

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. M. Nesimi EREN

86851

**AKUT PULMONER HİPERTANSİYON OLUŞTURULAN
KÖPEKLERDE HİPERTONİK SODYUM + SODYUM
NİTROPRUSİYAT VE HİPERTONİK SODYUM +
NİTROGLİSERİN ETKİLERİNİN % 0.9 İZOTONİK
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

T 86851

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. M. Nesimi EREN

Dr. Refik ÜLKÜ

DIYARBAKIR — 1999

DOKÜMANTEYEN BİLGİLER

İÇİNDEKİLER

Önsöz

Giriş ve Amaç.....	1	
Genel Bilgiler.....	2	15
Materyal Metod.....	16	19
Bulgular.....	20	32
Tartışma.....	33	36
Özet.....	37	
Sonuç.....	38	
Literatür.....	39	41

ÖNSÖZ

Pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon halen toraks cerrahisinin müdahale edilirken gecikildiğinde, mortalite ve morbiditesinin yüksek olduğu konulardandır.

Yaptığım bu deneysel çalışmada, akut pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon oluşturduğum köpeklerde, pulmoner hipertansiyonu düşürüp, %7.5'luk NaCl ve % 0.9'luk NaCl'nin etkilerini karşılaştırdım.

Uzmanlık eğitimimde ve bu çalışmamın hazırlanmasında büyük destek ve yardımlarını gördüğüm bölüm başkanımız, değerli hocam Sayın Prof.Dr.M.Nesimi EREN'e, deneysel aşamada yardımlarından ve taslak aşamasında fikirlerinden faydalandığım hocam Doç.Dr.Cemal ÖZÇELİK'e, deneylerde beraber çalıştığımız Yrd.Doç.Dr.Ömer ÇAKIR'a, istatistiksel çalışmalarda destek aldığım Doç.Dr. Ömer SATICI'ya, ayrıca Dr. Mustafa CENGİZ ile birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Diyarbakır 1999

Dr.Refik ÜLKÜ

GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli, akut gelişen ve sıklıkla fatal sonlanan bir klinik tablodur.

Klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları sonucu pulmoner emboli ön tanısı konulduğunda, acil diagnostik kesin tanıya gidilmeli ve derhal tedaviye başlanılmalıdır. Bu gün, pulmoner emboli tanısı ve tedavisinde izlenmesi gereken yolun ne olduğu kavramından çok koruyucu faktörler üzerinde durulmaktadır.

Pulmoner emboli tablosu geliştiğinde predispozan faktörlerin saptanması, acil tedavi şekli açısından büyük önem taşımaktadır.

Pulmoner hipertansiyon hangi türden olursa olsun, ileri derecede ve sürekli olduğu takdirde, progresif bir gidiş ve ölümlle sonuçlanır. Tedavisi ise çok iyi sonuçlar vermemektedir. Farmakolojik tedavide en büyük problem, bu ilaçların potent sistemik arteryel dilatör etkileri nedeniyle sistemik hipotansiyon oluşmasıdır. Sempatik sinir sisteminin refleks aktivasyonuna yol açarak, pulmoner arter basınçlarını daha da yükseltmekte veya sağ ventrikül fonksiyonu üzerine depresan etki yaparak, sağ kalp yetmezliğini ağırlaştırmaktadır^{2,3}.

Son yıllarda ise primer ve sekonder hipertansiyon tedavisinde sodyum nitroprussit ve nitrogliserinin ile yapılan bir çok çalışma vardır. Nitroprussit, arterlerinin ve venlerin vazo dilatasyonu sonucu, düz damar kaslarının tonusunu azaltarak periferik düzeni düşürür. Endirekt olarak sol ventrikül yükselmiş dolma basıncını düşürerek sol ventrikül yükünü azaltır. Nitrogliserinin, sistemik direnci myokardı etkilemeyen nörohumoral mekanizmaları refleks yoldan uyarmayan dozlarda, pulmoner arter üzerinde pulmoner arter üzerinde etkiye sahiptir. Venöz kapasitan damarları genişletici etkisi ise pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistansı düşürmektedir.

