran ve desfluran kullanma iddialarından biri, anesteziden ayılma açısından göreceli hızları olmuştur. Bu görüş, volatil anesteziklerin aşağı doğru titrasyonunun anestezinin sonlanması zamanlarını hızlandırabileceği temel bilgisiyle bir şekilde güçlenmiştir. Daha çözünür bir ilaç olan izofluran bile, klinik deneyim ve/veya işlenmiş bir EEG monitor kılavuzluğunda hızlı uyanmalara izin vererek aşağı doğru titre edilebilir. Bununla birlikte, genel olarak, en uzun cerrahi vakalarda daha az çözünür olan ilaçların kullanılması, uyanmayı daha basit ve avantajlı bir işlem şeklinde sağlamaktadır (Şekil 18-8).³

Derlenme ve indüksiyon arasında iki majör farmakokinetik farklılık vardır. Birincisi, aşırı basınç etkisi ile (overpressurizati-



Şekil 18-8 Ventilasyon ve anesteziğin konsantrasyonu arttığında F_A/F_i oranı daha hızlı yükselir. Anestezi indüksiyonundan kısa bir süre sonra ortaya çıkan, azalan bir P_A-P_V gradiyenti, anestezi alımını yavaşlatır ve F_A/F_i artış oranını artırır. Düşük bir KD ve düşük kan:gaz çözünürlüğü anestezi alımını (Denklemler 18-9) yavaşlatır ve F_A/F_i artış oranını artırır. KD ve ventilasyonun F_A/F_i üzerindeki etkisi, çözünürlüğü fazla olan anestezikler için büyüktür.



Şekil 18-17 Propofol ile anestezi indüksiyonu sırasında ve ardından 10 dakika süreyle sevofluran veya desfluran'ın maske uygulaması insan gönüllülerinde sempatik sinir aktivitesinin (SNA; ortalama $\pm$ SE) ardışık ölçümleri. Bu anesteziklerin inspire edilen konsantrasyonu, propofol uygulamasından (0.41 MAC sevofluran ve desfluran) sonra 1 dakikalık aralıklarla artmıştır. Her iki grupta da propofol SNA ve ortalama arteriyel basıncı azalttı. Her iki grupta, propofol SNA ve ortalama arter basıncını azalttı. Desfluran, SNA'da, 10 dakikalık maske uygulama periyodu boyunca devam eden önemli artışlarla sonuçlandı. (Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: a comparison to desflurane. *Anesteziyoloji*. 1995; 83: 88'den uyarlanmıştır.

tif ameliyattan 24 ila 48 saat önce kesilmelidir.⁸⁰ Ancak hiperglisemi de ön koşullanmayı önler, bu nedenle oral ajanları keserken insülin tedavisine başlanmalıdır.⁸⁸ Son zamanlardaki kanıtlar, xenon'un yanı sıra volatil anesteziklerin de, böbrek, karaciğer ve beyin dahil olmak üzere diğer organları iskemik yaralanmalardan koruyabildiğini düşündürmektedir.⁸⁹⁻⁹²

Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi baroreseptör refleksi mekanizmaları ile modüle edilir. Çalışmalar, insanlarda KH ve sempatik sinir aktivitesindeki değişiklikleri değerlendirerek, hipotansif veya hipertansif bir uyarın sırasında arteriyel barorefleksi sistemin davranışını incelemiştir. Anestezik aracılı, sempatik çıktının refleksi kontrolünde doza bağlı azalmalar, 1 MAC veya daha üstündeki volatil anesteziklerde daha belirgindir.⁹³⁻⁹⁶ Bu konsantrasyonlarda, normovolemiye göre hipovolemiye olan refleksi cevapta daha büyük bir azalma vardır. Bu, vazokonstriksiyonun ve taşikardinin sempatik regülasyonu ile hipovoleminin maskelenmesi daha az olduğundan, intraoperatif olarak kan kaybının daha erken fark edilmesine yol açabilir.

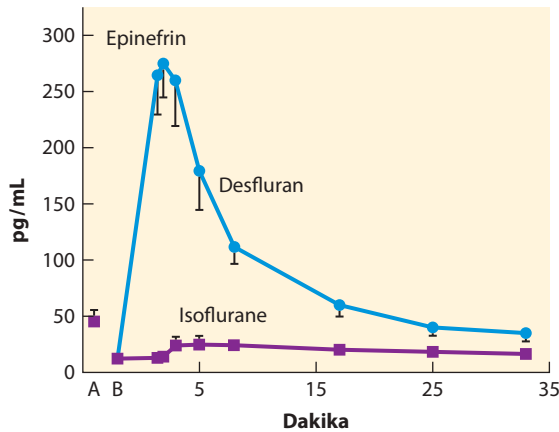
Desfluran, hayvan modellerinde görülmeyen şekilde, insanlarda sempatik çıkış üzerinde benzersiz ve belirgin bir etkiye sahiptir. Kararlı haldeki desfluran konsantrasyonlarının artma-

sıyla, istirahat sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve plazma norepinefrin seviyelerinde progresif bir artış olur.⁹⁷ Tonik sempatik çıkıştaki bu artışa rağmen, KB, sevofluran ve izoflurana benzer şekilde azalır (Şekil 18-12). Bu, desfluranın nöroeffektör yanıtını birbirinden ayırma yeteneğine sahip olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. Ek olarak, desfluranın inspire edilen konsantrasyonu, özellikle de %5 ila %6'nın üzerindeki konsantrasyonlarda arttığında, hipertansiyon ve taşikardiye neden olan sempatik sinir sisteminin ciddi aktivasyonuna neden olabilir (Şekil 18-17).⁹⁷ Ayrıca, endokrin aks plazma antidiüretik hormon, epinefrin ve norepinefrinde 15 ila 20 kat artışla kanıtlandığı gibi aktive edilir (Şekil 18-18). Hemodinamik yanıt 4 ila 5 dakika sürer ve endokrin yanıt 30 dakikaya kadar devam eder.^{46,51,52} Desfluran konsantrasyonunun artırılmasından önce verilen yeterli konsantrasyonlarda opioid veya klonidinin bu yanıtı azalttığı gösterilmiştir.⁵⁴⁻⁵⁶ Nöroendokrin aktivasyonunun kaynağı, sempatik aktivasyonu başlatan hem üst hem de alt solunum yollarındaki reseptörlerden kaynaklanır.⁵³

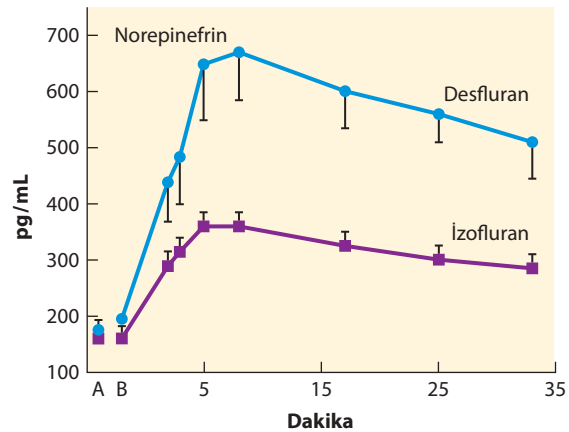
Pulmoner Sistem

Genel Ventilatuvar Etkiler

Tüm volatil anestezikler tidal volümü azaltır ve solunum hızını artırır, böylelikle azalan dakika ventilasyonu üzerinde sadece



Şekil 18-18 Stres hormonu yanıtları ile inspire edilen anestezik konsantrasyonunda, %4 ila %12'ye kadar hızlı artma. Desfluran verilen gönüllüler, plazma epinefrin ve norepinefrin konsantrasyonlarında izofluran verildiğinde olduğundan daha büyük bir artış gösterdi. Veriler ortalama $\pm$ SE'dir. A = uyanık değer; B = 0.55 minimum alveolar konsantrasyonundan 32 dakika sonraki değer; zaman, artan anestezik konsantrasyonunun ilk nefesinden sonra dakikaları temsil eder. (Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI II et al. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology*. 1994;80:1035'dan uyarlanmıştır.)



Tablo 19-1 İdeal İntravenöz Anestezik Ajanın Özellikleri**Farmakodinamik/farmakokinetik özellikler**

Hipnoz ve amnezi
 Hızlı başlangıç (kol-beyin dolaşımı süresi)
 İnaktif metabolitlere hızlı metabolize edilmesi
 Minimal kardiyovasküler ve solunum depresyonu
 Histamin salınımı veya hipersensitivite reaksiyonu oluşturmaması
 Toksik olmaması, non-mutajenik olması, kanserojen olmaması
 Nöbetler, miyoklonus, antanaljezi ve nörotoksisite gibi hiçbir istenmeyen nörolojik etki oluşturmaması
 Diğer faydalı etkiler: analjezi, antiemetik, nörolojik koruma, kardiyoprotektif etki
 Doğru dozda uygulayabilmek için farmakokinetik tabanlı modellere uygunluk
 İlaç etkisinin sürekli izlenebilmesi imkanı

Fizyokimyasal özellikler

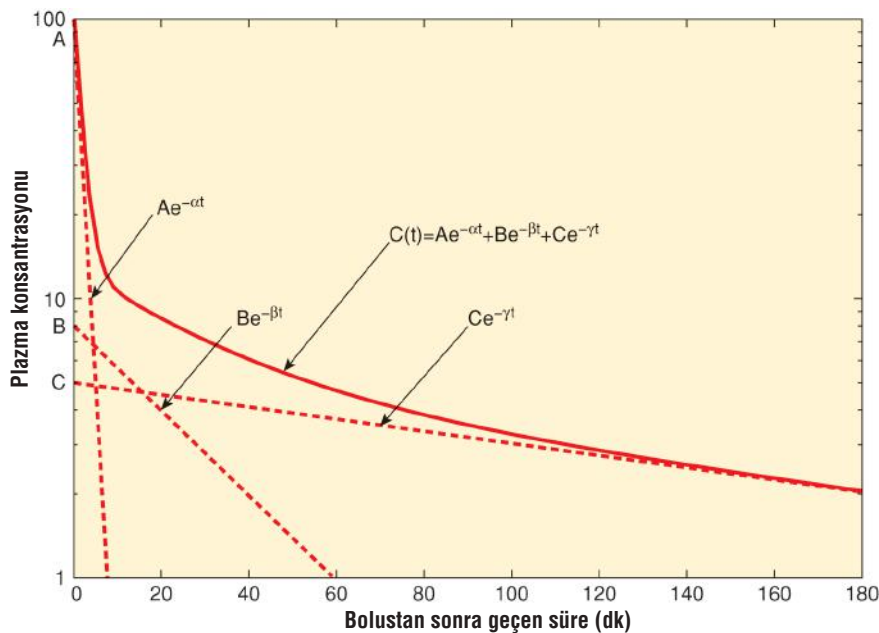
Suda çözünmesi
 Stabil formülasyon, ateşi yükseltmemesi (nonpyrogenic)
 Tahriş etmeyen: intravenöz enjeksiyonda ağrısız olması
 İndüksiyon için küçük hacim gerekmesi
 Hazırlık ve yapımının ucuz olması
 Antimikrobiyal olması

1 Bu modalitelerin anestezi monitörizasyonun derinliği ile kombine edilmesiyle, kapalı sistem otomatik anestezi uygulama sistemi oluşturmak için kullanılmıştır. İntravenöz anestezi, günümüzde modern anestezi uygulamasının önemli bir bileşenidir. Tek başına hiçbir anestezik ajan mükemmel değildir. İdeal intravenöz anestezik ajanın özellikleri Hemmings tarafından tarif edilmiş ve Tablo 19-1'de özetlenmiştir.² İdeal intravenöz anestezik ajan hızlı etki başlangıcı ile hipnoz ve amnezi oluşturarak, minimal kardiyovasküler ve solunumsal etki gösterip, hızla metabolize edilebilmelidir. Propofol, hızlı etki başlangıcı, bolus uygu-

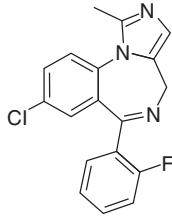
lamasından sonra tekrar dağılımdan hızlı derlenme ve sürekli bir infüzyon olarak kullanım açısından anestezi pratiğinde yeni bir "altın standart" haline gelmiştir. Propofol uygulaması sonrası hastaların, önceki anestezik ilaçların neden olabildiği 'kalıntı' etkisinden farklı olarak, uyanık ve oryante oldukları dikkat çekicidir. Propofol'un ek faydaları arasında antiemetik özellikler bulunur. Propofol birçok farklı alanda kullanılmıştır: (1) anestezi indüksiyonu, (2) anestezi idamesinde, uçuş anestezikleri ya da total intravenöz anestezinin (TIVA) bir bileşeni olarak ve (3) minör girişimler için monitorize anestezi bakımı (MAB) altında sedasyon uygulamalarıdır. Propofol hiç sorun yaratmayan bir ajan değildir. Hipotansiyona, solunum depresyonuna, ağırlı enjeksiyona neden olur ve sürekli infüzyonda etki süresi uzundur. Uzun süre infüzyonu, propofol infüzyon sendromuna (PRIS) neden olabilir (>48 saat için 4 mg/kg/saat dozları ile ilişkili).³ Gelecekteki ilaçlar halihazırda mevcut olan anestezikler üzerinde gelişecektir.

İntravenöz anestezikler uygulamadan sonra hızlı bir etki başlangıcı gösterir. Daha yüksek perfüze olan ve damar bakımından zengin dokulara hızla dağılırlar. Lipofilik özellikleri kan-beyin bariyerini hızla geçmelerine izin verir. Hedef kan konsantrasyonu ve etki organı (beyin) yanıtı arasındaki hafif gecikme histerezis olarak bilinir. Bu gecikme, pik plazma konsantrasyonu ve beyindeki tepe ilaç konsantrasyonu arasındaki farklar nedeniyle ortaya çıkar. Tek bir bolus enjeksiyonunun etkisi, anestezinin kas gibi zayıf dokulara yeniden dağıtılmasıyla sona erdirilir. İntravenöz anesteziklerin bu özelliği, sürekli infüzyon ve rutin uygulamalar ile ilgili olarak farmakokinetiklerinin anlaşılması bakımından anahtar konumdur. İlk bolus veya bir yükleme dozu anestezik ilacın istenen kan konsantrasyonunu belirler. İntravenöz anesteziklerin inaktif dokulara yeniden dağılım yolu, klirenslerinin bir kısmını oluşturur; bununla birlikte, bu dokular kan akımı ile dengelendiği için bu daha az önemli hale gelir. Bu nedenle, anestezi idamesi için intravenöz anestezik infüzyon hızı, istenen kan konsantrasyonunu korumak için bir infüzyon süresi boyunca giderek azalır.

İntravenöz anesteziklerin farmakokinetik özelliklerinin anlaşılması, ilaç uygulamalarını anlamak açısından önemlidir. İntra-



Şekil 19-1 İntravenöz anesteziğin bolus enjeksiyonundan sonraki plazma konsantrasyonu. Kan konsantrasyonunda üç bileşenli düşüşler meydana gelir, hızlı dağılıma karşılık gelen (A), yavaş dağılım (B), ve eliminasyon (C). Her bir bileşen terime özgü çizgiler gösterilmiştir. Üçüncül eğri, herbirinin üstel fonksiyonlarının cebirsel toplamını temsil eder. Eğrinin y eksenini kesişme noktaları A, B ve C olarak gösterilmiştir. Bunlar, üçlü eksponansiyel denklemin katsayıları olarak bulunur (Struys MMRF, De Smet T, Glen JB, et al. The history of target-controlled infusion. Anesth Analg. 2016;122(1):56-69'dan izlenilmiştir).



Şekil 19-12 Midazolam. 8-kloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiazepin.

hastalara ait olgu sunumları mevcuttur.⁷³ Bununla birlikte, bu raporlarda deksmedetomidin kardiyak arrestlerin tek nedeni olarak görülmemektedir. Bu nedenle bradikardiyi tolere edemeyen hastalarda veya bradikardiye neden olan ilaçları alan hastalarda deksmedetomidin kullanılmasına dikkat edilmelidir. Deksmetomidin ile ilişkili bradikardi tipik olarak bir yükleme dozundan sonra ortaya çıkar. Yükleme dozunun atlanması bradikardi insidansını azaltır.

Deksmetomidin, α_2 -adrenerjik bir agonist ajandan beklediği üzere hipotansiyonu ile ilişkilidir. Sağlıklı gönüllülerde 1 µg/kg bolustan sonra, başlangıç seviyesine göre ortalama kan basıncı %23 oranında azalmıştır. 0.2-0.7 µg/kg/saat arasındaki infüzyonlar, plaseboya kıyasla kan basıncındaki daha büyük düşüşlerle ilişkilidir. Kan basıncı, herhangi bir belirgin rebound etkisi olmaksızın tedavi kesilmesinden sonraki 6 saat içinde taban çizgisine geri dönmektedir. Deksmetomidin kullanımında doz aşımı vakaları görülmüştür. İki hastaya (0.2-0.4 µg/kg/saat yerine) 2-4 µg/kg/saat infüzyon dozu uygulanmış olup aşırı sedasyon ile sonuçlanmış ancak hemodinami üzerinde minimal bir etki görülmüştür.⁷⁴ Yanlışlıkla 9 µg/kg deksmedetomidin bolusu alan 3 yaşındaki bir çocukta, kalp hızı, kan basıncı ve oksijen saturasyonunun hepsinde düşüş izlenmiştir. Ancak bu çocuk hastanın, ek oksijen, sıvı bolusu ve epinefrin infüzyonu ile tedavi edildiği ve 7 saat sonra değerlerin başlangıç seviyesine döndüğü saptanmıştır.⁷⁵

Benzodiazepinler

8 Benzodiazepinler -özellikle midazolam- anestezi uzmanları tarafından sıklıkla, klinik olarak istenen birkaç etkiyi oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır: bunlar anksiyoliz, anterograd amnezi, sedasyon ve hipnozdur. Ayrıca kas gevşetici ve antikonvülzan etkinlikleri de mevcuttur. Benzodiazepinler uygun bir güvenlik profiline sahiptir ve aşırı sedasyon veya solunum depresyonu yönetiminde olumsuz etkiler flumazenil ile tersine çevrilebilir.

