

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**NORMOTANSİF VE KONTROLLÜ HİPOTANSİF ANESTEZİNİN
TROMBOSİT AGREGASYONUNA
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SİBEL ILICA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. YENER KARADENİZLİ

ANKARA-2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hemostaz	3
2.1.1. Primer Hemostaz	4
2.1.2. Trombositler	5
2.1.3. Trombosit Fonksiyonları	6
2.1.4. Trombosit Agregasyon Agonistleri	8
2.1.5. Trombosit Fonksiyon Bozuklukları.....	12
2.1.6. Trombosit Fonksiyonlarının Laboratuvar İncelemesi	13
2.1.7. PFA -100.....	14
2.1.8. Anestezide Kullanılan Ajanların Trombosit Fonksiyonlarına Etkisi	16
2.2. KONTROLLÜ HİPOTANSİYON	18
2.2.1. Uygulama Alanları	20
2.2.2. Sistem ve Organ Fonksiyonlarına Etkisi	20
2.2.3. Kontrendikasyonlar ve Komplikasyonları.....	24
2.2.4. Uygulama Yöntemleri	25
2.3. BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ	28
2.3.1. Esmolol.....	30
2.4. ANESTEZİDE KULLANILAN İLAÇLAR	34

2.4.1. Desfluran	34
2.4.2. Remifentanil	35
2.4.3. Rokuronyum	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	64
6. ÖZET	82
7. SUMMARY.....	84
9. KAYNAKLAR.....	87

KISALTMALAR

AA	:	Araşidonik asit
AC	:	Adenilat siklaz
ADP	:	Adenozin difosfat
aPTT	:	Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	:	Amerikan anesteziyologlar derneği
cAMP	:	Siklik adenozin monofosfat
cGMP	:	Siklik guanozin monofosfat
CO ₂	:	Karbondioksit
DAB	:	Diyastolik arter basıncı
ETCO ₂	:	End-tidal karbondioksit
vWF	:	Von Willebrand faktör
GPIb	:	Glikoprotein Ib
GPIIb/IIIa	:	Glikoprotein IIb/IIIa
INR	:	International normalized ratio
IP3	:	Inositol 1,4,5-trifosfat
IPPV	:	Aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon
İv	:	İntravenöz
KAH	:	Kalp atım hızı
Kol/ADP	:	Kollajen/ADP
Kol/Epi	:	Kollajen/Epinefrin
MAC	:	Minimum alveolar konsantrasyon
NO	:	Nitrik oksit
NOS	:	Nitrik oksit sentaz
OAB	:	Ortalama arter basıncı
PaCO ₂	:	Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı
PFA	:	Trombosit Fonksiyon Analizörü
PLC	:	Fosfolipaz C
PaO ₂	:	Arteriyel oksijen parsiyel basıncı
RAAS	:	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
SAB	:	Sistolik arter basıncı
SpO ₂	:	Periferik oksijen satürasyonu
TF	:	Doku faktörü
TxA ₂	:	Tromboksan A ₂

TABLULAR LİSTESİ

Tablo I. Edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları	12
Tablo II. Kontrollü hipotansiyonda kullanılan ilaçlar	27
Tablo III. Beta blokörlerin özellikleri	29
Tablo IV. Olguların demografik ve anestezi ile ilgili özellikleri.....	45
Tablo V. Preoperatif laboratuvar bulguları	46
Tablo VI. Esmolol uygulanma süresi, kontrollü hipotansiyon süresi, kullanılan esmolol ve remifentanil miktarı, saatlik idrar miktarı	47
Tablo VII. SAB (mmHg) değerleri	49
Tablo VIII. DAB (mmHg) değerleri	51
Tablo IX. OAB (mmHg) değerleri	53
Tablo X. KAH (atım dk ⁻¹) değerleri	55
Tablo XI. Hemoglobin ve Hematokrit değerleri.....	56
Tablo XII. Kol/ADP ve Kol/Epi kapanma zamanı değerleri.....	57
Tablo XIII. Kanama miktarı (ml) ve cerrahi alan görünümü skalası (1–3)	60
Tablo XIV. Cerrahi kanama miktarı ile OAB, Hb, Htc, Kol/ADP, Kol//Epi değişimlerinin korelasyonu	61
Tablo XV. İntraoperatif istenmeyen etkiler	62
Tablo XVI. Postoperatif erken dönem istenmeyen etkiler	62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Endotelin vazomotor fonksiyonu.....	4
Şekil 2: Trombosit granül içerikleri	6
Şekil 3: Primer tıkaç oluşum evreleri.....	8
Şekil 4: PFA-100 test sonuçlarının yorumlanması	15
Şekil 5: Ölçüm zamanlarına göre OAB değişimi.....	52
Şekil 6: Kol/ADP ve Kol/Epi kapanma sürelerinin (sn) 3 ölçüm zamanına göre karşılaştırılması.....	59

GİRİŞ

Perioperatif dönemde anestezi uygulamalarına bağlı majör kanama komplikasyonu bildirilmemiş olsada anestezi ilaçlarının etkisi, immobilizasyon, nörohümorale stres yanıtı, kan basıncı ve volümündeki değişikliklerin hemostaz ve koagülasyon mekanizmaları üzerinde değişiklikler yaptığını bilinmektedir (1-6). Son dönemlerde trombositlerin değişen ortam şartlarına ne şekilde uyum sağladığını ve fonksiyonlarının ne düzeyde etkilendiğini, moleküler biyoloji ve hücre bilimindeki gelişmeler ışığında aydınlanmaya başlamıştır. Daha önce antitrombositler etkisi bilinmeyen birçok ilacın trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğinin fark edilmesi ile trombosit fonksiyonları anestezi uzmanlarında araştırmalarında kayda değer ölçüde yer almaya başlamıştır (7,8).

Kronik otitis media cerrahisinde, orta kulakta çalışırken operasyonun kansız bir sahada gerçekleştirilmesi başarı şansını artırmaktadır. Kontrollü hipotansif anestezi, perioperatif dönemde cerrahi kanamayı azaltmak amacıyla istemli olarak arteriyel kan basıncının düşürüldüğü bir anestezi yöntemi olarak, klinik uygulamada 50 yılı aşkın süredir yer almaktadır (9). Cerrahi kanama miktarının artması operasyonun teknik başarısını azalttığı gibi, kan transfüzyonu gereksinimini arttırarak istenmeyen sonuçlara yol açmaktadır (10). Ancak sadece arteriyel kan basıncı değil, hemostatik ve koagülasyon mekanizmaları bozuklukları da perioperatif kanama ve tromboembolik komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır (11,12).

Primer hemostazın sorumlusu ve sekonder hemostazın tetikleyicisi olan trombositler, perioperatif kanama bozukluklarının en önemli nedenleri arasında bulunmaktadır(12,13). Bazı anestezi yöntemlerinin ve ajanlarının trombosit fonksiyonlarında inhibisyona yol açmasının, perioperatif hemorajik komplikasyon riskini artırdığı bilinmektedir (13,14). Kontrollü hipotansif anestezi yöntemi de cerrahi kan kaybını azaltmak için uygulanmakla birlikte, trombosit fonksiyonlarını inhibe eden anestezi yöntemleri arasındadır(15-17). Kapsamlı literatür araştırmamızda selektif ve nisbeten yeni bir β -blokör olan esmololün trombosit fonksiyonları üzerine etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık.

Diğer taraftan anesteziistlerin preoperatif ve perioperatif dönemde kanama riskinin belirlenmesi için yararlandıkları testler arasında, tahmin edici değeri olan biyolojik bir test henüz bulunmamaktadır (18). Ancak PFA-100 cihazı primer hemostaz kapasitesini fizyolojik ortam koşullarında inceleyen yeni bir sistemdir. Bu sistem antitrombositler ilaçların etkilerinin monitörizasyonu için geliştirilmiş ancak trombosit fonksiyon tarama testi olarak kanama zamanının yerine kullanılmaya başlanmıştır (19).

Bu nedenle düzenlediğimiz bu prospektif klinik çalışma, desfluran remifentanil normotansif anestezisi ve esmolol ile oluşturulan hipotansif anestezinin, cerrahi kan kaybına ve trombosit fonksiyonlarına etkisini incelemek üzere oluşturuldu.

2. GENEL BİLGİLER

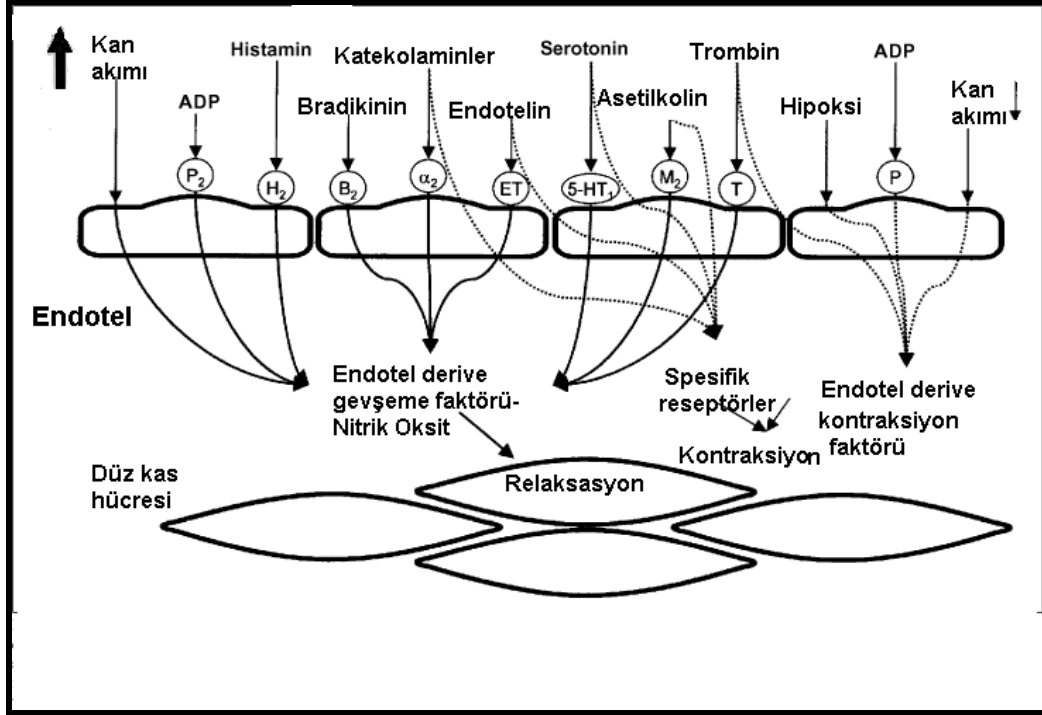
2.1. Hemostaz

Hemostaz travma ya da cerrahi girişim gibi nedenler ile bütünlüğü bozulan damar veya damarlardan meydana gelen kanamayı durdurmak için organizmanın geliştirdiği fizyolojik bir sistemdir. Hemostatik sistemde görev alan her mekanizma bir başka karşıt işlev gören (inhibitör) mekanizmayla dengelenmiştir. Normal koşullarda endotel yüzeyinin sağlam olması ve damar içindeki kanın sürekli akım halinde bulunması, koagülasyon mekanizmasını ve trombositlerin kendiliğinden aktive olmalarını engellemektedir (12,21).

Hemostatik süreç aslında bir bütün olmasına rağmen klinik pratikte primer ve sekonder hemostaz olarak alt aşamalarda incelenmektedir. Damar hasarının olduğu bölgede trombositlerin tıkaç oluşturmasına primer, bunu takiben koagülasyon sisteminin aktif hale gelerek fibrin pıhtısı oluşturmasına sekonder hemostaz adı verilmektedir (12). Eğer vasküler hasar küçük ise oluşan trombosit tıkaçı kanamayı durdurmakta yeterli olabilir, ancak daha büyük yaralanmalarda koagülasyon proteinlerinin de aktive olarak sekonder hemostazı başlatması gerekir (12,20).

2.1.1. Primer Hemostaz

Primer hemostazı başlatan olaylar, vasküler endotelin zedelenmesine yanıt olarak ortaya çıkan vazokonstriksiyonla başlar. Vazokonstriksiyon, otonom sinir sistemi, lokal kas (miyojenik) spazmı ve hasar oluşan endotel ile trombositlerden kaynaklanan hümorale faktörler sonucu gelişir. Dakikalar hatta saatlerce sürebilir ve bu sürede trombosit tıkaçı oluşumu ve kan pıhtılaşması gerçekleşir (21).



Şekil 1: Endotelin vazomotor fonksiyonu

Endotelyum dolaşım ile çevre dokular arasında yalnızca yapısal bir bariyer olma özelliği göstermemekte, fizyolojik durumlarda vasküler hemodinamiyi etkileyen mediyatörler de salgılamaktadır (Şekil 1).

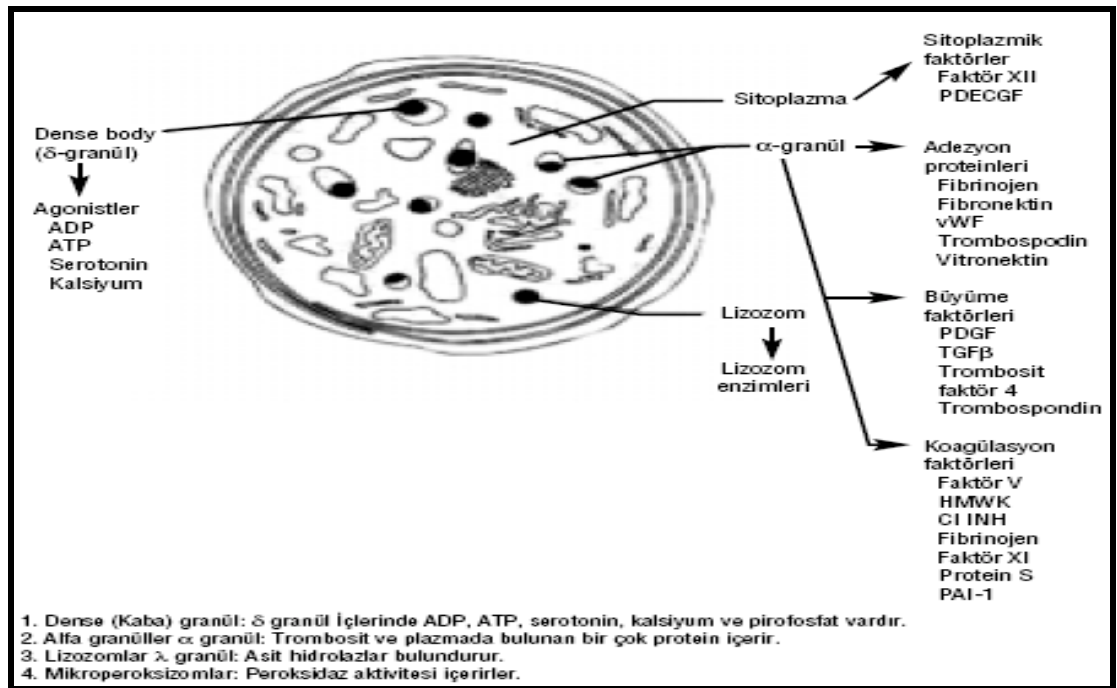
Endotelin fizyolojik olarak en önemli fonksiyonu antitrombotik bir yüzey oluşturmak ve böylece trombositlerin adezyonunu ve pıhtılaşmayı önlemektir (21). Endotelial hücrelerin fonksiyonları kendi ürettiği mediyatörlerin yanı sıra dolaşımda bulunan trombin, bradikinin, ADP ve ATP gibi vazodilatör ve vazokonstriktörlerce de kontrol edilir (22). Endotel trombini içeren antikoagulan reaksiyonlar için çok önemli bir alandır. Trombin üretiminin kontrolü, endotelial dokunun antitrombotik ve prokoagulan aktiviteyi dengelemesiyle sağlanır. Endotel hücresi doku faktörü inhibitörü (TFİ) sentezler. Bu faktör, faktör Xa yı bağlayarak inaktif hale getirir. Böylece trombin oluşumu engellenir. Endotel hücrelerine trombosit adezyonu, endotel kaynaklı araşidonik asit metaboliti olan prostasiklin ile belirgin derecede inhibe edilir (23).

2.1.2. Trombositler

Trombositler nükleus içermeyen, 2–5 μ çapında ve disk biçiminde megakaryositlerden oluşan sitoplazma parçacıklarıdır. Her mikrolitre kanda yaklaşık olarak 200.000–400.000 kadar trombosit bulunur. Dolaşımda ömürleri 10-12 gün olan trombositler, hyalomer adı verilen periferik şeffaf bir bölge ile granüllerin yerleştiği granülomer adı verilen merkezi kısımlardan oluşur. Hyalomer bölgesindeki aktin içeren mikrofilamanlar, trombosit hareketini ve trombositlerin birbirlerine yapışması esnasında filopod ve yüzey uzantılarının oluşmasını sağlarlar. Merkezi granülomer bölgesinde ise değişik özellikte granüller, az sayıda mitokondri ve glikojen partikülleri bulunur (Şekil 2) (8,24).

2.1.3.Trombosit Fonksiyonları

Trombositler hemostazın düzenlenmesinde ve trombüs oluşumunda rol alan endotel, plazma koagülasyon faktörleri ve dolaşımdaki diğer kan elemanlarıyla sürekli iletişim içinde bulunmaktadır(21). Primer hemostazın oluşmasında trombositlerin fonksiyonları sırasıyla gözden geçirilecektir.



Şekil 2: Trombosit granül içerikleri (24)

Adezyon ve Sekresyon

Trombosit yüzeyinde, adezyon molekülleri ailesinden çok sayıda glikoprotein (GP) endotele adezyon için reseptör görevi görmektedir. Trombositin GP Ib/IX kompleksi ile subendotel dokuya bağlanması sırasında von Willebrand faktör (vWF) köprü görevi görür. Önce trombositlerde kontraktil sistem aktive olur ve aktin kasılır, psödopodlarını uzatır, bu sırada hücre içindeki organeller ortaya toplanır (24).

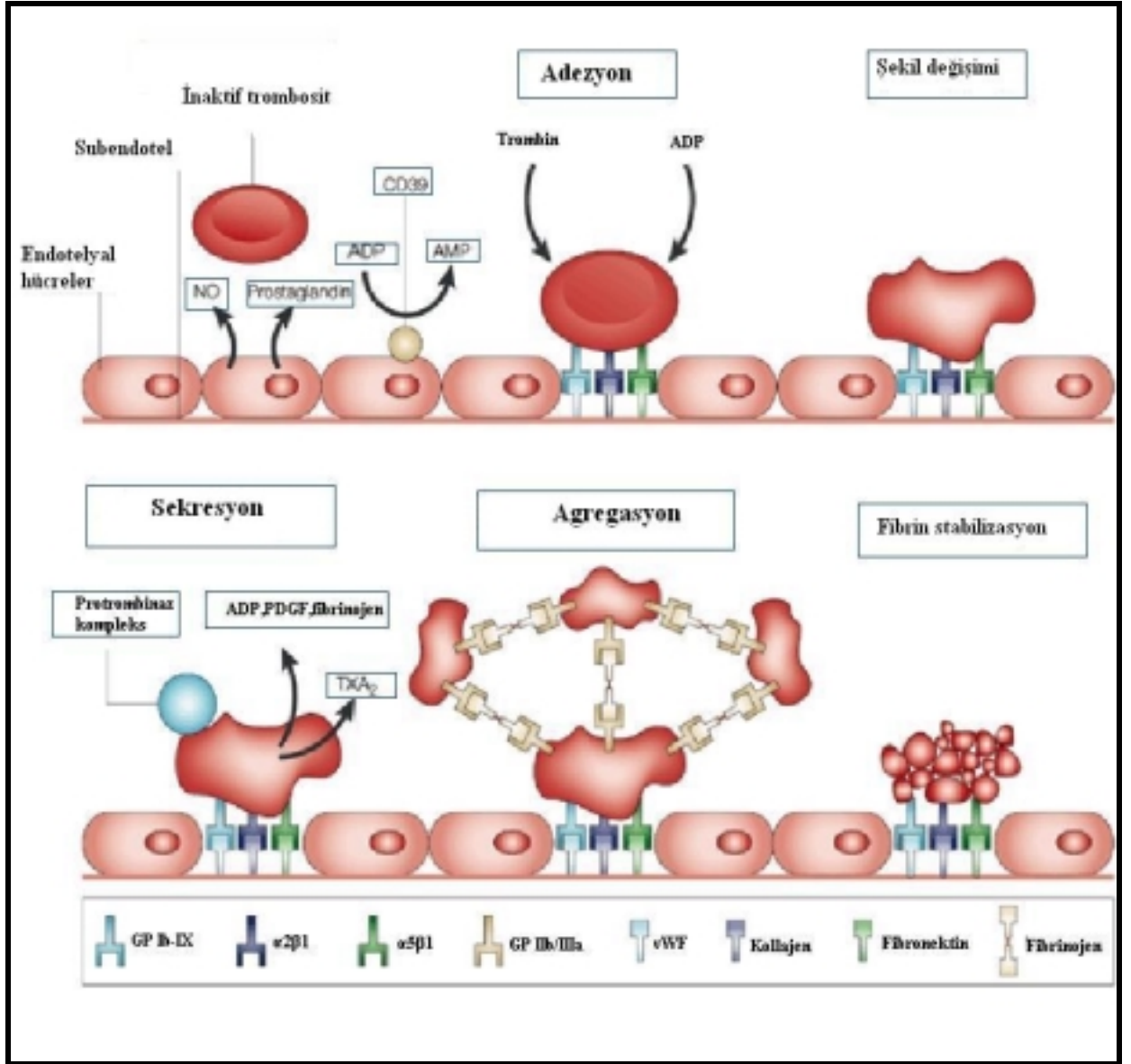
Kollajen (Kol), ADP, epinefrin (Epi), artmış shear stres gibi uyarıcı faktörlerin etkisiyle, trombosit merkezinde toplanan granüllerin membranları, hücre membranı ile bağlantılı açık kanal sistemi ile birleşerek granül içeriklerini ve sentezledikleri maddeleri sekrete ederler.

Eğer sadece endotel kaybına neden olan minör bir travma mevcutsa trombositler bazal membrana yapışırlar ve yayılırlar. Bu durumda sekresyon ve agregasyona neden olmazlar. Ancak travma büyük ise, daha derin katmanların trombositlerle teması sonucunda adezyon, sonrasında sekresyon ve agregasyon ile birlikte koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (21).

Agregasyon

Alfa granüllerden salınan fibrinojen ve vWF birden fazla bağlanma yerine sahiptir. Bu özellikleri nedeniyle birden fazla trombosit tutunurlar ve trombositlerin agregasyonuna neden olurlar. Bu sırada en aktif molekül GP IIb/IIIa adlı integrindir. Fibrinojen ile vWF'ün bağlanmasını mümkün kılmaktadır. Bu ligandların bağlanması ile birbirlerine komşu olan aktif trombositler arasında köprü şeklinde kurulan bağlar trombosit tıkaçını(trombüs) meydana getirmektedir (Şekil 3).

Aktif hale gelen trombosit sayısı arttıkça oluşan trombosit agregatı beyaz trombüs olarak bilinen haliyle büyümeye devam eder. Beyaz trombüs ya oluştuğu damarı tıkar ya da parçalanarak embolize olur.



