

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER NAKLİ VERİCİLERİNDE  
KONTROLLÜ HİPOTANSİYON**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sibel ASLAN**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Aytaç YÜCEL**

**MALATYA- 2010**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER NAKLİ VERİCİLERİNDE  
KONTROLLÜ HİPOTANSİYON**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sibel ASLAN**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Aytaç YÜCEL**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>i</b>
<b>ŞEKİL, GRAFİK VE TABLOLAR DİZİNİ.....</b>	<b>ii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonu.....	2
2.1.1. Giriş ve Tarihçe.....	2
2.1.2. Karaciğer Anatomisi.....	3
2.1.3. Karaciğer Fonksiyonları.....	4
2.1.4. Karaciğer Transplantasyonunda Donör Seçimi ve Preoperatif Değerlendirme.....	6
2.1.5. Donor Hepatektomi Operasyonlarında Anestezik Yaklaşım.....	7
2.1.5.1. İnhalasyon Anestezisi.....	7
2.1.5.2. İntravenöz Anestezi.....	9
2.1.5.3. Diğer Yardımcı Ajanlar.....	14
2.1.5.3.1. Esmolol.....	14
2.1.5.3.2. Nitrogliserin.....	15
2.1.6. Kontrollü Hipotansiyon.....	16
2.1.7. Kontrollü Hipotansiyonun Kontrendikasyonları.....	17
2.1.8. Kontrollü Hipotansiyonda Fizyolojik Yöntemler.....	17
2.1.9. Kontrollü Hipotansiyonda Farmakolojik Ajanlar.....	18
2.1.10. Kontrollü Hipotansiyonun Organ ve Sistemlere Etkisi.....	19
2.1.11. Kontrollü Hipotansiyonun Komplikasyonları.....	20
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>21</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>23</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>28</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>32</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>33</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>35</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>37</b>

## ŞEKİL, GRAFİKLER ve TABLOLAR DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Karaciğerin anatomisi.....	4
<b>Grafik 1:</b> Kalp atım hızları.....	25
<b>Grafik 2:</b> Sistolik arter basınçları.....	25
<b>Grafik 3:</b> Ortalama arter basınçları.....	26
<b>Grafik 4:</b> Santral venöz basınçları.....	26
<b>Tablo 1:</b> Grupların demografik özellikleri ve perioperatif veriler.....	24
<b>Tablo 2:</b> Grupların göz açma, ekstübasyon ve derlenme süresi ortalamaları.....	27

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda, canlı vericili karaciğer nakli (CVKN) geniş kabul görmüştür. CVKN'nin esas nedeni kadavra donörlerinin sayısının, nakil gereksinimi olan hasta sayısına kıyasla çok düşük kalmasıdır. Bu tür cerrahiler direkt donör yararına olmadığı için üzerinde önemle durulması gereken etik konuları da beraberinde getirmiştir. Bu prosedürün en önemli endişe kaynağı sağlıklı bir donöre yüklediği morbidite ve mortalite riskidir. Karaciğer nakli cerrahisinde, perioperatif dönemde en sık karşılaşılan, morbidite ve mortaliteye neden olan problemlerden birisi de kan kaybıdır. Buna bağlı olarak kan kaybının azaltılmasıyla perioperatif morbiditenin belirgin azalması arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir (1,2).

Kan kaybını ve transfüzyon ihtiyacını azaltmak ve dolayısıyla morbiditeyi azaltmak için çeşitli stratejiler uygulanmıştır. Bunlar vasküler klemp, düşük santral venöz basınç ve çeşitli ilaçların kullanıldığı farmakolojik müdahale gibi çeşitli teknikleri içerir (3-5). Merkezimizde vasküler klemp uygulaması rutin bir uygulamadır. CVKN'nin gelişiminin ilk günlerinden bu yana donör güvenliği asıl kaygı nedeni olmuştur. Donör güvenliği CVKN uygulanan vakalarda etik bir zorunluluktur. Bu kaygılar cerrahi ve anestezi tekniklerinin gelişmesine neden olmuştur (6,7).

Bu çalışmada esas hedefimiz değişik farmakolojik ajanların kullanılarak kontrollü hipotansiyon uygulaması içine dahil edilen olguların kıyaslanmasıdır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonu**

#### **2.1.1. Giriş ve Tarihçe**

Kadavradan karaciğer transplantasyonunun Starzl tarafından 1967 yılında gerçekleştirilmesini takiben, karaciğer transplantasyonu ileri evre karaciğer sirozu tedavisinde tek seçenek haline gelmiştir. Starzl tarafından gerçekleştirilen ilk transplantasyondan günümüze kadar hem karaciğer transplantasyon endikasyonlarında büyük gelişme olmuş, hem de operasyon teknikleri konusunda büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Bir zamanlar sadece akut fulminan hepatit ve karaciğer sirozu tedavisinde uygulanan karaciğer transplantasyonu bugün artık hepatosellüler karsinoma, karaciğer nöroendokrin tümör metastazları, irrezektabl alveolar kisthidatik, Budd-chiari, familyal kolesterolozis gibi çok farklı kategorilerdeki hastalıkların tedavisinde de yerini almıştır (8).

1980'li yılların başlarında canlı vericili karaciğer transplantasyonu ilk kez çocuk hastalara uygulanmaya başlamıştır. Son 10 yılda ise erişkin hastalara tüm dünyada başarıyla uygulanabilen bir operasyon haline almıştır (8).

Canlı vericili karaciğer transplantasyonunda vericinin karaciğerinden alınan greft sağ lop, sol lop veya sol lateral segmenti içermektedir. Sol lateral segment genellikle pediatrik alıcılara transplante edilmektedir. En sık kullanılan greft sağ loptur. Sol greft yerine sağ greft kullanımı alıcı için small-for-size sendromu riskini azaltır ancak donör için daha yüksek perioperatif riske yol açar (7,8).

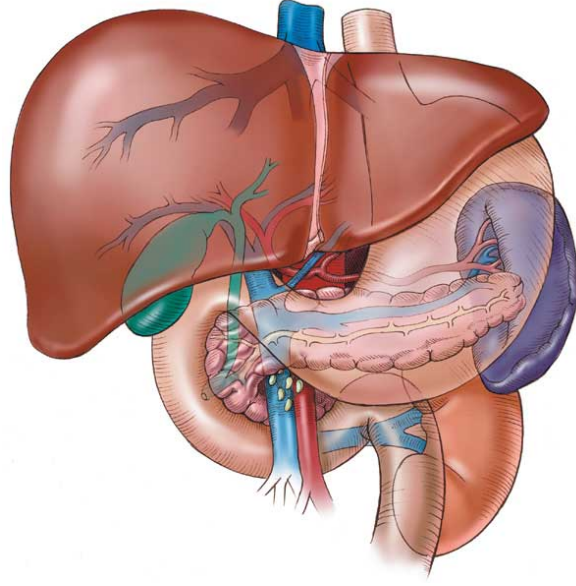
Canlı vericili karaciğer transplantasyonu uygun donör seçimi, detaylı bir anatomik ve klinik değerlendirme, donör operasyonunda grefti hazırlama ve transplante etmek konusunda çok ciddi bir deneyim gerektirmektedir (7-9).

### **2.1.2. Karaciğer Anatomisi**

Karaciğer (KC) vücudun en büyük iç organı olup aynı zamanda en büyük dış ve iç salgı yapan bezidir. Karın boşluğunun yukarı sağ kısmında, diyafragmanın hemen altında, mide ve bağırsakların hemen üstündedir. Regio hipokondrika dekstranın tamamını, regio epigastrikanın büyük bir kısmını ve regio hipokondrika sinistranın da yukarı ve sağ kısmını doldurmaktadır.

Karaciğer ağırlığı yetişkin bir insanın ağırlığının ellide biri kadar olup yaklaşık olarak 1500-1700 gramdır (vücut ağırlığını %2'si). Uzunluğu 25-30 cm, sağ tarafta önden arkaya uzunluğu 14-16 cm, yüksekliği 8 cm kadardır.

Karaciğerin üst, arka ve alt olmak üzere üç yüzü bulunmaktadır. Facies diafragmatika da denilen üst yüzü periton ile örtülü ve diafragmanın alt yüzü ile komşudur. Karaciğerin alt yüzü diafragmaya yapışık olmadığı için serbesttir. Bu yüzü diafragmaya bağlayan ligamentum falsiforme hepatis, karaciğerin bu yüzünü lobus hepatis dexter ve sinister olmak üzere iki parçaya ayırır. Karaciğerin arka yüzünde periton yoktur. Burası fibröz bağ doku ile diafragmaya tutunmuştur. Aşağı arkaya ve sola bakan alt yüz karın iç organları ile komşuluk yapar. Bu yüzde porta hepatis bulunur. Bilindiği gibi karaciğere giren, çıkan oluşumların çoğu (vena porta, arteriahepatika propria, safra yolları, lenfatikler ve sinirler) porta hepatisten geçer. Porta hepatisin önünde lobus kuadratus, arkasında lobus kaudatus bulunmaktadır (8) (Şekil 1).



**Şekil 1:** Karaciğerin Anatomisi

Vücuttaki toplam kanın %10 ile %15'i KC'de bulunmaktadır ve yaklaşık olarak 100 g KC dokusu 25 ila 300 mL kan içerir. Toplam hepatik kan akımı kardiyak debinin yaklaşık %25'ine denk gelen 1200-1400 mL/dakikadır (100 mL/dak/100 g). Toplam hepatik kan akımı iki kaynaktan oluşur: hepatik arter ve portal ven.

**Arteriyel Kan:** Çölyak trunkustan çıkan hepatik arter, karaciğer kan akımının sadece %25-30 kadarını sağlarken oksijen desteğinin %45-50'si bu arterden sağlanmaktadır.

**Portal Dolaşım:** Portal ven karaciğer kan akımının %70-75'ini ve oksijen desteğinin %50-55'ini sağlar. Portal ven, mide, ince bağırsak, kalın bağırsak, pankreas ve dalağın venöz kanını drene eden süperior ve inferior mezenterik venler ile splenik ven tarafından oluşturulmaktadır.

### **2.1.3. Karaciğer Fonksiyonları**

Karaciğer yaşam için hayati bir organdır. Çünkü sindirim sistemi ile venöz drenaj arasında bir köprü görevi yapmaktadır. Karaciğerin başlıca fonksiyonları şunlardır (10-12): Metabolik yolda üretilen atıkların detoksifikasyonu (örnek olarak; aminoasitlerin deaminasyonu sonucu üre oluşumu).



1. Dalak ile birlikte, hasarlı eritrositlerin kandan uzaklaştırılması.

2. Safra sentezi ve sekresyonu: Safranın %90'ını safra tuzları oluşturur. Safra tuzları ile beraber safra içerisinde su, elektrolitler (Na, K, Cl, Mg), fosfolipitler, kolesterol, lesitin ve bilirubin de bulunur. Safra asitleri sindirim sisteminde lipidlerin emülsiyon haline getirilmesinde önemli bir fonksiyon görerek bunların lipaz ile sindirilmesini ve ardından emilmesini sağlar. Erişkin bir insan karaciğeri günde ortalama bir litre safra üretir. Safra akışı, sekretin, kolesistokinin, gastrin gibi hormonlar tarafından düzenlenir.

3. Hemoglobinin parçalanması sonucu meydana gelen bilirubin, mononükleer fagosit sisteminde oluşur ve hepatositlere taşınır. Hepatositlerin düz endoplazmik retikulumda hidrofobik bilirubin, glukronik asitle konjuge edilir ve suda çözünebilen bilirubin glukuronid oluşur. Daha ileri aşamada bilirubin glukuronid safra kanalikülleri içine salgılanır.

4. Albumin ve pıhtılaşma faktörleri gibi plazma proteinlerinin sentezi. Karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX, X, fibrinojen, trombin ile plazma proteini olan albümin sentezlenir.

5. Plazma lipoproteinlerinin sentezi.

6. Metabolik fonksiyon olarak glikojen sentezi, glukoneogenezis, glikojen, lipid ve bazı vitaminlerin depolanması. Kandan glikozu alıp, polimerize ederek glikojene çevirir. Lipid ve aminoasitlerden glikoz üretir. Aminoasitleri deamine ederek üre oluşturur ve kan yoluyla böbreklere gönderir.