Midazolam ilk kez 1976 yılında keşfedilmiştir ve peroperatif dönemde en yaygın kullanılan benzodiazepindir (Şekil 19-12; Tablo 19-7). Premedikasyon ve anestezik olarak kullanımı büyük ölçüde hızlı başlangıç, kısa eliminasyon yarı ömrü, anterograd amnestik etki ve minimal yan etki profiline bağlıdır.⁷⁶ Midazolam intravenöz, intranazal, oral, rektal ve intramüsküler olarak uygulanabilir. Uygulama yollarındaki bu çeşitlilik, popü-

Tablo 19-7 Benzodiazepinler

Farmakolojik Özellikler

GABA-A reseptör agonisti
Minimal solunum depresyonu
Minimal kardiyovasküler depresyon
Geniş terapötik pencere
Flumazenil ile etkinin geri çevrilmesi

Klinik Kullanım Özellikleri

Anksiyoliz
Anterograd amnezi
Sedasyon
Anestez indüksiyonu, hemodinamik olarak stabil
Antikonvülzan

laritesine de katkıda bulunmaktadır. Çocuklarda ameliyattan 30 dakika önce verilen 0,5 mg/kg oral midazolam dozu, gecikme olmaksızın ortaya çıkan güvenilir bir anksiyolitik ve sedatif etki sağlar.⁷⁷ Bazı çalışmalarda, oral midazolam ile premedikasyon uygulanan pediatrik hasta grubunun, postoperatif 1. haftada olumlu davranışsal etkiler gösterdiği gözlenmiştir.⁷⁸ Midazolam, yoğun bakımda infüzyon olarak da kullanılmaktadır. Bir meta-analizde "midazolam ve propofol infüzyonlarının benzer kalitede sedasyon sağladığı, propofol ile sedasyon yapılan hastalarda ekstübasyon süresinin ve iyileşme süresinin daha kısa olduğu ve her iki ilaç rejimine bağlı hemodinamik komplikasyonların genellikle klinik olarak anlamlı olmadığı görülmüştür."⁷⁹

Farmakokinetikler

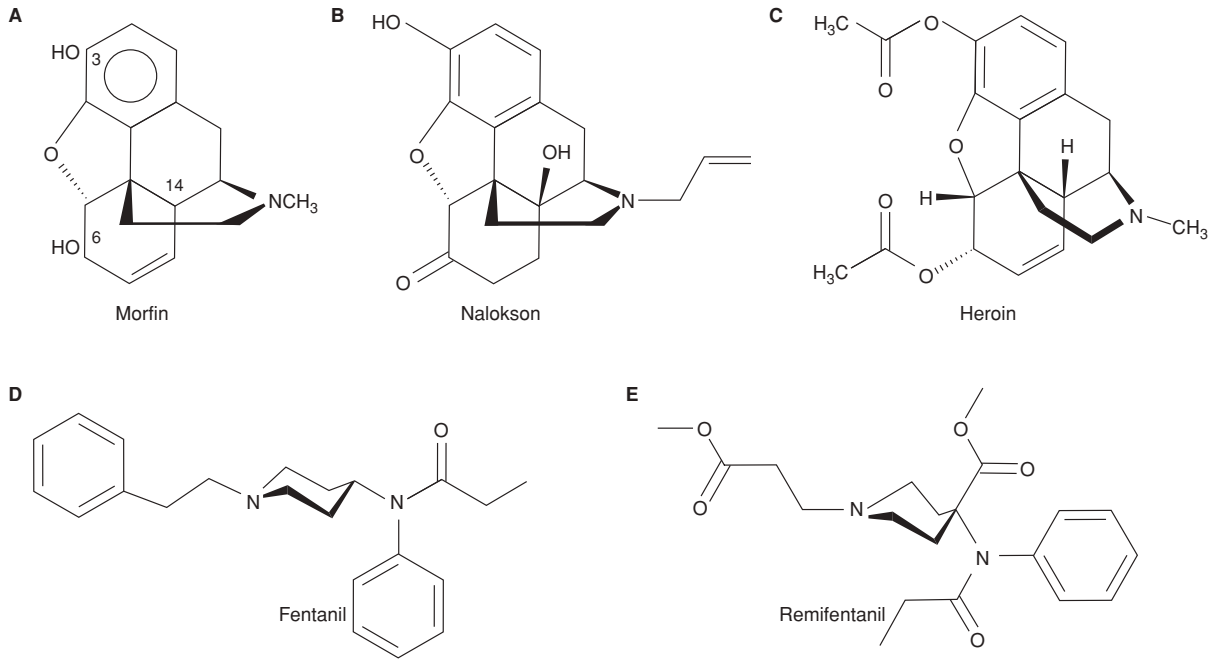
Benzodiazepinler yüksek oranda proteine bağlanır ve yüksek lipofilitéye sahiptir (Tablo 19-8 ve 19-9). Proteine yüksek oranda bağlanması, kan-beyin bariyerini geçmek için mevcut ilacın daha küçük bir serbest fraksiyonuna neden olur ve yüksek lipofilité daha büyük bir dağılım hacmi ile sonuçlanır. Klinik olarak, kan-beyin bariyerini geçen serbest ilaç miktarı azdır, ancak yüksek lipofilité nedeniyle hızlı başlangıçlı etki gösterir (intravenöz midazolamın tepe etkisi 2 ila 3 dakikadır).⁸⁰ Klinik etkilerin görülebilmesi için mevcut SSS'deki bağlanma bölgelerinin sadece bir kısmının işgal edilmesi yeterlidir. Midazolamın yüksek lipid çözünürlüğü, kısa etki süresi ve kısa içerik-duyarlı yarılanma süresine sahip olması, diğer benzodiazepinlerden farklı olarak sürekli bir infüzyon olarak uygulanmasına izin verir.

Benzodiazepinlerin metabolizması, büyük ölçüde hepatik sitokrom P450 sisteminde oksidasyon ve glukuronik konjugasyon yoluyla meydana gelir. Metabolize edilen ilaç daha sonra renal yoldan atılır. Diazepam gibi bazı ilaçlar, eliminasyon yarı ömrü uzun olan aktif metabolitleri (Ör. desmetildiazepam, 3-didroksidiazepam) nedeniyle özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda daha uzun süreli etkilere yol açar. Sitokrom P450 sisteminin inhibe eden ilaçlar, benzodiazepinlerin etki süresinin uzamasına neden olurlar.

Midazolamın cazip özellikleri arasında yüksek oranda hepatik klirens uğraması ve nispeten kısa eliminasyon yarı ömürlü-

Tablo 19-8 Benzodiazepin Metabolizması ve Klirensi

İlaç	Etki Süresi	Metabolitler	Hepatik klirens hızı
Midazolam	Kısa	1-Hidroksimidazolam (hafif SSS depresanı)	Yüksek
Diazepam	Orta	Oxazepam ve desmetildiazepam	Yavaş
Lorazepam	Uzun	İnaktif	Orta



Şekil 20-1 Sık kullanılan opioidlerin kimyasal yapıları

Wood, morfini bir günden daha uzun süre uyku oluşturmak için kontrollü bir şekilde hastaya enjekte eden ilk kişi oldu.⁶ İlk rapor edilen morfine bağlı ölüm Wood'un karısına ölümcül dozda morfin yapmasıyla gelişen solunum depresyonu ileldir. Morfin, savaş tıbbında yaralıların tedavisinde devrim yaptı, fakat öfori ve bağımlılık yapma özellikleri, Amerikan İç Savaşı sırasında binlerce askerin morfine bağımlı olmasına yol açtı. Eroin sentezi 1874 yılında morfinin spesifik asitlerle kaynatılmasıyla iki morfin -OH grubunun -COOH₃ ile değişimi sonucu diamorfin veya eroin olarak gerçekleşmiştir (Şekil 20-1).

Morfinin yapısı 1920'lerde belirlendikten sonra, yeni morfin benzeri opioid bileşiklerinin sentezi, ampirik keşifler yerine kimyasal prensiplere dayanıyordu. 1937'de meperidin (veya petidin), morfinin ana yapısı temelinde sentezlenen ilk sentetik opioid oldu. O zamandan beri, klinik olarak önemli opioid antagonistleri nalokson ve naltrekson dahil olmak üzere, sentetik ve yarı sentetik opioidler, morfinde bulunan N-metil'in, sırasıyla allil ve siklopropilmetil grupları ile yer değiştirilmesi ile elde edilmiştir (Şekil 20-1).⁷

Anestezi esnasında klinik kullanım için en önemli opioidler fentanil, sufentanil, alfentanil ve remifentanil gibi fenilpiperidinlerdir. Bu opioidler tahmin edilebilir PK ve PD ile cerrahiye bağlı ağırlı uyaranlara karşı güçlü analjezi ve hemodinamik yanıtların baskılanmasını sağlar. Tapentadol ve cebranopadol son zamanlarda geliştirilen opioidler arasındadır.^{8,9} Bu opioidler birden çok reseptör sistemlerinde aynı anda etki gösterirler. Tapentadol μ -opioid reseptörünü (MOR) aktive eder ve nöradrenalinin nöranal alımını inhibe eder.⁸ Cebranopadol MOR ve nosiseptin/orfanin FQ reseptörü için benzer afinitelere sahiptir (NOP, aynı zaman-

da opioid 2 reseptör bağlayan reseptör tip 1 olarak da bilinir).⁹ Birçok hedef alanda eş zamanlı etki gösteren opioidlerin gelişimi yan etki ve etkinliği konusunda hastalar için azaltılması gereken riskler barındırdığından endişe yaratmaktadır.

Endojen Opioid Sistem

Opioid farmakolojisinin anlaşılmasında önemli gelişmeler opioid reseptörleri, endojen opioid peptitler, onları kodlayan genler ve endojen opioid alkaloidler gibi bir seri keşiflerle başlamıştır. Endojen opioid sistemi, yapısal olarak ilişkili endojen peptidlerden MOR, κ P-opioid reseptörü (KOR), δ -opioid reseptörü (DOR) ve NOP reseptöründen oluşan dört üyeli bir opioid reseptör ailesinden oluşur.^{10,11} Endojen opioid sistemi nosiseptif, stres, emosyonel ve hemodinamik yanıtlarda önemli rollerinin yanı sıra, termoregülasyon, solunum, nöroendokrin fonksiyon, gastrointestinal (GI) motilite ve immün yanıtların modülasyonu gibi çeşitli düzenleyici fonksiyonlarda yer alır.

Kemirgenlerde farklı farmakolojik fonksiyonlara sahip, çeşitli opioid reseptör alt tipleri de tanımlanmıştır. Örneğin, en az üç MOR alt tipi tarif edilmiştir: μ 1 ağırlıklı olarak opioid analjezide rol oynar, μ 2 opioide bağlı solunum depresyonunda ve μ 3 opioid kaynaklı immün baskılamada rol oynar.^{12,13} Çoğu opioid reseptör alt tipinin fonksiyonel validasyonu, etkilerine göre açık bir şekilde ayrılabilmesi için yeterli seçiciliğe sahip antagonistlerin gelişmesini beklemektedir. Endojen opioid peptitleri, her biri MOR, KOR ve DOR için farklı afinitelere sahip endorfinler, enkefalinler ve dinorfinleri içerir.¹⁴ β -endorfinler MOR, met- ve leu-enkefalinler DOR ve Dynorphin A KOR için yüksek afiniteye

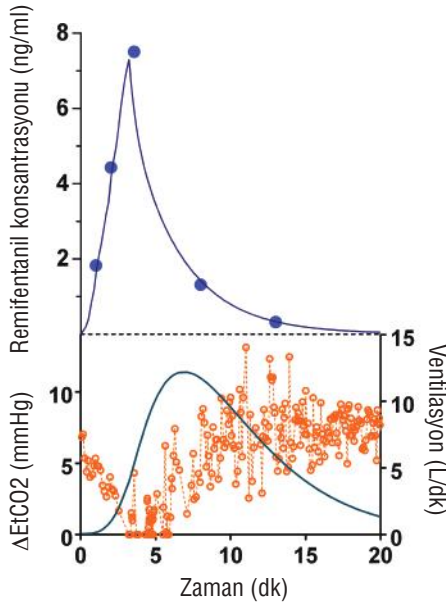
nil uygulamaları yer alır. Kronik ağrılı hastalarda fentanilin evde kullanımı hastalar, aile üyeleri veya arkadaşları tarafından kötüye kullanım ve istismar tehlikesi ile karşı karşıyadır. Bu, artan sayıda opioid ölümüne yol açtığı için önemli bir sorundur.

Sufentanil

Sufentanil, fentanil'in tienil türevidir ve fentanilden yaklaşık 10 kat daha güçlüdür; lipofilitesi fentanilinkinden iki kat daha fazladır. Sufentanil selektif olarak MOR'u etkiler, 30 pg/mL ile C_{50} düzeyinde analjezi oluşturur ve $1/2ke0$ değeri fentanile benzer. Sufentanil karaciğerde çeşitli inaktif ve bir aktif bileşik olan desmetilsufentanil'e metabolize edilir. Aktif metabolit sufentanil aktivitesinin %10'una sahiptir, ancak birkaç dakika içinde üretildiği için klinik önemi yoktur. Sufentanil, anestezi sırasında ağırlıklı olarak hemodinami ve kardiyak output stabilizasyonu sağlar, analjezik olarak kullanımı predominanttır. Postoperatif ağrı tedavisi için sublingual sufentanil PCA sistemi geliştirilmiştir. Klinik olarak mevcut diğer opioidlere kıyasla sufentanil yüksek bir terapötik indeks ($= LD_{50}/ED_{50}$, LD_{50} test edilen hayvanların %50'sinde ölüme neden olan doz ve ED_{50} ise test edilen hayvanların %50'sinde etkili olan doz) sahiptir.

Remifentanil

Remifentanil, insanlarda kullanım için geliştirilen en yeni pipereidindir, diğer güçlü opioidlerden farklı olarak solunum dahil olmak üzere tüm klinik etkiler için hızlı başlangıç/bitiş özelliğine sahiptir (Şekil 20-8).⁷⁹ Endikasyonları; anestezi ve cerrahide kullanım, PCA analjezisi, yoğun bakımda sedasyon, tanısal prosedürler ve obstetrik doğum ağrısının tedavisidir. Spontan solu-

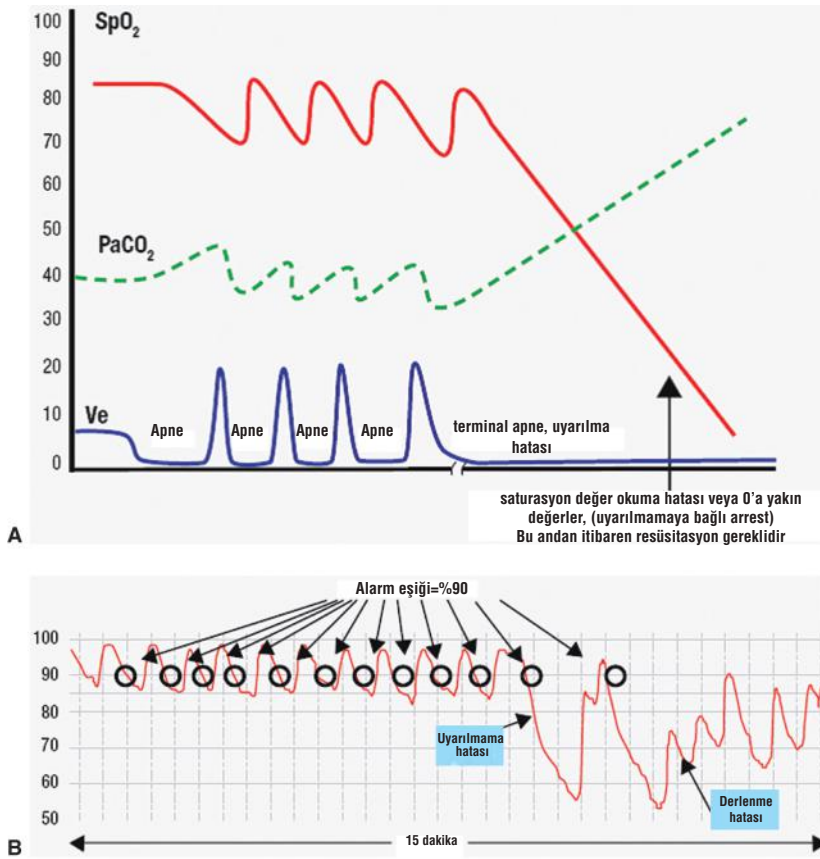


Şekil 20-8 Kısa süreli remifentanil infüzyonunun solunum üzerine etkisi. Üstte: Ölçülen remifentanil plazma konsantrasyonu (mavi noktalar) ve farmakokinetik veri (mavi çizgi). Altta: End tidal $PaCO_2$ artışı ($\Delta EtCO_2$, yeşil çizgi), ölçülen inspire edilen volüm (turuncu noktalar, her nokta bir ventilasyonu göstermektedir). Remifentanilin plazma konsantrasyonu ve ventilasyon arasında gecikme olmadığı ve plazma konsantrasyonundaki değişiklikler ile end tidal PCO_2 arasında kısa bir gecikme olduğu dikkat çekmektedir (Kaynak: Olofsen E, Boom M, Nieuwenhuijs D et al. Modeling the non-steady-state respiratory effects of remifentanil in awake and propofol sedated healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2010;212:1382-1395).

yan hastalarda görece düşük infüzyon oranlarında (<0.1 den $0.2 \mu\text{g/kg/dk}$ 'ya kadar) remifentanil kullanımı uygundur^{52,79} ancak yeterli monitorizasyon ve solunumsal yan etkileri tanıyacak ve yönetecek yetişmiş personel gerektirir.

