

49630

**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NORMOVOLEMİK HEMODİLÜSYON VE  
KONTROLLÜ HİPOTANSİYONUN HOMOLOG  
KAN TRANSFÜZYON GEREKSİNİMİ,  
HEMODİNAMİ, KOAGÜLASYON VE DOKU  
OKSİJENASYONUNA ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. DENİZ KARAKAYA**

**SAMSUN-1996**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR	24
TARTIŞMA	39
SONUÇ	46
ÖZET	47
KAYNAKLAR	49

## GİRİŞ VE AMAÇ

Homolog kan transfüzyonunun getireceği riskler oldukça iyi bilinmektedir (1-5). En ciddi komplikasyonları arasında hepatit ve AIDS (kazanılmış immün yetmezlik sendromu) gibi enfeksiyonların geçişi sayılabilir. Bu nedenle operasyonlar sırasında homolog kan transfüzyonu gereksinimini azaltmaya yönelik çeşitli yöntemler ortaya konulmuştur. Akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) ve kontrollü hipotansiyon bu yöntemlerden ikisidir.

Hemodilüsyon tekniğinin 1957 yılında Dodrill ve ark. (6) tarafından tanımlanmasından sonra bu konuya ilgi artarak devam etmektedir. Kontrollü hipotansiyon ise 1940'ların sonunda ganglion blokajı yapan ajanların ve çeşitli vazodilatatörlerin keşfinden sonra klinikte sık uygulanan bir teknik olmuştur. Her iki yöntemin de homolog kan transfüzyonunu azalttığını bildiren çok sayıda yayın vardır (7-13). Fakat her iki yöntemi karşılaştırarak yapılmış araştırma sayısı azdır (14).

Bizim çalışmamızda; ANH ve kontrollü hipotansiyonun homolog kan transfüzyon gereksinimi, hemodinami, koagülasyon ve doku oksijenasyonuna etkileri, kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak incelendi.

## GENEL BİLGİLER

Homolog kan transfüzyonu, hastaların %20'sine yakın kısmında ciddi reaksiyonlara neden olabilmektedir (5,15). Ciddi komplikasyonlara yol açtığı için son yıllarda homolog kan transfüzyonundan mümkün olduğunca kaçınılmaktadır.

Homolog kan ve kan ürünleri transfüzyonunun riskleri (16,17):

### A- ERKEN REAKSİYONLAR

#### 1- İmmünolojik sorunlar

Hemolitik reaksiyonlar

Allerjik ve anafilaktik reaksiyonlar

Febril reaksiyonlar

#### 2- İmmünolojik olmayan sorunlar

Dolaşım yüklenmesi

Bakteriyel kontaminasyon

Metabolik sorunlar

Koagülopati

Hipotermi

### B-GEC REAKSİYONLAR

#### 1- İmmünolojik sorunlar

Geç hemolitik reaksiyonlar

Alloimmünizasyon

İmmünoşüpresyon

#### 2- Enfeksiyöz sorunlar

Viral (hepatit, CMV, HIV, HTLV)

Bakteriel (Sifiliz, malaria)

Erken reaksiyonlardan hemoliz genellikle ABO grup uyumsuzluğu sonucu ortaya çıkar ve mortalitesi yüksektir. Hemolitik reaksiyon insidansı 1:4000-1:6000, fatal hemolitik reaksiyon insidansı ise 1:100.000 dir. Transfüzyon ile geçen enfeksiyonlar içinde AIDS (kazanılmış immün yetmezlik sendromu) en korkulan hastalık olmakla birlikte, hepatit daha sık görülür (%0.5). Hepatit vakalarının %8-19'u hepatit C iken, %10-20'si hepatit B'dir. Bunların yaklaşık yarısında kronik hepatit, %10'unda siroz görülür (5). Hepatit B riski, 1990'lardan sonra kanların zorunlu olarak taranması nedeniyle azalmakla birlikte, hepatit C riski azaltılamamıştır. Bunun nedeni olarak, hepatit C'nin non-A non-B tipinde olan ve halen tam olarak belirlenememiş virüsler ile geçtiği düşünülmektedir (17,18). Hepatit A, B ve C'nin transfüzyon ile geçme riski sırasıyla 1:1.000.000, 1:250.000 ve 1:3300'dür (4).

Bütün banka kanlarına ELISA testi uygulanarak AIDS virüsüne (HIV) spesifik antikor taraması yapılır. Fakat ELISA testi enfeksiyonun alınmasından seropozitifliğe kadar olan dönemde pozitifleşmeyeceği için transfüzyona bağlı AIDS riskini ortadan kaldırmaz (1,19,20). Kan transfüzyonuna bağlı AIDS riski 1:238.000 Ü kan transfüzyonudur (17,21). Diğer önemli enfeksiyonlar sitomegalovirüs (CMV), human T-cell leukemia virüs (HTLV-I), sifiliz ve malaryadır (22).

Kan transfüzyonunun immünosupresif etkisi ilk olarak renal transplant hastalarında gösterilmiştir. Grefti almadan önce kan transfüzyonu yapılan alıcılarda, greft reddi insidansı daha azdır (23,24). Fakat transfüzyona bağlı immünosupresyon sonucu enfeksiyon riski (25-30), crohn hastalığı rekürrensi, sarkom (31) ve birçok kanser tipinde rekürrens artışı (29,32-36,38,39) bildirilmiştir. Mekanizması bilinmemekle birlikte alıcının immün sisteminin transfüzyon yapılan kandaki eritrosit ve lökosit artıklarını temizlemekle meşgul olduğu ve bu sırada cerrahi enfeksiyon ve tümör rekürrensine karşı vücudu korumasız bıraktığı öne sürülmektedir (25,40).

Homolog kan transfüzyonunun diğer komplikasyonları içinde akut akciğer hasarı (41), dolaşım yüklenmesi, hemosiderozis, hipotermi, hipokalsemi, hiperkalemi, metabolik asidoz ve koagülopati sayılabilir.

Cerrahi işlem uygulanacak hastalarda homolog kan transfüzyonu gereksinimini ortadan kaldıracak veya azaltacak yöntemler şunlardır (15,42-45) :

I- Otolog kan transfüzyonu,

II- Kontrollü hipotansiyon,

III- Pıhtılaşma mekanizması üzerine etkili farmakolojik ajanlar: Aprotinin (trasyolol), epsilon aminokaproik asid, traneksemik asid ve desmopressin sayılabilir (17,46).

IV- Özenli cerrahi hemostaz ve teknik,

V- Diğerleri (turnike uygulanması, lokal adrenalin enjeksiyonu, pozisyon, ventilasyon tipi)

Otolog kan transfüzyonu, hastanın kendi kanını toplayarak gereksinimi olduğunda tekrar kendisine vermektir. İntraoperatif kan transfüzyonu gereksinimi olacağı tahmin edilen hastalara uygulanabilir. Otolog transfüzyon yöntemleri şu şekilde sıralanabilir:

1- *Preoperatif kan alınıp depolanması (47)*: Sağlıklı kişiden ameliyattan 4-5 hafta öncesinden başlayarak aralıklı olarak 2-4 Ü kan alınıp bankada saklanabilir. Bu işlem

süresinde oral demir preparatı verilmelidir. Bu dönem içinde anemiye önlemek için eritropoetin kullanılması yönünde çalışmalar da vardır (48,49). Böylece her hastadan alınan kan miktarı artırılabilir. İngiltere’de yapılmış çok merkezli bir araştırmada bu yöntem ile ortopedik cerrahi sırasındaki homolog transfüzyon gereksiniminin %34’den %13’e indirilebileceği bildirilmiştir (20). Bakteriemi olanlara uygulanamayacağı gibi cerrahinin ertelenmesi de sorun yaratabilir. Bu yolla kan alınıp depolanması, tecrübeli eleman ve alt yapı gerektirdiği için uygulama zorluğu vardır. Sistemik hastalığı olan kişilerde monitörizasyon da gereklidir (50).

2- *Intraoperatif kan toplanması ve ototransfüzyon* (16,17,43,45): Ameliyat sahasından büyük miktarda kanama olan vasküler, kardiyak, hepatik, ortopedik cerrahide kan aspirasyonla özel bir ağıza alınarak (Cell Saver, Bentley ATS Sistemi) yıkanmış eritrosit elde edilebilir. Enfeksiyon ve tümör varlığında uygulanamaz. En önemli sakıncası ağızın pahalı olmasıdır .

3- Akut normovolemik hemodilüzyon (ANH)

## AKUT NORMOVOLEMİK HEMODİLÜZYON

Akut normovolemik hemodilüzyon (ANH); hastadan, anestezi indüksiyonundan hemen önce veya sonra kan alınırken, izovolemiyi sağlamak amacıyla aynı zamanda kristaloid veya kolloid solüsyonların infüzyonu ve gerekli olduğunda kanın tekrar hastaya transfüzyonudur (44,51).

### Hemodilüzyonun kullanım alanları:

Hemodilüzyonun iki önemli kullanım alanı vardır:

1- Hemodilüzyon çeşitli hastalıkların tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemidir. Örneğin: akut iskemik santral sinir sistemi atağı, periferik arteriel tıkalıcı hastalık, santral retinal ven trombozu ve akut bilier pankreatit (51,52-55). Hemodilüzyon ile viskozite ve periferik rezistans azalır, doku perfüzyonu artar (43).

2- Cerrahi sırasında kan transfüzyon gereksinimini önemli ölçüde azaltır. Sonuçta homolog kan transfüzyonu sonucu ortaya çıkabilecek fatal yan etki insidansı azalır.

### **ANH'un transfüzyon gereksinimine etkisi:**

ANH'un transfüzyon gereksinimini azaltması şu şekilde açıklanabilir: Hematokrit azaltıldığında eritrosit kaybı da azaltılır. Hematokriti %45 olan bir hasta, 1L kan kaybettiğinde 450 ml eritrosit kaybı olurken, hematokrit %25 iken sadece 250 ml eritrosit kaybedilmiş olur.

### **ANH' un avantajları (56-59):**

1. Preoperatif kan toplamının tersine ANH sırasında alınan kan depo edilmediği için biokimyasal değişikliklere uğramaz. Preoperatif alınan kanlarda depolanma süresine bağlı olarak ATP ve 2,3 DPG düzeylerinde azalma olur. ANH'un 2,3 DPG düzeyine, dolayısıyla oksihemoglobin dissosiasyon eğrisine etkisi olmaz
2. ANH ile alınan kan oda ısısında bekletildiği için platelet fonksiyonları korunur ve soğuk kanların transfüzyonuna bağlı hipotermi gelişmez.
3. Transfüzyona bağlı hastalık, allerjik, hematolojik ve immün reaksiyon riski yoktur.
4. Kanlar hasta ile aynı odada bekletildiği için, yazım hatalarına bağlı yanlış transfüzyon ihtimali ortadan kalkar.
5. ANH, preoperatif kan toplanmasından daha ucuzdur.
6. Sağlık kuruluşlarından uzakta oturanların belli aralıklarla merkezlere gelerek kan vermesi oldukça zordur. Ayrıca operasyon odasında monitörizasyon eşliğinde kan almak daha güvenilir bir yöntemdir.
7. Acil durumlarda preoperatif kan toplanması mümkün olamayacağı için ANH uygulanabilir.
8. Malignite ve enfeksiyon varlığında preoperatif kan toplanamazken, ANH bu durumlarda uygulanabilir.

### **ANH'un klinik kullanımı:**

Bazı yazarlar bu tekniğin kullanımını sadece sağlıklı erişkinlerle sınırlamalarına rağmen ANH, küçük çocuklarda (60) ve yaşlılarda (44) da başarıyla kullanılabilir.

*Kardiak cerrahi (15,44):* Önceleri kardiopulmoner bypass sırasında kalp-akciğer makinasını doldurmak için taze kan kullanılmaktaydı. Günümüzde bu amaçla "priming solüsyonu"

denilen dengeli elektrolit solüsyonları kullanılarak hemodilüsyon sağlanmaktadır. Kan transfüzyonu gereksinimini azaltmak için priming solüsyonuna ek olarak ANH da kullanılmaktadır. Diğer cerrahi girişimlerde indüksiyondan hemen önce veya sonra kan alınırken, bu hastalarda ciddi koroner arter hastalığı veya aortik stenoz olabileceği ve ANH'u kompanze edemeyebilecekleri için kanülasyondan ve heparinizasyondan sonra oksijenatörden kan alınır ve kalp-akciğer makinası çalıştırılır. Bu teknikle kan alınırken oluşan hemodinamik değişiklikler, pompa akımı değiştirilerek karşılanabilir. ANH ile kan viskozitesi düştüğü için, hipotermik kardiopulmoner bypass sırasında doku kan akımı anlamlı oranda artırılabilir.

*Diğer cerrahi girişimler (43,44,60,61):* Hemodilüsyon, preoperatif hematokriti %33 üzerinde olan ve intraoperatif 1000 ml'den fazla kan kaybı beklenen hastalara uygulanabilir.

Bu operasyonları şu şekilde özetleyebiliriz:

- Ortopedik cerrahi : artroplasti (kalça, diz)(14), spinal cerrahi (62,63)
- Vasküler cerrahi : aortik greftler (64)
- Ürolojik cerrahi : radikal prostatektomi (65)
- Genel cerrahi : karaciğer rezeksiyonu (66).

ANH, dini inanışları nedeniyle kan transfüzyonunu reddeden kişilere de, devamlı kan akımı sağlayan bir ekstrakorporeal sistem yardımıyla uygulanabilir. Burada esas ilke, kanın ekstrakorporeal dolaşım sayesinde, hastanın dolaşım sistemi ile fiziksel devamlılık halinde olmasıdır. Sisteme bir pompa yerleştirilerek infüzyon hızı ayarlanır. Kan transfüzyonu gereksinimi oluncaya kadar, başlangıçta transfüzyon hızı 1-2 ml/saat kadar düşük bir akım hızında ayarlanır.

#### **Kontrendikasyonları (43,44):**

1. Her ünite alınan kan için hemoglobin 1 g/dl azaldığı için hemoglobin değeri 11g/dl altında olan hastalara bu tekniği uygulamak zordur.
2. Renal fonksiyonların azalması ile dilüsyonel sıvının atılımı bozulmuş olabileceği için uygulanmamalıdır.
3. Koroner arter hastalığında, kardiak output artışı sağlanamayacağı için risklidir.
4. Serebral perfüzyonu bozan ciddi karotid arter hastalığı ve oksijenasyonu bozacak derecede pulmoner hastalıklarda ANH uygulanmamalıdır.



5. Hepatik fonksiyon bozukluğuna düşük koagülasyon faktörleri de eşlik ediyorsa, hemodilüsyon ile hemostaz için gerekli seviyelerin altına inilebileceğinden risklidir.

6. Yetersiz vasküler hatlar ve monitörizasyon da bu tekniğın kullanımını kısıtlar.

### ANH'a fizyolojik adaptasyon (43,44):

Dokulara O<sub>2</sub> sunumu (DO<sub>2</sub>), kardiyak output (CO) ve arteriel O<sub>2</sub> içeriğine (CaO<sub>2</sub>) bağılıdır;

$$DO_2 = CaO_2 \times CO$$

Dokularda O<sub>2</sub> tüketimi (VO<sub>2</sub>) ise arteriovenöz oksijen içeriği farkının (CaO<sub>2</sub>-CvO<sub>2</sub>) kalp debisi ile çarpımına eşittir;

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

Bu formüllerde;

$$CaO_2 = \{1.35 \times Hb(g/dl) \times \%SaO_2\} + \{0.003 \times PaO_2\}$$

$$CvO_2 = \{1.35 \times Hb(g/dl) \times \%SvO_2\} + \{0.003 \times PvO_2\}$$

olarak verilir.

CaO<sub>2</sub>: Arteriel O<sub>2</sub> içeriği

SaO<sub>2</sub>: Arteriel O<sub>2</sub> satürasyonu

PaO<sub>2</sub>: Arteriel O<sub>2</sub> basıncı

CvO<sub>2</sub>: Venöz O<sub>2</sub> içer

SvO<sub>2</sub>: Venöz O<sub>2</sub> satürasyonu

PvO<sub>2</sub>: Venöz O<sub>2</sub> basıncı

(1 g hemoglobin, 1.35 ml O<sub>2</sub> bağlayabilir. 1 mmHg'lık parsiyel basınçta, 100 ml kanda fiziksel olarak çözünen O<sub>2</sub> miktarı 0.003 ml'dir).

Dokularda O<sub>2</sub> alımı (EO<sub>2</sub>) ise oksijen tüketiminin oksijen sunumuna oranıdır. Buna göre;

$$EO_2 = \frac{VO_2}{DO_2} = \frac{(CaO_2 - CvO_2) \times CO}{CaO_2 \times CO} = \frac{CaO_2 - CvO_2}{CaO_2}$$

70 kg'lık bir erişkinde Hb 15 g/dl kabul edildiğinde, yukarıdaki formüle göre CaO<sub>2</sub> = 205 ml/L dir. CO ise 5 L/dk kabul edildiğinde DO<sub>2</sub> = 1025 ml/dk bulunur. Dokuların O<sub>2</sub> tüketimi (VO<sub>2</sub>) anestezi altındaki hastada 250 ml/dk'dır. 1 ml arteriel kanda 20 ml/dk O<sub>2</sub> taşınırken, 1 ml venöz kanda 15 ml/dk O<sub>2</sub> taşınır. Böylece oksijen alımını (EO<sub>2</sub>) %25 olur. Bu oran, hemodinamik değişiklikler olmaksızın %50'ye kadar artırılabilir (37). Daha yüksek EO<sub>2</sub> oranlarında ise VO<sub>2</sub> düşer (67). Deri ve böbrek gibi organlar, sunulan O<sub>2</sub>'nin sadece %5-10'unu alırken, kalp %55'ini alır.

ANH sırasında kanın alınarak yerine yeterli volümde asellüler bir sıvının verilmesi, arteriel oksijen içeriğinin (CaO<sub>2</sub>) düşmesine neden olur. Hemoglobindeki akut azalmayı kompanse etmek için çeşitli mekanizmalar harekete geçer (17,68). Bunlar:

- a) Akım karakterindeki değişiklikler (vizkozite ve periferik rezistansın azalması),
- b) Hemodinami değişiklikleri (kardiak output artışı),
- c) Dokuların O<sub>2</sub> alımının (EO<sub>2</sub>) artması,
- d) Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinin sağa kayması ve O<sub>2</sub> serbestleşmesinin kolaylaşması.

ANH sırasında kardiak outputtaki artıştan sorumlu en önemli mekanizmalar (51):

1- *Düşük hemoglobin konsantrasyonunda kan viskozitesinin azalması*; ANH sırasında CO'daki artışın en önemli nedeni viskozite azalmasıdır. Total periferik rezistans (R), arterioller tonus (Z) ve viskozitenin (n) çarpımına eşittir:

$$R = Z \times n$$

Eritrosit kitlesinin azalması sonucu düşen viskozite, periferik rezistansın da azalmasına yol açar. Periferik rezistansdaki bu azalma afterload'ı azaltırken viskozite azalması aynı zamanda venöz dönüşte artışa neden olur. Preload'daki bu artış diastol sonu volümde de artışa yol açarak kardiak outputu artırır.

2- *Kalbin sempatik stimülasyonunun artması*; Deneysel çalışmalarda, hemodilüsyon sırasında kan viskozitesindeki azalmaya ek olarak, kalbin sempatik stimülasyonundaki artışın da, daha az oranda olmak üzere, kardiak output'un kompanzatuvar artışına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Anestezi altındaki hayvanlarda ANH sırasında CO artışı, başlıca kalp hızı artışı ile sağlanır (69). Çünkü bu hayvanlarda anesteziğin çoğu vagolitik etki gösterirler. İnsanlarda anesteziğin daha az vagolitik oldukları için, ANH sırasında kalp hızı artışı görülmez (51). Ancak cerrahi sırasında anestezi derinliği, cerrahi uyarının yoğunluğu gibi faktörlerin kalp hızını etkileyebileceği hatırlanmalıdır. Diğer faktörler sabit olmak kaydıyla, ANH sırasında kalp hızı artışı hipovoleminin belirtisi olarak kabul edilmelidir (44). İleri derecede hemodilüsyon sırasında santral venöz basınç ve pulmoner kapiller wedge basınç artışı, venöz dönüşteki artışın göstergesi olabileceği gibi sol ventrikül yetmezliğinin de erken belirtisi olabilir (68).