Şekil 3: Primer tıkaç oluşum evreleri

2.1.4. Trombosit Agregasyon Agonistleri

Trombosit agregasyonuna neden olan agonistler, trombositler üzerindeki çoğunlukla G protein bağlantılı reseptörlere bağlanarak etki ederler. Reseptörlerin özgüllüğüne bağlı olarak G proteinlerin farklı alt tipleri uyarılır. Trombositlerin tam olarak aktive olabilmeleri için Gi ve Gq proteinlerin birlikte uyarılmaları gerekir.

Gq proteininin uyarılması ile birlikte fosfolipaz C (PLC)'nin aktive olması, birbirinden bağımsız ama birbiriyle sinerjik etkileşen farklı iki yolağı aktive eder. Ca^{++} bağımlı ve protein kinaz C (PKC) bağımlı bu yolaklar fibrinojen reseptör aktivasyonunun temel uyarınlardır (12).

Primer Agregasyon Agonistleri

- ADP
- Epinefrin ve norepinefrin
- Trombin
- Serotonin
- Vazopressin

Sekonder Agregasyon Agonistleri:

- Artmış shear stres
- Enfeksiyöz ajanlar ve ürünleri
- Bakteriler, virüsler, endotoksinler, tüberkülin
- Proteinler (CRP, DNA, Ferritin, İmmünglobulinler, PAF)
- Enzimler (Kompleman bileşenleri, plazmin, fosfolipaz)
- Diğerleri (Ach, kollajen, miyofibriller, yağ asitleri)
- Amniyonik sıvı, metilen mavisi, miyeloperoksidaz
- Ristosetin
- UV ışınları, unkonjuge bilirubin, ürik asit kristalleri

ADP: ADP'ye maruz kalan trombositlerde sırasıyla şekil değişikliği, GP IIb-IIIa'nın fibrinojen bağlayan bölümünün ortaya çıkması, fibrinojenin ortaya çıkması ve agregasyon meydana gelir. ADP aynı zamanda cAMP düzeyini düşürür ve intraselüler Ca^{++} seviyesini anlamlı derecede artırır. Son bulgular trombosit üzerinde iki ADP reseptörü (P 2Y1, P2Y12) olduğunu göstermektedir. Birincisi G proteini ile eşleşmiş durumda bulunur ve trombosit agregasyonuna aracılık eder, diğeri kalsiyumun hücre içine girmesinden ve şekil değiştirmesinden sorumludur (12).

Kollajen: Kollajen trombosit aktivasyonunu tetikleyen, granül sekresyonunu ve trombosit agregasyonunu başlatabilen insolubl bir proteindir. Trombositlerde kollajen reseptör görevi yapan birden fazla protein vardır(21).

Epinefrin: Epinefrin (Epi) trombosit agregasyonunu indükleyen zayıf uyarıcı ajanlardan biridir. Aynı zamanda diğer uyarıcı ajanların agregan etkilerini potansiyalize ettiği de gösterilmiştir. Epinefrin trombosit yüzeyindeki α_2A adrenerjik reseptörleri üzerinden Gi proteinin aktif alt birimi olan G α_z proteini aktive eder ve adenilat siklaz (AC) inhibe olur. cAMP'nin azalması trombosit aktivasyonu için yeterli olmasa bile diğer uyarıcı ajanların düşük konsantrasyonlarda agregasyon oluşturmalarını sağlamaktadır. Epi'in AC'ı inhibe etmesinin yanı sıra tam olarak bilinmeyen yollar üzerinden PLC'yi aktive ettiği, tromboxan A2 (TxA2) sentezini arttırdığı ve granül sekresyonuna neden olduğu da gösterilmiştir. Patofizyolojik şartlarda lokal olarak artan epinefrin ve norepinefrinin, trombositlerin agregasyon yanıtını arttırdığı ve trombotik riskin artışına sebep olduğu düşünülmektedir (21).

Trombin: Bilinen en güçlü trombosit agonistidir. Trombositleri PLC ve PLA üzerinden uyarır. PLA arasıdonik asit yapımını artırır ve ardından güçlü trombosit agonisti TxA2 üretimi başlar. TxA2 plazma membranındaki reseptörlere bağlanır ve böylece trombositlerin uyarılmaya karşı yanıtlarını güçlendirir.

Shear Stres : Yüksek kan akımı ve akımda ani değişikliklere bağlı olarak artan shear stres (makaslama fenomeni, sıyrılmaya gerilimi) trombositlerin aktivasyonuna yol açar ve agregasyon oranları artar (25). Shear stres ile indüklenmiş agregasyon arteriyel trombüslerin oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Hasarlı arteriyol bölgesinde oluşan vazokonstriksiyon o bölgede vasküler duvar üzerinde shear stresi artırmakta ve vazodilatatör nitrik oksit (NO) oluşmaktadır (26). Nitrik Oksit sitokrom P-450

redüktazın homoloğu olan nitrik oksit sentaz (NOS) yardımıyla L-argininden sentezlenir. Damarlar, NO'nun etkisi ile devamlı olarak aktif bir dilatasyon halindedirler. Normal endotelden sürekli bazal düzeylerde salınırken, asetilkolin, bradikinin, histamin ve trombin gibi endotel agonistlerince salınımı uyarılmaktadır.

NO hem trombosit aktivasyonunu, hem de subendotelyuma trombosit adezyonunu inhibe eder. cGMP üretimine yol açan çözümlü guanil siklazı (sGC) aktive eder ve cGMP bağımlı kinazlar aracılığıyla trombosit aktivasyonunu inhibe eder (25,27,28). İlave olarak, dışardan verilen nitro bileşikleri (trinitrogliserin, sodyum nitropurussid, izosorbid dinitrat ve daha yeni olan malsidomin)'nin vazodilatasyon yaptığı yıllardır bilinmektedir. Bu ilaçlar etkilerini NO oluşturarak gösterirler ve bu nedenle anjina pektoris, hipertansiyon gibi hastalıklarda tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Nitekim yapılan çok sayıdaki araştırmada, nitrik oksit sentaz (NOS)'in özel inhibitörlerle inhibisyonu sonucu lokal ve sistemik vazokonstriksiyon ve hipertansiyonla kombine tablolar ortaya çıkmaktadır (29).

NO salınımına yol açan nedenler;

- Nörotransmitterler (Asetilkolin ve Noradrenalin)
- Trombositlerden salınan maddeler (Serotonin, Adenozin di fosfat)
- Koagülasyon sırasında oluşan maddeler (Trombin)
- Damar duvarında oluşan otakoidler (Histamin, Bradikinin ve Endotelin)
- Pulsatil stres ve akımın shear stresi

2.1.5. Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Trombosit fonksiyon bozuklukları denildiğinde adezyon, aggregasyon, sekresyon ya da prokoagülan aktivitenin oluşum aşamalarından her hangi basamaktaki bir bozukluk ifade edilmektedir (25). Herediter yada kazanılmış nedenlere bağlı olarak oluşan bu hastalıklardan, edinsel trombosit fonksiyonları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Edinsel trombosit Fonksiyon Bozuklukları (24)

<p>Vasküler ve Konnektif Doku Bozuklukları C-Vitamin eksikliği, Amiloidozis</p>
<p>Adezyon bozuklukları Kazanılmış vWH, Böbrek yetersizliği, İlaçlar (dipiridamol)</p>
<p>Trombosit agregasyon bozuklukları Fibrin veya fibrin yıkım ürünleri varlığı: Karaciğer hastalıkları, DİK Makromolekül varlığı: Paraproteinler, dekstran İlaçlar: Penisilin, semisentetik penisilinler, sefalosporinler</p>
<p>Salgılama bozuklukları a. Depo Havuz Hastalığı α granül: Kardiyopulmoner bypass Kaba granül: ITP, SLE İlaçlar: Reserpin, trisiklik antidepresanlar, fenotiazinler b. Salgılama Bozukluğu Trombosit dispoezi: MDS, akut lösemiler, miyeloproliferatif hastalıklar İlaçlar: Aspirin, non-steroidal anti-enflamatuar ajanlar, furosemid, nitrofurantoin Ethanol c. Değişmiş Nükleotid Metabolizması İlaçlar: Fosfodiesteraz inhibitörleri Adenilsiklaz stimulatörleri</p>
<p>Diğer İlaçlar: Heparin, sempatik blokörler, klofibrat, antihistaminikler Enfeksiyonlar Hipotiroidizm</p>

2.1.6. Trombosit Fonksiyonlarının Laboratuvar İncelemesi

Trombosit sayımı

Trombositopeni genellikle trombosit miktarının $150 \times 10^9.L^{-1}$ den daha az olması olarak tanımlanır. Ancak normal populasyonun % 2.5'inin bu değerin altında yer alabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır (24).

Kanama zamanı

Trombositler ve damar duvarı arasındaki etkileşimi ölçer. Test birçok laboratuvar tarafından, sonuçlarının değişkenlik göstermesi, tekrarlanabilirliğinin düşüklüğü ve cerrahide kanama ile ilişkisinin yetersizliği nedeniyle uygulamadan kaldırılmıştır(30).

Trombosit agregasyonu

Trombosit agregasyon çalışması ile *in vitro* trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ölçülür. Çalışma sonuçları üzerinde etkili olan pekçok faktör vardır. Agregometreler, trombositleri primer hemostazı doğru olarak yansıtmayan daha hafif shear stres altında değerlendirir. Testlerde en sık kullanılan agonistler ADP, kollajen, araşidonik asit, epinefrin, trombin ve ristosetindir. Diğer önemli agonist olan ristosetin vWF'ün GPIb/IX/V kompleksine bağlanmasına aracılık eder. Normal sonuç sağlanabilmesi için fonksiyonel vWF ve normal GPIb/IX/V gereklidir (31).

Otomatik Trombosit Fonksiyon Tarama Testleri

PFA-100, Ultegra ve Plateletworks değişik amaçlarla trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bunlar arasında yaygın olarak kullanılanı PFA-100'dür.

2.1.7. PFA 100

Kanama zamanına göre trombosit fonksiyonlarını çok daha duyarlı ve tekrarlanabilir olarak değerlendirebilmektedir. Trombosit fonksiyon tarama testi olarak kanama zamanının yerine kullanılmaya başlanmıştır. İki adet kullan-at kartuş kullanılarak çalışma yapılır.

Kartuşların membranı agonist (kollajen/epinefrin veya kollajen/ADP) ile kaplıdır. Bu membranın ortasında ise bir delik bulunur. Trombositler bu delikten yüksek akım hızı ile geçerler. Cihaz trombositlerin bu membrana yapışıp, agregasyon ve daha sonrada açıklığın tıkanması için geçen "kapanma zamanı"nı ölçer. Üretici firmanın verdiği ve sağlıklı insanlarda yapılan birçok çalışmada KZ'nin normal sınırları Kol/Epi kartuşu için 85–165 sn, Kol/ADP kartuşu için 71–118 sn sınırları arasında bulunmuştur (Şekil4) (30).

Ancak PFA-100, *in vivo* bir test olan kanama zamanı gibi vasküler fonksiyonu değerlendirememektedir (30,31). Anti-trombosit ajanların etkilerini izlemek için PFA–100 duyarlı bir cihazdır. Çünkü yüksek shear stres ortaya çıkartır. PFA-100 standart agregasyon ile karşılaştırıldığında aspirine bağlı kusurlar, vW hastalığı ve Glanzmann trombastenisi tanısında duyarlılığı yüksektir.

Aspirin, PFA-100 sisteminde genellikle kollajen ve/veya epinefrin kapanma zamanını uzatır ancak kollajen ve/veya ADP kapanma zamanını etkilemez. ADP

kartuşunda olan bozukluklar aspirin dışı trombosit fonksiyon bozukluklarını yansıtır (30,32).

		Kol/ADP KZ	
		Normal(N) 71–118 sn	Uzamış (↑)
Kol/Epinefrin KanamaZamanı	Uzamış	<u>↑Kol/Epi + N Kol/ADP</u> Düşük Htc Hafif trombositopeni, vWH Hafif trombosit disfonksiyonu	<u>↑Kol/Epi + ↑Kol/ADP</u> İlaç etkisi Çok düşük Htc Şiddetli trombositopeni, vWH Şiddetli trombosit disfonksiyonu
	Normal 85–165 sn	<u>N Kol/Epi + N Kol/ADP</u> İlaç etkisi- <i>yok</i> Şiddetli trombositopeni, vWH- <i>yok</i> Şiddetli trombosit disfonksiyonu- <i>yok</i>	<u>N Kol/Epi + ↑Kol/ADP</u> Çok nadir durumlar, Test tekrarlanmalı

Şekil 4: PFA-100 test sonuçlarının yorumlanması (31)

2.1.8. Anestezik Ajanların Trombosit Fonksiyonlarına Etkisi

İnhalasyon Anestezikleri

- **Halotan;** Klinikte kullanılan konsantrasyonlarda bile, halotan ADP ve trombin ile indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir (14,33).
- **İzofluran;** İnvitro olarak ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunu anlamlı derecede inhibe ettiği gösterilmiş, ancak sonraki çalışmalar bunu desteklememiştir (8,34).
- **Desfluran;** Frohlich ve ark.'ı (35), desfluranın ADP ile indüklenen trombosit agregasyonuna, Mielke ve ark.(36) ise epinefrin ve kollajenle indüklenen trombosit agregasyonuna desfluranın etki etmediğini göstermişlerdir. Türkan ve ark.'ı (37), elektif cerrahi uygulanan 15 olguda, desfluran indüksiyonundan sonra optik agregometrede ADP, kollajen ve ristosetin trombosit agregasyonunun inhibe olmadığını göstermişlerdir.
- **Sevofluran;** Sevofluran ile yapılan çalışmalarda; ADP, epinefrin, AA, PGG2, TxA2 reseptör agonistlerinin indüklediği trombosit agregasyonu invitro olarak inhibe olarak bulunmuştur (34).
- **Enfluran;** Kısa süreli operasyonlarda trombosit agregasyonu ve kananma zamanı üzerine önemli bir etkisi yoktur (8).
- **Azot Protoksit (N₂O);** İnvivo olarak trombosit agregasyonunu indüklerken, invitro olarak ADP ile indüklenen agregasyonu anlamlı derecede azaltmıştır(8).

İntravenöz anestezipler

- **Propofol;** İnvitro ve invivo olarak ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe eder (38). İnvitro olarak propofol ve lipid ihtiva eden bileşiklerin trombosit agregasyonu üzerine inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (39).
- **Barbitüratlar;** Tiopental invitro çalışmaların aksine, invivo olarak klinikte uygulanan dozlarda kanama zamanı, trombosit salınımı, trombosit agregasyonu ve ADP sensitivitesi üzerine etkisiz bulunmuştur (19).
- **Benzodiazepinler;** Trombosit agregasyonuna etkileri tartışmalıdır. Ancak flurazepam'ın prostaglandinlerin aktivasyon ve sentezini inhibe ederek ve kalsiyum mobilizasyonuna yol açarak antiagregatuar etki gösterdiği bilinmektedir
- **Ketamin;** Ketamin invitro olarak tavşan trombositlerinde ADP ve trombinle indüklenen trombosit agregasyonunu azaltır(8) .
- **Opioidler, Etomidat, Kas Gevşeticiler;** Trombosit agregasyonu ve kanama zamanı üzerine olumsuz etkileri gösterilememiştir (19).

Lokal Anestezipler:

- İnvitro çalışmalarda *lidokain, prokain, dibukain, bupivakain, ropivakain ve tokainid*'in plazma pik konsantrasyonlarından çok daha yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında trombosit agregasyonu üzerine inhibitör etkilerinin olduğu bildirilmiştir (8) .

2.2. Kontrollü Hipotansiyon

Tanım ve Tarihçe

Kontrollü hipotansiyon arteriyel kan basıncının istemli ve geri dönüşümlü olarak normal değerinin altına veya doku perfüzyonunu bozmayacak düzeylere düşürülmesi ve bu düzeyde sürdürülmesi işlemidir. Hedeflenen değerler sistolik arteriyel basınç için 80–90 mmHg, ortalama arteriyel basınç (OAB) için 50–65 mmHg veya kontrole göre % 30 azaltılmasıdır (9).

Hipotansif anestezide asıl amaç cerrahiye bağlı kan kaybının azaltılarak cerrahi görüş alanının iyileştirilmesidir. Cerrahi girişime bağlı kanama miktarının azaltılmasıyla operasyon alanı diseksiyon için uygun hale getirilerek daha iyi cerrahi sonuçlar sağlanmış olur. Bununla beraber hastanın dokuları kanama kontrolü için yapılan travmatik işlemlere daha az maruz kalacağından damarsal yapılar ve sinir köklerinin korunması ve olası kan transfüzyonu ve buna bağlı transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi kontrollü hipotansiyonun diğer hedefleri arasında bulunmaktadır (9,10).

Kontrollü hipotansiyonun tarihçesi, 1917’de Cushing tarafından intrakraniyal cerrahi girişimler için önerilmesiyle başlamaktadır. İlk klinik uygulama 1946’da Gardner tarafından hemorajik hipotansiyon tekniği ile klinik gerçekleştirilmiştir. Anestezinin eter, kloroform, siklopropan ve trikloretilen ile sağlandığı bu dönemlerde, Griffiths ve Gillies’in ileri sürdükleri arteriel flebotomiye alternatif olarak yüksek spinal anestezi ile sempatik blokaj tekniği 1948’de oldukça popülerite kazanmıştır. Aynı yıl Enderby arteriyel kan basıncını azaltmak için bir ganglion blokörü olan pentametonyum’u başarıyla kullanmıştır.

1960 ve 1970'li yıllarda ganglion blokörleri ve direk etkili vazodilatörlerin sürekli infüzyonu popüler olmuştur (40). Günümüze kadar yeni volatil anestezi ve antihipertansiflerin uygulamaya girmesiyle hipotansif anestezi yöntemleri hızla gelişen komplike cerrahi tekniklere uyum sağlamaktadır.

Fizyolojik Esaslar

Arteriyel kan basıncı, kalbin pompalaması ile arteriyel sisteme giren kanın arterler üzerinde oluşturduğu basıncı anlatır. Erişkin bir insanda büyük arterlerin kan basıncı, her kalp döngüsü içinde, yaklaşık 120 mmHg'ya ulaşan bir *sistolik basınç* ile 70 mmHg'lık bir *diyastolik basınç* arasında değişim gösterir. Sistolik ve diyastolik basınçlar arasındaki fark normalde 50 mmHg kadardır ve *nabız basıncı* olarak adlandırılır. Bir de kalp döngüsü sırasındaki tüm basınçların ortalaması anlamına gelen *ortalama basınç* vardır ve yaklaşık olarak diyastolik basınç ile nabız basıncının üçte birinin toplamı şeklinde hesaplanabilir:

$$\text{Ortalama basınç} = \text{Diyastolik basınç} + \text{Nabız basıncı} / 3$$

Arteriyel basınç kalp debisi ile periferik direncin çarpımı olarak hesaplandığından, bu parametrelerden herhangi biri veya ikisini birden etkileyen durumlarda değişmektedir. Genel olarak kalp debisindeki azalmalar sistolik basıncı azaltırken, periferik dirençteki azalmalar ise diyastolik basıncı azaltır (22).

Arteriyel kan basıncını etkileyen faktörler;

a.Primer: Kardiyak debi, sistemik vasküler rezistans, kan volümü, vasküler elastisite, kanın viskozitesi

b.Sekonder: Otonom sinir sistemi, meduller ve kortikal kardiyak alanlar, kardiyak reseptörler

c.Tersiyer: Stres hormonları, vücut postürü

Perioperatif kanama miktarını belirleyen temel faktörün hangi fizyolojik mekanizmaya bağlı olduğu henüz aydınlatılamamıştır. Baskın olan görüş her üç faktörün de dengeli şekilde baskılanmasıdır (40).

2.2.1. Uygulama Alanları

Birçok farklı işlem ve durumda kontrollü hipotansiyon gerekebilir. Bunlar; pelvik girişimler, kalça protezi, skolyoz operasyonları gibi ortopedik operasyonlar, vasküler girişimler, intrakraniyel kitle cerrahileri, rekonstrüktif baş boyun operasyonları, septorinoplasti, reimplantasyon girişimleri, orta kulak operasyonları, endoskopik sinüs cerrahisi gibi perioperatif kanamanın postoperatif cerrahi mortalite oranlarını artıracığı bilinen operasyonlar, koroner bypass cerrahisi sonrası ortaya çıkan ve anostomoz hatlarını zorlayan sistemik hiperatansiyon kontrolünde uygulanabilir. Uygun kan bulunmasında güçlük olan veya transfüzyon istenmeyen durumlarda uygulama alanları içinde yer almaktadır (40).

2.2.2. Sistem ve Organ Fonksiyonlarına Etkisi

Kan basıncı her koşulda dokulara yeterli perfüzyonu sağlarken, damar sistemine özellikle arter intimasına zarar vermeyecek şekilde dar bir aralıkta kontrol edilmektedir. Özellikle uzun süreli ve kontrolsüz hipotansiyonda oksijen sunumu talebi karşılayamadığında organ ve sistem fonksiyonları olumsuz yönde etkilenmektedir (10).

Santral sinir sistemi

Normotansif kişilerde, OAB 60 -130 mm Hg arasındaki değerlerde beyin kan akımı otoregülasyon mekanizması nedeni ile sabittir. Normotansif ve normotermik hastalarda OAB 50-55 mmHg arasında olduğunda, serebral perfüzyonun korunabildiği gösterilmiş ve bu değerler güvenlik aralığı olarak kabul edilmiştir. Güvenlik sınırının altındaki değerlerde beyin kan akımı azalır, serebral hipoksi belirtileri ortaya çıkabilir(10,40).

Kardiyovasküler sistem

Kontrollü hipotansiyon sırasında en büyük sorun miyokarda yeterli oksijen sunumunu sağlamaktır. Normal koroner dolaşım basınç-akım ilişkisine dayalı bir otoregülasyona sahiptir (10,40). Ancak sistemik hipotansiyon otoregülasyona bağlı vazodilatasyonu yavaş yavaş azaltarak, miyokardın oksijen ihtiyacını artıran stres yanıtına yanıtını bozar. Diyastolik basınç düşüklüğü ve taşikardinin birlikte olduğu direkt vazodilatatörlerle oluşturulan kontrollü hipotansiyonda, miyokardial perfüzyon bozulmaktadır (40,41).

Hipotansiyon sırasında miyokardiyal iskemi gelişip gelişmemesi miyokardın metabolik ihtiyacındaki eşzamanlı değişikliklere de bağlıdır. Metabolik ihtiyacı azaltan ilaçlar (anestezikler ve β 1-blokörler gibi) kalbi iskemiden koruyabilir. Nitrogliserin iskemik alanlarda perfüzyonu arttırdığından avantajlıdır. Genel bir kural olarak, iskemik kalp hastalığı olan veya olduğu düşünülen hastalarda uygun monitörizasyon sağlanmadıkça kontrollü hipotansiyon uygulanmamalıdır (16,17).

Solunum Sistemi

Kontrollü hipotansiyon sırasında ölü boşluk oranının arttığı iddiaları, kardiyak debinin sıvı replasmanı ile korunduğu sürece fizyolojik ölü boşluğun artmayacağına gösterilmesiyle son bulmuştur. Ancak pozisyon veya yüksek havayolu basıncı etkisi ile kardiyak outputta düşme olduğunda ölü boşluk ve şant oranı artarak PaCO₂ yükselmesi, PaO₂ düşmesi olabilir. Bu nedenle kontrollü solunum gerekir (16).