Remifentanil, morfinden 100 ila 200 kat daha güçlüdür. Diğer opioidler gibi, remifentanil de hastalar arasında büyük değişkenlik gösterir. Örneğin Drover ve Lemmens⁸⁰, abdominal cerrahi sırasında nitroz oksit ve remifentanil kombinasyonu ile anestezi uygulanan hastalarda remifentanil plazma konsantrasyonu %50 olasılıkla (C_{P50}) uyarıya (laringoskopi, entübasyon, cilt insizyonu ve cildin kapatılması) klinik yanıt oluşturmamakta, yanıtlar 1.5 ile 79 ng/mL arasında 50 kat değişmektedir. Bu çalışmada cinsiyetler arasında remifentanil etkinliğinde fark bulunmuştur (erkekler C_{P50} 4.1 ng/mL, kadınlar 7.5 ng/mL). Cinsiyetler arası fark cerrahi stimülasyon olarak prostatektomiye karşı histerektomi farkına bağlanabilir. Farklı cerrahiler farklı duyuşal yanıtlar (Ör. ağrı) ve hemodinamik stres yanıtı neden olduklarından ağrıyı ve stresi baskılamak için farklı dozlara ihtiyaç duyarlar. C_{P50} prostatektomilerde 3.8 ng/mL, nefrektomilerde 5.6 ng/mL ve abdominal histerektomilerde 7.5 ng/mL olarak farklılık gösterir. Fentanil gibi remifentanil, hem volatil anestezik ajan hem de propofol gereksiniminde azalmaya neden olur. Mertens ve ark.⁸¹ remifentanil konsantrasyonunu 0 dan 2 ng/mL'ye çıkararak laringoskopi için C_{P50} konsantrasyonunu oluşturmak için ihtiyaç duyulan propofol miktarının 7 den 3 $\mu\text{g/mL}$ 'ye düşerek %60'dan fazla doz gereksiniminde azalma olduğunu göstermişlerdir. Remifentanil ile propofol (TIVA) kombine edildiğinde remifentanil etkisi değişken kalır. Sabit 2 $\mu\text{g/mL}$ propofol plazma konsantrasyonu eklendiğinde hemodinamik baskılanma ve hareketlerin önlenmesi için gereken remifentanil konsantrasyonu 3-15 ng/mL arasında değişmektedir. İlginç şekilde 4 $\mu\text{g/mL}$ gibi yüksek propofol konsantrasyonlarında değişiklik 0 ile 5 ng/mL arasında düşmektedir. Bu veriler opioid doz titrasyonunun hastanın klinik yanıtının dikkatli gözlemine dayanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Remifentanil infüzyon hızındaki farklılıklar mutlaka ilacın PK ve PD özelliklerinin bilinmesi, hastanın özellikleri ve daha önemlisi cerrahi sırasında hemodinamik yanıtlar ve duyuşal girdilere dayanmalıdır. Entübasyon ve cerrahi kesi arasında bir uyarı olmadığında kan basıncı ve kalp atım hızında %30-40 oranında düşme, eğer remifentanil infüzyon dozunda azalma yapılmazsa beklenen bir durumdur. Hızlı PK aktivitesi nedeniyle özellikle infüzyonun başlangıcı ile ilk duyuşal uyarının (laringoskopi gibi) oluşması arasında bir süre varsa başlangıç remifentanil bolus dozuna ihtiyaç yoktur. Eğer bolusa ihtiyaç varsa yavaş 0.5-1 $\mu\text{g/kg}$ dozunda (1-2 dk arasında) uygulanabilir.

Remifentanil kullanıldığında minimum alveolar konsantrasyonda (MAC) düşme görülür ve çok kısa $CS_{1/2}$ (Şekil 20-4) sebebiyle cerrahi sonunda hızlı uyanma mümkün olur.⁸² Örneğin abdominal cerrahi için 3 saatlik propofol ve remifentanil infüzyonunda en kısa uyanma süresi (H7 dk) sabit 2.5 ng/mL propofol ve 4.8 ng/mL remifentanil dozları ile elde edilmiştir (Şekil 20-9).⁸¹ Daha yüksek propofol ve düşük remifentanil konsantrasyonlarında uyanma zamanı uzar. "Fast-Track" anestezide remifentanil sonrası postoperatif ağrı oluşumu sıklıkla rapor edilmiştir.^{45,46} Remifentanil bazlı anestezilerden sonra postoperatif ağrı skorları yüksektir ve morfin ihtiyacı artmıştır. Bu durum opioid konsantrasyonunda hızlı düşme sonucu analjezi düzeyinde hızla azalma ve muhtemelen bu duruma eşlik eden opioide bağlı hiperaljezi sonucunda oluşmaktadır. Bu problemi çözmek için kullanılan stratejiler cerrahi bitiminden 30-45 dk önce tek doz 50 μg fentanil bolusu veya cerrahi sonunda 0.125 mg/kg ketamin yapılmasıdır.⁴⁵



Şekil 20-16 A: Muhtemelen uyku ile ortaya çıkan tekrarlayıcı apneik periyotlar gözlenen hipotetik hastada epizodik solunum paterni. SpO_2 : oksijen saturasyonu, $PaCO_2$: arteriyel karbondioksit konsantrasyonu, Ve : ekspire edilen dakika ventilasyonu. **B:** Uyku apnesi olan hastada saturasyon alarminin tekrarlayan alarmları (alarm limiti %90 oksijen saturasyonuna ayarlanmış). Bu durumun alarm tükenmişliğine yol açabilmesi mümkündür. (y aksı= SpO_2) (Tablo "Curry JP, Lynn A. Threshold monitoring, alarm fatigue, and the patterns of unexpected hospital death. APSF Newsletter Fall 2011;26:32." isimli kaynaktan izin alınarak kullanılmıştır. Copyright © 2011 Anesthesia Patient Safety Foundation).

rahatsızlık, o kadar şiddetli olabilir ki ağrı duymayı bulantıya tercih edebilirler.¹¹⁶ Ayrıca, öğürme ve kusma insizyon yerlerindeki ağrının şiddetini artıracaktır. Opioidler beyin sapındaki area postrema bölgesindeki kemoreseptör trigger zone (KTZ)'a etki ederek POBK'ya sebep olurlar, aynı zamanda gastrointestinal sisteme direkt etkileri de vardır.¹¹⁷ Hareket etkileri (hastanın operasyon odasından POBÜ'ye transferi gibi) postoperatif bulantı ve kusmaya katkıda bulunabilir, çünkü opioidler vestibüler sistemin duyarlılığını artırırlar. KTZ opioid, serotonin ($5HT_3$), histamin, dopamin (D_2) ve muskarinik asetilkolin reseptörleri içerir.¹¹⁷ KTZ, vagal sinir ve vestibüler organlar medulladaki kusma merkezine nöral projeksiyonlar gönderir. Postoperatif bulantı ve kusmanın tedavisinde kullanılan ilaçlar, dopamin antagonistleri (Ör. droperidol), $5HT$ -antagonistleri (Ör. ondansetron) ve kortikosteroidlerdir.^{115,117} Bilinen postoperatif bulantı ve kusma hikayesi olan hastalar veya postoperatif bulantı ve kusma sıklığının fazla olduğu ameliyatlara geçecek hastalarda, agresif önleme stratejileri kullanılır. Bu stratejilere, inhalasyon anesteziikleri yerine propofol kullanımı, intravenöz opioidler yerine rejyonel postoperatif analjezi ve bir $5HT$ - antagonist, bir dopamin antagonist ve bir steroid içeren multimodal farmakolojik terapinin ameliyat bitiminin hemen öncesinde örnek olarak verilebilir.

Düz Kas Etkileri

Opioid reseptörleri gastrointestinal sistemdeki düz kas tabakalarında bulunan enterik pleksusta da yer alırlar. Opioidler intestinal ve pankreatik sekresyonları inhibe eder, bağırsak tonusunu artırır ve intestinal hareketleri azaltır.¹¹⁸ Sonuç olarak, opioidler gecikmiş gastrik boşalmaya, konstipasyona, bağırsak distansiyonuna ve parolitik ileusa sebep olurlar. Opioidler santral bölgeler üzerinden gastrointestinal motiliteyi etkilemesine rağmen, kan beyin bariyerini geçmeyen opioid antagonistlerle (metilnaltrekson gibi) opioid reseptörlerinin blokajı gastrointestinal motiliteyi olumlu etkileyecektir.¹¹⁹

Oddi sfinkteri ve ana safra kanalı spazmına bağlı olarak, opioidler akut üst abdominal ağrıya ve kolik benzeri şikayetlere sebep olabilir. Opioidler ayrıca perioperatif kolanjiogramların yanlış yorumlanmasına katkıda bulunabilir. Nalokson ve glukagon sfinkter kaslarının gevşemesine sebep olduğu için tedavide kullanılabilir.

Mesane ve üreter duvarında bulunan opioid reseptörlerinin aktiflenmesi akut idrar retansiyonuna neden olabilir.¹²¹ Bu genelde epidural ve spinal opioid uygulamasından sonra görülmektedir, erkeklerde kadınlardan daha yüksek insidansla görülür. İdrar retansiyonu, mesane tonusu artarken, üretral sfinkterin gevşemesinden kaynaklanmaktadır. Opioidlerin tetiklediği mesane disfonksiyonu opioid antagonistleriyle tedavi edilebilir.¹²²

Kardiyovasküler Etkiler

Opioidler kardiyovasküler sistemi hem santral hem de periferik alanlarda etkiler.¹²³ Santral etkiler vagal çekirdeğin aktivasyonunu ve beyin sapındaki vazomotor merkezin depresyonunu içerir. Periferik etkiler ağırlıklı olarak yüksek dozlarda (klinik dozun üstünde) meydana gelir ve miyokardiyal depresyon ve hem arteriyel hem de venöz dilatasyonu içerir. Morfin histamin salınımına bağlı olarak da ilave kardiyovasküler etkilere sebep olabilir. Fizyolojik sonuçlar klinik dozlarda hafiftir ve ortostatik hipotansiyon, hafif bradikardi ve sistemik ve pulmoner rezistansta orta düzeyde düş-

Nöromusküler kavşak (NMK), nöral fonksiyonun en kapsamlı çalışılan modellerinden biridir.¹ “Kas gevşeticiler” veya “Paralitikler” olarak da adlandırılan nöromusküler bloker ajanlar (NMBA) yaklaşık 75 yıldır klinik ortamda kullanılmaktadır. Bugün tıpta kullanılan birçok ilaç sınıfının aksine, NMBA’ların listesi nispeten kısıdır ve bunlar sadece iki sınıfa aittir: aminosteroid ve izokinolinyum (tetrahidroizokinolin) bileşikler. Üçüncü sınıf, kuaterner aminler (gallamin) artık klinik kullanımda değildir. Bu ilaçlarla ilgili deneyimler bize NMBA’ların klinik yararlılığını öğretmiştir ve literatür, hastalar arasında bu ilaçlara verilen yanıtlarda büyük değişkenlik olduğunu hatırlatmaya devam etmektedir. Nöromusküler iletim kavramlarının, NMBA’ların normal bireydeki etkilerinin ve bu etkilerin bazı hastalık durumları, elektrolit dengesizlikleri ve diğer ilaçlarla etkileşimler tarafından nasıl değiştirilebileceğinin tamamen anlaşılması ve NMBA’ların etkilerinin en iyi nasıl monitorize edileceği bilgisi, optimal ve güvenli hasta bakımının sağlanmasında olağanüstü önem taşımaktadır.

1

Fizyoloji ve Farmakoloji

Nöromusküler Kavşağın Morfolojisi

Hücre gövdeleri spinal kordun ventral boynuzunda bulunan alt motor nöronlar ve kraniyal sinirlerin motor çekirdekleri, efektör organları (kaslar ve salgı bezleri) kontrol etmek için ventral kökler yoluyla aksonlarını yöneltirler. Somatik motor nöronlar tipik olarak büyük çaplı, miyelinli ve hızlı iletkendir; aksonlar uçlarına yaklaştıkça, terminal liflerin içine dallanmadan önce miyelin kılıflarını kaybederler. Her bir terminal lif özel bir bağlantı, NMK (veya boşluk) yoluyla bir kas lifini karşılar. NMK presinaptik motor nöron, postsinaptik kas lifi ve ikisi arasında asetilkolinesteraz enzimini içeren 50-70 nm’lik bir ara boşluktan (sinaptik yarık) oluşur (Şekil 21-1).

NMK, motor sinirin elektriksel sinyalini (aksiyon potansiyeli) kimyasal bir sinyal (asetilkolin [ACh] salınımı tarafından etkilenir) şekline çeviren son derece düzenli bir mekanizmaya sa-

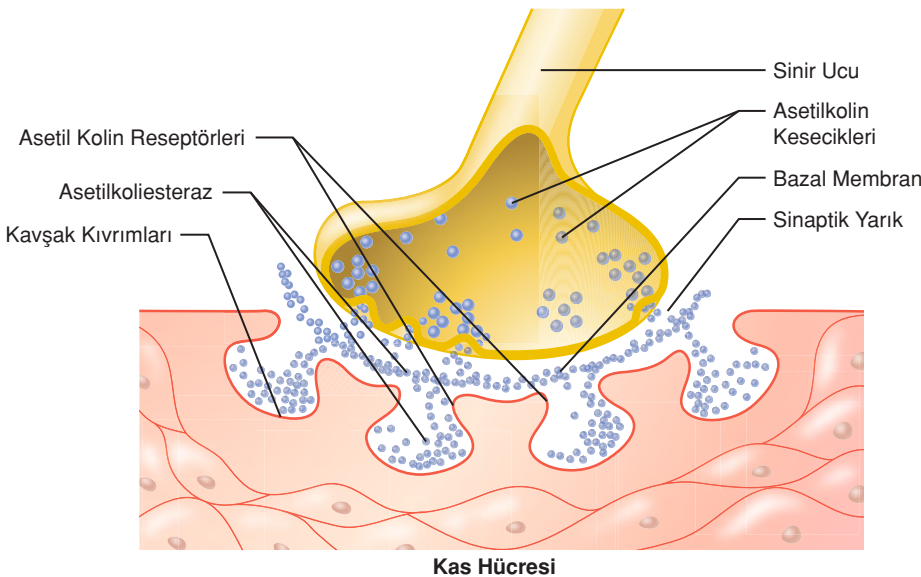
hiptir ve bu da mekanik yanıtı yol açan (kas kontraksiyonu) bir elektriksel olaya (kas membran depolarizasyonu) dönüştürülür. *Motor ünite*; motor nöron ve innerve ettiği kas liflerinden oluşur. Her nöronun innerve ettiği kas lifinin sayısını (innervasyon oranı) kas kontraksiyonunun hassasiyeti belirler: çok ince kontrol gerektiren (Ör. göz veya yüz kasları) kas grupları için innervasyon oranı 1:2’ye yakındır (Ör. 1 sinir 2 lif inerve eder). Kaba, güçlü hareket gerektiren büyük kaslar (kalça veya sırt kasları) için innervasyon oranı 1:2.000’e yaklaşıp.