7. Birçok ilaç ve toksinin detoksifikasyonu (örn. alkolün detoksifikasyonu). Çeşitli ilaçlar ve maddeler oksidasyon, metilasyon ve konjugasyonla inaktive edilir (13).

8. Lipitler ve karbonhidratlar, karaciğerde trigliseritler ve glikojen şeklinde depolanır. Metabolitleri depolama kapasitesi, vücudun öğünler arasındaki enerji gereksinimini karşıladığı için önemlidir. Karaciğer vitaminler (özellikle A vitamini) için de en büyük depo yeridir (11,12).

9. Hepatositler sekretuar komponent olan immünglobülin moleküllerini sürekli olarak sentezler ve kendi hücre membranlarındaki sinüzoidal alanlara salgılar. IgA reseptör bağımlı endositozla kandan alınır ve hepatositler tarafından safra kesesi kanaliküline transfer edilir ve gastrointestinal lümeneye salınır. Böylece bakteriyel floraya karşı savunma sağlanır (14,15).

#### **2.1.4. Karaciğer Transplantasyonunda Donör Seçimi ve Preoperatif Değerlendirme**

Canlı vericili karaciğer transplantasyonunda ilk aşama uygun donör seçimidir. Donör çalışılabilmesi için ilk etapta akrabalar arasından, 18-55 yaş arasında, kan grubu bakımından uygun ve hepatit ve HIV serolojisi negatif olan her hangi bir yandaş hastalığı olmayan, biyokimyasal parametrelerinde sorun olmayan bireyler seçilmektedir (6-8).

Donör olacak kişi ile yapılan psikiyatrik görüşmede kişinin tamamen rızasının olduğu sorgulanmalıdır. Donör adayı belirlendikten sonra ilk etapta karaciğer ultrasonografisi çekilmekte ve karaciğer yağlanması araştırılmaktadır. Sorun saptanmayan donör adayına volumetrik BT- anjiyografi yapılmaktadır. BT-anjiyografide karaciğerin total, sağ lop, sol lop, sol lateral segment volümleri hesaplanmakta, arteriyal ve portal ven anatomisi ve hepatic ven dağılımları incelenmektedir (6-8).

Greft volümü açısından alıcı hastanın ihtiyacı çok önemlidir. Greft ağırlığının alıcı kilosuna oranı % 1 ve üzeri olması arzu edilmektedir. % 0.8 ve aşağısı durumlarda alıcıda hiperbilirubinemi, uzamış INR ve batında asid ile karakterize ‘‘small-for-size sendromu’’ gelişeceği unutulmamalıdır. Alıcı için uygun greft volümüne karar verilirken vericide kalacak olan remnant karaciğer volümü mutlaka dikkate alınmalıdır (7,8).

Remnant volümü için kritik sınır merkezden merkeze farklılık göstermekte ise de, remnant volüm total karaciğer volümünün %30-40’ından küçük olmamalıdır. BT-anjiyografi sonrası uygun bulunan donör adayları safra yolları anatomisinin ortaya konulması amacıyla MR-kolanjiyografi ile değerlendirilmelidir (7,8).

Son dönemlerde gerek artan organ ihtiyacına rağmen kadavradan greft teminindeki azlık, gerekse artan cerrahi deneyimle birlikte marjinal donör konusu gündeme gelmiştir. Marjinal donör tanımı aşağıda sıralanan kriterlerden herhangi birisine uyan donörler için kullanılmaktadır (8):

1. 55 yaş üzeri
2. Vücut kitle indexi (BMI)>30
3. %30 ve üzeri yağlı karaciğer
4. Remnant KC'in %30'un altında kalması
5. Gilbert sendromu
6. Geçirilmiş hepatit B enfeksiyonu (HbsAg negatif, anti-HBc total pozitif olmak)

#### **2.1.5. Donör Hepatektomi Operasyonlarında Anestezik Yaklaşım**

Tüm hastaların gereksinimlerini karşılayacak standart bir anestezi yöntemi yoktur. Tercihan, hastanın tıbbi durumu, önceki cerrahileri, ilaç duyarlılığı, planlanan işlemler, daha önceki anestezi deneyimleri ve psikolojik durumunu içeren başlangıç fizyolojik durumuna en uygun olacak bir anestezi planı formüle edilmelidir (16):

Bu nedenle anestezi uygulamaları:

1. Yalnızca inhalasyon ajanlarının anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılması (Volatile Induction and Maintenance Anesthesia, VIMA)
2. Yalnızca intravenöz ajanların anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılması (Total Intravenous Anesthesia, TIVA)
3. İntravenöz ve inhalasyon ajanlarının anestezi indüksiyonu ve idamesinde birlikte kullanılması şeklinde anestezi teknikleri uygulamada yerini almıştır (16).

##### **2.1.5.1. İnhalasyon Anestezisi**

Karaciğer ilaçların primer olarak metabolize olduğu yerdir. Bunun nedeni büyüklüğü, ilaçları metabolize eden enzimlerden zenginliği ve portal ven kanının % 70'i ile hepatik arterden gelen kanın % 30'unu almasıdır. Karaciğere ek olarak, ilaç

metabolizmasının aktif olarak yapıldığı yerler gastrointestinal traktus, böbrekler ve akciğerlerdir (17,18).

Biyotransformasyonda major enzimatik reaksiyon oksidasyon, hidroliz ve konjugasyon şeklinde olup sonucunda metabolitleri ortaya çıkarmaktadır. İnhalasyon ajanlarının metabolize olma oranları sırasıyla desfluran (%0.02) < izofluran (0.2)< sevofluran (%5) < halotan (%40) şeklindedir. Florinli inhalasyon ajanlarıyla oluşan karaciğer hasarı bu ajanların oksidatif metabolize olma oranlarıyla ilişkilidir (17). Oksidatif sürecin önemli rol aldığı bu metabolik olayda major metabolit florürdür. Belirli bir düzeyden sonra artan toksisitenin nedenini bu florür oluşturmaktadır. Başlıca etkiler, dirençli poliürik böbrek yetmezliği, enzim sistemi inhibisyonu ve antidiüretik hormon (ADH) yapımının inhibisyonudur (19).

Günümüzde volatil anestezi ajanların doğrudan veya metabolitleri aracılığı ile hepatotoksitesisi yanında, pek çok faktörün hepatik disfonksiyona yol açabileceği kabul edilmektedir. Hipoksi, hiperkapni, hepatik perfüzyonun azalması sonucunda gelişen hipotansiyon ve refleks sempatik aktivasyon sonucu gelişen hepatik kan akımı azalması hepatosellüler hasar gelişmesi açısından önemli predispozan faktörlerdir. Hepatik oksijen talebine karşı karaciğer kan akımında rölatif bir azalma veya ventilasyon depresyonu ile karaciğer hipoksisi görülebileceğinden, tüm inhalasyon ve intravenöz ajanlarla hepatik hasarın mümkün olabileceğini vurgulamışlardır (17).

Volatil anestezi ajanların biyotransformasyonları ve spesifik organ toksisitesi arasında önemli bir ilişki vardır. Postoperatif karaciğer fonksiyon bozukluğunda volatil anestezi ajanların çoğu ile bağlantı görülmüştür. Bu konuda en fazla dikkat çeken inhalasyon ajanı halotandır. Postoperatif karaciğer fonksiyon bozukluğu etiolojisinde karaciğere yakın cerrahi, ameliyat sırasında gelişen hipoksi, karaciğere kan ve oksijen desteğinin azalması ve kullanılan volatil ajanların metabolizmaları sonucunda açığa çıkan ürünler önem taşımaktadır (17,20,21). Karaciğer parankiminde büyük hasar olmadıkça fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmamakta, bununla birlikte karaciğer fonksiyon testleri patolojik durumun varlığını ortaya koymaktadır (22).

Nem içeren karbondioksit absorbanları ile desfluran, izofluran ve enfluran degradasyona uğramasalar bile kuru absorbanlarla etkileşerek karbondioksit üretebilmektedirler (16).

Anestezi sonrası karaciğer hasarı ciddi (immün aracılıklı) ve hafif olarak ayrılabilir (23). İmmün aracılıklı karaciğer hasarı, halotan, izofluran, sevofluran ve desfluran anestezisini takiben gelişebilir. Bu ciddi hasarın mekanizması immünolojiktir ve önceden volatil anestezi maruziyeti gerektirir. Halotan, izofluran ve desfluran sitokrom P450 enzimleri ile oksidatif metabolizmaya uğrayarak trifloroasetat oluşturur. Trifloroasetat-hepatosit bileşiği proteinlere kovalent olarak bağlanır ve hapten rolü oynar. Trifloroasetat oluşturan anesteziyelere tekrar maruziyet, ciddi hepatik nekroza yol açan bir immün yanıt oluşumunu tetikleyebilir. Sevofluran trifloroasetat ürünlerine metabolize olmaz ancak karbondioksit absorbanlarıyla temas ettiğinde Compound A oluşturur ve bu bileşikte immün aracılı mekanizmayı tetikler (24).

Karaciğer hasarının hafif formu halotan uygulamasını takip eder. Halotanın redüktif metabolizması aracılığı ile oluştuğu ve hepatik kan akımında ve bununla ilişkili olarak karaciğer oksijen sunumunda eş zamanlı bir azalma bulunduğu daha sık meydana geldiği düşünülüyor (25).

#### **2.1.5.2. İntravenöz Anestezi**

Bu ilaçlar hızlı anestezi indüksiyonunu kolaylaştırmak veya monitörize anestezi bakımı sırasında ve yoğun bakımda sedasyon sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Hipnoz, amnezi, analjezi ve hareketsizlik sağlamak açısından günümüzde kullanılan intravenöz anesteziyelere halen ideal ilaç değildirlere. Bu nedenle, genel olarak birden fazla ilaçla (inhalasyon anesteziyeleri, sedatif/hipnotikler, opioidler, kas gevşeticiler) “dengeli anestezi” uygulamaları yapılmaktadır (26).

#### **Propofol**

Propofol (2,6 –diisopropylphenol) hipnoz yapan bir alkilfenol grubu taşıır. Propofol anestezi indüksiyonunda en sık kullanılan ilaçtır (27).

Propofolün etki mekanizması gama-aminobütirik asit tip A üzerinden yönetilen klorid akımının potansiyelize edilmesi yoluyla olduğu tahmin edilmektedir.

Propofol karaciğerde hızla metabolize edilir. Geri kalan bileşiğin ise inaktif olduğu ve böbrekler yoluyla atıldığı tahmin edilmektedir. Plazma klirensinin yüksek ve hepatik kan akımından fazla olması, karaciğer transplantasyonunun anhepatik fazı

sırasında da doğrulandığı gibi, ekstrahepatik metabolizmanın önemini gösterir. Bu ekstrahepatik metabolizmada akciğerlerin büyük rol oynadığı düşünülmektedir ve tek bolus dozun %30'a yakını akciğerlerden elimine edilmektedir. Diğer intravenöz ilaçlarda olduğu gibi tek bolus doz sonrası ilacın etkisinin sonlanmasından yeniden dağılım sorumludur. Propofolun indüksiyon dozundan sonra hastanın uyanması 8-10 dakika içinde gerçekleşir (28).

Propofol beyin kan akımında ve serebral metabolik oksijen ihtiyacında bir azalmaya yol açar. Bu değişikliklerin gücü tiyopentale yakındır. Propofolün kafa içi basıncındaki düşüşe ek olarak ortalama arter basıncındaki (OAB) düşmesinde eşlik etmesi serebral perfüzyon basıncında kritik azalmalara neden olabilir (27). Diğer indüksiyon ajanlarının eşit anestezi dozlarıyla karşılaştırıldığında, propofol sistemik kan basıncında en belirgin düşüşe yol açan ajandır. Vazodilatasyon hem arteriyel, hem de venöz dolaşımında oluşur (29).

### **Barbitüratlar**

Tiyopental hızlı başlangıç süresi, kısa etkili olması ve heksobarbital gibi eksituar etkileri olmaması bakımından klinikte sıklıkla uygulanmaktadır (26).