Hemodilüsyonun başlangıcında oksijen sunumunun (DO<sub>2</sub>) sürdürülmesini sağlayan en önemli mekanizma, yukarıda açıklandığı gibi kardiak output artışıdır. Hemodilüsyonun daha

ileri aşamalarında kardiyak output artışı, arteriyel oksijen içeriğindeki azalmayı tam olarak kompanze edemediği için, oksijen sunumu ( $DO_2$ ) azalır. Kalp hızı ve strok volümü artışı ve periferik vazodilatasyon ile maksimal CO artışı hematokrit %20'lerde iken sağlanır (70). Oksijen tüketimi ( $VO_2$ ), dokuların oksijen alımı ( $EO_2$ ) oranının artırılmasıyla sürdürülür (51,71). Hemodilüsyonun kritik seviyesi, oksijen sunumunun ( $DO_2$ ) yetersizliği nedeniyle, oksijen tüketiminin ( $VO_2$ ) düşmeye başladığı nokta olarak tanımlanabilir. Bu kritik noktadaki  $DO_2$  farklı çalışmalarda 184 ml/m<sup>2</sup>/dk (72), <330 ml/m<sup>2</sup>/dk (73) ve <300 ml/m<sup>2</sup>/dk (74) olarak bildirilmiştir. Bu noktanın ilerisinde  $EO_2$  artışı devam etmesine rağmen  $VO_2$  düştüğü için doku oksijenasyonu sağlanamaz ve doku hipoksisi gelişir.

### **Kritik hemodilüsyon seviyesi:**

Hemodilüsyon ile yapılan klinik deneylerde kesin bir kritik hematokrit düzeyinin olmadığı, fakat kişisel özelliklere göre geniş bir sınırın olduğu görülür. Akut anemiyi tolerans kabiliyeti büyük oranda yeterli intravasküler volüme ve öncelikle kardiyovasküler ve pulmoner sistem olmak üzere, ölçüde diğer sistemlerin durumuna bağlıdır. Hemodilüsyon sırasında yeterli intravasküler volüm sağlanamazsa doku kan akımı bozulur ve dokularda anaerobik metabolizma oluşur (61). Minimum güvenilir hematokrit değeri, hastanın azalmış arteriyel  $O_2$  içeriğini kompanze edebilme yeteneğine bağlıdır. Yeterli  $O_2$  konsantrasyonu ve normovolemi sağlandığı sürece, hematokrit %20'lere düştüğünde hastaların çoğunda doku oksijenasyonu iyi korunur (75). Ancak dokuların  $O_2$  alımı ( $EO_2$ ) ve kardiyak output artırılmış olmasına rağmen, oksijenasyondaki bir bozukluk veya ani olarak büyük miktarda kan kaybı doku perfüzyonunu bozabilir (43,44).

Fontana ve ark. hemoglobinin 3 g/dl'ye indirilerek uygulanan ANH'un sağlıklı genç erişkinler tarafından rahatlıkla tolere edilebileceğini bildirmişlerdir (76). Bununla birlikte normal sınır %40, optimal sınır %30, tolere edilebilen sınır %20, kritik sınır ise %10 hematokrit olarak kabul edilebilir (77).

ANH'un rutin klinik kullanımında %20 hematokrit değerleri önerilmektedir (59,68). Fakat hedefi %25 olarak belirlemek, ani kan kayıplarına karşı bir güven sınırı koymaktadır. ST-segment değişikliklerine yol açan en düşük hemoglobin seviyesi hastalar arasında da kişisel farklılıklar göstermekle birlikte, koroner arter hastalarında hemoglobin değeri daha yüksek tutulmalıdır (77).

## ANH'un kardiyak etkileri :

Hemodilüsyon sırasında normal koroner dolaşımı olan kişilerde koroner ve miyokardial kan akımında önemli bir artış gözlenir (78). Koroner kan akımının artmasından sorumlu olan mekanizmalar arasında viskozitenin azalması ile aktif koroner vazodilatasyon sayılabilir. Bir çalışmada hematokrit %37'den %28'e düşürüldüğünde, koroner kan akımının %59 arttığı belirtilmiştir (79). Sağ ve sol ventrikülde olduğu gibi subendokardial ve subepikardial miyokarddaki kan akımı artar. Bu artış, hemodilüsyon sırasında her iki ventrikülde de miyokard kan akımının fizyolojik transmural dağılımını gösterir. Normal koroner dolaşımı olan kişilerde ileri hemodilüsyon sırasında bile miyokardial O<sub>2</sub> alımı oranının (EO<sub>2</sub>) değişmemesi, miyokard kan akımındaki kompanzatuvar artışı gösterir. Böylece miyokardial kan akımı ve CaO<sub>2</sub>'nin çarpımından hesaplanan miyokardial O<sub>2</sub> sunumu (DO<sub>2</sub>) hemodilüsyon sırasında da sağlanır. Viskozitenin azalması ile kollateral akım artacağı için koroner arter hastalığında miyokard fonksiyonu bozulmaz (80,81).

Hematokrit %20'nin altında ise miyokard metabolizması bozulur. %15'in altına indiğinde subendokardial iskemi ve miyokard infarktüsü gelişebilir (61).

Kardiyak sorun olmadığı sürece %25-45 hematokrit düzeylerinde O<sub>2</sub> taşıma kapasitesi iyi korunur. Hayvan çalışmalarının gösterdiği gibi hemodilüsyon, organ kan akımları arasında redistribüsyona neden olur. Hematokritin azalması sistemik kan akımını artırırken, beyin ve miyokardın kanlanması diğer organlara oranla daha fazla artar (82).

Deneysel çalışmalar klasik olarak koroner arter hastalarında ANH'ü kontrendikasyon olarak görürler (83,84). Ancak hayvan deneyleri hemodilüsyonun miyokard iskemisi üzerine olumsuz bir etkisini gösterememiştir (81,85). Ayrıca klinik çalışmalar da ANH'un koroner arter hastalarında olumsuz etkisi olduğunu desteklememektedir (64,86-88).

Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan kişilerde de sorun çıkmadan normovolemik hemodilüsyon uygulanmaktadır. Asıl önemli sorun koroner arter hastalarında kritik hemodilüsyon seviyesinin ne olması gerektiğidir. Bir çalışmada %90-95 sol anterior descending arter stenozu olan kanin modelinde %25 hematokrit ve 7.5 g/dl hb'e indirilerek yapılan ılımlı hemodilüsyonun iyi tolere edildiği ortaya konmuştur (89). Hemoglobün 9 g/dl üzerinde tutularak yapılan ılımlı hemodilüsyon, iki koroner damarı stenotik olan köpeklerde iyi tolere edilirken, hemoglobün 9 g/dl altına indirildiğinde hemodilüsyon, tek damarı

stenotik olan köpeklerde çift tarafı stenotik olanlara göre daha iyi tolere edilebilir (90). Hemodilüsyona bağlı olarak ortaya çıkan miyokardial kontraktıl disfonksiyon, kan transfüzyonu ile geri döndürülebilir.

Koroner arter stenozu, hemodilüsyon sırasında olan CO artışını da engelleyebilir. Bozulmuş kardiak fonksiyonlar ve ileri yaş, ANH'a kardiovasküler cevap kapasitesini sınırlayabilir. Koroner arter hastalarında kullanılan  $\beta$  blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri de CO artışını engelleyebilir (51).

Koroner arter hastalarında ANH uygulanırken sık hematokrit takibinin yanında ST segment analizinin de devamlı olarak yapılması gerekir. Miyokardial oksijenasyondaki düşüşü gösteren vital bulgular dikkatle değerlendirilmelidir. Bunlar taşikardi, yeni aritmiler (özellikle ventriküler olanlar), iskemi veya bloğu gösteren EKG değişiklikleri, postoperatif dönemde konfüzyondur. Anemiye bağlı iskemi oluştuğunda kan transfüzyonu yapılmalıdır. Oksijenasyon bozukluğunun en erken habercisi, transösefageal ekokardiografi (TEE) ile sol ventriküldeki patolojik hareketlerin tesbit edilmesidir (68,91-93).

Sonuç olarak; Koroner arter hastalığı tek başına bir kontrendikasyon olmamakla birlikte eski miyokard infarktüsü, unstable anjina, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile birlikte olan anjina durumlarında ve birden fazla koroner arter hastalarında ANH uygulanmamalıdır.

### **ANH'un diğer sistemlere etkileri:**

Hematokrit %20 iken karaciğer ve böbrekte  $EO_2$  artışı ile organ fonksiyonları sürdürülürken, %15'in altına düştüğünde sentriobüler hepatik nekroz ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir (94). Deneysel çalışmalar, %20'ye kadar olan hematokrit değerlerinin splanknik kan akımını arttırdığını, fakat daha düşük seviyelerde ise karaciğer fonksiyonlarının bozulmadığı ancak splanknik kan akımının azaldığını ortaya koymuştur (69,95). Aneminin neden olduğu bütün bu doku oksijenasyon sorunlarına rağmen, %9-15'e kadar düşürülen hematokrit ile hiçbir yan etki olmadığını ileri süren klinik çalışmalar da mevcuttur (7,9,96).

ANH sırasında serebral kan akımı artarken hipoksemi olmadığı sürece  $EO_2$  de artırılır ve beyin oksijenizasyonu korunur (97). ANH'un solunum fonksiyonları ve akciğerlerde gaz değişimi üzerine olumsuz etkisi bildirilmemiştir. Kristaloidlerin kullanımı ile periferik ödem oluşabildiği halde akciğer ödemi görülmemiştir (44).

### ANH tekniği (43,44):

Alınmak istenen kan miktarı hastanın tahmin edilen kan volümüne (TKV), preoperatif hematokritine ve izin verilebilen en düşük hematokrite göre hesaplanır. Bazı hastalardan 4 Ü'ye kadar kan alınabilir.

Alınması gereken kan volümü aşağıdaki formüle göre hesaplanır (98):

$$V = TKV \times \frac{(H_o - H_f)}{H_{av}} \quad H_{av} = \frac{(H_o - H_f)}{2} + H_f$$

V : Alınacak kan volümü

KV: Hastanın tahmini kan volümü

H<sub>o</sub> : Başlangıç hematokriti

H<sub>f</sub> : İzin verilecek en düşük hematokrit

H<sub>av</sub> : Başlangıç ve en düşük hematokritin ortalaması

Hastanın tahmini kan volümü, 70 ml/kg olarak hesaplandığında 70 kg olan bir erişkinin kan volümü 5000 ml bulunur. Başlangıç hematokrit %45 (0.45) olup, hematokrit %34 (0.34)'e düşürülmek isteniyorsa, yukarıdaki formüle göre 1375 ml kan alınmalıdır.

$$V = 5L \times \frac{(0.45 - 0.34)}{0.40} = 1375 \text{ ml}$$

Kan alınmasına paralel olarak sıvı replasmanı yapılacağı için izovolemiyi sağlamak amacıyla en az iki adet venöz kateter yerleştirilmelidir. Santral veya büyük bir periferik venden veya arterden kan alınırken, diğer venöz yoldan sıvı replasmanı yapılır. Kan, genellikle içinde sitrat-fosfat-dekstroz bulunan standart torbalarda toplanır. Y tipi konnektörlerle birbirine bağlanmış olan çift kan torbaları, işlemi kolaylaştırır. Kan torbasında, kanın antikoagülanla uygun şekilde karışması sağlanmalıdır. Her torbada 450 ml'den fazla veya 300 ml'den az kan olmamalıdır. Alınan her ünite kanın üzerine hastanın adı, dosya numarası ve kanın alındığı saat yazılır, kanlar alınış sıralarına göre de numaralandırılır. Kanlar hasta ile aynı operasyon odasında bekletilirler ve maksimum platelet fonksiyonunu korumak için oda ısısında korunurlar. Eğer 6 saatten daha uzun bir süre sonra reinfüzyon yapılacağı tahmin ediliyorsa, kanlar dolaba kaldırılmalıdır. Dolaba konulmuş kanlar, 24 saat içinde tekrar verilmeli veya imha edilmelidir.

### ANH'da kullanılan sıvılar (16):

Kolloid ve kristaloid sıvılar kullanılabilir. Kolloidler insan serum albümini ve plazma protein fraksiyonu gibi doğal ve dekstran, jelatin ve nişasta (hydroxyethyl starch, HES) gibi yapay kolloid maddeler olarak ikiye ayrılabilir (99).

İnsan serum albümini tek tip (sadece albümin) ve uygun ağırlıkta (69000) molekül içermesi nedeniyle en iyi replasman sıvısı olmakla birlikte pahalı ve kaynaklarının sınırlı olması nedeniyle kullanım alanı kısıtlıdır.

Yapay kolloidler volüm etkilerinin doğal kolloidler kadar olması, enfeksiyon riski taşımamaları, elde edilmelerinin teknik ve ekonomik açıdan daha kolay olması, yan etkileri bakımından belirgin bir fark olmaması nedenleriyle hemodilüsyon sırasında tercih edilmektedirler.

Kolloid maddelerden dekstranların 1-2 g/kg/gün'den fazla miktarları hem pıhtılaşma faktörlerini etkileyerek, hem de dilüsyonla miktarlarını azaltarak pıhtılaşmayı bozabilir. HES'in büyük miktarları (1000 ml üzeri) faktör VIII aktivitesinin depresyonu ile pıhtılaşmayı bozabilir. Ancak bu konuda güvenilir bir maksimum doz belirlenmemiştir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluklarında kullanılmamaları daha uygun olur. Sık görülen cilt döküntülerinden, nadir fatal reaksiyonlara kadar değişen allerjik reaksiyonlar görülebilir.

Kristaloid sıvılar, plazma volümünü genişleten kolloidlerden farklı olarak bütün ekstrasellüler sıvının volümünü artırır. Bunun sonucunda interstisyel sıvının gereğinden fazla genişlemesi, lenfatik drenajın bozulması, ödem oluşması gibi sakıncalara neden olabilir.

En önemli unsur dolaşan kan volümünün sabit tutulmasıdır. Bu amaçla kan alınırken kristaloid, kolloid veya ikisi birden infüze edilir. Hemodilüsyon sırasında kardiyak output artışı, kalbin izovolemik doluşu sağlandığı sürece kolloid veya kristaloidlerle değişmez (51). Kristaloidler infüze ediliyorsa, alınan kan volümünün yaklaşık 3 katı kadar volümde vermek gereklidir, çünkü kristaloidlerin büyük kısmı intravasküler alandan dışarı çıkarlar. Kolloidlerin primer avantajı intravasküler alanda kalmalarıdır. Bundan dolayı infüze edilen miktar, yaklaşık olarak alınan kan volümüne eşittir. Dekstran, albumin ve HES'i karşılaştıran hemodinamik çalışmalarda, hemodinamik açıdan aralarında bir fark gösterilememiştir (100,101). Ringer laktat gibi kristaloid solüsyonların avantajı, kan reinfüzyonu başlamadan önce verilen diüretik ile fazla olan sıvının kolayca atılabilesidir (43). Pratikte kan transfüzyonundan 5-15 dk önce furosemid (0.15-1 mg/kg) gibi bir diüretik

verilir. Uzun süren operasyonlar sırasında geçici periferik ödem oluşabilir. Fakat iyi düzenlenmiş ANH sırasında pulmoner ödem oluşumu görülmez (44).

Oksijen taşıma kapasitesi olmayan konvansiyonel volüm genişleticiler yerine, hemoglobin ve fluorokarbonlu oksijen taşıyan solüsyonlar ve bunların hemodilüsyonda kullanımları üzerinde çalışmalar devam etmektedir (102).

Hemazomlar, sentetik plazma ve stromasız hemoglobin (SFH) içeren sentetik eritrositlerden oluşur. SFH preparatları, süresi geçmiş kanın eritrositlerinin yıkanması, hemolizi ve hemoglobinin saflaştırılması ile elde edilir (103). Fluorokarbonlara örnek olarak flusol-DA verilebilir (104). Küçük partiküllü emülsiyon halinde olup, partikülün büyüklüğü eritrositin 1/70'i kadardır. Bu solüsyonlarının uzun ömür, grup tayini gerektirmeme, düşük vizkozite, onkotik özellik, normal oksijen basıncında yüksek oksijen taşıma kapasitesi, antijenik olmama ve hastalık bulaştırmama gibi üstünlükleri vardır.

#### **Monitörizasyon (43,59):**

Monitörizasyon hastanın fizik durumuna, operasyonun şekline ve tahmin edilen kan kaybına göre ayarlanır. Arteriel kateter, oksijenasyon ve asid-baz durumunu öğrenmek için kan alınmasına yararken devamlı kan basıncı monitörizasyonu da yapılmış olur. Santral venöz veya pulmoner arter kateterizasyonu da gerekebilir. Ancak pulmoner arter kateteri yerleştirmek ileri hemodilüsyon uygulanacak kişiler dışında gereksizdir. Pulse oksimetre ise devamlı O<sub>2</sub> saturasyonunu gösterir. Üriner kateter yerleştirilmesi ise intravasküler volüm durumunu göstermek ve özellikle kristaloid infüzyonu yapıldığında büyük volüm verilmesi ve atılımı söz konusu olduğu için gereklidir.

#### **ANH uygulama zamanı:**

ANH sırasında hastanın monitörizasyonunun en iyi yapılacağı yer ameliyathanedir. Kan alma işlemi anestezi indüksiyonundan hemen önce veya sonra yapılabilir. ANH, indüksiyondan sonra uygulandığında kullanılan anestezi ajanlarının ve özellikle kas gevşeticilerin, daha sonra kan transfüzyonu yapıldığında sorun yaratabileceği endişesi vardır. Vekuronyum kullanılarak yapılan bir çalışmada ANH ile alınan kanın transfüzyonundan sonra sekonder nöromüsküler blokaj olduğu ortaya konmuştur (105).



Bu veriler ışığında indüksiyondan önce veya eğer mümkünse kas gevşetici verilmeden önce kan almak gerektiği söylenebilir. Fakat zaman kısıtlılığı nedeniyle genellikle indüksiyondan sonra ANH uygulanmaktadır.

Epidural anestezi sırasında da ANH başarıyla uygulanabilir. Böylece tromboemboli insidansı da azaltılmış olur (57,106).

### **Transfüzyon (43):**

Büyük miktardaki kan kaybı bittikten sonra veya belirlenen kritik hematokrit değerine inildiği anda kanların reinfüzyonu başlamalıdır. Toplama sırasının ters yönünde reinfüzyon yapılmalıdır ki en yüksek hematokrit ve pıhtılaşma faktörlerine sahip olan ilk ünite, en son verilsin. Kan kaybının tahmini ve seri hematokrit değerleri transfüzyon için yol göstericidir.

### **ANH'un Komplikasyonları (43,82):**

1- Miyokard iskemisi ve serebral hipoksi, hemodilüsyonun major komplikasyonlarıdır. Artmış kardiak output miyokardial O<sub>2</sub> kullanımını artırırken, miyokarda gelen kandaki O<sub>2</sub> içeriği azalmıştır. Hipovolemiye bağlı taşikardi ve azalmış kardiak output, miyokardial O<sub>2</sub> sunum-kullanım ilişkisini daha da bozabilir. Taşikardi oluşması, hipovoleminin bir belirtisi olarak kabul edilmeli ve hemen düzeltilmelidir. Serebral kan akımını azaltan hiperventilasyondan kaçınılmalıdır.

2- Pıhtılaşma faktörlerinin dilüsyonuna bağlı koagülopati ve artmış kapiller kan akımına bağlı artmış kanama, hemodilüsyonun diğer komplikasyonlarıdır. Ama çalışmalar bu sonuçların sadece teorik sorunlar olduğunu göstermektedir. Koagülasyon faktörlerinin dilüsyonu sonucunda kanama oluşabileceği düşünülebilir. Fakat hemostaz için çok az miktarda koagülasyon faktörü gerektiği için hiçbir zaman koagülasyon faktörleri bu kadar azalmaz. Ayrıca hemodilüsyon operasyon sonunda taze platelet sağladığı için hemostaza yardımcı da olabilir.

