



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM

DALI

**İNOTROPİK AJANLARIN HEMATOLOJİK VE
KOAGÜLASYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus Emre TUNÇDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Nureddin YÜZKAT

VAN 2020

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM
DALI

İNOTROPİK AJANLARIN HEMATOLOJİK VE
KOAGÜLASYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus Emre TUNÇDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Nureddin YÜZKAT

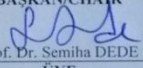
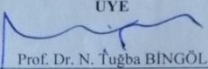
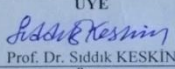
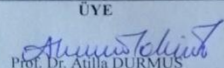
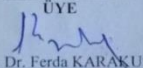
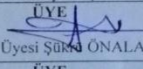
VAN 2020

ONAY

**T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**

ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ

Araştırmacının Adı	İnotropik ajanların hematolojik parametreler ve koagülasyon faktörleri üzerine etkileri
Araştırmacının Yürütücüsü	Dr. Öğr. Üyesi Nurettin YÜZKAT
Yardımcı Araştırmacılar	Arş. Gör. Yunus Emre TUNÇDEMİR Doç. Dr. Yasemin BAYRAM Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
Kurumu	Tıp Fakültesi
Araştırmanın Tahmini Süresi	12 Ay
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 28 Adet
Destekleyecek Kuruluş (lar)	-
Başvuru Tarihi	23/08/2019

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/09	Tarih:03.10.2019
	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Dr. Öğr. Üyesi Nurettin YÜZKAT sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen tıpta uzmanlık projesi, gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	
	BAŞKAN/CHAIR  Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	ÜYE  Prof. Dr. Sıddık KESKİN	ÜYE Prof. Dr. Nalan ÖZDAL
ÜYE  Prof. Dr. Atilla DURMUŞ	ÜYE  Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	ÜYE Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
ÜYE Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR	ÜYE  Doç. Dr. Hacer ŞAHİN AYDINYURT	ÜYE  Dr. Öğr. Üyesi Şükrü ÖNALAN
ÜYE  Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU	ÜYE Vet. Hek. Kerem OĞRAK	ÜYE Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
	ÜYE Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	

*Bu form VAN YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.

BEYAN

Bu çalışma T.C. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 03.10.2019 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

16/07/2020

Dr. Yunus Emre TUNÇDEMİR

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimini almaktan onur ve mutluluk duyduğum bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, büyük bir özveri ile eğitimime katkıda bulunan başta tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Nureddin yüzkat'a , bizimle olduğu süre boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, üstün bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın Hocam Prof. Dr. Nurçin GÜLHAŞ'a; her konuda her zaman desteğini yanımda hissettiğim Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın çok değerli hocalarına;

Benim gibi ihtisasını tamamlamaya çalışan ve beraber uyum içerisinde çalıştığım, güler yüzlerini hiç eksik etmeyen tüm asistan arkadaşlarıma;

Beraber çalışırken yardımlarını esirgemeyen huzur ve mutluluk içerisinde görevimi yapmamı sağlayan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nin tüm hemşire, personel ve teknikerlerine;

İş arkadaşlığının ötesine geçip benimle beraber güzellikleri yaşayan değerli arkadaşlarıma

Eğitim hayatım boyunca bana desteğini esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşlerime, bu süreçte beni yalnız bırakmayan eşime ve hayatıma renk katan oğluma;

Sonsuz Teşekkürler...

Dr. Yunus Emre TUNÇDEMİR

VAN-2020

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	ii
BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
GRAFİKLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Katekolaminler.....	3
2.1.1. Dopamin.....	5
2.1.2. Norepinefrin.....	7
2.1.3. Epinefrin.....	8
2.1.4. İlaç endikasyonu ve ajan seçimi.....	8

2.2. Hemogram parametreleri..	14
2.2.1. Kırmızı kan hücreleri (Alyuvarlar, Eritrositler).....	14
2.2.2. Hemoglobin.....	15
2.2.3. Hematokrit.....	15
2.2.4. Beyaz kan hücreleri (Akyuvarlar, Lökositler).....	16
2.2.5. Kan pulçukları (trombositler, plateletler).....	16
2.3. Hemostaz ve Koagülasyon Testleri.....	17
2.3.1. Klinik yaklaşım.....	20
2.3.2 Trombosit testleri.....	21
2.3.3. Koagülasyon Testleri.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi.....	27
3.2. Çalışma gruplarının belirlenmesi.....	27
3.3. Kullanılan Yöntemler.....	27
3.4. Ratların Kan Örneklerinin Çalışılması.....	30
3.5. Ötenazi.....	31
3.6. İstatiksel Değerlendirme.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	44
7. KAYNAKLAR.....	46
8. ÖZGEÇMİŞ.....	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ratların ağırlıkları [Ortalama $\pm$ Standart sapma (en az-en çok)]

Tablo 2. Ratların WBC, LYM, Granülosit sayıları [Ortalama $\pm$ Standart sapma (en az-en çok)]

Tablo 3. Ratların Hemoglobin, HCT değerleri [Ortalama $\pm$ Standart sapma (en az-en çok)]

Tablo 4. Ratların MCH, MCHC değerleri [Ortalama $\pm$ Standart sapma (en az-en çok)]

Tablo 5. Ratların RBC, MCV, RDW%, PLT, MPV, INR değer ve oranları [Ortalama $\pm$ Standart sapma (en az-en çok)]

Tablo 6. Ratların PT, APTT değerleri [Ortalama $\pm$ Standart sapma (en az-en çok)]

Tablo 7. Ratların PY da küme sayısı [Ortalama $\pm$ Standart sapma (en az-en çok)]

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Katekolamin nörotransmitterlerin metabolizması

Şekil 2. Hemostatik Sistem

Şekil 3. Primer Hemostaz

Şekil 4. Sekonder Hemostaz

Şekil 5. Koagülasyon Yolağı ve Koagülasyon Testleri

Şekil 6. Uzamış PT/aPTT durumunda izlenecek yol

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Ratların numaralandırılması

Resim 2. Ratlara ilaç infüzyonu

Resim 3. Ratlardan intrakardiyak kan alınması

Resim 4. Tüplerin numaralandırılması



GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Rat ağırlıkları

Grafik 2. WBC

Grafik 3. LYM

Grafik 4. Granülosit

Grafik 5. Hemoglobin

Grafik 6. HCT

Grafik 7. MCH

Grafik 8. MCHC

Grafik 9. RBC

Grafik 10. MCV

Grafik 11. RDW%

Grafik 12. PLT

Grafik 13. MPV

Grafik 14. INR

Grafik 15. PT

Grafik 16. APTT

Grafik 17. PY Küme sayısı

KISALTMALAR DİZİNİ

vWF	: Von Willebrand Faktör
TF	: Doku Faktörü
F	: Faktör
PT	: Protrombin Zamanı
TT	: Trombin zamanı
KZ	: kanama zamanı
TxA₂	: Trombaksan A ₂
INR	: International Normalized Ratio
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
FDP	: Fibrin Yıkım Ürünleri
İ.P	: İntraperitoneal
CT	: Pıhtılaşma zamanı
DA	: Dopamin
E	: Epinefrin
NE	: Norepinefrin
Dk	: Dakika
MD	: Ortalama sapma ('mean deviation')
α.	: Alfa
β	: Beta

Ca+2	:Kalsiyum iyonu
Kg	:Kilogram
Mcg	:Mikrogram
S	:Saat
SN	: Saniye
OAB	:Ortalama arter basıncı
SAB	:Sistolik arter basıncı
WBC	: Lökosit
PLT	: Platelet
Hgb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
MPV	: Ortalama platelet volümü
MCH(OEHb)	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC(OEHbK)	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
RBC(kk)	: Kırmızı kan hücresi
MCV(OEH)	: Ortalama eritrosit volümü

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnotropik özelliği olan ajanlar sempatik sistem üzerinden (adrenerjik reseptörler) endotel hücreleri ve trombositleri uyarırlar. Uyarılan bu hücrelerden vWF, TPA ve karaciğerden faktör 8 gibi mediyatörler salgılatarak koagülasyon kaskadını etkilerler. İnotropik ajanların aynı zamanda trombosit adezyon ve agregasyonunu indüklediği, ortalama trombosit hacmini de arttırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Ancak, inotropik ajanların hematolojik ve koagülasyon parametreleri üzerine etkileri tam olarak araştırılmamıştır.

Bu çalışmada sık kullanılan inotropik ajanların rutin koagülasyon testleri ve hemogram parametreleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışma öncesinde Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (03.10.2019 -2019/09) izin alındı. Çalışmada 250-300 gram arasında değişen toplam 28 adet sağlıklı Wistar Albino türü rat kullanıldı. Ratlar rastgele her grupta 7 rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Gruplar; kontrol grubu (grup K, n=7), Epinefrin Grubu (Grup E, n=7), Norepinefrin Grubu (Grup NE, n= 7), Dopamin Grubu (Grup D, n=7): olarak belirlendi. Tüm gruplara 50 mg/kg ketamin, 10 mg/kg ksilazin intraperitoneal olarak uygulandı. Ratlara SF, epinefrin, norepinefrin ve dopamin uygulamasından 30 dakika sonra kan numuneleri alındı. Alınan kan numunelerinden hemogram ve koagülasyon parametreleri çalışıldı. İşlem sonrası hayvanlar servikal dislokasyon tekniği ile sakrifiye edildi. Çalışılan değerler, gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Dopamin grubunda granülosit değeri epinefrin, norepinefrin ve serum fizyolojik grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Norepinefrin ve serum fizyolojik grubunda hemoglobin ve hematokrit değeri epinefrin grubundan anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Epinefrin grubunda hemoglobin ve hematokrit değeri dopamin grubundan anlamlı olarak farklı bulunmadı. Norepinefrin, dopamin ve serum fizyolojik grupları arasında hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Dopamin grubunda periferik yaymada trombosit küme sayısı epinefrin, norepinefrin ve serum fizyolojik grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Çalışılan diğer parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Sonuç: Epinefrin ve dopaminin her ikisinde hemoglobin ve hematokrit değerlerini arttırır, bu etki epinefrinde daha belirgindir. Dopaminin granülosit değerlerini düşürdüğü ve periferik yaymada trombosit agregasyonunu arttırdığını tespit ettik. Ancak inotropik ajanların koagülasyon parametreleri üzerine herhangi bir değişikliğe sebep olmadıklarını saptadık.

Anahtar Kelimeler: İnotropik ajanlar, epinefrin, norepinefrin, dopamin, rat, koagülasyon testleri, hemogram parametreleri



ABSTRACT

Introduction And Purpose: Agents with inotropic properties stimulate endothelial cells and platelets via sympathetic system (adrenergic receptors). They affect the coagulation cascade by secreting mediators such as vWF, TPA and factor 8 secrete agents from these stimulated cells.

Studies have shown that inotropic agents also induce platelet adhesion and aggregation and increase the mean platelet volume. However, the effects of inotropic agents on hematological and coagulation parameters have not been fully investigated.

In this study, we aimed to investigate the effects of common inotropic agents on routine coagulation tests and hemogram parameters in rats.

Material and method: Permission was obtained from the Local Ethics Committee (03.10.2019 -2019/09) of Yüzüncü Yıl University Animal Experiments for this study. A total of 28 healthy Wistar Albino rats ranging from 250-300 grams were used. Rats were randomly divided into 4 groups with 7 rats in each group. Groups were determined as control group (group K, n = 7), epinephrine group (group E, n = 7), norepinephrine group (group NE, n = 7) and dopamine group (group D, n = 7). 50 mg/kg ketamine and 10 mg/kg xylazine were applied intraperitoneally to all groups. Blood samples were collected in 30 minutes after administration of SF, epinephrine, norepinephrine and dopamine to rats. Hemogram and coagulation parameters were studied from the blood samples. After the procedure, the animals were sacrificed by cervical dislocation technique. The studied values were compared statistically between the groups.

Findings: Granulocyte value was significantly lower in the dopamine group than in the epinephrine, norepinephrine and saline groups. Hemoglobin and hematocrit values were significantly lower in the norepinephrine and saline group than the epinephrine group. Hemoglobin and hematocrit value were not significantly different in epinephrine group and dopamine group. No significant difference was found between hemoglobin values between norepinephrine, dopamine and saline groups. In the dopamine group, the number of platelet clusters was significantly higher in the peripheral smear than the epinephrine, norepinephrine and saline group.

There were not statistically significant differences in other parameters studied between the groups

Result: Both epinephrine and dopamine increase hemoglobin and hematocrit values, this effect is more significant in epinephrine. We found that dopamine lowers granulocyte values and increases platelet aggregation in peripheral smear, however inotropic agents do not cause any difference in coagulation parameters.

Keywords: Inotropic agents, epinefrine, norepinefrine, dopamine, Rats, Blood Coagulation Tests, Blood Coagulation Factors, hemogram parameters



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Vazoaktif ajanlar damar tonusuna ve çapına etki ederek vazokonstriksiyon ya da vazodilatasyon yaparlar. Vazopressör ajanlar vazokonstriksiyon yaparak kan basıncında artışa neden olurlar. Bu ajanlar esas olarak etkilerini adrenerjik sistem üzerinden gösterirler. Kalp kasının kontraktilitesini arttıran buna bağlı olarak kardiyak debiyi yükselten ajanlara (pozitif) inotropik ajanlar denilmektedir.[1]

Hipotansiyona bağlı doku beslenmesinin yetersiz kaldığı (şok, sepsis vb) durumlarda doku perfüzyonunun tekrar sağlanması için; sıvı resusitasyonu yapılmalı buna rağmen ortalama arteriyal basınç normal sınırlara düzeltilemediği durumlarda inotropik ajanlar kullanılmalıdır.[1]

Vazoaktif ajanlar dokulardaki özellikli reseptörler üzerinden etkilerini gösterirler. Adrenerjik (adrenoreseptörler) reseptörler semptomimetik etkisi olan reseptörlerdir. Adrenerjik reseptör grubunun fizyolojik özellikleri incelendiğinde, vazopressör ve inotrop ajanlar birbirine benzer olarak görünse de önemli derecede farklı olduğu anlaşılabacaktır. Adrenerjik reseptörlerin düz kaslar üzerinde α ve β olmak üzere iki ana reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin bulundukları dokular ve duyarlılıkları farklı olabilir, bu reseptörlerin α_1 , α_2 , β_1 , β_2 ve β_3 alt grupları bulunmaktadır.[2]

Vazoaktif ilaçlar damar düz kası üzerindeki α_1 reseptörleri uyararak arteriyoller vazokonstriksiyon oluştururlar. Ayrıca miyokard üzerinde bulunan α_1 reseptörler inotropik etkiye sahiptirler. Ancak kalp hızı üzerine belirgin etkileri bulunmamaktadır. Kalbin esas adrenerjik reseptörü β_1 reseptörlerdir ve bu reseptörler kalpteki kronotropik, inotropik etkiden sorumludurlar. β_2 reseptörler düz kaslar (vasküler, bronşiyal, gastrointestinal vb.) üzerinde bulunurlar bu reseptörlerin uyarılması sonucu relaksasyon (gevşeme) meydana gelir.[1]

İnotropik özelliği olan ajanlar sempatik sistem üzerinden (adrenerjik reseptörler) endotel hücreleri ve trombositleri uyarırlar. Uyarılan bu hücrelerden vWF, TPA ve karaciğerden faktör 8 gibi mediyatörler salgılatarak koagulasyon kaskadını etkilerler.[3, 4]

Literatürde inotropik ajanların aynı zamanda trombosit adezyon ve agregasyonunu indüklediği, ortalama trombosit hacmini de artırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur.[5] Ancak, inotropik ajanların hemotolojik ve koagülasyon parametreleri üzerine etkileri net değildir. Günümüzde epinefrin, norepinefrin, dopamin en sık kullanılan inotropik ajanlardır.