Fenobarbital hariç barbitüratlar, oksidasyon yoluyla olmak üzere büyük oranda karaciğerde metabolize edilirler. Ortaya çıkan metabolitler inaktiftir ve bunlar idrarla ve konjugasyondan sonra safra yoluyla atılırlar. Her ne kadar tiyopentalin metabolizması daha yavaş ve eliminasyon yarı ömrü daha uzun olsa da, tek bolus doz sonrası derlenme metoheksital ve propofol kadar hızlıdır, çünkü derlenme metabolizmadan çok inaktif doku bölgelerine olan yeniden dağılımına bağlıdır (30).

Barbitüratlar, propofole göre sistemik kan basıncında daha az bir düşmeye neden olurlar. Her ne kadar barbitüratlar baroreseptör refleksini bozsalar da, kalp hızındaki dengeleyici artış kan basıncındaki düşüşü sınırlamaktadır ve kan basıncındaki düşüşü sınırlı olmaktadır (26).

### **Benzodiazepinler**

Perioperatif dönemde sıklıkla kullanılan benzodiazepinler arasında diazepam, midazolam, lorezapam ve selektif benzodiazepin antagonisti olan flumazenil bulunur.

Yüksek oranda yağda çözünebilir benzodiazepinler SSS'ne hızla girerler ve bu da etki başlangıç sürelerinin hızlı olmasına yol açar. Takiben, ilaç inaktif dokulara tekrar dağılır ve sonra da ilacın etkisi sonlanır. Benzodiazepinler karaciğerde mikrozomal oksidasyon veya glukuronid konjugasyon ile metabolize olurlar. Midazolam ve diazepamın metabolizması için temel yolak olan mikrozomal oksidasyon; yaş, hastalıklar (hepatit, siroz) ve enzim sistemlerinin etkinliğini değiştiren diğer ilaçların uygulanmasına oldukça duyarlıdır (26,31).

Dolaşım üzerine deprese edici etkilerinin daha az olmasına rağmen, midazolam veya diazepamın anestezi indüksiyonunda kullanılması barbitürat ve propofol karşı bir avantaj sağlamamaktadır (26).

### **Etomidat**

Etomidat analjezik özelliği olmayan ve hemodinamik etkileri minimal olan bir intravenöz anesteziktir. Etomidatın anestezi indüksiyonundaki karakteristik ve beğenilen özelliği bolus enjeksiyon sonrası kardiyovasküler stabiledir (27).

Metabolizması primer olarak ester hidrolizi ile olur ve metabolitleri idrar (%78) ve safra (%22) ile atılır. Uygulanan dozun %3'ten azı değişmeden idrarla atılır.

Etomidatın anestezi indüksiyonu için kullanılmasının adrenokortikal depresyon yaptığına dair tartışmalara rağmen, sonuçlar üzerine bir yan etki olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır (25).

Etomidat özellikle miyokardiyal kontraktilitesi zarar görmüş hastalarda, propofol ve barbitüratlara alternatif olarak hızlı intravenöz indüksiyon için kullanılabilir.

### **Opioidler**

Opioidler; dokunma, propriosepsiyon veya bilinç kaybı oluşturmaksızın analjezi oluşturan intravenöz analjezik ilaçlardır. Opioidler SSS'inde ve SSS dışındaki periferik dokulardaki reseptörlere bağlanarak, endojen peptid opioid reseptör ligandlarının (yani endorfinlerin) etkilerini taklit ederler (32,33). Opioid reseptörleri; mü, delta, kappa ve sigma olarak sınıflandırılırlar. Mü reseptörleri esas olarak supraspinal ve spinal

analjeziden sorumludurlar. Mü1 reseptörlerinin aktivasyonunun analjezi yaptığı tahmin edilirken, mü2 reseptörleri hipovekilasyon, bradikardi ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur (34). Kappa reseptör aktivitesi sedasyon ve spinal analjezi, delta reseptör aktivitesi analjezi ve epileptojenik aktivite, sigma reseptörü ise disfori ve halüsinasyon oluşturur (35).

### **Morfin**

Morfin opioid agonisti prototipidir. İnsanlarda morfin analjezi, öfori, sedasyon ve konsantrasyon yeteneğinde azalma yapar. Ağrının sebebi devam eder ancak morfinin küçük dozları bile ağrı eşiğini yükseltir. Analjezi, opioidler ağrılı stimulus oluşmadan önce uygulandığında (preemptif analjezi) en belirgindir (30). Opioidlerin klerensi esas olarak hepatik metabolizma ile olur; ancak yağ çözünürlüğündeki geniş farklılıklar opioidler arasındaki farmakokinetik farklılıklardan sorumludur (27).

Morfin SSS'ne zayıf penetre olur, bunun nedeni rölatif olarak yağda zayıf çözünürlüğü ve glukronik asitle hızlı konjugasyondur. Morfin-3-glukronid farmakolojik olarak inaktifken, morfin-6-glukronid mü reseptörlerine etki ederek analjezi ve solunum depresyonu yapabilir. Morfin glukronidlerinin eliminasyonu renal yetmezliği olan hastalarda bozulur ve beklenmeyen solunum depresyonuna neden olabilir. Cinsiyet opioid ilişkili analjeziyi etkileyebilir. Morfin kadınlarda daha yüksek analjezik potansi vardır ve daha yavaş başlangıç gösterir. Supin ve normovolemik hastalara uygulanan morfinin, büyük dozlarda (1mg/kg IV) direk miyokardiyal depresyon ya da hipotansiyona neden olması pek olası değildir (36).

### **Fentanil**

Fentanil analjezik olarak morfinden 75-175 kat daha potenttir. Potensinin daha fazla olması ve daha hızlı bir etki başlama süresi göstermesi, fentanilin morfine göre kan-beyin bariyerini geçişini kolaylaştıran yağda çözünürlüğünün daha fazla olduğunun göstergesidir. Benzer şekilde kısa etki süresi de hızlı redistribüsyona bağlıdır. Fentanil hepatik sitokrom P450 enzimlerinin (CYP3A) bir substratıdır ve ilaç etkileşimlerine duyarlıdır (27).



## **Remifentanil**

Remifentanil analjezik potansi fentanile benzeyen selektif bir opioid agonistidir. Kan-beyin denge zamanı 1,1 dakikadır. Remifentanil, kendini spesifik olmayan plazma ve doku esterazları tarafından inaktif metabolitlere hidrolize olur. Metabolizmasındaki bu farklılık remifentanilin kısa etkisinden, hızlı başlangıç ve sonlanmasından, nonkümülatif etkilerinden ve hızlı derlenmeden sorumludur. Remifentanilin context-sensitif yarı ömrü infüzyon süresinden bağımsızdır ve yaklaşık 4 dakika olduğu düşünülür (37). Remifentanil, opioide bağlı solunum depresyonu ya da aşırı sedasyon gibi istenmeyen etkilerden hızlı derlenme yapabilmesinden dolayı, genel anestezi ve sedasyon tekniğinin analjezik komponenti (0,05-2 µgr/kg/dak IV) olarak kullanılabilir. Remifentanilin infüzyonunun sonlandırılmasından önce, hasta uyanırken analjeziyi garanti altına almak için daha uzun etki süreli bir opioid de uygulanmalıdır.

Remifentanil, fentanil ve alfentanil gibi benzer ajanlarla kıyaslandığında, operasyon süresince daha stabil bir hemodinami sağlamaktadır (38,39). Yüksek dozlarda ve/veya propofol veya sevofluran gibi bir ajanla birlikte kullanıldığında oluşan hipotansiyon da, böyle bir etkinin istendiği girişimlerde tercih edilme nedeni olabilir (40).

## **Sufentanil ve Alfentanil**

Sufentanil analjezik potansi fentanilin 5-10 katı olan bir fentanil analogudur. Sufentanilin etki-yer denge zamanı fentanile benzer. Alfentanil, fentanilin beşte bir ila onda bir potensinde ve etki süresi üçte biri kadar olan bir fentanil analogudur. Sufentanil ve alfentanilin ikisi de karaciğerde metabolize olur (34).

## **Kas Gevşeticiler**

Kas gevşeticiler, depolarizan ve nondepolarizasyon kaş gevşeticiler olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Bu ayırım etki mekanizması, periferik sinir uyarılarına cevap ve bloğun geri çevrilmesindeki belirgin farklılıkları yansıtmaktadır.

Günümüzde klinik kullanımda olan tek depolarizan kas gevşeticisi süksinilkolin'dir. Etkisinin hızlı başlaması ve kısa sürmesi en önemli avantajlarıdır.

Süksinilkolin dolaşıma girince önemli bir kısmı süratle psödokolinesteraz tarafından metabolize edilir (41-43).

Depolarizan kas gevşeticilerin aksine, çok fazla nondepolarizan kullanma seçeneği mevcuttur. Hastaların nondepolarizan kas gevşeticilere değişken cevapları farmakokinetiklerindeki değişkenlikleri ile açıklanabilir, bu ise hipovolemi, hipotermi, hepatik veya renal hastalık varlığında değişebilir. Yüksek derecedeki iyonizasyonları ilacın büyük oranda renal ve hepatik eliminasyonuna yardım eder ve aynı zamanda ilacın renal reabsorbsiyonunu engeller. Renal hastalık sadece pankuronyum gibi uzun etkili nondepolarizan kas gevşeticilerin farmakokinetiklerini önemli biçimde etkiler. Orta etkili kas gevşeticiler karaciğerde (rokuronyum ve vekuronyum), plazma kolinesterazları (mivakuryum), Hofmann eliminasyonu (atrakuryum ve sisatrakuryum) veya bu mekanizmaların bir kombinasyonu ile elimine edilir (41-43).

### **2.1.5.3. Diğer Yardımcı Ajanlar**

#### **2.1.5.3.1. Esmolol**

Esmolol çok kısa etki süreli, kardiyoselektif ( $\beta_1$ ) beta-blokördür. İntravenöz olarak uygulanan esmolol, kalp hızını, daha az oranda da kan basıncını düşürür ancak yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler düz kaslardaki  $\beta_2$  reseptörleri inhibe ederler. Farmakolojik yarı ömrü 10-20 dakikadır. Erirositlerde bulunan esterazlarla yıkılır. Bundan dolayı herhangi bir nedenle tetiklenen anemide kısa etki süresi uzamaktadır (44,45). Esmololün karboksilik asit metabolitinin yarılanma ömrü ise çok daha uzundur (4 saat) ve uzun süreli esmolol infüzyonunda bu metabolit birikir.

Esmolol 0,5 mg/kg bolus verildiğinde entübasyona yanıtı baskılar ve postoperatif erken dönemde ortaya çıkan hipertansiyonu önler (46,47). Feokromasitoma operasyonlarında, gebeliğe bağlı hipertansiyonun ve tirotoksikozun intraoperatif yönetiminde, atan kalpte yapılan bypass operasyonlarında kalp hızını kontrol etmek amacıyla kullanılır (48,49). Verapamil ve diltiazem ile kıyaslandığında atriyal fibrilasyonu sinüs ritmine döndürmede daha etkili bulunmuştur (50,51).

Başlangıçta 30-60 saniye içinde 500 µg/kg yükleme dozu verildikten sonra 50-300 µg/kg/dak hızda infüzyonla devam edilir. Maksimum etki yaklaşık 5 dk içinde görülür; infüzyon kesildikten 25-30 dk sonrasına kadar etkisi devam eder (52).

### **2.1.5.3.2. Nitrogliserin**

Nitratlar; venlerin, büyük arteriollerin ve arterlerin düz kaslarını endotel bağımlı bir mekanizma ile gevşetirler. Verilen nitratlar, damar endotelinde veya civarında nitrik okside (NO) dönüşür. NO, guanilat siklazı, siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimi için aktive eder. Hücre içi cGMP artışı vazodilatasyona neden olur (53).

Nitrogliserinin düşük konsantrasyonları arteriollerden çok venleri dilate eder. Venöz dilatasyon sağ ve sol ventrikül büyüklükleriyle, diyastol sonu basınçlarını azaltır ancak sistemik vasküler dirençte çok az değişikliğe neden olur. Sistemik arteriyel basınç hafifçe düşebilir, kalp hızı değişmez ya da kan basıncındaki düşmeye bağlı olarak hafifçe artar. Pulmoner vasküler direnç ve kalp debisi hafifçe azalır. Nitratların iskemi üzerindeki en önemli etkisi venodilatasyondur (54). Venodilatasyon, preload'u ve end-diastolik volümü azaltarak miyokardiyal duvar tansiyonunu düşürür, miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır, miyokardiyal oksijen sunumunu artırır (53,55). Nitratlar serebral damarları genişleterek serebral otonöregülasyonu bozarlar. Bronş düz kaslarını gevşetirler. KOAH'lı hastalarda pulmoner vazokonstrüksiyona engel oldukları için hipoksiyi derinleştirebilirler.