Bu çalışmada, pulmoner arter ligasyonu yaparak masif emboli oluşturulan köpeklerde, volem kaybı olmadan emboliye bağlı gelişen şokta hipertonic saline solüsyonunun vital parametreler üzerine etkisi araştırıldı. Ligasyon sonrası oluşan pulmoner hipertansiyona nitrogliserin ve nitroprussit'in etkisi değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

Kanın akciğerlerden geçişi sırasında, hemoglobin molekülleri tam kapasitelerine yakın bir şekilde oksijenlenirler ve kan, bakterilerden ve partikülerden temizlenir. Akciğerler, kan oksijeneratörü ve filtresi olarak görev yapmaları yanı sıra, asit - baz dengesinin sağlanmasında da karbondioksitin ekskresyonu yoluyla önemli bir rol oynarlar ve optimum kan pH'sının teminine yardım ederler. Normal pulmoner vasküler yatak kan akımına çok az direnç gösterir. Pulmoner damarların kalibresinde azalma olursa veya pulmoner kan akımında artma olursa pulmoner hipertansiyon oluşur.

Normal Erişkin Dolaşımı:

Pulmoner kan akımı birim zaman içinde pulmoner arterden, alveoler kapiller yoluyla pulmoner venlere geçen kan hacmini gösterir. Ancak akciğerlerin ikili bir dolaşımı olduğu, hem pulmoner arter yoluyla sistemik venöz kan aldığı ve hem de bronşial dolaşımdan arteriyel kan aldığı unutulmamalıdır. Bronşial arterler kapiller bir ağa açılırlar, bunları da bronşial venler drene ederler. Bu bronşial venlerin bir kısmı pulmoner venlere, geri kalanı sistemik venöz yatağa boşalır. Yani bronşial dolaşım bir anlamda fizyolojik bir sağdan sola şant oluşturmaktadır. Bronşial dolaşımın fonksiyonu, solunum yollarının beslenmesini sağlamaktır. Bu sistemik kan akımı normalde oldukça düşüktür ve kardiyak debinin yaklaşık %1'ine eşittir⁴. Bu nedenle sol atrium kanının bu yolla desatürasyonu önemsizdir. Ancak bazı pulmoner hastalıklarda, örneğin ilerlemiş bronşektazi, kistik fibrozis ya da konjenital siyanotik kardiovasküler malformasyonlarda bronşial dolaşımdan geçen kan akımı önemli miktarlarda artıp kalp debisinin %30'una kadar çıkabilir⁴. Pulmoner hastalıklarda, bronşial dolaşım yoluyla olan önemli sağ-sol şant arteriyel desatürasyonla sonuçlanabilirken konjenital siyanotik kalp hastalıklarında bronşial kan akımı gaz difüzyonunda rol oynayıp sistemik oksijenasyonun düzelmesine yol açabilir.

Deniz seviyesinde yaşayan bir kişide pulmoner arter normal sistolik basıncı 18-25 mmHg, enddiastolik basıncı 6-10 mmHg ve ortalama basıncı ise 12-16 mmHg'dir. Pulmoner arterin sistolik basıncı 30 mmHg'yi , ortalama basıncı ise 20 mmHg'yi geçtiği zaman kesin pulmoner hipertansiyondan bahsedilir. Ortalama pulmoner venöz basınç ise genellikle 6-10 mmHg'dir. Yani pulmoner vasküler yatakta normalde

arteriyovenöz basınç değışiklikleri 2-10 mmHg arasındadır. Bu küçük basınç gradienti çok ilginçtir, çünkü aynı miktarda kanı sistemik vasküler yataktan bir dakikada geçirebilmek için yaklaşık 90 mmHg'lik bir gradiente gerek vardır. Bu gradient ortalama sistemik arteriyel basınç ile sağ atrium ortalama basıncı arasındaki farktır⁵. Vasküler direnç, bir dizi değışkenin karışımı olup bu değışkenler arasında küçük müküler arter ve arteriollerin yüzey alanı, kan vizkozitesi, akciğer dokunun total kitlesi, proksimal vasküler obstrüksiyon (pulmoner embolizm, periferik pulmoner stenoz gibi) ve damarların ektramural kompresyonu (perivasküler ödem) sayılabilir.