Biz bu çalışmamızda sık kullanılan inotropik ajanların ratlarda rutin koagülasyon testleri (PT, INR, APTT) ve hemogram parametreleri (WBC, HB, HCT, PLT, MPV, MCH MCHC, RDW, RBC, MCV, Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Eozinofil, Bazofil ve trombosit sayımı) üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Katekolaminler

Katekolaminler kimyasal olarak monoamin yapısında bulunmaktadır. Başlıca katekolaminler dopamin (DA) [3,4- dihidroksifeniletılamin], epinefrin (adrenalin) (E) [1-(3,4-dihidroksifenil)-2- metıloaminoethanol] ve norepinefrin (noradrenalin) (NE) dir.[6]

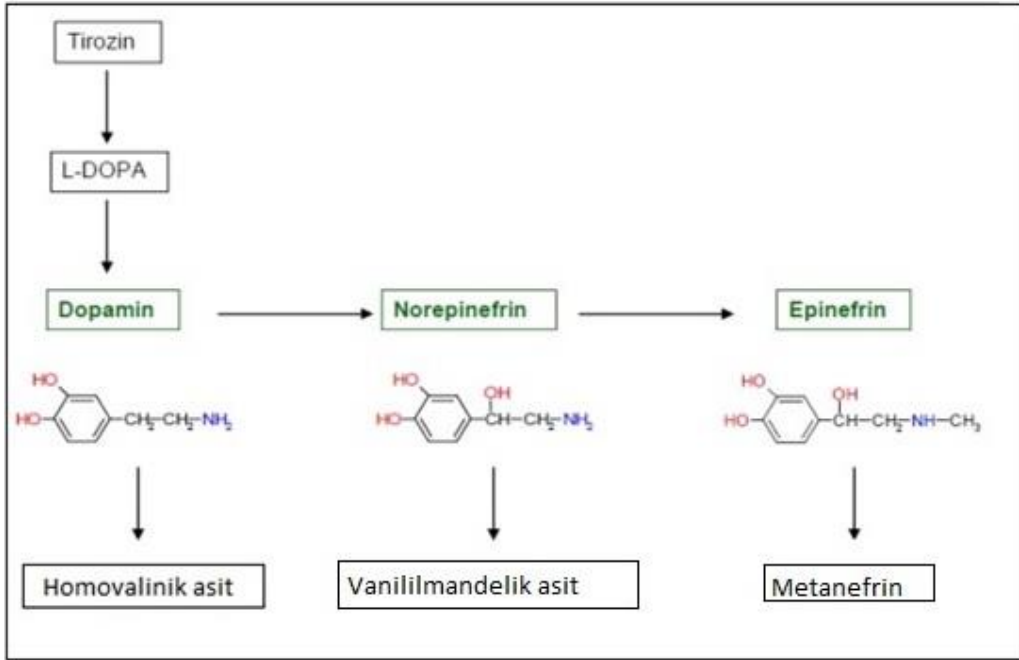
Katekolaminler 3,4-dihidroksifenil çekirdeğinden oluşur ve 3,4-dihidroksifeniletılamin bileşığının türevleridir.[7]

Katekolaminler (Epinefrin, norepinefrin, dopamin) tirozin aminoasidinden sentezlenirler.[8] Tirozin; dopamin üretmek için, hidroksilasyon ve dekarboksilasyona uğrarken, epinefrin ve norepinefrin için hidroksilasyon ve metilasyona uğrar. 3,4- Dihidromandalik asit, Normetaepinefrin, metaepinefrin, 3-Metoksihidramin, 3,4- Dihidroksifenil asetik asit, Vanilmandalik asit ve homovanilik asit katekolaminlerin metilasyon ve deaminasyon yoluyla üretildikleri metabolitlerdir.[9]

Dopamin, epinefrin ve norepinefrin benzen halkası üzerinde üçüncü ve dördüncü pozisyonlarda hidroksil grupları olan, yan zincirinde de bir amino grubu taşıyan biyojenik aminlerdir.[10]

Dopamin, epinefrin ve norepinefrinin katekolamin olarak adlandırılmasının sebebi iki hidroksil grubu bulunduran benzen halkasına katekol ismi verildiğindendir.[11]

Katekolaminler primer ve sekonder amin olarak adlandırılırlar. Dopamin ve norepinefrin primer(temel) amindir. Epinefrin ise sekonder(yardımcı) amindir.[6]



Şekil.1. Katekolamin nörotransmitterlerin metabolizması.[10]

Katekolaminler başlıca adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden ve kalp, karaciğer, böbrek, gonad, postganglionik sempatik sinir sisteminin adrenerjik nöronları, merkezi sinir sisteminden sentezlenmektedir. Bu bölgelerde yoğun olarak bulunmaktadır.[12, 13]

Adrenal medullada sentezlenen katekolaminlerin %80'ini epinefrin, %16'sını norepinefrin ve %4'ünü dopamin oluşturmaktadır.[12, 14, 15] Epinefrin, adrenal medulla dışındaki dokularda sentezlenmezken, norepinefrinin çoğu (%80'i) post ganglionik sinir uçlarında sentezlenir.[12]

Tirozin aminoasidinden köken alan katekolaminler organizmaların uyum sürecinde aktif rol oynarlar.[12, 14, 16] Stres durumlarında katekolaminlerin yoğun olarak bulunduğu sempatik sinir sistemi ve adrenal medullanın içinde bulunduğu sempatoadrenal sistem aktif olmaktadır.[14] Sempato adrenal sistem fiziksel aktivite, aşırı soğuk, hipoglisemi, korku ve heyecan gibi durumlarda uyarılır.[14] Katekolaminler bu gibi stres durumlarında aktif rol oynayarak birkaç dakika gibi çok kısa sürede vücudun çevreye adaptasyonunu sağlarlar.[14]

Canlıların yaşaması için mutlak gerekli değildirler, fakat canlıların akut ve kronik strese adaptasyonunda önemli rol oynarlar. Katekolaminlerin vücutta belli

başı görevlerinin yanı sıra hormon ve nörotransmitter olarak da rolleri bulunmaktadır.[17, 18]

Nörotransmitter ve hormon olarak rol oynayan katekolaminler sempatik uyarılarda ve çeşitli nörolojik yollarda görev alırlar. Dopamin, norepinefrin ve epinefrin endojen katekolamin olarak bilinmektedir.[19]

Dopamin santral sinir sisteminde önemli bir transmittördür. Parkinson hastalığı dopaminin yıkılması sonucu dopamin eksikliğine bağlı oluşmakta olup, dopaminin aşırı sekresyonu sonucu şizofreni oluştuğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.[20]

Epinefrin hem nörotransmitter hem de hormon olarak görev yapmaktadır. Epinefrinin vücut sıvılarındaki miktarının değişmesiyle çeşitli hastalıklar oluşabilmektedir.[20] Epinefrin genel olarak böbrek üstü bezinden, norepinefrin ise sinir sisteminden salgılanmaktadır.[21]

Aşırı katekolamin üretimi sonucu hipertansiyon gelişebilmektedir.[22] Birçok metabolik işlevden sorumlu olan katekolaminler vücutta belli başlı görevleri düzenleyici rol oynamaktadır. Örneğin bağışıklık sistemini, stresi, psikomotor aktiviteleri, duygusal prosesleri, öğrenmeyi, uykuyu ve hafızayı düzenleyici rolleri bulunmaktadır.[10]

İnotropik ajanlar trombosit aktivasyonu yaparak çeşitli koagülasyon faktörleri salınımında rol oynamaktadır.[23]

2.1.1. Dopamin:

Santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapan dopamin, norepinefrin sentezi için öncül moleküldür. Dopamin etkisini adrenerjik reseptörler üzerinden ve norepinefrinin sinir uçlarından salınımını arttırarak gösterir. İnotropik ve vazopressör etkileri doza bağımlı olarak değişmektedir.[1]

Adrenerjik etkiler düşük doz (<5 mcg/kg/dakika) Dopamin kullanılması sonucu minimal görülmektedir. Dopamin renal, mezenter, koroner damarlarda bulunan dopamin reseptörlerine etki ederek kan basıncını değiştirmeden kan akımını arttırabilirler. Böbrekte Na-K ATPaz enzimini inhibe ederek aldesteron sentezini baskılayabilir. Aynı zamanda böbreğe ulaşan kan akım miktarını arttırarak glomerüler filtrasyon hızını arttırırlar.[24] Dopaminin bu etkilerinden dolayı idrar çıkış miktarı

artmakta ve klinisyenler tarafından ‘böbrek dozu’ olarak bilinmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda dopaminin düşük dozda verilmesinin böbrekleri koruyucu ya da böbrek fonksiyonlarını düzeltici herhangi bir etkisi bulunamamıştır.[25, 26]

Dopaminin orta dozlarda (5-10 mcg/kg/dakika) kullanılması kalpteki miyokardda bulunan β_1 reseptörleri uyarır, kalbin kasılmasına ve kalp hızına etki ederek kardiyak output’u artırır. Dopamin venokonstriksiyon etkisini serotonin ve dopaminerjik reseptörleri uyarak yapar. α_1 reseptör etkileri yüksek dozlarda daha belirgin olarak görülür. Ayrıca dopamin uygulanan yoğun bakım hastalarında belli bir dozda hangi reseptörün etkileneceğini öngörmek zordur.[27]

Dopaminin orta ve yüksek dozları hipotansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılır. Ortalama arter basıncı (OAB) %25’lik bir artış sağlamak için sıvı resüsitasyonuna ek olarak kullanılabilir. Mezenter kan akımına etkisini özellikle kardiyak indeksi ve sistemik vasküler resistansı artırarak sağlarlar.[1]

yoğun bakımdaki hastalarda sepsisin hiperdinamik fazında hipotansiyonun başlıca nedeni sistemik vazodilatasyondur. Bu nedenle α_1 adrenerjik etkisi daha güçlü olan norepinefrin kullanılması önerilmektedir.[28, 29]

Dopamin sistolik fonksiyonları azalmış olan hastalarda yararlı olabilir, kalp hızında artışa neden olarak ortalama arterial basıncı ve kardiyak outputu artırır. Aynı zamanda inme sıklığında artış gözlenmiştir. Norepinefrine kıyasla daha sık kalpte aritmilere neden olur. Septik şoklu hastalarda hipotansiyonu düzeltmede norepinefrin dopaminden daha etkilidir.[30]

Dopamin hipotalamik hipofiz eksenini aracılığıyla endokrin yanıtını etkileyebilir ve immünsüpresif etkileri olabilir.[31]

Kardiyak aritmiler dopaminin başlıca yan etkisidir.[32] Dopamin uygulanan hastalarda ciddi vazokonstriksiyon sonucu istenmeyen komplikasyonlar oluşabilmektedir. Koroner sendrom, düşük dozda digital enfarktler ve splanknik dolaşımda iskemi dopamin uygulanması sonrası görülebilmektedir. Bunların sonucunda iskemiye bağlı mukozal kanama veya translokasyon sonucu bağırsak florasında komplikasyonlar oluşabilmektedir.[33]

2.1.2. Norepinefrin

Norepinefrin β_1 ve α_1 adrenerjik etkisi güçlü, β_2 adrenerjik etkisi zayıf olan semptomimetik ajandır. α_1 adrenerjik reseptörleri uyarak vazokonstriksiyon ve periferik vasküler resistansı arttırarak kardiyovasküler sisteme etki eder. β_1 adrenerjik reseptör üzerinden yaptığı pozitif inotrop ve kronotrop etki vazokonstriksiyon sonucu gelişen vagal uyarıya bağlı refleks bradikardi gelişimi ile dengelenmektedir.[1]

Sebat eden hipotansiyon varlığında norepinefrin infüzyonu ise ilk seçilecek vazopresör tedavidir.[34, 43]

Norepinefrinin (0.5-30 mcg/dakika) dozunda vazopressör etkisi güçlüdür ve vazodilatasyonun öncelikli olduğu şoklarda ya da kardiyak sorunların vazopresör ajanlara bağlı olarak geliştiği durumlarda tercih edilir. En ciddi etkisi splanknik dolaşım ve renal perfüzyonun vazokonstriksiyona sekonder bozulmasıdır. Ancak yapılan çalışmalarda uygun sıvı replasmanı yapılan hastalarda korkulan bu etkinin olmadığı, aksine dolaşım üzerine olumlu etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir.[35, 36]

Norepinefrin kalp atım hızında dopamine kıyasla daha az değişiklik yapar bundan dolayı inme riskindeki artış daha azdır.[30]

Norepinefrinin yan etkilerinin çoğu vazokonstriksiyona bağlı miyokard iskemisi, renal ve mezenterik iskemidir. Bu yan etkiler yeterli sıvı replasmanı ile minimize edilebilir. Ayrıca İV enjeksiyon yerinde damar dışına sızarsa nekroz oluşumuna neden olabilir. Yüksek doz dopamin ile kıyaslandığında bağırsak mukozasına daha olumlu etkiler sağlar.[29]

2.1.3. Epinefrin:

Epinefrin seçici olmayan α ve β reseptörlerinin güçlü bir agonistidir. β_1 ve β_2 reseptör üzerinden kalbi uyarır. Epinefrin α_1 reseptörleri uyarak vazokonstriksiyon yapar ve kalbe gelen venöz kan miktarını arttırır, bunların sonucunda kardiyak debi artar. İskelet kasına kan akımını β_2 mimetik etkisi sonucu vazodilatasyon yaparak

sağlar. β adrenerjik etkiler ve pozitif kronotrop, inotropik etkiler minimal doz epinefrin ile ortaya çıkabilir. Yüksek dozlarda epinefrin kullanılması sonucu α adrenerjik uyarının daha güçlü olması vazokonstriksiyonu daha belirgin hale getirir.[1]

Epinefrin resüsitasyonda kullanılan önemli ajanlardan biridir.[37] Anafilakside ilk tercih edilen ilaçtır.[38] Kardiyak by-pass ve transplant sonrası gelişen hipotansiyonda sıklıkla kullanılır. Splanchnik ve renal dolaşımı olumsuz etkiler ayrıca kardiyak iskemiye ve aritmilere neden olur.[27] Hipotansiyonun tedavi edilmesinde devamlı infüzyon şeklinde 0.5-1.0 mcg/dakika başlanarak 10 mcg/dakika'ya ulaşıncaya kadar arttırılarak uygulanabilir.[1]

Epinefrinin β_2 mimetik uyarısı sonrası olumsuz yan etkiler görülebilmektedir. β_2 mimetik uyarı sonucu insülin direnci gelişmekte buna bağlı olarak hiperglisemi oluşmaktadır. β_2 mimetik uyarı aynı zamanda laktat klerensini azaltmakta bunun sonucunda ise metabolik asidoz görülmektedir.[2, 39]

Epinefrin kullanımının başlıca yan etkileri tremor, huzursuzluk, baş ağrısı ve çarpıntıdır. β blokör tedavisi alan hastalarda epinefrin kullanımı sakıncalı olabilmektedir. Seçici alfa-adrenerjik etki ciddi hipertansiyon sonucu intrakranial kanamaya yol açabilmektedir.[1]

2.1.4. İlaç endikasyonu ve ajan seçimi:

Hipotansiyonu genel olarak üç şekilde tanımlayabiliriz;

- 1) Sistolik kan basıncının 90 mmHg altında olması,
- 2) 60-65 mmHg'nin altında olan OAB,
- 3) Hipertansif seyreden hastalarda sistolik kan basıncının bazal kan basıncından 40 mmHg düşük olması.

Hipotansiyon gelişmesi sonucu doku beslenmesi anlamlı derecede bozulmaktadır. Hipotansiyon sonucu doku beslenmesinin bozulması ve organ hasarı bulgularının birlikte bulunduğu duruma şok denir.[40]

Hipotansiyon ve şok'un oluşum nedenine bağlı olarak tedavi seçenekleri değişiklik göstermektedir. Vazopressör tedavinin başlanması için tek başına hipotansiyon yeterli değildir. Hipotansiyona sebep olan neden bulunmalı ve nedene yönelik tedavi verilmelidir. Eğer nedene yönelik tedavi verilmesine rağmen cevap alınamaz ise vazopressör/inotrop ajanlar tedaviye destek olarak kullanılabilir.[1]

Sıvı tedavisi uygulamasının yerine vazopressör ve inotropik ajan tedavide tercih edilmemelidir. Hemorajiye bağlı şok, hipovolemik şok, sepsise bağlı vazodilatasyonun yol açtığı şok öncelikle sıvı destek tedavisi ile resüsite edilmelidir. Şok un çeşidi ne olursa olsun öncelikle sıvı resüsitasyonu yapılmalı sonrasında tansiyon düzeltilemiyorsa vazopressör destek tedavi tercih edilmelidir.[27]

Şok ciddi ise (sistolik <70 mmHg) norepinefrin güçlü α 1 adrenerjik etkisi ve güçlü vazokonstriktör etkisinden dolayı ilk tercih olarak seçilir.[1, 34]

a) Sepsis:

Sepsis hemodinamik olarak iki faza ayrılır. Hiperdinamik fazda olan sepsis de sistemik damar rezistansı, akciğer kapiller kama basıncı düşük olmasına rağmen kardiyak "output" yüksektir. %70'in üzerinde seyreden mikst venöz oksijen saturasyonu gözlenmektedir. Tedavide organ beslenmesi için yeterli basıncın sağlanması ilk tercihtir. Sepsis te hemodinamik stabilite sağlamak için sıvı tedavisinin agresif yapılması tedavide kabul görmüştür.[41, 42]

Sepsiste İlk olarak seçilecek ajan norepinefrin olmalıdır. Norepinefrine yeterli yanıt alınamayan durumlarda epinefrin veya vasopressin eklenebilir. Vasopressin adrenerjik ajanlara yanıtı artırır. Eğer hastada; miyokardiyal disfonksiyon varsa veya hastanın OAB >65 mmHg ve normovolemik olmasına rağmen hipoperfüzyon bulguları varsa vazopressör tedaviye, pozitif inotropik ajan eklenmelidir. Dobutamin ilk tercihtir. Dopamin özellikle bradikardik ve aritmi gelişme riski düşük olan hastalar gibi seçilmiş hastalarda öncelikli olarak tercih edilmelidir.[43]

Hipotansif durum ve doku perfüzyon yetersizliği sıvı resüsitasyonuna rağmen devam ediyor ise vazopressör özelliği olan norepinefrin tedavide kullanılmalıdır.