Organik nitratlar ön ilaçlardır. Terapötik etkileri ortaya çıkmadan önce biotransformasyona uğramaları gerekir. Denitrasyon, nitratların etkinliğini önemli oranda azalttığından kandan hızla temizlenirler. Denitrasyon hızı kendine özgüdür ancak hepatik kan akımından ve karaciğer hastalığından etkilenir. Tekrarlayan dozlarda veya sürekli infüzyonla organik nitratların yüksek dozlarına maruz kalındığında bu ilaçların farmakolojik etkilerinde bir azalma olur.

Akut koroner sendrom ve sol ventrikül yetmezliği nitratların belli başlı endikasyonlarıdır. Akut enfarktüs ve sol ventrikül fonksiyonları azalmış hastalarda, enfarkt alanını sınırlar ve miyokardın duvar gerilimini azaltır ve miyokardiyal oksijen sunumunu iyi yönde etkiler. Parenteral nitrogliserin, ventrikül dolmuş basınçlarında hızlı bir azalma arzu edilen ve iskemik olmayan sol kalp yetmezliğinde kullanılır (54).

Kardiyak cerrahi sırasında meydana gelen hipertansiyonun kontrolünde sık başvurulan bir ilaçtır.

İlaç vazodilatasyona bağlı baş ağrısı, bulantı, ortostatik hipotansiyon ve refleks taşikardi yapabilir. Ciddi akciğer hastalığı olan hastalarda vazodilatasyona bağlı olarak kötüleşen ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu hipoksiye neden olabilir. Uzun süreli kullanımında methemoglobinemi meydana gelebilir.

### **2.1.6. Kontrollü Hipotansiyon**

Kontrollü hipotansiyon (KH) cerrahi girişim sırasında arteriyel basıncı düşürerek kan kaybını ve transfüzyon ihtiyacını azaltmayı hedefleyen bir tekniktir. İlk kez 1917'de Cushing tarafından ortaya konulmuştur (44,56).

Kansız cerrahi sahanın sağlanması orta kulak ameliyatlarında, endoskopik sinüs mikro cerrahisinde, plastik ve rekonstrüktif mikro cerrahide, oftalmolojik cerrahi ve beyin cerrahisinde çok büyük bir öneme sahiptir. KH ayrıca transfüzyon gereksinimini azaltabilmek için, ortopedik, ürolojik, kardiovasküler cerrahi ve karaciğer transplantasyonu gibi ortalama ya da aşırı kanama potansiyeline sahip birçok cerrahi türde de kullanılmaktadır (44,56).

KH sırasında vital organlar hipoperfüzyona maruz kalmamalı, organ perfüzyonu ile doku oksijenasyonu aynı seviyede tutulmalıdır. Bu yüzden KH genel olarak:

1. Sistolik kan basıncındaki (SKB) 80-90 mmHg'ye kadar düşüş ya da
2. Hipertansiyonu olmayan hastalarda ortalama arteriyel kan basıncın (OAB) 50-65 mmHg'ye kadar düşmesi ya da
3. Hipertansiyonu olan hastalarda OAB'nin en fazla %30 kadar düşmesi olarak tanımlanmaktadır (44).

KH kansız operasyon sahası sağlamak, kan ve kan ürünü kullanımını azaltmak için uygulanır. Operasyon sahasında kanamanın azaltılıp cerrahi görüşün iyileştirilmesi için uygulanan KH ile ilgili çalışmalarda OAB'nin 90 mmHg'dan 50-65 mmHg'ya düşmesi, ya da SKB'nin 125 mmHg'dan 70-90 mmHg'ya düşmesi, endoskopik sinüs

cerrahisi, mandibular osteotomi ve timpanoplasti vakalarında iyi bir ameliyat sahası sağladığı bildirilmektedir (44,57-59).

Kan kaybını azaltmak için KH uygulaması geçtiğimiz yarım yüzyılda çok tartışıldı. İlk KH çalışması Eckenhoff ve Rich tarafından 1966'da yayımlanmıştır. Bu çalışma OAB 60-65 mmHg'ye düştüğünde kan kaybının kontrole grubuna oranla %50'ye varan oranda azaldığını göstermiştir. Daha sonraki çalışmalar, yeni ajanlarla bir kontrol serisiyle ya da daha eski ajanlarla karşılaştırarak, basıncın bu seviyelerinin etkinliğini göstermeye devam etti. Mandibular osteotomide, pediatrik spinal cerrahide, turnikeli diz prostetik cerrahisinde, kalça ameliyatında, radikal prostatektomide kan kaybının KH ile azaldığı, total kalça protezi ameliyatında transfüzyon gereksiniminin düştüğü bildirilmiştir (44).

#### **2.1.7. Kontrollü Hipotansiyonun Kontrendikasyonları**

İleri derecede anemi, hipovolemi, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, diabetes mellitus, aterosklerotik vasküler hastalıklar, aşırı periferik dolaşım bozukluğu, serebrovasküler hastalık, renal veya hepatik yetmezlik ve kontrol altında olmayan glokomu olan hastalarda hastalarda KH uygulaması zararlı olabileceğinden kontrendikedir (60-62).

#### **2.1.8. Kontrollü Hipotansiyonda Fizyolojik Yöntemler**

Operasyon bölgesinde kan basıncının düşürülmesi ile kanamanın azaltılmasında fizyolojik mekanizmalar kullanılabilir. Operasyon bölgesinin kalp seviyesinden yukarıda tutulması bu alandaki kan basıncını azaltır, venöz basıncı düşürür. Ancak bu teknikte hava embolisi riski mevcuttur. Mekanik ventilasyonun etkilerinden de yararlanılmıştır. Pozitif basınçlı ventilasyon ile intratorasik basınç artar ve bunun sonucunda venöz dönüş, kardiyak output ve ortalama arter basıncı düşer. Pozitif basınçlı ventilasyon sırasında ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) uygulaması da venöz dönüşü daha çok azaltarak etkiyi artırır. Hiperventilasyon hipokapniye bağlı vazokonstriksiyon sağlayarak kan akımını azaltır. Hipoventilasyon ise hiperkapniye bağlı vazodilatasyon ile kan akımını artırır (60).

### **2.1.9. Kontrollü Hipotansiyonda Farmakolojik Ajanlar**

KH için ideal ajan kolay uygulanabilmeli, etki hızlı başlamalı ve kısa süreli olmalı, sonlandırıldığında etkisi kısa sürede kaybolmalıdır. Toksik metabolitleri olmamalı, vücuttan hızlı atılabilmeli, vital organlara ciddi etkileri olmamalı, etki doza bağımlı ve tahmin edilebilir olmalıdır. Ne yazık ki ideal tanımına uyan bir ajan henüz elimizde yoktur (44,60).

KH için kullanılacak ilaçlar şöyle sınıflandırılabilir:

1. Volatil anestezipler: Halotan, enfluran, izofluran, sevofluran, desfluran. Bu ajanlar sistemik vasküler rezistansı (SVR) düşürerek, OAB'nı düşürürler (60,63).

2. Direkt etkili vazodilatör ajanlar: Sodyum nitroprusid (arterioler ve venöz), nitrogliserin (özellikle venöz ve arterioler), hidralazin (arteriolar) pürin deriveleri (arteriolar) (56,60,64,65,).

3. Otonomik gangliyon blokeri ajanlar: trimetafan, pentolium. Otonomik gangliyonlardaki asetil kolin reseptörlerinin blokajı ve düz kas relaksasyonu ile periferik vazodilatasyon yaparak etkilerini gösterirler (62,63).

4. Alfa adrenerjik reseptör blokeri ajanlar: Fentolamin, fenoksibenzamin, klorpromazin (52,63,66).

5. Beta adrenerjik reseptör blokerleri ajanlar: Esmolol, propranolol, atenolol (25,52,63,66).

6. Kombine alfa ve beta adrenerjik reseptör blokeri ajanlar: labetolol (25,63).

7. Kalsiyum kanal blokeri ajanlar: Nikardipin. Periferik, koroner, serebral damarları bloke ederek etki ederler (60).

8. Prostaglandin E1 (PGE1) (60).

9. Opioid ajanlar: Remifentanil (45)

10. İntravenöz anestezi ajanlar: Propofol (45)

11. Alfa2 adrenerjik agonistler: Klomidin, deksmedetimidin

### **2.1.10. Kontrollü Hipertansiyonun Organ ve Sistemlere Etkisi**

Kontrollü hipotansiyonun organlara etkisi kontrollü hipotansiyonun şiddetine ve süresine bağlıdır (60-62).

#### **Kontrollü Hipotansiyonun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi**

KH uygulamalarında miyokardın metabolik ihtiyacı için gerekli olan oksijenin sağlanması temel noktadır. Sodyum nitroprussid gibi direk vazodilatör ajanlar refleks taşikardi yaparlar. Bu miyokardın oksijen ihtiyacının artması, diyastol basıncının ve süresinin azalması demektir. Sonuç olarak miyokard perfüzyonu azalabilir. Anestezik ilaçlar ise miyokardın metabolik ihtiyacını azaltarak, miyokardı iskemiden korur. Adenozin, isofluran ve sodyum nitropurissid koroner çalma fenomeni oluşturabilirler. Ancak isofluran metabolik ihtiyacı azaltıp, kolletral dolaşımı açarak perfüzyona katkıda bulunur (60,62,63).

#### **Kontrollü Hipotansiyonun Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

KH sırasında serebral sirkülasyon radyoaktif xenon, elektroensefalogram monitorizasyonu ve jugüler venöz oksijen kontenti ölçümleri yapılarak ve KH'da serebral hemodinamide kalıcı değişiklikler oluşmadığı bildirilmiştir. Serebral otonöregülasyon, tümör çevresi dokularında, akut subaraknoid kanamada ve post travmatik durumlarda kaybolur ve kronik hipertansiyonda da bu otonöregülasyon bozulur. Normotansif kişilerde PaCO<sub>2</sub> değeri 20-70 mmHg arasında iken serebral kan akımı lineer olarak azalırken OAB 50 mmHg'nın altına düştüğünde PaCO<sub>2</sub>'e serebral kan akımı azalması cevabı görülmez (60,62,63).

#### **Kontrollü Hipotansiyonun Solunum Sistemi Üzerine Etkisi**

Kardiyak output'un azalması, ortalama hava yolu basıncının artması ve başyukarı pozisyon; ölü boşluğun artmasına neden olur ve KH sırasında CO<sub>2</sub> artabilir. Şantın artması oksijenizasyonu bozabilir. Bu durum kronik olarak şant fraksiyonu artmış KOAH hastaları için geçerli değildir (60,62,63).

## **Kontrollü Hipotansiyonun Üriner Sistem Üzerine Etkisi**

Böbrekler normalde kardiyak output'un %20-25'ini alırlar. OAB'nın 75 mmHg'nin üstünde olduğu durumlarda renal perfüzyon korunurken, bu değerin altında renal perfüzyon bozulmaya başlar (60,62,63).

## **Kontrollü Hipotansiyonun Splanknik Dolaşım Üzerine Etkisi**

Otoregülasyonun hepatik arter yatağında sınırlı olması ve hepatik vende olmaması KH sırasında hepatik perfüzyonda aşırı değişiklikler meydana gelebilir. Bu duruma cerrahi stress, barorefleks aktivasyon ve ekzojen vazopressörler katkıda bulunur. Bağırsakların otoregülasyonu, böbrek ve beyinden daha zayıftır ve ayrıca splanknik sirkülasyonun monitorizasyonu çok zordur (60,62,63).