Böbrekler

Renal kan akımı kardiyak debi'nin yaklaşık olarak %20-25'i kadardır. Renal arteriollerin istirahat tonusu zaten düşük olduğu için, hipotansif ilaçlarla belirgin bir genişleme olmaz ve böbrek kan akımı korunur. Ancak OAB<75 mmHg oluncaya kadar glomerüler filtrasyon hızı etkilenmez. OAB 70 mmHg olduğunda oligüri görülmesine rağmen metabolik ihtiyaçlar için perfüzyon yeterlidir (10). Thompson ve arkadaşları, hipotansif anestezi sırasında böbrek kan akımında kısa sürelerle görülen düşmenin böbrek fonksiyonları üzerinde etkisi olmadığını göstermişlerdir (42).

Karaciğer ve Splankik Dolaşım

Basıncı-akım otonöregülasyonunun hepatik arteriyel alanda kısıtlı olması ve portal venöz sistemde olmaması nedeni ile hipotansif anestezi sırasında karaciğer perfüzyonunda değişiklikler oluşabilir. Karaciğer kan akımının ekstremlerle yolla kontrolü α -1 vazokonstriksiyon ile olmaktadır. Baroreseptör aktivite, cerrahi stres, vazopressörler karaciğer kan akımını azaltır (40,42).

Diğer

Kardiyak cerrahi ve pron pozisyonda uygulanan spinal cerrahi girişimlerde, hipotansif anestezi sonrası postoperatif tek ya da çift taraflı tam görme kaybı oluşabileceği literatürde yer almaktadır (40). Suçlanan mekanizma hipoksiye bağlı optik sinirin aksonal bütünlüğünün bozulmasıyla iskemik optik nöropati oluşumu dur (41).

Sempatoadrenerjik Yanıt

İndüklenmiş hipotansiyonda refleks adrenerjik mekanizmalarla plazma renin aktivitesinin arttığı Keeton ve Pettinger(43) tarafından ratlarda yapılan araştırmayla gösterildikten sonra, hipotansiyona sekonder stres yanıt bir çok klinik araştırma ile desteklenmiştir (44-46). Hipotansiyonun karotid baroreseptörlerce algılanmasıyla başlayan regülatuar mekanizmalar, sempatik sinir terminallerinden ve adrenal medulladan katekolaminlerin aşırı miktarda salınımını içeren global sempatoadrenerjik yanıtı neden olur (2).

Hipotansiyon oluşumuyla dakikalar içinde renin anjiotensin aldosteron sistemi aktive olur, arginin vazopressin sekresyonu artar. Hem anjiotensin II hem arginin vazopressin, potent arterioler vazokonstriktördürler. Sistemik vasküler direnci düzenleyerek kan basıncının orta vadede kontrolünü sağlarlar (22,47,48). Arginin vazopressin aynı zamanda potent fibrinolitik etkiye sahiptir. Anjiotensin II ise trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir.

Newton ve ark'ları (49), orta kulak cerrahisinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, stres yanıtın hipotansif anestezi tekniklerinden bağımsız olarak

oluşturduğunu ve indüksiyonda uygulanan propranololün bu yanıtın süresi ve şiddetini renin inhibisyonu yaparak azalttığını göstermişlerdir.

Normalde organizmayı korumaya yönelik gelişen ve cerrahi travmanın şiddetine paralel olan stres yanıt aşırı düzeylerde birçok istenmeyen sonuçlar doğurabilir. Örneğin rezervler aşırı şekilde mobilize olur, metabolizma katabolik hale kayar, oksijen tüketimi artar, negatif nitrojen dengesi ve tuz-su retansiyonu oluşur. Hatta yanıtın uzaması ve şiddetinin artması durumunda tromboembolizm, stres ülserleri, kalbin artan oksijen ihtiyacı ve yükü sonucu kalp yetersizliği, infarkt ve pulmoner yetersizlik gibi bir takım komplikasyonlar gelişebilmektedir. Oluşan bu yanıtta cerrahi prosedürün büyüklüğü ile beraber kullanılan anestezi ajanlarının direkt farmakolojik etkisi, anestezi uygulamasının şekil, süre ve derinliği gibi faktörlerde etkili olmaktadır.

2.2.3. Kontrendikasyonlar ve Komplikasyonlar

Kontrendikasyonlar

Serebrovasküler hastalık, ciddi kardiyak hastalık, tedavisiz hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kladikasyonun eşlik ettiği periferik damar hastalıkları, renal ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi var olan organ perfüzyon bozuklukları, hipovolemi ve anemi nedeniyle yeterli perfüzyonun sağlanamayacağı durumlarda (gebeler ve Addison hastaları vb) kontrollü hipotansiyon uygulamaları kontrendikedir (49).

Tedavi altındaki hipertansif hastalar için kesin kontrendikasyon olmamakla birlikte, bu hastaların kardiyovasküler kontrol mekanizmalarının düzenli

çalışmadığını, antiadrenerjik ve vazodilatatör ilaçlara normotansiflerden daha hassas olduğunu daima göz önünde bulundurmak gerekir(41).

Komplikasyonlar

Doku hipoperfüzyonu ve hipoksisi riskine rağmen, uzun süreli kontrollü hipotansiyon (OAB<50 mmHg) uygulanmış olgularda spesifik bir komplikasyon varlığına rastlanmamıştır. En sık gözlenen morbidite unsurları; başarısız kanama kontrolüne bağlı kanama, anesteziyen derlenme süresinde uzama, serebral ve koroner arterlerde tromboz, postoperatif oligüri ya da anüri, serebral disfonksiyon ve açıklanamayan kalp durması olarak gösterilmiştir (10,40,41). Majör komplikasyonlar nörolojik (serebral, retinal ve serebellar tromboz, optik nöropati) ve renal komplikasyonlar olarak bildirilmiştir (40,41).

2.2.4. Uygulama Yöntemleri

Fizyolojik Yöntemler

Normal koşullarda venöz dönüşün önemli kısmı, intratorasik basıncın negatif olduğu inspiyum sırasında gerçekleşir. Aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) uygulanırken intratorasik basınç pozitif olup, venöz dönüş güçleşir. Bu nedenle kullanılan IPPV efektif bir hipotansiyona katkıda bulunurken, ilaçların dozunun azaltılmasına da olanak verir. PEEP eklenmesi venöz dönüşü daha da azaltacaktır. Hiperventilasyon ile sağlanan hipokapni de vazokonstriksiyon ile kanamayı azaltabilir. Ancak bu vazokonstriksiyon çok fazla olduğunda, özellikle baş yukarı pozisyonda serebral perfüzyonu bozabilir (9).

Cerrahi girişim yerinin kalp seviyesinin üzerine kaldırılması ile o bölgenin kan akımı azaltılabilir. Baş aşağı pozisyon, venöz dönüşü arttırdığı için kalp seviyesi altındaki girişimlerde pek uygun değildir. Baş yukarı pozisyonda, özellikle spontan soluyan hastada önemli derecede ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu olabilir. Bu nedenle kontrollü hipotansiyon uygulandığında yüksek oranda oksijenle IPPV yapılmalıdır (40,41).

Farmakolojik yöntemler

Bu yöntemler santral sinir sisteminden başlamak üzere değişik düzeylerdeki etkileri ile temelde sempatik blokajla etkili olurlar. Vazodilatasyon yapan yöntemlerin kanamayı azaltması çelişkili görülebilse de burada önemli olan OAB'ın düşürülmesidir. Bu şekilde lokal kan akımı da azalmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Kontrollü hipotansiyonda kullanılan ilaçlar (41)

İlaçlar	Etki yeri	Predominant Etki	Majör dezavantaj
<i>Anestetikler</i>			
Bupivakain (spinal) Ropivakain (epidural)	Medulla	Sempatik blokaj	Vazokonstriktör ihtiyacı
İnhalasyon ajanları	Venler	Alfa-resep.blokajı	Rezistans, yüksek konsantrasyon adjuvan ihtiyacı
Opioidler (remifentanil)	Kalp-bradikardi	Sempatik blokaj	Yok
<i>Vazodilatatörler</i>			
Nitroprusid	Rezistan-kapasitan damarlar	Doğrudan etki	Siyanid toksisitesi
Nitrogliserin	Kapasitan damarlar	Doğrudan etki	Tolerans gelişimi
Adenozin	Rezistan damarlar	Doğrudan etki	Histamin salımı
PGE	Rezistan damar, kalp	Doğrudan etki	Yüksek maliyet
Kalsiyum kanal blokörleri	Rezistan damar, kalp	Doğrudan etki	Yok
Fenoldopam	Rezistan damarlar	Dopamin reseptör agonisti	Yok, yüksek maliyet?
<i>Otonom Sinir Sistemi İnhibitörleri</i>			
Trimetafan	Venler, kalp	Gangliyon blokajı	Histamin salımı, rezistans
Klonidin	MSS	Presinaptik alfa-2 resept.agon.	Öngörülemeyen etki
Fentolamin, Urapidil	Venler	Postsinaptik alfa resept. antag.	Öngörülemeyen etki
Labetolol	Kalp, venler	Alfa-Beta resept. antag.	Yavaş başlangıçlı etki
Esmolol	Kalp	Beta- resept. antag.	Rezistans, kalp yetmezliği
<i>Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri</i>			
Kaptopril, enapril	Venler	Anjiyotensin II inhibitörü	Etki süresi uzun

2.3. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokörleri

Bu grupta bulunan ilaçlar beta adrenerjik reseptörleri geri dönüşümlü olarak bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun ve β -mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif şekilde antagonize ederler (50,51). β reseptörlerin 2 ana tipi (β -1 ve β -2) vardır. Kalpte sempatoadrenerjik tonusun oluşmasında β -1 reseptörler aracılık ederler. Bu nedenle β -1 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara kardiyoselektif ilaçlar adı verilir. β 1 ve β 2 reseptörlere karşı aynı derecede yüksek afinite gösteren ve her ikisini de aynı derecede bloke eden ilaçlara selektif olmayan(non selektif) ilaçlar denir.

Propranolol, karteolol, pindolol, penbutolol, timolol, nadolol, sotalol gibi ilaçlar non-selektif beta blokerlerdir (50,51). Buna karşılık, bisoprolol, atenolol, asebutolol, betaksolol, metoprolol ve nebivolol β 1-reseptörlere karşı, β 2 reseptörlere kıyasla daha yüksek afinite gösterirler. Bundan dolayı, mutad dozlarda β 2-reseptörlerin blokajı ile oluşan etkileri belirgin bir derecede oluşturmaksızın, kalpte yeterli derecede bloke edici etki oluştururlar (Tablo 3).

Nonselektif β -blokörler total periferik damar rezistansını arttırmalarına rağmen, kalp debisini düşürdükleri için kan basıncını da hafif derecede azaltırlar. Beyin damarları hariç, koronerler ve böbrekler dahil bütün damar yataklarında kan akımını azaltırlar. Bronş ve bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon yapar ve zorlu ekspiryum hacmini azaltırlar.

Antitrombotik etkinlikleri vardır. Henüz kesinlik kazanmamış mekanizmalar ile trombositlerin adezyon ve agregasyon yeteneğini azaltırlar (23,52-54). Renin salgılanması jukstaglomerüler aparatın sempatik sinir sistemi tarafından

beta reseptör aracılığıyla uyarılmasıyla gerçekleşir. Bu nedenle beta blokörler renin salgısını inhibe ederler.

Tablo 3: Beta blokörlerin özellikleri

Ajan	Selektivite	Parsiyel Agonist Aktiv.	Lokal anestezik etki	Yağda çözünürlük	Eliminasyon yarı ömrü
Asebutalol	Beta-1	+	+	Düşük	3-4 saat
Betaksolol	Beta-1	-	Az	Düşük	14-22 saat
Bisoprolol	Beta-1	-	-	Düşük	9-12 saat
Karvedilol *	---	-	-	Veri yok	6-8 saat
Esmolol	Beta-1	-	-	Düşük	10 dakika
Labetolol *	---	+	+	Orta	5 saat
Metoprolol	Beta-1	-	+	Orta	3-4 saat
Nadolol	---	-	-	Düşük	14-24 saat
Pindolol	---	+	+	Orta	3-4 saat
Propranolol	---	-	+	Yüksek	3,5-6 saat
Sotalol	---	-	-	Düşük	12 saat

2.3.1. Esmolol

Esmolol hidroklorid (CHNO); 331.8 kD molekül ağırlığına sahip bir fenoksipropanolamin çekirdeğinden oluşmaktadır. Kimyasal ismi,metil3-4[2-hidroksi-3-(isopropilamino) propoksifenil] propiyanathidroklorür'dür. Etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan β -1 selektif adrenerjik blokördür.

Farmakokinetik özellikler

Suda çözünürlüğü çok fazla olan ve alkolle serbestçe çözünen, esmolol hidroklorür hidrofilik bir bileşiktir ve pH 7.2 deki partiyon kat sayısı(oktanol/su) 0.42'dir (Propranolün ki 17.0) Esmolol yapı olarak metoprolole benzer. Aromatik halkada para pozisyonu metoprolol gibi kardiyoselektivite özelliğini kazandırır. Para pozisyonundaki ester grubu ise metabolik stabilite ve kısa etki süresinden sorumludur (55-57).

Esmolol, ester bağlarının eritrosit sitozolündeki esterazlar tarafından hidrolizi ile hızla metabolize olur. Plazma kolinesterazları ve eritrosit membranındaki asetilkolinesterazlar hidrolizden sorumlu değildir. Esmololün metabolizasyonu sonucu serbest asit ve metanol ortaya çıkar (56,58). Asit metaboliti esmolol aktivitesinin 1/1500'üne sahip olsa da kandaki düzeyleri beta blokaj etkisi göstermez. Metanol kan düzeyi toksisite sınırının yarısından çok daha az seviyelerde kalır. Diğer ester içeren ilaçların aksine, plazma kolin-esterazlarından etkilenmez. 2 dk'lık hızlı bir dağılım yarı ömrü ve yaklaşık 9 dk'lık eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

Santral kompartmanlara perifer kompartmanlardan daha fazla dağılım afinitesi gösterir. Bolus dozun ($500 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$) 1 dk içinde uygulanması ile sabit

kan düzeyine ($1.59 \mu\text{g.mL}^{-1}$) ulaşılmaktadır. Kalp hızı üzerine pik etkisi 1. dk' da ortaya çıkarken, kan basıncı üzerine olan etki 2. dk'da başlar (57).

Bolus yikleme dozunu takiben infüzyonu ile 5 dk da % 90 kararlı durum düzeyine ulaşılır. Yikleme dozu uygulanmadığında ise kararlı duruma 30 dk' da ulaşılmaktadır. Kandaki kararlı durum düzeyleri infüzyon süresince korunur ancak infüzyonun sona ermesinden sonra hızla azalır. İnfüzyonun sonlanmasından sonra tam olarak β -blokajın etkisinden kurtulma süresi 18 -30 dk'dır (50). Eliminasyon dozdan bağımsızdır ve total vücut klirensi 285 ml/dk ' dır.

Metabolizma ve eliminasyonunda karaciğer ve böbrek görev almadığından, bu organların yetmezliklerinde farmakokinetik özellikleri değişmez (56,58). Ancak asit metaboliti renal yolla elimine olduğundan, böbrek yetmezliğinde yarı ömrü çok uzayabilir. şiddetli karaciğer yetmezliğinde bu metabolitin seviyesi kanda yüksek bulunmuştur. Kısa süreli etki için $0.2-0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ bolus doz yeterli olur. Uzun süreli etki, 0.5 mg kg^{-1} yükleme dozu 1 dk içinde verildikten sonra $50-300 \mu\text{g. kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ hız aralığında infüzyonu ile elde edilir (50,59).

Farmakokodinamik zellikler

Esmolol infüzyonu sırasında diğer β - blokörler gibi, kalp hızı, aortik basınç, kardiyak indeks ve sol ventrikül stroke work indeks azalır ancak sistemik vasküler rezistans artar. Sinüs dönemi uzunluğunu ve sinoatriyal nod iyileşme zamanını sinoatriyal iletimi etkilemeden uzatır. Bu etkilerin sinüs ve AV nodlarda direk membran etkisinden çok, sempatik tonus blokajının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Esmolol'un his-purkinje iletimine ve ventrikül miyokardı üzerine herhangi bir etkisi gösterilememiştir (55). Esmolol primer olarak kardiyak

miyositlerde lokalize olan β_1 reseptörleri inhibe eder. Ancak bu tercihli etkisi önerilen dozların 40 -100 katı gibi yüksek dozlarda kullanıldığında bronşial ve vasküler düz kaslardaki β_2 reseptörleride bloke etmesi nedeniyle kaybolabilmektedir (59).

Endikasyonlar ve Uygulama

- **Supraventriküler aritmiler**

Esmolol kalp hızını kontrol etmede propranol kadar etkin bulunmuştur (60). Esmolol kalp hızı artışının spesifik müdahale gerektirdiği non-kompansatuvar sinüs taşikardisi için endikedir (61,62).

- **Akut miyokardial iskemi (AMI)**

Esmolol kardiyoselektif ve intrinsik sempatomimetik etkisi olmayan diğer β -blokörler gibi, mortalite oranını azalttığı kesin olarak gösterildiğinden akut miyokard enfarktüsü (AMI) geçiren tüm hastalarda süresiz olarak endikedir (57).

- **Perioperatif taşikardi ve hipertansiyon**

Esmolol perioperatif dönemde profilaktik veya teröpatik amaçlı kullanılmaktadır. Stres yanıt sırasında ortaya çıkan kalp hızı değişiklikleri kardiyak β_1 reseptörleri aracılığıyla oluşmaktadır (2,63). Laringoskopi, entübasyon ve ekstübasyon dönemlerinde oluşan stres yanıtın tedavisinde, intraoperatif taşikardilerin tedavisinde ve postoperatif dönemde hemodinaminin sağlanmasında esmolol'ün etkinliği ve güvenliği kapsamlı şekilde gösterilmiştir (64). Ayrıca yeni greftlerin zarar görmesini engellemek ve kan basıncının kontrolü gereken hipertansif ataklarda, esmolol hem

kan basıncının ve hem de kalp hızının kontrolünü sağlayarak kalbin yükünü azaltmaktadır (65-68).

Kontrendikasyonlar

Semptomatik bradikardi veya hipotansiyon, hasta sinüs sendromu, 2-3. derece AV blok, ciddi dekomprese kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında kesin kontrendikasyon mevcuttur. Periferik arter hastalığı, bronkospastik aktivitenin eşlik etmediği akciğer hastalığı olan olgularında, beta bloker kullanımı gerekiyorsa nisbi kontrendikasyondan bahsedilir.

Yan etkiler

Esmolol infüzyonuna bağlı en sık gözlenen yan etki asemptomatik hipotansiyondur. Esmolol metoprolol ve propranolol'den daha sık olarak hipotansiyona yol açmaktadır. Suçlanan mekanizma esmolol'ün β -1 reseptör blokajıyla kan basıncını düşürerek plazma renin aktivitesini daha fazla baskılıyor olma olasılığıdır (69-71).

Bradikardi ve konjestif kalp yetmezliği, β -blokörler için ortak yan etkiler olsa da, bolus dozlarda uygulanan esmolol için sık görülmeyen yan etkilerdir. Diğer β -blokörlerde olduğu gibi, infüzyonun aniden kesilmesi, ventriküler aritmi, anjinada artma, miyokard infarktüsü, hatta ölüme neden olabilecek çekilme sendromuna yol açabilir (59,72).

2.4. Anesteziye Kullanılan İlaçlar

2.4.1. Desfluran

Desfluran anestezi potansi düşük bir inhalasyon anesteziğidir. Halojenize eter yapısında bir inhalasyon anesteziğidir. Kan ve vücut dokularında düşük çözünürlüğe sahiptir. Desfluran'ın yapısında Cf atomu bulunmaması nedeni ile özgül ağırlığı diğer inhalasyon anesteziğelerinden daha hafiftir. Desfluran 1 atmosfer basıncında ve oda sıcaklığında kaynar. Bu nedenle yeni vaporizatör tekniği geliştirilmesi gerekmiştir.

İnsanlarda MAC değeri yaşla birlikte azalır, diğer inhalasyon ajanları gibi 1 yaş altında MAC değeri daha düşüktür. MAC değeri anestezi süresiyle ilgili önemli değişikliklere uğramaz. Desfluran'ın düşük kan-gaz çözünürlük katsayısı alveolar konsantrasyonda hızla artma ve azalma sağlayarak indüksiyon ve derlenmeyi hızlandırır. Ancak, hızlı bir indüksiyon için gerekli olan % 6-7 oranındaki inspiratuar konsantrasyon solunum yolu irritasyonu oluşturabilir (73,74). Desfluran, anestezi konsantrasyonlarında kan basıncında klinik açıdan önemsiz oranlarda da olsa düşmeye neden olur. Bu düşüş kardiyak debiden çok SVR'in azalmasına bağlıdır. Kalp atım sayısı, santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncında düşük dozlarda genellikle belirgin olmamakla birlikte, orta derecede artış yapar. Miyokarda depresyona neden olur. Desfluran konsantrasyonlarında hızlı yükselme, kalp atım sayısı, kan basıncı ve katekolamin düzeylerinde izoflurandan daha belirgin fakat geçici yükselmelere yol açar (73,75). Desfluran anestezi sonrası serum total bilirubin, AST, ALT, GGT, alkalen fosfataz, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı değerlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir(73).

Desfluran biyodejenerasyona dirençli olduğundan renal hasar oluşturması beklenmemektedir(74).

2.4.2. Remifentanil

Önceden GI-87084B olarak bilinen remifentanil, 3-[4-metoksikarbonil-4-[(1-oksipropil) fenilamino]-1-piperidin] propanoik asit metil esterinin hidroklorid tuzudur. Remifentanil'in moleküler ağırlığı 412,9 D'dir; chiral merkezi yoktur, bu nedenle sadece tek bir formda bulunur ve 4-anilidopiperidin yapısındadır (76).

Remifentanil iki şekilde metabolize olur: N-dealkilasyon yolu ile oluşan GI-94219, minör metabolitidir. Nonspesifik plazma ve doku esterazları tarafından ekstrahepatik hidrolizasyon yoluyla oluşan metaboliti remifentanik asit (GI-90291) ise major metabolitidir. Nonspesifik doku ve eritrosit esterazları tarafından hızla yıkılmasından dolayı, metabolizması renal ve hepatic fonksiyonlardan bağımsızdır. Remifentanik asit böbreklerle atılır. Renal yetmezlik durumunda birikimi pek olası değildir; çünkü bu ürünün intrensek aktivitesi orjinal yapının sadece % 0.1-0.3'ü kadarıdır. Remifentanil yaklaşık olarak %70 oranında plazma proteinlerine bağlanır. İnfüzyon oranında her 0.1 μgkgdk^{-1} 'lik artış, remifentanilin kan konsantrasyonunu 2.5 ng.mL^{-1} arttırır. Remifentanilin kararlı durum yarı ömrü $3,2 \pm 0,9$ dk olup eliminasyon yarı ömrü ise yaklaşık 10 dk'dır. Bu nedenle akümülyasyon olmaksızın çok uzun süre boyunca remifentanil infüzyonu uygulanabilir. Remifentanil spesifik plazma esterazları tarafından hidrolize olmadığından, psödokolinesteraz aktivitesinin azaldığı durumlarda dozunun ayarlanması gerekmez. Histamin salınımına yol açmaz. Nalokson, remifentalinin etkilerini kompetitif olarak antagone eder (76).