3- Hematokrit %18-20'nin altında olmadığı sürece aneminin yara iyileşmesini geciktirdiği gösterilememiştir (107).

## KONTROLLÜ HİPOTANSİYON

Arteriel basıncın, reversibl olarak normal değerinin yaklaşık %50 altına düşürülmesi ve bu düzeyde sürdürülmesi işlemidir. Kontrollü hipotansiyon intraoperatif kan kaybını azaltmak, operasyon sırasında daha iyi görüş alanı sağlamak ve operasyon süresini kısaltmak amacıyla kullanılan bir yöntemdir (14,61,108).

### **Hipotansiyonun organlara etkileri (16,43,109):**

*Santral sinir sistemi:* Serebral kan akımı, ortalama kan basıncının 60-130 mmHg değerleri arasında otoregüle edilir. Kan basıncı 50 mmHg altına serebral kan akımı bozularak yeterli oksijen taşınmaz ve serebral hipoksi ortaya çıkar. Nitrogliserine göre, sodyum nitroprussid ile daha derin hipotansiyon tolere edilebilir.

*Kardiovasküler sistem:* Kontrollü hipotansiyon sırasında koroner kan akımı iyi regüle edilir ve iskemi nadirdir.

*Solunum sistemi:* Kardiak output korunduğu sürece fizyolojik ölü boşluk artmaz. Ancak pozisyon veya yüksek hava yolu basıncı etkisi ile kardiak output'ta düşme olduğunda ölü boşluk ve shunt artarak PCO<sub>2</sub> yükselmesi, PO<sub>2</sub> düşmesi olabilir. Bu nedenle solunumun kontrolü gerekir. Cilt ve kasta kapiller perfüzyon nitrogliserin ile değişmezken, sodyum nitroprussid ile azalır. Sodyum nitroprussit ile hipotansiyon sırasında önemli miktarda kan arterio-venöz şantlara yönlendirilir. Bu mekanizma nedeniyle sodyum nitroprussit ile sağlanan hipotansiyon sırasında doku oksijenasyonu azalabilir.

*Böbrekler:* Ortalama kan basıncı 75 mmHg altına düşmediği sürece glomerüler filtrasyon sağlanır, serum üre, kreatinin ve BUN değerlerinde artış olmaz. Hipotansiyon sonrası gelişen böbrek yetmezliği, şiddetli refleks arterioler spazma bağlı olup, daha çok hipovolemik hipotansiyona bağlıdır.

*Karaciğer:* Hipotansiyon çok şiddetli olmadığı sürece karaciğer kan akımı korunur. Fakat şiddetli hipotansiyon sırasında, hepatik arteriel yatakta ve portal venöz dolaşımında basınç-akım otoregülasyonu sınırlı olduğu için, karaciğer perfüzyonunda değişiklikler olabilir. Domuzlarda hemodilüzyon ve izofluran kombinasyonu ile oluşturulan kontrollü hipotansiyonda hepatik perfüzyon, oksijenasyon ve fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (95).

**Göz:** Göz içi basıncı, ortalama kan basıncındaki düşmeye paralel olarak düşer. Bu nedenle postoperatif dönemde görme bulanıklığı gelişebilir.

**Taşikardi ve rebound hipertansiyon:** Kan basıncının düşmesi ile katekolamin salınımı artar ve kan basıncı normale döndürülmeye çalışılır. Bu nedenle taşikardi ve rebound hipertansiyon gelişebilir ve özellikle genç hastalarda kontrollü hipotansiyonu güçleştirir (110). Ganglion bloke edici veya  $\beta$ -bloker ilaçlar kullananlarda baroreseptör refleksi yoluyla gelişen taşikardi önlenerek bu ilaçların dozunun azaltılmasına yardımcı olunur (61).

### **Kontrollü hipotansiyon yöntemleri (61,111):**

#### **I- Fizyolojik yöntemler:**

**a- Kontrollü solunum:** IPPV ile intratorasik basınç pozitifleşerek, venöz dönüş azalır.

**b- Pozisyon:** Cerrahi girişim yerinin kalp seviyesinin üzerine kaldırılması ile o bölgenin kan akımı azaltılabilir.

#### **II- Farmakolojik yöntemler:**

Temelde sempatik blokajla etkili olurlar. Önemli olan ortalama kan basıncının düşürülmesidir.

**a- Spinal ve epidural anestezi:** Sempatik blokaj ile hem arterioller hem de venöz tonusu azaltırlar.

**b- Volatil anestezikler:** Direkt arterioller vazodilatasyon ve vazomotor merkezlerin depresyonu ile hipotansiyon yaparlar. İzofluran, halotan, enfluran tek başına veya ganglion bloke edici ilaçlarla birlikte kullanılabilirler. Özellikle izofluran tercih edilmektedir.

**c- Direkt etkili vazodilatörler:** Kan basıncını azaltmak için en sık kullanılan ilaçlardır. Nitroprussit, nitrogliserin ve hidralazin sayılabilir.

Nitroprussit direkt arteriel vazodilatör olup en güçlü ilaçtır. En büyük riski yüksek dozlarda ( $>8\mu\text{kg/dk}$  veya  $1\text{ mg/kg/24saat}$ ) kullanıldığında letal siyanid toksisitesine neden olabilmesidir. Rebound hipertansiyon, koagülasyon bozukluğu, intrakranial basınç artışı ve pulmoner shuntlarda artmaya neden olabilir.

Nitrogliserin ise başlıca kapasitans venleri genişletir. Bu nedenle sistolik kan basıncını daha çok düşürür. Uzun süreli nitrogliserin infüzyonu sonucunda methemoglobin oluşabilir. Rebound hipertansiyon görülmez (112).

*d- Otonom ganglion blokerleri:* Trimetafan ve pentolinium sayılabilir. Sempatik ganglion blokajı ile rezistans ve kapasitans damarları genişletirler.

*e- Adrenerjik blokerler;*  $\alpha$ -blokerler (Pentolamin),  $\beta$ -blokerler (propranolol, esmolol),  $\alpha$  ve  $\beta$  blokerler (Labetalol) sayılabilir.

*f-Kalsiyum kanal blokerleri:* Nikardipin

*g- Prostaglandin E<sub>1</sub>* (113,114).

*h- Adenozin:* Adenozin, adenozin trifosfat metabolizmasının son ürünüdür. Direkt etki ile vazodilatasyon yapar (115).

### **Kullanım alanları (42,116-118):**

- 1- Cerrahi yöntem gereği bazı özel operasyonlar (kardiovasküler ve serebrovasküler operasyonlar).
- 2- Kan kaybının fazla olacağı tahmin edilen operasyonlar (ortopedik, spinal ve maksillo-fasial operasyonlar).
- 3- Kanamanın cerrahi görüşü ve tekniği engelleyebileceği operasyonlar (orta kulak ve plastik cerrahi operasyonları).

### **Kontrendikasyonları (42,49,61):**

- 1- Miyokard iskemisi
- 2- Kontrolsüz hipertansiyon: Rölatif kontrendikasyondur. Arteriel basınç labil olduğu için kullanılan ilaçlar ve anestezipler derin hipotansiyona yol açabilirler.
- 3- KOAH: Normalde hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon ile sağlanan ventilasyon-perfüzyon oranı, hipotansif ajanların vazodilatatör etkileriyle bozulabilir ve hipoksi ortaya çıkabilir.
- 4- Serebrovasküler hastalıklar
- 5- Hipovolemi

6- Anemi

7- Renal yetmezlik

8- Glokom

9- Yetersiz monitörizasyon

### **Kontrollü hipotansiyonun uygulanması (42):**

İyi bir premedikasyon ile sedasyon ve analjezi sağlanmalıdır. İndüksiyonda tiopental, fentanil ve uzun etkili bir kas gevşetici kullanılabilir. Entübasyon sırasında larenksin topikal anestezisi ile ani kan basıncı yükselmesi ve taşikardi önlenmelidir. Nitrozoksit-oksijen ve %0.5-1 izofluran ile anestezisi idamesi sağlanır. Oksijenasyon ve muhtemel CO<sub>2</sub> eliminasyonundaki değişiklikler nedeniyle, bu hastalarda kontrole solunum tercih edilir. Bu stabil şartlar altında spesifik hipotansif ilaçlarla kontrollü hipotansiyon sağlanabilir.

### **İzlem:**

Operasyon süresince yeterli intravasküler volüm sağlanmalıdır. İdrar outputu, direkt arteriel basınç, santral venöz basınç, end-tidal CO<sub>2</sub> konsantrasyonu ve asid-baz durumunu göstermek için gerekli girişimler ve monitörizasyon yapılmalıdır. Anestezi veya cerrahi ile ilgili bir komplikasyon ortaya çıkarsa (ör. hava yolu sorunu, beklenmedik ani kan kaybı, devam eden oligüri, somatosensoriel uyarılmış potansiyellerde bir değişiklik) kontrollü hipotansiyon sonlandırılmalıdır (61).

### **Komplikasyonları:**

Komplikasyonlar, hipotansiyonun derece ve süresi ile artar. Genellikle 1-1.5 saati geçmeyen, 80 mmHg altına düşmeyen hipotansiyon iyi tolere edilir. Ancak hipotansiyonun aşırı olduğu durumlarda serebral ve miyokardial kan akımının azalması ile kalıcı iskemik hasar gelişebilir.

Bazen de istenen düzeyde hipotansiyon sağlanamaması, toksik dozlarda ilaç kullanılmasına yol açabilir. Klinik dozlarda belli bir ilaç ile istenen etki sağlanamıyorsa, dozu daha fazla artırmak yerine, başka bir ilaçla kombine etmek daha doğru olacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Total kalça protezi takılan 30 hasta (ASA I - II) çalışmaya alındı. Hematokriti %34 altında olan, operasyondan önce kan transfüzyonu yapılan, koroner arter hastalığı, kardiyak fonksiyon bozukluğu, pulmoner, hepatik ve renal hastalığı olan, ciddi hipertansiyonu, koagülopati hikayesi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar 10'ar kişilik 3 gruba ayrıldı. I. gruba akut normovolemik hemodilüsyon (ANH), II. gruba kontrollü hipotansiyon uygulanırken III. grup kontrol grubu olarak kabul edildi.

Bütün hastalar operasyondan 1 saat önce 40 mg famotidin ve 10 mg diazepam ile premedike edildiler. İndüksiyonda hasta 5-7 mg/kg tiopental ile uyutulduktan sonra 0.1 mg/kg veküronyum verilerek entübasyon işlemi gerçekleştirildi. Anestezi idamesi %33 O<sub>2</sub>, %66 nitröz oksit ve %0.8-1 izofluran ile sağlandı.

İndüksiyondan sonra iki adet büyük periferik ve bir santral venöz kateter (antekübital venden girilerek) ile bir arteriel kateter yerleştirildi. Puls oksimetre ile devamlı O<sub>2</sub> saturasyonu izlendi. EKG monitörizasyonu yapıldı. İdrar takibi için üriner kateter yerleştirildi.

Hemodilüsyon işlemine entübasyondan sonra başlandı ve cerrahi görüş alanı sağlanmadan önce bitirildi. ANH uygulanacak her hastadan 2Ü kan, büyük bir venöz kateter yardımıyla içinde sitrat-fosfat-dekstroz-adenin bulunan standart kan torbalarına alındı ve torbalar alınış sıralarına göre numaralandırıldı. Aynı anda diğer venöz yoldan aynı volümde HES %6 (200/0.5) solüsyonu verildi.

Kontrollü hipotansiyon için 0,5 mg/ml nitrogliserin solüsyonundan kan basıncı 80/50 mmHg civarında tutulacak şekilde infüzyon (infüzyon pompası ile) yapıldı. Nitrogliserin infüzyonuna entübasyondan sonra başlandı ve cerrahi alan kapatılmaya başlandıktan sonra kesildi.

Kontrol grubunda ise herhangi bir işlem yapılmadı.

Operasyon sırasında oluşan kan kayıpları başlangıçta kristaloid solüsyonlarla karşılandı. Operasyon süresince seri hematokrit değerleri çalışılarak hematokrit %25'in altına düştüğünde kan transfüzyonuna başlandı. Bir ünite verildikten sonra hematokrit %28 ve altında bulunduğu 2. bir ünite ile transfüzyona devam edildi. I. gruptaki hastalara önce

kendilerinden alınan kanlar ters sıra ile verildi, sonra gerektiğinde homolog kan transfüzyonu yapıldı. Diğer gruplarda ise sadece homolog kan kullanıldı. Postoperatif dönemde gerektiğinde daha sık olmak üzere günde 2 kez hematokrit kontrolü yapıldı. Bu dönemde hematokrit %30'un altında saptandığında hastalara birer ünite kan verildi. Postoperatif 5. günde hiçbir hastada hematokrit değerinin %30'un altında olmaması hedeflendi.

Bütün gruplarda entübasyondan 5 dakika sonra, cerrahi görüş alanı sağlandıktan sonra 15, 30, 60. dakikalarda ve I. grupta bunlara ek olarak hemodilüsyondan sonra sistolik-diastolik kan basınçları, kalp hızı ve santral venöz basınçlar kaydedildi. Bütün gruplarda entübasyondan 5 dakika sonra, kan transfüzyonundan önce, operasyon sonunda (ekstübasyondan hemen önce) ve I. grupta bunlara ek olarak hemodilüsyondan sonra arteriel ve mikst venöz kan gazları analizi yapıldı. Yine aynı dönemlerde ve postoperatif 5. günde hemoglobin, hematokrit ve platelet değerleri saptandı. Arteriel ve mikst venöz kan gazlarından aşağıdaki formüller kullanılarak  $CaO_2$ ,  $CvO_2$  ve  $EO_2$  hesaplandı.

$$CaO_2 = \{ 1.35 \times Hb \text{ (g/dl)} \times \% SaO_2 \} + \{ 0.003 \times PaO_2 \}$$

$$CvO_2 = \{ 1.35 \times Hb \text{ (g/dl)} \times \% SvO_2 \} + \{ 0.003 \times PvO_2 \}$$

$$EO_2 = \frac{VO_2}{DO_2} = \frac{(CaO_2 - CvO_2) \times CO}{CaO_2 \times CO} = \frac{CaO_2 - CvO_2}{CaO_2}$$

$CaO_2$  : Arteriel  $O_2$  içeriği

$DO_2$  : Dokulara  $O_2$  sunumu

$EO_2$  : Dokuların  $O_2$  alımı

$SvO_2$  : Venöz  $O_2$  saturasyonu

$PvO_2$  : Venöz  $O_2$  basıncı

$CvO_2$  : Venöz  $O_2$  içeriği

$VO_2$  : Dokuların  $O_2$  tüketimi

$SaO_2$  : Arteriel  $O_2$  saturasyonu

$PaO_2$  : Arteriel  $O_2$  basıncı

İstatistiki değerlendirme, student-t testi kullanılarak yapıldı ve  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda I. grup ( ANH ), II. grup (kontrollü hipotansiyon) ve III. gruptaki (kontrol) bütün vakalar demografik özellik, hemodinami, homolog transfüzyon gereksinimi ve kan gazları bakımından değerlendirildi.

### 1- Demografik özellikler:

Her üç grup arasında yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet ve operasyon süresi bakımından fark yoktu (Tablo I).

**Tablo I:** Hastaların demografik özellikleri ve operasyon süreleri (ort ± standart hata).

	Grup I	Grup II	Grup III
Yaş (yıl)	53.60 ± 8.33	56.10 ± 10.09	60.90 ± 12.77
Ağırlık (kg)	70.90 ± 7.70	69.60 ± 8.07	71.80 ± 10.622
Cins (E/K)	5/5	5/5	5/5
Operasyon süresi (dk)	161.00 ± 38.21	171.00 ± 26.65	163.50 ± 24.95

### 2- Hemoglobin, hematokrit ve platelet değerleri:

Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında hemoglobin ve hematokrit bakımından hiçbir dönemde aralarında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ancak transfüzyon öncesi dönemde hemoglobin, II. grupta I. gruba göre yüksek ( $p<0.05$ ) bulundu. I. grupta hemoglobin ve hematokrit hemodilüsyondan sonra düştü ( $p<0.001$ ). Her üç grupta da transfüzyon öncesi dönemde hemoglobin ve hematokrit, entübasyon sonrası döneme göre düşük ( $p<0.001$ ) ve 5. günde ise transfüzyon öncesi döneme göre yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Her üç grupta da 5. gündeki hemoglobin ve hematokrit entübasyon sonrası döneme göre düşüktü ( $p<0.001$ ) (Tablo II, Şekil 1a ve 1b).

Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, platelet sayısı bakımından hiçbir dönemde aralarında fark yoktu ( $p>0.05$ ). I. grupta entübasyon sonrası döneme göre hemodilüsyon sonrasında ( $p<0.001$ ), transfüzyon öncesinde ( $p<0.001$ ) ve 5. günde ( $p<0.05$ ) düştü. Transfüzyon öncesinde hemodilüsyon sonrasına göre düşük olmakla birlikte ( $p<0.001$ ), 5. günde hem



hemodilüsyon sonrasına hem de transfüzyon öncesine göre arttı ( $p<0.001$ ). II. grupta transfüzyon öncesinde entübasyon sonrası döneme göre düştü ( $p<0.05$ ), fakat 5. günde tekrar yükseldi. III. grupta transfüzyon öncesinde entübasyon sonrası döneme göre bir fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), 5. günde hem entübasyon sonrası ( $p<0.05$ ), hem de transfüzyon öncesi döneme göre ( $p<0.01$ ) yüksek bulundu (Tablo II; Şekil 1c).