### **2.1.11. Kontrollü Hipotansiyonun Komplikasyonları**

Komplikasyonlar KH'nun yetersiz kalması veya aşırı uygulanması nedeniyle olmaktadır. Serebral tromboz, azalmış spinal kord perfüzyonuna bağlı hemipleji, akut tübüler nekroz, masif hepatik nekroz, miyokard infarktüsü, kardiyak arrest ve retinal arter trombozuna veya iskemik optik nöropatiye bağlı körlük, perioperatif derin ven trombozu gelişebilecek komplikasyonlardır. Eğer hastada anemi varsa komplikasyon görülme riski daha yüksek olacaktır (62,63). Sinir sistemi komplikasyonları olarak da baş dönmesi, uyanmanın gecikmesi ve serebral tromboz görülebilir. Anüri veya oligüri diğer potansiyel komplikasyonlardır (60).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından 2008 ile 2010 yılları arasında yapılan Karaciğer nakli vericilerine Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD tarafından uygulanan anestezi yöntemleri, hastaların retrospektif olarak anestezi takip formları taranarak karşılaştırıldı. Hastalar arasında anestezi indüksiyonu ve idamesi açısından fark yok iken, KH oluşturmak amacı ile remifentanil, nitrogliserin ve esmolol olmak üzere üç farklı farmakolojik ajan kullanılmıştı. Bu nedenle hastalar, remifentanil grubu (Grup R), nitrogliserin grubu (Grup N) ve esmolol (Grup E) grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 18-60 yaş arası, 78 hastanın dosyası taranmış, anestezi formlarındaki bilgiler tek tek kaydedildi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, ASA sınıflandırması, toplam anestezi süresi, toplam cerrahi süresi kaydedildi. Operasyon sırasında hastalarda oluşan toplam kanama miktarı, idrar miktarı (diseksiyon, rezeksiyon ve cerrahi sonunda) kaydedildi. Operasyon sırasında hastalara verilen toplam sıvı miktarı ile bu sıvıların cinsi (kristaloid, kolloid, kan ve kan ürünleri) kaydedildi. Operasyon sonunda operasyonu gerçekleştiren cerraha daha önceki benzer girişimlerdeki tecrübesine göre operasyon sahasındaki kanama durumunu değerlendirdiği cerrah kanama skoru her hasta için kaydedildi. (Cerrah Kanama Skoru; 1= Daha önceki benzer cerrahilere göre çok az kanama, 2= Daha önceki benzer cerrahilerden daha az kanama, 3= Daha önceki benzer cerrahilerle aynı düzeyde kanama, 4= Daha önceki benzer cerrahilerden daha çok kanama 5= Daha önceki benzer cerrahilerden çok daha fazla kanama). Anestezik ajanlar (indüksiyon ve idamede

kullanılan) ve diğer anestezi olmayan ek ilaçlar dozlarıyla birlikte kaydedildi. Operasyon boyunca hastaların anestezi takip formlarında beş dakikada bir yazılmış olan sistolik kan basınçları, ortalama arter basınçları, kalp hızı (KAH) ve santral venöz basınç (SVB) değerleri, 30 dakikada bir kaydedildi. Operasyon bitiminde ekstübe edilen ve yoğun bakıma entübe olarak gönderilen hastaların sayısı kaydedildi. Ekstübe olan hastaların ekstübasyon, göz açma ve derlenme süreleri dakika olarak kaydedildi. Operasyon sırasında gözlenmiş ve kaydedilmiş komplikasyonlar yazıldı.

### **İstatistiksel Analiz:**

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Deđerkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Her üç grubun istatistiksel olarak karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi, Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için varyansların homojen olduğu durumlarda Tukey testi varyansların homojen olmadığı durumlarda Tamhane'nin T2 testi ve Bonferoni düzeltmeli Mann-Whitney U testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Gruplar arasında demografik özellikler, anestezi ve cerrahi süreleri açısından istatistiksel bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

KAH açısından üç grup karşılaştırıldığında, 0., 30.,60., 90., 150.,ve 300. dakikalarda istatistiksel olarak fark görülmezken ( $p>0.05$ ), 180., 240. ve 270 dakikalardaki KAH açısından istatistiksel olarak fark bulundu ( $p<0.05$ ). 180. dakikadaki KAH için grup N ile E arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ( $p = 0.005$ ), grup R ile grup N ve E arasında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). 240. dakikadaki KAH açısından grup N ile grup E arasında istatistiksel olarak fark varken ( $p = 0.004$ ), grup R ile grup N arasında ise fark bulunmadı. 270. dakikadaki KAH'na bakıldığında ise grup N ile grup E arasında ( $p=0.02$ ) ve grup R ile E arasında ( $p= 0.04$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. 120 ve 150 dakikalardaki KAH grup N ile E arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.016$ ) (Grafik 1).

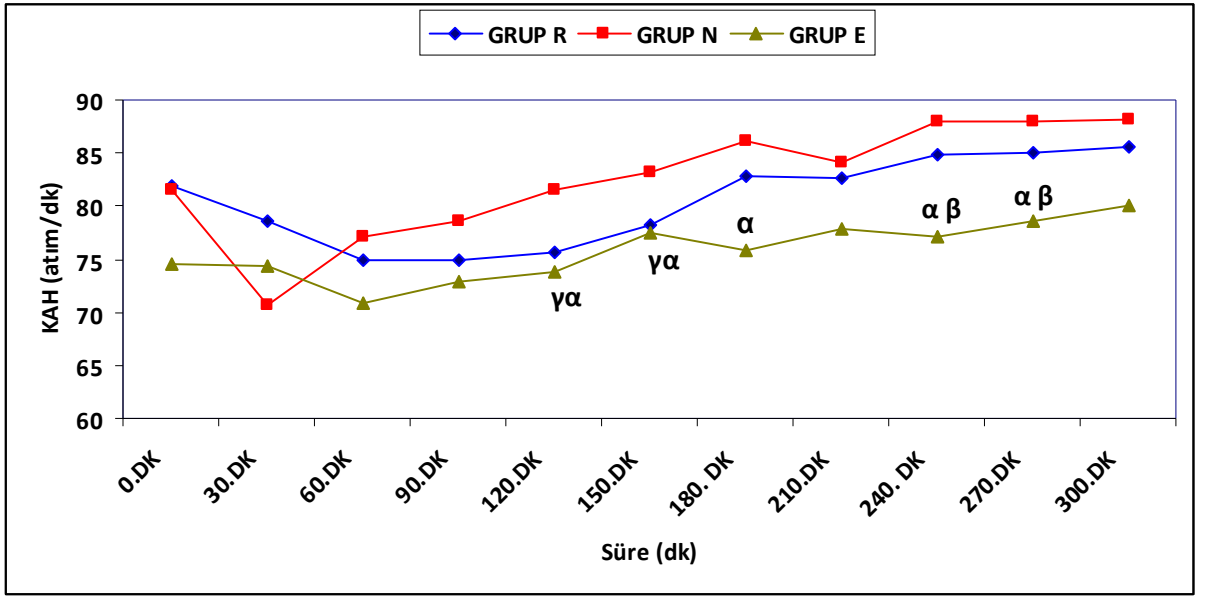
SAB açısından üç grup karşılaştırıldığında, sadece 300. dakikada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu da incelenecek olursa 300. dakikada grup R ile E arasında anlamlı istatistiksel olarak fark varken ( $p=0.01$ ), grup R ile E ve grup R ile N arasında fark bulunmadı (Grafik 2).

**Tablo 1:** Grupların demografik özellikleri ve Perioperatif Veriler

	<b>Grup R</b>	<b>Grup N</b>	<b>Grup E</b>
	<b>(n=34)</b>	<b>(n=32)</b>	<b>(n=12)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	30.9±12	33.3± 11.7	31.42±10.2
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	12/22	12/20	9/3
<b>Boy (cm)</b>	169.82±7.9	168.40±8.4	164.25±9.6
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	72.4±14.5	70.8±11	66.3±8.5
<b>BMI</b>	25.04±4.5	25.26± 4	28.80±14.5
<b>ASA (I/II)</b>	34/0	30/2	12/0
<b>Anestezi Süresi (sa)</b>	6.76±1.32	6.64±1.13	6.69±1.68
<b>Operasyon Süresi (sa)</b>	6.14±1.3	6.17±1.15	6.02±1.65
<b>Toplam Verilen Sıvı (mL)</b>	5276±1639	5310±1347	3862±1200
<b>Tahmini Kanama (mL)</b>	486±286	381±222	319±146
<b>İdrar Miktarı (mL)</b>	1459±743	1309±674	1556±505
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>			
<b>Diseksiyon</b>	13.2±1.2	13.2±1.4	12.6±1.6
<b>Rezeksiyon</b>	13.2±1.4	12.7±1.4	13.3±1.7
<b>Operasyon Sonu</b>	12.8±1.6	12.0±1.8	13.3±2.2
<b>INR</b>			
<b>Diseksiyon</b>	1.18±0.1	1.17±0.1	1.23±0.3
<b>Rezeksiyon</b>	1.30±0.2	1.25±0.1	1.23±0.2
<b>Operasyon Sonu</b>	1.41±0.2	1.34±0.2	1.37±0.3

OAB, SVB açısından her üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Grafik 3 ve 4).

**Grafik 1: Kalp atım hızları**

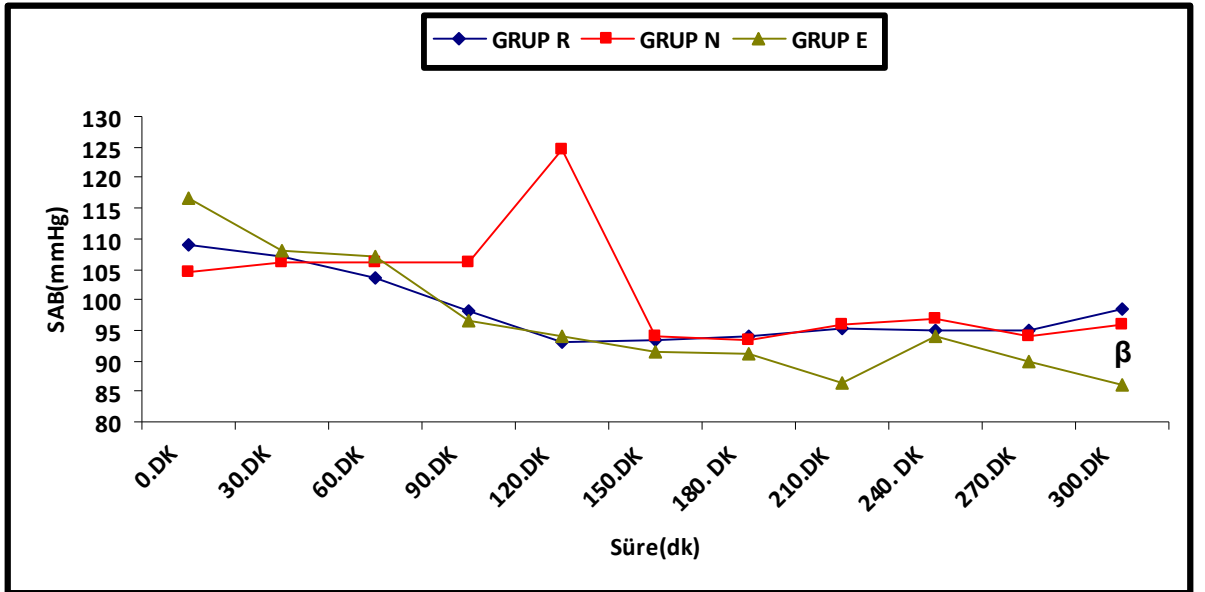


α: Grup N ile Grup E karşılaştırıldığında  $p < 0.05$

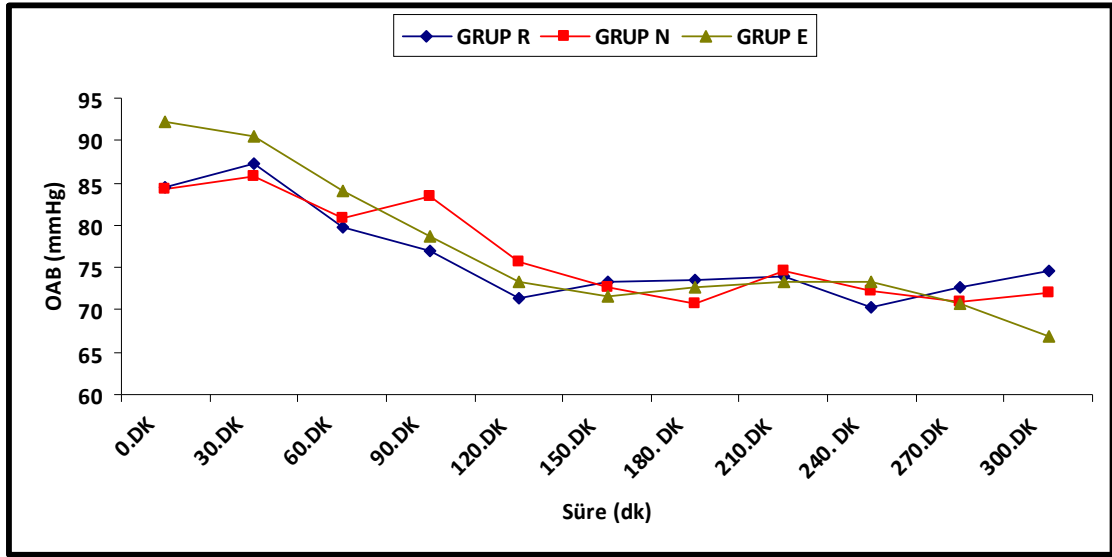
β: Grup R ile Grup E karşılaştırıldığında  $p < 0.05$