Nikotinik kas-tipi ACh reseptörleri (kas-tipi nAChR’leri) postsinaptik kas membranının kıvrımlarında çok yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar ve normal olarak ekstrasinaptik olarak bulunmazlar (daha sonra bakınız). Bir kas lifindeki tüm nAChR’lerin %90’ından fazlası, toplam kas membranı yüzey alanının %0.1’inden daha azını temsil eden bir alan olan, sinapta yer almaktadır. Doğumda nAChR’leri “fetal” veya “immattür” olarak adlandırılır ve bir santral transmembran kanallı rozet içinde düzenlenmiş, beş protein alt biriminden (iki α alt birimi, bir β , bir γ ve bir δ alt birim- $\alpha_2\beta\gamma\delta$ olarak ifade edilir) oluşur (Şekil 21-2). Başlangıçtaki fetal reseptör yoğunluğu nispeten düşüktür, yaklaşık 1.000 reseptör/ μm^2 ’dir. Doğumdan sonra fetal nAChR’leri fetal γ alt ünitesini ϵ alt birimi ($\alpha_2\beta\delta\epsilon$ olarak gösterilir) ile değiştirerek “matür” veya “yetişkin” nAChR olurlar ve reseptör yoğunluğu büyük ölçüde artar (10.000 reseptör/ μm^2) (Şekil 21-3). Reseptörün iki α alt birimi ACh-bağlanma bölgelerini (α -tanıma bölgesi) içerir.² NACHR’ler, tercihen uç kısımda, membran invajinasyonlarının (kıvrımlar) tepesinde bulunur ve yoğunlukları kavşak alanının dışında önemli derecede azalır.³

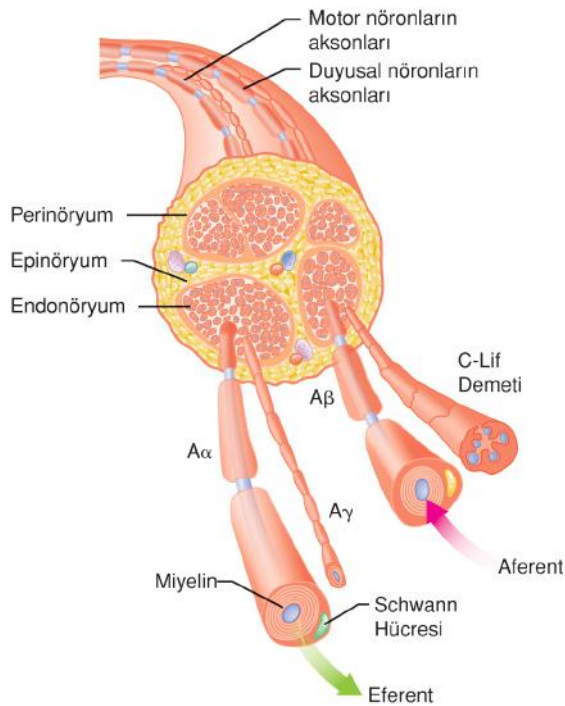
2

Sinir Stimülasyonu

Bir impulsun sinirden kasa iletilmesine ACh aracılık eder. Motor sinirin depolarizasyonu sinir terminaline ulaştığında, voltaj kapılı Ca^{2+} kanalları açılır ve ACh içeren kesecikler (*quanta*) sinir terminalinden ekzositoz yoluyla yarıklara salınır. Bu ACh quanta (her biri 5.000 ila 10.000 ACh molekülü içeren) salımı, hipokalsemi ve hipermağnezemi tarafından antagonize edilir. Sinir

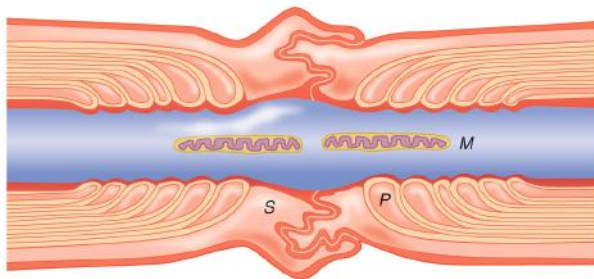


Şekil 21-1 Nöromusküler kavşağın şematik olarak açıklanması (ölçekli çizilmemiştir).

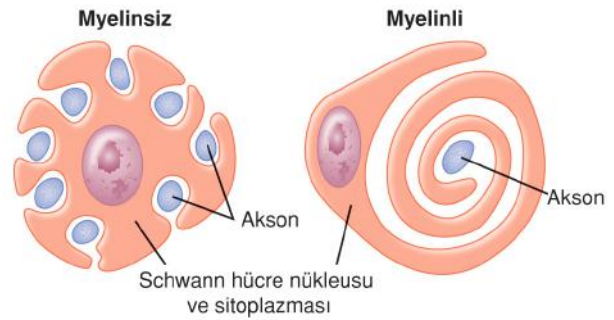


Şekil 22-1 Tipik periferik sinirin enine kesit şeması. Epinöryum, sinirin uzun eksen boyunca yönelmiş, kollajen liflerden oluşur. Perinöryum farklı bir hücre tabakasıdır, oysaki endonöryum bağ dokunun matriksidir. Hem afferent hem efferent aksınlar gösterilmektedir. Sempatik aksınlar (gösterilmemiş) karışık periferik sinirler içinde bulunmaktadır. (Strichartz GR izniyle uyarlanmıştır. Neural physiology and local anesthetic action. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998:35).

Sinir lifleri genellikle boyutları, ileti hızları ve fonksiyonlarına göre sınıflandırılır (Tablo 22-1). Genel olarak enine-kesit çapı 1µm den büyük olan sinir lifleri miyelinlidir. Daha büyük bir sinir boyutu ve miyelin kılıf varlığının birlikteliği daha hızlı iletim hızıyla alakalıdır.⁵ Büyük çaplı sinir lifleri, daha iyi intrinsek elektrik iletimi sağlarlar. Miyelin, sinir liflerinin elektriksel yalıtımını artırır ve sıçrayıcı iletim yoluyla daha hızlı uyarı geçişine yol açar. Büyük çaplı miyelinli lifler, birçoğu A lifleri olarak sınıflandırılır, sinir iletim hızının kritik olduğu tipik olarak motor



Şekil 22-2 Ranvier düğümü diagramı; mitokondri (M), düğüm etrafı bölgede sıkı bağlantı noktaları (P) ve düğümü çevreleyen Schwann hücre (S) göstermektedir (Strichartz GR izniyle uyarlanmıştır. Mechanisms of action of local anesthetic agents. In: Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, et al., eds. Principles and Practice of Anesthesiology. St. Louis, MO: Mosby Year Book; 1993:1197).



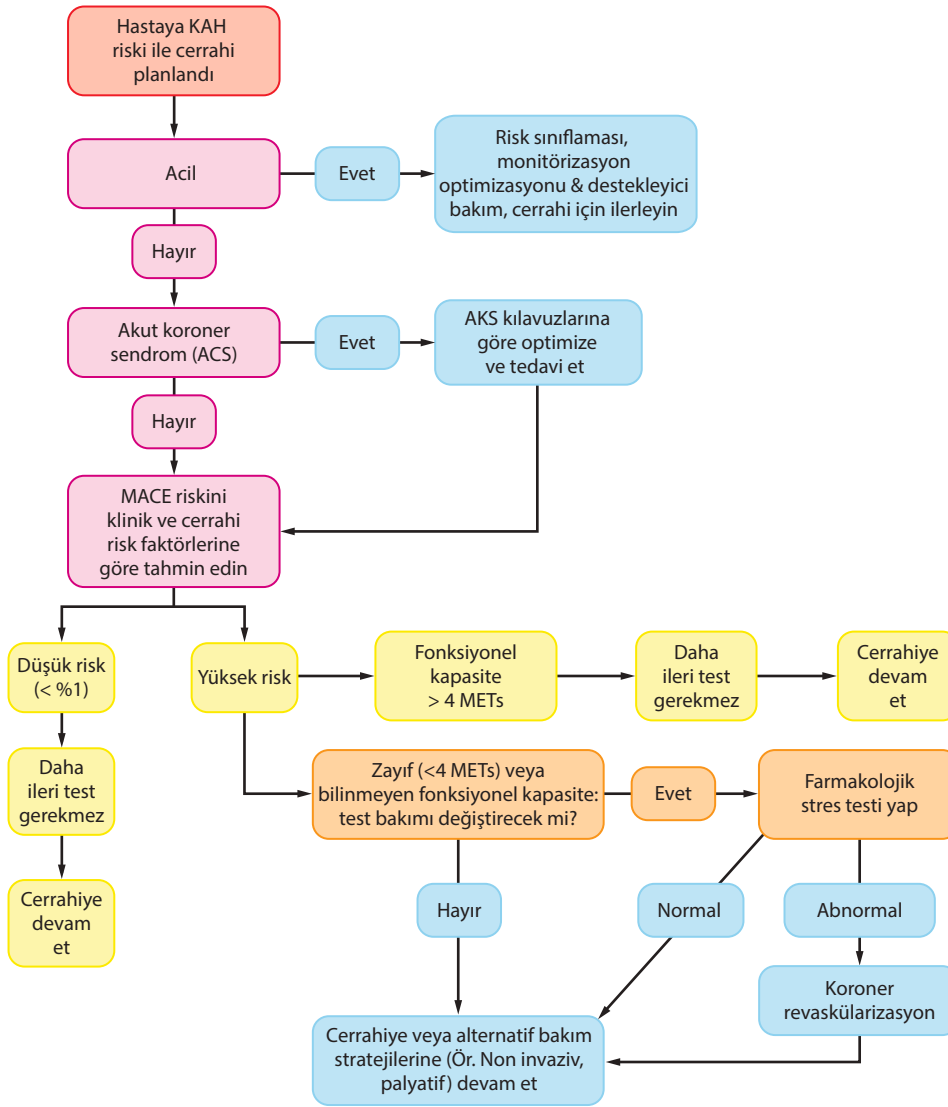
Şekil 22-3 Schwann hücreleri, bir miyelinli aksın etrafında miyelin oluşturur veya birkaç miyelinli aksını kapsar. (Carpenter RL, Mackey DC den izinle uyarlanmıştır. Local anesthetics. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RF, eds. Clinical Anesthesia. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:413).

ve duyuşal fonksiyonları kapsamaktadır. Tersi olarak, miyelinli olmayan C lifleri, daha yavaş iletim hızına sahiptir ve ağrı, ısı ve otonomik fonksiyonlar gibi duyuşal bilginin geçişini sağlar.

Nöral İletim ve Voltaj-kapılı Sodyum Kanallarının Elektrofizyolojisi

Hücre membranları boyunca elektriksel uyarıların iletimi, sinir lifleri boyunca sinyal iletiminin temelini oluşturur. Elektriksel potansiyelin yayılımı ve sürekliliği için gerekli enerji, hücre yüzeyinde yarı geçirgen hücre membranı boyunca oluşan iyonik dengesizlikle sağlanır.⁶ Sinirlerde yaklaşık -60 dan -70 mV olan membran dinlenme potansiyeli, (ekstrasellüler geleneksel olarak sıfır olarak tanımlanmış, ve böylece intrasellüler potansiyel ona göre negatiftir), ağırlıklı olarak intrasellüler ve ekstrasellüler potansiyum ve sodyum iyon konsantrasyonlarının farkından üretilmiştir. Dinlenme anında nöronlar, potansiyum sızıntı kanallarından dolayı potansiyum iyonlarına sodyum iyonlarından daha geçirgendir; bu nedenle, membran potansiyeli potansiyumun denge potansiyeline (E_K -80mV) sodyumdan (E_{Na} +60 mV) daha yakındır. İyon gradiyenti, adenosin trifosfat-bağımlı süreç yoluyla proton pompaları, kotransportörler, ve kanallar tarafından sürekli olarak yenilenmektedir.

Elektriksel uyarılar, sinir lifleri boyunca aksiyon potansiyeli gibi iletilirler. Bunlar hücre membranında sodyum iyonlarının hızlı akışına bağlı elektrokimyasal gradiyentin altına düşüşüyle oluşan kısa, pozitif yükün lokalize yükselmeleri veya depolarizasyonlardır.⁷ Bir aksiyon potansiyeli vücut hücresi veya sinir terminalinde olduğu gibi bir ligand-reseptör kompleksi yoluyla lokal membran depolarizasyonuna bağlı başlayabilir. Belirli bir impuls ateşleme eşikine ulaştığında bir aksiyon potansiyeli tetiklenir ve 'hep-veya-hiç' tarzında daha ileri depolarizasyon oluşur.⁸ Membran potansiyelindeki yükselme sodyum girişinin potansiyum çıkışı ile replase edildiği noktada + 50 mV civarında pik yapar, membran potansiyelinin tersine çevrilmesine veya repolarizasyona neden olur. Membran depolarizasyonunun pasif diffüzyonu, ya miyelinli sinir liflerindeki bitişik hücre membranları ya da miyelinli sinir liflerindeki bitişik Ranvier düğümündeki diğer aksiyon potansiyelleri tarafından tetiklenir, ve sinir boyunca yayılan bir aksiyon potansiyeli dalgasıyla sonuçlanır. Her aksiyon potansiyelinin ardından gelen kısa bir refrakter dönem, önceden



Anahtar; MACE major olumsuz kardiyak olay; MET, metabolik eşdeğer

Şekil 23-2 Koroner arter hastalığı olan hastalarda perioperatif kardiyak değerlendirmeye yaklaşım (Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. ACC/ AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Non-cardiac Surgery. Circulation. 2014;130:e278–e333 <http://circ.ahajournals.org>. izin alınarak modifiye edilmiştir).

lığı olan hastaların non-invaziv stres testinden kardiyovasküler cerrahiden önce geçmeleri gerektiğidir. Vasküler cerrahi gerektiren ve birden fazla klinik risk faktörüne ve zayıf fonksiyonel kapasiteye sahip olan hastalar için yönetim değişecekse, noninvaziv stres testi uygulamak kabul edilebilir.¹⁵

Ventrikül veya Kapak Fonksiyonunu Değerlendirme

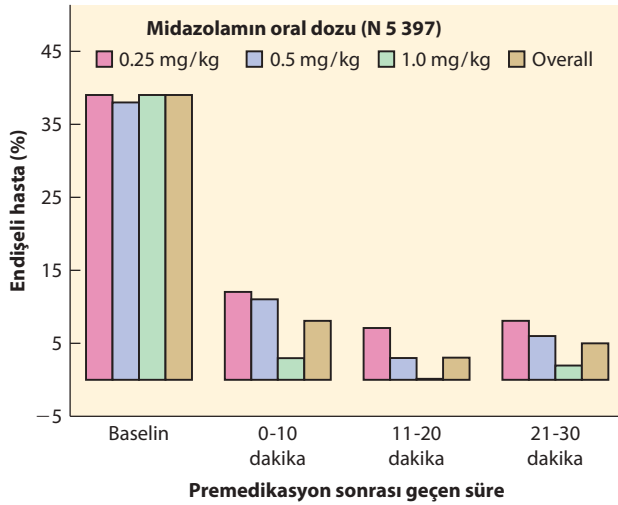
Hem ekokardiyografi hem de radyonüklid ventrikülografisi istihatta ve stres altında kardiyak ejeksiyon fraksiyonunu değerlendirebilir. Ekokardiyografi daha az invaziv olup, bölgesel duvar hareketi anormalliklerini, duvar kalınlığını, kapak fonksiyonunu ve kapak bölgesini değerlendirebilir. Nabız dalgali Doppler, hız zaman integralini belirlemek için kullanılabilir. Atım hacmi daha sonra ventrikülün kesit alanını belirleyerek hesaplanabilir. Ekokardiyografik veya radyonüklid ölçümleri kullanılarak ejeksiyon fraksiyonunun prediktif değeri ile ilgili olarak çarpıcı sonuçlar mevcuttur. Nedeni bilinmeyen nefes darlığı ve ağırlaşan nefes dar-

lığı ile birlikte olan mevcut ya da önceden kalp yetmezliği olanlarda ya da klinik durumdaki diğer değişikliklerde sol ventrikül fonksiyonunun preoperatif olarak değerlendirilmesi mantıklıdır.

Ekokardiyografi, kardiyak ya da nonkardiyak cerrahi için önemli etkilere sahip olabilen kapak fonksiyonunu değerlendirmenin ek avantajına sahiptir. Nonkardiyak hastalarda aort darlığı kötü prognozla ilişkilidir ve kapak lezyonları hakkındaki bilgi perioperatif hemodinamik hedefleri ve tedaviyi değiştirebilir. Daha önce de belirtildiği gibi, 2014 AHA/ACC Kapak Hastalığı olan Hastaların Tedavi Kılavuzu, 1 yıl içinde ekokardiyografi çalışmaları yapılmamış veya klinik durumu kötüleşen orta veya şiddetli derecelerde valvüler darlık veya kaçak için preoperatif ekokardiyografi testinin önemini desteklemektedir.²⁶

Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi, koroner anatomi tanımlamak için en iyi yöntem olmaya devam etmektedir ve ayrıca ventrikül ve kapak fonksiyonunu da değerlendirmektedir. Hemodinamik indeks-



Şekil 23-4 Oral midazolam sonrası başlangıçtan geçen süreye kadar anksiyete gösteren hastaların yüzdesi. Doz ile anksiyoliz başlangıcı arasında pozitif bir ilişki saptandı ($p=0.01$); Çocukların daha büyük bir oranı, yüksek dozlarda 10 dakika içinde tatmin edici anksiyoliz sağladı. Coté CJ, Cohen IT, Suresh S, et al. A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. *Anesth Analg.* 2002;94:37'den izin ile kopyalandı.

nışlı değildir. Kullanımları, anksiyete tedavisi için kronik benzo-diazepin alan ve preoperatif alana varmadan önce anksiyetenin önlenmesini gerektirebilecek hastalar için daha uygun olabilir. Lorazepam suda çözünmez ve polietilen veya propilen glkol gibi bir çözücü gerektirse de, intravenöz uygulaması enjeksiyona bağlı ağrı veya flebit ile ilişkili değildir. İntravenöz yola ek olarak lorazepam, oral olarak da güvenilir bir şekilde emilir.

Bradshaw ve ark. lorazepamın klinik etkilerinin oral uygulamadan 30 ila 60 dakika sonra ortaya çıktığını göstermişlerdir. Oral uygulamadan 2 ila 4 saat sonrasına kadar pik plazma konsantrasyonu ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle, oral lorazepamın etkili olabilmesi için ameliyattan önce en uygun zamanda verilmesi gerekir. Lorazepam ayrıca dilatı olarak 25 ila 50 µg/kg dozunda 4 mg'ı geçmeyecek şekilde verilebilir.^{109,110} Önerilen dozlarda, anterograd amnezi aşırı sedasyon olmaksızın 4 ila 6 saat boyunca devam edebilir. Daha yüksek dozlar, daha fazla amnezi olmaksızın uzun ve derin sedasyona yol açar. Lorazepamın aktif metabolitleri yoktur ve metabolizması mikrozomal enzimlerle

bağlı olmadığından dolayı yaş ve karaciğer hastalıklarından daha az etkilenir. Diazepamda olduğu gibi lorazepam ile kardiyorespiratuar depresyon daha azdır.