Sepsiste kalbin kasılma gücünün azalması buna bağlı kardiyak debinin azalması hipodinamik fazda görülür. %70'in altında seyreden mikst venöz oksijen saturasyonu gözlenir. Bu durumda inotrop özelliği güçlü olan dobutaminin, norepinefrin ve / veya dopamin e ek tedavide kullanılması ön görülmüştür.[2, 40, 41, 44, 45]

Bazı hastalarda kandaki oksijen taşınmasını arttırmak için kullanılan inotropik tedavi ile doku perfüzyonunda iyileşme olabilmektedir. Bu durumda, dobutamin, yeterli sol ventrikül dolum basıncı ve yeterli OAB varlığında ölçülen veya şüphelenilen düşük kardiyak çıkışı olan hastalar için ilk tercih edilen inotropdur. [46]

Epinefrin Refrakter septik şok durumunda en son seçenek olarak kullanılmaktadır. Adrenal yetmezlik bazı septik şok durumlarında gösterilmiştir ve düşük doz steroidin tedaviye ek olarak kullanılması fayda sağladığını göstermiştir. Yine bazı hastalarda vazopressin yetersizliği olabilmekte ve vazopressinin tedaviye eklenmesi fayda sağlamıştır.[36]

Sepsiste klinik tabloya paralel olarak hematolojik parametreler ile kanama ve koagülasyon faktörleri değişmektedir. Enfeksiyona bağlı, lökosit sayısında artış trombositopeni, hemoglobin değerinde düşüş, kanama zamanı değişiklikleri, pıhtılaşma faktörlerinde düşüş gözlenmektedir.[47]

Sepsisli hastalarda, beyaz kan hücresi sayısı normalden yüksek (lökositoz) bulunur.[48] Sepsis te tipik olarak nötrofil sayısında artış gözlenir.[49] Özellikle pediatrik popülasyonda azalmış nötrofil sayısı (nötropeni) mortalite ile yakından ilişkilidir.[50] pediatrik hastalarda nötropeni kötü prognoz belirtici olarak bilinmektedir.[51]

Sepsis artmış yıkım ile ilişkili olduğundan kırmızı kan hücrelerinin harabiyeti sonrası dolaşımda serbest hemoglobin bulunabilmekte ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir.[52]

Sepsis genellikle pıhtılaşma sisteminde anormalliklere yol açar. Bu anormallikler pıhtılaşma faktörleri aktivasyonundan, fulminant yaygın pıhtılaşma tahlillerinde fark edilecek şiddetli hemostatik aktivasyona kadar değişir. Küçük ve

orta boy damarlarda yaygın mikrovasküler tromboz ve çeşitli bölgelerden bol kanama ile kendini gösteren intravasküler pıhtılaşma (DIC) e kadar ilerleyen bir tablo gözlenir.[53, 54]

Sıklıkla sepsis ve DIC eşzamanlı tromboz ve kanamaya neden olur. Kanama, hemostatik sistemin devam eden aktivasyonundan kaynaklanan pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin tüketiminden kaynaklanmaktadır.[55]

Sepsis olan hastaların büyük bir çoğunluğunda trombositopeni gelişmektedir.[56, 57] Sepsisin şiddeti trombosit sayısındaki azalma ile güçlü bir korelasyon göstermektedir.[58] Sepsiste trombositopeniye neden olan önemli faktörler trombosit üretiminin azalması, artan tüketim, obliterasyon veya dalakta sekestrasyondur.[59]

Septik hastaların %15-30'unda uzamış global pıhtılaşma analizleri (protrombin zamanı (PT) veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gibi) saptanabilir.[60]

b) Hipovolemi:

Şok un sebebi hipovolomiye yada hemorajiye bağlı ise öncelikle kaybedilen kan hacminin yerine konması gerekmektedir. Kan hacmini yerine koymak için kristalloid, kolloid ya da kan ürünleri tercih edilmektedir. Hipotansiyonun ciddiyeti hacim desteğine rağmen devam ediyor ise tedaviye vazopressör bir ajan eklenebilir.[61]

Vazopressörlere dirençli hipotansiyonda düşük doz vazopressin kan basıncını yükseltmede etkili olabilir.[62]

c) Kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği tedavisinde diüretikler ve vazodilatörler kullanılabilir. Kalp yetmezliği ciddi olduğu durumlarda inotropik ajanlar tedavide kullanılabilir. Kalp yetmezliğine ek olarak hastada hipotansiyon ve kardiyojenik şok mevcut ise vazokonstriktif özelliği bulunan ajan inotropik olarak kullanılan ajana ek olarak kullanılmalıdır.[45]

Hücre içi kalsiyum iyonu üzerinden etkilerini gösteren, Katekolaminlerden inotropik özelliği bulunan (epinefrin, norepinefrin, dobutamin, dopamin) ve fosfodiesteraz inhibitörleri (milrinon) kalp yetmezliği tedavisinde kullanılabilir. Kullanılan bu ajanların mortalite üzerine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.[45]

Kalp yetmezliğinin akut safhasında kullanılan levosimendanın sağkalım üzerine olumlu etkileri bulunmuştur. Levosimendan İnotropik etkisini kalp kasının kalsiyum'a duyarlılığı üzerinden gösterir. Levosimendan kullanan hastalarda kalbin oksijen tüketimi azalmakta ve aritmilerin anlamlı olarak azalmakta olduğu gösterilmiştir. Levosimendanın iskemiye koruyucu ve bağırsak perfüzyonunu iyileştirici etkisi bulunmaktadır.[45] Uygun hastalarda öncelikli olarak tercih edilmesi önerilmektedir.

Kalp yetmezliğinin aritmiye ya da mekanik bir nedene bağlı olduğu durumlarda ise vazopresör tedavi ile eş zamanlı olarak nedene yönelik spesifik tedavi de planlanmalıdır. Eğer aritmi var ise kardiyoversiyon, pil takılması; koroner sendromlarda acil anjiyografik girişim ya da acil kardiyak cerrahi düşünölmelidir.[45]

d) Anafilaktik şok:

Epinefrin bronşial relaksasyon yaptığı için anafilakside ön planda kullanılan ajandır. Epinefrinin Sistemik vasköler direnç'e olumlu katkısı vardır.[38]

e) Anesteziye bağlı şok:

Anestezinin eşlik ettiği hipotansiyon sistemik vasköler direnç düşöklüğüne bağlanmış ise fenilefrin kullanımı tercih edilmektedir. Uterus kan akımına olumsuz etkisi bulunmayan efedrin ise obstetrik anestezide sıklıkla kullanımı ön plandadır. [1]

2.2. Hemogram parametreleri

Kök hücreleri, kırmızı kan hücreleri(eritrosit), beyaz kan hücreleri (lökosit) ve kan pulçuklarının(trombosit) birleşerek oluşturdukları sisteme kemik iliği denir. Kemik iliğinden üretilip kandaki dolaşıma salınan bu hücrelerin sayısını hemogram (kan sayımı) ile değerlendirmekteyiz. Biyolojik ve metabolik olarak kan hücreleri birbirinden farklı özelliklere sahiptirler.[63]

Hemogram cihazlarında özellikle; eritrosit, hemoglobin, hematokrit, lökosit, lenfosit, monosit, nötrofil, eozonofil, bazofil ve trombosit sayıları belirlenmektedir.[64]

2.2.1. Kırmızı Kan Hücreleri (Alyuvarlar, Eritrositler)

Eritrosit kırmızı kan hücrelerine verilen isimdir. Olgun bir kişide kanın 1 mililitresinde yaklaşık olarak beş milyon eritrosit hücresi bulunmaktadır. Aksi bir durum olmadıkça eritrosit dolaşım sistemi dışında bulunmaz. Eritrosit dokulara ve organlara oksijenin yapısındaki hemoglobin ile taşımaktadır. Yetişkin bir kişide kanın mm³'te erkeklerde 5 milyon, kadınlarda 4,5 milyon eritrosit hücresi bulunmaktadır. Eritrositlerin günde yaklaşık olarak %1 i yenilenmektedir.[65] Normal bir Eritrositin ortalama yaşam ömrü 120 gündür, eritrosit ömrü prematürelerde 35-50 gün, yenidoğanlarda ise 50-70 gün kadardır.[66-68] Yaşam süresi dolan eritrositler dolaşımdan dalak ve karaciğer de parçalanmak üzere uzaklaştırılırlar.[65]

Eritrositlerin normal hacmi 80-100 fl arasındadır 80 fl den düşük eritrosit hacimlerine mikrosit, 100 fl den büyük eritrosit hacimlerine makrosit denmektedir. MCV, anemi sınıflandırılmasında en sık kullanılan parametredir. MCV düşüklüğüne anemi eşlik ediyor ise hipokrom mikrositer anemi denilmektedir ve sıklıkla demir eksikliği, talesemiler ve kronik hastalık anemisinde görülmektedir. MCV yüksekliğine anemi eşlik ediyor ise sıklıkla megaloblastik anemiler ve miyelodisplastik sendromlar düşünülmelidir.[68]

Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) eritrositlerdeki ortalama hemoglobin miktarını göstermektedir. Normal değeri 30-34 pikogramdır. Genellikle MCV ile paralellik gösterir.[68]

Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) eritrositin içerdiği hemoglobinin yüzde olarak ifade edilmesidir. Normal değeri %30-36 arasındadır.[68] Ortalama eritrosit dağılım genişliği (RDW) eritrositlerin büyüklüklerinin dağılım ölçüsünü gösterir. Anizositozun göstergesidir. Anemi sınıflandırmasında 2. Sıklıkta kullanılır. Hipokrom mikrositer anemileri sınıflandırmada faydalıdır. Örneğin Demir eksikliği anemisinde RDW artarken, talasemi taşıyıcılarında normaldir.[69]

2.2.2. Hemoglobin

Hemoglobin alyuvarlarda(Eritrosit) bulunan oksijen taşımada görevli pigmenttir. Hemoglobinin esas görevi yapısında bulundurduğu demir iyonu vasıtasıyla akciğerlerden O₂ almak, ihtiyacı olan dokulara taşımak ve dokulardaki CO₂'yi alarak akciğerlere taşımaktır. Yetişkin bir kişide eritrosit başına yaklaşık 29 mg hemoglobin düşer. 100 ml eritrosit ortalama 35 mg hemoglobine sahiptir.[70] Proteinden yapılmış olan demir içeren bir madde kana kırmızı rengini verir. 1 gram hemoglobin 1.34 ml oksijen taşıma kapasitesine sahiptir. Yetişkin bir kişide yaklaşık olarak 600 gr hemoglobin bulunmaktadır ve gram başına 800 ml oksijen taşıma kapasitesine sahiptir.[70]

2.2.3. Hematokrit

Hematokrit kan örneğindeki eritrositin sahip olduğu toplam hacmin örneğin kapladığı tüm hacime oranıdır. Eritrositin kanda yer kapladığı hacim olarak bilinmektedir.[64]

2.2.4. Beyaz Kan Hücreleri (Lökositler, Akyuvarlar)

Vücudun savunma sisteminde rol alan lökositler direkt ya da ortama salgıladıkları salgılar aracılığıyla savunmaya yardımcı olabilmektedirler. Savunmada her hücrenin birbirinden farklı görevi bulunmaktadır, savunmada görev yapan başlıca hücreler monositler, lenfositler ve granülositlerdir. Bu hücrelerin tümüne “lökosit” denilmektedir. Yetişkin bir insan kanının bir mililitresinde yaklaşık olarak 5 bin -10 bin lökosit bulunmaktadır. Kemik iliği, dalak ve lenf düğümünde üretilen lökositlerin ortalama yaşam süreleri dokuz gündür.[65]

Granülosit ve agranülosit olmak üzere lökositler başlıca iki gruba ayrılmaktadırlar. Granülositler ise nötrofil, eozinofil ve bazofil olmak üzere başlıca üçe ayrılmakta. Nötrofiller; fagositozdan sorumlu esas hücredir. Lökositlerin %57-67 sini oluşturmaktadır. Eozinofiller; alerji ve parazitlerin görev aldığı antijen, antikor kompleksini temizlemede esas rol oynarlar. Lökositlerin %1-3’ünü oluşturmaktadır. Bazofil; Heparin, histamin ve serotonin taşımakla görevlidir ayrıca alerjik reaksiyonlarda rol oynar ve lökositlerin % 0-1’ini oluşturmaktadır. Agranülositler lenfosit ve monositlerden oluşmaktadır, lenfositler başlıca b ve t lenfosit olmak üzere ikiye ayrılır. Lenfosit; lökositlerin %25-33’ünü oluşturmaktadır. B lenfositler; Hümmoral bağışıklık sisteminde esas rol oynar. T lenfositler; Hücrel bağışıklık sisteminde esas rol oynamaktadır. Monositler; fagositoz da görevlidir, vücutta yabancı maddelerin yok edilmesinde rol oynamaktadır. Lökositlerin %3-7’sini oluşturmaktadır.[65]

2.2.5. Kan Pulcukları (Trombositler, Plateletler)

Kanın içinde bulunan çekirdeği bulunmayan sadece sitoplazmadan oluşan kan pulcuklarına ‘trombosit’ denmektedir. Trombositler kan damarları hasarlandığında bir araya gelip kümeleşme yaparak pıhtılaşmada görev almaktadır. Yetişkin bir kişide mm³ ’te 140-340 bin kadar trombosit bulunmaktadır. Kemik iliğinde üretilip kana salınırlar. Yaklaşık yaşam süresi 5-9 gündür.[65]

Trombosit değerleri yaşla fazla değişkenlik göstermemektedir. 150 bin/mm³ altındaki değerler trombositopeni, 400 bin/mm³ üstündeki değerler trombositoz olarak tanımlanır. Trombositleri ilgilendiren başlıca parametreler şunlardır: Ortalama

trombosit volümü (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve trombosit platekriti (PCT)

Trombosit parametrelerinden sıklıkla kullanılanı MPV'dir, trombosit büyüklüğünü ve kemik iliği yanıtını gösterir. MPV nin normal aralığı 7-11 fl arasındır. MPV artışı (>11 fl) immün trombositopenik purpura, Bernard Soulier sendromu, May Hegglin anomali gibi makro trombositopeniler için anlamlıdır. MPV nin düşüklüğü (< 7fl) Wiscott Aldrich sendromu ve aplastik anemiyi gösterebilmektedir.[71, 72]

MPV çeşitli enfeksiyonlar, sepsis ve septik şok gibi durumlarda değişiklik gösterdiği çalışmalarda belirtilmektedir. MPV ; tam kan sayımında rutin olarak ölçülen ucuz bir laboratuvar değeri olup , trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu göstermektedir.[73] Artmış MPV'yi gösteren daha büyük trombositler fonksiyonel olarak, metabolik ve enzimatik olarak daha küçük olanlardan daha aktiftir.[74] MPV Trombositopeninin sebebinin belirlenmesinde oldukça yararlı bir laboratuvar testidir. Büyük trombositler küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır. Bu durumda daha yüksek MPV, trombosit hacminde genişlemeyi gösterir ki bu da sepsis ve septik şok gibi sistemik inflamasyon durumlarında koagülasyon kaskadının bozulmaya başladığını öngörmeye faydalıdır.[75] Bu sebeple, bu değişiklikler, pek çok çalışmada sepsis ve septik şok tanılı hasta gruplarında araştırılmıştır.[76] Geçtiğimiz 10 yıl içinde birçok çalışma enfeksiyon, sepsis, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, arteriyel ve venöz tromboz ve kronik inflamatuvar bozukluklarda MPV de değişiklik olduğunu ve hastalıkların kötü klinik sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[77-81]