Remifentanil vagus aracılıklı bradikardiye neden olur. Arteriyel kan basıncında, bradikardi, venodilatasyon ve azalmış sempatik reflekslerin sonucu olarak çoğunlukla düşüş olur. Kardiyak kontraktiliteyi deprese etmez. Güçlü mü reseptör agonisti olması nedeniyle solunum depresyonu, sedasyon, bulantı, kusma, kas rijiditesi, bradikardi ve kaşıntı gibi yan etkiler bildirilmiştir (77).

2.4.3. Rokuronyum

Vekuronyumun monoquarternal steroid analogu olan rokuronyum, hızlı etki başlama süresine sahip nondepolarizan bir kas gevşeticisidir. Orjinal adı ORG 9426' dır. Rokuronyum süksinilkoline benzer etki başlama süresine sahip (60-90 saniye) tek nondepolarizan kas gevşeticisidir. Bu da ilacın dağılım hacminin az olmasına ve daha az güçlü olmasına bağlıdır. Bu özellik onu hızlı induksiyon için uygun kılar. Vekuronyum veya atrakuryum ile karşılaştırıldığında orta dereceli bir etki süresine sahiptir. Vekuronyumdan daha fazla vagolitik etkiye sahiptir, histamin salınımına yol açmaz ve metabolitleri farmakodinamik açıdan aktif değildir (78). Plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır. Rokuronyum metabolize edilmeden, esas olarak olarak karaciğer ve daha az oranda böbrek tarafından elimine edilir. Etki süresi böbrek hastalıklarından belirgin olarak etkilenmezken, karaciğer yetmezliğinde ise dağılım hacminin ve yarılanma ömrünün artmasından dolayı uzar. Rokuronyum diğer steroidal kas gevşeticilerinden daha az potenttir. Entübasyon için 0.45-0.6 mg kg ve idamesi için 0.15 mg kg bolus dozu gerekmektedir (78).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Onayı (10.07.2006 tarih ve 4881 sayılı) alındıktan sonra, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda 01 Şubat-31 Mayıs 2007 tarihlerinde gerçekleştirildi. Elektif orta kulak cerrahisi planlanan, 18- 59 yaş arasında ASA I-II risk grubundan toplam 30 olgu çalışmaya dahil edildi.

Operasyonu planlanan olgulara preoperatif görüşmede uygulanacak çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alındı. Serebrovasküler ve kardiyopulmoner sistemlere ait orta ve ağır şiddette hastalık, karaciğer ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu, kontrolsüz hipertansiyon, kanama diyatezi, son iki hafta içinde trombosit fonksiyonları üzerine etkili ilaç (Aspirin, NSAİ, antikoagülan ve/veya antitrombositler etkili ilaçlar, oral kontraseptif, antihipertansif ve antibiyotik) kullanımı, malignite ve enfeksiyon varlığı, gebelik, alkol-madde bağımlılığı ve çalışmada kullanılan ilaçlara karşı bilinen allerji, anemi, hipovolemi, bradikardi (KAH< 50) ve atriyoventriküler blok çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak kabul edildi. Operasyon öncesi 6–8 saat süre ile aç bırakılan olgulara premedikasyon uygulanmadı.

Araştırmaya katılan 30 erişkin olgu rastgele 2 gruba ayrıldı; **Grup N:** Desfluran-remifentanil ile normotansif anestezi uygulanan 15 olgu (Hedef OAB 80–90 mmHg), **Grup H:** Desfluran-remifentanil anestesisine, esmolol eklenerek hipotansif anestezi uygulanan 15 olgu (Hedef OAB 55–65 mmHg).

3.1. Monitörizasyon

Araştırmaya dahil edilen olgulara, operasyon başlamadan 15 dk önce laboratuvar analizi için kan örneği almak üzere, önkol antekubital venden 18-G kanül yerleştirildi. Sadece kan örnekleri için kullanılan bu kanülün yerleştirildiği ekstremiteden operasyon boyunca herhangi bir mayi verilmedi. Noninvaziv kan basıncı ölçümleri ve arteriyel kanül için diğer kol kullanıldı.

Operasyon odasına alınan olgulara, kalp atım hızı (KAH), noninvaziv sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve elektrokardiyogram (EKG) monitörizasyonu (Drager, PM 8060 Vitara, Germany) yapıldı ve başlangıç değerleri kaydedildi. 18–20 G intravenöz(iv) kanül ile diğer el sırtından damar yolu açılan olgulara, Ringer Laktat operasyon süresince saatlik idrar çıkışı ve KAH değerlendirilerek 5–7 mL.kg⁻¹. st⁻¹ hızında verildi. Anestezi indüksiyonuyla birlikte Allen testi sonrası 22 G iv kanül radial artere yerleştirildi ve monitorize edildi, invaziv SAB, DAB, OAB ile KAH ve SpO₂ takipleri yapıldı. Entübasyondan sonra olgulara idrar ve sürekli vücut ısısı takibi için mesane kateterizasyonu ve nazofarengeal ısı probu (Julian Plus, Drager-German) yerleştirildi.

3.2. Anestezi Uygulaması

Preoksijenasyonu takiben indüksiyonda her iki gruptaki olgulara, rokuronyum enjeksiyon sırasındaki ağrıyı gidermek ve laringoskopiye olan hemodinamik yanıtı baskılamak amacıyla 0.5 mg.kg⁻¹ lidokain hidroklorür iv yolla uygulandı. Kirpik refleksi kayboluncaya kadar 5–7 mg.kg⁻¹ Na-tiyopental iv verildi.

Tüm olgulara $0.5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ iv bolus yapıldıktan sonra indüksiyonla eş zamanlı olarak $0.1 \mu\text{g.kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ hızında iv remifentanil infüzyonuna başlandı. Endotrakeal entübasyon ve kas gevşemesini sağlamak amacıyla 0.6mg.kg^{-1} dozunda rokuronyum iv uygulandı ve yeterli kas gevşekliği için yaklaşık 3 dk beklendikten sonra uygun endotrakeal tüp ile entübe edildi.

Entübasyonu takiben standart olarak her iki grupta % 6 konsantrasyonda desfluran karışımı, 4L.dk^{-1} % 50/50 O₂-hava akımı ile, tidal volüm $6-8 \text{mL.kg}^{-1}$, solunum sayısı $10-12 \text{soluk.dk}^{-1}$ ve ETCO₂ $30-35 \text{mmHg}$ olacak şekilde kontrollü yapay solunum (Julian Plus, Drager-German) uygulandı. Operasyon süresince kas gevşeticinin yarılanma süresi dikkate alınarak uygun aralıklarda ve gerekli görüldükçe 0.15mg.kg^{-1} iv bolus rokuronyum uygulandı. Remifentanil (Ultiva 5mg flakon, GlaxoSmithKline) ve esmolol (Brevibloc 10 mg/mL 250 mL'lik intravia torba, Eczacıbaşı Baxter) infüzyonları infüzyon pompası (Colleague 3, volümetrik infüzyon pompası, Baxter Healthcare Corp, ABD) ile uygulandı. Olgulara operasyon süresince antibiyotik, diüretik, steroid ya da başka herhangi bir medikasyon trombosit fonksiyonlarının etkilenebileceği düşünüldüğünden uygulanmadı.

3.3. Çalışma Yöntemi

Operasyon öncesi tüm olgular 15° baş yukarı pozisyona alındı. Uygun saha temizliği ve stabil hemodinamik seviyeye ulaşıldığında cerrahi insizyona izin verildi. Normotansif grupta hedeflenen OAB değerlerinin elde edilebilmesi için uygulanan yöntemler; OAB $> 90 \text{mmHg}$ ve $< 80 \text{mmHg}$ olduğunda, her 5mmHg OAB değişikliği için remifentanil dozu % 50 artırıldı ya da azaltıldı ($0.05-0.5 \mu\text{g.kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$). Remifentanil doz değişikliğine rağmen, hedef OAB elde edilemediğinde

desfluran konsantrasyonunda düzenleme yapıldı (%3-8). Bu uygulama ile yine sonuç alınamazsa hasta çalışma dışı bırakıldı.

Hipotansif anestezi grubundaki olgularda, esmolol 0.5 mg.kg^{-1} yükleme dozundan 1 dk sonra cerrahi insizyon ve esmolol infüzyonu ($50 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$) başlatılarak mikroskopik cerrahi işlem süresince devam edildi. Hedeflenen OAB değerlerinin elde edilebilmesi için uygulanan yöntemler;

- OAB $> 65 \text{ mmHg}$ ve $< 55 \text{ mmHg}$ olduğunda, her 5 mmHg OAB değişikliği için esmolol dozu % 50 artırıldı ya da azaltıldı ($25\text{--}300 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$).
- Esmolol dozunun değiştirilmesine rağmen hedef OAB elde edilemediğinde remifentanil dozu ($0.05 - 0.3 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$) artırıldı ya da azaltıldı.
- Minimum esmolol ve remifentanil dozuna rağmen, OAB $< 55 \text{ mmHg}$ durumunda öncelikle iv kristaloid sıvı infüzyonu, cevap alınmadığında önce remifentanil infüzyonu sonra esmolol infüzyonu sonlandırıldı. OAB $< 50 \text{ mmHg}$ ise iv $5\text{--}10 \text{ mg}$ efedrin uygulandı.
- Minimum esmolol ve remifentanil dozuna rağmen rağmen, KAH $< 50 \text{ atım.dk}^{-1}$ olduğunda, önce remifentanil infüzyonu, cevap alınmadığında ise esmolol infüzyonu sonlandırıldı. KAH $< 45 \text{ atım.dk}^{-1}$ iv 0.5 mg atropin yapıldı.
- Mikroskopik girişiminin sonlanmasından 10 dk önce, esmolol dozu kademeli olarak azaltılarak mikroskopik işlemle eş zamanlı olarak infüzyon sonlandırıldı.

Tüm olgularda son cilt sutürleri ile birlikte remifentanil infüzyonu ve desfluran kapatıldı. Spontan solunumu geri döndüğünde nöromuskuler blok 0.04 mg.kg^{-1} neostigmin ve 0.02 mg.kg^{-1} atropin ile antagonize edildikten sonra ekstübe edilen olgular, ayılma-derlenme odasında istenmeyen etkilerin değerlendirilmesi açısından 60 dk gözlem altında tutuldular.

3.4. İstatistiksel değerlendirmeye alınan kan örneklerinin alındığı dönemler

Arteriyel kan gazı örneklerinden Hb ve Htc takibi preoperatif, operasyon 60.dk ve operasyon sonu olmak üzere kayıt edildi.PFA–100 (Dade Behring Marburg GmbH, Germany) ile trombosit fonksiyon analizi için 3 ölçüm zamanında kan örnekleri alındı ;

1.örnek zamanı: Anesteziden 15 dk önce

2.örnek zamanı: Cerrahi insizyonun 60. dk'sı (hipotansif grupta esmolol infüzyonunun 60. dk'sı)

3.örnek zamanı: Cerrahi sonunda

% 3.2'lik Na-Sitrat içeren vakumlu tüplere 3,6 ml venöz kan örnekleri alındı. Alınan kanın pıhtılaşmaması için tüpler 4–5 kez baş aşağı edildi. Bu kan örnekleri değerlendirilmek üzere Gazi Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı ve gruplardan haberi olmayan laboratuvar teknisyeni tarafından 15 dk içinde çalışıldı. PFA–100 analizatöründe Kol/Epi ve Kol/ADP test kartuşu (Dade PFA/Germany) ve PFA Trigger solüsyonu (Dade PFA/Germany) kullanıldı. 2–8 °C'de muhafaza edilen kartuşlar oda sıcaklığında 15 dk bekletildikten sonra kullanıma hazırlandı. İki farklı test kartuşu aynı anda cihaz kasetinin içine yerleştirildikten sonra 800 µl numune alınarak test kartuşu üzerindeki küçük açıklıktan pipetlendi. Trigger solüsyon önceden belirlenen volümde Kol/Epi ve Kol/ADP'nin solubilize edilmesi için membran üzerine dağıtıldı ve ölçüm yapıldı. Pıhtılaşan ve sistem hatalarından kaynaklanan sonuçlar çalışma dışı bırakıldı.

3.5. İstatistiksel değerlendirmeye alınan parametreler ve kayıt zamanları

- Olguların demografik özellikleri (yaş, ağırlık, ASA skoru, cinsiyet)

- Olguların preoperatif pıhtılaşma değerleri
- Anestezi, cerrahi, hipotansiyon ve esmolol uygulama süreleri (dk)
- Toplam kullanılan esmolol, remifentanil ve rokuronyum miktarları (mg)
- Esmolol ve remifentanil infüzyon dozu ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$)
- Saatlik idrar miktarı (mL)
- İntraoperatif kan kaybı (mL)
- Kullanılan spançlardaki kanın ağırlığının tahmini ve aspiratördeki kan miktarının toplamı(mL)
- Cerrahi alan skoru
 - Operasyon bitiminde, 3 puanlı skala ile (1=kötü /abondan kanama, 2= iyi/ kanama kolay kontrol edilebiliyor, 3=mükemmel/ kanama çok az) operasyonu gerçekleştiren cerrah tarafından yapıldı.
- İntraoperatif ve postoperatif istenmeyen etkiler ve tedavileri
- Sistolik, diyastolik, ortalama arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı 'nın istatistiksel değerlendirmeye alınan kayıt zamanları
 - Hasta operasyon odasına alındığında (kontrol)
 - İndüksiyondan 1dk sonra
 - Entübasyondan 1dk sonra
 - Cerrahi insizyon/esmolol infüzyonu'ndan 1 dk önce
 - Cerrahi insizyon/esmolol infüzyonu sonrası 1., 5., 10., 20.,30., 60., 90. ve 120. dk
 - Mikroskopi /esmolol infüzyonu'ndan 5, 10, 20 ve 30 dk sonra
 - Cerrahi sonu
 - Ekstübasyondan 1 dk önce
 - Ekstübasyon sonu 5., 30. ve 60. dk 'lar

Anestezi süresi; anestezi indüksiyonunun başlangıcından hastanın ekstübe edilmesine kadar geçen süre (dk), operasyon süresi; cerrahi insizyonun başlamasından son cilt dikişi bitinceye kadar geçen süre (dk) olarak kabul edildi. Hipotansiyon süresi; hedef OAB değerlerinin ilk elde edildiği zaman ile esmolol infüzyonu sonlandırıldıktan

sonra OAB'ın > 65 mmHg olduğu zaman arasındaki süre (dk) olarak kabul edildi. Esmolol uygulama süresi; esmolol bolus dozunun uygulanmasından infüzyonun sonlandırılmasına kadar geçen süre olarak değerlendirildi.

Perioperatif dönemde KAH < 50 atım.dk⁻¹ bradikardi, OAB < 55 mmHg ise hipotansiyon ölçütü olarak kabul edildi. Remifentanil ve esmolol doz değişiklikleri ve iv sıvı replasmanına rağmen, OAB ≤ 50 mmHg olduğunda iv efedrin 5 mg, remifentanil ve esmolol doz değişikliklerine rağmen KAH ≤ 45 atım.dk⁻¹ ise 0.5 mg iv atropin ile tedavi edildi. Ekstübasyon sonrası hastalar derlenme odasına transfer edildiğinde yeniden KAH, EKG, OAB ve SpO₂ monitorizasyonu yapıldı. Bu dönemde hastalarda bulantı ve/veya kusma şikayeti olursa iv metoklopramid 10 mg, bradikardi geliştiğinde atropin 0.5 mg, kontrol değerlere göre OAB 'da kontrol değere oranla %20 azalma ve taşikardi tesbit edilirse, volüm açığı kabul edilerek hızlı 500 ml volüm replasmanı yapıldı. VAS >3 olan hastalara 1 mg.kg⁻¹ pethidin(Dolantin®) im yolla uygulandı. Postoperatif istenmeyen etkiler ve medikasyonlar kaydedildi. 60 dk gözlem sonunda hastalar servise gönderildi.

3.6. İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi ve p<0.05 anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz: veriler [ortalama± standart sapma, ortanca (%25-%75), (En az- En çok), n (%)] olarak sunuldu.

Yaş, boy, ağırlık, operasyon ve anestezi süresi, kullanılan remifentanil ve rokuronyum, saatlik idrar miktarı, laboratuvar değerlerinin, kol/ADP, Kol/Epi kapanma sürelerinin karşılaştırması, kan kaybı, Kalp atım hızı (KAH), Sistolik arteriyel kan basıncı (SAB), Diyastolik arteriyel kan basıncı (DAB), ortalama

arteriyel kan basıncı (OAB), desfluran konsantrasyonu verileri gruplar arası Student t testi ile karşılaştırıldı. ASA, cinsiyet, cerrahi alan görünümü, intraoperatif ve postoperatif yan etki gibi verilerin değerlendirmesinde ki-kare (chi-square) veya Fisher'in kesin ki-kare (chi-square) testleri ile yapıldı.

Tekrarlı ölçümler varyans analizinde zaman faktörünün önemli olduğu belirlenen; KAH, SAB, DAB, OAB, desfluran konsantrasyonu verilerinin grup içi kontrol değerleri posthoc Bonferroni testi ile karşılaştırıldı.

Kol/ADP, Kol/Epi kapanma süreleri, Hb (gdL⁻¹) ve Htc(%) 'in 3 ölçüm zamanına göre karşılaştırılması verileri grup içi paired t testi ile karşılaştırıldı. Kan kaybı ile değişimlerin arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi karşılaştırıldı. Değişimleri hesaplanırken cerrahi sonunun kontrole göre yüzde değişimi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Anestezi İle İlgili Özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasındaki demografik özellikler, ASA dağılımları, anestezi ve operasyon süreleri benzer bulundu (Tablo IV). Preoperatif hematolojik laboratuvar değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (Tablo V).

Tablo IV: Gruplardaki olguların demografik özellikleri, ASA dağılımları, operasyon ve anestezi süreleri [Ort \pm SS (En az-En çok)]

	Grup N (n=15)	Grup H (n=15)
Yaş (yıl)	40.5 \pm 14.9 (18-59)	36.7 \pm 15.1 (18-57)
Ağırlık (kg)	68.6 \pm 11.2 (52-89)	66.8 \pm 5.5 (56-75)
Boy(cm)	171.3 \pm 9.0 (155-185)	170.5 \pm 9.5 (154-188)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	7/8	8/7
ASA (I / II)	10/5	13/2
Operasyon Süresi (dk)	198.7 \pm 19.2 (155-225)	187.3 \pm 23.4 (150-225)
Anestezi Süresi (dk)	222.0 \pm 7.2 (190-250)	211.3 \pm 23.9 (180-245)

Tablo V: Preoperatif laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup N(n=15)	Grup H(n=15)	P
Platelet ($10^3/\text{mL}^{-1}$)	262.5±54.5 (176-383)	252.6±60.3 (162-352)	0.64
PT (sn)	11.7±1.0 (10.4-14)	12.0±0.7 (10.5-12.8)	0.51
PTT (sn)	25.9±3.9 (22.4-36)	27.2±4.5 (22.5-37.3)	0.4
INR	1.0±0.05 (0.9-1.02)	1.0±0.05 (0.9-1.07)	0.282
Hb (g.dL⁻¹)	14.1±0.9 (12.6-15.9)	13.8 ± 1.4 (11.2-15.8)	0.464

Ortalama esmolol uygulanma süresi Grup H' de 147.0 ± 17.8 dk, hipotansiyon süresi $149.0 \pm 22.2.2$ dk, uygulanan toplam esmolol miktarı $1951.3.3 \pm 475.5.3$ mg ve ortalama esmolol uygulama dozu $201.9.3 \pm 50.2.3$ $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ olarak saptandı (Tablo VI). Toplam kullanılan remifentanil miktarı Grup N'ye göre Grup H'de anlamlı olarak daha az bulundu (sırasıyla 3.5 ± 0.8 , 1.5 ± 0.3 mg), ($p < 0.001$). Uygulanan ortalama remifentanil dozu Grup N 'ye göre Grup H'de anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla 0.2 ± 0.03 , 0.1 ± 0.02 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$), ($p < 0.001$) (Tablo VI). Gruplarda saatlik idrar miktarı karşılaştırıldığında Grup H' de daha az idrar çıkışı saptandı ($p < 0.001$). Anesteziye kullanılan toplam rokuronyum miktarları açısından iki grup arasında fark bulunmadı ($p = 0.069$), (Tablo VI).

Tablo VI. Esmolol uygulanma süresi, kontrollü hipotansiyon süresi, kullanılan esmolol, remifentanil ve rokuronyum, saatlik idrar miktarı [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup N(n=15)	Grup H(n=15)
Esmolol uygulanma süresi (dk)	-	147.0 ± 17.8 (120-80)
Hipotansiyon süresi (dk)	-	149.0 ± 22.2 (115-80)
Toplam esmolol miktarı (mg)	-	1951.3 ± 475.5 (950-700)
Ortalama esmolol dozu ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$)	-	201.9±50.2 (112-185)
Toplam remifentanil miktarı (ng)	3.5±0.8 (2.4-5)	1.5 ± 0.3 (1.15-2.1) **
Ortalama remifentanil dozu ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$)	0.2±0.03 (0.17-0.28)	0.1±0.02 (0.08-0.15) **
Toplam rokuronyum miktarı (mg)	80.0±5.4 (70-90)	75.7 ± 6.2 (65-85)
Saatlik idrar miktarı (mL^{-1})	143.6±30.4 (108-210)	79.3±24.4 (50-125) **

Grup N ile karşılaştırıldığında ** : $p<0.001$

4.2. Hemodinamik Parametrelerin Karşılaştırılması

4.2.1. Sistolik Arteriyel Basınç(SAB):

Zamana bağlı SAB değerleri karşılaştırıldığında; H ve N için gruplar arası değerlendirmede cerrahi/esmolol 1. dk ve ekstübasyon 30. dk arasındaki tüm ölçüm zamanlarında anlamlı fark vardı. Her iki ölçüm değerinde de SAB ortalamaları Grup N' de belirgin olarak yüksek ölçüldü ($p<0.05$) (Tablo VII).

Grup içi değerlendirmede, Grup N' de SAB ortalama değerlerinin, indüksiyon, cerrahi/esmolol öncesi-cerrahi sonu arasındaki tüm ölçüm zamanlarında kontrol SAB ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$) (Tablo VII).

Grup H' de SAB ortalama değerlerinin, entübasyon 1.dk, ekstübasyon 5. dk ölçümleri dışında, diğer ölçüm zamanlarında kontrol SAB ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$). Her iki grupta entübasyon 1. dk SAB değerlerinin bazal değerlerine yakın olduğu gözlemlendi (Tablo VII).