### 3- Homolog kan transfüzyonu gereksinimi:

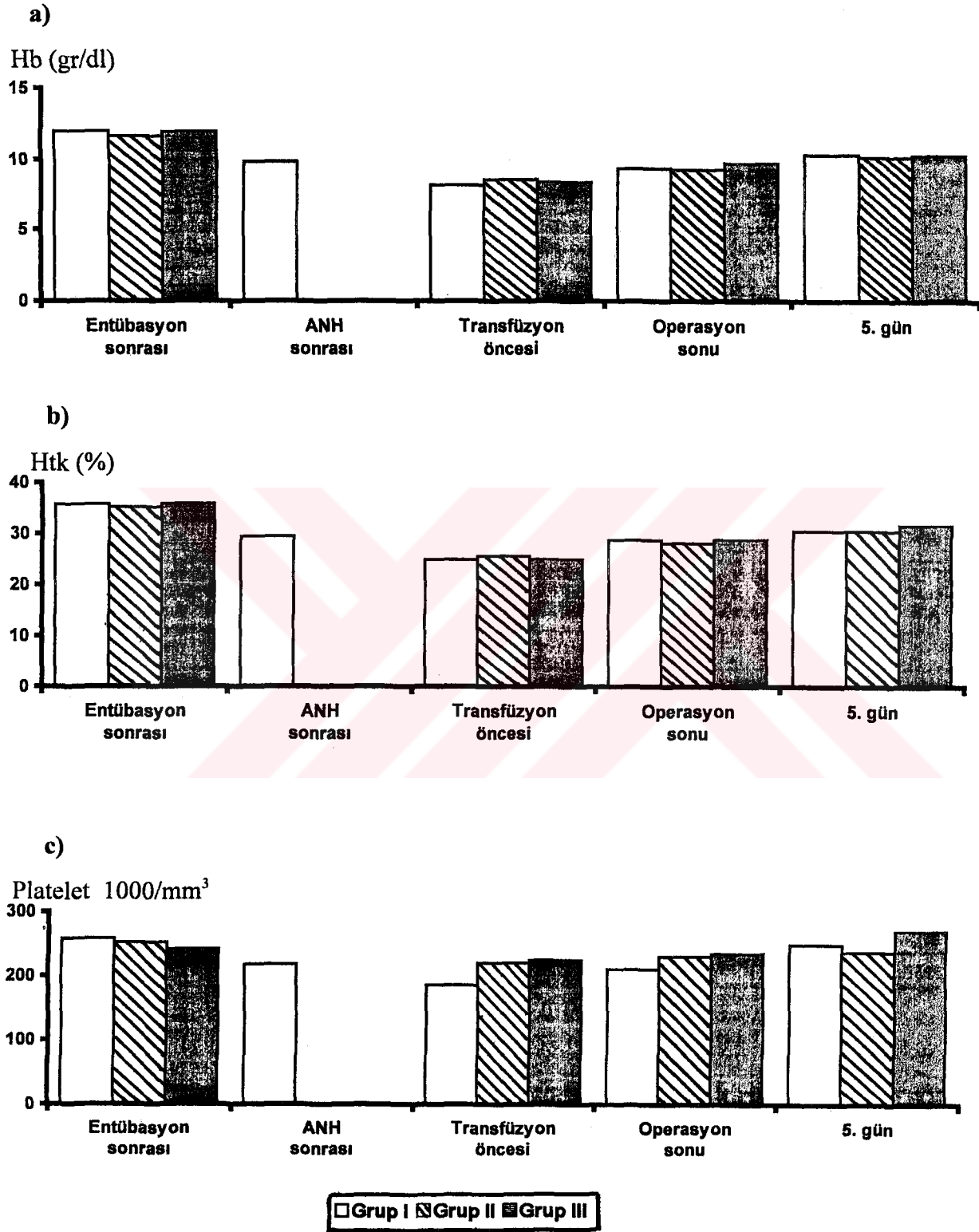
Hasta başına homolog kan transfüzyonu gereksinimi I. grupta  $1.3 \pm 0.82$  Ü, II. grupta  $2.3 \pm 0.82$  Ü, III. grupta  $2.7 \pm 1.16$  Ü olarak bulundu. Homolog kan transfüzyonu gereksinimi bakımından I. grup ile diğer gruplar arasındaki fark anlamlı idi. ( $p<0.05$ ). I. grupta otolog kanların tümü, intraoperatif dönemde hastalara geri verildi. Bu grupta 2 hastaya hiç homolog kan transfüzyonu yapılmadı. I grupta toplam 12 Ü homolog kan transfüzyonu yapılırken bunların 7'si operasyon sırasında, 5'i postoperatif dönemde verildi. II. grupta toplam 23, III. grupta 27 Ü homolog kan kullanıldı. II. ve III. gruplarda bu kanların 14'er ünitesi operasyon sırasında verilirken, postoperatif dönemde II. gruba 9, III. gruba ise 13 ünitesi verildi.

**Tablo II:** Grupların hemoglobin, hematokrit ve platelet sayıları (ortalama  $\pm$  standart hata). Hb.: hemoglobin (gr/dl), Htk.: hematokrit (%), Plt.: platelet ( $1000/\text{mm}^3$ ).

		Grup I	Grup II	Grup III
Entübasyon sonrası	Hb.	$12.01 \pm 0.37$	$11.63 \pm 0.42$	$11.97 \pm 0.84$
	Htk.	$35.75 \pm 1.38$	$35.11 \pm 1.09$	$35.81 \pm 1.30$
	Plt.	$258.50 \pm 58.44$	$252.40 \pm 80.82$	$242.50 \pm 52.41$
ANH sonrası	Hb.	$9.8 \pm 0.47^{**}$	-	-
	Htk.	$29.39 \pm 1.50^{**}$	-	-
	Plt.	$218.60 \pm 52.95^{**}$	-	-
Transfüzyon öncesi	Hb.	$8.12 \pm 0.29^{**}$	$8.52 \pm 0.39^{**}$	$8.34 \pm 0.36^{**}$
	Htk.	$24.85 \pm 0.57^{**}$	$25.58 \pm 0.71^{**}$	$24.91 \pm 0.96^{**}$
	Plt.	$185.60 \pm 49.05^{**}$	$220.30 \pm 63.00^*$	$225.80 \pm 45.76$
Operasyon sonu	Hb.	$9.36 \pm 0.37^{**}$	$9.25 \pm 0.19^{**}$	$9.71 \pm 0.27^{***}$
	Htk.	$28.72 \pm 0.91^{**}$	$28.09 \pm 0.53^{**}$	$28.75 \pm 0.72^{**}$
	Plt.	$210.42 \pm 50.35^{**}$	$230.45 \pm 58.20$	$235.70 \pm 51.70$
5. gün	Hb.	$10.34 \pm 0.39^{**}$	$10.18 \pm 0.28^{**}$	$10.30 \pm 0.48^{**}$
	Htk.	$30.50 \pm 1.31^{**}$	$30.47 \pm 1.31^{**}$	$31.65 \pm 1.62^{**}$
	Plt.	$249.50 \pm 54.34^*$	$237.30 \pm 61.53$	$270.30 \pm 56.58^*$

Entübasyon sonrası değerlere göre \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.001$

Şekil 1: Grupların hemoglobin (a), hematokrit (b) ve platelet (c) değerleri.



#### 4- Hemodinamik değerlendirme:

Nabız hızı yönünden gruplar arası karşılaştırmada entübasyon sonrası dönemde aralarında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). II. grubun nabız değeri 15. dakikada I. ( $p<0.05$ ) ve III. gruba göre ( $p<0.01$ ), 30. dakikada her iki gruba göre ( $p<0.01$ ), ve 60. dakikada I. ( $p<0.001$ ) gruba göre yüksek bulundu. I. grupta hemodilüsyondan sonra entübasyon sonrası döneme göre nabızda değişiklik olmazken ( $p>0.05$ ), 30. ve 60. dakikalarda hemodilüsyon sonrası döneme göre anlamlı düşme oldu ( $p<0.05$ ). II. grupta bütün dönemlerde nabız hızı entübasyon sonrası döneme göre yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). III. grupta sadece 60. dakikadaki nabız hızı 15. dakikadan düşük bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo III, Şekil 2a).

Santral venöz basınç (SVB), hiçbir grupta ve gruplar arasında değişiklik göstermedi ( $p>0.05$ ) (Tablo III).

Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında 15., 30. ve 60. dakikalarda II. grubun sistolik kan basıncı diğer iki gruba göre düşük bulundu ( $p<0.001$ ). I. grupta entübasyon sonrası dönemde karşılaştırıldığında hemodilüsyondan sonra ( $p<0.01$ ), 60. dakikada ( $p<0.01$ ), 15. ( $p<0.001$ ) ve 30. dakikalarda ( $p<0.001$ ) sistolik kan basıncında düşme oldu. II. grupta her üç dönemde de sistolik kan basıncı entübasyon sonrası döneme göre düşük bulundu ( $p<0.001$ ). III. grupta 15. ( $p<0.05$ ), 30. ve 60. dakikalarda ( $p<0.01$ ) sistolik kan basıncı entübasyon sonrası döneme göre düştü (Tablo III, Şekil 2b).

Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında 15., 30. ve 60. dakikalarda II. grubun diastolik kan basıncı, diğer iki gruba göre düşük bulundu ( $p<0.001$ ). Entübasyon sonrası dönemde III. grubun diastolik kan basıncı, I. gruba göre düşük ( $p<0.05$ ) iken, 15. dakikada yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). I. grupta hemodilüsyondan sonra, 15. ve 30. dakikalarda diastolik kan basıncı, entübasyon sonrası döneme göre düştü ( $p<0.01$ ). 60. dakikada ise diastolik kan basıncı 15. ve 30. dakikalara göre yükseldi ( $p<0.001$ ). II. grupta her üç dönemdeki diastolik kan basıncı entübasyon sonrası döneme göre düşüktü ( $p<0.001$ ) (Tablo III, Şekil 2c).

EKG izleminde hiçbir hastada hiçbir dönemde 1mm'den fazla ST segment depresyonu gözlenmedi.

**Tablo III:** Grupların nabız, santral venöz basınç, sistolik ve diastolik kan basınçları (ortalama  $\pm$  standart hata). Nabız (atım/dk), SVB: santral venöz basınç (cm H<sub>2</sub>O), sist. KB: sistolik kan basıncı (mmHg), diast. KB: diastolik kan basıncı (mmHg).

		Grup I	Grup II	Grup III
Entübasyon sonrası	Nabız	89.10 $\pm$ 8.83	88.10 $\pm$ 12.77	81.20 $\pm$ 18.54
	SVB	7.40 $\pm$ 3.65	6.10 $\pm$ 3.57	8.00 $\pm$ 3.16
	Sist. KB	140.10 $\pm$ 13.65	134.80 $\pm$ 18.26	136.20 $\pm$ 21.34
	Diast. KB	85.80 $\pm$ 15.65	78.10 $\pm$ 7.36	68.70 $\pm$ 13.47
ANH sonrası	Nabız	87.80 $\pm$ 14.03	-	-
	SVB	7.60 $\pm$ 4.08	-	-
	Sist. KB	116.20 $\pm$ 16.63 **	-	-
	Diast. KB	69.10 $\pm$ 13.16 **	-	-
15. dk	Nabız	84.70 $\pm$ 10.32	99.20 $\pm$ 12.68 ***	80.00 $\pm$ 14.14
	SVB	7.40 $\pm$ 4.00	6.50 $\pm$ 3.31	8.10 $\pm$ 2.60
	Sist. KB	114.50 $\pm$ 12.35 ***	81.80 $\pm$ 1.99 ***	124.50 $\pm$ 19.64 *
	Diast. KB	65.50 $\pm$ 7.62 **	53.80 $\pm$ 6.66 ***	79.20 $\pm$ 11.09
30. dk	Nabız	82.40 $\pm$ 10.16	100.10 $\pm$ 10.65 ***	77.80 $\pm$ 14.12
	SVB	7.30 $\pm$ 3.80	6.50 $\pm$ 3.37	7.80 $\pm$ 2.70
	Sist. KB	113.50 $\pm$ 10.81 ***	81.10 $\pm$ 1.60 ***	114.50 $\pm$ 13.22 **
	Diast. KB	68.00 $\pm$ 7.15 **	53.30 $\pm$ 5.50 ***	71.60 $\pm$ 10.97
60. dk	Nabız	83.20 $\pm$ 11.67	97.50 $\pm$ 7.06 *	74.00 $\pm$ 13.90
	SVB	7.40 $\pm$ 4.14	6.30 $\pm$ 3.12	8.00 $\pm$ 2.58
	Sist. KB	115.50 $\pm$ 9.27 **	82.10 $\pm$ 1.60 ***	114.90 $\pm$ 12.25 **
	Diast. KB	76.00 $\pm$ 5.68	54.20 $\pm$ 3.33 ***	73.40 $\pm$ 12.25

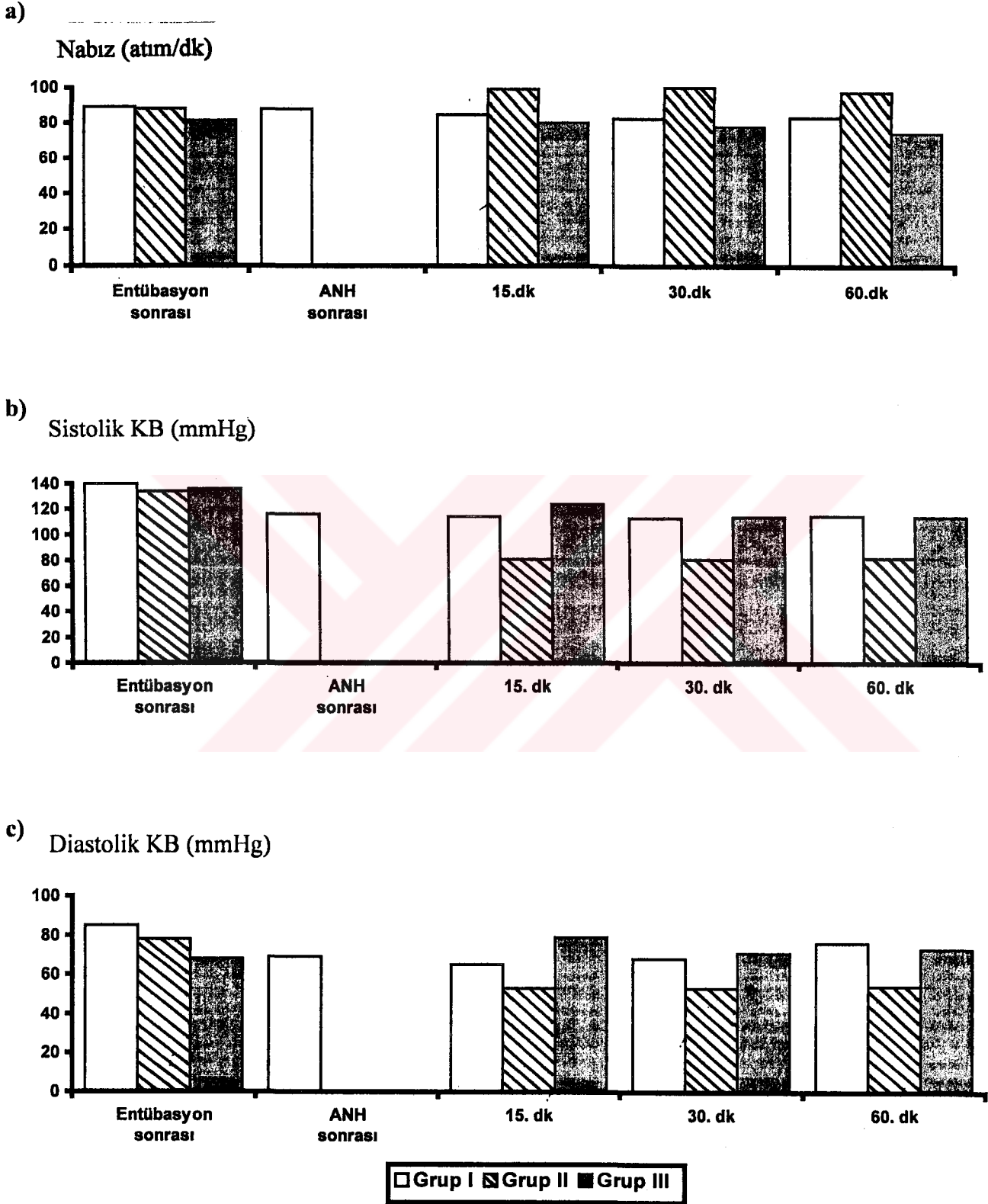
Entübasyon sonrası değerlere göre \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

##### 5- Kan gazları değerlendirmesi:

Gruplar arası karşılaştırmada I. grubun transfüzyon öncesi arteriel pH (pHa) değeri, III. gruba göre (p<0.01), operasyon sonu dönemde ise II. grup III. gruba göre düşük bulundu (p<0.05).

Her üç grubun entübasyon sonrası pHa değerleri arasında fark yoktu (p>0.05). I. grupta hemodilüsyon sonrasında pHa'da bir değişiklik olmazken transfüzyon öncesi dönemde entübasyon sonrası ve hemodilüsyon sonrasına göre düştü (p<0.01). Operasyon sonunda da entübasyon sonrası (p<0.01) ve hemodilüsyon sonrasına (p<0.05) göre düşük saptandı. II. grupta operasyon sonu dönemdeki değer, entübasyon sonrası (p<0.01) ve transfüzyon öncesine göre (p<0.05) düşük bulundu. III. grupta pHa, operasyon sonu dönemde entübasyon sonrası ve transfüzyon öncesi dönemlere göre düştü (p<0.05). (Tablo IV, Şekil 3).

Şekil 2: Grupların nabız (a), sistolik (b) ve diastolik (c) kan basıncı değerleri.

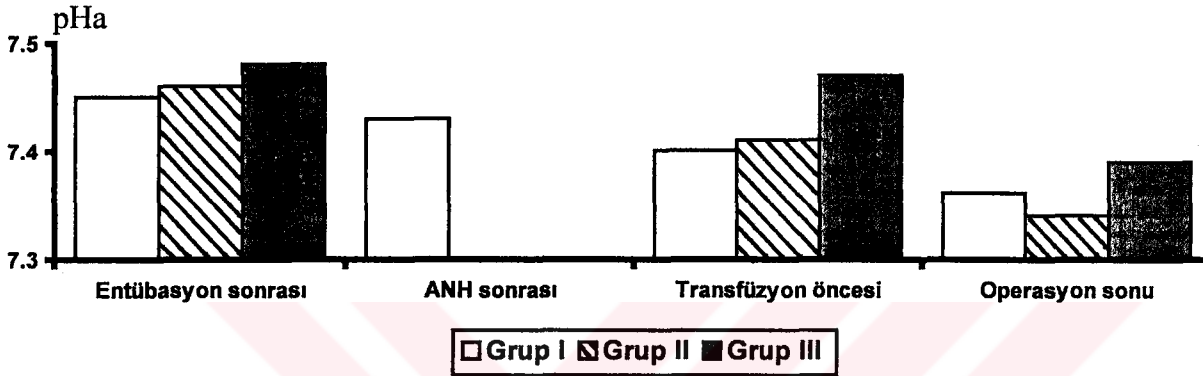


**Tablo IV:** Grupların arteriel pH (pHa) değerleri (ortalama  $\pm$  standart hata).

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>Grup III</b>
<b>Entübasyon sonrası</b>	7.45 $\pm$ 0.05	7.46 $\pm$ 0.08	7.48 $\pm$ 0.05
<b>ANH sonrası</b>	7.43 $\pm$ 0.05	-	-
<b>Transfüzyon öncesi</b>	7.40 $\pm$ 0.005 **	7.41 $\pm$ 0.10	7.47 $\pm$ 0.04
<b>Operasyon sonu</b>	7.36 $\pm$ 0.05 **	7.34 $\pm$ 0.09 **	7.39 $\pm$ 0.07 *

Entübasyon sonrası değerlere göre \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

**Şekil 3:** Grupların arteriel pH değeri.



Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında venöz pH (pHv) bakımından hiçbir dönemde aralarında fark yoktu ( $p > 0.05$ ). pHv, I. grupta hemodilüsyon sonrasında ( $p < 0.05$ ), transfüzyon öncesi ve operasyon sonu dönemde entübasyon sonrası döneme göre ( $p < 0.01$ ) düştü. Transfüzyon öncesi dönemde hemodilüsyon sonrasına göre düşük bulundu ( $p < 0.001$ ). II. grupta hem transfüzyon öncesinde ( $p < 0.05$ ) hem de operasyon sonunda ( $p < 0.001$ ) entübasyon sonrası değerlere göre düştü. III. grupta pHv, operasyon sonunda entübasyon sonrası döneme göre ( $p < 0.05$ ) ve transfüzyon öncesi ( $p < 0.05$ ) döneme göre düşük bulundu. (Tablo V, Şekil 4).

Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında arteriel BE (BEa) bakımından hiç bir dönemde aralarında anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). BEa I. grupta hemodilüsyon sonrasında entübasyon sonrası döneme göre düştü ( $p < 0.05$ ). Transfüzyon öncesinde entübasyon sonrası ( $p < 0.01$ ) ve hemodilüsyon sonrasına göre ( $p < 0.001$ ) düşük bulundu. Operasyon sonu dönemde ise sadece entübasyon sonrasına göre düştü ( $p < 0.01$ ). II. grupta hem transfüzyon öncesinde hem de operasyon sonu dönemde entübasyon sonrası döneme göre düştü ( $p < 0.001$ ). Operasyon sonunda transfüzyon öncesine göre de düşüktü ( $p < 0.05$ ). III. grupta

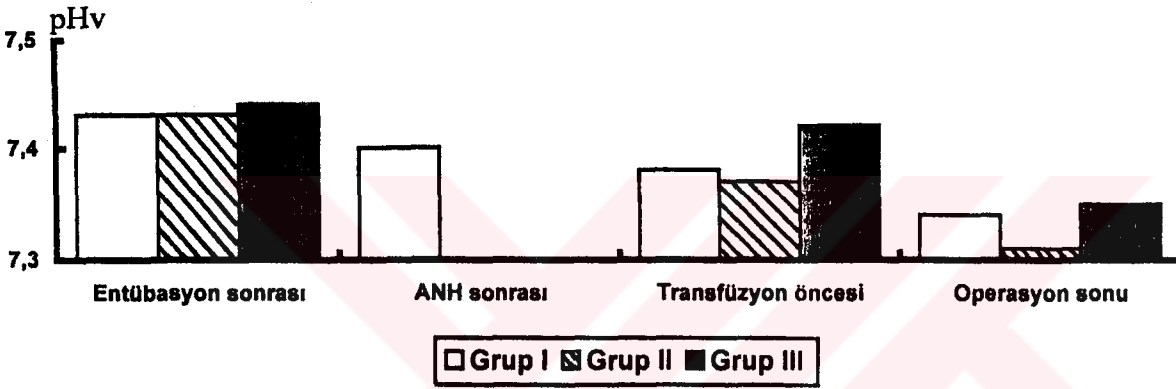
entübasyon sonrası değerle karşılaştırıldığında transfüzyon öncesi ( $p<0.05$ ) ve operasyon sonu dönemde BEa düştü ( $p<0.01$ ). (Tablo VI, Şekil 5).