γ: Grup R, Grup N, Grup E karşılaştırıldığında  $p < 0.05$

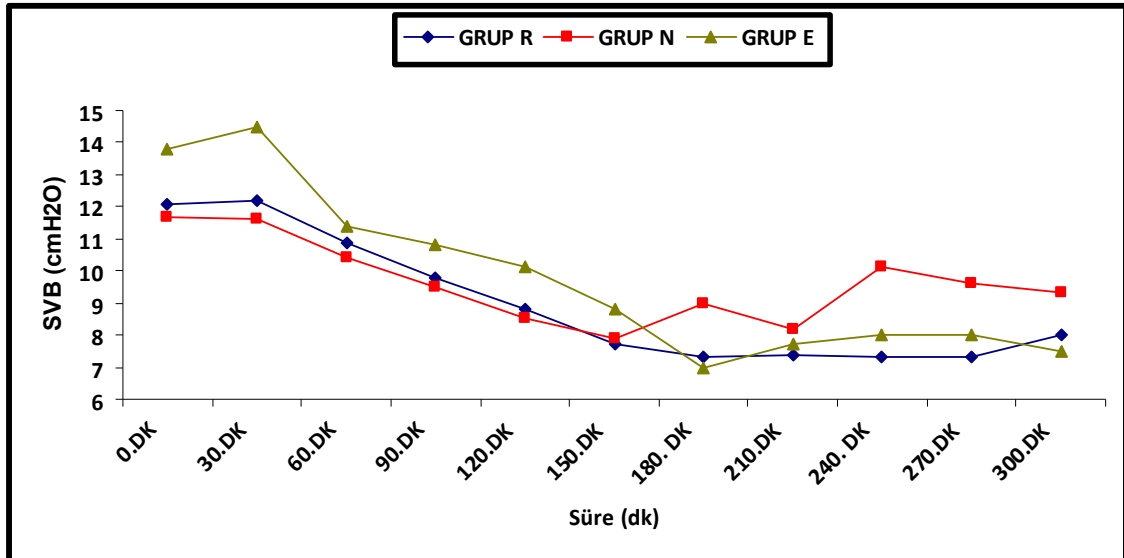
**Grafik 2: Sistolik arter basınçları**



**Grafik 3:** Ortalama arter basınçları



**Grafik 4:** Santral venöz basınçları



İntraoperatif verilerden olan Hb, INR takibi, idrar çıkışları ve tahmini kan kaybı açısından gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 1).

İntraoperatif verilen sıvıların karşılaştırılmasında ise Grup R ile Grup N arasında istatistiksel olarak fark olmazken ( $p>0.05$ ), Grup R ile Grup E arasında ve Grup N ile E arasında istatistiksel olarak fark gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 1).

Göz açma süresi, ekstübasyon süresi ve derlenme süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 2).

**Tablo 2: Grupların göz açma, ekstübasyon ve derlenme süresi ortalamaları**

	<b>Grup R</b> (n=34)	<b>Grup N</b> (n=32)	<b>Grup E</b> (n=12)
<b>Göz Açma Süresi (dk)</b>	47.5±13	45.3±16	46.8±14
<b>Ekstübasyon Süresi (dk)</b>	46.7±13	43.3±15	46.0±13
<b>Derlenme Süresi (dk)</b>	60.1±20	56.3±16	55.1±14

Komplikasyon olarak hipertansiyon Grup R’de 6, Grup N’de 8 ve Grup E’de 3; hipotansiyon Grup R’de 2 olguda saptandı. Grup R’de 24, Grup N’de 16 ve Grup E’de 11 olguda furosemid kullanıldı.

Cerrah kanama skoru, Grup R’de  $1.56 \pm 0.5$  (range 1-2), Grup N’de  $1.69 \pm 0.47$  (range 1-2) iken Grup E’de  $3.67 \pm 0.49$  (range 3-4) idi ve istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ( $p < 0.05$ ). Grup E ancak 12 olgu ile tamamlanabildi. Esmolol ile başlanan ancak cerrahi ekip tarafından, cerrahi görüşün ileri derecede bozulduğu ve rezeksiyonun zorlaştığı ifade edilmesi nedeniyle esmolol kullanımına rezeksiyon sonlanmadan son verilen 20 olguya başka bir ajanla devam edilerek çalışma dışı bırakıldı.

## 5. TARTIŞMA

Kan kaybını azaltmak için KH uygulaması geçtiğimiz yarım yüzyılda çok tartışılmıştır. İlk KH çalışması Eckenhoff ve Rich tarafından 1966'da yayımlanmıştır (67). Bu çalışma, OAB 60-65 mmHg'ye düştüğünde kan kaybının kontrole grubuna göre %50'ye varan oranda azaldığını göstermiştir. Daha sonraki çalışmalar, yeni ajanlarla bir kontrol serisiyle ya da daha eski ajanlarla karşılaştırarak, basıncın bu seviyelerinin etkinliğini göstermeye devam etti. Mandibular osteotomide, pediyatrik spinal cerrahide, turnikeli diz prostetik cerrahisinde, kalça ameliyatlarında, radikal prostotektomide kan kaybının KH ile azaldığı, total kalça protezi ameliyatında transfüzyon gereksiniminin düştüğü gösterildi (44,68-72). Bundan başka KH sayesinde iyi bir operatif saha görünümü oluştuğu bildirilmektedir (44,57-59).

KH oluşturmak için birçok yöntem ve farmakolojik ajan kullanılmıştır. Bu çalışmada ise başlıca üç ajanın etkisi kıyaslanmıştır: remifentanil, nitrogliserin ve esmolol. Özellikle remifentanilin orta kulak cerrahisi ve endonazal sinüs cerrahisi gibi cerrahilerde kanama miktarını azaltarak daha iyi cerrahi çalışma alanı sağladığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (58,73-76). Degoute ve ark (73) timpanoplasti yapılacak hastalarda remifentanil, nitroprusside ve esmololu karşılaştırdığı çalışmada, remifentanil ve nitroprussidin orta kulak kan akımını esmolole göre daha fazla düşürdüğü ve daha iyi cerrahi alan kanama skoruna neden olduğunu göstermişlerdir. Richa ve ark (74) dexmedetomidine ile remifentanili timpanoplasti ameliyatlarında karşılaştırmışlar ve cerrahi alan kanama skoru ve KH açısından remifentanili daha etkin bulmuşlardır. Celebi ve ark (75) timpanoplasti yapılacak hastalarda remifentanil ile



esmololü karşılaştırmış, cerrahi alan kanama skoru remifentanilde daha düşük bulunmuş ancak kısa postoperatif dönemde kognitif fonksiyonlar her iki grupta benzer bulunmuş. Hancı ve ark (76) yaptığı bir başka çalışmada ise remifentanil, alfentanil ve sodyum nitroprusside kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve kanama miktarını azaltma ve uygun cerrahi koşullar sağlamak açısından daha etkin bulunmuştur. Bizim çalışmamızda toplam kanama miktarı ve operasyon sonu hemoglobun miktarları açısından her üç grupta anlamlı fark bulunmadı.

Esmolol grubunda operasyon sonu kanama miktarı diğer iki gruba kıyasla aynı olmasına karşın cerrahi alan kanama skoru diğer iki gruba göre anlamlı yüksekti. Cerrahi rezeksiyon sırasında cerrahi görüşü kötüleştirdiği için kullanımından vazgeçilmiş ve grubun toplam olgu sayısı 12’de kalmıştır. Esmololün kullanıldığı diğer başarılı KH uygulamalarına karşın donör hepatektomi yapılan olgularda böyle bir durumla karşılaşılması ajanın kan basıncını düşürmesinden daha çok negatif inotropik etkisinin dominant olmasına bağlı olabilir. Grupların intraoperatif kalp hızlarına baktığımızda 120., 150., 180.,240. ve 270. dk’da kalp hızı açısından esmolol grubunda anlamlı azalma vardı. Bu zaman dilimleri tüm hasta gruplarında rezeksiyon fazına denk gelmektedir. Bu dakikalarda esmolol alan grupta, nitrogliserin grubuna göre kalp hızında düşme daha belirgindi. Biz bu değişikliği esmololün bir beta bloker olması nedeniyle, kalp hızını kan basıncına göre daha önemli derecede düşürmesine ve nitrogliserinin kan basıncındaki düşmeye sekonder kalp hızında daha fazla artış yapmasına bağladık.

Yapılan çalışmalarda, perioperatif SVB değerleri ile toplam kan kaybı ve kan ürünü kullanımı arasındaki ilişki tam ortaya konulamamıştır. Sonuçta iki değer arasında pozitif ya da negatif ilişki olduğu belirtilmekte, bazı yayınlarda düşük SVB değerlerinin daha düşük kan kaybı ile ilgili olduğu belirtilirken, başka yazılarda ise kan kaybının SVB düzeyi ile ilişkisiz olduğu sonucu çıkarılmaktadır. William ve ark (77) 1803 ardışık karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda, rezeksiyonlar trendelenburg pozisyonu ve düşük SVB değeri (<5 mmHg) eşliğinde yapılmış ve ortalama tahmini kan kaybı miktarı 600 mL olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde Melendez ve ark (78), 1991-1997 yılları arasında, düşük SVB uygulanan major hepatik rezeksiyon geçiren 496 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, SVB < 5 mm Hg tutulmuş ve ortalama kan kaybı 645 mL olarak belirlenmiştir. Önceki çalışmaya benzer özellikler taşıyan bu geniş seri

çalışmada hastalar 15 derecelik trendelenberg pozisyonunda tutulduğu ifade edilmektedir. Böylece düşük SVB'nin vena cavanın distansiyonunu engelleyerek, KC diseksiyonu sırasında retrohepatik ve major hepatik venlerin mobilizasyonunu kolaylaştırdığı, hepatik rezeksiyon sırasında kanamayı minimize ettiği ve kazara yapılan venöz yaralanmaların azaldığı belirtilmiştir. Hepatik rezeksiyon yapılan 100 hastayı kapsayan başka bir çalışmada ise rezeksiyon sırasında SVB  $\leq$  5 mmHg olan grupla, SVB  $>$  5 mmHg olan hasta grupları karşılaştırılmıştır. Tüm hastalardaki ortalama kan kaybı 450 mL bulunurken, SVB  $\leq$  5 mmHg olan hastalarda ortalama kan kaybı 200 mL, SVB  $>$  5 mmHg olan hastalarda ise 1000 mL olduğu ifade edilmiştir (79). Bu çalışmada KC rezeksiyonu sırasında SVB  $\leq$  5 mmHg olan hastalarda kan kaybı ve kan transfüzyonu gereksiniminin SVB  $>$  5 mmHg olan hastalara kıyasla önemli derecede azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, birçok çalışmada hepatektomi operasyonlarında SVB'nin intraoperatif hemorajiyi en aza indirmek için parankim kesisi sırasında 5 mmHg altında tutulması gerektiği savunulmaktadır (6,78-80). Ancak dikkat edilmesi gereken önemli bir husus tüm bu çalışmaların genelde KC'in benign ya da malign tümör rezeksiyonu geçiren hastalar üzerinde yapılmış olmasıdır.