Tablo VII. Olguların SAB (mmHg) değerleri [Ort ± SS (En az-En çok)]

SAB	Grup N(n=15)	Grup H (n=15)
Kontrol	138.7±12.0 (110 - 154)	137.5±7.2 (120 - 146)
İndüksiyon	113.5±11.2 (90 - 129) †	109.2±7.9 (91 - 121) †
Entübasyon 1.dk	134.1±10. (117 - 149)	129.3±6.7 (119 - 143)
Cerrahi/Esmolol 1dk önce	118.5±9.6 (104 - 135) †	119.2±8.3 (104 - 134)†
Cerrahi/Esmolol 1. dk	117.7±8.1 (102 - 131) †	109.2±10.0 (90 - 126) * †
Cerrahi/Esmolol 5. dk	114.6±4.8 (105 - 123) †	99.1±6.7 (87 - 110) * †
Cerrahi/Esmolol 10. dk	115.1±5.8 (103 - 122) †	93.1±5.4 (82 - 102)* †
Cerrahi/Esmolol 20. dk	112.5±6.0 (100 - 121)†	85.2±3.4 (80 - 92)* †
Cerrahi/Esmolol 30. dk	112.7±4.0 (104 - 120)†	82.5±4.5(76 - 90) * †
Cerrahi/Esmolol 60. dk	115.1±5.6 (103 - 124)†	84.4±5.1(77 - 93) * †
Cerrahi/Esmolol 90. dk	111.5±6.9 (99 - 120)†	84.5±4.4 (76 - 91) * †
Cerrahi/Esmolol 120. dk	112.7±7.4 (96 - 121)†	82.7±4.7 (74 - 90) * †
Esmolol sonu 5. dk	114.5±5.3 (105 - 122)†	85.9±3.8 (79 - 92)* †
Esmolol sonu 10. dk	117.7±4.3 (110 - 126)†	88.9±3.1 (84 - 95)* †
Esmolol sonu 20. dk	118.9±5.8 (109 - 128)†	97.8±5.5 (91 - 110)* †
Esmolol sonu 30. dk	118.5±10.0 (98 - 130)†	105.6±7.9 (95 - 117)* †
Cerrahi sonu	121.1±9.4 (98 - 135)†	107.3±8.3 (95 - 124)* †
Ekstübasyon 1 dk önce	126.8±7.9(110 - 135)	113.9±8.4 (98 - 129)* †
Ekstübasyon 5. dk	144.1±16.2(108 - 170)	127.0±12.2 (90 - 148) *
Ekstübasyon 30. dk	131.7±12.0(106 - 157)	119.9±7.5 (107 - 135)* †
Ekstübasyon 60 dk.	128.7±9.4 (116 - 145)	121.5±6.5 (110 - 130)†

*: p<0.05 Grup N ile karşılaştırıldığında ,†: p<0.05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

4.2.2. Diyastolik Arteriyel Basıncı (DAB):

Diyastolik arter basıncı verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo VIII'de verildi. Grupların değişik zaman dilimlerinde ortalama DAB değerleri istatistiksel yönden incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel fark vardı.

Zamana bağlı DAB değerleri karşılaştırıldığında; H ve N için gruplar arası değerlendirmede cerrahi/esmolol 1. dk ve ekstübasyon 60. dk arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Tüm ölçüm değerlerinde de DAB ortalamaları Grup N' de belirgin olarak yüksek ölçüldü.

Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup N' de DAB ortalama değerlerinin, induksiyon, cerrahi/esmolol 1 dk öncesi ve ekstübasyon 30. dk arası tüm ölçüm zamanlarında kontrol DAB ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. Grup H' de DAB ortalama değerlerinin, entübasyondan sonra ölçüm dışında diğer ölçüm zamanlarında kontrol DAB ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$), (TabloVIII).

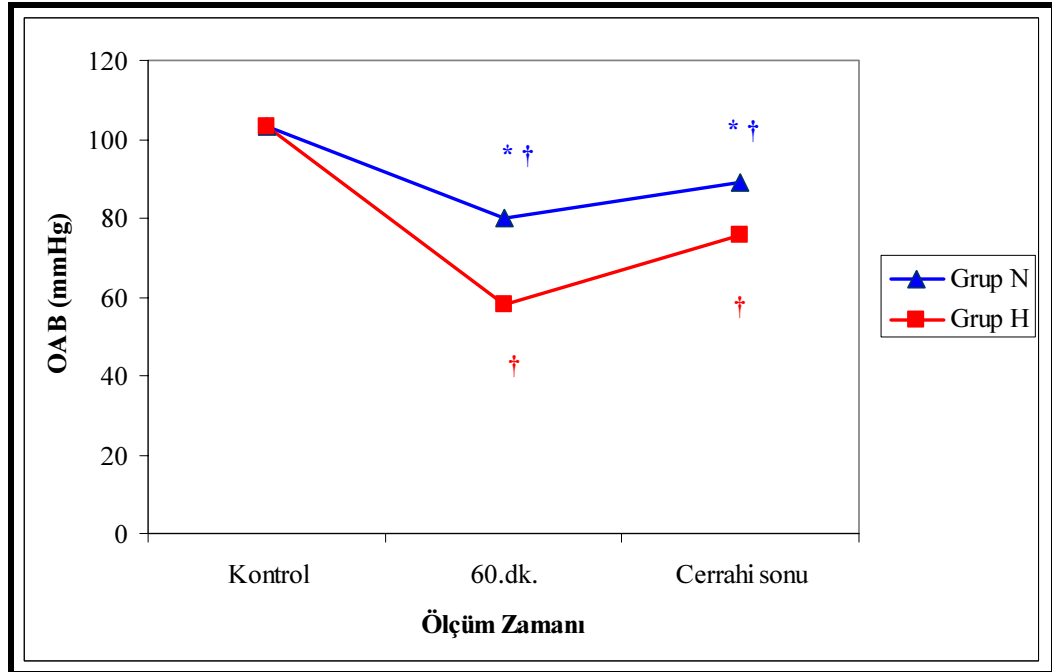
Tablo VIII: Olguların DAB (mmHg) değerleri [Ort ± SS (En az-En çok)]

DAB	Grup N(n=15)	Grup H(n=15)
Kontrol	85.7±6.1 (76 - 97)	86.0±8.3(73 - 99)
İndüksiyon	69.4±6.8 (60 - 83) †	66.3±5.0 (60 - 74) †
Entübasyon 1.dk	76.9±7.5(66 - 94)	78.0±9.4(67 - 98)
Cerrahi/Esmolol 1 dk önce	72.0±6.1 (60 - 84) †	68.9±4.6 (63 - 79) †
Cerrahi/Esmolol 1. dk	70.5±5.6 (61 - 82) †	64.5±4.1 (57 - 73) * †
Cerrahi/Esmolol 5. dk	68.6±4.9 (63 - 79) †	57.9±3.1 (54 - 62) * †
Cerrahi/Esmolol 10. dk	67.4±4.8 (60 - 74) †	53.1±2.6 (49 - 57) * †
Cerrahi/Esmolol 20. dk	65.0±3.9 (60 - 72) †	48.3±3.2 (44 - 56) * †
Cerrahi/Esmolol 30. dk	62.9±5.1 (54 - 72) †	44.5±3.3 (40 - 54) * †
Cerrahi/Esmolol 60. dk	62.9±4.0 (57 - 70) †	44.9±3.7 (39 - 54) * †
Cerrahi/Esmolol 90. dk	60.2±3.4 (55 - 66) †	45.0±2.5 (41 - 49) * †
Cerrahi/Esmolol 120. dk	62.5±4.5 (55 - 73) †	44.2±3.7 (39 - 51) * †
Esmolol sonu 5. dk	67.9±6.6 (58 - 80) †	48.5±3.5 42 - 54) * †
Esmolol sonu 10. dk	67.6±7.5 (55 - 82) †	51.8±3.7 (44 - 57) * †
Esmolol sonu 20. dk	67.3±6.4 (59 - 80) †	56.1±3.7 (50 - 63) * †
Esmolol sonu 30. dk	70.9±6.5 (61 - 85) †	60.2±5.5 (55 - 77) * †
Cerrahi sonu	72.9±6.2(63 - 81)	59.8±3.8 (54 - 68) * †
Ekstübasyon 1 dk önce	79.5±7.3 (66 - 89)	64.9±3.9 (60 - 74) * †
Ekstübasyon 5. dk	85.4±9.3(72 - 105)	73.3±8.8 (49 - 86) * †
Ekstübasyon 30.dk	80.5±7.2(69 - 90)	72.7±7.1 (60 - 87) * †
Ekstübasyon 60. dk	78.5±7.8 (58 - 91)	72.5±8.5 (58 - 90) * †

*: p<0.05 Grup N ile karşılaştırıldığında, †: p<0.05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

4.2.3.Ortalama Arteriyel Basınç (OAB):

Zamana bağlı OAB değerleri karşılaştırıldığında; H ve N için gruplar arası değerlendirmede, cerrahi/esmololden sonra 1. dk ve ekstübasyon 30. dk arası anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup N' de OAB ortalama değerlerinin, induksiyon, cerrahi/esmolol öncesi-cerrahi sonu arası tüm ölçüm zamanlarında kontrol OAB ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$). Grup H' de OAB ortalama değerlerinin, entübasyon sonu ölçüm dışında diğer ölçüm zamanlarında kontrol OAB ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$), (Tablo IX). Şekil 5'te üç ölçüm zamanına göre, OAB ortalama değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması gösterildi.



Şekil 5: Ölçüm zamanlarına göre OAB değişiminin karşılaştırılması

*: $p<0.05$ Grup H ile karşılaştırıldığında, †: $p<0.05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında.

Tablo IX: Olguların OAB (mmHg) değerleri [Ort ± SS (En az-En çok)]

OAB	Grup N (n=15)	Grup H (n=15)
Kontrol	103.3±7.0(89 - 116)	103.1±6.6(89 - 112)
İndüksiyon	84.1±6.9 (73 - 97) †	80.7±4.0 (75 - 86) †
Entübasyon 1.dk	96.0±6.6 (83 - 108)	94.8±5.4 (87 - 104)
Cerrahi/Esmolol 1dk önce	87.5±5.9 (75 - 97) †	85.7±3.8 (81 - 93) †
Cerrahi/Esmolol 1. dk	86.2±5.0 (76 - 97) †	79.3±4.2 (73 - 89) * †
Cerrahi/Esmolol 5. dk	84.1±4.0 (78 - 93) †	71.5±2.8 (67 - 76) * †
Cerrahi/Esmolol 10. dk	83.3±4.4 (74 - 89) †	66.5±2.3 (63 - 71) * †
Cerrahi/Esmolol 20. dk	80.9±3.2 (76 - 86) †	60.5±2.5 (57 - 65) * †
Cerrahi/Esmolol 30. dk	79.5±3.7 (73 - 86) †	57.2±2.7 (54 - 64) * †
Cerrahi/Esmolol 60. dk	80.2±3.0 (75 - 85) †	58.1±3.2 (54 - 64) * †
Cerrahi/Esmolol 90. dk	77.1±3.2 (73 - 82) †	58.8±2.9 (54 - 67) * †
Cerrahi/Esmolol 120. dk	79.2±3.9 (72 - 87) †	57.1±3.1 (52 - 62) * †
Esmolol sonu 5. dk	83.3±4.6 (74 - 93) †	60.6±2.8 (56 - 66) * †
Esmolol sonu 10. dk	84.2±5.5 (76 - 94) †	63.9±2.6 (59 - 68) * †
Esmolol sonu 20. dk	84.3±4.9 (78 - 94) †	70.0±3.5 (64 - 76) * †
Esmolol sonu 30. dk	86.7±6.0 (77 - 100) †	75.3±5.1 (70 - 89) * †
Cerrahi sonu	88.9±4.4 (83 - 96) †	75.7±4.3 (70 - 84) * †
Ekstübasyon 1dk önce	110.4±8.4(101 - 133)	91.3±4.7 (84 - 100) * †
Ekstübasyon 5. dk	104.9±10.1(84 - 126)	91.1±9.6 (63 - 106) * †
Ekstübasyon 30. dk	96.3±7.4(85 - 109)	88.4±7.0 (78 - 105) * †
Ekstübasyon 60. dk	93.1±10.5(78 - 115)	88.7±8.2 (72 - 105) †

*: p<0.05 Grup N ile karşılaştırıldığında , †: p<0.05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

4.2.4. Kalp Atım Hızı (KAH)

Kalp atım hızı verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo X’da verildi. Grupların değişik zaman dilimlerinde ortalama KAH değerleri istatistiksel yönden incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel fark vardı. Grup N ve Grup H arasında esmololden sonra 1. dk ve ekstübasyondan sonra 60. dk arası, ekstübasyon 5.dk hariç anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup N’ de KAH ortalama değerlerinin, indüksiyon, cerrahi/esmolol öncesi-cerrahi sonu arası tüm ölçüm zamanlarında kontrol KAH ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$). Grup H’de KAH ortalama değerlerinin, entübasyon 1.dk ölçüm zamanı dışında diğer ölçüm zamanlarında kontrol KAH ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$), (Tablo X).

Tablo X: KAH değerlerinin (vuru.dk⁻¹) gruplara göre dağılımı [Ort ± SS (En az-En çok)]

KAH	Grup N(n=15)	Grup H(n=15)
Kontrol	91.5±7.3 (75 - 103)	90.5±9.4 (74 - 105)
İndüksiyon	74.9±8.1 (62 - 86) †	71.8±8.3 (60 - 87) †
Entübasyon 1.dk	89.7±7.6(76 - 98)	85.8±7.9 (74 - 99)
Cerrahi/Esmolol 1 dk önce	79.8±6.2 (70 - 89) †	78.5±5.5 (67 - 86) †
Cerrahi/Esmolol 1. dk	77.7±6.2 (68 - 88) †	72.1±6.1 (60 - 80) * †
Cerrahi/Esmolol 5. dk	73.3±6.5 (60 - 85) †	65.7±5.1 (57 - 75) * †
Cerrahi/Esmolol 10. dk	70.5±6.1 (58 - 79) †	60.7±4.0 (55 - 70) * †
Cerrahi/Esmolol 20. dk	66.1±7.7 (52 - 80) †	57.3±3.4 (51 - 63) * †
Cerrahi/Esmolol 30. dk	62.7±6.1 (54 - 77) †	55.3±2.8 (51 - 61) * †
Cerrahi/Esmolol 60. dk	64.0±6.3 (55 - 76) †	56.8±1.9 (54 - 60) * †
Cerrahi/Esmolol 90. dk	63.6±7.5 (55 - 78) †	56.5±2.3 (52 - 60) * †
Cerrahi/Esmolol 120. dk	62.9±4.5 (56 - 71) †	54.7±2.6 (49 - 59) * †
Esmolol sonu 5. dk	67.3±8.4 (56 - 84) †	58.4±3.1 (54 - 65) * †
Esmolol sonu 10. dk	69.1±8.4 (58 - 85) †	60.4±3.3 (55 - 68) * †
Esmolol sonu 20. dk	72.1±6.8 (62 - 84) †	63.6±4.0 (58 - 70) * †
Esmolol sonu 30. dk	74.7±7.8 (64 - 88) †	65.7±4.3 (59 - 71) * †
Cerrahi sonu	75.3±6.5 (65 - 86) †	66.1±3.7 (60 - 73) * †
Ekstübasyon 1 dk önce	80.7±6.8 (69 - 95)	71.6±4.1 (66 - 77) * †
Ekstübasyon 5. dk	91.9±7.6 (76 - 104)	84.3±5.6 (75 - 94) †
Ekstübasyon 30. dk	84.3±6.9 (73 - 95)	74.3±8.6 (62 - 90) * †
Ekstübasyon 60. dk	81.1±6.4 (72 - 92)	72.6±8.7 (60 - 89) * †

*: p<0.05 Grup N ile karşılaştırıldığında, †: p<0.05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

4.3.Kan Örnekleri Değerleri

Hemoglobin ve Hematokrit

Gruplar arasında her 3 ölçüm zamanında ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri benzer bulundu. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup N ve Grup H hemoglobin ve hematokrit ortalama değerlerinin, kontrol hemoglobin ve hematokrit ortalamasından 60. dk ve cerrahi sonu ölçüm değerleri belirgin azalmış olarak bulundu ($p < 0.0001$, bütün ölçümlerde), (Tablo XI).

Tablo XI: Hb (g.dL^{-1}) ve Htc(%) 'in 3 ölçüm zamanına göre karşılaştırılması [Ort \pm SS (En az-En çok)]

	Hemoglobin (g.dL^{-1})			Hematokrit (%)		
	Grup N (n=15)	Grup H (n=15)	p	Grup N (n=15)	Grup H (n=15)	p
Kontrol	14.1 \pm 0.9 (12.6-15.9)	13.8 \pm 1.3 (11.3-15.4)	0.499	43.6 \pm 3.3 (37.1-48.7)	42.2 \pm 4.5 (34.6-47.2)	0.329
60. dk	13.4 \pm 0.9 ^{†††} (11.7-15.1)	13.5 \pm 1.3 ^{†††} (10.9-15.2)	0.837	39.6 \pm 3.1 ^{†††} (33.8-45.1)	40.6 \pm 4.5 ^{†††} (32.9-46.4)	0.478
Cerrahi sonu	12.3 \pm 0.9 ^{†††} (10.7-13.8)	12.8 \pm 1.4 ^{†††} (9.9-14.5)	0.232	37.3 \pm 3.3 ^{†††} (31.2-42.4)	38.8 \pm 4.7 ^{†††} (30.6-44.9)	0.340

^{†††}: $p < 0.0001$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Kol/ADP ve Kol/Epi Kapanma Zamanları

Kol/ADP ve Kol/Epi kapanma verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo XII’de görülmektedir. Gruplar arası değerlendirmede zamana bağlı Kol/ADP değerleri karşılaştırıldığında; 60. dk ve cerrahi sonunda Grup H’ de Grup N’ den belirgin olarak uzun bulundu (sırasıyla p=0.02, p=0.043). Kol/Epi süre verilerinin gruplar arası karşılaştırmasında, 60. dk ve cerrahi sonunda Grup H’ de Grup N’ den belirgin olarak uzamış bulundu (sırasıyla p=0.000, p=0.003), (Tablo XII).

Tablo XII: Kol/ADP ve Kol/Epi kapanma zamanlarının (sn) 3 ölçüm zamanına göre

Ölçüm Zamani	Kol/ADP KZ (sn)			Kol/Epi KZ (sn)		
	Grup N(n=15)	Grup H (n=15)	p	Grup N (n=15)	Grup H (n=15)	p
Kontrol	95.1±18.5 (56-117)	86.1±20.7 (56-129)	0.221	119.8±23.0 (87-173)	119.4±23.1 (86-156)	0.962
60. dk	97.5±15.4 (64-119)	114.2±21.2 ^{*,†††} (76-157)	0.02	125.7±14.3 (107-165)	163±16.9 ^{***,†††} (131-191)	0.000
Cerrahi Sonu	83.5±12.4 ^{††} (61-104)	96.8±20.9 [*] (68-149)	0.043	111.7±20.9 (77-159)	134.5±18.1 ^{**} (108-168)	0.003

karşılaştırılması [Ort ± SS (En az-En çok)]

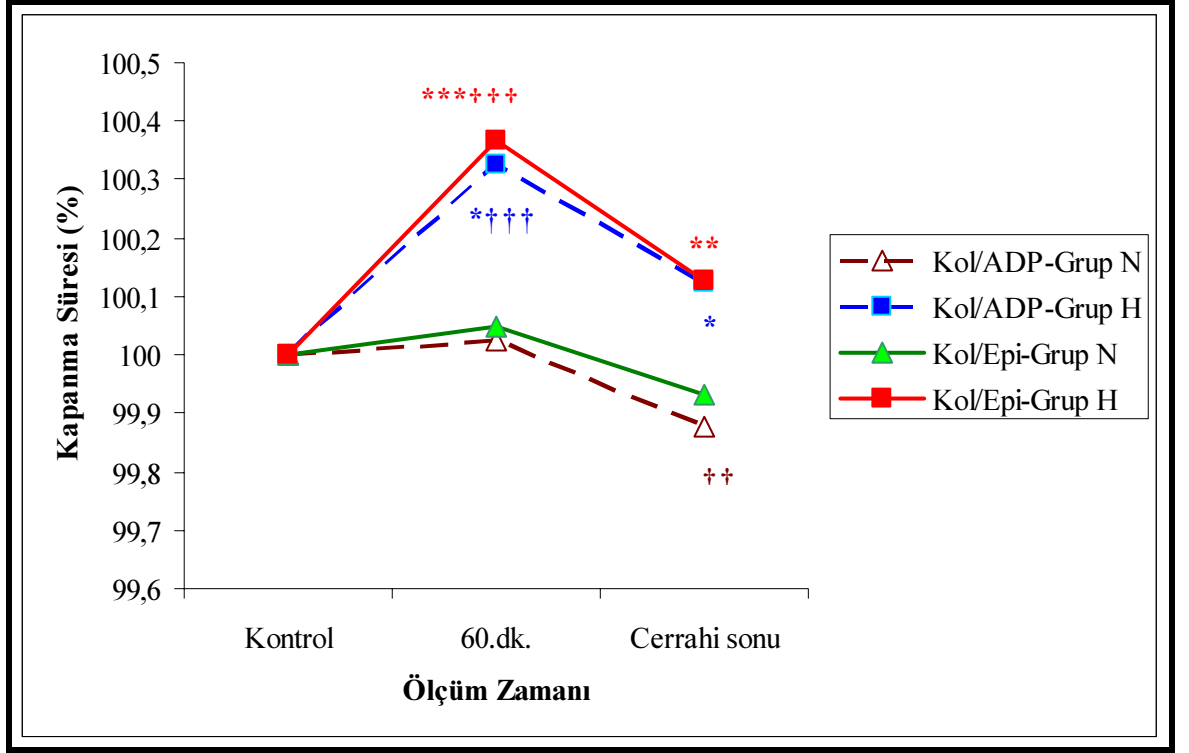
*: p < 0.05 Grup N ile karşılaştırıldığında, **: p < 0.01 Grup N ile karşılaştırıldığında,

***: p < 0.001 Grup N ile karşılaştırıldığında, †: p < 0.05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında,

††: p < 0.01 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, †††: p < 0.001 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Kontrol Kol/ADP süre değerinin zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında; Grup N' de cerrahi sonu ortalama Kol/ADP süre verisi, kontrol değerinden belirgin azalmış olarak bulundu ($p=0.008$),(Tablo XII). Grup H' de 60. dk ortalama Kol/ADP süre ortalama değerinin, kontrol değerine göre belirgin uzamış olarak bulundu ($p<0.001$), (Şekil 6).

Kontrol Kol/Epi süre değerinin zaman içerisindeki grup içi farklılıkları araştırıldığında; Grup N' de 60. dk Kol/Epi süre değerinin kontrole göre uzamış olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.40$). Cerrahi sonu Kol/Epi süre ortalama değerleri, kontrol değer ve 60. dk değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo XII). Grup H' de 60. dk Kol/Epi süre ortalama değerinin, kontrol Kol/Epi süre ortalamasından belirgin olarak uzamış olarak bulundu ($p<0.001$), (Tablo XII). Cerrahi sonunda Kol/Epi süre ortalama değerinin, 60.dk değerine göre azalmış ancak kontrol değerden uzun olduğu bulundu, fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil 6: Kol/ADP ve Kol/Epi kapanma sürelerinin (sn) 3 ölçüm zamanına göre değişiminin karşılaştırılması

*: $p < 0.05$ Grup N ile karşılaştırıldığında, **: $p < 0.01$ Grup N ile karşılaştırıldığında,

***: $p < 0.001$ Grup N ile karşılaştırıldığında, †: $p < 0.05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında,

††: $p < 0.01$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, †††: $p < 0.001$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında.