**Tablo V:** Grupların venöz pH (pHv) değerleri (ortalama  $\pm$  standart hata).

	Grup I	Grup II	Grup III
Entübasyon sonrası	7.43 $\pm$ 0.05	7.43 $\pm$ 0.07	7.44 $\pm$ 0.04
ANH sonrası	7.40 $\pm$ 0.05*	-	-
Transfüzyon öncesi	7.38 $\pm$ 0.04**	7.37 $\pm$ 0.09**	7.42 $\pm$ 0.04
Operasyon sonu	7.34 $\pm$ 0.04**	7.31 $\pm$ 0.09***	7.35 $\pm$ 0.07*

Entübasyon sonrası değerlere göre \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$

**Şekil 4:** Grupların venöz pH değerleri

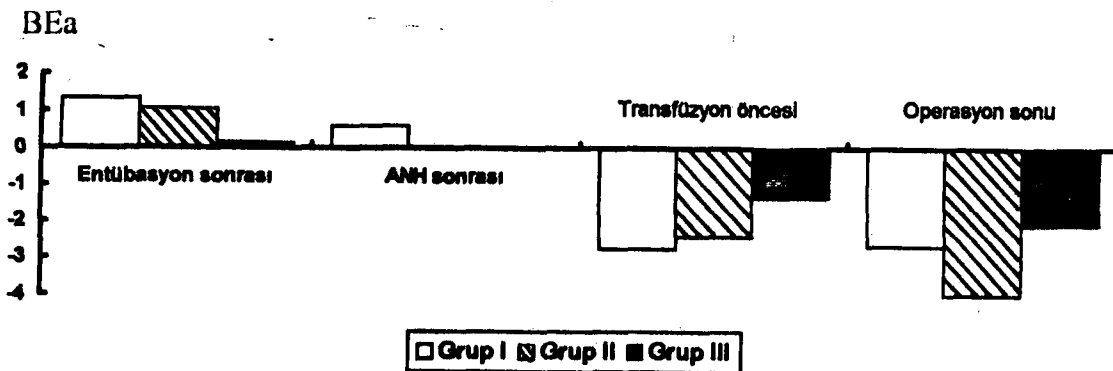


**Tablo VI:** Grupların arteriel BE değerleri (ortalama  $\pm$  standart hata).

	Grup I	Grup II	Grup III
Entübasyon sonrası	1.34 $\pm$ 2.94	1.05 $\pm$ 3.09	0.14 $\pm$ 1.95
ANH sonrası	0.58 $\pm$ 1.94 *	-	-
Transfüzyon öncesi	-2.75 $\pm$ 1.53 **	-2.41 $\pm$ 2.64***	-1.35 $\pm$ 2.00*
Operasyon sonu	-2.67 $\pm$ 2.91**	-3.96 $\pm$ 2.35***	-2.06 $\pm$ 1.89**

Entübasyon sonrası değerlere göre \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$

**Şekil 5:** Grupların BEa değerleri.



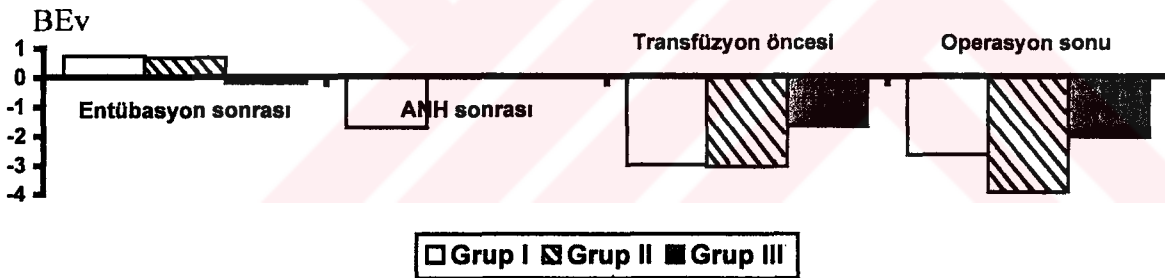
Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında venöz BE (BEv) bakımından aralarında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). I. grupta BEv entübasyon sonrası değerlerle karşılaştırıldığında hemodilüsyon sonrasında, operasyon sonu dönemde ( $p<0.05$ ) ve transfüzyon öncesinde ( $p<0.01$ ) düşük bulundu. Transfüzyon öncesinde hemodilüsyon sonrası döneme göre anlamlı olarak düşmekle birlikte ( $p<0.01$ ), operasyon sonu dönemde transfüzyon öncesine göre yüksek bulundu ve aralarındaki fark anlamsızdı ( $p>0.05$ ). II. ve III. gruplarda entübasyon sonrası dönemle karşılaştırıldığında hem transfüzyon öncesi, hem de operasyon sonunda anlamlı olarak düştü (II. grupta  $p<0.001$ , III. grupta  $p<0.05$ ) (Tablo VII, Şekil 6).

**Tablo VII:** Grupların venöz BE değerleri (ortalama  $\pm$  standart hata).

	Grup I	Grup II	Grup III
Entübasyon sonrası	0.72 $\pm$ 3.41	0.66 $\pm$ 2.87	-0.2 $\pm$ 1.89
ANH sonrası	-1.74 $\pm$ 2.26*	-	-
Transfüzyon öncesi	-3.01 $\pm$ 1.38**	-3.08 $\pm$ 2.26***	-1.69 $\pm$ 1.77*
Operasyon sonu	-2.67 $\pm$ 2.91*	-3.96 $\pm$ 2.34***	-2.06 $\pm$ 1.88*

Entübasyon sonrası değerlere göre \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$

**Şekil 6:** Grupların venöz BE değerleri.



Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında arteriel O<sub>2</sub> basıncı (PaO<sub>2</sub>), transfüzyon öncesi dönemde II. grupta I. gruba göre düşük ( $p<0.05$ ), operasyon sonu dönemde ise III. grubun değeri I ve II. gruba göre düşük bulundu ( $p<0.05$ ). III. grubun entübasyon sonrası PaO<sub>2</sub> değeri I. gruba göre düşüktü ( $p<0.05$ ). I. grupta hemodilüsyon sonrasında düştü ( $p<0.05$ ). Transfüzyon öncesi dönemde entübasyon sonrası ve hemodilüsyon sonrası dönemlere göre fark yoktu. Operasyon sonunda ise entübasyon sonrası değerine göre düşük bulundu ( $p<0.05$ ). II. grupta PaO<sub>2</sub> transfüzyon öncesi dönemde düştü ( $p<0.01$ ). Operasyon sonunda ise transfüzyon öncesine göre yüksek ( $p<0.05$ ), entübasyon sonrası döneme göre düşük ( $p<0.05$ ) bulundu. III. grupta sadece operasyon sonunda, entübasyon sonrası değerine göre düşük bulundu ( $p<0.05$ ). (Tablo VIII, Şekil 7).

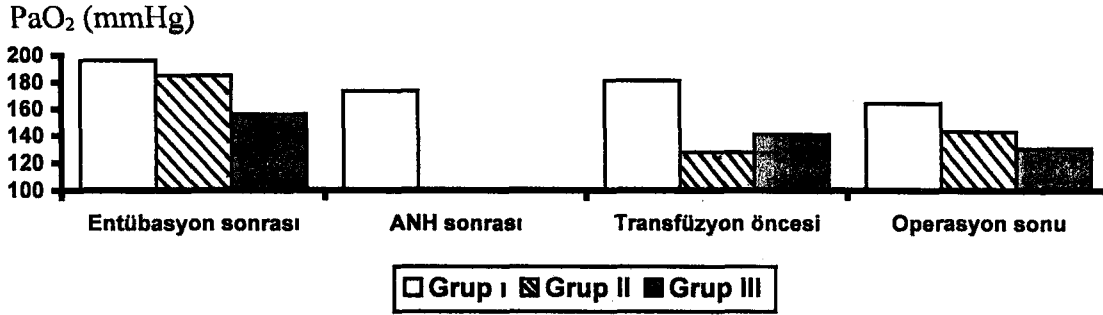


**Tablo VIII:** Grupların PaO<sub>2</sub> değerleri (ortalama ± standart hata).

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>Grup III</b>
<b>Entübasyon sonrası</b>	196.83 ± 43.92	185.97 ± 50.35	156.89 ± 27.55
<b>ANH sonrası</b>	173.05 ± 31.68*	-	-
<b>Transfüzyon öncesi</b>	181.40 ± 37.93	128.29 ± 36.34**	141.61 ± 32.36
<b>Operasyon sonu</b>	164.96 ± 38.05*	143.30 ± 33.78*	131.19 ± 30.80*

Entübasyon sonrası değerlere göre \*p<0.05, \*\*p<0.01

**Şekil 7:** Grupların PaO<sub>2</sub> değerleri.



Venöz O<sub>2</sub> basıncı (PvO<sub>2</sub>) bakımından gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında operasyon sonu dönemde III. grubun PvO<sub>2</sub>'si II. gruba göre düşük bulundu (p<0.05). I. grupta PvO<sub>2</sub> hemodilüsyon sonrasında entübasyon sonrası değere göre düşerken (p<0.01), transfüzyon öncesinde hemodilüsyon sonrasına göre yükseldi (p<0.05). II. grupta operasyon sonunda PvO<sub>2</sub> transfüzyon öncesi değere göre yüksek bulundu (p<0.05) (Tablo IX, Şekil 8).

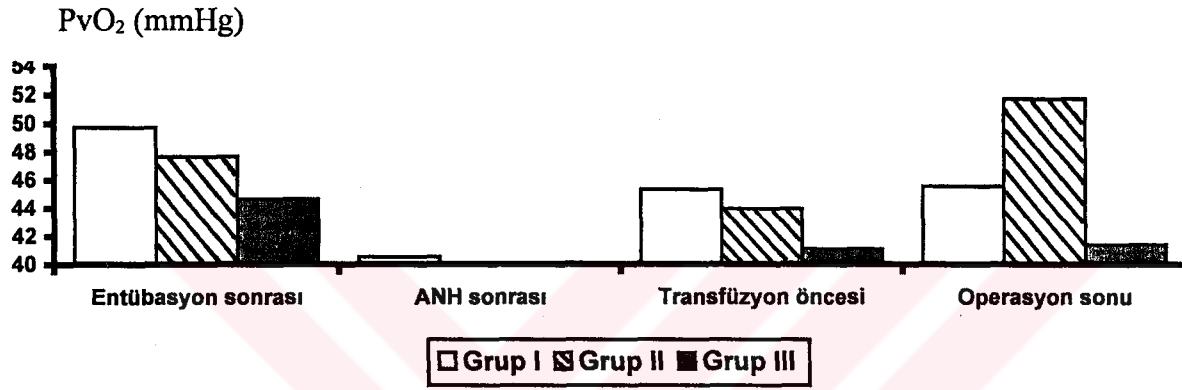
Entübasyondan sonraki dönemde I. gruptaki arteriel O<sub>2</sub> satürasyonu (SaO<sub>2</sub>), III. gruba göre düşüktü (p<0.05). I. grupta hiçbir dönemde fark saptanmadı (p>0.05). II. grupta ise SaO<sub>2</sub> transfüzyon öncesi ve operasyon sonu dönemde entübasyon sonrası döneme göre düşük bulundu (p<0.05). III. grupta sadece operasyon sonu dönemde entübasyon sonrası döneme göre düşüş saptandı (p<0.05). Transfüzyon öncesi ve operasyon sonu dönemlerde gruplar arasında fark yoktu (p>0.05) (Tablo X, Şekil 9).

Tablo IX: Grupların PvO<sub>2</sub> değerleri (mmHg)(ortalama ± standart hata).

	Grup I	Grup II	Grup III
Entübasyon sonrası	49.73 ± 3.60	47.65 ± 8.40	44.65 ± 10.44
ANH sonrası	40.51 ± 5.67*	-	-
Transfüzyon öncesi	45.31 ± 11.37	43.92 ± 9.68	41.08 ± 9.94
Operasyon sonu	45.53 ± 6.99	51.75 ± 8.50	41.40 ± 9.60

Entübasyon sonrası değerlere göre \*p<0.01

Şekil 8: Grupların PvO<sub>2</sub> (mmHg) değerleri.

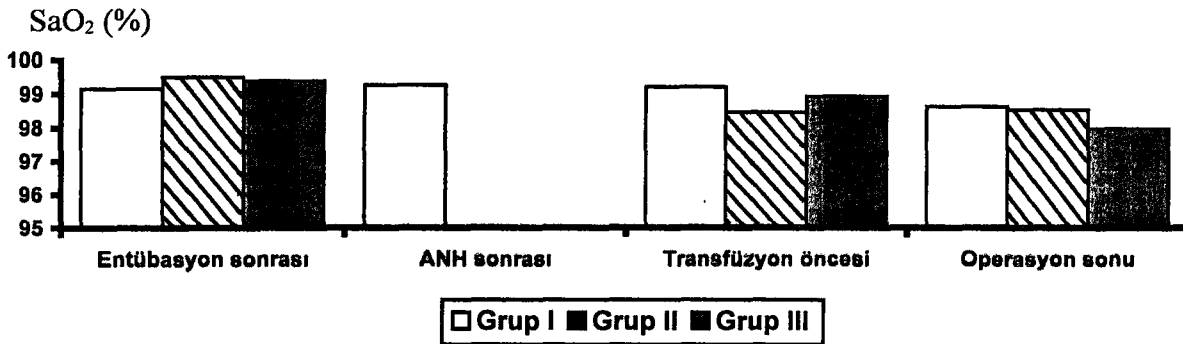


Tablo X: Grupların SaO<sub>2</sub> değerleri (ortalama ± standart hata)

	Grup I	Grup II	Grup III
Entübasyon sonrası	99.16 ± 0.84	99.49 ± 0.47	99.39 ± 0.23
HD sonrası	99.27 ± 0.49	-	-
Transfüzyon öncesi	99.21 ± 0.45	98.47 ± 1.34 *	98.94 ± 1.08
Operasyon sonu	98.64 ± 1.33	98.55 ± 1.02 *	97.99 ± 1.75 *

Entübasyon sonrası değerlere göre \*p<0.05

Şekil 9: Grupların SaO<sub>2</sub> değerleri.



Venöz O<sub>2</sub> saturasyonu (SvO<sub>2</sub>), I. grupta hemodilüsyondan sonra ve transfüzyondan önce anlamlı olarak düştü (p<0.001) ve operasyon sonunda da düşük saptandı (p<0.01). Diğer gruplardaki düşüşler ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo XI, Şekil 10).

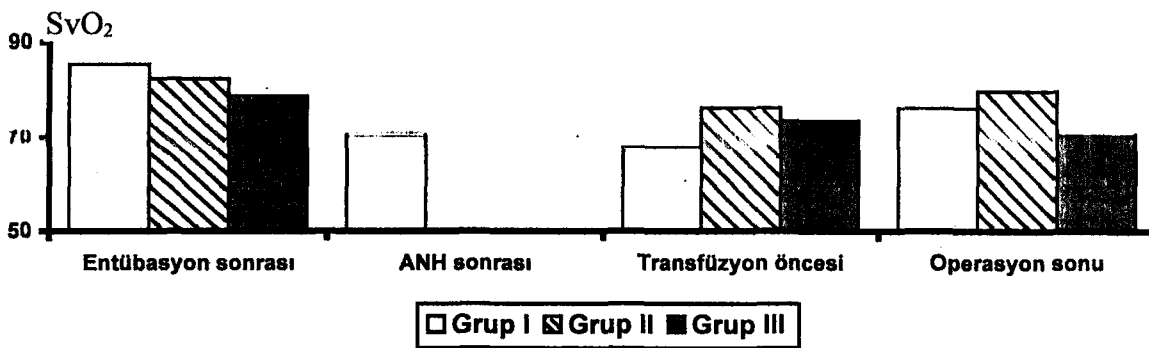
Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında arteriel oksijen içeriği (CaO<sub>2</sub>) bakımından entübasyon sonrası dönemde I. ve II. gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu (p<0.05). Transfüzyon öncesi ve operasyon sonunda gruplar arasında fark bulunmadı. I. grupta her üç dönem, entübasyon sonrası döneme göre anlamlı oranda düşük bulundu (p<0.001). Transfüzyon öncesinde hemodilüsyon sonrasına göre düşerken (p<0.001), operasyon sonunda transfüzyon öncesi döneme göre yükseldi (p<0.05). II. ve III. grupta entübasyon sonrası dönemle karşılaştırıldığında transfüzyon öncesi ve operasyon sonunda CaO<sub>2</sub> düştü (p<0.001). Transfüzyon öncesi döneme göre operasyon sonunda tekrar yükseldi (p<0.01) (Tablo XII, Şekil 11a).

**Tablo XI:** Grupların SvO<sub>2</sub> (%) değerleri (ortalama ± standart hata).

	Grup I	Grup II	Grup III
Entübasyon sonrası	85.41 ± 3.26	82.45 ± 8.02	78.93 ± 7.35
ANH sonrası	70.62 ± 6.90**	-	-
Transfüzyon öncesi	67.57 ± 5.82 **	70.04 ± 9.18	74.04 ± 11.42
Operasyon sonu	76.64 ± 6.46 *	80.16 ± 5.30	71.09 ± 14.02

Entübasyon sonrası değerlere göre \*p<0.01, \*\*p<0.001

**Şekil 10:** Grupların SvO<sub>2</sub> değerleri.



Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında venöz oksijen içeriği (CvO<sub>2</sub>) entübasyon sonrası dönemde I. grupta III. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). Transfüzyon öncesi dönemde ise I. grup hem II. gruba (p<0.01), hem de III. gruba göre (p<0.05) düşüktü. I. grupta hemodilüsyon sonrası, transfüzyon öncesi ve postoperatif dönemlerde entübasyon

sonrası döneme göre anlamlı olarak düştü ( $p<0.001$ ). Transfüzyon öncesinde hemodilüsyon sonrasına göre düşük ( $p<0.001$ ) olmakla birlikte operasyon sonunda transfüzyon öncesine göre yükseldi ( $p<0.01$ ). II. ve III. grupta entübasyon sonrası döneme göre transfüzyon öncesi ve operasyon sonunda  $CvO_2$  düştü ( $p<0.001$ ). Operasyon sonunda transfüzyon öncesine göre yüksek bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo XII, Şekil 11b).