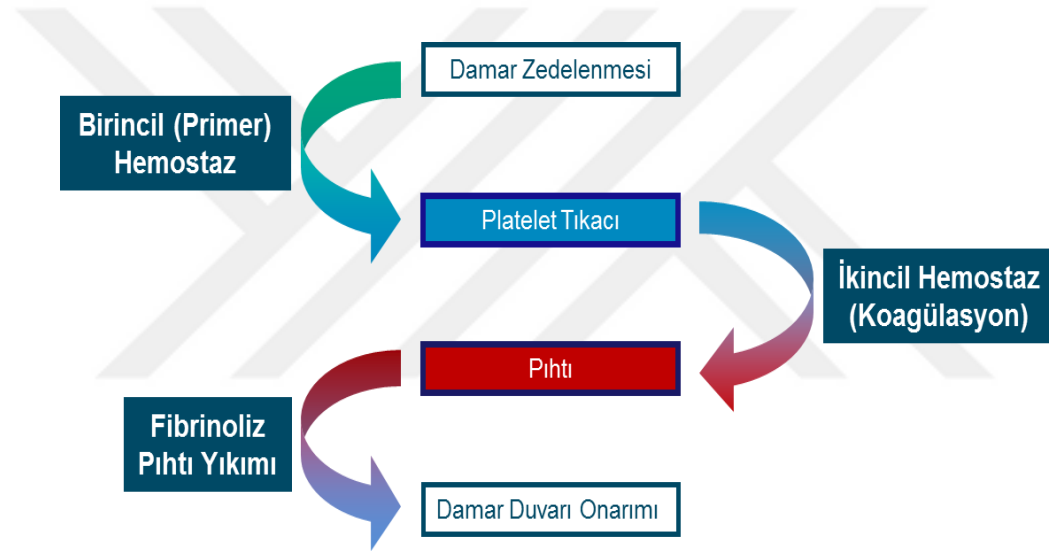
2.3. Hemostaz ve koagülasyon testleri

Hemostatik sisteminin işleyişini bilmek koagülasyon testlerinin doğru yorumlanması için gereklidir. Hemostaz'ı kanamanın durdurulması olarak tanımlayabiliriz.[82]

Kan damarları içinde trombositler ve koagülasyon faktörleri inaktif durumda bulunmaktadır. Kan damarlarındaki herhangi bir travma yaralanma sonucunda koagülasyon sisteminde hareketlilik başlar ve bir takım reaksiyonlara yol açarak kan

pıhtısı oluşumu başlatılır. Bu mekanizma ile yara yeri tamir edilir fakat damar duvarının bütünlüğünü tekrar sağlamak için pıhtı fibrinolitik yol ile çözülmelidir.[82] Hemostaz mekanizması primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır.[83] Primer ve sekonder hemostatik sistem damar hasarı oluştuğunda aktive olur.[84] (Şekil2)

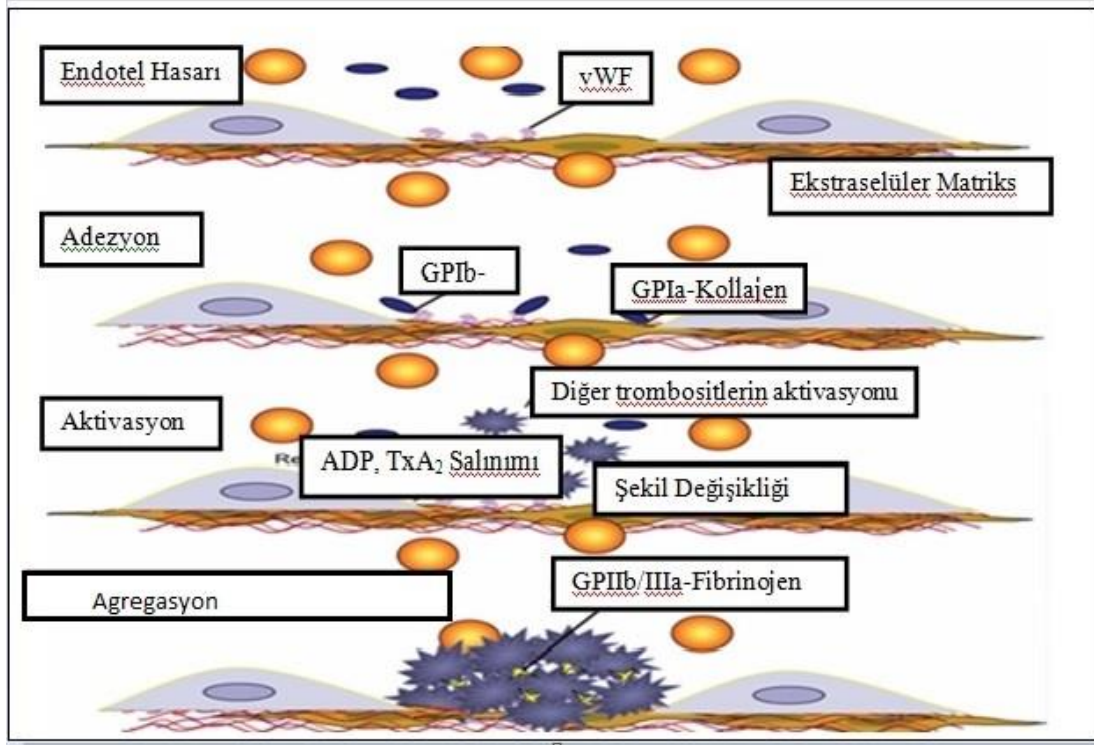
Hemostaz genel olarak cerrahi operasyon, travma, sepsis ve damar endotelini bozan hastalıklar sonucu açığa çıkan cilt altı bağ dokusuna kan hücrelerinin teması sonrası başlar.[83]



Şekil-2: Hemostatik Sistem (Tokra 2017)

Primer hemostaz; vazospazm, trombosit adezyonu, trombosit aktivasyonu ve trombosit agregasyonu sonucu oluşan trombosit tıkaçıdır. Saniyeler içerisinde damar hasarı sonrası Trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonu sonucu primer hemostatik tıkaç meydana gelir. Trombositler hasarlı bölgeye gelerek, yapışma (adezyon), granül içeriklerini ortama salgılama (sekresyon) ve kümeleşme (agregasyon) fonksiyonlarını yerine getirirler. Hasar olan bölgeye gelen trombositler subendotelyal bölgedeki kollajene direkt olarak glikoprotein Ia/IIa reseptörü aracılığıyla veya glikoprotein Ib-IX reseptörü ile endoteldeki Willebrand faktör(vWF)’e bağlanarak yapışırlar. Sonrasında diğer trombositlerin aktif hale gelmesi için trombositler içlerindeki granülleri salgırlar. Primer hemostatik tıkaç

oluşması için aktifleşen trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojen aracılığı ile kümeleşme oluşturması gereklidir.(şekil 3) eğer hasar ciddi değil ise kanamanın durması için primer hemostatik tıkaç yeterlidir. Primer hemostaz sonucu kanama durmaz ise sekonder hemostaz aktive olup kanamayı durdurmakta görev alır.[84,85]

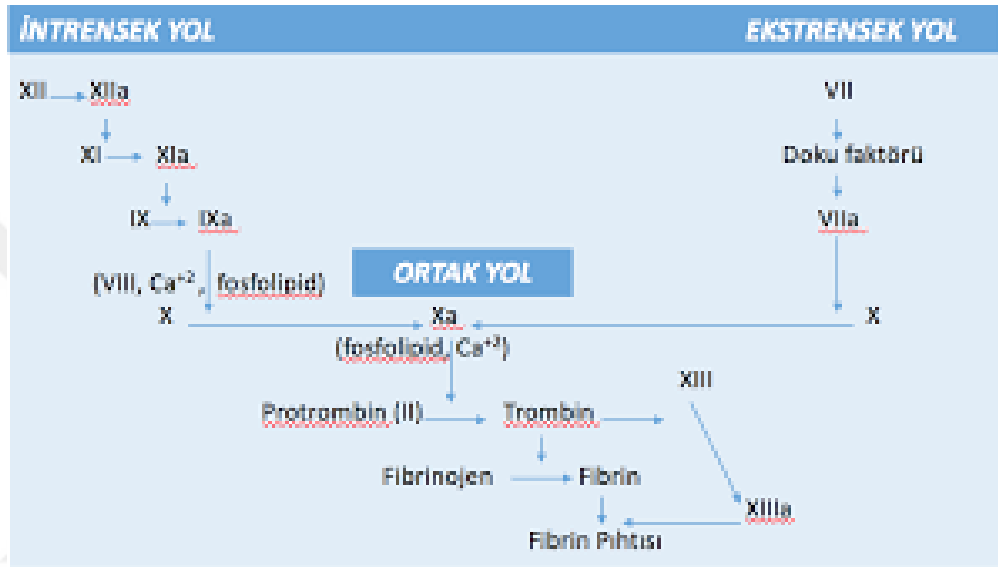


Şekil-3: Primer Hemostaz (Ar 2015)

Endotel hasarı sonucu zedelenen damar bölgesinde doku faktörü açığa çıkar. Açığa çıkan Doku faktörü (Tissue factor-TF) dolaşımda bulunan FVIIa'ya bağlanarak koagülasyon kaskadını uyarır ve bir dizi reaksiyon sonucu hemostatik fibrin tıkaçını oluşturur.

FVIIa-TF kompleksi FIX ve FX'un FIXa ve FXa'ya dönüşümünü tetikler. Aktive olmuş trombositlerin yüzeyi negatif yüklü fosfolipidlerden zengindir. Pıhtılaşma sistemi faktörleri ile birleşerek reaksiyonların devamını sağlarlar. FXa, aktive FV, kalsiyum ve fosfolipid (protrombinaz kompleks) varlığında protrombin trombin'e dönüştürülür. Trombin ise fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar.

Trombin pıhtılaşma sisteminin en önemli enzimidir. Trombositlerin aktivasyonu, fibrinojenin fibrine çevrilmesi, FVIII, FV, FXI, ve FXIII'in aktivasyonu gibi birçok görevi vardır. Ortak yoldan devam eden reaksiyonlar sonucunda oluşan fibrin polimerize olur ve daha sonra FXIIIa tarafından çözünür olmayan fibrin pıhtısını oluşturur.[83-85]



Şekil-4: Sekonder Hemostaz (Koçak 2010)

Kanda bir bütün olarak işlev gören iki ayrı sistemin olduğu bilinmektedir. Trombin fibrin oluşturmak için fibrinojeni parçalamanın yanı sıra kuvvetli trombosit agrege edici ajandır. Bu iki sistemden birinin anormalliğinde kanama bozukluğu oluşabilir.[84,85]

2.3.1. Klinik Yaklaşım

Kanama bozukluğunun incelenmesinde belli başlı kurallar ele alınmalıdır. Tüm kanama bozukluklarının araştırılmasında öncelikli olarak öykü almak ile başlanmalıdır. Kanama öyküsü ve aile öyküsü kanama oluşturma açısından belirleyici ise spesifik koagülasyon testleri yapılmalı ve sadece tarama testlerinin yapılması tanı için yetersiz kalabilmektedir. Birinci basamakta uygulanan test sonucunun anormal gelmesi bizi ileri tetkik için yönlendirmektedir. Akut gelişen bir

kanama bozukluğunun araştırılması, akut bir hastada veya cerrahi operasyon sırasında veya sonrasında gerekli olabilmektedir. Başlıca araştırmamız disemine intravasküler koagülasyon (DİK) veya daha önceden saptamadığımız bir bozukluğun ortaya konmasına yöneliktir. Daha önceki koagülasyon test sonuçları ve ayrıntılı anamnez tanı için yönlendirici olabilmektedir.[84]

2.3.2 Trombosit testleri

Kemik iliğinde Megakaryositlerden salınan trombositlerin normal kan da yaşam süreleri 9-10 gündür. Trombositlerin alfa ve delta olmak üzere iki çeşit granülü bulunmaktadır. Alfa granüllerinde: Pıhtılaşma faktörleri (fibrinojen, VWF ve faktör V), trombosit özgü proteinler, (B tromboglobulin, trombosit faktör 4, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), Transformasyonu sağlayan çoğalma faktörü beta(TGF-beta) içerir. Delta granüllerinde ise: ADP, ATP iyonize Ca, histamin, serotonin ve epinefrin bulunur.[86]

Alfa ve delta granüllerde bulunan faktörlerinden farklı olarak trombositlerde lizozomlar (asit hidrolazlar) da bulunur.[87]

a) Trombosit sayımı ve periferik yayma: Tam kanda trombosit sayısının $150 \times 10^9/\mu\text{l-mm}^3$ altında olmasına trombositopeni denir. Trombosit sayısı düşük gelen hastaların trombosit sayıları periferik yayma ile doğrulanmalıdır. Periferik yaymada trombosit sayısına bakmanın yanı sıra trombosit kümeleşmesi, trombosit boyutu, trombosit şekil ve yapısı değerlendirilmektedir. Örneğin glanzmann trombostenisinde trombosit sayısı normal olmasına rağmen kümeleşme görülmez. Bernard-Soulier sendromunda ise trombosit sayısının azlığına trombosit şekil bozukluğu eşlik etmektedir. Periferik yaymada baktığımız trombositler dışında eritrosit ve granülositler edinsel yada kalıtsal hastalıklar hakkında yol gösterebilmektedir.[84]

b) Kanama zamanı: Kanama zamanı 20.yy'dan günümüze kadar daha önceden kanama şikayetleri olan hastalarda trombosit fonksiyonları ve hemostatik fonksiyonları değerlendirmede kullanılmıştır. Kanama zamanı ile cerrahi kanama

riski arasında direk bir ilişki bulunmamaktadır. Kanama zamanı trombosit bozukluğunda ve trombosit fonksiyonlarını etkileyen Von Willebrand faktör (vWF) ve fibrinojen gibi plazma proteinlerinin bozukluklarında uzar. Kanama zamanını uzatan en yaygın hastalık Von Willebrand hastalığıdır. Trombosit fonksiyonlarını etkileyen her türlü ilaç, bitkisel ürünler, damar yapısı bozukluğu ve testi yapan kişi gibi birçok etken kanama zamanını etkiler. Testin invaziv olması uygulanabilirliğini kısıtlar.[84]

Kanama zamanının uzadığı başlıca durumlar şunlardır:[87]

- 1) Trombositopeniler
- 2) Kalitatif trombosit bozuklukları
- 3) von Willebrand hastalığı
- 4) Glanzman trombastenisi
- 5) Bernard Soulier sendromu
- 6) Birincil damar duvarı bozuklukları
- 7) Asipirin, NSAİİ gibi ilaçların kullanımı

c) Trombosit fonksiyon testleri: Trombosit sayısının normal olmasına rağmen kanama zamanı uzar ise trombosit fonksiyon bozukluğundan şüphelenilmelidir. Bu testler tam kan yada trombositten zengin plazmada doğru sonuç verir. Genellikle agonist kullanılarak fonksiyon testleri ölçülür. Testlerde belli başlı kullanılan agonistler kollajen, ADP, epinefrin, araşidonik asit ve ristosetindir. Von Willebrand hastalığı ve Bernard-Soulier sendromunda ristosetinle indüklenmiş agregasyon yanıtları bozuktur. Von Willebrand hastalığında ristosentin kofaktör aktiviteside bozuktur. Von Willebrand hastalığında hasta plazmasına normal plazma eklendiğinde agregasyon yanıtı düzelir aksine Bernard-Soulier sendromunda herhangi bir düzelme tespit edilmez. Bu test ayırıcı tanıda kullanılabilir.[84]

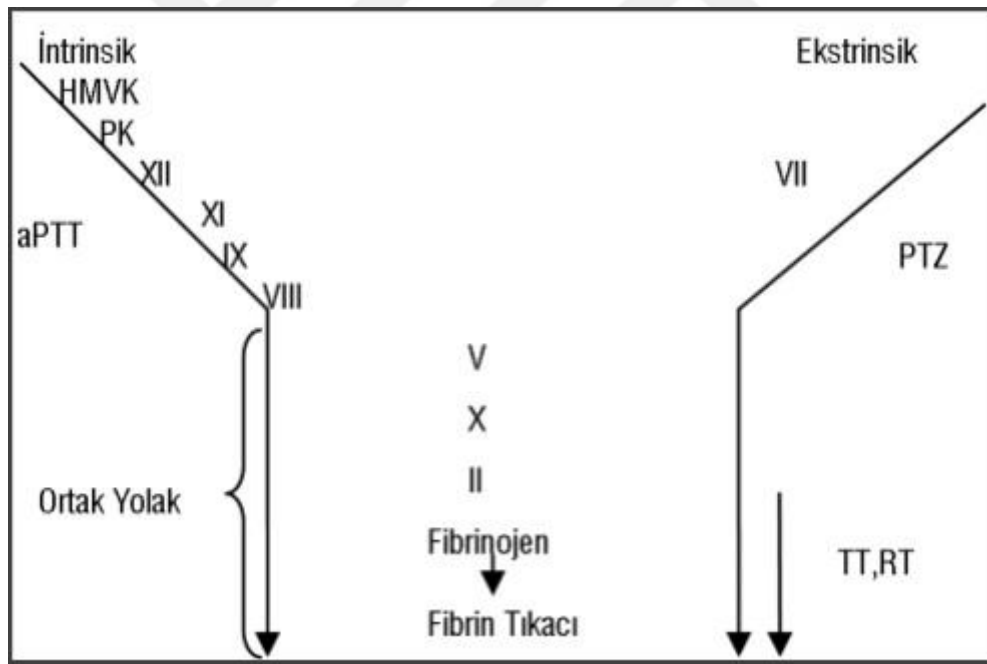
2.3.3. Koagülasyon Testleri

Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) koagülasyon kaskadında görevli plazma proteinlerinin fonksiyonlarını

değerlendirmede kullanılır. koagülasyon reaksiyonlarının başlaması için ekstrinsik yolak (doku faktörü yolağı) ve intrinsik yolak (kontakt yolak) olmak üzere başlıca iki yolak bulunmaktadır.