Cerrahi Kan Kaybı ve Cerrahi Alan Skoru

Gruplar cerrahi alan görünümü açısından karşılaştırıldığında, Grup N' de 15 hastanın 10 (%66.7)'unda kötü, kalan 5 (%33.3) hastada da iyi cerrahi alan görünümü sağlandı. Grup H' de 15 hastanın tamamında (%100) mükemmel cerrahi alan görünümü gözlemlendi. İki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Grup H' de Grup N' den belirgin olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.001$), (Tablo XIII). Kan kaybı miktarı Grup H' de GrupN' den belirgin olarak düşük bulundu ($p<0.001$), (Tablo XIII).

Tablo XIII: Kan kaybı miktarı (ml),cerrahi alan görünümü (1-3) [Ort ± SS (En az-En çok), (n (%))]

	Grup N (n=15)	Grup H (n=15)	p
Kan kaybı miktarı (ml)	325.0± 46.8 (265-425)	184.3 ± 28.3*** (130-220)	<0.001
Cerrahi alan görünümü (Kötü/İyi/Mükemmel)	10 / 5 / 0 (66.7/33.3/0)	0 / 0 / 15*** (0/0/100)	<0.001

***: $p<0.001$ Grup N ile karşılaştırıldığında

4.3.4. Cerrahi Kan Kaybı İle Hemodinamik Veriler ve Kan Örneklerinin Korelasyonu

Kanama miktarı–OAB - Hb.Htc - ADP/Epi sürelerinin ilişkisi araştırıldığında; OAB, hemoglobin, hematokrit, kol/ADP ve kol/epinefrin değişim arasında ilişki saptanamadı (Tablo XIV).

Tablo XIV: Cerrahi kanama miktarı ile OAB, Hb, Htc, Kol/ADP, Kol/Epi değişimlerinin korelasyonu

Grup		OAB Değişimi (Cerrahi sonu- Kontrol)	Hb Değişimi (Cerrahi sonu- Kontrol)	Htc Değişimi (Cerrahi sonu- Kontrol)	Kol/ADP Değişimi (Cerrahi sonu-Kontrol)	Kol/Epi Değişimi (Cerrahi sonu-Kontrol)
N	Korelasyon	0.010	-0.348	-0.274	-0.043	-0.209
	P	0.971	0.203	0.322	0.880	0.454
H	Korelasyon	-0.134	-0.150	-0.228	0.372	0.174
	P	0.635	0.595	0.413	0.172	0.535

4.4. Perioperatif ve Erken Postoperatif Dönemde İstenmeyen Etkiler

İntraoperatif dönemde görülebilecek yan etkilerin gruplara göre karşılaştırılma oranları Tablo XV’de verildi. Bradikardi yan etki verisi dışında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık belirlenmedi (p=0.001). Grup H’de sekiz olguda: hipotansiyon, sekiz olguda bradikardi, iki olguda efedrin ihtiyacı, bir olguda atropin ihtiyacı, Grup N’ de iki olguda hipotansiyon, bir olguda efedrin ihtiyacı ve bir olguda aritmi görüldü.

Tablo XV: İnteroperatif istenmeyen durumlar (n (%))

	Grup N(n=15)	Grup H(n=15)	p
Bradikardi (Var/Yok)	0 / 15 (0/100)	8 / 7 * (53.3/46.7)	0.001
Hipotansiyon (Var/Yok)	2 / 13 (13.3/86.7)	8 / 7 (53.3/46.7)	0.050
Aritmi (Var/Yok)	1 / 14 (6.7/93.3)	0 / 15 (0/100)	1
Atropin ihtiyacı (Var/Yok)	0 / 15 (0/100)	1 / 14 (6.7/93.3)	1
Efedrin ihtiyacı (Var/Yok)	1 / 14 (6.7/93.3)	2 / 13 (13.3/86.7)	0.539

*: p<0.05, Grup N ile karşılaştırıldığında

Tablo XVI: Postoperatif istenmeyen etkiler (n (%))

	Grup N(n=15)	Grup H (n=15)	p
Hipotansiyon (Var / Yok)	0/15 (0/100)	1/14 (6.7/93.3)	1
Hipertansiyon (Var / Yok)	2/13 (13.3/86.7)	0/15 (0/100)	0.483
Bulantı Kusma (Var/Yok)	8 / 7 (53.3/46.7)	3/12 (20/80)	0.128
Ajitasyon	5/10 (33.3/66.7)	2 / 13 (13.3/86.7)	0.390
Titreme (Var/Yok)	8/7 (53.3/46.7)	8/7 (53.3/46.7)	1

Postoperatif dönemde görülebilecek yan etkilerin gruplara göre karşılaştırması Tablo XVI'de verildi. Hiçbir yan etki verisinde gruplararası istatistiksel anlamlı fark belirlenmedi. Grup H'de sekiz olguda titreme, üç olguda bulantı-kusma, iki olguda ajitasyon ve bir olguda hipotansiyon görüldü. Grup N' de ise sekizer olguda: titreme, bulantı-kusma, beş olguda ajitasyon ve iki olguda hipertansiyon görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Her ne kadar perioperatif dönemde anestezi uygulamalarına bağlı majör kanama bildirilmemiş olsada, anestezi ilaçlarının etkisi, immobilizasyon, nörohumoral stres yanıt, kan basıncı ve volümündeki değişikliklerin hemostaz ve koagülasyon mekanizmaları üzerinde değişiklikler yaptığı bilinmektedir (1-3). İntraoperatif kanama sadece arteriyel kan basıncı yüksekliğine bağlı olmasa da, kontrollü hipotansif anestezi yöntemi 1950’li yılların başından beri kan kaybını azaltmak ve cerrahi alan kalitesini düzeltmek amacıyla uygulanmaktadır (40,41).

Kontrollü hipotansiyon elde etmek için kullanılan ajanlardan çoğunun antitrombositler etkiye sahip oldukları hem invivo hem invitro çalışmalarla gösterilmiştir (15-17). Felfernig-Boehm ve ark.’ları (92), remifentanil ve nitrogliserinle oluşturulan kontrollü hipotansiyonun, trombosit agregasyonuna etkilerini normotansif grupla karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada hem vazodilatasyon ve nitrik oksit aracılığıyla trombosit agregasyonunu inhibe eden nitrogliserinle oluşturulan kontrollü hipotansiyon grubunda, hem de remifentanil ile oluşturulan kontrollü hipotansiyon grubunda, normotansif anestezi grubuna göre trombosit fonksiyonlarının anlamlı şekilde inhibe olduğu belirlenmiştir.

Beta-1 adrenerjik reseptör blokörü olan esmolol hidroklorür ülkemizde yakın zamanda kullanıma sunulmuştur. Esmolol direk vazodilatatör ajan değildir. β -1 blokör etkisiyle kalbin kontraktilesini, atış hızını, atış hacmini ve kalp debisini azaltarak hipotansiyon oluşturur. Trombosit fonksiyonları üzerindeki etkisini inceleyen invivo bir çalışma henüz literatürde yer almamaktadır.

Çalışmamızda, desfluran- remifentanil normotansif anestezisi uygulanan grupta; intraoperatif Kol/ADP ve Kol/Epi kapanma zamanlarında ve cerrahi sonunda Kol/Epi kapanma zamanında kontrolden anlamlı bir farklılık görülmedi. Cerrahi sonunda ise Kol/ADP kapanma zamanı normotansif grupta kontrol değerinden belirgin olarak azalmıştı. Hem intraoperatif 60.dk hem cerrahi sonu Kol/ADP ve Kol/Epi kapanma zamanları hipotansif grupta esmolollü hipotansif gruptan belirgin olarak daha uzun bulundu.

Trombosit fonksiyonları, perioperatif dönemde kullanılan ilaçlar, hepatik ve renal fonksiyonlar ile anestezi uygulamalardan etkilenmektedir (1-6). Kullanılan anestezi yöntemlerinin trombosit fonksiyonlarına etkileri, ilk olarak Ueda (33), tarafından 1971 yılında, halotanın ADP'a bağlı trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilerek ortaya konulmuştur. Bu tarihten sonra sırasıyla halotan, izofluran, sevofluran, propofol ve desfluranın trombosit fonksiyonları üzerine etkileri pek çok *invivo* ve *invitro* araştırmaya konu olmuştur (35-37, 78, 84-86).

Ueda (33), köpeklerde inhalasyon anesteziplerinin, ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonu üzerine olan etkilerini *invitro* olarak araştırmıştır. Metoksifluran, halotan, dietileter, siklopropan ve azot protoksit uygulanan köpeklerden alınan kan örneklerinde, trombosit agregasyonunun agregometre yöntemi ile azaldığı gösterilmiştir. Agregasyondaki azalma, anestezi maddelerin trombosit membranının yüzey karakteristiğini ve stabilitesini bozmasına bağlanmıştır.

Lichtenfeld ve ark.'ları (1), minör elektif cerrahiye alınan hastalarda halotan ve enfluranın ADP, epinefrin ve kollajen agregasyonu üzerindeki etkilerini,

agregometre kullanarak değerlendirmişler ve anesteziğlerin invitro olarak trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğini ve bu etkinin reversibl olduğunu göstermişlerdir. Trombosit agregasyonunun inhibisyonunda major cerrahi stresin etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Sevofluranın izofluran ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, sevofluranın değişik MAC değerlerinde trombosit agregasyonunu inhibe ettiği, izofluranın ise etkisiz olduğu rapor edilmiştir (36,79,80). Bu değişiklik farklı metodların ve farklı MAC değerlerinin kullanılması ile açıklanabilir.

Desfluran için bu konuda yapılan çalışmalar yetersiz olmakla birlikte, ilk veriler trombosit agregasyonu üzerinde desfluranın etkisiz olduğuna işaret etmektedir (35-37).

Frohlich ve ark'ları (35) tarafından yapılan bir çalışmada, desfluranın ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunu ve trombositler üzerindeki PFA-100-selektini değiştirmedeği rapor edilmiştir. Bu araştırmada 2 MAC değerinde sevofluranın yanı sıra izofluranında trombosit agregasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir. Bu farklı etkiyi çalışmada flow sitometri kullanılmış olmasına ve izofluranın farklı MAC değerine bağlayabiliriz.

Mielke ve ark'ları (36), sevofluran, izofluran ve desfluranın; epinefrin ve kollojenle indüklenen trombosit agregasyonu üzerine etkilerini tromboelastogram kullanarak değerlendirmişler ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Sonuçta sevofluran, izofluran ve desfluranın trombosit agregasyonu üzerine etkisiz olduğunu bildirmişlerdir.

Bozdoğan'ın (81), minör elektif cerrahilerde 1 MAC izofluran, sevofluran ve desfluranın trombosit agregasyonu üzerine etkisini PFA-100 sistemi ile incelediği çalışmada, Kol/ADP ve Kol/Epi ölçümleri preoperatif, entübasyondan sonra 15.dk'da ve postoperatif 1.saatte yapılmış ve analjezi N₂O ile sağlanmıştır. Bu çalışmada izofluran ve desfluranın peroperatif ve erken postoperatif dönemde trombosit agregasyonuna etki etmediği, sevofluranın ise Kol/ADP ve Kol/Epi agregasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Sevofluranın agregasyon üzerindeki inhibisyon etkisi postoperatif 1 saat boyunca devam ettiğinden, sevofluranın bu etkisinin aspirin kullanımında meydana gelen etki kadar güçlü olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmamızda normotansif grupta, Kol/Epi kapanma zamanının intraoperatif ve cerrahi sonu ölçümlerde kontrolden farklı bulunmaması, Bozdoğan'ın sonuçlarıyla benzer şekilde, desfluran anestezisinin trombosit agregasyonu üzerinde etkisiz olduğunu göstermektedir.

Bozdoğan (81), inhalasyon anesteziklerinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerini araştırdığı için kan örneklerini preoperatif, entübasyondan 15 dk sonra ve postoperatif 1.saatte incelemiştir. İntraoperatif dönemde esmolollü hipotansif anestezinin trombosit fonksiyonlarına etkisini normotansif anesteziyle karşılaştırmayı amaçladığımız için biz 2.kan örneğini intraoperatif 60.dk'da (hipotansif grupta; esmolol infüzyonuyla hipotansiyonun elde edilmesinin 60.dk'sı), 3.kan örneğini ise postoperatif dönemde değil cerrahi sonunda (hipotansif grupta; esmolol infüzyonu bitişinden ortalama 30-35 dk sonrasında) aldık.

Çalışmamızda aynı hastada tekrarlayan ölçümler yaptığımız için, trombosit fonksiyonlarının incelenmesinde PFA-100 sistemini kullandık. Agregometre yöntemi, trombosit fonksiyonları monitorizasyonunda altın standart

olarak kabul edilmekle birlikte, trombositleri primer hemostazı doğru olarak yansıtmayan daha hafif shear stres altında değerlendirir. Üstelik bazı yayınlarda cerrahi kan kaybı ile agregometre sonuçlarının uyumlu olmadığı ileri sürülmüştür (82). Yapılan klinik çalışmalar hafif kanama bozukluklarında PFA-100 ile bakılan invitro kanama zamanının template kanama zamanından daha duyarlı olduğunu, trombositopenik hastalarda kanama riskinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde etkili olduğunu göstermiştir (18,83).

Favaloro (31), hangi mekanizmayla olursa olsun trombosit aktivitesi, vWF düzeyi ya da aktivitesini etkileyen her ilacın etkisinin izleminde PFA-100 sisteminin oldukça duyarlı olduğunu belirtmiştir. PFA-100 sisteminde en sık görülen bozukluk Kol/Epi kartuşundaki izole uzamadır. Bu izole uzamanın en sık nedeni ise aspirin veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen trombosit agregasyon bozukluğudur (32). Kol/Epi ile birlikte Kol/ADP kartuşundaki uzama genellikle trombosit fonksiyon bozukluğunu ve/veya vWH 'nın göstergesidir. Kol/ADP genellikle primer hemostaz ve vWH için, Kol/Epi kartuşu ise ilaç etkisi için daha duyarlıdır (31,83).

Çalışmalar bazı anesteziğin agregasyonda güçlü rolleri olduğunu göstermiştir (14,33,34,36). Ortaya çıkan bu durum, cerrahi kanamayı ve kanama komplikasyonlarını artırmakla birlikte perioperatif dönemde oluşabilecek trombojenik komplikasyonların riskini azaltmaktadır(1).

Perioperatif dönemde katekolaminlerin, kortikosteroid ve diğer hormonların salınımına neden olan cerrahi stres yanıt ve doku prokoagülanlarının trombosit fonksiyonlarını etkilediği bildirilmektedir (84,85). Patofizyolojik şartlarda

lokal olarak artan epinefrin ve norepinefrinin de, trombositlerin agregasyon yanıtını artırdığı ve trombotik riskin artışına sebep olduğu düşünülmektedir.

Rosenfeld ve ark.'ları (86), perioperatif artmış trombosit aktivasyonunun majör cerrahilerde ve uzun süreli girişimlerde daha fazla sempatoadrenerjik yanıtı yol açarak trombosit aktivitesini artırdığı ve bu durumun arteriyel tromboz için öncü olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Pederiva ve ark.'nın (87) çalışmasında ise, laparoskopik ve açık histerektomi girişimlerinin PFA-100 Kol/ADP süresine etkileri karşılaştırılmıştır. Major ve minör cerrahilerin trombosit fonksiyonlarında farklı etkiler yapacağını savunan araştırmacılar, kan örnekleri cerrahiden 1 gün önce, anestezi indüksiyonundan 2, 4 ve 72 saat sonra çalışmışlardır. İndüksiyondan 2 saat sonraki ölçümlerde laparoskopik cerrahi grubunda Kol/ADP süresinin belirgin şekilde azaldığı ve bu azalmanın 4.saatte devam ettiği gözlenmiştir. Açık histerektomi olgularında Hb'nin daha fazla azaldığı ancak Kol/ADP süresinin değişmediğini saptayarak, laparoskopik girişimlerde henüz açıklanamayan nedenlerle trombosit aktivasyonunun arttığını ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızı minör doku travmasına neden olan mikroskopik orta kulak cerrahisinde gerçekleştirdik. Normotansif grupta KOL/ADP süresinin belirgin olarak cerrahi sonunda kısılmasının nedenini, cerrahi sürenin uzun olmasına (normotansif grupta 198.7 ± 19.2 dk) bağladık. Ayrıca artmış cerrahi kan kaybının trombosit aktivasyonu artışından sorumlu olabileceğini düşündük.

Trombosit agregasyonunun PFA-100 sisteminde Kol/ADP süresi ile incelendiği, Özer ve ark.'larının (88), timpanoplasti olgularında yaptıkları klinik araştırmada sevofluran ve propofol anestezisinin koagülasyon ve fibrinolitik

mekanizmalara etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, operasyon süresince sevofluran 1.2 MAC'ta sabit tutulmuş, propofol ise 6-12 mg.kg⁻¹.h⁻¹ infüzyon hızı ile uygulanmış, analjezi için gerektiğinde fentanil iv bolus uygulanmıştır. Hedeflenen intraoperatif OAB değerleri belirtilmemiş olup, sadece operasyon süresince kontrol edilemeyen hipotansiyon atakları görülmediği ifade edilmiştir. Kan örnekleri bizim çalışmamızla benzer şekilde preoperatif ve operasyonun 60.dk'sında alınmış ancak bizden farklı olarak son kan örnekleri için postoperatif 3. gün seçilmiştir. Bu çalışmada PT, aPTT, Kol/ADP süreleri ile antitrombin III ve fibrinojen düzeyleri gruplar arasında farklı bulunmamıştır. Sevofluran ve propofol anestezi gruplarında Kol/ADP kapanma sürelerinin operasyonun 60.dk'sında kontrol değerlere göre uzamış olduğunu, ancak postoperatif 3.gün kontrol değerlere döndüğünü saptamışlardır. Katekolamin seviyeleri incelenmemiş olmakla birlikte, Özer ve ark'ları (88), cerrahiye stres yanıt sırasında dolaşımda artan katekolamin seviyelerinin koagülasyon ve fibrinolitik sistem değişikliklerinden sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarında trombosit aktivasyonunun inhibe olmasını, yüksek konsantrasyonda kullanılan anesteziklerle baroreseptör yanıtın inhibe olarak sempatik stres yanıtın azalmasına bağlamışlardır.

Bizim çalışmamızda Özer ve ark.'larının (88) çalışmasından farklı olarak anestezi desfluran ve remifentanil ile sağlandı. Bu çalışmada, intraoperatif 60.dk Kol/ADP süresi hem sevofluran hem propofol grubunda uzamasına rağmen, çalışmamızda 60.dk Kol/ADP süresi normotansif grupta değişmezken, hipotansif grupta uzamıştır. Öncelikle çalışma metodunda OAB değerleri belirtilmeyen ve sadece kontrol edilemeyen hipotansiyon atakları olmadığı ifade edilen bu çalışmada, OAB'ın hipotansif seyrettiği kabul edilirse; bu sonuçlar uygulanan anestezi

yöntemine bağılı olmadan hipotansif anestezinin trombosit fonksiyonlarını bozduğu şekilde açıklanabilir. Özer ve ark'nın (88) çalışmasında OAB'ın normotansif seyrettiği kabul edilirse; hem sevofluranın hem de propofolün birbirlerine benzer şekilde trombosit agregasyonunu inhibe etmeleri nedeniyle intraoperatif Kol/ADP süresinin uzadığını, ancak çalışmamızda kullanılan desfluranın trombosit fonksiyonlarını etkilemediği için intraoperatif Kol/ADP süresinin değişmediği söylenebilir.

Doğan ve ark.'larınca (89) yapılmış çalışmada, sevofluran ve propofolün intraoperatif ve erken postoperatif dönemde trombosit agregasyonunda belirgin inhibitör etkiye sahip olduklarını ancak izofluranın böyle bir etkiye sahip olmadığını, bu yüzden de klinik olarak kanama eğilimi olan hastalarda izofluranın tercih edilebileceği ileri sürülmüştür.

Hipotansiyon ve cerrahi travma organizmada benzer yanıtlara yol açarak vazokonstriksiyona neden olmaktadır (90). Hipotansiyon oluşumuyla dakikalar içinde renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sistemi aktive olur, arginin vazopressin sekresyonu artar. Hem Anjiotensin II hem vazopressin potent arteriolar vazokonstriktördürler. Sistemik vasküler direnci düzenleyerek, kan basıncının orta vadede kontrolünü sağlarlar (22,47).

Dietrich ve ark.(16)'nın çalışmasında, izofluran-azot anestezisi ile otolaringolojik girişim uygulanan hastalarda, nitroprussid ile oluşturulan hipotansif anestezinin trombosit agregasyonuna etkisi kontrol grupla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kan örnekleri operasyon öncesi, indüksiyondan 15 dk sonra (nitroprussid başlanmadan önce), cerrahi/hipotansiyon 60.dk'sında ve postoperatif 1. gün toplanmıştır. Araştırmacılar epinefrin agregasyonunun her iki grupta da indüksiyondan

sonra azaldığını ancak postoperatif dönemde hipotansif grupta azalmanın devam ettiğini tesbit etmişlerdir. Normotansif grupta postoperatif dönemde trombosit agregasyonunun artmış olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada nitroprussid ile oluşturulmuş hipotansif anestezinin postoperatif trombosit agregasyonu artışını önlediği sonucuna varılmıştır. Dietrich ve ark'nın(16), elde ettikleri sonuçlar ile bizim çalışma sonuçlarımız birbirini desteklemektedir. Benzer şekilde hipotansif anestezi grubumuzda, intraoperatif Kol/Epi ve Kol/ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu inhibe olmuştur. Kol/ADP kapanma süresinin cerrahi sonunda da anlamlı şekilde uzamış olduğu saptanmıştır.

Sodyum nitroprussid, sitoplazma cGMP düzeylerini artırarak doğrudan etkiyle agregasyonu inhibe etmektedir (95). Dietrich ve ark.'ları (16), nitroprussidin yarılanma ömründen ve hipotansif etkisinden daha uzun süren antitrombotik etkisinin direk ilaç etkisi ile ilgili olmadığını ileri sürmektedirler. Hipotansiyona sekonder olarak shear stres agregasyonunun azalmış olabileceğini ya da trombosit aktivasyonunun, azalmış kan kaybıyla stres yanıtın şiddeti azaldığı için inhibe olduğunu düşünmektedirler.

Lustik ve ark.'ları (91), skolyoz cerrahisinde nitroprussid ve kalsiyum kanal blokörü nikardipin ile oluşturulan kontrollü hipotansiyon gruplarında, kollajen ve epinefrin agregasyonunu tromboelastogram ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada OAB 55-65 mmHg iken her iki ilaç grubundada agregasyon inhibe olurken, normotansiyona dönüldüğünde her iki grupta da agregasyonda artış meydana geldiği gözlenmiştir. Lustik ve ark.'ları (91), hipotansif yöntemle trombosit agregasyonunun azalmasının, koroner arter hastalarında faydalı etkiler doğurmasına rağmen, kanama riskinin artması nedeniyle potansiyel risk oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bizim elde

ettiğimiz sonuçlarla bu çalışmanın sonuçları oldukça benzemektedir. Çalışmamızda esmolollü hipotansif grupta, OAB'ın ortalama 58.1 ± 3.2 mmHg olduğu hipotansif dönemde Kol/ADP ve Kol/Epi kapanma zamanları kontrolden anlamlı olarak (sırasıyla $p=0.02$ ve $p=0.000$) uzamışken, OAB'ın ortalama 75.7 ± 4.3 mmHg olduğu cerrahi sonunda hipotansif döneme göre azalmıştı (sırasıyla $p=0.043$ ve $p=0.003$).