Pulmoner vasküler yatak çok sayıda elastik doku içerdğii için yatağın yüzey alanı transmural basınç ve akım ile direkt olarak ilişkidedir. Bu nedenle akım arttığı zaman pulmoner vasküler rezistans pasif olarak azalır. Dirençteki düşme, elastik damarların çaplarının akım artışına bağılı olarak kısmi genişlemesi ile ilgilidir. Poiseuille kanına göre $R = \Delta P / Q = 8 \eta l / \pi r^4$ 'dür. Burada R rezistans, ΔP basınç farkı, Q akım, η sıvının viskozitesi, l damarın boyu, r ise damarın yarı çapıdır. Bu ilişkidenden anlaşıldığı kadarıyla damar yarı çapındaki küçük değışiklikler bile rezistansı önemli oranda etkileyebilir. İlave vasküler kanalların ortama katılmasında pulmoner yatakta geçen kan akımın artıracığı için drenjin düşmesine, yol açar. Ayakta durulduğu zaman bu fenomen açığa çıkar, çünkü bu pozisyonda akciğerlerin üst kısımlarındaki damarlar, düşük hidrostatik basınca bağılı olarak kolabe olacaklardır.

Kan viskozitesinin pulmoner vasküler dirence olan etkiside önemlidir. Özellikle siyanotik hastalarda veya çok anemik olanlarda bu durum daha belirgindir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda kan akımın sabit tutularak hematokrit %43'ten %64'e çıkarıldığı zaman basınç farkının (ΔP) iki katına çıktığı görülmüştür⁵. İlginç olarak, hematokrit dahada arttığı zaman basınç farkının lineer olarak artmadığı görülmüştür. Bu da muhtemelen damarların esnekliğindeki bir artışa veya daha önceden kolabe olan damarların açılmasına bağılıdır. Kan akımının artmasına bağılı olarak, elastik bir damar yatağında rezistansın düşüşü soldan sağa büyük intrakardiak şanti olan bir çok hastada, özellikle atrial septal defektlilerde pulmoner hipertansiyonun neden gelişmediğı açıklar. Ancak şuda belirtilmelidir ki bu gibi durumlarda pulmoner yatağın esnekliği uzun yıllar sonunda meydana gelir ve bu prensip akut pulmoner kan akımı artışlar için geçerli değildir. Akımdaki akut artışlar basınç farkını artırmakta ve akciğerlerin vasküler direnci değışmeden kalmaktadır. Ancak ayakta dururken akciğerin üst

kısımlarında olan ve kolabe durumunda olan damarlar kan akımındaki artışa bağlı olarak genişlemekte ve vasküler direnç azalmaktadır⁵.

Akut hipoksinin pulmoner vazokonstriksiyon yaptığı ve bunun kapiler perfüzyonla alveoler ventilasyonun bir oto kontrol mekanizması ile ayarlanması sonucu olduğu, kabul edilen bir gerçektir. Bu vazokonstriktör cevap yaşa ve türe göre farklılık gösterir.

Kronik hipoksinin pulmoner hemodinamik üzerine etkisi gelişen histolojik değişiklikler farelerde incelenmiştir. Ortalama pulmoner arter basıncı 3 günlük bir hipoksiden sonra artmaya başlayıp 14 gün sonra iki katına çıkmaktadır. Bu hemodinamik değişikliklerin nedenleri müküler yapının, normal olarak bulunmadığı periferik arterlere doğru genişlemesi, müküler arterlerin duvar kalınlığının artması ve alveo sayısının arter sayısına oranının artması, yani arter sayısındaki azalmadır⁵.

Alveoler oksijenlenmede meydana gelen değişiklikler küçük pulmoner arter ve arteriollerdeki kanın oksijenasyonun direkt olarak etkilemektedir. Bu durum hipoksi sırasında pulmoner kan hacminde meydana gelen azalma ile birlikte değerlendirilirse, küçük pulmoner arter ve arteriollerin vazokonstriksiyonun temel taşı olduğu görüşünü destekler. Pulmoner arterioller tonusun temel fizyolojik belirleyicisi, alveoler oksijen gerilimi olmakla beraber, küçük pulmoner arter ve arteriollerden geçen miks venöz kanın oksijen gerilimindeki bir azalma da pulmoner vazo konstrüksiyona yol açabilir. Asidemi hipoksinin etkisini artırırken alkaloz koruyucu rol oynamaktadır. Hiperkapni pulmoner rezistansı artırır da etkisi değişkendir ve insanlarda muhtemelen çok da önemli değildir.

Pulmoner vasküler rezistansın kimyasal ve hormonal regülasyonu, kompleks ve henüz yeterince anlaşılamamış bir konudur. Katekolaminler, asetilkolin, prostaglandinler, histamin, bradikinin, serotonin, anjiotensin gibi ajanların üzerinde durulmuşsa da bunların pulmoner vasküler yataktaki etki yerleri kesin olarak gösterilememiştir.