Ekstrinsik ve intrinsik yolaklar canlı organizmalarda birlikte hareket etmektedir. İntrinsik yolak fizyolojik koagülasyon mekanizmasında aktif rol oynamamaktadır.[84]

İntrensek yol parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ile, ekstrensek yol ise protrombin zamanı (PT) ile ölçülür. Bu iki yol faktör X' da birleşir ve faktör X'dan fibrin oluşumuna dek geçen olaylar bütününe ortak yol denir. Koagülasyon testlerinin (PT, aPTT) daha doğru yorumlanabilmesi için ekstrinsik ve intrensek koagülasyon yolları bilinmelidir.[88] (Şekil-5)



Şekil 5: Koagülasyon Yolağı ve Koagülasyon Testleri (İrfan 2008)

Fizik muayenesinde anormallik olan hastaların laboratuvar testlerinin yanlış gelmesi olasıdır. Fakat anormal gelen testlerin tekrar kontrol edilmesi gerekmektedir. Test sonucu anormal çıksa dahi klinik olarak bir anlam teşkil etmeyebilir. Örnek

olarak Faktör XII, Prekalikrein (PK) ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) eksikliği olan hastalarda APTT de uzama olmaz, klinikte kanama gözlenmez ve bu durum biyokimyasal bir bozukluktur.[88-90] Bu hastalar eğer operasyona alınacaksa işlem öncesi taze donmuş plazma ve kriyoglobulinlerde verilmemelidir.[89]

a) Protrombin zamanı (PTZ/INR): Kullanıldığı başlıca yerler ekstrinsik ve ortak yolda yer alan FII, FVII, FX, protrombin ve fibrinojenin eksikliklerinin saptanması ve k vitamini antagonisti (kumadin) tedavisinin takibidir. Tanı amaçlı kullandığımız kitler diğer faktörlerin yanı sıra FVII eksikliğine daha duyarlıdır. FII üzerinden etkisini gösteren heparin teorik olarak PTZ nı uzatır. Fakat bunu engellemek için çeşitli maddeler(örneğin Polybrene) kitlere ilave edilmektedir. Faktör eksikliğine, bir veya daha fazla faktörün sentez eksikliğine (karaciğer hastalığı), faktörlerin proteolitik olarak tüketilmesine (DİK), koagülasyon faktörleri veya fosfolipidlere karşı gelişmiş antikor varlığına bağlı olarak PT zamanı uzamış INR oranı yükselmiş olabilir.[84] Normalde; PZ 10-13 saniye arasında değişir.[89]

Uluslararası normalleştirilmiş oranı [international normalized ratio(INR)] hastanın protrombin zamanının kontrol protrombin zamanına oranı sonrası ISI değer kuvvetine yükseltilmesi sonrası bulunan sonuçtur [$INR = (PZ_{\text{hasta}} / PZ_{\text{normal}})ISI$]. ISI, uluslararası duyarlılık indeksi [international sensitivity index (ISI)] olarak bilinir[89]

b) Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): İntrensek ve ortak yolaktaki faktörlerin fonksiyonunu belirlemede aPTT kullanılır. aPTT Bu yollardaki faktör eksiklikleri veya faktörlere karşı gelişen antikor varlığında uzar. aPTT süresini uzatan başlıca nedenler DİK, karaciğer hastalığı, masif kan transfüzyonu, heparin tedavisi veya örneğe heparin karışması olarak sayılabilir. İnsanlardaki faktör düzeyi normalin %30-50'sine düşmesi aPTT süresini uzatabilir.[84]

aPTT nin kullanıldığı tarama testleri arasında Prekalikrein, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK), Faktör XII, XI, IX, VIII, X, V, Protrombin (II) ve fibrinojen (I) sayılabilir. aPTZ Faktör VII ve XIII eksiklikleri dışındaki tüm faktörleri ölçer.[89, 93]

aPTZ heparin kullanan hastalarda monitorizasyonda kullanır. aPTZ'nin normal sınırları genelde 28-34 saniye arasında değişmektedir. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler (DMAH), aPTZ'yi uzatmaz fakat kandaki varlıkları anti-Xa aktivitesi ile gösterilebilir. Kanda bulunan inhibitörlerde aPTZ'yi uzatabilir.[93]

c) Anormal Pıhtılaşma zamanlarının incelenmesi:

1) Sadece protrombin zamanının (İNR) uzadığı durumlar:

protrombin(INR) uzadığı durumlarda problemin başlıca yeri ekstrinsek yoldur. Protrombin zamanı başlıca şu durumlarda uzar: [89]

- 1) Faktör VII eksikliği (doğumsal, varfarin kullanımı, karaciğer hastalığı, K vitamini eksikliği)
- 2) Faktör VII inhibitörleri (nadir)

2) Sadece aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzadığı durumlar:

aPTZ nin uzaması durumunda problemin başlıca yeri intrinsek yoldur. aPTZ başlıca şu durumlarda uzar: [89]

- 1) Faktör VIII, IX, XI eksiklikleri (doğumsal veya edinsel)
- 2) Faktör VIII, IX, XI inhibitörleri
- 3) Faktör XII, Prekalikrein eksiklikleri (klinikte kanama görülmez)
- 4) Heparin kullanımı
- 5) Lupus antikoagülan ve/veya antifosfolipid antikorların varlığı

3) Hem aktive parsiyel tromboplastin zamanının ve hem de protrombin zamanının (İNR) birlikte uzadığı durumlar: Problemin başlıca yeri anayol dur. Başlıca aşağıdaki durumlarda durumlarda birlikte uzar: [89]

- 1) Faktör II (protrombin), V ve X eksiklikleri (doğumsal, karaciğer hastalığı, aşırı antikoagülasyon)
- 2) Faktör II (protrombin), V ve X antikorları

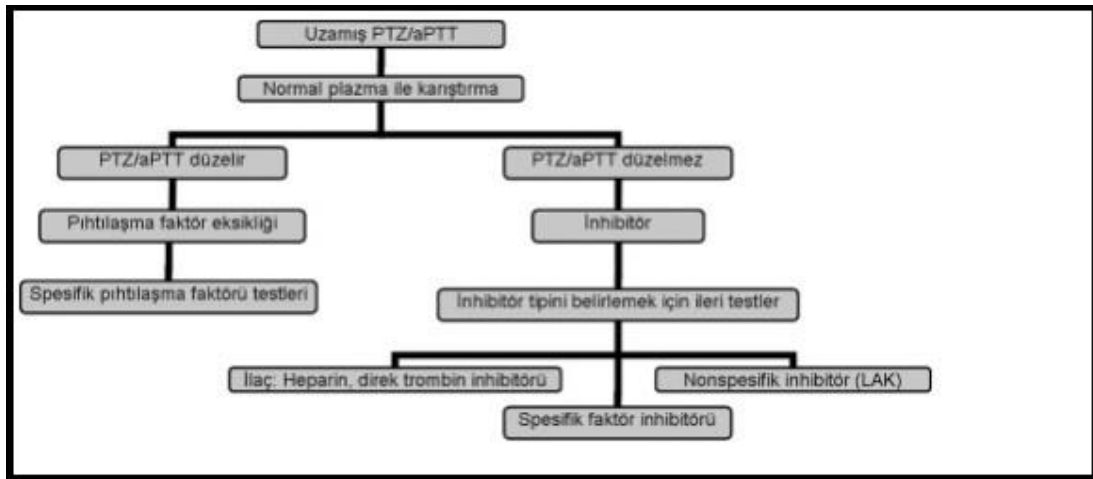
3) Eğer PZ ve aPTZ'nin yanı sıra TZ de uzamışsa, trombin zamanı altında yukarıda anlatılan bozuklukları düşünmek gerekir

4) PZ ve aPTZ'si normal fakat klinikte belirgin kanaması olanlarda:

Aşağıdaki durumlar düşünülür:[89]

- 1) Trombositopeni
- 2) İşlevsel trombosit bozuklukları
- 3) Hafif von Willebrand hastalığı
- 4) Vasküler bozukluklar
- 5) Faktör XIII eksikliği

Uzamış PTZ/aPTT varlığında izlenecek yol aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.[83]



Şekil 6: Uzamış PT/aPTT durumunda izlenecek yol (İrfan 2008)

Fibrinojen ölçümleri seyreltilmiş plazmaya trombin eklenmesi ve sonrasında pıhtılaşma zamanının ölçülmesine dayanan fonksiyonel testlerdir. Ancak fibrin polimerizasyonunu engelleyen fibrinojen yıkım ürünleri (FDP) gibi maddeler

varlığında veya fibrinolitik tedavi alan hastalarda fibrinojen değeri olduğundan düşük bulunabilir. Ayrıca fibrinojen immünolojik olarak da ölçülebilir. Ancak immünolojik yöntemde ortamda varolan FDP de ölçüleceği için kullanışlı değildirler.[84]

Hemostaz laboratuvarlarında sık olarak kullanılan koagülasyon testleri PT/INR, aPTT, fibrinojen ve D-dimerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 03.10.2019 tarih ve 2019/09 numaralı kararı sayısı ile izin alınarak Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Ekim 2019'da gerçekleştirildi.

3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi

Çalışmamızda ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen toplam 28 adet sağlıklı Wistar Albino türü rat kullanıldı. Bu ratların seçiminde daha önceden herhangi bir çalışmada kullanılmamış olmak, bir ilaca maruz kalmamak ve sağlıklı olmalarına dikkat edildi. 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ritmine ve 20-24 °C ısıya sahip oda da bakımı yapılan ratların, anestezi ve analjezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar standart rat yemi ile beslenmesine ve suya erişimine izin verildi.

3.2. Çalışma gruplarının belirlenmesi

Yüzüncü Yıl Üniversitesi hayvan laboratuvarından alınan ratlar rastgele her grupta 7 rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

3.3. Kullanılan Yöntemler

Ratların kiloları çalışma gününde hassas terazi ile tartıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm ratlara ilaç uygulanmadan önce sedasyon ve analjezi amacıyla ketamin

(Ketalar 1 ml: 50 mg, Pfizer, İstanbul, Türkiye) 50mg/kg intraperitoneal (i.p.) ve ksilazin (Xylazinbio % 2, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) 10 mg/kg i.p. olarak uygulandı. Ratların anestezi idamesi ketamin ile sağlandı. Anestezi altında ratların yaşam süresi göz önünde bulundurularak, ek anestezi ilaç gereksinimi olmayacak şekilde infüzyon süresi 30 dk olarak belirlendi. Oda ısısı 20-24 °C'de tutuldu ve anestezi altındaki ratların ısı kayıplarını önlemek için hava ile temas eden yüzeyler örtüldü.

Ratlar rastgele 4 gruba (n=7) ayrıldı ve her birinin kuyrukları işaretlenerek numaralandırıldı. (Resim 1)



Resim 1. Ratların numaralandırılması

Tüm rat gruplarına intraperitoneal olarak infüze edilen ilaç miktarı ile kontrol grubuna verilen izotonik (%0.9 NaCl) miktarları standartize edildi. Tüm gruplara 7ml/saat infüzyon olacak şekilde (Infusomat® Space - B Braun, Germany cihazında) mayiler ayarlandı. Grup E, NE ve D ye verilen ilaç dozları prospektüslerinde belirtilen ve klinik pratikte kullanılan maksimum ilaç dozları olarak belirlendi.



Resim 2. Ratlara ilaç infüzyonu

Kontrol grubu (Grup K, n=7): Bu grupta yer alan ratlara IP yolla %0.9 NaCl (izotonik) 7ml/saat 30 dakika infüzyon şeklinde uygulandı. uygulamadan 30 dakika sonra 4 ml kan numunesi intrakardiyak olarak alındı.

Epinefrin Grubu (Grup E, n=7): Bu grupta yer alan ratlara IP yolla 0.1mcg/kg/dk (7ml/saat) olacak şekilde Epinefrin 30 dakika infüzyon şeklinde verildi. İlaç uygulamasından 30 dakika sonra 4 ml kan numunesi intrakardiyak olarak alındı.

Norepinefrin Grubu (Grup NE, n= 7): Bu grupta yer alan ratlara IP yolla 0.1mcg/kg/dk (7ml/saat) Norepinefrin 30 dakika infüzyon şeklinde verildi. Uygulamadan 30 dakika sonra 4 ml kan numunesi intrakardiyak olarak alındı.

Dopamin Grubu (Grup D, n=7): Bu grupta yer alan ratlara IP yolla 20 mcg/kg/dk (7ml/saat) Dopamin 30 dakika infüzyon şeklinde verildi. İlaç uygulamasından 30 dakika sonra 4 ml kan numunesi intrakardiyak olarak alındı.



Resim 3. Ratlardan intrakardiyak kan alınması

3.4. Ratların Kan Örneklerinin Çalışılması

Yeterli anestezi derinliğine ulaşan ratlara 5 mililitrelik enjektör ile ilaç uygulamasından 30 dakika sonra intrakardiyak bölgeden girilip kan alındı. Daha önceden etiketlenen ve numaralandırılarak listesi yapılan % 3,2 sodyum sitrat içeren koagülasyon tüplerine ve EDTA lı hemogram tüplerine aktarıldı. Hedef parametrelere Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarında bakıldı. Alınan kan örneklerinde hedef parametrelere STA Compact R tam otomatik koagülasyon cihazında ve Nihon Kohden Celltac G MEK-9100K Hemogram cihazında (hemogram-tam kan sayımı) bakıldı. Kan numuneleri alındıktan sonra cam lam üzerine periferik yayma (PY) yapıldı, periferik yaymalar boyandıktan sonra mikroskop altında incelendi.



Resim 4. Tüplerin numaralandırılması

PT, INR, düzeyleri elde edilen plazmadan Neoptimal kiti (Asnieres, France) kullanılarak STA Compact tam otomatik koagülasyon cihazında (Asnieres, France) kloting ölçüm metoduyla kantitatif olarak tayin edildi. Normal değer aralığı PT için 11,5-15,5 saniye (sn), INR için 0,5-1,5 olarak kabul edildi.

aPTT, düzeyleri elde edilen plazmadan Cephascreen kiti (Asnieres, France) kullanılarak STA Compact tam otomatik koagülasyon cihazında (Asnieres, France) kloting ölçüm metoduyla kantitatif olarak tayin edildi. Normal değer aralığı 25-40 sn olarak kabul edildi.

Hemogram parametreleri Nihon Kohden Celltac G MEK-9100K Hemogram cihazında tam otomatik olarak tayin edildi.

3.5. Ötenazi

Hayvanlar servikal dislokasyon tekniği ile sakrifiye edildi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov Test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis, Mann-whitney u testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.