Felferning-Boehm ve ark.(92), çene cerrahisi uygulanan 30 hastada propofol remifentanil anestezisi altında normotansif grup, yüksek doz remifentanil ve nitrogliserin ile oluşturulan iki hipotansif grup arasında, plazma koagülasyon parametrelerini ve trombosit agregasyonunu karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada OAB normotansif grupta 75 mmHg'nin üzerinde, hipotansif gruplarda ise 55-65 mmHg aralığında hedeflenmiş ve kan örnekleri entübasyondan önce, hipotansiyon/cerrahi 60.,120.,180.dk ve cerrahi sonlanmadan 10 dk önce (hipotansif grupta kan basıncı normalize edilince) alınmıştır. ADP ve kollajen agregasyonu bu çalışmada agregometri cihazında incelenmiş ve her iki hipotansif grupta normotansif gruba göre agregasyonun anlamlı ölçüde inhibe olduğu saptanmıştır. Üstelik her iki hipotansif grup arasında, agregasyon ve OAB değerleri için istatistiksel fark bulunamamıştır. Çalışmamızda seçilen hedef kan basıncı değerleri Felferning-Boehm ve ark.'nın(92) çalışmasına benzemektedir. Kan örneklerini bu çalışmayla benzer şekilde entübasyondan önce, cerrahi ve hipotansiyonun 60.dk'sında ve cerrahi sonunda olmak üzere toplam 3 kez çalıştık. Çalışmamızda, hipotansif grupta Kol/ADP ve Kol/Epi kapanma süreleri, 60. dk ve cerrahi sonunda normotansif gruba göre anlamlı olarak daha uzun bulundu. Bu çalışma bizim çalışmamızdan temel olarak, anestezinin propofol remifentanil ile sağlanması, çene cerrahisi gibi majör ve daha uzun süreli operasyonlarda düzenlenmesi bakımından farklılıklar göstermektedir.

Çalışmamızda remifentanil ya da nitrogliserin ile değil, β -1 selektif blokör esmolol ile hipotansiyon oluşturduk. Esmololün kardiyak debiyi düşürerek oluşturduğu hipotansiyonda, refleks yanıt sonucunda vazokonstriksiyon meydana gelmektedir. Bu nedenle vazodilatasyon aracılıklı antitrombositer etkinin çalışmamız için söz konusu olmadığı gözükmektedir. En olası mekanizmalar, Dietrich ve ark.'nın (16) öne sürdüğü gibi, kullanılan hipotansif ajandan bağımsız olarak, hipotansiyonun hasarlı endotel üzerindeki shear stresi azaltmasıyla, shear stresin indüklediği trombosit agregasyonunun önlenmiş olması ya da β -blokaj ile RAA aksının inhibisyonuyla katekolamin aracılı trombosit aktivasyonunun inhibe edilmiş olmasıdır.

Suçlanan mekanizmalardan bir diğeri ise cerrahi kan kaybının hipotansif anestezide azalması ve dolaylı olarak dolaşımdaki aktive trombosit sayısının azalmasıyla ilgilidir (16,91,92).

Hipotansif anestezinin cerrahi kanama miktarını azaltıcı etkisi yarım yüzyılı aşkın süredir tartışılmaktadır. Degoute'unda (41) belirttiği gibi, yayınlanan ilk kontrollü çalışma 1966'da Eckenhoff ve Rich tarafından 115 hipotansif ve 116 normotansif hasta üzerinde düzenlenmiştir. Bu çalışma OAB 55-65 mmHg olarak idame ettirildiğinde, cerrahi kan kaybının %50 oranında azaldığını göstermiştir. Çalışmamızda cerrahi kan kaybı, normotansif grupta ortalama 325 ± 46.8 , hipotansif grupta ise 184 ± 28.3 mL olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlılık kaydedildi. Bu sonuçlar Eckenhoff ve Rich'in oranlarına benzer görünmektedir.

Çene cerrahisinde hipotansif anestezinin cerrahi süresini kısaltmadığını elde eden Felferning-Boehm ve ark.'nın (92) sonuçları bizim sonuçlarımıza benzemektedir. Çalışmamızda orta kulak mikrocerrahisi uygulanan olgularda,

normotansif grupta cerrahi süre 198 ± 19.2 dk, hipotansif grupta ise 187.3 ± 23.4 dk olarak bulunmuş ve istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada, kan kaybında ki azalma hipotansif grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, sayısal olarak normotansif gruptan daha az olarak bulunmuştur. Araştırmacılar, intraoperatif kan kaybının hipotansif grupta daha az olması nedeniyle trombositlerin aktivasyon kapasitelerinin azalacağını ve agregasyonun bu nedenle de azalabileceğini savunmaktadırlar. Çalışmamızda da hipotansif grupta kan kaybının daha az olması trombosit aktivasyonunun artışı önlemiş, normotansif grupta da artmış kan kaybı aktive trombositlerin salınımını artırmış olabilir.

Dietrich ve ark.'nın (16) çalışmasında, hipotansif grupta, 60.dk plazma norepinefrin konsantrasyonunda görülen artış sekonder stres yanıtın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Sodyum nitroprussid ile sağlanan kontrollü hipotansiyonda, plazma renin aktivitesinin ve katekolamin konsantrasyonlarının arttığı, artan katekolamin düzeylerinin ise taşikardi ile rebound hipertansiyon sebebi olduğu bilinmektedir (91). Yakın zamanlarda yayınlanmış bir çalışmada, aort koarktasyonu cerrahisinde, esmolol ve nitroprussid infüzyonlarının karşılaştırılmasında, esmolol grubunda plazma katekolamin seviyesi anlamlı olarak daha az bulunmuş ve nitroprussid grubundan daha iyi hemodinamik stabilite sağlandığı gösterilmiştir (93).

Alagöz (4), çene cerrahisi uygulanan 20 hastada, sevofluran anestezisinde remifentanil ve esmolol ile oluşturulmuş iki hipotansif anestezi tekniğinin organ fonksiyonlarına etkisini karşılaştırmıştır. OAB bu çalışmada 50-60 mmHg olarak hedeflenmiştir. Aynı çalışmada, esmolol grubunda ortalama $210 \pm 62.4 \mu\text{g.kg.dk}^{-1}$ infüzyon dozunda uygulanmış olup, bizim değerlerimizle benzerdir. Bu çalışmada esmolol grubunda, operasyonun tüm ölçüm zamanlarında idrar miktarı,

remifentanil grubundan anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde idrar miktarı esmolollü hipotansif grupta, normotansif gruptan belirgin şekilde daha az bulundu.

Hipotansif anestezinin, renal kompensatuvar mekanizmalar sayesinde renal perfüzyonu minimal derecede azalttığı ve renal fonksiyonların iyi bir şekilde korunduğu daha önce gösterilmiştir (9,10,40,42). Alagöz'ün (4) çalışmasında, esmolollü hipotansif grupta, plazma renin aktivitesi remifentanilli gruptan daha fazla baskılanmış olarak saptanmış ve bu grupta oluşan oligüri nedeninin, renin-anjiyotensin-aldosteron aksının esmolol ile baskılanması olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmamızda renin aktivitesi ve aldosteron seviyesi çalışılmamıştır. Ancak esmolollü hipotansif grupta hem oligüri hem de trombosit fonksiyonlarının inhibe olmasının nedeninin, esmolol tarafından renin-anjiyotensin-aldosteron aksının inhibisyonu olabileceğini düşünmekteyiz .

Diğer taraftan, çalışmada kullandığımız hipotansif ajan esmololün trombosit fonksiyonları üzerine doğrudan etkisi ile ilgili literatürden elde ettiğimiz tek çalışmada (102), köpeklerde miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde esmolol infüzyonunun trombositlerin kollajen, ADP ve epinefrin'e yanıtlarını inhibe ettiği belirtilmektedir. Araştırmacılar bu durumun esmololün henüz bilinmeyen etkileriyle oluşmuş olabileceğini ileri sürmektedirler .

Esmolol, katekolaminlerin β -adrenerjik etkisini ve RAAS aktivasyonunu bloke eder. Esmolol yapı olarak metoprolole benzer ve aromatik halkasının para pozisyonu, metoprolol gibi kardiyoselektivite özelliğini kazandırır (95). Winther ve Willich (96), çalışmalarında, egzersiz stres testi sırasında stabil anjina pektorisli hastalarda metoprolol'ün trombosit agregasyonunu, cAMP düzeyini azaltarak inhibe

ettiğini göstermişlerdir. Son dönemde edinilen bilgiler alfa ve β -adrenerjik reseptör blokörlerinin trombositler üzerindeki ilgili oldukları reseptörlerle etkileşerek yada kalsiyum metabolizmasını etkileyerek trombosit agregasyonunu inhibe ettikleri yönündedir (103-105). Beta blokörler için öngörülen bir başka dolaylı antitrombositler etki mekanizması, RAAS blokajı ile trombosit aktivasyonunun potent stimülatörleri olan Anjiyotensin II ve arjinin vazopressin'in inhibe edilmesidir (93). Esmolol'un RAA aksını bloke etmesi, metoprolol'e benzer yapısal özelliklerinin olması, β -1 selektifliğinin uzun süreli ve yüksek dozlarda kaybolarak nonselektif özelliklere sahip olması gibi özellikleri göz önüne alındığında, trombosit fonksiyonlarını doğrudan ilaç etkisiyle bozabileceği mümkün gibi gözükmektedir. Esmolollü kontrollü hipotansiyonun antitrombositler etkisinin nedeninin, ancak hipotansiyonun trombosit fonksiyonları üzerindeki doğrudan etkisi ileri incelemelerle ayırt edildikten sonra açıklığa kavuşabilir diye düşünmekteyiz.

Hipotansif anestezi uygulamalarında yaygın kullanılan periferik vazodilatatör ilaçlar venöz konjesyonu artırıcı etki gösterirler. İntraoperatif kan kaybının ve cerrahi alan kanlanmasının en önemli belirleyicisi olan venöz konjesyon göz önüne alındığında, vazodilatasyon yapan bu ajanlara karşı esmololün sekonder vazokonstriktör özelliği klinikte önemli avantaj sağlamaktadır (67).

Boezaart ve ark.'ı (98), fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde kontrollü hipotansiyon oluşturmada, esmololün sodyum nitroprussidden daha etkin olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, ters trendelenburg pozisyonunun yardımıyla arttırılan venöz drenaja ek olarak, esmololün müköz membranlarda kapiller vazokonstriksiyon oluşturarak çok daha iyi cerrahi koşullar elde edildiği kanısına varılmıştır. Esmololle sağlanan hemodinamik stabilite, renin salınımının

inhibisyonuna ve hipotansiyon sırasında oluştuğu bilinen hormonal cevapların azalmasına bağlanmıştır.

Biz çalışmamızın normotansif ve hipotansif olmak üzere sadece 2 gruptan oluşmasının objektiviteyi zayıflatacağı dűřüncesiyle cerrahi alan görünümünü değerlendirmek için 3 puanlı skala kullandık. Kansız cerrahi alan için 2 puan yeterli kabul edildi. Normotansif grupta %66.7 oranında 1 puan (kötü cerrahi saha), %33.7 oranda ise 2 puan (cerrahi alanda minör kanama) elde edildi. Hipotansif grupta ise %100 oranında 3 puan ile mükemmel cerrahi alan görünümü elde edildi. Bizim alışmamızda Boezaart ve ark'nın (98) ve Pilli ve ark'nın(67) alışmalarına benzer şekilde esmololle oluşturulan hipotansif anestezinin cerrahi alan kalitesini iyileştirdiği sonucu elde edilmiştir.

Koçyiğit ve ark.'nın (100), yapmış olduğu çalışmada kalça protezi uygulanan olgularda hipotansif anestezinin sistemlere olan etkileri incelenmiştir. Olguların tümüne epidural anestezi uygulanarak hipotansif grupta epidural anestezi sonrası nitrogliserin infüzyonu başlanmış, kontrol grubunda ise sadece epidural normotansif anestezi uygulanmıştır. Hipotansif anestezi grubunda kan transfüzyonu ihtiyacı daha az olduğundan dolayı bu çalışma, hipotansif anestezinin kanama ve kan tranfüzyonu ihtiyacını azaltmadaki önemini bir kez daha göstermiştir. Aynı çalışmada, hem hipotansif hem de kontrol grupta postoperatif Hb, Hct değerleri ve trombosit sayısında preoperatif döneme göre anlamlı azalma görölmüşse de, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığından hipotansif anestezinin hematolojik parametreler üzerine olumsuz etkisi olmadığı kanısına varılmıştır. Çalışmamızda her iki grup arasında 3 ölçüm zamanında da ortalama Hb ve Htc değerleri benzerdi. Bu bulguları, orta kulak cerrahisi gibi minimal invaziv ancak uzun süreli

operasyonlarda, esmolol ile indüklenen hipotansif anestezinin trombosit fonksiyonlarını inhibe etse de Hb ve Htc parametreleri üzerinde olumsuz etki göstermediği şeklinde yorumladık.

Esmololün hipotansif anestezi uygulamasındaki etkinliğini normotansif anestezi ile karşılaştırmak üzere Pilli ve ark.(67)'nın yaptığı klinik çalışmada, izofluran-N₂O anestezisi kullanılarak. OAB 50±5 mmHg olarak hedeflenmiştir. Entübasyondan sonra hipotansif grupta, N₂O uygulaması sonlandırıldıktan sonra, 50 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ minimum hızdan esmolol infüzyonuna başlanmıştır. Hedef OAB'ı elde edebilmek için esmolol dozu maksimum 500 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ ya kadar artırılmıştır. Bu çalışmada ortalama infüzyon süresi 28±0.9 dk ve ortalama infüzyon dozu 330±10 µg.kg.dk⁻¹ olarak belirtilmiştir. Bu uygulama ile SAB (% 28.7), OAB (%26.5) ve DAB (%33.4) oranında azalma saptanarak, esmolol ile sağlanan hipotansif uygulamanın kontrol grubuna göre kansız cerrahi alan oluşturmada daha etkili olduğu sonucu elde edilmiştir. Çalışmamızda kullanılan dozlar bu dozlardan oldukça düşüktür. Biz esmolölü, insizyondan önce 0.5 mg.kg⁻¹ iv bolus uyguladıktan sonra, 50 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ hız ile infüzyona başlayarak mikroskopi süresince maksimum 300 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ hızla uyguladık. Bizim çalışmamızda ortalama esmolol infüzyon hızı 201.9±50.2 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ ve ortalama infüzyon süresi 147.0 ± 17.8 dk olarak saptanmıştır. Kullandığımız esmolol dozlarıyla SAB % 29.5, DAB % 34.8, OAB % 33.2 ve KAH % 27.7 oranında azalma elde edildi. Bizim çalışmamızda OAB'ın Pilli ve ark'nın(67) çalışmasından daha fazla azalmasında, analjezik amaçlı kullandığımız remifentanilin katkısı olabilir.

Ornstein ve ark.'larının(106) yaptığı çalışmada, lomber füzyon ve serebrovasküler cerrahi uygulanacak 25 hastada esmolol ve sodyum nitroprussid ile hipotansiyon oluşturularak kan basınçları ve kalp hızı karşılaştırılmıştır. Hastalara N₂O ve izofluran (%0,75-1 konsantrasyonda) anestezisi altında esmolol 195±10 µg.kg⁻¹.dk⁻¹, sodyum nitroprussid 1.9±0.3 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozda verilmiştir. İzofluran anestezisi esnasında esmolol kullanarak güvenli, efektif bir hipotansiyon oluşturulabileceği, OAB'ın kolayca %30 oranında düşürülebileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama esmolol infüzyon hızı 201.9±50.2 µg.kg.dk⁻¹ ve ortalama infüzyon süresi 147.0 ± 17.8 dk olarak saptanmıştır. Kullandığımız bu esmolol dozlarıyla Ornstein'in sonuçlarıyla uyumlu olarak OAB% 33.2 oranında azalma gösterdi. Bizim sonuçlarımız, desfluran remifentanil anestezisinde, esmolol infüzyonu ile OAB'ın 55-65 mmHg olarak hedeflendiği kontrollü hipotansif anestezinin güvenle oluşturulabildiğini ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamızda hipotansiyon oluşturmak amacıyla kullandığımız esmolol ve analjezik amaçla kullandığımız remifentanil primer olarak bradikardik ilaçlardır. Normotansif grupta bradikardi hiçbir hastada gözlenmezken, esmolollü hipotansif grupta 7 olguda bradikardi gelişti ve sadece 1 olguya atropin uygulandı. Bunun nedeni, esmololün çok kısa süren etkisi nedeniyle, infüzyon dozlarının azaltılması ile atropin ihtiyacına gerek kalmadan bradikardinin hızla kontrol altına alınabilmesidir.

Çalışmamızda postoperatif bulantı kusma varlığını da araştırdık. Postop bulantı kusma varlığına göre gruplar arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Bununla birlikte grup N'de bulantı kusma görülme oranının (%53.3) grup H'dekinden (%20) daha fazla oluşu dikkat çekicidir. Bu da normotansif grupta kullanılan remifentanil miktarının daha

fazla olması nedeniyle opioidlerin bulantı kusma yapıcı etkilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda postoperatif ajitasyon ve titreme sıklığı gruplar arasında benzer bulundu. Orta kulak ameliyatlarında, fasial sinirle ilgili gelişebilecek komplikasyonların erken dönemde tanınması, ancak hastanın kendine gelmesiyle yapılabilecek fizik muayeneye mümkün olabileceğinden, derlenmenin kısa sürede gerçekleşmesi, bu tür ameliyatlarda anestezi açısından önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Desfluran remifentanil anestezisinin derlenme üzerindeki olumlu etkileri her iki grupta da arzu edilen sorunsuz ve hızlı derlenme sağlanmasını kolaylaştırmıştır.

Bu çalışmada, desfluran remifentanil anestezisi altında orta kulak cerrahisi uygulanan olgularda, esmolol ile oluşturulan kontrollü hipotansiyonun PFA-100 Kol/ADP ve Kol/Epi kapanma sürelerini ve diüresi geçici olarak inhibe ettiğini saptadık. Hipotansif anestezinin cerrahi alan kalitesini iyileştirdiğini, cerrahi kanama miktarını azalttığını, hemodinamik koşullar üzerinde önemli bir etki meydana getirmediğini gözlemledik. Normotansif anestezi uygulanan olgularda ise, intraoperatif erken dönemde değişmemekle birlikte, cerrahi sürenin sonunda trombosit agregasyonunun arttığını saptadık.

Sonuç olarak, perioperatif dönemde hiperkoagülasyon ve tromboembolik komplikasyonlardan kaçınılması gereken durumlarda, esmololle oluşturulan hipotansiyonun antiagregatör etkisinden yararlanılabileceği kanısına vardık. Ancak kanama açısından risk altındaki hastalarda ve girişimlerde kontrollü hipotansiyon yönteminden kaçınılması gerektiği de göz önüne alınmalıdır.

ÖZET

Bu çalışmada, esmolol ile oluşturulmuş kontrollü hipotansif anestezinin trombosit fonksiyonlarına etkisinin, PFA-100 sisteminde normotansif desfluran-remifentanil anestezisi ile karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmaya fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra, bilgilendirilen ve yazılı onayları alınan ASA I-II risk grubundan 30 orta kulak cerrahisi uygulanacak hasta dahil edildi. Anestezi indüksiyonunda, 0.5 mg.kg⁻¹ lidokain hidroklorür, 0.5 µg.kg⁻¹ remifentanil, 5-7 mg.kg⁻¹ Na-tiyopental ve 0.6 mg.kg⁻¹ rokuronyum iv yoldan verildi. İndüksiyonla eş zamanlı olarak 0.1 µg.kg⁻¹ dk⁻¹ hızında remifentanil infüzyonuna başlandı. Entübasyondan sonra hemodinamik stabilizasyon elde edildiğinde, hipotansif grupta (Grup H), cerrahi insizyondan önce 0.5 mg kg⁻¹ iv bolusu takiben 50-300 µg.kg⁻¹dk⁻¹ doz aralığında esmolol infüzyonu ile hedef OAB (55-65 mmHg) düzeyleri elde edildi. Esmolol infüzyonu mikroskopik işlem bittikten sonra durduruldu. Kontrol normotansif grupta (Grup N), OAB 80-90 mmHg aralığında sürdürüldü ve tüm olgularda idamede desfluran-remifentanil anestezisi uygulandı. Peroperatif hemodinamik değişkenler, istenmeyen etkiler ve saatlik idrar miktarları kaydedildi. PFA-100 Kol/ADP ve KoL/Epi süreleri indüksiyon öncesi, cerrahi ve hipotansiyonun 60. dk'sı ve cerrahi sonunda çalışıldı. Arteriyel kan gazı değerlendirmesi indüksiyon sonu, cerrahinin 60.dk'sı ve cerrahi sonunda çalışılarak Hb ve Htc değerleri kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmede p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Gruplar arasında hasta ile ilgili özelliklerde, preoperatif hematolojik testlerde, Hb ve Htc değerlerinin 3 ölçüm zamanındaki ortalamasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Toplam kullanılan remifentanil miktarı, ortalama remifentanil dozu ve saatlik idrar miktarı Grup H'de anlamlı olarak düşük bulundu. Grup H'de cerrahi/esmolol 1. dk ve ekstübasyon öncesi arasındaki tüm ölçüm zamanlarında SAB, DAB, OAB ve KAH'da anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Kol/ADP değerleri; 60. dk ve cerrahi sonunda Grup H' de Grup N' den belirgin olarak uzun bulundu ($p < 0.05$). Kol/Epi değerleri, 60. dk ve cerrahi sonunda Grup H' de Grup N' den belirgin olarak uzun bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p< 0.01$) Grup N'de cerrahi sonunda Kol/ADP süresi kontrole göre azalmıştı ($p<0.01$). Grup H' de 60. dk Kol/ADP süresi, kontrol değerine göre belirgin uzamış olarak bulundu ($p<0.001$), Grup H' de Grup N' den belirgin olarak daha iyi cerrahi alan görünümü sağlandı. Kan kaybı miktarı Grup H' de Grup N' den belirgin olarak düşük bulundu ($p<0.001$).

Genel durumu iyi, kanama bozukluğu olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan hastalarda yaptığımız bu hemostaz çalışmasında; desfluran-remifentanil normotansif anestezisine esmolol eklenerek oluşturulan hipotansif anestezinin, trombosit fonksiyonlarında geri dönüşümlü olarak inhibisyon yaptığını saptadık. Bu nedenle intraoperatif kanama riski taşıyan olgularda hipotansif anestezi yerine desfluran remifentanil normotansif anestezisinin uygun bir seçim olacağını, ancak postoperatif tromboz için yüksek risk taşıyan olgularda esmolollü hipotansif anestezi uygulamasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

SUMMARY

This study aimed to compare the effect of controlled hypotensive anesthesia using esmolol upon platelet functions with normotension desflurane-remifentanyl anesthesia in the PFA-100 system.