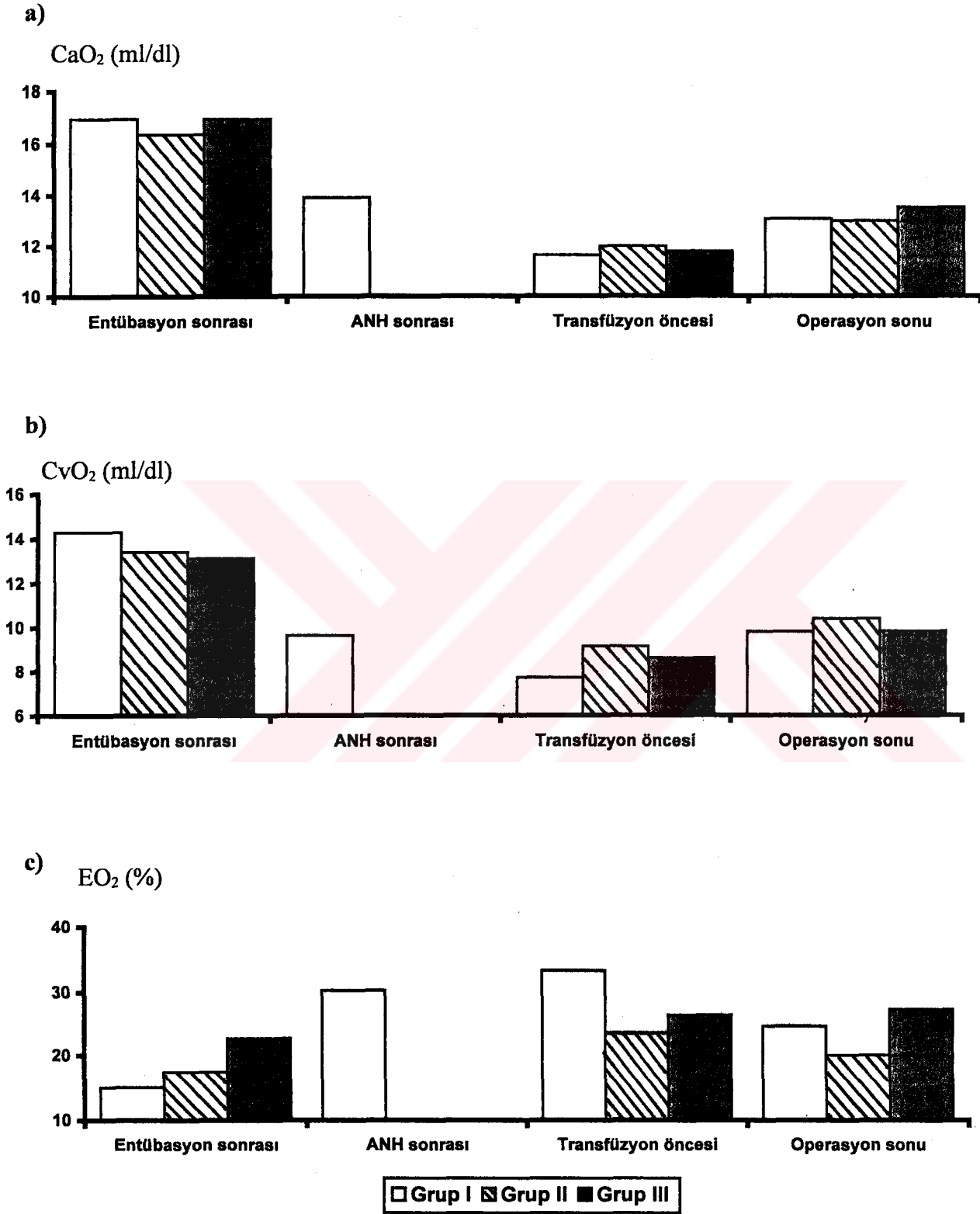
Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında dokuların oksijen alımı ( $EO_2$ ), entübasyon sonrası dönemde III. grupta I. gruptan yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Transfüzyon öncesi dönemde I. grubun  $EO_2$  değeri II. gruptan yüksekti ( $p<0.01$ ). I. grupta entübasyon sonrası döneme göre hemodilüsyon sonrası, transfüzyon öncesi ( $p<0.001$ ) ve operasyon sonunda ( $p<0.01$ )  $EO_2$  yükseldi. Transfüzyon öncesinde hemodilüsyon sonrasına göre yükseldi ( $p<0.01$ ), operasyon sonunda ise transfüzyon öncesine göre düştü ( $p<0.05$ ). II. ve III. gruplarda grup içinde farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo XII, Şekil 11c).

**Tablo XII:** Grupların  $CaO_2$  (ml/dl) ,  $CvO_2$  (ml/dl) ve  $EO_2$  (%) değerleri (ortalama  $\pm$  standart hata).

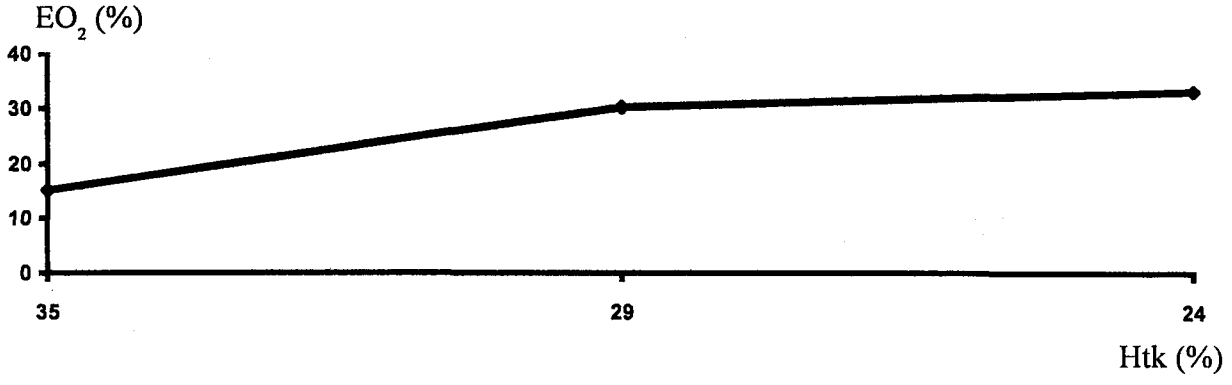
		Grup I	Grup II	Grup III
Entübasyon sonrası	$CaO_2$	16.95 $\pm$ 0.34	16.36 $\pm$ 0.78	16.94 $\pm$ 1.10
	$CvO_2$	14.29 $\pm$ 0.83	13.41 $\pm$ 1.32	13.12 $\pm$ 1.25
	$EO_2$	15.10 $\pm$ 3.90	17.40 $\pm$ 8.27	22.60 $\pm$ 8.24
ANH sonrası	$CaO_2$	13.90 $\pm$ 0.65 **	-	-
	$CvO_2$	9.63 $\pm$ 0.98 **	-	-
	$EO_2$	30.30 $\pm$ 6.56 **	-	-
Transfüzyon öncesi	$CaO_2$	11.63 $\pm$ 0.32 **	11.98 $\pm$ 0.61 **	11.79 $\pm$ 0.51 **
	$CvO_2$	7.70 $\pm$ 0.58 **	9.13 $\pm$ 1.31 **	8.62 $\pm$ 1.94 **
	$EO_2$	33.30 $\pm$ 5.35 **	23.50 $\pm$ 9.07	26.40 $\pm$ 11.70
Operasyon sonu	$CaO_2$	13.05 $\pm$ 1.33 **	12.97 $\pm$ 0.80 **	13.51 $\pm$ 1.33 **
	$CvO_2$	9.80 $\pm$ 1.44 **	10.38 $\pm$ 1.02 **	9.82 $\pm$ 1.95
	$EO_2$	24.70 $\pm$ 5.87 *	20.00 $\pm$ 6.41	27.30 $\pm$ 12.97

Entübasyon sonrası değerlere göre \* $p<0.01$ , \*\* $p<0.001$

Şekil 11: Grupların  $CaO_2$  (a),  $CvO_2$  (b),  $EO_2$  (c) değerleri.



I. grupta  $EO_2$  hematokritin azalmasına bağlı olarak artmıştır (şekil 12).



şekil 12: I. grupta hematokrite karşı %  $EO_2$  oranları.

## TARTIŞMA

Homolog kan transfüzyonu hemolitik, allerjik, febril reaksiyonlara yol açabileceği gibi hepatit, sifiliz, malaria, sitomegalovirus ve AIDS (kazanılmış immün yetmezlik sendromu) gibi hastalıkları bulaştırma riski de taşır. Ayrıca banka kanındaki potasyum, 2,3-difosfogliserat ve pH değişiklikleri ve mikroagregat gibi ürünler de çeşitli yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle cerrahi uygulanacak hastalara çeşitli yöntemler kullanılarak homolog kan transfüzyonu insidansını azaltmak gerekir. Bu yöntemleri preoperatif kan alınıp depolanması, intraoperatif kan toplanması ve ototransfüzyonu, akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) ve kontrollü hipotansiyon olarak özetleyebiliriz (43,51,109).

Bu çalışma homolog kan gereksinimini azaltan yöntemlerden ANH ve kontrollü hipotansiyonun kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak, homolog kan gereksinimi, hemodinami, koagülasyon, doku oksijenasyonu ve asit-baz dengesi üzerine olan etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapıldı.

ANH'un homolog kan gereksinimi üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Abdominal malignite cerrahisinde hematokriti %22' ye düşürerek yapılan ANH ile homolog kan gereksiniminin 2.4 Ü azaldığı saptanmıştır (96). ANH ile hematokriti %30'a düşürerek vasküler rekonstrüksiyon yapılan bir çalışmada kontrol grubunda homolog kan transfüzyon gereksinimi 3.8 Ü iken, ANH grubunda 0.46 Ü bulunmuştur (119). Başka bir çalışmada prostatektomi yapılan hastalarda ANH uygulandığında homolog kan transfüzyonu gereksinimi olmadığı bildirilmiştir (58). Diğer bir çalışmada skolyoz cerrahisinde bu gereksinimin %83 azaldığı saptanmıştır (63). Karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda ANH ile homolog kan transfüzyonu insidansının %86 azaldığı görülmüştür (66). ANH uygulaması ile ilgili çalışmaların derlendiği bir makalede homolog kan kullanımının %18-90 arasında azalabileceği sonucuna varılmıştır (120). Martin ve ark. (62) ANH uygulandığında skolyoz cerrahisinde kan gereksiniminin 4370 ml'den 750 ml'ye düştüğünü göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da ANH grubunun transfüzyon gereksinimi 1.3 Ü olup hem kontrollü hipotansiyon (2.3 Ü) hem de kontrol grubuna (2.7 Ü) göre transfüzyon gereksiniminin anlamlı oranda azaldığı saptandı.

ANH'nın teorik olarak başarısı için başlangıç hematokrit değeri önemlidir (121,122). Hematokrit ne kadar yüksek ise ANH ile alınabilen kan volümü, dolayısıyla eritrosit hacmi

de o oranda artacağı için bu tekniğin homolog transfüzyon gereksinimini azaltmadaki etkinliği de artar. Ness ve ark. (58) başlangıç hematokrit değeri ortalama %44 olan 25 hastaya ANH uygulayarak operasyondan önce 3Ü kan almışlar ve operasyon sonunda hiçbir hastanın homolog kan gereksinimi olmadığını bildirmişlerdir. Bölgemizde opere edilen hasta popülasyonunun hemoglobin ve hematokrit değerleri genelde düşük olduğu için, çalışmamıza alınan hastaların başlangıç hemoglobin ve hematokrit değerleri de literatürdeki değerlere göre düşüktü. Eğer daha yüksek olsaydı, homolog transfüzyon gereksinimi de daha düşük bulunacaktı. Ayrıca çalışmamızda ANH grubunda homolog kan verilmeyen 2 hasta, grup içinde en yüksek hemoglobin ve hematokrit değerlerine sahip olan kişilerdi.

Kritik eritrosit volümü, anaerobik metabolizma ve sonrasında gelişen metabolik asidoz olmadan, kardio-respiratuar kompanzatuvar mekanizmalar ile yeterli O<sub>2</sub> sunumunun sağlandığı en düşük hematokrit seviyesidir. Hematokrit %20'nin altında iken myokard metabolizması bozulmaya başlar, %15'lerde subendokardial iskemi ve myokard infarktüsü gelişebilir. Hematokrit %20'lerin altında karaciğer ve böbrekte EO<sub>2</sub> artırılarak organ fonksiyonları korunmaya çalışılır, fakat %15'lerde sentriobüler hepatik nekroz ve akut böbrek yetmezliği gelişir (61). Hem klinik (12) hem de deneysel (123) çalışmalar %20 hematokrit değerinin iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte literatürde ileri hemodilüzyon uygulanan ve hiçbir komplikasyon görülmediğini bildiren yayınlar da vardır. Fontana ve ark (76) skolyoz cerrahisi yapılacak 8 çocuğa ANH uygulayarak hemoglobini önce 7 gr/dl'ye düşürmüşler, 3 gr/dl olduğunda ise transfüzyona başlamışlar ve bu hemoglobin seviyesinin sağlıklı genç erişkinler tarafından rahatlıkla tolere edilebileceğini bildirmişlerdir. Spence (124), intraoperatif normovoleminin sağlanması halinde, preoperatif anemisi olan (6-10 g/dl hb) Jehovah şahidi hastalarda morbidite ve mortalitede artış bulamamıştır. Fakat intraoperatif kan volümü azaldığında mortalite ve morbiditede artış bildirilmiştir. Sağlıklı Jehovah şahitlerinde yapılan birçok çalışma, 7 g/dl'ye kadar olan hemoglobin seviyelerinin komplikasyonsuz tolere edilebildiği, fakat iskemik kalp hastalığı, ciddi pulmoner ve serebrovasküler hastalığı olanların bu oranda bir anemiyi tolere edemeyecekleri bildirilmiştir (125).

Çalışmamızda ise herhangi bir komplikasyona neden olmamak için hematokriti güvenli sınır kabul edilen %30'a düşürerek ANH uygulandı. Cerrahi işlem sırasında hematokrit %25'e düştüğünde otolog kan transfüzyonuna başlandı.



Malcolm-Smith ve McMaster (13) 44 hastada skolyoz cerrahisinde kontrollü hipotansiyon uygulayarak sistolik kan basıncını 60-70 mmHg, ortalama kan basıncını ise 50 mmHg üzerinde tutmuşlar, total kan kaybında kontrol grubuna göre %58 bir azalma saptamışlardır. Thompson ve ark. (126) total kalça protezi takılan 30 hastadan 12 tanesine sodyum nitroprussid vererek, 9 tanesine de yüksek konsantrasyonda halotan inhalasyonu ile ortalama kan basıncını 50 mmHg civarında tutmuşlar. Total kan kaybı normotansif grupta 1200 ml iken, her iki hipotansif grupta 400 ml bulunmuştur. Total kalça protezi takılan vakalarda iki ayrı seviyedeki hipotansiyonun total kan kaybı üzerine olan etkisi karşılaştırılmış (127) ve total kan kaybının ortalama kan basıncı 50 mmHg düzeyinde tutulan hastalarda, 60 mmHg olan hastalara göre daha az olduğu görülmüştür. Çalışmamızda kontrollü hipotansiyon grubunun homolog kan gereksinimi, kontrol grubuna göre daha az bulundu, fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak çalışmamızda, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak sistolik (80 mmHg) ve diastolik (50 mmHg) kan basınçları daha yüksek seviyede tutuldu.

Kontrollü hipotansiyon, kan kaybını azaltmak yanında kuru bir cerrahi alan sağlamak ve operasyon süresini kısaltmak amacıyla da kullanılmaktadır (11). Ortakulak ameliyatları gibi girişimlerde kuru bir cerrahi alan sağlayarak operasyonu kolaylaştırabilir. Fakat cerrahinin süresini kısalttığı konusu tartışmalıdır. Kemik dekortikasyonu sırasında oluşan kanama venöz kaynaklıdır ve hipotansif anestezi ile düşürülen kan basıncından çok fazla etkilenmez. Brodsky ve ark. (8) hipotansif anestezi ile gerçekleştirdikleri 12 skolyoz vakasında kan kaybının ve operasyon süresinin gerçek belirleyicisinin hipotansif anesteziden çok operasyon tekniği olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da operasyon süreleri her üç grupta da eşit bulundu.

ANH ve kontrollü hipotansiyonun homolog transfüzyon gereksinimine etkileri birçok çalışma ile araştırılmıştır. Ancak cerrahi teknik, hasta popülasyonu ve metodlar farklı olduğundan bu yayınların incelenmesi ile hangi yöntemin daha etkili olduğu yorumlanamaz. Literatür incelemesinde her iki yöntemi karşılaştıran sadece bir çalışmaya rastlandı. Barbier-Böhm ve ark.'nın yaptığı çalışmada (14) kalça protezi takılan hastalarda operatif kan kayıpları incelenmiş ve ortalama kan basıncının 55 mmHg 'ya düşürüldüğü kontrollü hipotansiyon grubunda kan kaybının daha az olduğu, eritrosit kaybının ise iki grupta farklı olmadığı bildirilmiştir. Ancak her grup için transfüzyon kriterleri aynı tutulmadığından

homolog kan transfüzyonu gereksinimi direkt olarak karşılaştırılmamıştır. Biz ise çalışmamızda aynı transfüzyon kriterini kullandığımızdan iki gruptaki transfüzyon gereksinimini karşılaştırabildik ve ANH'un, kan basıncının nitrogliserin ile 80/50 mmHg'ya düşürüldüğü kontrollü hipotansiyona göre daha etkili olduğunu saptadık.

Hemodilüsyon ile bütün kan elemanlarında dilüsyonel düşme olmaktadır. Ayrıca kolloidler kullanıldığında koagülasyon üzerine olacak etkileri de gözönünde bulundurulmalıdır. Rosberg (101) dextran 70 kullanarak hematokrit'i %25-30'a düşürerek yaptığı ANH sırasında faktör V, VIII ve fibrinojende %30 azalma saptamıştır. Fakat aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanında artış olmamıştır. HES %6 (200/0.5) faktör VIII aktivitesi, fibrin oluşumu ve trombosit agregasyonunu azaltabilir, fakat 20 ml/kg dozu aşılmadığı sürece bu değişiklikler klinik bir önem taşımaz (43). 2000 ml gibi yüksek volümde HES %6 (200/0.5) kullanarak yapılan ANH sırasında PTT ve kanama zamanında hafif uzama saptanmıştır (128). Ayrıca hemodilüsyonun operasyon sonunda taze platelet sağladığı için hemostaza yardımcı olacağı da bildirilmiştir (82). Çalışmamızda ANH uygulanan grupta ANH'dan sonra platelet sayıları düştü ve 5. günde yükselmesine rağmen indüksiyondan sonraki değerlere göre düşük bulundu. Kontrollü hipotansiyon grubunda da transfüzyon öncesinde dilüsyon nedeniyle düştü, fakat 5. günde normal düzeyine geri döndü. Ayrıca çalışmamızda 1000 ml'den fazla HES %6 (200/0.5) kullanılmadığı için hiçbir hastada cerrahi hemostazla ilgili bir sorun gözlenmedi.

ANH'da hemoglobin düşüşü ile arteriyel oksijen içeriği ( $CaO_2$ ) azalır. Çalışmamızda da  $CaO_2$  hemodilüsyon sonrası 15 ml'den 12 ml'ye düşmüştür.  $CaO_2$ 'deki azalmayı kompanze edecek mekanizmalardan birisi kalp debisi artışıdır. ANH sırasında kalp debisi artışı kalp hızındaki artıştan çok periferik vasküler rezistansın azalması ile sağlanır. ANH sırasında kalp hızındaki artış, öncelikle hipovoleminin bir belirtisi olarak değerlendirilmelidir (76). ANH sırasında yeterli volüm replasmanının önemi büyüktür. Bizim çalışmamızda da ANH'dan sonra santral venöz basınç takibi ile yeterli volüm replasmanı yapıldığı için nabız hızında değişme olmadı. Kontrollü hipotansiyonda kan basıncının normal değerlerin altına düşmesi ile katekolamin salınması artar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur, refleks taşikardi gelişir (16). Çalışmamızda da kontrollü hipotansiyon grubunda taşikardi gelişti ve bu olay operasyon bitiminde de devam etti.

CVB'ta hiçbir grupta anlamlı değişme olmadı. Bu her üç grupta da izovoleminin operasyon süresince iyi sağlandığının bir göstergesi olarak kabul edildi.