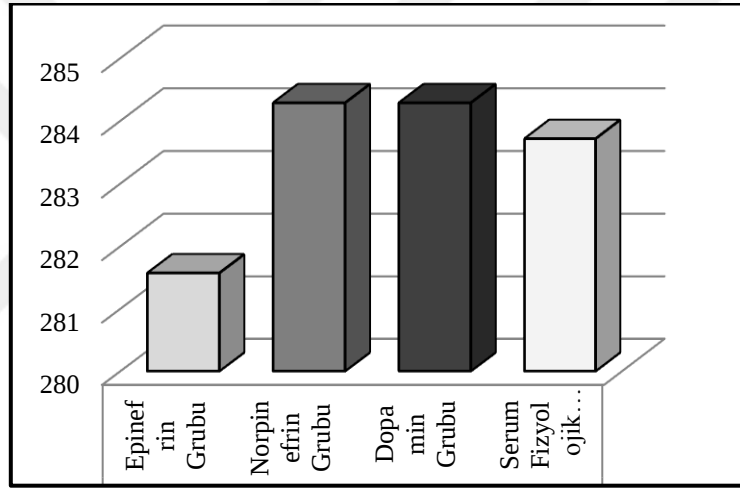
4. BULGULAR

Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında rat ağırlıkları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 1)

Tablo-1

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
Rat Ağırlıkları	Epinefrin Grubu	275 - 290	280.0	281.6 ± 5.0	0.826 ^k
	Norpinefrin Grubu	276 - 292	284.0	284.3 ± 5.8	
	Dopamin Grubu	276 - 294	282.0	284.3 ± 7.1	
	Serum Fizyolojik Grubu	276 - 292	286.0	283.7 ± 5.8	

^k Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)



Grafik 1. Rat ağırlıkları

Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında WBC değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 2)

Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında lenfosit değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 2)

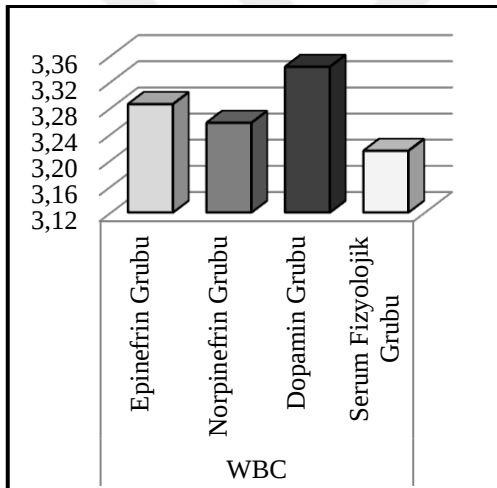
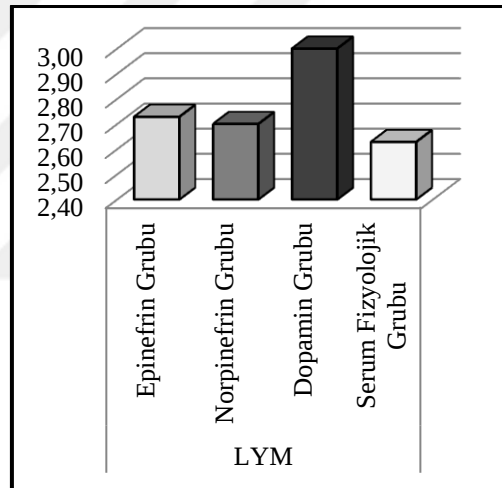
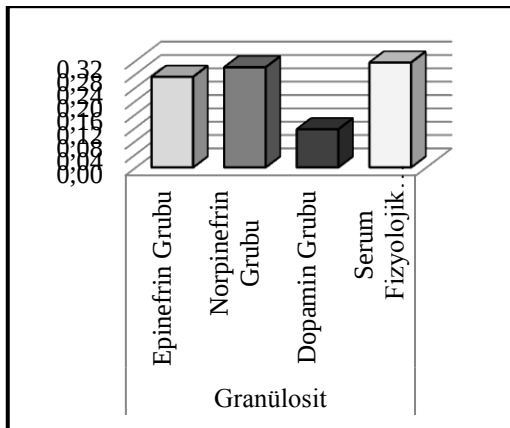
Dopamin grubunda granülosit değeri epinefrin , norepinefrin, serum fizyolojik grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 2)

Epinefrin , norepinefrin, serum fizyolojik grupları arasında granülosit değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 2)

Tablo-2

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
WBC	Epinefrin Grubu	2.50 - 4.10	3.20	3.29 ± 0.53	0.999 ^k
	Norpinefrin Grubu	2.10 - 4.30	3.50	3.26 ± 0.83	
	Dopamin Grubu	2.60 - 4.50	3.20	3.34 ± 0.70	
	Serum Fizyolojik Grubu	1.40 - 4.80	3.20	3.21 ± 1.02	
LYM	Epinefrin Grubu	2.00 - 3.40	2.60	2.73 ± 0.53	0.738 ^k
	Norpinefrin Grubu	1.60 - 3.60	2.70	2.70 ± 0.72	
	Dopamin Grubu	2.30 - 4.10	2.80	3.00 ± 0.66	
	Serum Fizyolojik Grubu	1.20 - 4.10	2.80	2.63 ± 0.90	
Granülosit	Epinefrin Grubu	0.10 - 0.50	0.30	0.27 ± 0.13	0.014 ^k
	Norpinefrin Grubu	0.10 - 0.50	0.30	0.30 ± 0.13	
	Dopamin Grubu	0.10 - 0.20	0.10	0.11 ± 0.04	
	Serum Fizyolojik Grubu	0.10 - 0.70	0.30	0.31 ± 0.20	

^k Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

**Grafik 2. WBC****Grafik 3. LYM****Grafik 4. Granülosit**

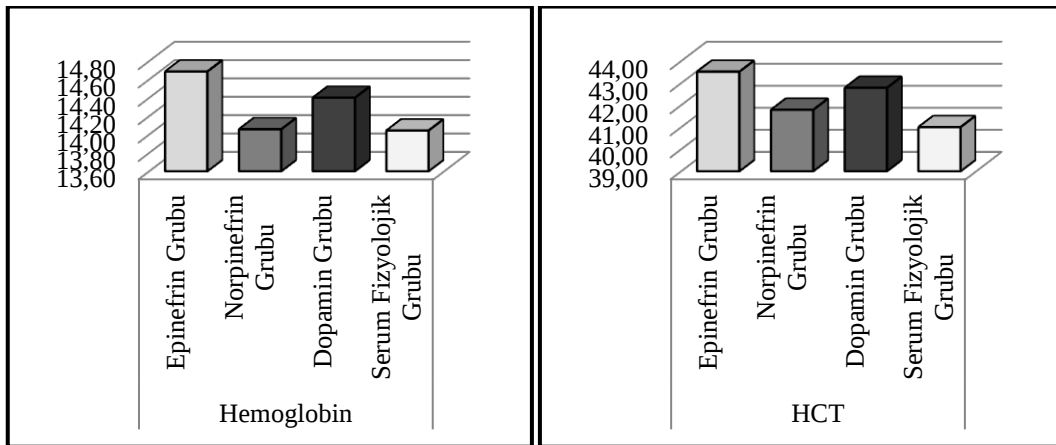
Norepinefrin ve serum fizyolojik grubunda hemoglobinin değeri epinefrin grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Epinefrin grubunda hemoglobinin değeri dopamin grubundan anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklı değildi. Norepinefrin, dopamin, serum fizyolojik grupları arasında hemoglobinin değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

Norepinefrin ve serum fizyolojik grubunda HCT değeri epinefrin grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Epinefrin grubunda HCT değeri dopamin grubundan anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklı değildi. Epinefrin, dopamin, serum fizyolojik grupları arasında HCT değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

Tablo-3

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
Hemoglobin	Epinefrin Grubu	13.8 - 15.3	14.7	14.7 ± 0.5	0.047 ^k
	Norpinefrin Grubu	13.3 - 14.5	14.0	14.1 ± 0.4	
	Dopamin Grubu	14.1 - 14.6	14.4	14.4 ± 0.2	
	Serum Fizyolojik Grubu	13.1 - 14.8	14.1	14.0 ± 0.6	
HCT	Epinefrin Grubu	41.3 - 45.4	43.4	43.5 ± 1.3	0.030 ^k
	Norpinefrin Grubu	39.8 - 44.1	41.6	41.8 ± 1.3	
	Dopamin Grubu	42.3 - 43.7	42.6	42.8 ± 0.5	
	Serum Fizyolojik Grubu	37.8 - 44.0	41.3	41.0 ± 2.1	

^k Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)



Grafik 5. Hemoglobin

Grafik 6. HCT

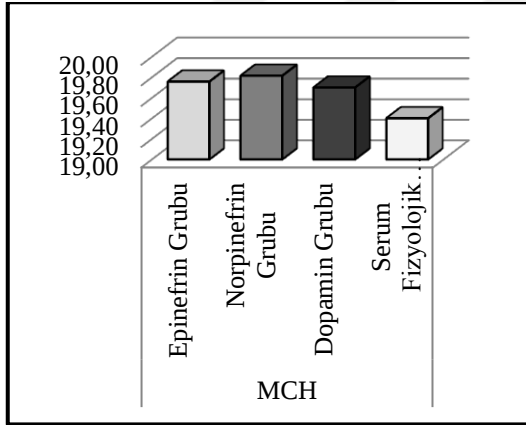
Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında MCH değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında MCHC değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

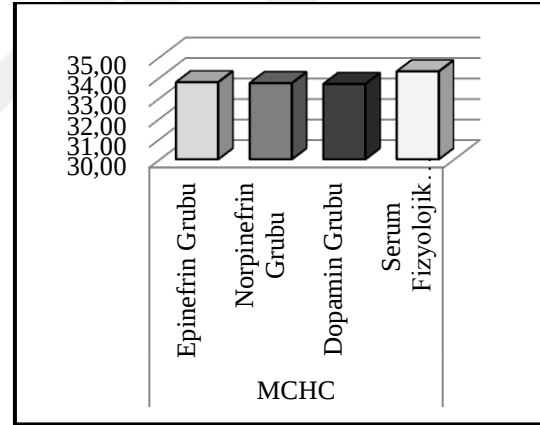
Tablo-4

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
MCH	Epinefrin Grubu	19.4 - 20.3	19.6	19.8 ± 0.3	0.395 ^k
	Norpinefrin Grubu	19.2 - 20.3	19.9	19.8 ± 0.4	
	Dopamin Grubu	18.8 - 20.1	19.7	19.7 ± 0.4	
	Serum Fizyolojik Grubu	18.7 - 20.2	19.3	19.4 ± 0.6	
MCHC	Epinefrin Grubu	33.5 - 34.3	33.7	33.8 ± 0.3	0.130 ^k
	Norpinefrin Grubu	32.6 - 34.4	34.0	33.7 ± 0.6	
	Dopamin Grubu	33.1 - 34.2	33.4	33.7 ± 0.5	
	Serum Fizyolojik Grubu	33.6 - 35.0	34.4	34.3 ± 0.6	

^k Kruskal-wallis



Grafik 7. MCH



Grafik 8. MCHC

Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında RBC değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında MCV değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında RDW % değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında PLT değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

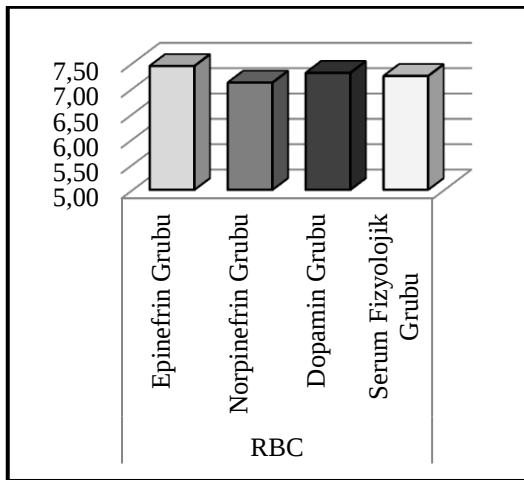
Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında MPV değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında INR değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

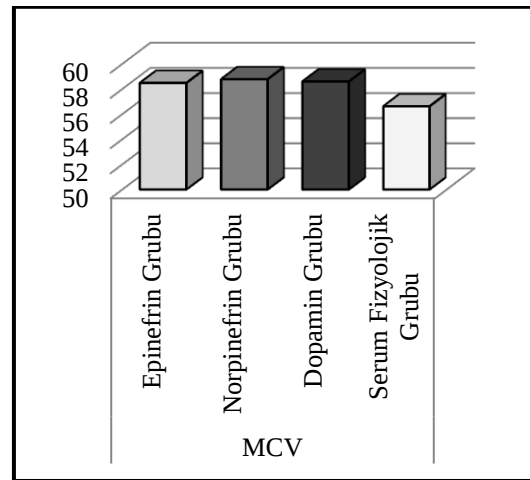
Tablo-5

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
RBC	Epinefrin Grubu	6.83 - 7.76	7.48	7.44 ± 0.31	0.141 ^k
	Norpinefrin Grubu	6.82 - 7.39	7.20	7.11 ± 0.22	
	Dopamin Grubu	6.99 - 7.66	7.26	7.31 ± 0.21	
	Serum Fizyolojik Grubu	6.88 - 7.88	7.27	7.24 ± 0.33	
MCV	Epinefrin Grubu	57.0 - 60.5	58.4	58.5 ± 1.1	0.082 ^k
	Norpinefrin Grubu	57.5 - 59.7	58.9	58.8 ± 0.9	
	Dopamin Grubu	55.2 - 60.8	58.9	58.6 ± 1.7	
	Serum Fizyolojik Grubu	55.0 - 59.5	55.8	56.6 ± 1.7	
RDW%	Epinefrin Grubu	12.8 - 13.9	13.6	13.4 ± 0.4	0.966 ^k
	Norpinefrin Grubu	13.0 - 14.1	13.3	13.4 ± 0.4	
	Dopamin Grubu	12.8 - 14.0	13.4	13.4 ± 0.4	
	Serum Fizyolojik Grubu	12.1 - 13.8	13.5	13.3 ± 0.6	
PLT	Epinefrin Grubu	607 - 785	744	731 ± 64	0.399 ^k
	Norpinefrin Grubu	513 - 786	693	687 ± 96	
	Dopamin Grubu	101 - 786	701	619 ± 234	
	Serum Fizyolojik Grubu	292 - 825	642	596 ± 189	
MPV	Epinefrin Grubu	6.0 - 6.5	6.3	6.2 ± 0.2	0.330 ^k
	Norpinefrin Grubu	6.0 - 6.6	6.3	6.3 ± 0.2	
	Dopamin Grubu	6.1 - 6.9	6.4	6.4 ± 0.3	
	Serum Fizyolojik Grubu	6.2 - 6.6	6.4	6.4 ± 0.1	
INR	Epinefrin Grubu	1.63 - 1.68	1.65	1.66 ± 0.02	0.530 ^k
	Norpinefrin Grubu	1.52 - 1.73	1.64	1.63 ± 0.08	
	Dopamin Grubu	1.45 - 2.12	1.58	1.66 ± 0.23	
	Serum Fizyolojik Grubu	1.60 - 1.90	1.70	1.72 ± 0.11	

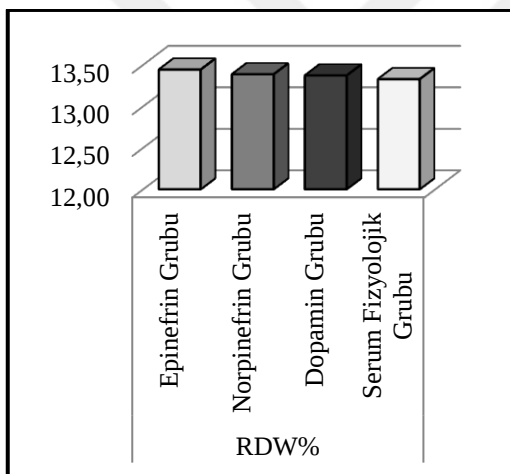
^k Kruskal-wallis



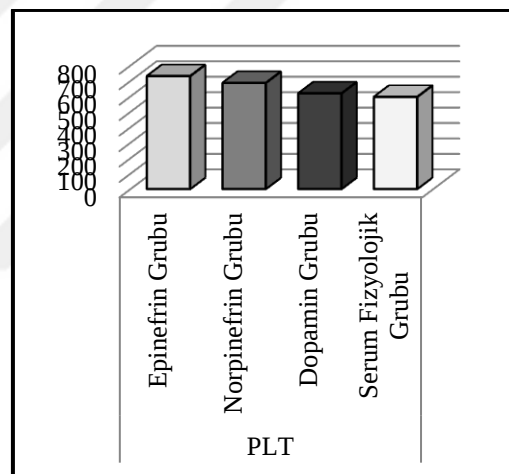
Grafik 9. RBC



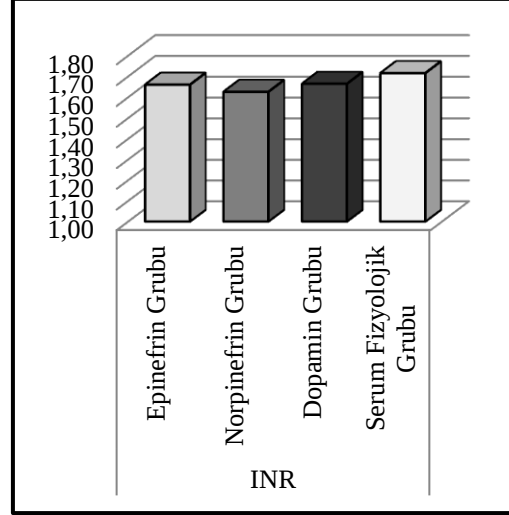
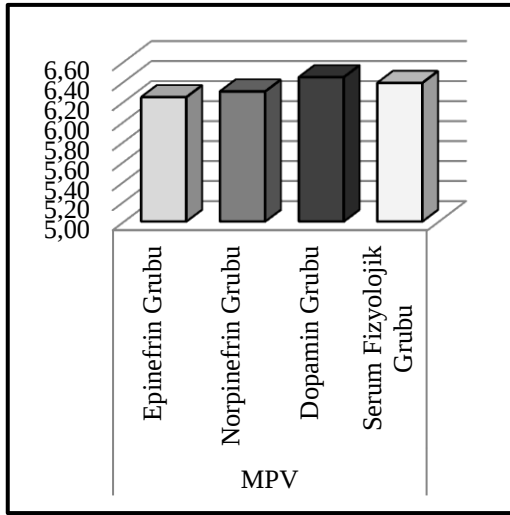
Grafik 10. MCV