Tüm bu bahsedilen çalışmaların aksine, sağlıklı bireyleri içeren donör hepatektomi olgularında yapılan son çalışmalarda, SVB'nin intraoperatif kan kaybıyla ilişkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Chhibber ve ark (81), donör hepatektomi yapılan 100 hastada yaptıkları çalışmada, ortalama kan kaybını 549 mL olarak bulmuştur. Bu çalışmada, SVB  $\leq$  5 mmHg olan 39 hastada kan kaybı ortalaması 546 mL, SVB  $>$  5 mmHg olan 61 hastada ise 550 mL olarak bulunmuştur. İntraoperatif kan kaybı miktarında, rölatif olarak düşük SVB'ye sahip olgularda belirgin bir azalma göstermemiştir. Literatürde görebildiğimiz kadarı ile en büyük seriyi yayınlayan (984 olgu) Kim ve ark (1), yalnızca 4 olguya transfüzyonun yapıldığı belirtilen çalışmada SVB değeri ile kan kaybı arasında bir paralellik olmadığını göstermiştir. Dikkat çekici nokta, operasyon boyunca en yüksek SVB değerinin  $5.3 \pm 1.8$  mmHg olmasına karşın, kan kaybı miktarının, Chhibber ve ark.'nın çalışmasındaki SVB değeri 5'in üzerinde olan hastaların kan kaybı miktarından % 25 kadar daha fazla olması idi. Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki hasta popülasyonun kompozisyonu kan kaybı açısından önemlidir ve SVB değeri kan kaybını tahmin etmede yetersiz kalmaktadır. Hatta Niemann ve ark (2) SVB monitörizasyonunun kan kaybı ile paralellik göstermediğini, aksine SVB monitörizasyonu yapılmayan olgulara daha az sıvı infüzyonu yapıldığını

belirtmektedir. Bu çalışmada sonuç olarak ileri düzeyde tecrübeye sahip merkezlerde, iyi seçilmiş olgularda SVB monitörizasyonunun gereksiz olduğu ifade edilmektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçların da bu fikri destekler doğrultusunda olduğu kanaatini taşımaktayız. Bizim elde ettiğimiz sonuçlarda operasyon boyunca SVB değerleri tüm gruplarda 5 mmHg'nın üzerinde idi ve kan kaybı miktarı yaklaşık 400 mL ile donör hepatektomi olgularını içeren yukarıdaki çalışmaların sonuçlarına yakın, hatta daha düşük düzeydeydi. Sonuç olarak biz de seçilmiş olgularda SVB monitörizasyonunun göreceli olarak invaziv kaldığını ve kesin endikasyon olmadığını düşünmekteyiz.

İntraoperatif kullanılan sıvı miktarları açısından değerlendirildiğinde Grup E'de, diğer iki gruba göre anlamlı düşük kaldı. Nitrogliserin, venöz kapasitan damarlarda direkt vazodilatör olduğundan venöz dönüşü ve önyükü azaltır. Bu hastalarda rölatif bir hipovolemi varlığını düşündürüp, kristalloid verilme miktarını artırmış olabilir. Remifentanil ise bradikardiye, arteriyel kan basıncında düşüşe, venodilatasyona ve sempatik reflekslerde azalmaya neden olabilir (82). Bu etkilerinden dolayı hastalarda daha fazla hemodinamik insitabilite neden olmuş ve bu nedenle sıvı bolusları bu grupta daha fazla yapıldığı için esmolol grubuna göre daha fazla kristalloid verilmiş olabilir.

Hastalarda koagülasyon parametrelerini etkileyeceği için hipotermiden kaçınılmalıdır. Bu çalışmadaki hastalarda vücut ısısı özefagial ısı probu ile takip edilmiş ve hiç bir hastada hipotermi görülmemiştir. Hipotermiden kaçınmak için infüzyon sıvıları ısıtılarak verildi. Ayrıca ısıtıcı battaniyeler kullanıldı. Vücut ısıları tüm gruplarda > 36 °C arasında tutuldu.

Cerrah kanama skoru esmolol grubunda, diğer gruplara oranla yüksekti. Çalışmamızda grupların içerdiği olgu sayısı esmolol grubunda, venöz konjesyon ve cerrahi konfor bozukluğu nedeniyle düşük kaldı. Biz bu nedenle esmololün donör hepatektomi olgularında KH için uygun bir ajan olmadığı kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak canlı vericili karaciğer naklinde donörlerde kontrollü hipotansiyon uygulaması kan kaybını azaltmada etkili bir yöntem olabilir. İdeal cerrahi konfor sağladığı için esmolole kıyasla remifentanil ve nitrogliserin bu amaçla daha uygun ajanlardır. Ayrıca SVB değeri kan kaybını öngörmede belirleyici değildir. Yaptığımız literatür taramalarında CVKN donörlerinde KH uygulamasına ait bir çalışmaya rastlamadığımız için çalışmamızın değerli olduğunu düşünüyoruz. Ancak retrospektif ve hasta sayısının az olması nedeniyle prospektif ve daha fazla sayıda olgu içeren çalışmaların daha değerli bilgi verebileceğine inanmaktayız. Bu nedenle yaptığımız bu çalışmanın, başka araştırmacılara yön vereceğini düşünmekteyiz.

## 7. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Geçen 20 yıllık sürede karaciğer nakline gereksinim gösteren hasta sayısı, bağışlanan organ sayısı arasındaki fark çok artmıştır. Kadaverik donör organ yetersizliğinden kaynaklanan ihtiyacı karşılamak için, canlı vericili karaciğer nakli, son dönem karaciğer hastalığında kabul edilen tedavi yaklaşımı olmuştur.

Bu çalışmada esas hedefimiz değişik farmakolojik ajanların kullanılarak kontrollü hipotansiyon uygulaması içine dahil edilen olguların kıyaslanmasıdır.

**Yöntem:** Retrospektif olarak 18-60 yaş arası, 78 hastanın dosyası tarandı. Hastalar arasında anestezi indüksiyonu ve idamesi açısından fark yok iken, KH amacıyla remifentanil, nitrogliserin ve esmolol olmak üzere üç farklı farmakolojik ajan kullanılmıştı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, boyu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, ASA sınıflandırması, toplam anestezi süresi, toplam cerrahi süresi, ekstübasyon, göz açma ve derlenme süreleri dakika olarak kaydedildi. Operasyon sonrasında hastalarda oluşan tahmini kanama miktarı, operasyon sonu toplam idrar miktarı ve hastalara verilen toplam sıvı miktarı ile bu sıvıların cinsi kaydedildi. Cerrah kanama skoru her hasta için kaydedildi. Operasyon boyunca hastaların sistolik kan basınçları, ortalama arter basınçları, kalp hızı ve santral venöz basınç değerleri, 30 dakikada bir kaydedildi.

**Bulgular:** Gruplar arasında demografik özellikler, anestezi ve cerrahi süreleri, göz açma, ekstübasyon ve derlenme süreleri açısından ve intraoperatif verilerden olan OAB, SVB, Hb, INR takibi, idrar çıkışları ve tahmini kan kaybı açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

KAH açısından üç grup karşılaştırıldığında, 120., 150.,180., 240. ve 270 dakikalardaki KAH açısından istatistiksel olarak fark bulundu ( $p<0.05$ ). Operasyonun 120., 150., 180., 240., 270. dakikalardaki KAH esmolol grubunda, nitrogliserin grubuna göre anlamlı düşük bundu. 270. dakikada ise esmolol grubu remifentanilden daha düşüktü.( $p<0.05$ ).

Cerrah kanama skoru esmolol grubunda, remifentanil ve nitrogliserin grubuna kıyasla anlamlı yüksekti ( $p<0.05$ ).

İntraoperatif verilen sıvıların karşılaştırılmasında remifentanil grubu diğer gruplara göre anlamlı daha yüksekti. ( $p<0.05$ ).

**Tartışma ve Sonuç:** Sonuç olarak canlı vericili karaciğer naklinde donörlerde kontrollü hipotansiyon uygulaması kan kaybını azaltmada etkili bir yöntem olabilir. İdeal cerrahi konfor sağladığı için esmolole kıyasla remifentanil ve nitrogliserin bu amaçla daha uygun ajanlardır. Ayrıca SVB değeri kan kaybını öngörmede belirleyici değildir.Yaptığımız literatür taramalarında CVKN donörlerinde KH uygulamasına ait bir çalışmaya rastlamadığımız için çalışmamızın değerli olduğunu düşünüyoruz. Ancak retrospektif ve hasta sayısının az olması nedeniyle prospektif ve daha fazla sayıda olgu içeren çalışmaların daha değerli bilgi verebileceğine inanmaktayız.

**Anahtar kelimeler:** Donör hepatektomi, kontrollü hipotansiyon.

## 8. SUMMARY

**Background and aim:** The difference between patients whom has liver transplantation requirement and donated organs had been increased last 20 years. Shortage of cadaveric donors provides living related liver transplantation is an accepted treatment modality for end-stage liver disease.

In this study, our main goal is comparison of cases including different pharmacologic agents for application of controlled hypotension (CH).

**Patients and methods:** We retrospectively scanned files of the 78 patient aged between 18-60 years. Although, there was no difference between anesthesia induction and maintenance, three different pharmacologic agents as remifentanil, nitroglycerin and esmolol for CH had been used. The patients' demographics as gender, age, height, body weight, body mass index, ASA physical status, and perioperative data as total anesthesia time, total surgery time, extubation, eye opening and emergence time were recorded. Postoperative data as the amount of estimated bleeding, total urine output, total consumed amount and type of intravenous fluids were recorded. Surgeon bleeding score was recorded for each patient. Systolic and mean arterial pressure (SAP and MAP), heart rate (HR) and central venous pressure (CVP) values were recorded in every 30 minutes, intraoperatively.

**Results:** There were no difference for data regarding demographics, total anesthesia and surgery times, extubation, eye opening and emergence times, MAP, CVP, hemoglobin and INR values, urine output and estimated bleeding amount between groups.

There were statistically significant difference between three groups for HR values in 120., 150., 180., 240. and 270. minutes ( $p<0.05$ ). The HR values of esmolol group in the same times were significantly lower than other two groups. At the 270. minutes values of esmolol group were lower than remifentanil group ( $p<0.05$ ).

Surgeon bleeding score was significant higher in esmolol group than remifentanil and nitroglycerine groups ( $p<0.05$ ). There was higher consumption of intraoperative fluids in remifentanil group than other groups ( $p<0.05$ ).

**Discussion and conclusion:** As a result, the application of CH in living related liver transplantation may be an effective method for decreasing blood loss. Remifentanil and nitroglycerin were suitable agents that provided ideal surgical comfort than esmolol according to this aim. Additionally, CVP values don't predict blood loss as a marker. We searched literature but we didn't find any study about CH application for living related liver transplantation donors. From that reason we believe our study is valuable. But we have some limitations as our study was retrospective manner and we had limited number of patients. We believe that further prospective studies should be done with increased number of patients.