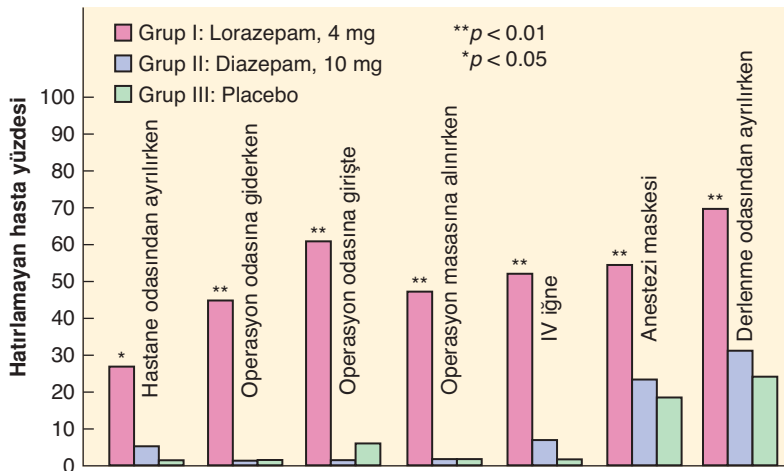
Difenhidramin

Difenhidramin, histaminin periferik etkilerini engelleyen bir histamin-1 reseptör antagonistidir. Aynı zamanda sedatif, antikolinergik ve antiemetik aktiviteye sahiptir. Yetişkinlerde 50 mg'lık bir doz 3 ila 6 saat etki süresine sahiptir. Difenhidramin preoperatif sedasyon için sıklıkla kullanılmaz, ancak sıklıkla lateks alerjisi olan hastalarda profilaksi için histamin-2 blokerleri ve steroidler ile birlikte kullanılmasının yanısıra kemoterapi ve kontrast kullanılacak radyolojik çalışmalardan önce profilaksi için kullanılır.

Opioidler

Morfin ve meperidin, intramusküler preoperatif medikasyonda hastaların çoğunda cerrahi öncesindeki gece uygulanması ile beraber tarihsel olarak en sık kullanılan opioidlerdir. Günümüzde, preoperatif analjezi ihtiyacında, hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresinden dolayı intravenöz fentanil uygulanması daha yaygın hale gelmiştir. Ağrısı olmayan hastada opioidler olumsuz duyulanım (*dysphoria*) oluşturabilir. Opioidler premedikasyon dozlarında sedasyon veya amnezi oluşturmazlar bu etkiler için genellikle benzodiazepinler ile kombine edilirler. Opioidler ayrıca, reyonel anestezi girişimleri sırasında veya invaziv monitörizasyon kateterlerinin veya büyük damaryollarının açılması sırasındaki rahatsızlığı gidermek için de faydalıdır. Opioidlerin analjezik özellikleri ve solunum depresan etkileri genellikle birlikte gösterir. Medüller solunum merkezindeki CO₂ miktarındaki azalmaya yol açabilir. Ayrıca, düşük dozda opioidlerin uygulanmasından sonra, karotis cisimciğindeki hipoksiye yanıtta bir azalma olur.¹¹² Anestezi uzmanı, opioid premedikasyonunu alan hasta için oksijen desteğine ihtiyaç olup olmadığına karar vermedir. Tüm opioidlerin ortak yan etkisi, hem kemoreseptör trigger zonu hem de vestibüler sistem üzerindeki etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan bulantı ve kusmadır.

Fentanil, meperidine yapısal olarak benzerlik gösteren sentetik opioid agonistidir. Analjezik özellik bakımından morfinden yaklaşık 100 kat daha güçlüdür. Fentanilin hızlı etki başlangıç süresine katkı sağlayan lipid çözünürlüğü, morfinden daha fazladır. Pik plazma konsantrasyonları intravenöz uygulamayı takı-



Şekil 23-5 Operasyon gününde belirli olayları hatırlamayan tüm gruplardaki hastaların yüzdesi. İlaçlar intramusküler olarak uygulandı. OR, operasyon odası; IV, intravenöz, (Fragen RJ, Caldwell N. Lorazepam premedication: Lack of recall and relief of anxiety. *Anesth Analg.* 1976;55:792'den izin ile kopyalanmıştır).

Tablo 24-9 Malign Hiperterminin Klinik Değerlendirme Ölçeği**Süreç I: Kas Rijiditesi**

Yaygın rijidite	15
Massester rijiditesi	15

Süreç II: Miyonekroz

CK yükseklığı > 20.000 (süksinilkolin uygulamasından sonra)	15
CK yükseklığı > 10.000 (süksinilkolin uygulanmadan)	15
Kola renkli idrar	10
İdrarda miyoglobin > 60mg/L	5
Kan/ plazma/ serum K > 6 mEq/L	3

Süreç III: Respiratuar Asidoz

PetCO ₂ > 55 kontrollü ventilasyon ile	15
PaCO ₂ > 60 kontrollü ventilasyon ile	15
PetCO ₂ > 60 spontan solunum ile	15
Uyumsuz hiperkarbi	15
Uyumsuz takipne	10

Süreç IV: Isı Artışı

Isıda hızlı artış	15
Perioperatif dönemde uyumsuz ısı > 38,8 °C	10

Süreç V: Kardiyak Tutulum

Uyumsuz taşikardi	3
Ventriküler taşikardi veya fibrilasyon	3

CK, kreatin kinaz.

Bu skorlama sisteminin tüm detayları için Larach ve ark56'e bakınız.

Özetle, bir vaka ilk altı kategorinin beşinden en kötü prezentasyon için 15 puan alabilir. Toplam 50 puandan fazla ise "D6" olarak tanımlanır ve hemen hemen kesinlikle bir MH vakasıdır. 35-49 arası puan D5'tir, büyük olasılıkla MH olgusu olabilir.

Tablo 24-10 Malign Hiperterminin Akut Ataklarının Tedavisi

Tetikleyici ajanların durdurulması
Halojenli inhalasyon anesteziikleri
Süksinilkolin
Anestezi solunum devresine kömür filtreleri takılması
Hiperventilasyon %100 oksijenle
Dantrolen 2.5 mg/kg uygulanması
Dantrolen'in kalp hızı, sıcaklık ve PaCO ₂ 'ye göre titre edilmesi
Seri arteriyel kan gazı izlemi
NaHCO ₃ ile metabolik asidozun düzeltilmesi
Disritmilerin kontrolü
Lidokain
Kalsiyum kanal blokerlerinden kaçınılması
Aktif soğutma
Yüzey buz paketleri, vücut boşluğu lavajı
Şiddetli vakalarda kardiyopulmoner bypass
Sıcaklık 38°C'ye düştüğünde soğutmaya son verin
Hiperkaleminin düzeltilmesi
Glikoz, insülin, bikarbonat, hiperventilasyon
Hiperkalemi kardiyak disfonksiyona neden olur ise kalsiyum
Akut epizod hafifledikten sonra MH'nin nüks etmesi açısından
monitörizasyon
Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)
Miyoglobinüri

Tablo 24-11 Malign Hipertermide Güvenli ve Güvenli Olmayan İlaçlar

Güvenli İlaçlar	Güvenli Olmayan İlaçlar
Antibiyotikler	Halotan
Antihistaminikler	İzofluran
Barbitüratlar	Enfluran
Benzodiazepinler	Sevofluran
Deksmedetimidin	Desfluran
Droperidol	Süksinilkolin
Ketamin	
Lokal anesteziçiler	
Nitröz oksit	
Nondepolarizan kas gevşeticiler	
Opioidler	
Propofol	
Propranolol	
Vazoaktif ilaçlar	

zukluk olarak yanlış teşhis edilir. Ataklar 1-2 hafta sürebilir ve menstrüel siklus sırasındaki hormonal değişiklikler, açlık, enfeksiyonlar ve tetikleyici ilaçlara maruz kalma ile tetiklenebilir (Tablo 24-13). Tedavi, tetikleyici ajanların uzaklaştırılması, enfeksiyonun tedavisi ve iskelet kas güçsüzlüğü için destekleyici bakımdan oluşur. Akut atak için spesifik tedavi, 5-aminolevülinik asit sentazı inhibe eden ve toksik ara ürünlerin üretimini azaltan hematin çözeltisinin infüzyonudur. AİP'li bazı hastalarda karaciğer transplantasyonu etkili olmuştur.

Kutanöz porfiriaların en sık görüleni porfria kutanea tarda'dır. Deri lezyonları oluşturan diğer porfirialar, konjenital eritropoetik porfiri (KEP), eritropoetik protoporfiri (EPP) ve X'e bağlı eritropoetik protoporfiridir (XLP). Güneş ışığı deri fragilitesine, ciltte kabarcıklara, vezikül ve büllere neden olabilir.

Anestezi Yönetimi

Anestezi yönetimindeki temel amaç, akut porfiriya tetikleyebilecek ilaçlardan kaçınmaktır. Bununla birlikte, duyarlı hastalar preoperatif olarak nadiren tanımlanır ve birçok ilaç için tetikleyici potansiyel bilinmemektedir. "Heme" sentez yolunda 300'den fazla mutasyon tespit edilmiştir ve klinik yanıtta birçok varyasyon olabilir. Barbitüratlar ve etomidattan kaçınılmalıdır. Propofol, izofluran, sevofluran, desfluran, fentanil, morfin ve ketamin komplikasyon olmaksızın uygulanmıştır. Süksinilkolin, sisatrukuryum ve rokuronyum, kas gevşemesi için kullanılabilir. Rejyonel anestezi de uygulanabilir.

Tablo 24-12 Porfria Sınıflaması**Akut**

Akut intermitant porfiriya (AİP)
Herediter koproporfiriya (HKP)
Variagata porfiriya (VP)
ALA-dehidrataz eksikliği olan porfiriya (ADP)

Nonakut

Porfiriya kutanea tarda (PKT)
Konjenital eritropoetik porfiriya (KEP)
Eritropoetik protoporfiri (EPP)
X'e bağlı eritropoetik protoporfiridir (XLP)



A



B

Şekil 25-3 A: GE Aisys CS2 Çalışma İstasyonu. **B:** GE Aestiva Çalışma İstasyonu. (GE Healthcare'ın izni ile.)

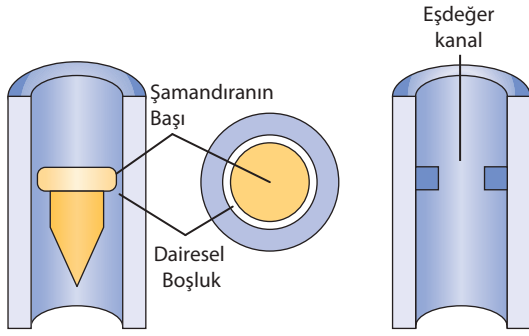


A



B

Şekil 25-4 A: Spacelabs Healthcare ARKON Çalışma İstasyonu (Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, Washington izni ile). **B:** Maquet FLOW-i C30 Çalışma İstasyonu.



Şekil 25-19 Dairesel boşluk. Şamandıranın başı ile akım tüpü arasındaki açıklık dairel boşluk olarak bilinir. Aynı kesit alanının dairel bir kanalına eşdeğer kabul edilebilir (Macintosh R, Mushin WW, Epstein HG'den uyarlanmıştır. Physics for the Anaesthetist 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963).

Geleneksel Akımölçerlerin Çalışma Prensipleri

Akım kontrol iğne valfinin açılması, gazın şamandıra ile akım borusu arasındaki boşluktan geçmesine izin verir. Bu alan dairel boşluk olarak bilinir (Şekil 25-19). Gösterge şamandırası, verilen akım hızında, gaz akımından kaynaklanan yukarı yönlü kuvvetin, yerçekiminden kaynaklanan aşağı yönlü kuvvete eşit olduğu bir denge konumunda serbestçe havada uçar. Akım değiştiğinde, şamandıra tüpte yeni bir denge konumuna hareket eder. Bu akımölçerler genellikle *sabit basınç değişken ağız* akımölçerleri olarak adlandırılır, çünkü şamandıradaki basınç düşüşü tüpteki tüm konumlar için sabit kalır.^{58,59}

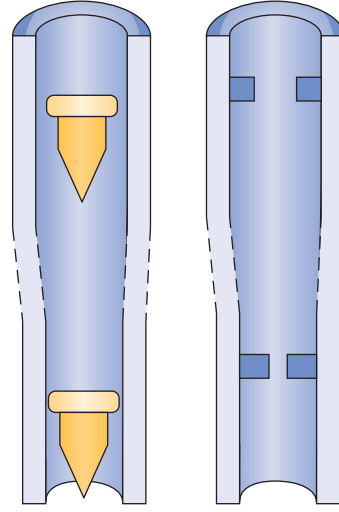
Akım tüpleri, tüpün alt kısmında en küçük çapa ve üst kısmında en büyük çapa sahip olacak şekilde koniktir. *Değişken ağız* terimi bu tip bir üniteyi belirtir, çünkü şamandıra ile akım borusunun iç çeperi arasındaki dairel boşluk şamandıranın konumu ile değişir. Darlığa doğru şamandıra tarafından oluşturulan akım, akım hızına bağlı olarak laminar veya türbülant olabilir (Şekil 25-20). Bir gazın, belirli bir darlığa doğru akım hızını etkileyen özellikleri, viskozite (laminar akım) ve yoğunluktur (türbülant akım). Dairesel boşluk tüp yapısında olduğu için, düşük akım hızlarında laminar akım vardır ve viskozite gaz akım hızını belirler. Dairesel boşluk, yüksek akım hızlarında bir delik gibi davranır ve bu nedenle türbülant gaz akımı daha çok gazın yoğunluğuna bağlıdır.

Akımölçer Düzenegi Bileşenleri

Akım Kontrol Valfi Düzenegi

Akım kontrol valfi düzenegi (Şekil 25-18) bir akım kontrol topuzu, bir iğne valfi, bir valf yuvası ve bir çift valf upasından oluşur. Düzenek, pnömomatik girişini ya doğrudan boru hattı kaynağından (50 psig) ya da ikinci basamak basınç regülatöründen alabilir. Valf yuvasındaki iğne valfinin konumu, akım kontrol valfi ayarlandığında farklı ağızlar oluşturmak için değişir. Gaz akımı, akım kontrol valfi saat yönünün tersine çevrildiğinde artar ve saat yönünde çevrildiğinde azalır. Saat yönünde aşırı dönme, iğne valfine ve valf yuvasına zarar verebilir. Bu nedenle, akım kontrol valfleri bu durumu önlemek için valf "tıpa"sı ile donatılmıştır.

Güvenlik Özellikleri. Akım kontrol valfi düzenekleri çok sayıda güvenlik özelliğine sahiptir. Oksijen akım kontrol topuzu diğer gaz topuzlarından fiziksel olarak ayırt edilebilir. Bu, belirgin bir şekilde yivlidir, diğer gazların kontrol topuzlarından ötede ta-



Şekil 25-20 Akım tüpü daralması. Şeklin alt yarısı, bir akım tüpünün alt kısmını temsil eder. Şamandıranın başı ile akım tüpü arasındaki boşluk dardır. Eşdeğer kanal tüp şeklindedir, çünkü çapı uzunluğundan daha azdır. Bu tübüler daralma boyunca gaz akım hızının belirlenmesinde viskozite baskındır. Şeklin üst yarısı, bir akım tüpünün üst kısmını temsil eder. Eşdeğer kanal ağız yapısındadır çünkü uzunluğu genişliğinden daha azdır. Bu ağız şeklindeki daralma boyunca gaz akım hızının belirlenmesinde yoğunluk baskındır (Macintosh R, Mushin WW, Epstein HG'den uyarlanmıştır. Physics for the Anaesthetist 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963).

arlanmıştır ve diğer gazların akım kontrol topuzlarından daha büyük çaptadır. Tüm topuzlar uygun gaz için renk kodludur ve gazın kimyasal formülü veya adı her birinde kalıcı olarak işaretlenmiştir. Akım kontrol topuzları, önceden ayarlanmış bir konumdan yanlışlıkla değişimi en aza indirmek için bir koruma veya bariyer ile girintili veya korumalıdır. Tek bir gazın iki akım tüpü varsa, tüpler seri olarak düzenlenir ve tek bir akım kontrol valfi ile kontrol edilir.

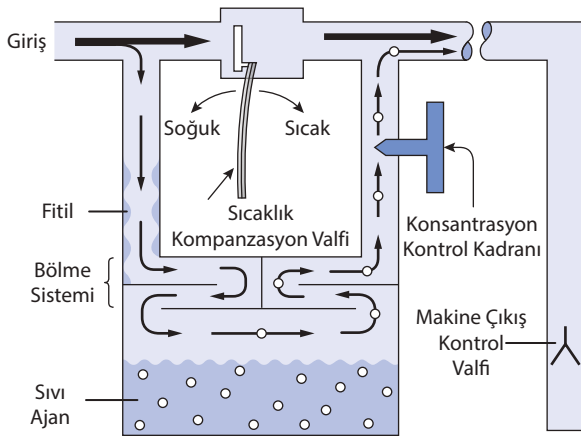
Yeni anestezi çalışma istasyonlarının çoğunda, akımölçerler "yazılım tuşları" içeren elektronik kontrol panelleriyle değiştirilmiştir. Herhangi bir gaz akımını ayarlamak için, operatör aşağıdaki adımları gerçekleştirmelidir: (1) seçili olan gaz ve anestezi ajanı tanımlamak için "yazılım tuşu" nu seç ve bas; (2) istenilen akım seviyesini ayarlamak için seçici düğmesini çevir; ve (3) seçilen akım seviyesini ve anestezi ajanı onaylamak için seçim düğmesine tekrar bas (bkz. Elektronik Akımölçerler bölümü).

Akımölçer Alt Düzenegi

Akımölçer alt düzenegi (Şekil 25-18), akım tüpü, şamandıra tıpaları ile gösterge şamandırası, ve gösterge skalasından oluşur.