Çevresel faktörlerde pulmoner hipertansiyon üzerinde etkilidir. Yüksek seviyede yaşamak değişik derecelerde pulmoner hipertansiyona yol açar. Farklı insanların hipoksinin pulmoner vazokonstriksiyon etkisine olan cevabıda birbirinden farklı olduğu için pulmoner hipertansiyonun dereceside farklılık gösterir. Yüksek seviyede doğan bebeklerin pulmoner arter basıncındaki düşüş de hem daha yavaş ve

hem de daha geç olmaktadır. Diğer bir çevresel faktör olan sigaranın kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile olan ilişkisi kesindir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanların bir çoğunda pulmoner hiper tansiyon görüldüğü için sigaranın pulmoner hipertansiyon gelişmesinde indirekt bir stimulus olduğu söylenebilir⁴.

Dolaşımdaki herhangi bir yerde kan akımına bir direnç olduğu zaman pulmoner hipertansiyon gelişmektedir. Pulmoner vasküler yatak bu yerlerden sadece bir tanesidir. Kan akımına karşı direnç, dolaşımın her yerinden normal olsa bile, kan akımındaki artış da pulmoner hipertansiyona yol açabilmektedir. Hipoventilasyonun hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon nedeniyle pulmoner hipertansiyon yapıp kan akımına karşı artmış direnç nedeniyle meydana gelen pulmoner hipertansiyonların bir alt kategorisi olarak kabul edilmeleride mümkündür. Pulmoner hipertansiyonlu bazı hastalarda hiçbir neden bulunmaz. Bu guruba idyopatik, esansiyel veya primer pulmoner hipertansiyon denilmektedir.

Pulmoner hipertansiyon çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşur. Ana hatları ile bu sınıflama aşağıdaki şekilde yapılmıştır.

1. Pulmoner venöz drenaja karşı rezistansın arttığı durumlar
 - a. Sol ventrikül diyastolik basıncının yükselmesi
 - b. Sol atrial hipertansiyon
 - c. Pulmoner venöz obstrüksiyon
2. Pulmoner vasküler yataktaki akıma karşı rezistansın arttığı durumlar
 - a. Parankimal hastalığa sekonder olarak pulmoner vasküler yatağın kesit alanında azalma.
 - b. Eisenmenger sendromuna sekonder olarak vasküler yatağın kesit alanının azalması.
3. Büyük pulmoner arterlerdeki akıma karşı rezistansın arttığı durumlar
 - a. Pulmoner tromboembolizm
 - b. Periferik pulmoner stenoz
 - c. Unilateral pulmoner arter stenozu veya yokluğu
4. Hipoventilasyon
5. Diğer Pulmoner hipertansiyon nedenleri
 - a. Yüksek seviye pulmoner ödemi
 - b. Parsiyel anormal pulmoner venöz

- c. Fallot tetralojisi
- d. Hemoglobino patiler
- e. IV ilaç alışkanlığı
- f. Alveoler proteinozis
- g. Takayasu hastalığı

Pulmoner hipertansiyonun tedavisi:

Pulmoner hipertansiyonun tedavisi , eğer bir neden varsa ve bu giderilirse, ayrıca irreversibl hasarlar oluşmadan yapılırsa başarılı olur. Bu nedenle santral şantlar henüz soldan sağa iken ve yaygın pleksiform ve anjiomatoid lezyonlar gelişmeden tedavi uygulandığında , pulmoner hipertansiyon ekseriya düzelmektedir. Hipertrofik tonsil ve adenoidlere sekonder hipoventilasyonlu hastalarda , tonsillektomi ile pulmoner hipertansiyon düzelmektedir. Primer pulmoner hipertansiyonda olduğu gibi nedeni bilinmiyorsa pulmoner hipertansiyonun tedavisi, pulmoner akıma karşı rezistansı azaltılmasına yöneliktir. Sağ ventrikal basınç yüküne karşı kardiyosirkülatuar cevapta iyileşme gözlenir. Pulmoner kan akımına karşı olan rezistansın azaltılması rezistansın artmış olduğu durumlarda başarı sağlar.

Antienflamatuar ajanlar (steroidler) bazı durumlarda , özellikle vaskülit, arterit veya herikisinin de rol oynadığı pulmoner hipertansiyon olgularında kullanılır. Ancak bu olgulardaki etkinliğinin derecesini saptamak oldukça güçtür⁵.