Grafik 11. RDW%



Grafik 12. PLT



Grafik 13. MPV

Grafik 14. INR

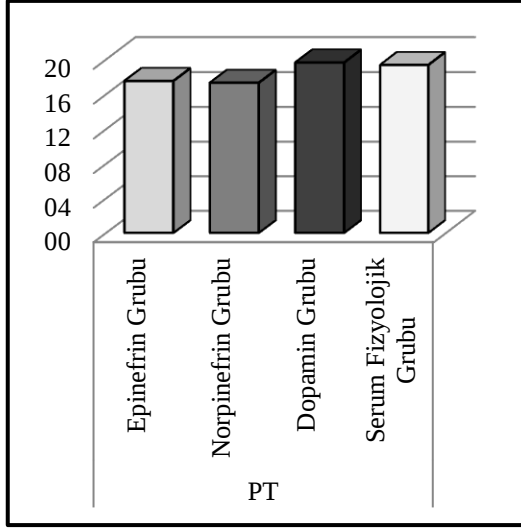
Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında PT değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Epinefrin, Norepinefrin, Dopamin, Serum Fizyolojik grubu arasında APTT değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

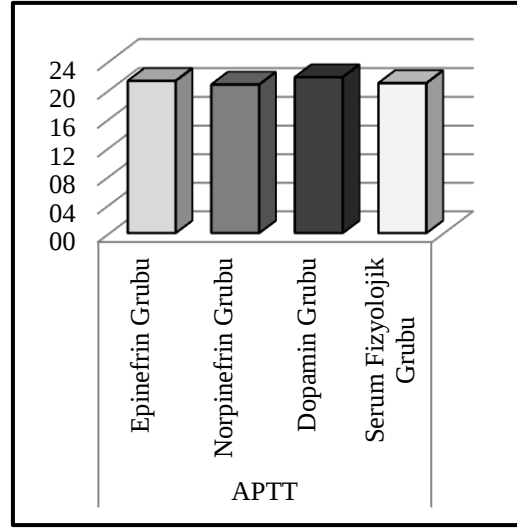
Tablo-6

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
PT	Epinefrin Grubu	14.3 - 21.5	16.9	17.5 ± 2.4	0.518 ^K
	Norpinefrin Grubu	12.6 - 22.1	17.1	17.3 ± 3.0	
	Dopamin Grubu	11.5 - 46.0	16.4	19.6 ± 11.9	
	Serum Fizyolojik Grubu	15.4 - 24.2	18.8	19.3 ± 3.2	
APTT	Epinefrin Grubu	18.7 - 21.9	21.6	21.2 ± 1.1	0.895 ^K
	Norpinefrin Grubu	18.7 - 22.1	20.4	20.7 ± 1.3	
	Dopamin Grubu	19.1 - 27.5	20.7	21.7 ± 2.9	
	Serum Fizyolojik Grubu	16.7 - 23.6	21.3	20.9 ± 2.2	

^K Kruskal-wallis



Grafik 15. PT



Grafik 16. APTT

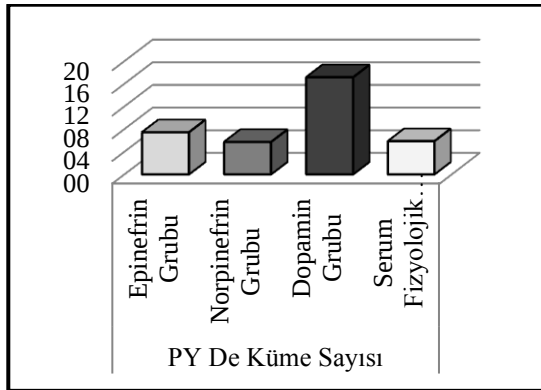
Dopamin grubunda PY de trombosit küme sayısı epinefrin, norepinefrin, serum fizyolojik grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptandı.

Epinefrin, norepinefrin, serum fizyolojik grupları arasında PY de trombosit küme sayısı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Tablo-7

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
PY De Küme Sayısı	Epinefrin Grubu	5.0 - 10.0	8.0	7.4 ± 1.9	0.001 ^K
	Norpinefrin Grubu	3.0 - 9.0	7.0	5.7 ± 2.6	
	Dopamin Grubu	10.0 - 27.0	16.0	17.1 ± 6.1	
	Serum Fizyolojik Grubu	3.0 - 9.0	6.0	5.9 ± 2.1	

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)



Grafik 17. PY da küme sayısı

5. TARTIŞMA

Farklı reseptörler üzerinden etki eden inotropik ajanların hematolojik ve koagülasyon parametreleri üzerine etkilerini araştırdığımız bu çalışmada; inotropik ajanlardan; epinefrin uygulanan grubun, dopamin, norepinefrin ve serum fizyolojik uygulanan gruplara göre hemoglobin ve hematokrit değerlerini arttırdığını, dopaminin de norepinefrin ve serum fizyolojik uygulanan gruplara göre hemoglobin ve hematokrit değerlerini artırdığını saptadık. Ayrıca dopaminin granülosit değerini epinefrin, norepinefrin ve serum fizyolojik grubuna göre düşürdüğünü ve periferik yaymada trombosit agregasyonunun artırdığını tespit ettik. Ancak inotropik ajanların 30 dakika infüzyonunun koagülasyon parametreleri üzerine anlamlı değişikliğe sebep olmadıklarını belirledik.

Çalışmada inotropik ilaçların infüzyon süresi 30 dk ile sınırlandırıldı. Bu durum, klinikte daha uzun sürelerde kullanılan bu ajanların kan parametreleri üzerindeki etkinliklerinin tam olarak ortaya çıkması için sınırlı olmuş olabilir. Ancak yaptığımız çalışmada, kullanılan ratların anestezi altındaki yaşam süreleri dikkate alınarak infüzyon süreleri daha kısa tutuldu. İnfüzyon süresinin daha uzun tutulduğu yeni deneysel çalışmalar yapılabilir. Bu çalışmamızın sınırlayıcı bir faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmada kullanılan inotropik ajanlar çoğunlukla sepsis veya septik şok hastalarında kullanılmaktadır. Ancak biz kurguladığımız deneysel çalışmada sağlıklı ratlar kullandık. Bu kurgudaki amacımız sepsis gibi koagülasyon parametrelerini ve kan değerlerini etkileyen klinik durumları dışlayıp sadece inotropik ajanların bu parametreler üzerindeki etkilerini saptamaktır.

Sempatik sistemin temel mediatörü olan katekolaminler tirozin aminoasitinden başlıca adrenal medulladan kalp karaciğer böbrek dokularında üretilerek alfa, beta adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler üzerinden etkinliğini göstermektedirler.

Birçok in vitro ve in vivo çalışma, bağışıklık hücreleri üzerindeki adrenerjik reseptör stimülasyonunun, çeşitli hücresel aktivitelerin yanı sıra enflamatuvar mediatörlerin salınmasını önemli ölçüde değiştirebileceğini düşündürmektedir.

Epinefrin, α -adrenerjik bir uyararla periferik kana nötrofil alımını artırır. Epinefrinin nötrofil aderansını, kemotaksisini ve fagositik kapasitesini azalttığına dair kanıtlar da vardır.[93, 94] Yaptığımız çalışmada epinefrinin hemoglobin ve hematokrit değerlerini arttırdığını fakat koagülasyon faktörleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını tespit ettik.

Burns AM ve arkadaşları.[96] 6 sağlıklı erkek gönüllü üzerinde yaptıkları kontrolü prospektif çalışmada inotropik ajanların lökositler üzerine etkilerini araştırmışlardır. 3 gruba ayırdıkları sağlıklı bireyleri 1. Gruba 0.1 mcg/kg/dk epinefrin, 2.gruba dobutamin 5 mcg/kg/dk, 3.gruba dopeksamin 2 mcg/kg/dk uygulamışlardır. Çalışmaları sonucunda, epinefrin infüzyon uygulanan grupta beyaz hücre sayısı, lenfosit sayısı ve nötrofil sayısında anlamlı bir artış, diğer iki grupta ise hafif bir azalma gözlemlenmiştir.[96] Bizim yaptığımız çalışmada her dört grupta da beyaz küre ve lenfosit sayısında anlamlı bir değişiklik olmamışken, burns ve arkadaşlarıyla [96] korele olarak dopamin infüzyon alan grupta granülosit sayısında benzer bir azalma tespit ettik. Horn ve ark [97] invitro yaptıkları bir çalışmada epinefrin inkübe ettikleri sağlıklı yetişkin kan örneklerinde nötrofil ve trombosit hücrelerinin agregasyonunun arttığını gözlemlenmiştir. Bunun epinefrinin sebep olduğu çeşitli mediatörlerin periferik kanda nötrofil salınımının artmasına bağlamışlardır. Horn ve ark.[97] bulduğu bu sonuç, Burns ve ark.[96] 'nın çalışmasındaki beyaz küre artışını destekler niteliktedir. Ancak, yaptığımız çalışmada Burns ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak epinefrin infüzyonunda beyaz küre artışı olmamıştır. Bu farklılık çalışmamızdaki infüzyon süresinin kısa olmasına bağlı olabilir.

Yaptığımız çalışmada, epinefrinde daha fazla olmak üzere, epinefrin ve dopaminin benzer şekilde, hemoglobin ve hematokrit değerlerini arttırdığını belirledik. Ancak diğer gruplarda bu etki gözlemlenmedi. Ayrıca, inotropik ajanların hemogram parametrelerinden RBC, MCV, RDW, MCH ve MCHC değerlerini etkilemediğini de belirledik.

Çalışmamıza benzer şekilde Sverre E ve ark.[5] 20-40 yaş arası, sağlıklı, 40 erkek gönüllüde yaptıkları prospektif bir çalışmada, epinefrinin artan dozlarda infüzyonu ile hematokrit değerlerinin korele bir şekilde arttığını tespit etmişlerdir.[5]

Sverre E ve ark.[5] nin çalışmasında uygulanan epinefrin infüzyon dozlarının sağlıklı gönüllülere uygulandığından dolayı zihinsel stres durumunda adrenal medulladan salınan dozlara eşdeğer olduğunu belirtmişlerdir.[5] Cohn ve ark.[98] yaptıkları çalışmada sempatik sisteme bağlı salınan katekolaminlerin alfa adrenerjik etkilerine bağlı gelişen vazokonstriksiyon sonucu plazma hacminde göreceli bir azalmanın olduğunu ve buna bağlı olarak hematokrit değerlerinde bir artışın olabileceğini belirtmişlerdir.[98] Yaptığımız çalışmada epinefrin ve dopamin infüzyonları ile gözlemlediğimiz hematokrit ve hemoglobin artışının sadece vazokonstriktif etki ile açıklanamayacağını düşünmekteyiz. Çünkü kullanılan noradrenalin de benzer şekilde vazokonstriktif etkilere sahip bir ajandır ve bu parametrelerde bir artışa sebep olmamıştır. Buna dayanarak, epinefrin ve dopaminin kısa süreli infüzyonları dahi hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artışa sebep olabileceği söylenebilir.

Ayrıca yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak yaptığımız çalışma deneysel bir çalışma idi ve çalışmada kan hacmi insana nazaran çok düşük olan ratlar kullanıldı. Plazma hacim değişiklikleri yorumlanırken bu farklılık göz önünde bulundurulmalıdır.

Sverre E. ve ark.[5] artan dozlarda epinefrin infüzyonu ile korele bir şekilde trombosit sayısının arttığını tespit etmişlerdir. Trombosit sayılarındaki bu değişiklikler tüm deneklerde aynı sonucu göstermiştir.[5] Lande ve ark.[99] sağlıklı erkeklerde yaptıkları prospektif bir çalışmada deneklere 0.04 mcg/kg'a kadar epinefrin uygulamış ve trombosit sayı ve volümünde artış görmüşlerdir. Lande ve ark bu etkinin katekolaminlerin dalakta trombosit salınımını arttırması nedeniyle olduğunu iddia etmişlerdir.[99-104]. Niemann MJ. ve ark.[105] katekolaminlerin bu etkisini daha net bir şekilde ortaya koymak için çalışmalarını 8 splenektomili denek ve 8 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirdiler. Çalışmalarında deneklere 1 saat boyunca epinefrin infüzyonu (6 mcg/kg/s) uyguladılar. Çalışmalarının sonucunda sağlıklı deneklerde görülen trombosit artışı splenektomili hastalarda görülmedi.[105] Bu çalışmaların aksine Sverre E. ve ark.[5] da yaptıkları çalışmalarında MPV nin izotonik infüzyonu ile değişmediği gözlemlemiştirler. Svere ve ark.[5] benzer şekilde bizim yaptığımız çalışmada her ne kadar epinefrin grubunda trombosit sayı

ve volümünde bir miktar artış göze çarpsa da bu anlamlı değildi. Bunun nedeninin yaptığımız çalışmada infüzyon dozu yüksek tutulmasına rağmen, infüzyon süresinin 30 dk gibi nispeten kısa bir süre tutulmasına bağlı olduğu kanısındayız.

İnotropik ajanların fizyolojik dozlarda bile trombosit reaktivitesine neden olarak çeşitli koagülasyon faktörlerinin salınımına neden oldukları bilinmektedir. Aktifleştirilmiş trombositler, faktör Xa, faktör Va, kalsiyum iyonları ve fosfolipid çift katmanından oluşan protrombinaz kompleksi gibi membrana bağlı prokoagülan enzim komplekslerinin montajı için önemli fosfolipid yüzeyi sağlar [23]. GIC Ingram ve ark.[88] sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada epinefrin infüzyonu sonrasında faktör V, VIII, X, XI ve XII ve trombosit sayısının kan düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada katekolamin infüzyonu verilen denekler ile serum fizyolojik infüzyon verilenler arasında INR, PT, APTT değerlerinde farklılık gözlenmemiştir. Her ne kadar yaptığımız çalışmada direk faktör düzeylerini ele almamış olsak da; inotropik ajan infüzyonu sonrası APTT, İNR ve PT değerlerinde değişiklik olmaması nedeniyle dolaylı olarak faktör düzeylerinin kliniğe yansiyacak şekilde anlamlı bir değişiklik göstermediğini söyleyebiliriz. Çünkü kandaki faktör 7 eksikliği PT değerini, faktör 8, 9, 11, 12 eksikliğinin APTT, Faktör 2, 5, 10 (ortak yol) eksikliği hem PT'yi hem APTT'yi uzattığı bilinmektedir. [88] Yinede inotropik ajanların faktör düzeylerini ne kadar etkilediğini araştıran çalışmalar yapılmalıdır.