Akım Tüpleri. Çağdaş akım tüpleri camdan yapılmıştır. Çoğu, akım tüpünün iç çapının aşağıdan yukarıya doğru eşit şekilde arttığı, tek bir konikliğe sahiptir. Üreticiler, düşük akım hızlarında daha iyi görsel ayırım sağlamak için oksijen ve nitroz oksit için çift akım tüpü sağlar. İnce bir akım tüpü, yaklaşık 200 mL/dk'dan 1 L/dk'ya kadar akımı gösterir ve kaba bir akım tüpü, yaklaşık 1 mL/dk ila 10 veya 12 L/dak arası akımı gösterir. İki tüp seri olarak bağlanır ve tek bir akım kontrol valfinden beslenir.

Gösterge Şamandıraları ve Şamandıra Tıpaları. Geleneksel akımölçerli anestezi makineleri, dikey duran şamandıralar, dönen kenarlı şamandıralar ve top şeklinde şamandıralar dahil olmak üzere



Şekil 25-31 GE-Ohmeda Tec Tipi Vaporizatörün basitleştirilmiş şeması. Bypass haznesindeki bimetalik şerit sıcaklık kompanzasyon mekanizmasına dikkat edin. Detaylar için metne bakınız.

geçmesi ve bypass haznesinden daha az akımın geçmesi ile sonuçlanır. Her iki durumda da net etki, ortam sıcaklığında büyük dalgalanmalara rağmen nispeten sabit buhar çıkışı konsantrasyonunun sürdürülmesidir.

Vaporizatör Çıkışını Etkileyen Faktörler

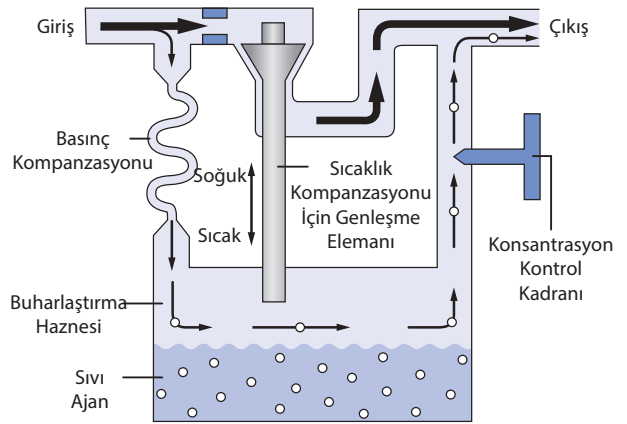
İdeal bir vaporizatör mevcutsa, belirli bir konsantrasyon kadran ayarı için çıkışı, TGA hızı, sıcaklık, geri basınç ve taze gaz karışımı bileşimindeki değişikliklerden ve ortam basıncından bağımsız olarak sabit olacaktır. Böyle bir vaporizatörün tasarlanması zordur çünkü ortam koşulları değiştiğinde, gazların ve vaporizatörlerin kendi fiziksel özellikleri değişebilir. Çağdaş vaporizatörler ideale yaklaşırlar ancak yine de bazı sınırlamalara sahiptir. Günümüzde var olan en gelişmiş vaporizatör sistemlerinden bazıları, bilgisayar kontrollü bileşenler ve çoklu sensörler kullanmasına rağmen, geleneksel mekanik akım ayırıcı (değişken bypass) vaporizatörlerden önemli ölçüde daha hatasız olmaya başlamışlardır. Vaporizatör performansını genel olarak etkileyen çeşitli faktörler aşağıda açıklanmıştır.

Taze Gaz Akım Hızı

Sabit bir kadran ayarıyla, vaporizatör çıkışı, vaporizatörden geçen gaz akım hızına göre değişebilir. Bu varyasyon, özellikle aşırı uç akım hızlarında dikkat çekicidir. Tüm değişken bypass vaporizatörlerin çıkışı, düşük akım hızlarında (<250 mL/dk) kadran ayarından daha azdır. Bu, volatil inhaler anestezi buharlarının nispeten yüksek yoğunluğundan kaynaklanır. Düşük akım hızlarında, buharlaştırma haznesinde, buhar moleküllerini yukarı doğru iletirmek için yetersiz türbülans oluşur. 15 L/dk gibi son derece yüksek akım hızlarında, pek çok değişken bypass vaporizatörün çıktısı, kadrandan ayarlanandan daha azdır. Bu tutarsızlık, yetersiz karıştırmaya ve taşıyıcı gazın buharlaştırma haznesinde doyurulmasında yetersizliğe bağlanmıştır. Ek olarak, bypass haznesinin ve buharlaştırma haznesinin direnç özellikleri, akım arttıkça değişebilir.

Sıcaklık

Tasarımdaki gelişmeler nedeniyle, çağdaş sıcaklık kompanzasyonlu vaporizatörlerin çıkışı, geniş bir sıcaklık aralığında neredeyse doğrusaldır. Bypass haznesindeki otomatik sıcaklık kompanzasyon mekanizmaları, değişen sıcaklıklarda sabit bir



Şekil 25-32 Dräger Vapor 19.1 vaporizatörün basitleştirilmiş şeması. Burada bir genişleme elemanı, önceki şekildeki bimetalik şerit ile aynı işlevi yerine getirir. Detaylar için metne bakınız.

vaporizatör çıkışı sağlar. Daha önce anlatıldığı gibi, bimetalik bir şerit (Şekil 25-31) veya Dräger Vapor vaporizatörlerindeki bir genişleme elemanı (Şekil 25-32), sıcaklık arttıkça daha fazla oranda gaz akımını bypass haznesine yönlendirir. Ek olarak, fitil sistemleri, buharlaşma sırasında tüketilen enerjinin (ısınım) değiştirilmesine yardımcı olmak için vaporizatörün metal duvarı ile doğrudan temas halinde yerleştirilir.

Vaporizatörlerin yapıldığı malzemeler, nispeten yüksek bir özgül ısıya ve yüksek ısı iletkenliğine sahip oldukları için seçilir. Bu faktörler, buharlaştırma sırasında sıvı anestezinin soğumasının etkisini en aza indirmeye yardımcı olur. Ayrıca, sıvı anestezi ajan ile kimyasal olarak reaksiyona girmemelidirler.⁸⁶

Aralıklı Geri Basınç

Pozitif basınçlı ventilasyon ya da oksijen flaş valfinin kullanılmasıyla ortaya çıkan aralıklı geri basınç, beklenenden daha yüksek vaporizatör çıkışına neden olabilir. *Pompalama etkisi* olarak bilinen bu fenomen, düşük TGA hızlarında, düşük konsantrasyon kadran ayarlarında ve buharlaştırma haznesindeki düşük sıvı anestezi seviyelerinde daha belirgindir.^{87,88} Ek olarak, pompalama etkisi, hızlı solunum sayıları, yüksek peak inspiratuar basınçlar ve ekshalasyon sırasında basınçtaki hızlı düşüşler ile artmaktadır.⁸⁹ Modern değişken bypass vaporizatörler, pompalama etkisinden nispeten korunmuştur. Pompalama etkisi için önerilen bir mekanizma, pozitif basınçlı ventilasyonun inspiratuar fazı sırasında hasta devresinden vaporizatöre retrograd basınç aktarımına bağlı oluşudur. Gaz molekülleri hem bypass hem de buharlaştırma haznelerine sıkıştırılır. Pozitif basınçlı ventilasyonun ekspiratuar fazı sırasında geri basınç ani olarak salıverildiğinde, buhar, buharlaştırma haznesini, hem buharlaştırma haznesi çıkışından hem de retrograd olarak buharlaştırma haznesi girişinden terkeder.

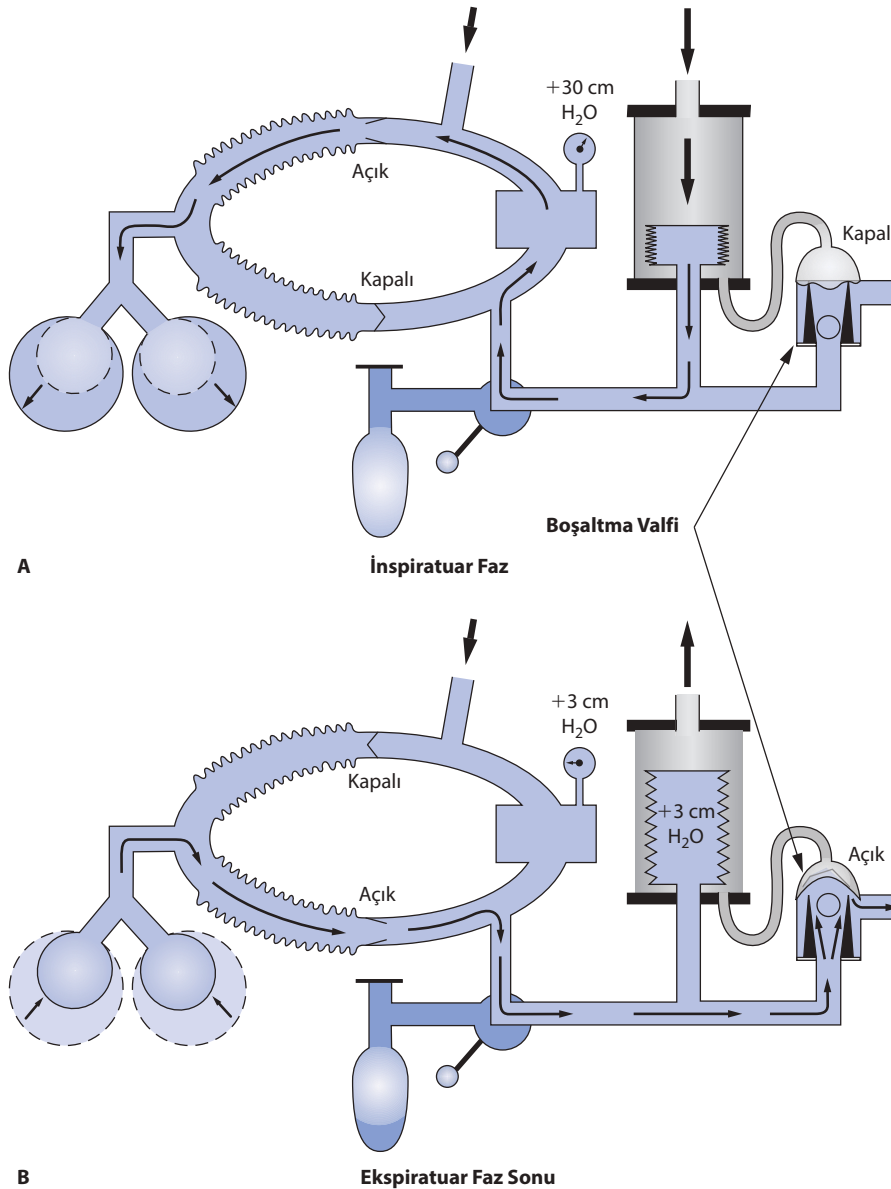
Pompalama etkisini azaltmak için, çağdaş değişken bypass sistemlerin buharlaştırma hazneleri, eski model vaporizatörlerinkinden daha küçüktür. Sonuç olarak, ventilasyonun ekspiratuar fazı sırasında, buharlaştırma haznesinden bypass haznesine önemli miktarda buhar boşaltılamaz. Dräger Vapor 19.1 ve 20.n (Şekil 25-32), buharlaştırma haznesine giriş olarak hizmet eden uzun spiral bir tüpe sahiptir. Buharlaştırma haznesindeki basınç serbest bırakıldığında, buharın bir kısmı bu tüpe girer, ancak tüpün uzunluğu nedeniyle bypass haznesine girmez. Tec 4 (Şekil 25-31) buharlaştırma haznesinde geniş bir bölme sistemine sahiptir ve pompalama etkisini en aza indirmek için ortak gaz

Yükselen Körüklü Pnömatik Olarak Çalışan Ventilatörlerinin Çalışma Prensipleri

Yükselen körüklü, çift devreli, elektronik ventilatörlerin çağdaş örnekleri arasında Dräger Medical AV-E, AV-2 +, GE-Datex-Ohmeda 7000, 7800 ve 7900 serileri bulunmaktadır. Şekil 25-43'te klasik bir yükselen körüklü ventilatör gösterilmektedir. Şeffaf plastik bir kutu içinde yerleşen bir rezervuar balon (körük) olarak görülebilir. Körük, sürücü gaz devresini hasta gazı devresinden fiziksel olarak ayırır. Sürücü gaz devresi, körüğün dışında bulunur ve hasta gazı devresi körüğün içindedir. İnspiratuar faz sırasında (Şekil 25-43A), sürücü gaz körük haznesine girerek içindeki basıncın artmasına neden olur. Basıncıdaki bu artış iki olaydan sorumludur. İlk olarak, ventilatör boşaltma valfi kapanır ve anestezik gazın temizleme sistemine kaçması önlenir. İkincisi, körük sıkıştırılır ve körük içindeki anestezik gaz hastanın akci-

ğerlerine iletilir. Bu sıkıştırma hareketi, anestezistin eli ile solunum balonunu sıkmasının eşdeğeridir.

Ekspiratuar faz sırasında (Şekil 25-43B), sürücü gaz körük yuvasından çıkar. Bu, hem körük yuvasında hem de ventilatör boşaltma valfine giden pilot hattında atmosferik basınca düşüş oluşturur. Ventilatör boşaltma valfine giden basınçtaki düşüş, düzeneğin "mantar valfi" kısmının açılmasına neden olur. Ekshal edilen hasta gazları herhangi bir atık işlemi başlamadan önce körüğü geri doldurur. Körük önce yeniden doldurulur, çünkü ağırlıklı bir top (top tipi pozitif end-ekspiratuar basınç [PEEP] valflerinde kullanılanlar gibi) ya da benzer bir cihaz, ventilatör boşaltma valfinin tabanına eklenir. Bu top 2-3 cm H₂O geri basınç oluşturur; bu nedenle, temizlenmeye doğru akım sadece körük tamamen dolduktan ve körüğün içindeki basınç "top valfin" basınç eşiğini aştıktan sonra gerçekleşir. Bu tasarım, yükselen körüklü ventilatörlerin hepsinin, ventilatör kullanımında iken so-



Şekil 25-43 Yükselen körüklü ventilatörün geleneksel halka sistemindeki gaz akımının inspiratuar (A) ve ekspiratuar (B) fazları. Körük, sürücü gaz devresini hasta gazı devresinden fiziksel olarak ayırır. Sürücü gaz devresi, körüğün dışında bulunur ve hasta gazı devresi körüğün içindedir. İnspiratuar faz (A) sırasında, sürücü gaz körük haznesine girerek içindeki basıncın artmasına neden olur. Bu, ventilatör boşaltma valfinin kapanmasına, anestezik gazın temizleme sistemine kaçmasının önlenmesine ve körüğün sıkışmasına, körük içindeki anestezik gazın hastanın akciğerlerine iletilmesine neden olur. Ekspiratuar faz (B) sırasında körük haznesi ve pilot hattı içindeki basınç sıfıra inerek ventilatör boşaltma valfinin mantar kısmının açılmasına neden olur. Hasta tarafından ekshal edilen gaz, herhangi bir temizleme işlemi gerçekleşmeden önce körüğü geri doldurur, çünkü ventilatör boşaltma valfinin tabanına ağırlıklı bir top eklenmiştir. Temizleme sadece ekspiratuar fazda gerçekleşir, çünkü ventilatör boşaltma valfi sadece ekspirasyon sırasında açıktır (Andrews JJ'den uyarlanmıştır. The Circle System. A Collection of 30 Color Illustrations. Washington, DC: Library of Congress; 1998).



A



B

Şekil 25-52 Dinamik Gaz Temizleme Sistemi (DGSS). **A:** DGSS arayüzü; **B:** GE anestezi çalışma istasyonuna monte edilmiş arayüz. Detaylar için metne bakınız.

Pozitif ve Negatif Basınç Tahliyesi.

Bu arayüzde, bir pozitif basınç tahliye valfi ve bir rezervuar balona ek olarak en az bir negatif basınç tahliye valfi vardır. Aktif tahliye sistemleri ile kullanılır. Şekil 25-51 (sağ), Dräger Medical'in emme sistemleri için kapalı arayüzünün bir şemasıdır. Değişken bir atık gaz hacmi, atık gaz girişlerinden aralıklı olarak ara yüze girer. Rezervuar, fazla gazı, tahliye sistemi ortadan kaldırmaya kadar aralıklı olarak biriktirir. Operatör vakum kontrol valfini, rezervuar balon uygun şekilde şişmiş (A), aşırı şişmemiş (B) veya tamamen sönmüş (C) olacak şekilde ayarlamalıdır. Sistem basıncı +5 cm su'yu geçerse, gaz pozitif basınç tahliye valfi aracılığıyla atmosfere boşaltılır. Sistem basıncı -0.5 cm H₂O'dan daha negatif ise, oda havası negatif basınç tahliye valfinden girer. Bazı sistemlerde, primer negatif basınç tahliye valfi tıkanır, yedek bir negatif basınç tahliye valfi -1.8 cm H₂O'da açılır.

Saçılmanın önlenmesinde kapalı bir sistemin etkinliği, atık gaz giriş hızına, tahliye akım hızına ve rezervuarın büyüklüğüne bağlıdır. Atmosfere atık gaz kaçağı, yalnızca rezervuar balon tamamen şiştiğinde ve basınç, pozitif basınç tahliye valfini açmak için yeterli kadar arttığında ortaya çıkar. Tersine, saçılmanın önlenmesinde açık bir sistemin etkinliği sadece rezervuarın volümüne değil, aynı zamanda arayüz içindeki akım özelliklerine de bağlıdır.