After receiving the approval of the faculty ethics committee, 30 ASA I-II risk status patients to be undergoing middle ear surgery, who were informed and from whom written consent was received, were included in the study. General anesthesia was induced by 0.5 mg.kg⁻¹ lidocaine hydrochloride, 0.5 µg.kg⁻¹ remifentanyl, 5–7 mg.kg⁻¹ Na-tiopental and 0.6 mg.kg⁻¹ rocuronium intravenously, and maintained after endotracheal intubation with desflurane and remifentanyl in all patients. After intubation when hemodynamic stabilization was sustained, the target mean arterial pressure (MAP) (55-65 mmHg) levels were obtained in the hypotensive group (Group H) with the infusion of esmolol, the doses of which ranged between 50-300 µg.kg⁻¹.dk⁻¹, before surgery and after 0.5 mg iv bolus. The infusion of esmolol was ended after the microscopic process was finished. In the control normotensive group (Group N), MAP was continued between 80-90 mmHg and in all patients desflurane-remifentanyl anesthesia was administered for the maintenance. Perioperative hemodynamic variables, unwanted effects and hourly urine quantities were recorded. PFA-100 Colloidal/ADP and Colloidal/Epinephrine durations before induction, at the 60th minute of surgery and hypotension and after surgery were examined. An analysis was made of arterial blood gas at the end of induction, at the 60th minute of hypotension and surgery and at the end of surgery, and the Hb and Htc values were recorded. In statistical analyses p<0.05 was regarded significant.

No statistical difference was observed between the groups regarding patient characteristics and presurgical hematological tests. The total amount of remifentanyl used, the average remifentanyl dose and hourly urine quantity were found significant in Group H. In between-group analysis, there was significant difference in systolic-diastolic-mean blood pressure, and heart rate at all measurement during the observation period. The average Hb and Htc values at 3 measurement times were found to show similarity between the groups. When PFA-100 closure times were compared at the 60th minute and at the end of the surgery, the Collogen/ADP durations in Group H was observed to be significantly longer than that in Group N ($p < 0.05$). The Collogen/Epi durations in Group H was observed to be significantly longer than that in Group N at the 60th minute and at the end of the surgery ($p < 0.001$, $p < 0.01$, respectively). The Collogen/ADP durations in Group H was observed to be significantly longer than that in control at the 60th minute of the surgery ($p < 0.001$) and at the end of the surgery it was lower in Group N compared to control ($p < 0.01$). The amount of blood loss in Group H was found to be significantly lower than that in Group N ($p < 0.001$). When the appearance of the surgical sites were compared, in 10 out of 15 patients (66.7%), there was bad surgical site appearance, and in the remaining 5 patients (33.7%) a good surgical site appearance was obtained. There was no difference between two groups for patient satisfaction.

In this homeostasis study carried out on patients whose general health conditions was good, who did not have bleeding disorders and who were not using any drugs, we found that hypotensive anesthesia, formed by adding esmolol to desfluran-remifentanyl normotensive anesthesia, caused reflexive inhibition in

platelet functions. Consequently, we believe that desflurane remifentanil normotensive anesthesia, instead of hypotensive anesthesia, would be a more appropriate preference in patients under the risk of intraoperative bleeding risk; however, in patients under the high risk of thrombosis, it would be appropriate to administer hypotensive anesthesia with esmolol.

KAYNAKLAR

1. Lichtenfeld KM, Schiffer CA, Helrich M. Platelet aggregation during and after general anesthesia and surgery. *Anesth Analg* 1979 ;58: 293-296.
2. Bernard JM, Pinaud M, Macquin-Mavier I, Remi JP, Souron R, Bainvel JV. Impact of surgical stress on the haemodynamic profile of isoflurane-induced hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:248-252.
3. Muller R, Musikic P. Hemorheology in surgery--a review. *Angiology* 1987 ;38:581-592.
4. Alagöz SG. Çene ameliyatlarında kontrollü hipotansiyon oluşturmada kullanılan remifentanil ile esmolol'ün hemodinami, cerrahi alanın kalitesi ve organ fonksiyonlarına etkilerinin karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık tezi. 2006 : 61-63.
5. Bew SA, Bryant AE, Desborough JP, Hall GM. Epidural analgesia and arterial reconstructive surgery to the leg: effects on fibrinolysis and platelet degranulation. *Br J Anaesth* 2001;86:230-235.
6. Naesh O, Hindberg I, Friis J, Christiansen C. General versus regional anaesthesia and platelet aggregation in minor surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1994 ;11:169-173.
7. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved JF. Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFSSaPS) 2003. *Can J Anaesth* 2005;52:30-37.

8. Kozek-Langenecker SA. The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function. *Curr Drug Targets* 2002 ;3:247-258.
9. Esener Z. Kontrollü hipotansiyon In: *Klinik Anestezi*. Ankara: Logos Yayıncılık 1997 :428-433.
10. Miller ED. Deliberate Hypotension. In: Miller RD, eds. *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000 :1470-90.
11. Simpson P. Perioperative blood loss and its reduction: the role of the anaesthetist. *Br J Anaesth* 1992 ;69:498-507.
12. Chandler WC. Physiology of hemostasis. In: Spiess BD, Spence RK, Shander A, eds. *Perioperative transfusion medicine* 2nd ed.: Lippincott Williams & Wilkins, 2006 :78-91.
13. Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva Anesthesiol* 2007 ;73:401-415.
14. Mizobe T. Haematological effects of anaesthetics and anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 1999 ;12:437-441.
15. Aoki H, Inoue M, Mizobe T, Harada M, Imai H, Kobayashi A. Platelet function is inhibited by nitric oxide liberation during nitroglycerin-induced hypotension anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997 ;79:476-81.
16. Dietrich GV, Heesen M, Boldt J, Hempelmann G. Platelet function and adrenoceptors during and after induced hypotension using nitroprusside. *Anesthesiology* 1996 ;85:1334-1340.

17. ...Fukusaki M, Maekawa T, Miyako M, Niiya S, Sumikawa K. Acute haemodilution and prostaglandin E1-induced hypotension: Effects on the coagulation-fibrinolysis system. *Eur J Anaesthesiol* 1997 ;14:443-449.
18. ...Roschitz B, Thaller S, Koestenberger M, Wirnsberger A, Leschnik Bea. PFA-100 closure times in preoperative screening in 500 pediatric patients. *Thromb Haemost* 2007 ;98:243-247.
19. Hertfelder HJ, Bös M, Weber D, Winkler K, Hanfland P, Preusse CJ. Perioperative monitoring of primary and secondary hemostasis in coronary artery bypass grafting. *Semin Thromb Hemost* 2005 ;31:426-440.
20. McKenna R. Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am* 2001 ;85:1277-1310.
21. Mazza JJ. Platelet disorders: hereditary and acquired In: Mazza JJ, eds. *Manual of clinical hematology*. 3th ed.: Lippincott Williams & Wilkins, 2002 :181-94.
22. Nijhawan N, Warltier D. Regulation of the cardiovascular system. In: Skarvan K, Priebe HJ, eds. *Cardiovascular physiology*. 2nd ed. London: BMJ Books, 2000 :213-38.
23. Brass LF. The molecular basis of platelet activation. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatil SJ, eds. *Hematology basic principles and practice* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
24. Celkan T. Trombosit fonksiyon bozuklukları ve vasküler nedenli kanamalar. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi* 2003 ;36.
25. Carvalho ACA. Hemostasis and thrombosis. In: Schiffman FJ, ed. *Hematologic pathophysiology*. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1998 :161-244.

26. Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, Schafer AI, Moake JL. Platelets and shear stress. *Blood* 1996 ;88:1525-1541.
27. Andrews NP, Husain M, Dakak N. Platelet inhibitory effect of nitric oxide in the human coronary circulation: Impact of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001 ;37:510-516.
28. Lawson SM, Hassan HM, Rich GF. The effect of nitric oxide on platelets when delivered to the cardiopulmonary bypass circuit. *Anesth Analg* 1999;89 :1360-1365.
29. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994 ;343:1199-1206.
30. Sie P, Steib A. Central laboratory and point of care assessment of perioperative hemostasis. *Can J Anaesth* 2006 ;53:12-20.
31. Favaloro E. Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol* 2002 ;9:407-415.
32. Franchini M. The platelet function analyzer (PFA-100): an update on its clinical use. *Clin Lab* 2005 ;51:367-72.
33. Ueda I. The effect of volatile general anesthetics on adenosine diphosphate induced platelet aggregation. *Anesthesiology* 1971 ;34: 405-408.
34. Gibbs N. The effect of anaesthetic agents on platelet function. *Anesth Int Care Med* 1991 ;19: 495–520.
35. Froehlich D, Rothe G, Schmitz G, Hansen E. Volatile anaesthetics induce changes in the expression of P-selectin and glycoprotein Ib on the surface of platelets in vitro. *Eur J Anaesthesiol* 1998 ;15:641-8.

36. Mielke L, Kling M, Entholzner E, Hargasser S, Hipp R. The effect of general anesthesia with desflurane, sevoflurane or isoflurane on thrombocyte function. *Anesth Analg* 1997 ;84:591-599.
37. Turkan H, Beyan C, Karabiyik L, Güner D, Kaptan K. The effects of desflurane on human platelet aggregation in vitro. *Int J Hemat* 2004 ;80:91-93.
38. Mendez D, De la Cruz JP, Arrebola MM, Guerrero A, Gonzalez-Correa JA. The effect of propofol on the interaction of platelets with leukocytes and erythrocytes in surgical patients. *Anesth Analg* 2003 ;96:713-719.
39. Diarmid AJ, Wallis CB. Invitro study of the effect of propofol, intralipid and halotan on platelet aggregation. *Br J Anaesth* 1995 ;75:758.
40. Shander A, Rijhwani T. Controlled hypotension. In: Spiess BD, Spence RK, Shander A, eds. *Perioperative transfusion medicine*. 2nd ed., 2006 :436-447.
41. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs* 2007;67 :1053-1076.
42. Thompson GE, Miller RD, Stevens WC, Murray WR. Hypotensive anesthesia for total hip arthroplasty :A study of blood loss and organ function (brain ,heart , liver and kidney). *Anesthesiology* 1978 ;48:91-96.
43. Keeton TK, Pettinger WA. The dominance of adrenergic mechanism in mediating hypotensive drug-induced renin release in the conscious rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1979 ;208:303-309.
44. Kehlet H. Stres Free Anaesthesia and Surgery. *Acta Anaesth Scand* 1979 ;23:503-504.

45. Toivonen J. Plasma renin, catecholamines, vasopressin and aldosterone during hypotension induced by labetalol with isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991 ;35:496-501.
46. Macnab MS, Manninen PH, Lam AM, Gelb AW. The stress response to induced hypotension for cerebral aneurysm surgery: a comparison of two hypotensive techniques. *Can J Anaesth* 1988 ;35:111-115.
47. Morgan GE, Mikhail M, Murray M. *Cardiovascular Physiology & Anesthesia*. In: *Clinical anesthesiology*. 3th ed. USA: Lange Medical Books/McGraw- Hill 2002 :372-376.
48. Silbernagl S. Heart and circulation. In: Silbernagl S, Lang F, eds. *Color Atlas of pathophysiology* .Stuttgart-New York: Thieme, 2000:176-242.
49. Newton MC, Chadd GD, O'Donoghue B, Sapsed-Byrne SM. Metabolic and hormonal responses to induced hypotension for middle ear surgery. *Br J Anaesth* 1996 ;76:352-357.
50. Wiest D. Esmolol. A review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. *Clin Pharmacokinet* 1995 ;28:190-202.
51. Tilders FJ, Berkenbosch F, Smelik PG. Adrenergic mechanisms involved in the control of pituitary-adrenal activity in the rat: a beta-adrenergic stimulatory mechanism. *Endocrinology* 1982 ;110:114-120.
52. Korbut R, Swies J, Marcinkiewicz E, Gryglewski RJ. Thrombolytic activity of beta-adrenolytic drug, sotalol. *J Phys Pharmacol* 1998 ;49:51-60.
53. Cruickshank JM. Beta-blockers continue to surprise us. *Eur Heart J* 2000 ;21:354-64.

54. Hjemdahl P, Larsson PT, Wallen NH. Effects of stress and beta-blockade on platelet function. *Circulation* 1991;84:44-61.
55. Sugiyama A, Takahara A, Hashimoto K. Electrophysiologic, cardio hemodynamic and beta-blocking actions of a new ultra-short-acting beta-blocker, ONO-1101, assessed by the in vivo canine model in comparison with esmolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999 ;34:70-7.
56. Singh BN, Laddu AR. Esmolol: a novel ultra-short acting beta-adrenoreceptor blocking agent. *Ration Drug Ther* 1986 ;20:1-7.
57. Thompson J. Drugs acting on the cardiovascular and autonomic nervous systems. In: Aitkenhead A, Rowbotham D, Smith G, eds. *Textbook of Anaesthesia*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001:65-100.
58. Achari R, Drissel D, Matier WL, Hulse JD. Metabolism and urinary excretion of esmolol in humans. *J Clin Pharmacol* 1986 ;26:44-7.
59. Ornstein E, Young WL, Ostapovich N, Matteo RS, Diaz J. Are all effects of esmolol equally rapid in onset? *Anesth Analg* 1995 ;81:297-300.
60. Abrams J, Allen J, Allin D, Anderson J, Anderson S, et al. Efficacy and safety of esmolol vs propranolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias: a multicenter double-blind clinical trial. *Am Heart J* 1985 ;110:913-922.
61. Barbier GH, Shettigar UR, Appunn DO. Clinical rationale for the use of an ultra-short acting beta-blocker: esmolol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995 ;33:212-218.

62. The Esmolol Research Group. Intravenous esmolol for the treatment of supraventricular tachyarrhythmia: results of a multicenter, baseline-controlled safety and efficacy study in 160 patients. *Am Heart J* 1986 ;112:498-505.
63. de Bruijn N, Reves JG, Croughwell N, Knopes K. Comparison of hemodynamic responses to isoproterenol infusion and surgical stress in patients given cardioselective and noncardioselective beta-adrenergic antagonists. *Anesth Analg* 1987 ;66:637-642.
64. Murthy VS, Hwang TF, Sandage BW, Laddu AR. Esmolol and the adrenergic response to perioperative stimuli. *J Clin Pharmacol* 1986 ;26 27-35.
65. Saito S, Nishihara F, Akihiro T, Nishikawa K, Obata H, Goto F, Yuki N. Landiolol and esmolol prevent tachycardia without altering cerebral blood flow. *Can J Anaesth* 2005 ;52:1027-1034.
66. Menkhaus PG, Reves JG, Kissin I, Alvis JM, Govier AV, et al. Cardiovascular effects of esmolol in anesthetized humans. *Anesth Analg* 1985 ;64:327-334.
67. Pilli G, Guzeldemir ME, Bayhan N. Esmolol for hypotensive anesthesia in middle ear surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1996 ;47:85-91.
68. O'Dwyer, Yörükoğlu D, Harris EN. The use of esmolol to attenuate the haemodynamic response when extubating patients following cardiac surgery. *European Heart Journal* 1993 ;14:701-704.
69. Lowenthal DT, Porter RS, Saris SD, Bies CM, Slegowski MB, et al. Clinical pharmacology, pharmacodynamics and interactions with esmolol. *Am J Cardiol* 1985 ;56:14-18.
70. Edmondson R, Del Valle O, Shah N, Wong G, Dwyer D, et al. Esmolol for potentiation of nitroprusside-induced hypotension: impact on the

cardiovascular, adrenergic, and renin-angiotensin systems in man. *Anesth Analg* 1989 ;69:202-6.

71. Benfield P, Sorkin EM. Esmolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1987 ;33:392-412.
72. Frishman WH. Beta-adrenergic blocker withdrawal. *Am J Cardiol* 1987 ;59:26-32.
73. Eger EI. Desflurane, an overview of its properties critical drug appraisal. *Anesthesiology* 1993 ;20:87-92.
74. Sanjay SP, Goa KL. Desflurane: A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Its Efficacy in General Anaesthesia. *Drugs* 1995 ;50:742-767.
75. Eberhart LH, Kussin A, Arndt C, Lange H, Folz BJ, Werner JA, Wulf H, Kill C. Effect of a balanced anaesthetic technique using desflurane and remifentanyl on surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery. *Rhinology* 2007 ;45:72-78.
76. Rosow C. An overview of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999;89:1-3.
77. Schricker T, Galeone M, Wykes L, Carli F. Effect of desflurane/remifentanyl anaesthesia on glucose metabolism during surgery: a comparison with desflurane/epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ;48:169-73.
78. Morgan GE, Mikhail MS, Saverese SJ. Muscle relaxants. *Clinical Anesthesiology*. 4 ed.: Appleton & Lange, 2002 :195-196.

79. Hirakata H, Nakamura K, Sai S. Platelet aggregation is impaired during anaesthesia with sevoflurane but not with isoflurane. *Can J Anaesth* 1997 ;44: 1157-1161.
80. Horn N, Rossi L RT, Hecker K, Hutschenreuter G, Rossaint R. Sevoflurane inhibits unstimulated and agonist-induced platelet antigen expression and platelet function in whole blood in vitro. *Anesthesiology* 2001 ;95:1220-25.
81. Bozdoğan N. İsofluran,sevofluran ve desfluran'ın trombosit fonksiyonları ve koagülasyon üzerine etkileri. Erciyes Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD. Uzmanlık tezi 2003.
82. Ng KF, Lo JW. The development of hypercoagulability state, as measured by thrombelastography, associated with intraoperative surgical blood loss. *Anaesth Intensive Care* 1996 ;24:20-25.
83. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med* 2001;138:152-163.
84. Richard LC, Buller HR, Bovill J, Ten Cate JW. Influence of anaesthesia on coagulation and fibrinolytic proteins. *Br J Anaesth* 1983 ;55:869-872.
85. Udelsman R, Chrousos GP. Hormonal responses to surgical stress. *Adv Exp Med Biol* 1988 ;245:265-272.
86. Rosenfeld BA, Faraday N, Campbell D, Dorman T, Clarkson K, Siedler A, Breslow MJ, Bell W. Perioperative platelet reactivity and the effects of clonidine. *Anesthesiology* 1993 ;79:255-261.
87. Pederiva S, Schmid HR, Brunner HR, Hohl M, Beer JH. Shorter PFA-100-closure times in laparoscopic versus conventional hysterectomy are not caused by increased vasopressin levels. *Thromb Res* 2006;118:229-234.

88. Ozer E, Celiker V, Aypar U, Basgul E. Influence of total intravenous and inhalational anaesthesia on haemostasis during tympanoplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 ;47:1242-1247.
89. Dogan IV, Ovali E, Eti Z, Yayci A, Gogus FY. The in vitro effects of isoflurane, sevoflurane, and propofol on platelet aggregation. *Anesth Analg* 1999 ;88:432-436.
90. Toivonen J. Plasma renin, catecholamines, vasopressin and aldosterone during hypotension induced by labetalol with isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:496-501.
91. Lustik SJ, Papadakos PJ, Jackman KV, Rubery PT, Jr., Kaplan KL, Chhibber AK. Nicardipine versus nitroprusside for deliberate hypotension during idiopathic scoliosis repair. *J Clin Anesth* 2004 ;16:25-33.
92. Felfernig-Boehm D, Salat A, Kinstner C, Fleck T, Felfernig M, et al. Influence of hypotensive and normotensive anesthesia on platelet aggregability and hemostatic markers in orthognathic surgery. *Thromb Res* 2001;103:185-92.
93. Sven Dittrich JG, Heike Dittrich, Ingo Daehnert, Peter Ewert, et al. Comparison of sodium nitroprusside versus esmolol for the treatment of hypertension following repair of coarctation of the aorta. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2003;2:111-115.
94. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995 ;81:360-365.
95. Thompson J. Drugs acting on the cardiovascular and autonomic nervous systems. In: Aitkenhead A, Rowbotham D, Smith G, eds. *Textbook of Anaesthesia* Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001:65-100.

96. Winther K, Willich SN. Beta 1-blockade and acute coronary ischemia. Possible role of platelets. *Circulation* 1991 ;84:68-71.
97. Blann AD, Nadar S, Lip G. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension* 2003 ;42:1-7.
98. Boezaart AP, van der Merwe J, Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. *Can J Anaesth* 1995 ;42:373-376.
99. Degoute CS, Ray MJ, Manchon M, Dubreuil C, Banssillon V. Remifentanil and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty. *Can J Anaesth* 2001 ;48:20-27.
100. Koçyiğit ÖI, Yılmazlar A, Bilgen ÖF. Total kalça protezi cerrahisinde hipotansif anestezinin sistemlere olan etkisi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2004 ;32:279-288.
101. Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC. The use of esmolol as an alternative to remifentanil during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001;92:352-357.
102. Roth E, Matos G, Guarnieri C, Papp B, Varga J. Influence of the beta-blocker therapy on neutrophil superoxide generation and platelet aggregation in experimental myocardial ischemia and reflow. *Acta Physiol Hung* 1995 ;83:163-170.
103. Baglin T. Acquired bleeding disorders. *Clin Med* 2005 ;5:326-328.
104. Blann AD, Lip GYH. Platelets and hypertension: the pressure is on the clot. *J Hum Hypert* 1997;11:763-765.

105. Grant PJ, Medcalf RL. Hormonal regulation of haemostasis and molecular biology of the fibrinolytic system. *Clin Science* 1990 ;78:3-11.
106. Ornstein E, Matteo R, Weinstein J, Schwartz, A: A controlled trial of esmolol for the induction of deliberate hypotension. *J Clin Anesth* 1988; 1: 31-35.




T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURULU


Tarih	Sayı	Konu
16.06.2006	233	Etik Kurul Kararı Hk.


Fakültemiz Öğretim Üyesi Prof.Dr.Yener Karadenizli'nin sorumlu araştırmacısı olduğu **“Normotansif ve kontrollü hipotansif anestezinin trombosit agregasyonu'na etkisi”** başlıklı çalışması, Etik Kurulumuzca incelenerek uygun bulunmuştur.

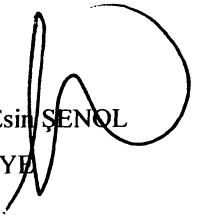

Prof.Dr.Leyla MEMİŞ
BAŞKAN VEKİLİ

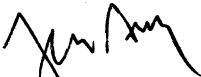

Prof.Dr.Ceyda KARADENİZ
ÜYE

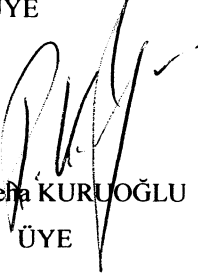
Prof.Dr.Candan TUNCER
ÜYE (Katılmadı)

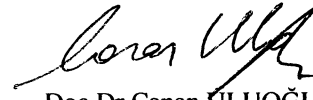

Prof.Dr.Aysel ARICIOĞLU
ÜYE


Prof.Dr.Ayla GÜLEKON
ÜYE


Prof.Dr.Esin ŞENOL
ÜYE

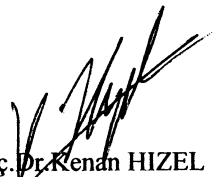

Prof.Dr.Fatma AKAR
ÜYE


Prof.Dr.Refa KURUOĞLU
ÜYE


Doç.Dr.Canan ÜLUOĞLU
ÜYE

Doç.Dr.Aykın ŞİMŞEK
ÜYE(Katılmadı)

Doç.Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU
ÜYE (Katılmadı)


Doç. Dr. Kenan HİZEL
ÜYE