**Key words:** Donor hepatectomy, controlled hypotension.



## 9. KAYNAKLAR

1. Kim YK, Chin JK, Kang SJ, Jun IG, Song JG, Jeong SM, Park JY. And Hwang GS. Association between central venous pressure and blood loss during hepatic resection in 984 living donors. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 601-6.
2. Nieman CU, Feiner J, Behrends M, Eilers H, Ascher NL and Roberts JP. Central venous pressure monitoring during living right donor hepatectomy. *Liver Transpl* 2007; 13: 266-71.
3. Cunningham JD, Fong Y, Shriver C, Melendez J, Marx WL, Blumgart LH. One hundred consecutive hepatic resections. Blood loss, transfusion, and operative technique. *Arch Surg* 1994;129:1050-6.
4. Habib N, Zografos, Dalla Serra G, Greco L, Bean A. Liver resection with total vascular exclusion for malignant tumour. *Br J Surg* 1994; 81: 1181-4.
5. Chen H, Merchant NB, Didolkar MS. Hepatic resection using intermittent vascular inflow occlusion and low central venous pressure anesthesia improves morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 162-7.
6. Ozkardesler S, Ozzeybek D, Alaygut E, Unek T, .Akan M, Astarcioglu H, Karademir S, Astarcioglu I. and Elar Z. Anesthesia-Related Complications in Living Liver Donors: The Experience from One Center and the Reporting of One Death. *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 2106-10.
7. Hwang GS. And McCluskey SA. Anesthesia and outcome after partial hepatectomy for adult-to-adult donor transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2010, 15: 377-82.
8. Yaprak O, Yüzer Y, Tokat Y. Canlı vericili karaciğer transplantasyonunda cerrahi teknikler. Polat C, editör. *Hepatopankreatobiliyer Cerrahi.1.Baskı. İstanbul. Nobel; 2010:237-44.*

9. Kim YK, Chin JK, Kang SJ, Jun IG, Song JG, Jeong SM, Park JY. And Hwang GS. Association between central venous pressure and blood loss during hepatic resection in 984 living donors. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 601-6.
10. Paker Ş. Histoloji. 2.baskı. Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1993:361-71.
11. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. *Histology a text and atlas*. Third edition. WilliamsWilkins. 1995:496-524.
12. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji*. Aytekin Y çeviri editörü. Eighth edition. Barış kitapçılık. İstanbul. 1998:307-19.
13. Young B, Heath JW, Stevens A, Lowe JS, Deakin PJ. *Wheater's Functional Histology A Text and Colour Atlas*. Fourth edition. Churchill Livingstone. 2000:274-81.
14. Fawcett DW, Jensch RP. *Bloom-Fawcett: Concise Histology*. Chapman-Hall USA. 1997: 211-20
15. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. 2nd edition. W.B. Saunders USA 2001: 420-32.
16. Erhan ÖL, İnhalyon Anestezikleri ve Uygulanmaları. Tüzüner F, editör. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*.1. Baskı. Ankara: MN Medikal, Nobel; 2010. p. 157-79
17. Martin JL, and Njoku DB. Metabolism and Toxicity of Modern Inhaled Anesthetics. In: Miller RD, ed. *Millers Anesthesia, Sixth Edition*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005, pp 231-72.
18. Pagel PS, Ketsen JR, Farber NE, and WarltierDC. Cardiovascular Pharmacology. In: Miller RD, ed. *Millers Anesthesia, Sixth Edition*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005, 191-229.
19. Erman M. İnhalyon anestezikleri. TARK 2004 (Özet Kitabı, Geliştirme Kursları), 5-9.

20. Kaymak Ç, Başar H, Kurtipek Ö, Erdemli E, Ünal N. Ratlarda tekrarlanan Sevofluran anestezisinin karaciğer üzerine etkileri. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2001; 29: 392-96.
21. Başar H, Alptekin A, Kaymak Ç, Turgut Ö, Ünal N. Non-hepatik cerrahide Sevofluran anestezisinin karaciğer fonksiyon testlerine etkisi. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2000;28: 49-52.
22. Bayar MK, Gürsu F, Akın M, Önal A, Yayla T, sevofluran ile isofluranın üre döngüsü ve karaciğer fonksiyonları üzerine etkileri. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 1998; 26: 298-301.
23. Martin JL. Volatile anaesthetics and liver injuri: A clinical update or what every anesthesiologist should know. Can J 2005; 52: 125-29.
24. Njoku D, Laster MJ, Gong D, et al. Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: Association between protein acetylation and hepatic injury. Anesth Analg 1997; 84: 173-78
25. Savarese JJ. Adrenerjik Agonist and Antagonists. In: Morgan GE, Milhail MS, Murray MJ, eds. Clinical Anesthesiology. 2 ed. New York. McGraw-Hill; 2002. p.212-23.
26. Reves JG, Glass P, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous Anesthetics. Miller R.D. Miller's Anesthesia. 7 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. 719-68.
27. Stoelting RK, Hillier SC. Nonbarbiturate intravenous anesthetic drugs. In Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006, 155-78.
28. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, Mcevoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In Miller RD (ed): Miller's Anesthesia, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone , 2005, 317-18.
29. Tramer MR, Moore RA, McQuay HJ. Propofol and bradycardia: Causation, frequency and severity. Br J Anesth 1997; 78: 642-51.

30. Saidman LJ. Update, distribution, and elimination of barbiturates. In Eger EI (ed): Anesthetic Update and Action. Baltimor: Williams and Wilkins 1974, pp 264-84.
31. Batislam Y. İntravenöz Anestezikler ve Verilim Sistemleri. Tüzüner F, editör. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1 Baskı. Ankara: Nobel; 2010. p.181-223.
32. Stoelting RK, Hillier SC. Barbiturates. In In Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006, pp 127-39.
33. Stoelting RK, Hillier SC. Benzodiazepines. In In Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006, pp 140-54.
34. Fukuda K. Opioids. Miller R.D. Miller's Anesthesia. 70 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 769-824.
35. Reves J.G. Nonvolatile Anesthetic Agents. In: Morgan G.E, Mikhail M.S, Murray M.J, eds. Clinical Anesthesiology. 2 ed. New York. McGraw-Hill; 2002. p. 151-77
36. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, et al. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. Anesthesiology 1990; 73: 826-30.
37. Egan TD, Lemmens JHM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (G187084B) in healthy adult male volunteers. Anesthesiology 1993; 79: 881-92.
38. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, et al: Remifentanyl compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. Anesth Analg 1997; 84: 515-21.
39. Evron S, Glezerman M, Sadan O, et al. Remifentanyl: A novel systemic analgesic for labor pain. Anesth analg 2005; 100: 233-38.
40. Cohen J, Royaton D, Remifentanyl. Curr Opin Crit Care 2001; 7: 227-31.
41. Yörükoğlu D, Alkaya F. Kas Gevşeticiler. Tüzüner F, editör. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1 Baskı. Ankara: MN Medikal, Nobel; 2010. p. 239-57.

42. Naguid M, Lien CA. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. Miller R.D. Miller's Anesthesia. 7 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 859-911.
43. Savarese JJ. Neuromuscular Blocking Agents. In: Morgan GE, Milhail MS, Murray MJ, eds. Clinical Anesthesiology. 2 ed. New York. McGraw-Hill; 2002. p.178-98.
44. Degoute CS. Controlled Hypotension: a guide to drug choice. *Drugs* 2007; 67: 1053-76.
45. Degoute CS, Ray MJ, Manchon M, Dubreil C, Bansillon V, Remifenanil and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty. *Can J Anaesth* 2001; 48: 20-7.
46. Wiest D. Esmolol. A review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 28:190-202.
47. Menkhaus PG, Reves JG, Kissin I et al: Cardiovascular effects of esmolol in anesthetized humans. *Anesth Analg* 1985;64:327-34.
48. Goldberg ME, Weaver FA. Strategies for managing perioperative hypertension *Crit Care Clin.* 2007; 23: 7-21.
49. Deng YK, Wei F, Li ZL, Zhang DG, Yang SY. Esmolol protects the myocardium and facilitates direct version intracardiac operation with a beating heart. *Circ J.* 2002; 66: 715-7.
50. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 1989; 63:925-9.
51. Hilleman DE, Reyas AP, Mooss AN, Packard KA. Esmolol versus diltiazem in atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery *Curr Med Res Opin.* 2003;19:376-82.
52. Özköse Z, Otonom Sinir Sistemi ve Etkili Ajanlar. Tüzüner F, editör. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı.* 1 Baskı. Ankara: MN Medikal, Nobel; 2010. p.259-302.
53. Michel T. Treatment of Myocardia: In: Brunton LL, Lazo SJ, Parker KL eds. Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eleventh Edition. New York, McGraw-Hill Companies 2006, pp 823-44.

54. Kane GC, Brady PA. Nitrate Therapies. In: Murphy JG, Lloyd MA, eds. Mayo Clinic Cardiology, Third Edition. Canada : . Mayo Clinic Scientific Press 2007, pp 1249-52.
55. Katzung BG. Vasodilatory and the Treatment of Angina Pectoris In: Katzung BG, Md, Ph D. Ed. Basic and Clinical Pharmacology, 10 ed. 2006, pp 183-97.
56. Çelik M. Hipotansif Ajanlar. Tüzüner F, editör. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1 Baskı. Ankara: MN Medikal, Nobel; 2010. p.303-16.
57. Marchal JM, Gomez-Luque A, Martos-Crespo F, et al: Clonidine decreases intraoperative. bleeding in middle ear microsurgery. Acta Anaesthesiol Scand 2001;45:627-33.
58. Degoute CS. Ray MJ, Gueugniaud PY, Dubreuil C. Remifentanil induces consistent and sustained controlled hypotension in children during middle ear surgery. Can J Anaesth 2003;50: 270-6.
59. Dal D, Çeliker V, Özer E, Basgül E, Salman MA, Aypar U. Induced hypotension for tympanoplasty: a comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. Eur J Anaesthesiol 2004;21: 902-6.
60. Akev HV, Miller ED. Deliberate Hypotension. In: Miller RD: Anesthesia. 2nd, Edition. California: Churcill Livingstone Inc;2000;1470-90.
61. Shander A. Surgery without blood. Crit Care Med (Suppl.) 2003; 31: 708-14.
62. Morgan EG, Mikail MS, Murray MJ. Hypotensive agents. In: Morgan EG: Clinical Anesthesiology. 3rd Edition. Los Angeles: McGraw-Hill Co;2002;224-32.
63. Simpson P. Preoperative blood loss and its reduction: the role of the anaesthetist. Br J Anaesth 1992; 69: 498-507.
64. Nussmeier NA, Hauser MC, Sarwar MF. Anesthesia for Cardiac Surgical Procedures. Miller R.D. Miller's Anesthesia. 7 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 1889-975.

65. Savarese JJ. Hypotensive Agents. In: Morgan GE, Milhail MS, Murray MJ, eds. *Clinical Anesthesiology*. 2 ed. New York. McGraw-Hill; 2002. p.224-32
66. Glick DB. The Autonomic Nervous System. Miller R.D. *Miller's Anesthesia*. 70 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 261-303.
67. Eckenhoff JE and Rich JC. Clinical experiences with deliberate hypotension. *Anesth Analg* 1966; 45: 21-8.
68. Paul JE, Ling E, Lalonde C, Thabane L. Deliberate hypotension in orthopedic surgery reduces blood loss and transfusion requirements: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2007; 54: 799-810.
69. Toyama S, Okada C, Ikeda N. Sodium nitroprusside-induced hypotension for pediatric orthopedic surgery. *Masui* 2009; 58: 174-7.
70. Bernard JM, Passuti N, Pinaud M. Long-term hypotensive technique with nicardipine and nitroprusside during isoflurane anesthesia for spinal surgery. *Anesth Analg* 1992; 75: 179-85.
71. Yoshikawa F, Kohase H, Umino M, Fukayama H. Blood loss and endocrine response in hypotensive anaesthesia with sodium nitroprusside and nitroglycerin for mandibular osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38: 1159-64.
72. Piper SN, Suttner SW, Schmitt CC, Kumle B, Maleck WH, Boldt J. Acute phase response to nitroprusside induced controlled hypotension in patients undergoing radical prostatectomy. *Anaesthesia* 2000; 55: 131-6.
73. Degoute CS, Ray MJ, Manchon M, Dubreil C, Bansillon V, Remifentanil and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during typanoplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 369-74.
74. Celebi N, Artukoglu F, Dal D, Saricaoglu F, Celiker V, Aypar U. Effect of hypotensive anesthesia on cognitive functions. A comparison of esmolol and remifentanil during typanoplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; 50; 863-8.

75. Hanci A, Karahan T, Sivrikaya GU, Başgöl A, Coşkun BU. Controlled hypotension for tympanoplasty: comparison between remifentanyl and combination of alfentanil and sodium nitroprusside. *Anaesthesia*. 2007; 62: 1266-80
76. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Nonvolatile Anesthetic Agents*. Morgan GE, ed. *Lange Clinical Anesthesiology*, 4th ed. New-York: McGraw-Hill; 2006. P. 192-97
77. Jamagin WR, Gonen M, Fong Y et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002; 236: 397-406.
78. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998;187:620-25.
79. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998; 85: 1058-60.
80. Smyrniotis V, Kotopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major living resections. *Am J Surg* 2004;187:398-402.
81. Chhibber A, Dziak J, Kolano J, Norton JR, Lustik S. Anesthesia for adult live donor hepatectomy: our experiences with 100 cases . *Liver Transplantation* 2007; 13: 537-42.
82. Grewal HP, Thistlethwaite JR Jr, Loss GE, et al. Complications in 100 living donors. *Ann Surg* 1998; 228: 214-19.