6.SONUÇ

Farklı reseptörler üzerinden etki eden inotropik ajanlardan epinefrin, norepinefrin ve dopaminin 30dk. intraperitoneal infüze edildiği bu deneysel çalışmanın sonucunda;

1-Epinefrinde daha fazla olmak üzere, epinefrin ve dopaminin benzer şekilde, hemoglobin ve hematokrit değerlerini arttırdığı,

2-Dopaminin granülosit değerlerini düşürdüğü ve periferik yaymada trombosit agregasyonunu artırdığı,

3-Ancak inotropik ajanların koagulasyon parametreleri üzerine herhangi bir değişikliğe sebep olmadığı,

4- İnotropik ajanların daha uzun infüze edilerek, bu ajanların hemogram ve koagulasyon parametreleri üzerine etkilerinin araştırıldığı başka çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

7.KAYNAKLAR

1. ALTINTAŞ, N.D. and A.T. İSKİT, *Vazoaktif ve inotropik ilaçların doğru kullanımı*. 2006.
2. Hollenberg, S.M., et al., *Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update*. *Critical care medicine*, 2004. **32**(9): p. 1928-1948.
3. Austin, A.W., T. Wissmann, and R. von Kanel. *Stress and hemostasis: an update*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013. Thieme Medical Publishers.
4. von Känel, R., et al., *Prothrombotic response to norepinephrine infusion, mimicking norepinephrine stress-reactivity effects, is partly mediated by α -adrenergic mechanisms*. *Psychoneuroendocrinology*, 2019. **105**: p. 44-50.
5. Kjeldsen, S.E., et al., *Effect of circulating epinephrine on platelet function and hematocrit*. *Hypertension*, 1995. **25**(5): p. 1096-1105.
6. Nikolajsen, R.P. and Å.M. Hansen, *Analytical methods for determining urinary catecholamines in healthy subjects*. *Analytica chimica acta*, 2001. **449**(1-2): p. 1-15.
7. Nagatsu, T., *Biochemistry of catecholamines*. *The biochemical method*, 1973.
8. Conlay, L.A., T.J. Maher, and R.J. Wurtman, *Tyrosine increases blood pressure in hypotensive rats*. *Science*, 1981. **212**(4494): p. 559-560.
9. Andresen, B.D., *Textbook of clinical chemistry*. 1986: Saunders.
10. ÇAKAL, C., *Katekolaminlerin tayini için mikro toplam analiz sistemlerinin (μ -TAS) geliştirilmesi*. *hacettepe üniversitesi, 2010(Fen Bilimleri Enstitüsü,doktora tezi)*: p. 134.
11. Bergquist, J., et al., *Catecholamines and methods for their identification and quantitation in biological tissues and fluids*. *Journal of neuroscience methods*, 2002. **113**(1): p. 1-13.
12. B, Ö., *Protein Yapılı ve Aminoasit Türevi Hormonlar*. *Biyokimya*, ed. A.E. Gürdol F. 2006, İstanbul nobel tıp kitapevi.
13. da Cruz Vieira, I. and O. Fatibello-Filho, *Spectrophotometric determination of methyl dopa and dopamine in pharmaceutical formulations using a crude extract of sweet potato root (Ipomoea batatas (L.) Lam.) as enzymatic source*. *Talanta*, 1998. **46**(4): p. 559-564.
14. ERSÖZ, B., *Adrenal Hormonlar*. *İnsan Biyokimyası*, ed. E.K. Onat T, Sözmen EY. 2002, Ankara: Palme yayıncılık. 478-481.

15. Montgomery R, C.T., Spector AA, *Moleküler endokrinoloji: Hücre yüzeyinde etki gösteren hormonlar. Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım 6. baskıdan çeviri ed, ed. C.T. Montgomery R, Spector AA. 2000, Ankara: Palme yayıncılık. 574-577.*
16. Freestone, P.P., R.D. Haigh, and M. Lyte, *Blockade of catecholamine-induced growth by adrenergic and dopaminergic receptor antagonists in Escherichia coli O157: H7, Salmonella enterica and Yersinia enterocolitica. BMC microbiology, 2007. 7(1): p. 8.*
17. DOĞAN, P., *Katekolamin Biosentezi ve Metabolik Etkileri. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2005. 1(3): p. 88-92.*
18. Clark, C., G. Geffen, and L. Geffen, *Catecholamines and attention II: Pharmacological studies in normal humans. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 1987. 11(4): p. 353-364.*
19. Eisenhofer, G., I.J. Kopin, and D.S. Goldstein, *Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. Pharmacological reviews, 2004. 56(3): p. 331-349.*
20. Zare, H.R. and N. Nasirizadeh, *Simultaneous determination of ascorbic acid, adrenaline and uric acid at a hematoxylin multi-wall carbon nanotube modified glassy carbon electrode. Sensors and Actuators B: Chemical, 2010. 143(2): p. 666-672.*
21. Kulma, A. and J. Szopa, *Catecholamines are active compounds in plants. Plant Science, 2007. 172(3): p. 433-440.*
22. Peaston, R.T. and C. Weinkove, *Measurement of catecholamines and their metabolites. Annals of clinical biochemistry, 2004. 41(1): p. 17-38.*
23. Swords, N.A., P.B. Tracy, and K.G. Mann, *Intact platelet membranes, not platelet-released microvesicles, support the procoagulant activity of adherent platelets. Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology, 1993. 13(11): p. 1613-1622.*
24. Satoh, T., M. Ominato, and A.I. Katz, *Different mechanisms of renal Na-K-ATPase regulation by dopamine in the proximal and distal nephron. Hypertension Research, 1995. 18(Supplement1): p. S137-S140.*
25. Kellum, J.A. and J.M. Decker, *Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. Critical care medicine, 2001. 29(8): p. 1526-1531.*
26. Marik, P., *Low-dose dopamine: a systematic review. Intensive care medicine, 2002. 28(7): p. 877-883.*

27. Holmes, C.L., Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Current opinion in critical care*, 2005. **11**(5): p. 413-417.
28. De Backer, D., et al., Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Critical care medicine*, 2003. **31**(6): p. 1659-1667.
29. Hernandez, G., et al., Management of septic shock with a norepinephrine-based haemodynamic algorithm. *Resuscitation*, 2005. **66**(1): p. 63-69.
30. B Regnier , M.R., G Gory , F Lemaire , B Teisseire , A Harari Sepop şokunda dopaminin hemodinamik etkileri. *Yoğun Bakım Ortamı 3* 1977: p. 47–53.
31. GCh Beck, P.B., C Hanusch ve ark, Klinik inceleme: dopaminin genel inflamasyonda immünomodülatör etkileri. *Yoğun Bakım 8* (6), 2004: p. 485–491.
32. Argalious, M., et al., “Renal dose” dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Critical care medicine*, 2005. **33**(6): p. 1327-1332.
33. Asfar, P., et al., Clinical review: influence of vasoactive and other therapies on intestinal and hepatic circulations in patients with septic shock. *Critical care*, 2003. **8**(3): p. 170.
34. Merx, M. and C. Weber, Sepsis and the heart. *Circulation*, 2007. **116**(7): p. 793-802.
35. Bellomo, R., Noradrenaline: friend or foe? *Heart, Lung and Circulation*, 2003. **12**: p. S42-S48.
36. Treggiari, M.M., et al., Effect of increasing norepinephrine dosage on regional blood flow in a porcine model of endotoxin shock. *Critical care medicine*, 2002. **30**(6): p. 1334-1339.
37. Nolan, J.P., et al., European resuscitation council guidelines for. *Resuscitation*, 2005. **67**: p. S39-S36.
38. Hoskins, R., 13 Management of Potentially Reversible Causes of Cardiac Arrest. *Practical Resuscitation for Healthcare Professionals*, 2009: p. 172.
39. Träger, K., D. DeBacker, and P. Radermacher, Metabolic alterations in sepsis and vasoactive drug–related metabolic effects. *Current opinion in critical care*, 2003. **9**(4): p. 271-278.
40. Dellinger, R.P., Cardiovascular management of septic shock. *Critical care medicine*, 2003. **31**(3): p. 946-955.
41. Rivers, E., et al., Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 2001. **345**(19): p. 1368-1377.

42. Marik, P.E. and J. Varon, The hemodynamic derangements in sepsis: implications for treatment strategies. *Chest*, 1998. **114**(3): p. 854-860.
43. https://www.tatd.org.tr/uploads/tbl_calisma_grubu_belgeleri/5bdc0b59545b8_tbl_calisma_grubu_belgeleri2018113121.pdf. *SEPSİS TANI VE TEDAVİ KILAVUZU Mayıs 2018*.
44. Dellinger, R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive care medicine*, 2004. **30**(4): p. 536-555.
45. Rauch, H., J. Motsch, and B.W. Böttiger, Newer approaches to the pharmacological management of heart failure. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2006. **19**(1): p. 75-81.
46. Annane, D., et al., Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *The Lancet*, 2007. **370**(9588): p. 676-684.
47. Aird, W.C. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2003. Elsevier.
48. Tillema, M.S., et al., Sublethal endotoxemia promotes pulmonary cytokine-induced neutrophil chemoattractant expression and neutrophil recruitment but not overt lung injury in neonatal rats. *Neonatology*, 2000. **78**(4): p. 308-314.
49. Zahorec, R., Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*, 2001. **102**(1): p. 5-14.
50. Funke, A., et al., Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia. *Pediatrics*, 2000. **106**(1): p. 45-51.
51. Georges, H., et al., Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive care medicine*, 1999. **25**(2): p. 198-206.
52. Su, D., R.I. Roth, and J. Levin, Hemoglobin infusion augments the tumor necrosis factor response to bacterial endotoxin (lipopolysaccharide) in mice. *Critical care medicine*, 1999. **27**(4): p. 771-778.
53. Gando, S., M. Levi, and C.-H. Toh, Disseminated intravascular coagulation. *Nature Reviews Disease Primers*, 2016. **2**(1): p. 1-16.
54. Levi, M., The coagulant response in sepsis. *Clinics in chest medicine*, 2008. **29**(4): p. 627-642.

55. Levi, M. and H. Ten Cate, Disseminated intravascular coagulation. *New England Journal of Medicine*, 1999. **341**(8): p. 586-592.
56. Vanderschueren, S., et al., Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Critical care medicine*, 2000. **28**(6): p. 1871-1876.
57. Strauss, R., et al., Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Critical care medicine*, 2002. **30**(8): p. 1765-1771.
58. Mavrommatis, A.C., et al., Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Critical care medicine*, 2000. **28**(2): p. 451-457.
59. Folman, C.C., et al., Platelets release thrombopoietin (Tpo) upon activation: another regulatory loop in thrombocytopoiesis? *Thrombosis and haemostasis*, 2000. **83**(06): p. 923-930.
60. MacLeod, J.B., et al., Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2003. **55**(1): p. 39-44.
61. Bilkovski, R.N., E.P. Rivers, and H.M. Horst, Targeted resuscitation strategies after injury. *Current opinion in critical care*, 2004. **10**(6): p. 529-538.
62. Lauzier F, Levy B, Lamarre P, Lesur O (2006) Erken hiperdinamik septik şokta vazopressin veya norepinefrin: randomize bir klinik çalışma. s 1782–1789
63. PADAK, M., Kardiyopulmoner bypass sırasında akciğer ventilasyonunun total oksidatif durum, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksine etkisi/Lung ventilation during cardiopulmonary bypass, total oxidative status, total antioxidant capacity and oxidative stress index effect. 2013.
64. PF, B., Gebe Polikliniğine Başvuran Gebelerde Anemi Prevalansı ve Etiyolojisi, in Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2008.
65. ZEYTİNOĞLU, H., *Canlılarda Dolaşım ve Dolaşım Sistemi*. Anadolu Üniversitesi Yayınları. 1999.
66. Proytcheva, M.A., Issues in neonatal cellular analysis. *American journal of clinical pathology*, 2009. **131**(4): p. 560-573.
67. Spellacy, W.N., et al., Umbilical cord knots and cord blood gases, erythropoietin and nucleated red blood cell levels: a study of possible chronic fetal hypoxia. *Fetal and pediatric pathology*, 2013. **32**(2): p. 158-161.
68. Granzotto, J., et al., Oxygen transport in newborns at different gestational ages. *Journal of Perinatal Medicine-Official Journal of the WAPM*, 1991. **19**(6): p. 477-483.
69. Waterbury, L. *Hematologi*. 1996. EGC.

70. AM, N., *Anatomi ve Fizyoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları: p. 25-36.*
71. Kaya, Z., *Tam kan sayım çıktılarının yorumlanması. Dicle Tıp Dergisi, 2013. 40(3): p. 521-528.*
72. Lanzkowsky, P., *Manual of pediatric hematology and oncology. 2005: Elsevier.*
73. Karagoz A, Aktas G. Association Between Hemogram Parameters and Survival of Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med. 2017 Jan 1:885066617703348. doi: 10.1177/0885066617703348.*
74. Chan Ho, Seung Jun Kim. An Increase in Mean Platelet Volume from Baseline Is Associated with Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic
75. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH (1985) Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood Cells 11: 127–35.*
76. Tajarerernmuang P., Phrommintikul A. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Research and Practice Volume 2016, Article ID 4370834, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4370834>.*
77. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA (2003) Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics 111 6 Pt 1: 1411–5.*
78. Farias MG, Schunck EG, Dal Bó S, de Castro SM (2010) Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need. *Clin Chem Lab Med 48: 255–7.*
79. Vasse M, Masure A, Lenormand B (2012) Mean platelet volume is highly correlated to platelet count. *Thromb Res 130: 559–60.*
80. Giovanetti TV, do Nascimento AJ, de Paula JP (2011) Platelet indices: laboratory and clinical applications. *Rev Bras Hematol Hemoter 33: 164–5.*
81. Shah B, Oberweis B, Tummala L, Amoroso NS, Loach I, Sedlis SP, et al. Mean platelet volume and long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol. 2013;111: 185–189. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.014*

82. Bajaj, S.P. and J.H. Joist. New insights into how blood clots: implications for the use of APTT and PT as coagulation screening tests and in monitoring of anticoagulant therapy. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1999. Copyright© 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.
83. Orfeo, T., et al., The tissue factor requirement in blood coagulation. *Journal of Biological Chemistry*, 2005. **280**(52): p. 42887-42896.
84. irfan., A., *Koagülasyon Testleri ve Klinik Kullanımı. Türk Hematoloji Derneği-Temel Hemostaz Kursu 2007*. 17-20.
85. Sayinalp, N., *Tarama Testleri:Önce Hangisini Kullanmalıyım? XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi III. Hematoloji İlk Basamak Kursu*
86. Cotran, K., Hemostaz ve tromboz, in *Robbins-Basic Pathology 2000*. p. 65-70.
87. Andrew, M., The hemostatic system in the infant. *Hematology of infancy and childhood*, 1993: p. 115-153.
88. Kern William F, I.baskı, PD&Hematoloji, *Hemostaz ve Tromboz s.381-400*, 2005
89. SEFER, G., *Koagülasyon testlerinin klinikte kullanımı,Türk Hematoloji Derneği*, in *Hematolog 2012:2.2*.
90. Renné, T. and D. Gailani, *Role of Factor XII in hemostasis and thrombosis: clinical implications. Expert review of cardiovascular therapy*, 2007. **5**(4): p. 733-741.
91. Nakao, T., et al., Severe prekallikrein deficiency due to a homozygous Trp499Stop nonsense mutation. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 2011. **22**(4): p. 337-339.
92. Girolami, A., et al., Congenital prekallikrein deficiency. *Expert review of hematology*, 2010. **3**(6): p. 685-695.
93. D'Angelo, A., et al., *Effect of clot-detection methods and reagents on activated partial thromboplastin time (APTT): implications in heparin monitoring by APTT. American journal of clinical pathology*, 1990. **94**(3): p. 297-306.
94. Boxer, L.A., et al., Diminished polymorphonuclear leukocyte adherence: function dependent on release of cyclic AMP by endothelial cells after stimulation of β -receptors by epinephrine. *The Journal of clinical investigation*, 1980. **66**(2): p. 268-274.
95. Davis, J.M., et al., Increased neutrophil mobilization and decreased chemotaxis during cortisol and epinephrine infusions. *The Journal of trauma*, 1991. **31**(6): p. 725-31; discussion 731-2.

96. Burns, A.M., et al., *Effects of inotropes on human leucocyte numbers, neutrophil function and lymphocyte subtypes. British journal of anaesthesia*, 1997. **78**(5): p. 530-535.
97. Horn, N. A., Anastase, D. M., Hecker, K. E., Baumert, J. H., Robitzsch, T., & Rossaint, R. (2005). *Epinephrine enhances platelet-neutrophil adhesion in whole blood in vitro. Anesthesia & Analgesia*, 100(2), 520-526.)
98. Cohn, J., *Relationship of plasma volume changes to resistance and capacitance vessel effects of sympathomimetic amines and angiotensin in man. Clinical Science*, 1966. **30**(2): p. 267-278.
99. Lande, K., et al., *Increased platelet and vascular smooth muscle reactivity to low-dose adrenaline infusion in mild essential hypertension. Journal of hypertension*, 1988. **6**(3): p. 219-225.
100. Aster, R., *Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of. The Journal of clinical investigation*, 1966. **45**(5): p. 645-657.
101. Fredén, K., et al., *The peripheral platelet count in response to adrenergic alpha- and beta- 1- receptor stimulation. Scandinavian journal of haematology*, 1978. **21**(5): p. 427-432.
102. Karpatkin, S., *Heterogeneity of human platelets. VI. Correlation of platelet function with platelet volume. Blood*, 1978. **51**(2): p. 307-316.
103. Frojmovic, M.M. and J.G. Milton, *Human platelet size, shape, and related functions in health and disease. Physiological reviews*, 1982. **62**(1): p. 185-261.
104. Thompson, C.B., et al., *Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. British journal of haematology*, 1982. **50**(3): p. 509-519.
105. Niemann, M.J., et al., *Role of spleen and liver for enhanced hemostatic competence following administration of adrenaline to humans. Thrombosis research*, 2019. **176**: p. 95-100.

8. ÖZGEÇMİŞ

Yunus Emre TUNÇDEMİR, 1984 yılında VAN’da doğdum. 2010 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2010-2015 yılları arasında Özalp Toplum Sağlığı Merkezi’nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2015 Nisan ayında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’nda ihtisas hakkı kazandım ve 2015 Ağustos ayında ihtisasa başladım. Halen aynı kurumda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