Gaz Tahliye Düzenegi Borusu

Gaz tahliye düzenegi borusu veya tahliye düzenegi tüpü (Şekil 25-49), atık gazı temizleme arayüzünden gaz tahliye düzene-

ğine iletir. Çökmeye karşı dayanıklı olmalı ve eğer mümkünse, yanlışlıkla tıkanma olasılığını en aza indirmek için yukarıdan taşınmalı.

Gaz Tahliye Düzenegi

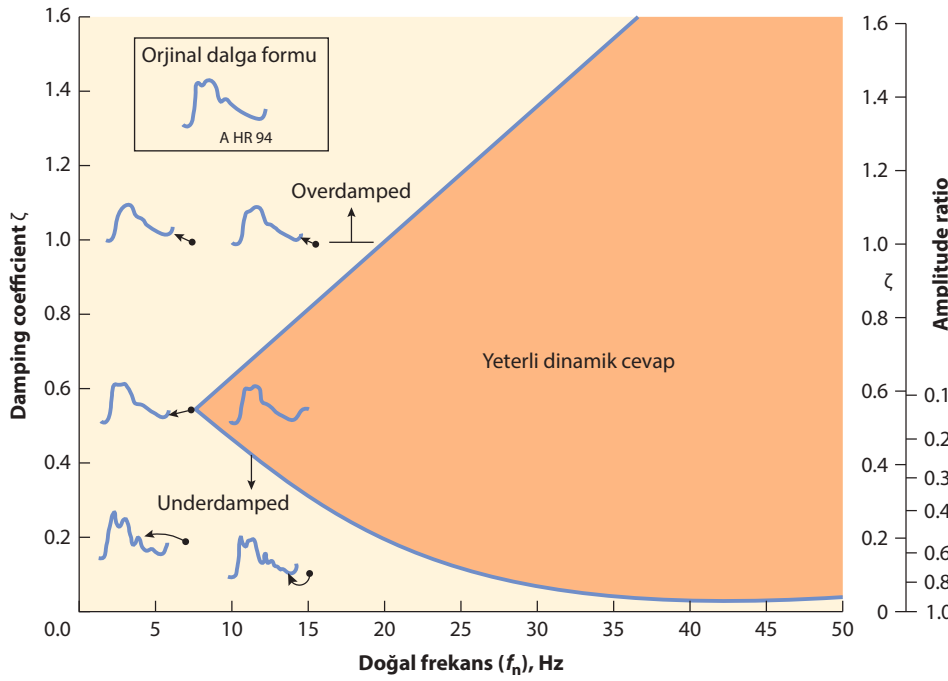
Gaz tahliye düzenegi, fazla atık gazı nihai olarak ortadan kaldırır (Şekil 25-49). İki tip tahliye sistemi vardır: aktif ve pasif.

En yaygın gaz tahliye yöntemi, merkezi tahliye sistemini kullanan aktif düzeneğdir. Bir vakum pompası, atık gazları genellikle binanın dışına çıkaran mekanik akım indüklemeye cihazı olarak çalışır. Negatif basınç tahliye valfine sahip bir arayüz zorunludur, çünkü sistem içindeki basınç negatiftir. Bir rezervuar çok yararlıdır ve rezervuar ne kadar büyükse, gereken emiş akım hızı o kadar düşük olur.

Bir pasif tahliye sistemi, bir mekanik akım indüklemeye cihazı kullanmaz. Bunun yerine, havadan daha ağır anestezi gazlarının "ağırlık" veya basıncı, sistem üzerinden akım üretir. Pozitif basınç tahliyesi zorunludur, ancak negatif basınç tahliyesi ve bir rezervuar gereksizdir. Atık gazın fazlası cerrahi alandan çeşitli şekillerde ortadan kaldırılabilir. Bazıları duvar, tavan, zeminden veya resirküle etmeyen havalandırma sistemlerinin oda egzoz ızgarasından boşaltmayı içerir.

Tehlikeler

Temizleme sistemleri, ameliyathane atmosferinin kontaminasyonunu en aza indirir, ancak anestezi sistemine karmaşıklık katar.



Şekil 26-4 Sıvı dolu transdüsyon sistemlerinin frekansı ile sönüm arasındaki ilişki. Gölge alan, belirli bir doğal frekans (f_n) için uygun sönümleme aralığını temsil eder. Kama büyüklüğü ayrıca arteriyel basınç izinin ve kalp hızının dikliğine de bağlıdır. (Gardner RM. Direct blood pressure measurement dynamic response requirements. Anesthesiology. 1981;54:227-236'den adapte edilmiştir).

Sürekli yıkama araçları tek kullanımlık transdüser kitlerine eklenebilir ve 3-6 mL/saat infüzyon yapabilir. Bu nedenle yenidoğanlarda infüzyon volümü sıvı yüklenmesine sebep olabilir. Sürekli yıkama araçlarının kan basınç ölçümü üzerine çok az etkisi vardır. Bununla birlikte basınçlı yıkama sistemleri hava embolisinin kaynağı olabilir. Basınçlı infüzyon torbaları, üç yollu musluklar ve tüplerden havanın çıkartılması hava embolisi potansiyelini azaltır.

Pediyatrik yaş grubunda invaziv kan basıncı monitörizasyonu anestezi için benzersiz zorluklar sunar. Daha küçük çaplı arterler, daha düşük dolaşım kan hacmi ve periferik damarların büyük damarlara daha fazla anatomik yakınlığı, kalp ve serebral dolaşım line yerleşim tekniği olarak daha zor ve bakımını yapmak daha tehlikelidir. Pediyatrik ve neonatal anesteziye arteriyel kan basıncı izleminde umbilikal arter, radyal arter ve femoral arter yaygın kullanılan arterlerdir.

Kritik olarak yenidoğan bebeklerde umbilikal arter kateterizasyonu, arteriyel kan basıncını ölçmek ve kan örnekleme yapmak için uygun bir bölgedir. Erişim elde etmek için umbilikal arterlerde bir cutdown prosedürü gerekli olabilir.⁴¹ Bu bölgedeki arteriyel kateter aortik tromboz riski taşır ve koarktasyon dahil diğer aortik komplikasyonların gelişiminde rol oynar; bu nedenle bunlar hasta bakımı için gerekli olmadıkça çıkarılmalıdır.^{42,43}

Pediyatrik hastalarda radial arter kateterizasyonu için daha küçük kateterlerin (yani 22 G, hatta 24 G) kullanılması, 1 yaş altındaki çocuklarda dahil olmak üzere, genç hastalarda invazif tansiyon kontrolü için güvenli olarak belirlenmiştir. Radyal arter kanülasyonunda ultrasonun preemtif kullanımı, ilk seferde yerleştirme başarısını artırabilir ve çocuklarda iyatrojenik yaralanmayı azaltabilir.⁴⁴⁻⁴⁶

Femoral arter girişi, yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranları nedeniyle kritik bebeklerde, çocuklarda yaygın ola-

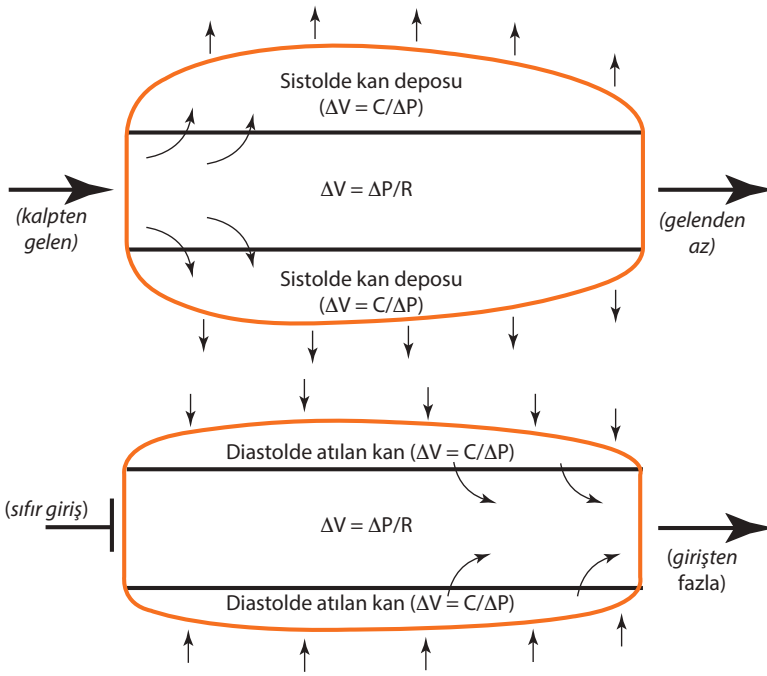
rak kullanılmaktadır.⁴⁷ Nadir olmakla birlikte hematoma, minör kanama ve AV fistül oluşumu gibi komplikasyonlara neden olabilir.⁴⁸ Özellikle küçük çocuklarda (yaş <3 yıl) cerrahi müdahale gerektiren pediyatrik kasık çizgisini içeren komplikasyon riski yüksektir.⁴⁹ Pediyatrik kasık çizgisinde yapılan işlemler için ultrasonografinin rutin kullanımı bu riskleri azaltır.⁵⁰

Yetişkinlerde arteriyel kanülasyon yönetimi ve bakımında yaygın olarak kullanılan uygulamalar pediyatrik hastalarda tehlikeli olabilir. Özellikle küçük çocukların ve bebeklerin bakımında, aşırı yüklenme riskini ve istenmeyen hemodilüzyon riskini azaltmak için arteriyel hattın yıkaması en aza indirilmelidir. Tıkanmış bir arteriyel katetere işlev kazandırmak için yüksek basınçlı yıkama yapılmamalıdır. Otomatik basınçlandırma sistemlerini kullanan küçük bebeklerin radyal arterlerine enjekte edilen küçük hacimli yıkamalar (0.5-1 ml) bile serebral damarlara doğru retrograd akışa neden olabileceği için minimum basınç ve hacim kullanılarak küçük bir enjektör ile hatı elle temizlemek en iyisidir.⁵¹⁻⁵⁵ Yüksek tromboembolizm riski nedeniyle arteriyel hat örnekleme sürecinde alınan kan sadece intravenöz olarak (arteriyel değil) hastaya geri verilmelidir. Hat bağlantısının ayrılmasından kaynaklanabilecek kanamayı önlemek için tüm arteriyel hat bağlantılarının titizlikle sıkıştırıldığından emin olunmalıdır.

Sistemik Kan Basıncının Aralıklı Noninvaziv İzlenmesi

Operasyon Prensipleri

En basit kan basıncı belirleme yöntemidir, şişirilen manşon indirilirken arteriyel nabızın tekrar geri dönüşünü palpe ederek sistolik kan basıncının tahmin edilmesidir. Bu tekniğin modi-



Şekil 26-9 Kan akışının prototipik bir “Windkessel arteri” içine ve dışına tasvir edilmesi. Birkaç noktaya dikkat edilmelidir: birincisi, sistol sırasında, damar içine giren akış, kanın bir kısmının genişleyen uyumlu bir ortamda depolandığından, çıkıştan daha azdır. Gemi. İkincisi, diastol sırasında, atardamar içine giren akış sıfırdır ve taşıma konteyneri tarafından dışarı çıkmaktadır. C, uyumluluk; P, basınç; R, direnç; V, hacim (Thiele RH, Durieux ME. Arterial waveform analysis for the anesthesiologist: Past, present, and future concepts. Anesth Analg. 2011; 113:766–776’den adapte edilmiştir).

Diastol başlangıcında, aortaya daha fazla giriş olmaz ve böylece Q_d aortadaki basınç ve arteriyel yataklardaki basınç arasındaki farkla orantılıdır. Bu, bir “basınç başlığı” fikrine eşdeğer olan, sistolik ortalama basınç sapması olan P_{md} olarak tarif edilmektedir. Bundan dolayı

$$Q_d = k \times P_{md}$$

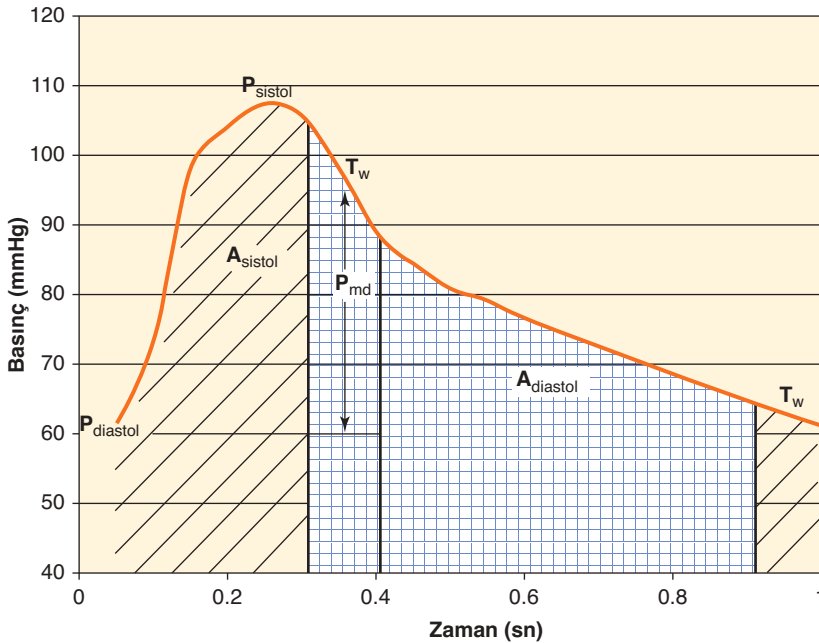
burada k, daha önce tarif edildiği gibi direnç ve uyum özelliklerine bağlı bir orantılılık sabitidir. Periferik vasküler direnç tek bir kardiyak döngü üzerinde değişmemelidir, Q_s ve Q_d değerleri orantılı olmalıdır. A_s ve A_d , Şekil 26-10’da gösterildiği gibi, sıra-

sıyla sistol ve diastol sırasında basınç eğrisinin altındaki bölgelerdir. Böylece; $Q_s/A_s = Q_d/A_d$ veya alternatif olarak

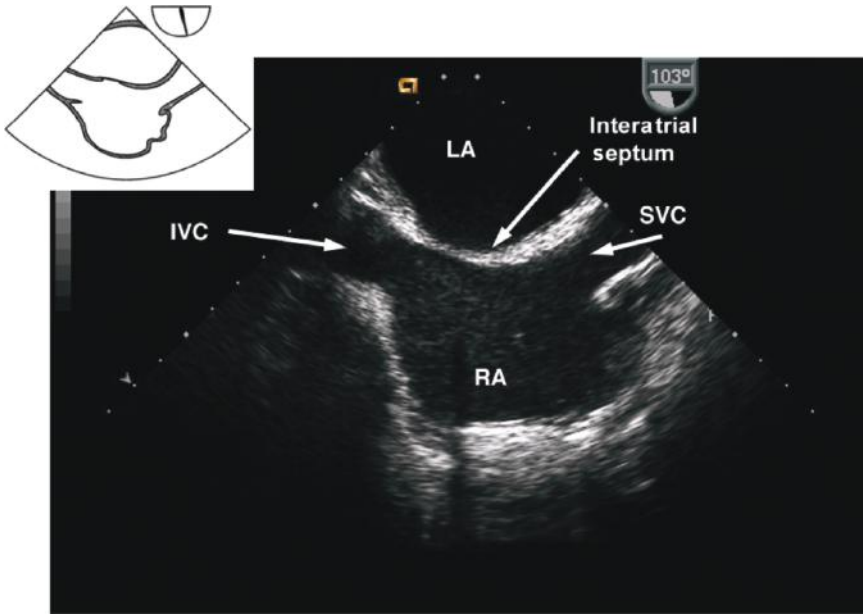
$$Q_s/A_s = Q_d/A_d \text{ veya alternatif olarak } Q_s = Q_d \frac{A_s}{A_d}$$

Bu model denklemlerinin yeniden düzenlenmesi:

$$SV = Q_d \left(1 + \frac{A_s}{A_d} \right) \text{ ve böylece } SV = kP_{md} \left(1 + \frac{A_s}{A_d} \right)$$



Şekil 26-10 Kan akışının prototipik bir “Windkessel arteri” içine ve dışına tasvir edilmesi. Birkaç noktaya dikkat edilmelidir: birincisi, sistol sırasında, damar içine giren akış, kanın bir kısmının genişleyen uyumlu bir ortamda depolandığından, çıkıştan daha azdır. Gemi. İkincisi, diastol sırasında, atardamar içine giren akış sıfırdır ve taşıma konteyneri tarafından dışarı çıkmaktadır. C, uyumluluk; P, basınç; R, direnç; V, hacim (Thiele RH, Durieux ME. Arterial waveform analysis for the anesthesiologist: Past, present, and future concepts. Anesth Analg. 2011; 113:766–776’den adapte edilmiştir).