FiO<sub>2</sub> sabit tutulduğunda PaO<sub>2</sub> değişimi akciğerlerdeki ventilasyon-perfüzyon ilişkisini yansıtır. Kontrollü hipotansiyon grubunda transfüzyon öncesi dönemde PaO<sub>2</sub>'de azalma saptandı. Bu azalma transfüzyon öncesi dönemde diğer gruplarda görülmedi. Kontrollü hipotansiyon ile akciğerlerdeki shunt fraksiyonunda (Qs/Qt) artış olur ve oksijenasyon bozulabilir (43). Nitroprussit ve nitrogliserin verilerek uygulanan kontrollü hipotansiyon sırasında her iki grupta da benzer olarak shunt fraksiyonunun arttığı ve oksijenasyonun azaldığı saptanmıştır (10). Çalışmamızda da kontrollü hipotansiyon grubundaki PaO<sub>2</sub> düşüşü shunt fraksiyonunun artışına bağlandı. Anestezi sırasında pekçok faktör (fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalışı, ventilasyon değişimleri ve perfüzyona etkili ilaçlar) PaO<sub>2</sub> 'yi etkileyebilir. Operasyon sonunda bütün gruplarda PaO<sub>2</sub>'nin başlangıç değerlerine göre düşük bulunması anestezi ve cerrahinin ventilasyon/perfüzyon ilişkisine etkisi olarak kabul edildi.

ANH sırasında arteriyel oksijen içeriğinin düşmesine rağmen, dokulara yeterli O<sub>2</sub> transportunun sağlanması ve oksijen tüketiminin sürdürülmesinde; CO artışı, dokularda O<sub>2</sub> alımının (EO<sub>2</sub>) artışı, oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinin sağa kayması, vizkozitenin azalmasına bağlı doku kan akımının artışı gibi faktörler rol oynamaktadır (14,76). ANH sırasında dokuların O<sub>2</sub> alımı (EO<sub>2</sub>) artırılarak, O<sub>2</sub> tüketimi (VO<sub>2</sub>) sabit tutulur. Hematokrit %20'lere düşürüldüğünde dokulardaki O<sub>2</sub> tüketiminin sabit kaldığı gösterilmiştir (44). 65 yaş üzerinde 20 hastaya uygulanan ANH sonrasında kardiyak output ve EO<sub>2</sub>'nin arttığı ve böylece VO<sub>2</sub>'nin sürdürüldüğü belirtilmiştir (12). EO<sub>2</sub>'nin belirleyicisi CaO<sub>2</sub> ve CvO<sub>2</sub>'dir. Hemoglobin ve PO<sub>2</sub> ise CaO<sub>2</sub> ve CvO<sub>2</sub>'nin belirlenmesinde en önemli faktörlerdir. CaO<sub>2</sub> - CvO<sub>2</sub> farkı, dokulardaki oksijenasyonu, CaO<sub>2</sub> - CvO<sub>2</sub> farkının artması veya PvO<sub>2</sub> ve SvO<sub>2</sub>'nin azalması, dokularda O<sub>2</sub> alımının arttığını gösterir. Bizim çalışmamızda da ANH grubunda indüksiyondan sonra %15 olan EO<sub>2</sub>, hemodilüsyon sonrasında %30'a, transfüzyon öncesinde ise %33'e yükseldi. Diğer gruplarda da transfüzyon öncesinde EO<sub>2</sub>'de artış olmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak O<sub>2</sub> sunumundaki (DO<sub>2</sub>) azalma kritik düzeye indiğinde daha fazla EO<sub>2</sub> artışı olmaz ve O<sub>2</sub> tüketiminin azalmaya başlaması ile doku hipoksisi gelişir. ANH sırasında O<sub>2</sub> tüketiminin (VO<sub>2</sub>) azalmaya başladığı kritik O<sub>2</sub> sunumu (DO<sub>2</sub>) 184 ml/m<sup>2</sup>/dk ve kritik EO<sub>2</sub> %44 olarak

bildirilmiştir (72). Çalışmamızda ANH sonrasında  $EO_2$  nin aldığı değerler bu düzeyin altında kalmıştır.

Kontrollü hipotansiyon ve kontrol gruplarında, ANH uygulanmadığı halde operatif kanama ve bunun kristaloidlerle replasmanı, hemodilüsyona yol açtı. Bu nedenle bu gruplarda da dilüsyonel anemiye bağlı olarak  $CaO_2$  düştü. Bu gruplarda da doku oksijenasyonu, kardiyak output ve  $EO_2$  artışı ile korundu. Kontrollü hipotansiyon ve kontrol gruplarında  $O_2$  alımı ( $EO_2$ ), ilk değerlerine göre arttığı halde, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kompanzasyon mekanizması olan  $O_2$  alımı ( $EO_2$ ) artışının akut hemodilüsyonda daha önemli rol oynadığı sonucuna varıldı.

$PvO_2$  ve  $SvO_2$  pulmoner ve kardiyak fonksiyonların, doku kan akımının ve dokulardaki  $O_2$  alımı ( $EO_2$ ) ve tüketiminin ( $VO_2$ ) göstergesidir.  $PvO_2$  ve  $SvO_2$ 'deki azalma akciğerlere  $O_2$  transferinde azalma, kalp debisinde düşme veya dokulardaki  $O_2$  alımı ve tüketimindeki artışı gösterir (129). Kalp debisi, akciğerlere gaz transferi ve  $O_2$  tüketimi sabit ise,  $PvO_2$  ve  $SvO_2$  direkt olarak dokuların  $O_2$  alımını ( $EO_2$ ) yansıtır. Bu nedenle ANH'da  $EO_2$  artışını izlemek için  $SvO_2$ 'nin sürekli monitörizasyonu yapılabilir (129-131). Çalışmamızda inspire edilen oksijen konsantrasyonu sabit tutulduğu için ANH grubunda hemodilüsyondan sonra gelişen  $PvO_2$  ve  $SvO_2$  düşüşü, dokuların  $O_2$  alımının ( $EO_2$ ) artışına bağlandı.  $PvO_2$  ve  $SvO_2$  için de  $O_2$  tüketiminin ( $VO_2$ ) azalmaya başladığı kritik değerler saptanmıştır. Bu değerler  $PvO_2$  için 34 mmHg,  $SvO_2$  ise %56 olarak bildirilmiştir (72). Çalışmamızda  $PvO_2$  ve  $SvO_2$  'deki düşüşler bu değerlerin altında olmamıştır.

$PvO_2$  ve  $SvO_2$  tayini için ideal olan pulmoner arter kateterizasyonu yapılması ve buradan alınan kanın incelenmesidir (43). Fakat bu işlem invaziv bir yöntemdir. Tahvanainen ve ark.'nın çalışmasında (132) vena cava superior'dan alınan kanın, mikst venöz kandaki değerleri yansıttığı bildirilmiştir. Perez de sá ve ark. (133) da çalışmalarında vena cava superior kanındaki  $O_2$  saturasyonunu değerlendirmede gözönüne almışlar ve intraoperatif hemodilüsyon ve transfüzyonun elektif vakalarda invaziv pulmoner basınç ve kardiyak output monitorizasyonu yapılmadan da uygulanabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da daha invaziv bir yöntem olan pulmoner arter kateterizasyonu yerine antekubital venden santral venöz kateterizasyon yapılarak kan örnekleri buradan alındı.

Venöz kan gazı, arteriyel kan gazına göre daha asidik ve hiperkarbiktir. Özellikle dolaşım yetmezliğinin teşhisinde venöz kan gazı incelemesi faydalıdır (43). Bu nedenle çalışmamızda venöz kanda da pH ve BE değerleri incelendi.

Yukarıda da belirtildiği gibi, hemodilüsyon sırasında oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinde sağa kayma olur ve sonuçta O<sub>2</sub> salınımı artar. Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisi; pH azalması, ısı artışı, 2,3-DPG artışı, CO<sub>2</sub> konsantrasyonu artışı gibi durumlarda sağa kayar. ANH sırasında eritrositlerde 2,3-DPG artışı için yeterli zaman yoktur. Normotermik ve normokarbik olan hastalarda bu olayı açıklayacak tek faktör hemoglobin konsantrasyonunun azalışıyla paralel olan dilüsyonel asidozistir (76). Singbartl ve ark. (91) kalça ve diz operasyonu yapılan 135 hastaya rejyonel anestezi ile birlikte ANH uygulayarak asit-baz dengesini inceledikleri çalışmada, ANH sonrasında pHa, hemoglobin ve arteriyel BE'de düşme saptandığını bildirmişlerdir. pH değişikliğini gösteren multipl korelasyon analizi sonucunda asideminin nedeni olarak, eritrosit kitlesinin büyük kısmının kaybedilmesine bağlı kanın tamponlama kapasitesindeki azalış olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda arteriyel ve venöz BE'i ANH grubunda hemodilüsyondan sonra ve bütün gruplarda transfüzyon öncesi ve operasyon sonunda başlangıç değerine göre düşük bulundu. BE metabolik asit-baz dengesi bozukluklarının en iyi göstergesidir. Normal değeri 0-(±4) olup, (-4)'ün altındaki negatif değerleri metabolik asidozu gösterir. Her üç gruptaki BE azalışı hemoglobin düşüşü ve dilüsyon sonucu gelişmiştir. Arteriyel ve venöz BE hiç bir grupta tedavi gerektirecek düzeylere düşmediği için gerçek bir metabolik asidozdan söz etmek zordur. Mikst venöz O<sub>2</sub> satürasyonu %50'nin altına düştüğünde sistemik doku hipoksisi ve laktik asidoz ortaya çıkar (134,135). Çalışmamızda laktik asit düzeylerine bakılmamış olmakla birlikte literatürün ışığında, hiç bir grupta SvO<sub>2</sub> %50'nin altına düşmediği için gelişen bu BE düşüşleri doku hipoksisi ve laktik asidoza bağlanmamıştır.

pH, metabolik değişimler yanında respirasyona da bağlıdır. Postoperatif dönemde BE artışına paralel olarak her üç grupta da pHa ve pHv, indüksiyondan sonraki döneme göre düşük bulundu. Ancak pH düşüşleri her üç grupta normal değerler içinde kaldı. Transfüzyon öncesinde kontrollü hipotansiyon ve kontrol gruplarında pHa ve pHv'nin BE değerlerine paralel olarak düşme göstermemesi ventilasyondaki değişimlerden kaynaklanmıştır. Hastalarda ventilasyonun büyüklüğü her hasta için PaCO<sub>2</sub> sabit tutulacak şekilde ayarlanmadığından respiratuvar pH değişimleri kaçınılmazdır.

## SONUÇ

Hematokriti %25'lere düşürerek yapılan akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) ile homolog kan transfüzyonu gereksiniminin azaldığı, arteriyel O<sub>2</sub> içeriğinin (CaO<sub>2</sub>) azalmasına rağmen doku O<sub>2</sub> alımının (EO<sub>2</sub>) artırıldığı ve bu yolla doku oksijenasyonunun korunduğu ve hafif dilüsyonel asidoz dışında şiddetli bir metabolik asidoz gelişmediği, hemodinamik parametrelerin stabil kaldığı, plateletlerde düşüğe rağmen hemostaz problemi oluşmadığı görüldü.

Kan basıncı, nitrogliserin infüzyonu ile 80/50 mmHg civarında tutularak yapılan kontrollü hipotansiyon ile homolog kan transfüzyonu gereksiniminin ANH'daki kadar azalmadığı saptandı. Kontrollü hipotansiyon ile refleks taşikardi geliştiği ve PaO<sub>2</sub>'de azalma olduğu fakat doku oksijenasyonunun bozulmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak; doku oksijenasyonunu bozmaması, önemli hemodinami ve koagülasyon değişikliklerine yol açmaması nedeni ile ANH'un sağlıklı kişilerde homolog kan transfüzyonu gereksinimini azaltmak açısından güvenle kullanılabilir ve kontrollü hipotansiyona göre daha etkili bir yöntem olduğu kanısına varıldı. Kontrollü hipotansiyon uygulanan hastalarda anestezi sırasında inspire edilen oksijen konsantrasyonunun yüksek tutulmasının önemli olduğu, ANH'un başlangıç hemoglobini yüksek ise daha etkili olacağı görüldü.

## ÖZET

Çalışmamızda akut normovolemik hemodilüzyon (ANH) ve kontrollü hipotansiyon, bu işlemlerin yapılmadığı kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak homolog kan transfüzyon gereksinimi, hemodinami, koagülasyon, kan gazları ve doku oksijenasyonu üzerine etkileri araştırıldı.

Bu amaçla toplam 30 hasta üç gruba ayrıldı. I. gruba ANH, II. gruba kontrollü hipotansiyon uygulanırken III. grup olan kontrol grubuna bu işlemler uygulanmadı. ANH uygulanan gruptaki hastalardan, anestezi indüksiyonundan hemen sonra 2 Ü kan alınarak aynı anda eşit volümde HES %6 (200/0.5) kolloid solüsyonu verildi. Kontrollü hipotansiyon grubuna cerrahi insizyondan önce nitrogliserin infüzyonu başlanarak sistolik kan basıncı 80 mmHg, diastolik kan basıncı 50 mmHg civarında tutuldu. Operasyon sırasında hematokrit değeri %25'in altına düştüğünde I. gruba otolog, diğer gruplara homolog kan transfüzyonu başlandı. Hematokrit %30'a ulaşmaya kadar kan verilmesine postoperatif dönemde de devam edildi. Postoperatif 5. günde hastalara verilen toplam kanların sayısı ünite (Ü) olarak kaydedildi. Belirli zamanlarda hastaların hemodinamik değerleri ve asit-baz dengeleri saptandı, arteriyel ve venöz oksijen içerikleri ve dokuların oksijen alımı hesaplandı.

Homolog kan transfüzyon gereksinimi ANH grubunda ( $1.3 \pm 0.82$  Ü), kontrollü hipotansiyon ( $2.3 \pm 0.82$  Ü) ve kontrol gruplarına ( $2.7 \pm 1.16$  Ü) göre daha az bulundu. Nabız hızı kontrollü hipotansiyon grubunda başlangıç değerine göre bütün dönemlerde yüksek bulundu. Kontrollü hipotansiyonda PaO<sub>2</sub>, transfüzyon öncesi dönemde ( $128.29 \pm 36.34$ ) operasyon başlangıcına göre ( $185.97 \pm 50.35$ ) anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.01$ ). Arteriyel oksijen içeriği (CaO<sub>2</sub>), her üç grupta da entübasyon sonrası döneme göre diğer dönemlerde düşük bulundu. BEa ve BEv, entübasyon sonrası döneme göre bütün dönemlerde her 3 grupta da düşük bulundu. pHa ve pHv operasyon sonunda bütün gruplarda düştü. Dokuların O<sub>2</sub> alımı (EO<sub>2</sub>) ANH grubunda hemodilüzyon sonrası dönemde  $30.30 \pm 6.56$ , transfüzyon öncesinde  $33.30 \pm 5.35$  ve operasyon sonunda  $24.70 \pm 5.87$  bulundu ve bu değerler başlangıç değerine ( $15.10 \pm 3.90$ ) göre anlamlı olarak yüksekti (sırası ile  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , ve  $p < 0.01$ ). PvO<sub>2</sub>, ANH grubunda entübasyon sonrası  $49.73 \pm 3.60$  iken hemodilüzyon sonrasında  $40.51 \pm 5.67$ , transfüzyondan önce  $45.31 \pm 11.37$  ve operasyon sonunda  $45.53 \pm 6.99$  bulundu. PvO<sub>2</sub>'nin ANH sonrasındaki değeri, başlangıç değerine göre anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.01$ ). SvO<sub>2</sub> de ANH grubunda PvO<sub>2</sub> ile birlikte

anlamli olarak dūřtū ( $p < 0.001$ ). Platelet sayısı ANH grubunda hemodilüsyondan sonraki bütün dönemlerde düşük bulundu. Diđer gruplarda da transfüzyon öncesinde ve operasyon sonunda platelet sayısı düşük olmakla birlikte hiçbir hastada hemostazla ilgili bir sorun gelişmedi.

ANH ile homolog kan transfüzyonu gereksinimi azaldı. ANH da arteriyel oksijen içeriği düşüşü, dokularda oksijen alımının arttırılması ile kompanse edildi. Dilüsyonel asidoz dışında şiddetli bir asidoz gelişmedi. Diğer kompanzasyon mekanizması olan kardiyak output artışıının nabız hızındaki artışa bağlı olmadığı görüldü. Bu bulgular literatür verileriyle uyumluydu. Kontrollü hipotansiyon grubunda kan transfüzyonu gereksiniminde anlamli bir azalma olmaması, kan basıncının literatürdeki çalışmalardan daha yüksek tutulmasına bağlandı.

Sonuç olarak; doku oksijenasyonunu bozmaması, önemli hemodinami ve koagölasyon değişikliklerine yol açmaması nedeni ile ANH'un sağlıklı kişilerde homolog kan transfüzyonu gereksinimini azaltmak açısından güvenle kullanılabilir ve kontrollü hipotansiyona göre daha etkili bir yöntem olduğu kanısına varıldı.



## KAYNAKLAR

1. Cumming PD, Wallace EL, Schorr JB, Dodd RY. Exposure of patients to human immunodeficiency virus through the transfusion of blood components that test antibody-negative. *N Engl J Med*, 321: 941-946, 1989.
2. Goodnough LT, Shuck JM. Risks, options and informed consent for blood transfusion in elective surgery. *Am J Surg*, 159: 602-609, 1990.
3. Myhre BA. Fatalities from blood transfusion. *JAMA*, 224: 1333-1335, 1980.
4. Sazama K. Report of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion*, 30: 583-590, 1990.
5. Walker RH. Transfusion risks. *Am J Clin Pathol*, 88: 374-378, 1987.
6. Dodrill F, Marshall N, Nyboer J. The use of the heart-lung apparatus in human cardiac surgery. *J Thorac Surg*, 33: 60-65, 1957.
7. Adzick NS, deLorimier AA, Harrison MR. Major childhood tumor resection using normovolemic hemodilution anesthesia and hetastarch. *J Pediatr Surg*, 20: 372-375, 1985.
8. Brodsky JW, Dickson JH, Erwin WD, Rossi CD. Hypotensive anesthesia for scoliosis surgery in Jehovah's witnesses. *Spine*, 16: 304-306, 1991.
9. Du Toit G, Relton JES, Gillespie R. Acute hemodilutional autotransfusion in the surgical management of scoliosis. *J Bone Joint Surg*, 60: 178-180, 1978.
10. Grundy BL, Nash CL Jr, Brown RH. Deliberate hypotension for spinal fusion: Prospective randomized study with evoked potential monitoring. *Can Anaesth Soc J*, 29: 452-461, 1982.
11. Kadam PP, Saksena SG, Jagtap SR, Pantavaidya SM. Hypotensive anaesthesia for spine surgery-nitroglycerin vs halothane. *J Postgrad Med*, 39: 26-28, 1993.
12. Lanks H, Pilon RH, Klovekorn P, Anderson W, MacCallum JR, O'Connor NE. Acute hemodilution: its effects on hemodynamics and oxygen transport in anesthetized man. *Ann Surg*, 180: 103-109, 1974.
13. Malcolm-Smith N, McMaster M. The use of induced hypotension to control bleeding during posterior spinal fusion for scoliosis. *J Bone Joint Surg*, 65B: 255-258, 1983.
14. Barbier-Böhm G, Desmonds JM, Couderg C, Moulin D, Prokocimer P, Olivier H. Comparative effects of induced hypotension and normovolemic haemodilution on blood loss in total hip arthroplasty. *Br J Anaesth*, 52: 1039-1042, 1980.
15. Uitley JR, Moores WY, Stephens DB. Blood conservation techniques. *Ann Thorac Surg*, 31: 482-490, 1981.
16. Esener Z. *Pediatric anestezi*. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık, 1995, pp 103-106.
17. Chen B, Beauregard JF, Hannallah MS. Blood transfusion and salvage techniques. *Anesth Clin N Am*, 13: 37-51, 1995.
18. Wick MR, Moore S, Taswell HF. Non-A, non-B hepatitis associated with blood transfusion. *Transfusion*, 25: 93-101, 1985.
19. Curran JW, Lawrance DN, Jaffe H, Kaplan JE. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med*, 310: 69-75, 1984.
20. Toy PT, Strauss RG, Stehling LC, Sears R. Predeposited autologous blood for elective surgery: A national multicenter study. *N Engl J Med*, 316: 517-520, 1987.
21. Ward J, Holmberg S, Allen J. Transmission of human immunodeficiency virus by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. *N Engl J Med*, 318: 473-478, 1988.
22. Tartter PI. Blood transfusion and postoperative infections. *Transfusion*, 29: 456-459, 1989.