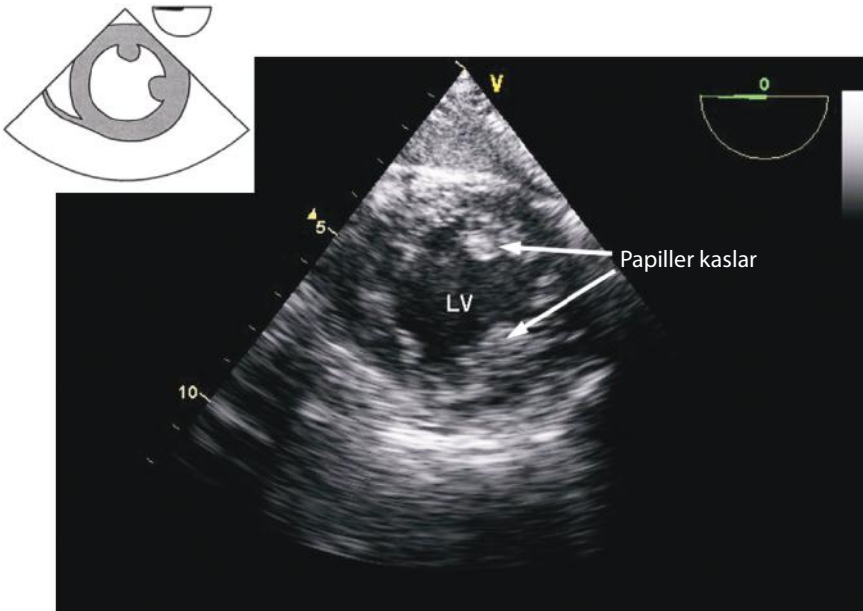
Şekil 27-15 Mid-ösefageal bikaval görünüm. IVC, inferior vena kava; LA, sol atrium; SVC, superior vena kava; RA, sağ atrium.

- b. RV ve sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) yapısı ve fonksiyonu
- c. Triküspid kapak (TV) anatomisi ve Doppler akımı hizalanarak RV diyastolik kan akımı veya sistolik regürjitasyon işlevi
- d. RV den PA ya doğru PAC geçişi
8. **Mid-ösefageal bikaval görünüm**
Bu görünüm, probu hastanın sağına çevirerek ve çok-noktalı açığı 110 dereceye düşürerek önceki görünümünden elde edilir (Şekil 27-15). Görünüm aşağıdakiler için kullanılır:
 - a. PFO veya ASD'yi tespit etmek için interatriyal septum (CFD ile) değerlendirilir. Valsalva manevrasını serbest bıraktıktan sonra interatriyal septum boyunca ajite edilmiş salinin geçişini değerlendirilir

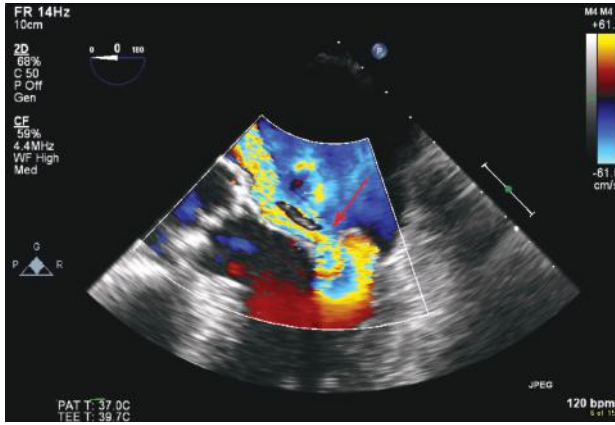
- b. Kateterlerin, kabloların ve kanüllerin yerleşimine kılavuzluk eder
- c. Trombüs ve tümör varlığı incelenir

9. Transgastrik mid-papiller kısa-aks görünüm

Bu görünüm, TEE probunu mid-ösefageal dört boşluktan mideye ilerleterek, antefleks yaparak ve daha sonra gastrik duvarla temas sağlanıncaya kadar çekilerek elde edilir. LV, kesit olarak bir çörek şeklinde görüntülenmektedir; Her iki papiller kas görülmelidir (Şekil 27-16). Ek antefleksiyon, anterior ve posterior mitral kapakçık yapraklarının muayenesini sağlayan transgastrik bazal kısa aks görüşünü elde eder. Probun antefleksiyon ile ilerletilmesi, derin TG uzun aks görünümünü ortaya çıkarır. Transgastrik midpapiller kısa aks görünümü, üç ana koroner arterin her biri tarafından perfüze edilen



Şekil 27-16 Trans-gastrik kısa aks görünümü. LV, sol ventrikül.

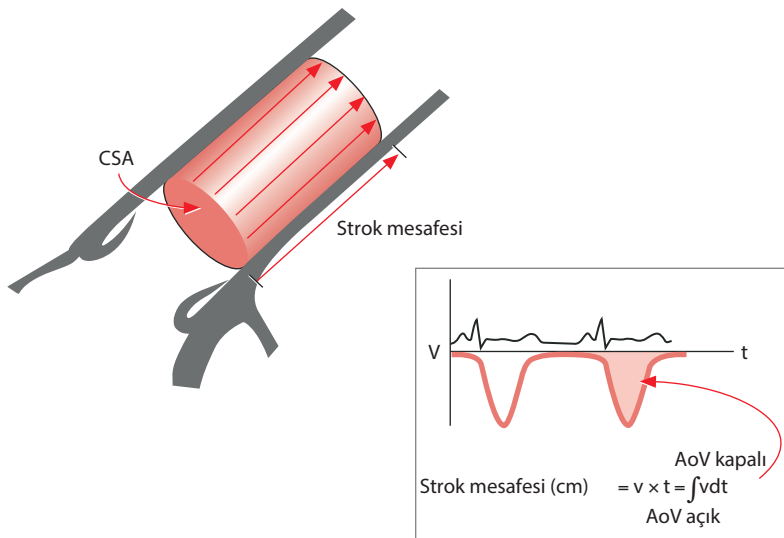


Şekil 27-24 Mitral yetmezliğin Doppler değerlendirmesi (MR; mid-öfageal beş odalı görünüm). Renk sinyalinin ve vena contracta'nın (ok) hizalanması görülmektedir.

$Q = v \times CSA$. Ekokardiyografi ile volümetrik akışları belirlemek için, kan akış hızlarının Doppler ölçümü ve CSA'nın 2D ölçümü kaydedilir.

Strok Volüm ve Kardiyak output (Kalp Debisi)

Strok volümü hesaplamak için, sistol sırasında anlık hızlar spektral göstergeden izlenir ve ekokardiyografik sistemin yazılım paketi zaman-hız integralini (VTI, santimetre olarak) hesaplar. Gerçekte, VTI, sistol sırasında (yani, strok mesafesi) kanın aldığı mesafeyi ($v \times t = d$) temsil eder. VTI'nın kanın geçtiği kanalın (Ör. Aort, MV, PA) kesit alanı (CSA) ile (santimetre kare) çarpılmasıyla, strok volüm (kübik santimetre cinsinden) elde edilir: $SV = VTI \times CSA$ (Şekil 27-25).²⁹⁻³¹ Dakikada santimetre küp cinsinden hacimsel akışı ifade eden kardiyak output (CO), SV ve kalp atım hızı çarpımından hesaplanır: $CO = VTI \times CSA \times HR$. Şekil 27-26, kardiyak output ve SV'den LVOT'un hesaplanmasını göstermektedir.



$$\text{Strok hacim (mL)} = \text{Strok mesafesi} \times \text{CSA}$$

Kapak Alanı

Süreklilik Denklemi. Kütlenin korunum prensibi, aort kapakçık alanını ölçmek için yaygın olarak kullanılan *süreklilik denkleminin* temelidir.³² Süreklilik denklemi, kalpteki bir alandan (Ör. LVOT) başka bir alana (Ör. Aort kapağı) geçen kan hacminin, geçen kanın kütlesine veya hacmine eşit olduğunu belirtir.

Volümetrik akış₁ = hacimsel akış₂; dolayısıyla:

$$CSA_1 \times VTI_1 = CSA_2 \times VTI_2 \text{ ve}$$

$$CSA_1 = CSA_2 \times VTI_2 / VTI_1$$

Basınç Değerlendirmesi

Bernoulli Denklemi. Basınç gradyanları, intrakaviter basınçları tahmin etmek ve valvüler hastalık (Ör. Aort stenozu), septal defektler, çıkış yolu tıkanıklığı ve majör damar patolojisi (Ör. Koarktasyon) gibi durumları değerlendirmek için kullanılır. Kan daralmış veya stenotik bir orifis boyunca akarken, kanın akış hızı artar. Hızlardaki artış daralma derecesine bağlıdır. Klinik durumda, *basitleştirilmiş Bernoulli denklemi*, kan akış hızındaki artışlar ve daraltılmış delik boyunca basınç gradyanı arasındaki ilişkiyi açıklar¹¹:

$$\Delta P = 4V_{\max}^2$$

Burada, ΔP daralmış çıkışta milimetre cıva cinsinden basınç gradyanıdır ve $V_{\max}$, Doppler ile ölçülen, saniyede metre cinsinden orifis boyunca maksimum hızdır.

Böylece, klinik ekokardiyografide, basınç gradiyenti, ilgilenilen lezyon boyunca kan akışının tepe hızını ölçmenin basit bir işlemiyle elde edilir.^{33,34} Ölçülen tepe hızı daha sonra basınç gradyanını tahmin etmek için basitleştirilmiş Bernoulli denklemine girilir.

Bernoulli denklemi, bir stenotik kapağın iki tarafında basınç gradyanını ölçmek için yaygın olarak kullanılır. Ek olarak, kapağın iki tarafındaki basınç gradyanındaki düşüş oranı hastalığın şiddetiyle ilişkilidir.^{35,36} Bu *basınç yarı-zamanı*, pık transvalvüler basınç gradyanının %50 oranında azalması için gereken zamandır. Tipik olarak, daha büyük bir açıklık, ba-

Şekil 27-25 Strok hacmin belirlenmesi. Hacimsel akış, alan ve hız ölçümlerinin bir kombinasyonundan belirlenebilir. Bu örnekte, asendan aorttan geçen akış, strok hacmini belirlemek için kullanılır. Tek bir kalp döngüsü sırasında Doppler'den türetilen akış hızlarının zamana (zaman-hız integrali olarak bilinir) entegre edilmesi strok mesafesini hesaplar. Kesit alanı ölçümü, iki boyutlu ekokardiyografi ile elde edilir. Silindir olarak kavramsallaştırılan bu iki ölçümün ürünü strok hacmidir. CSA, kesit alanı; AoV, aort kapağı.

Tablo 28-17 Zor Havayolu Olasılığı Olan Hastalarda Rejyonel Anestezi (RA)

RA Düşünülebilir	RA Düşünülmemelidir
Yüzeyel cerrahi	Kavite içeren cerrahi
Minimal sedasyon ihtiyacı	Orta veya ağır sedasyon ihtiyacı
Lokal infiltrasyon yeterli	Yüksek doz lokal anestetik gerekli ise veya intravasküler enjeksiyon/absorbsiyon riski yüksekse
Havayoluna kolay erişim	Havayoluna zayıf erişim
Cerrahi herhangi bir zamanda durdurulabilir	Cerrahi başladıktan sonra durdurulamaz

(ya da potansiyel olarak üç, eğer ilk denemeler, optimal olmayan koşullar altında ya da deneyimsiz bir uygulayıcı tarafından gerçekleştirildiyse) önermektedir.

Bu, ilk girişimi optimize etmenin önemini vurgular; özellikle çoklu girişimlerden sonra, kurtarma yüz maskesi veya SGA'nın etkinliğini azaltan laringoskopiye bağlı önemli yumuşak doku travmaları olabilir.

Laringoskopide iki ila üç girişim başarısız olursa, maske ventilasyonu yapılmalı ve eğer yeterliyse, ADA-DAA acil olmayan yol tercih edilmelidir. Klinisyen daha sonra gerekirse trakeal entübasyon yapmak için en kolay ve/veya uygun tekniğe dönebilir. Bu, fleksibl entübasyon skop; bir SGA veya entübe edici bir SGA veya bir buji, ışıklı stile veya retrograd tel kullanımını içerebilir, ancak bunlarla sınırlı değildir. Bir cerrahi havayolu bazen en uygun yaklaşım olacaktır. (Bu işlemlerin yanı sıra yeni tekniklerin en yaygın olarak uygulandığı, daha sonra sunulan klinik senaryolarda tartışılacaktır.)

Maske ventilasyonu başarısız olduğunda, algoritma bir SGA ile supraglottik ventilasyonu önerir. Eğer başarılı olursa, ASA-DAA'nın acil olmayan yolu tercih edilir ve gerekirse trakeal entübasyonun alternatif teknikleri kullanılabilir. SGA ventilasyonu

Tablo 28-18 Vortex Yaklaşımı: Noninvazif Havayolu Girişimleri Arasındaki Manevralar ve Değişimler

Manipülasyon: baş, boyun, larinks
Cihaz veya cihaz boyutunda değişim
Uygulayıcı değişimi
Hava yolu yardımcı maddeleri: oral/nazal airwayler, buji, aspiratör emilim
Farmakolojik katkılar: kas gevşetici maddeler, reversal ajanlar

yeterli bir şekilde sürdürülemezse, acil yol tercih edilir ve ASA-DAA perkütan acil havayolu erişiminin (Ör. KTM yoluyla) veya cerrahi bir havayolunun kullanılmasını önerir.

Herhangi bir noktada, hastayı uyandırma kararı, ventilasyonun yeterliliği, aspirasyon riski ve entübasyon denemelerinin veya cerrahinin sürdürülmesinin riski temelinde değerlendirilmelidir.

Başarısız ve kritik havayolu için nonalgoritmik bir yaklaşım da önerilmiştir. Vortex Yaklaşımı, kritik entübe edilemeyen/oksijenize edilemeyen [*cannot intubate/cannot oxygenate* (CICO)] senaryosunda kullanılabilecek basit bir bilişsel yardımdır (Şekil 28-22).¹⁷⁹ Vortex Yaklaşımı, ASA-DAA'nın acil durum yolunun veya yayınlanan başka herhangi bir tavsiyenin yerine geçmez, bunun yerine bir havayolu acil durumunda atılabilecek adımlar için basit bir görsel ipucudur.

Vortex Yaklaşımı, bir havayolu kodu sırasında mevcut olan üç farklı invazif olmayan teknik olduğunu varsaymaktadır: maske ventilasyonu, SGA ventilasyonu ve trakeal entübasyon. İnvazif (cerrahi) havayolu erişimine başvurmadan önce bu kategorilerin her birinden cihazlarla, üç denemeye kadar denenebilir. Deneme sayısına sınırlama getirilmiştir, çünkü tekrarlanan girişimlerin başarılı olması muhtemel değildir ve daha önce tartışıldığı gibi travma ve zaman israfı olasılığı yüksektir. Üç noninvazif teknikle ilgili girişimler, klinik olarak ilgili herhangi bir sırada yapılabilir, ancak, herhangi bir kategoriden cihazlarla ikinci veya üçüncü bir girişime ihtiyaç duyulursa, girişimler arasında bir değişikliğin yapılması gerekir (Ör. Farklı cihaz, yerleştirme yöntemi, hasta pozisyonu ve benzeri) (Tablo 28-18).

V O R T E X



HERBİR UYGULAMA İÇİN DEĞERLENDİR:

1. MANİPÜLASYONLAR
 - BAŞ VE BOYUN
 - LARİNKS
 - CİHAZ
2. BAĞLANTILAR
3. BOYUT/TİP
4. ASPIRATÖR/O₂ AKIMI
5. KAS TONUSU

HER UYGULAMA İÇİN MAKSİMUM ÜÇ DENEME
EN AZ BİR DENEME EN TECRÜBELİ KLİNİSYEN TARAFINDAN YAPILMALI
HER HANGİ BİR AŞAMA BAŞARISIZ OLURSA CICO DURUMU ALEVLENEBİLİR

Şekil 28-22 Vortex Yaklaşımı. Vortex başarısız havayolu pratiğinde kullanmak için bilişsel bir yardımdır (Chirames N, Fritz P. The Vortex Approach: Management of the Unanticipated Difficult Airway. Smash# words Edition, 2013. Available at: <http://www.vortexapproach.org>.'den izinle yeniden yapılmıştır).



Klinik Anestezi

SEKİZİNCİ BASKI

Paul G. Barash

Bruce F. Cullen

Robert K. Stoelting

Michael K. Cahalan

M. Christine Stock

Rafael Ortega

Sam R. Sharar

Natalie F. Holt

Uzmanların anesteziyolojide kesin cevapları bulduğu yer.

Klinik Anestezi; farmakoloji, fizyoloji, eşlik eden hastalıklar ve cerrahi işlemlerin derinlemesine ele alınmasını sağlayarak, anestezi alanındaki tüm klinik konu ve seçenekleri kapsar. Berraklığı, derin kapsamı ve sağlam multimedya özellikleriyle benzersiz olan bu klasik klinik referans, size bugünün bakım standartlarını etkin bir şekilde uygulamanız ve hastalarınız adına en uygun klinik kararları vermeniz için en son temel bilgileri sunar.

- Kardiyovasküler farmakoloji üzerine yeni bir bölüm, otonomik farmakolojinin yeniden yorumlanması, büyük ölçüde genişletilmiş Klinik Güncellemeler bölümü, mesleki tehlikelerin güncellenmiş kapsamı ve diğer birçok önemli ilavelerle **en son bilgileri edinin.**
- Her bölümdeki Önemli Noktalar ile en önemli bilgilere odaklanın.
- 175'i aşkın yeni **hikayeleştirilmiş interaktif klinik vinyetler** (kısa not ve çizimler) ile **becerilerinizi geliştirin;** size usta bir öğretmenin rehberlik ettiği sanal bir sınıf ortamında, sık rastlanan ve nadir görülen klinik konulara odaklanmış tartışmalara katılın. Burada size klinik bir soru sorularak uygun cevabı geliştirmeniz için zaman verilecek. Ardından aşamalarla cevabın açıldığını göreceksiniz ve duyacaksınız.
- **Güçlü bir çevrimiçi video koleksiyonunda gösterildiği gibi temel girişimlerin nasıl uygulandığını görürsünüz.**

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE


www.guneskitabevi.com

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

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...

0505 734 13 13



ISBN 978-975-277-780-4