23. Opelz G, Sengar D, Mickey M, Terasaki P. Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc*, 5: 253-259, 1973.
24. Opelz G, Terasaki P. Improvement in kidney graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N Engl J Med*, 299: 799-803, 1978.
25. Collins J. Recent developments in the area of massive transfusion. *World J Surg*, 1987;11:75.
26. Galandiuk S, George CD, Pietsch JD, Byck DC, DeWeese C, Polk HC. An experimental assessment of the effect of blood transfusion on susceptibility to bacterial infection. *Surgery*, 108: 567-571, 1990.
27. Mezrow CK, Bergstein I, Tartter PI. Postoperative infections following autologous and homologous blood transfusions. *Transfusion*, 32: 27-30, 1992.
28. Murphy P, Heal JM, Blumberg N. Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusions. *Transfusion*, 31: 212-217, 1991.
29. Schriemer PA, Longnecker DE, Mintz PD. The possible immunosuppressive effects of perioperative blood transfusion in cancer patients. *Anesthesiology*, 68: 422-428, 1988.
30. Waymack JP, Warden GD, Alexander JW, Miskell P, Gonce S. Effect of blood transfusion and anesthesia on resistance to bacterial peritonitis. *J Surg Res*, 42: 528-35, 1987.
31. Rosenberg S, Seipp C, White D, Wesley R. Perioperative blood transfusions are associated with increased rates of recurrence and decreased survival with high grade soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*, 3: 698-708, 1985.
32. Foster RSJ, Costanza MC, Foster JC. Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. *Cancer*, 55: 1195-1201, 1985.
33. Hyman NH, Foster RS, DeMeules JE. Blood transfusions and survival after lung cancer resection. *Am J Surg*, 149: 502-506, 1985.
34. Jones KR, Weissler MC. Blood transfusion and other risk factors for recurrence of cancer of the head and neck. *Arch Otolaryn Head Neck Surg*, 116: 304-309, 1990.
35. McClinton S, Moffat LEF, Scott S, Urbaniak SJ, Kerridge DF. Blood transfusion and survival following surgery for prostatic carcinoma. *Br J Surg*, 77: 140-142, 1990.
36. Sallo M. Immunosuppressive effects of blood transfusion in anesthesia and surgery. *Acta Anesthesiol Scand*, 32(suppl 89): 26-34, 1988.
37. Shoemaker W, Appel P, Isram H. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med*, 16: 1117-1120, 1988.
38. Tartter PI, Burrows L, Papatestas AE. Perioperative blood transfusion has prognostic significance for breast cancer. *Surgery*, 97: 225-230, 1985.
39. Wu H, Little A. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence. *J Clin Oncol*, 6: 1348-1354, 1988.
40. Rutledge R, Sheldon G, Collins M. Massive transfusion. *Crit Care Clin*, 4: 791-796, 1986.
41. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 25: 573-577, 1985.
42. Simpson PJ. Perioperative blood loss and its reduction: The role of the anesthetists. *Br J Anaesth*, 69: 498-507, 1992.
43. Stehling L. Autotransfusion and hemodilution. In: *Anesthesia* (4<sup>th</sup> ed). Miller RD et al. (eds), Churchill Livingstone, New York, 1994, pp 1649-1660.
44. Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion*, 31: 857-868, 1991.
45. The national blood resource education program expert panel. The use of autologous blood. *JAMA*, 263: 414-417, 1990.

46. Murkin J, Lux J, Shannon N. Aprotinin significantly decreases bleeding and transfusion requirements in patients receiving aspirin and undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 107: 554-561, 1994.
47. Spiess BD, Sassetti R, McCarhy RJ, Narbone RF, Tuman KJ, Ivankovitch AD. Autologous blood donation: hemodynamics in a high-risk patient population. *Transfusion*, 32: 17-22, 1992.
48. Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, Ballas SK, Collins ML. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med*, 321: 1163-1168, 1989.
49. Tate DE, Friedman RJ. Blood conservation in spinal surgery. *Spine*, 17: 1450-1456, 1992.
50. Owings DV, Kruskall MS, Thurer RL, Donovan LM. Autologous blood donations prior to elective cardiac surgery. *JAMA*, 262: 1963-1968, 1989.
51. Spahn DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: A review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth Analg*, 78: 1000-1021, 1994.
52. Ernst E, Matrai A, Kollar L. Placebo-controlled, double-blind study of haemodilution in peripheral arterial disease. *Lancet*, 235: 1449-1451, 1987.
53. Goslinga H, Eijzenbach V, Heuvelmans JHA, Melis VJM, Schmid-Schönbein H. Custom-tailored hemodilution with albumin and crystalloids in acute ischemic stroke. *Stroke*, 23: 181-188, 1992.
54. Klar E, Herfarth C, Messmer K. Therapeutic effect of isovolemic hemodilution with dextran 60 on the impairment of pancreatic microcirculation in acute biliary pancreatitis. *Ann Surg*, 211: 346-353, 1990.
55. Strand T. Evaluation of long-term outcome and safety after hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*, 23: 657-662, 1992.
56. Birkmeyer JD, Goodnough LT, Aubuchon P. The cost effectiveness of autologous blood donation in total hip and knee replacement. *Transfusion*, 33: 544-551, 1993.
57. Mauren S, Baron JF, Hag Bertrand, Arthaud M, Viars P. Normovolemic hemodilution and lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 69: 174-179, 1989.
58. Ness PM, Bourke DL, Walsh PC. A randomised trial of perioperative hemodilution versus transfusion of preoperatively deposited autologous blood in elective surgery. *Transfusion*, 32: 226-230, 1992.
59. Stehling L, Zauder HL. Controversies in transfusion medicine, perioperative hemodilution. *Transfusion*, 34: 265-268, 1994.
60. Schaller RT, Schaller J, Morgan A, Furman EB. Hemodilution anesthesia: a valuable aid to major cancer surgery in children. *Am J Surg*, 146: 79-84, 1983.
61. Murray DJ, Forbes RB. Anesthetic considerations. In: *The Pediatric Spine* (2<sup>nd</sup> ed). Weinstein SL (ed), Raven Press, New York, 1994, pp 1105-1155.
62. Martin E, Ott E. Extreme hemodilution in the Harrington procedure. *Bibl Haematol*, 47: 322-337, 1981.
63. Olsfanger O, Jedeikin R, Metser U, Nusbacher J, Gepstein R. Acute normovolemic haemodilution and idiopathic scoliosis surgery: effects on homologous blood requirement. *Anaesth Intensive Care*, 21: 429-431, 1993.
64. Catoire P, Michel S, Liu N, Delaunay L, Rauss A, Bonnet F. Effect of preoperative normovolemic hemodilution on left ventricular segmental wall motion during abdominal aortic surgery. *Anesth Analg*, 75: 654-659, 1992.
65. Goodnough LT, Riddell J, Kursh E, Resnick MI. Utilization and efficacy of autologous blood predeposit in radical prostatectomy with lymphadenectomy: Implications for blood conservation and physician education programs. *Urology*, 40: 201-205, 1992.

66. Sejourne P, Poirier A, Meakins JL, Chamieh F, Smadja C, Grange D, Franco D. Effect of haemodilution on transfusion requirements in liver resection. *Lancet*, 57: 1380-1382, 1989.
67. Wilkerson DK, Rosen AL. Oxygen-extraction ratio: A valid indicator of myocardial metabolism in anemia. *J Surg Res*, 42: 629-634, 1987.
68. Lindahl SGE. Thinner than blood. *Anesth Analg*, 80: 217-218, 1995.
69. Nöldge GF, Priebe HJ, Bohle W, Buttler KJ, Geiger K. Effects of acute normovolemic hemodilution on splanchnic oxygenation and on hepatic histology and metabolism in anesthetized pigs. *Anesthesiology*, 74: 908-918, 1991.
70. Chanatry B, Gettinger A. Transfusion therapy in the critically ill patient. *Int Anesthesiol Clin*, 31: 73-95, 1993.
71. Wilkerson DK, Rosen AL, Gould SA, Seghal LR, Seghal HL, Moss GS. Whole body extraction ratio as an indicator of cardiac status in anemia. *Cur Surg*, 3: 214-217, 1988.
72. Van Woerkens ECSM, Trouwborst A, Van Lanschot JJB. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human?. *Anesth Analg*, 75: 818-821, 1992.
73. Komatsu T, Shibutani K, Okamoto K. Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*, 15: 194-197, 1987.
74. Shibutani K, Komatsu T, Kubal K, Sanchala V, Kumar V, Bizzari V. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med*, 11: 603-604, 1983.
75. Singler RC, Furman EB. Hemodilution: how low a minimum hematocrit? *Anesthesiology*, 53(Suppl): S72, 1980.
76. Fontana JL, Welborn L, Mongan PD, Sturm P, Martin G, Bünger R. Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. *Anesth Analg*, 80: 219-225, 1995;.
77. Singbartl G, Becker M, Frankenberg C, Schleinzner W. Intraoperative on-line ST-segment analysis with extreme normovolemic hemodilution. *Anesth Analg*, 74: S295, 1992.
78. Bovens C, Spahn DR, Frasco PE, Smith R, McRae R, Leone BJ. Hemodilution induces stable changes in global cardiovascular and regional myocardial function. *Anesth Analg*, 76: 1027-1032, 1993.
79. Gisselsson I, Rosberg B, Ericsson M. Myocardial blood flow, oxygen uptake and carbon dioxide release of the human heart during hemodilution. *Acta Anaesthesiol Scand*, 26: 589-591, 1982.
80. Crystaal GJ. Coronary hemodynamic responses during local hemodilution in canine hearts. *Am J Physiol*, 254: 525-531, 1988.
81. Yoshikawa H, Powell WJ, Bland JHL, Lowenstein E. Effect of acute anemia on experimental myocardial ischemia. *Am J Cardiol*, 32: 670-678, 1973.
82. European society of anaesthesiologists. Normovolaemic haemodilution: state of the art. Satellite symposium, 1993.
83. Geha AS. Coronary and cardiovascular dynamics and oxygen availability during acute normovolemic anemia. *Surgery*, 80: 47-53, 1976.
84. Hagl S, Heimlick W, Meisner H, Erben R, Baum M, Mendler N. The effect of hemodilution on regional myocardial function in the presence of coronary stenosis. *Basic Res Cardiol*, 72: 344-364, 1977.
85. Strucker O, Trouve R, Vicant E. Effects of different hematocrits on the isolated working rabbit heart reperfused after ischemia. *Int J Microcirc Clin Exp*, 2: 325-335, 1983.
86. Laxenaire MC, Aug F, Voisin C, Chevreaud C, Bauer P, Bertrand A. Effects of haemodilution on ventricular function in coronary heart disease patients. *Ann Fr Anesth Reanim*, 5: 218-222, 1986.

87. Mathru M, Kleinman B, Dries D, Blackman B, Zecca A. Myocardial adaptation during extreme hemodilution in humans (abstract). *Anesthesiology*, 73: A3, 1990.
88. Niinikoski J, Laaksonen V, Meretoja O, Janolen J, Inberg MV. Oxygen transport to tissue under normovolemic, moderate and extreme hemodilution during coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg*, 31: 134-143, 1981.
89. Spahn DR, Smith LR, Veronee CD, McRae RL. Acute isovolemic hemodilution and blood transfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 105: 694-704, 1993.
90. Spahn DR, Smith LR, Schell RM, Hoffman RD, Gillespie R, Leone BJ. Importance of severity of coronary artery disease for the tolerance to normovolemic hemodilution. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 108: 231-239, 1994.
91. Singbartl G, Dobmann H, Frankenberg C, Schleinzer W. Metabolic acidosis developing during intraoperative (extreme) normovolaemic haemodilution. *Anesth Analg*, 78: A46, 1994.
92. Smith JS, Cahalan MK, Benefiel DJ. Intraoperative detection of myocardial ischemia in high risk patients: electrocardiography versus two-dimensional transesophageal echocardiography. *Circulation*, 72: 1015-1021, 1985.
93. Van der Linden P, Baron JF, Philip I. Normovolemic hemodilution in anesthetized patients with coronary artery disease: effect on hemodynamic and LV function (abstract). *Anesthesiology*, 67: A79, 1987.
94. Chapler CK, Cain SM. The physiologic reserve in oxygen carrying capacity: Studies in experimental hemodilution. *Can J Physiol Pharmacol*, 64: 7-12, 1986.
95. Nöldge GF, Priebe HJ, Geiger K. Splanchnic hemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isoflurane-induced hypotension in the anesthetized pig. *Anesth Analg*, 75: 660-674, 1992.
96. Rose D, Coutsoftides T. Intraoperative normovolemic hemodilution. *J Surg Res*, 31: 375-381, 1981.
97. 97-Todd MM, Wu B, Maktabi M, Hindman BJ, Warner DS. Cerebral blood flow and oxygen delivery during hypoxemia and hemodilution: role of arterial oxygen content. *Am J Physiol*, 267: H2025-H2031, 1994.
98. Jeffrey B, Gross MD. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology*, 58: 277-279, 1983.
99. Laubenthal H, Peter K, Haessler R. Fluid therapy (crystalloids and colloids). In: *General anaesthesia* (5<sup>th</sup> ed). Nunn JF et al. (eds), Anchor Press, Cornwall, 1989, pp 549-558.
100. Motsch J, Geiger K. The effect of 6% hydroxyethyl starch and Ringer's lactate on blood coagulation, laboratory parameters and circulation during peridural anesthesia. *Regional anaesthesia*, 14: 9-16, 1991.
101. Rosberg B. Blood coagulation during and after normovolemic hemodilution in elective surgery. *Ann Clin Res, Suppl* 33: 84-88, 1981.
102. Biro GP, Kroeger-Beresford D. The effect of hemodilution with stroma-free hemoglobin and dextran on collateral perfusion of ischemic myocardium in the dog. *Am Heart J*, 99: 64-75, 1980.
103. Gould SA, Seghal LR, Rosen AL, Sehgal HL, Moss GS. The efficacy of polymerized pyridoxylated hemoglobin solution as an O<sub>2</sub> carrier. *Ann Surg*, 211: 394-398, 1990.
104. Gould SA, Rosen AL, Sehgal LR, Sehgal HL. Fluosol-DA as a red-cell substitute in acute anemia. *N Engl J Med*, 314: 1653-1656, 1986.
105. Montefiore A, Bocico O, Deghani J, Bonnet F, Zetlaoui J. Autologous blood transfusion may induce secondary neuromuscular blockade in post-operative patients. *Anesthesiology*, 75: A795, 1991.
106. Adams HA, Ratthey K, Rupp D, Hempelmann. Endocrine reactions during acute normovolemic hemodilution. *Anaesthetist*, 39: 269-274, 1990.

107. Jensen J, Goodson W, Vasconez L, Hunt H. Wound healing in anemia. *West J Med*, 144: 465-467, 1986.
108. McNeil TW, DeWald RL, Ken NK. Controlled hypotensive anesthesia in scoliosis surgery. *J Bone Joint Surg* 56: 1167-1172, 1979.
109. Van Aken H, Miller ED. Deliberate hypotension. In: *Anesthesia*. (4<sup>th</sup> ed). Miller RD, et al. (eds), Churchill Livingstone, New York, 1994, pp 1481-1503.
110. Rawlingson W, Loach AB, Benedict CR. Changes in plasma concentration of adrenaline and noradrenaline in anesthetized patients during sodium nitroprusside-induced hypotension. *Br J Anesth*, 50: 937-940, 1978.
111. Simpson PJ. Special techniques. In: *Anaesthesia*. Nimmo WS, Smith G (eds), Blackwell Sci Pub, Oxford, 1989, pp 830-834.
112. Simpson PJ. Blood loss and its reduction. In: *General Anaesthesia*. Nunn et al (eds), Butterworth & Co Ltd, London, 1989, pp 561-569.
113. Tanaka M, Hosokawa T, Tanaka Y, Miyazaki M. Platelet aggregation during hypotensive anesthesia using prostaglandin E1. *Masui-Japanese J Anesth*, 40: 1636-1640, 1991.
114. Yukioka H, Asada K, Fujimori M, Shimazu A. Prostaglandin E1 as a hypotensive drug during general anesthesia for total hip replacement. *J Clin Anesth*, 5: 310-314, 1993.
115. Owall A, Gordon E, Lagerkransen M, Lindquist C, Rudehill A, Sollevi A. Clinical experience with adenosin for controlled hypotension during cerebral aneurysm surgery. *Anesth Analg*, 66: 229-234, 1987.
116. Diaz JH, Lockhart CH. Hypotensive anesthesia for craniectomy in infancy. *Br J Anesth*, 1979;51:233-243.
117. Kerr AR. Anaesthesia with profound hypotension for middle ear surgery. *Br J Anesth*, 49: 447-449, 1977.
118. Lam AM, Gelb AW. Cardiovascular effects of isoflurane-induced hypotension for cerebral aneurysm surgery. *Anesth Analg*, 62: 742-748, 1983.
119. Kramer AH, Hertzner NR, Beven EG. Intraoperative hemodilution during elective vascular reconstruction. *Surg Gynecol Obstet*, 149: 831-836, 1979.
120. Martin E, Hansen E, Peter K. Acute limited normovolemic hemodilution: a method for avoiding homologous transfusion. *World J Surg*, 11: 53-59, 1987.
121. Feldman JM, Roth JV, Bjoraker DG. Maximum blood savings by acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg*, 80: 108-113, 1995.
122. Kick O, Daniel E. Acute normovolemic hemodilution: a mathematical model of efficacy. *Anesthesiology*, 83(3A): A1002, 1995.
123. Fan FC, Chen RYZ, Schuessler GB, Chien S. Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. *Am J Physiol*, 238: H545-552, 1980.
124. Spence R, Carson J, Poses R. Elective surgery without transfusion: Influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. *Am J Surg*, 159: 320-324, 1990.
125. Christopherson R, Frank S, Norris E. Low postoperative hematocrit is associated with cardiac ischemia in high risk patients. *Anesthesiology*, 75: A99, 1991.
126. Thompson GE, Miller RD, Stevens W. Hypotensive anesthesia for total hip arthroplasty: a study of blood loss and organ function. *Anesthesiology*, 48: 91-96, 1978.
127. Sharrock NE, Mineo R, Urquhart B. The effect of two levels of hypotension on intraoperative blood loss during total hip arthroplasty performed under lumbal epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 76: 580-584, 1993.

128. Mortelmans Y, Van Aken H. Volemic and coagulation effects of low molecular weight hydroxyethyl-starch and modified fluid gelatin at high dosage during acute normovolemic hemodilution and subsequent further peroperative hemodilution. *Anesth Analg*, 78: S298, 1994.
129. Baele PL, McMichan JC, Marsh HM, Sill JC, Southorn PA. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Anesth Analg*, 61: 513-517, 1982.
130. Birman H, Haq A, Hew E, Aberman A. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in hemodynamically unstable patients. *Chest*, 86: 753-756, 1984.
131. Trouwborst A, Tenbrinck. Blood gas analysis of mixed venous blood during normoxic acute hemodilution in pigs. *Anesth Analg*, 70: 523-529, 1990.
132. Tahvanainen J, Meretoja O, Nikki P. Can central venous blood replace mixed venous blood samples? *Crit Care Med*, 10: 758-761, 1982.
133. Perez de Sa V, Bekassy A, Schou H, Werner MU, Werner O. Hemodilution during bone marrow harvesting in children. *Anesth Analg*, 72: 645-650, 1991.
134. Kandel G, Aberman A. Mixed venous oxygen saturation: its role in the assessment of the critically ill patient. *Arch Intern Med*, 143:1400-1402, 1983.
135. Shoemaker W, Ayres S, Holbrook P, Thompson W. In: *Textbook of critical care*. WB Saunders, Philadelphia, 1989, pp 492-496.