Antikoagülan tedavinin açıkça endike olduğu pulmoner hipertansiyon türü, rekürren pulmoner emboli olgularıdır. Diğer pulmoner hipertansiyon formlarındaki (veno-oklüziv hastalık gibi) rolü hemodinami ve biyopsi çalışmaları ile büyük ve küçük pulmoner ven ve arterlerde trombüs olup olmadığının gösterilmesine bağlıdır. Yinede bu konuda bir fikir birliği yoktur^{3,4,5}.

Pulmoner vasküler yatağın kesit alanının azalması ile gelişen pulmoner hipertansiyonda , pulmoner vazodilatörler kullanılmaktadır. Bunlar küçük arter ve arteriyollerin aktif vazokonstrüksiyonuna etkilidir. İntimal hiperplaziden çok müksküler hipertrofinin en erken bulgu olduğunun gözlenmesi, bu yaklaşımda temel alınmıştır. Vazodilatör tedavinin sonucunun açıklanmasındaki güçlük nedeniyle , bu tedaviye başlamadan önce olanak varsa , akciğer biyopsisi önerilmektedir. Spesifik , ancak pulmoner tromboembolizm, kollagen vasküler bozukluk gibi beklenmeyen nedenleri

olan pulmoner hipertansiyonda , pulmoner vasküler değişikliklerdeki özellikle reverzibilitenin saptanması için bu yaklaşım önerilmektedir⁶.

Pulmoner hipertansiyonda vazodilatör olarak birçok ajan değerlendirilmiştir. Bunlar arasında oksijen tedavisi, asetilkolin, izoproteranol, tolazolin, fentolamin, hidralazin, prazosin, nitroprussit, diazoksit, verapamil, nifedipin, prostaglandin E1 ve prostasiklin sayılabilir. Bu ilaçların etkinliği oldukça değişkendir. Pulmoner artere 300 mg diazoksit enjeksiyonu ile 3'ü primer hipertansiyon , 1' i tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu olan 4 hasta üzerinde yapılan çalışmada , primer pulmoner rezistansta düşme , kardiyak debide artma saptanmış ancak tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu hasta tedaviye cevap vermemiştir⁷. Primer pulmoner hipertansiyonlu 4 hasta üzerinde oral hidralazin ile yapılan bir çalışmada total pulmoner rezistansta düşme , kardiyak debide artma gözlenmiş, ortalama pulmoner ve sistemik arteriyel basınçlarda değişiklik saptanmamıştır⁷. Pulmoner hipertansiyonlu hastalar üzerinde IV PGI2 (Prostasiklin) ile bir çalışma yapılmış , pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistans normale doğru inmiş, ancak bu arada sistemik vasküler rezistansta da bir azalma ve sistemik hipotansiyon gözlenmiştir⁸.

Pulmoner vazodilatörler içinde sodyumnitroprussitin pulmoner basıncı ve pulmoner vasküler rezistansı en çok düşüren ilaç olduğu ileri sürülmüştür. Bununla beraber etkili sodyumnitroprussit dozları, sistemik vasküler rezistansı da önemli derecede düşürdüğü için ağır pulmoner hipertansiyonlu olgularda kullanımının sınırlı kaldığı gösterilmiştir^{7,9}.

Sonuç olarak bu ilaçlar seçilmiş bazı olgularda etkili olmalarına karşın, sıklıkla tedavide başarısızlık ve ölümünde yer aldığı önemli yan etkilerle karşılaşılmaktadır. Sonuçların çelişkili olmasında az sayıda olgu alınmasının ve mevcut vasküler değişikliklerin , reversibl mi yoksa irreversibl mi olduğu bilinmeyen çalışma grupları üzerinde yapılmasında rolü vardır⁶. Vazodilatör tedavide en büyük problem, bu ilaçların potent sistemik arteriyel dilatör etkileri nedeniyle sistemik hipotansiyon oluşmasıdır. Sempatik sinir sisteminin refleks aktivasyonuna yol açarak pulmoner arter basınçlarını daha da yükseltmekte veya sağ ventrikül fonksiyonu üzerine depresan etki yaparak sağ kalp yetmezliğini ağırlaştırmaktadır^{2,3}. Mevcut vazodilatör ilaçların bazıları direkt veya IV pulmoner artere verilince etkili olmaktadır, bazılarının hemodinamik etkileri kısa olmakta ya da sistemik vazodilatasyon yaparak

hipotansiyona yol açmakta , bazıları myokarda direkt veya refleks yolla etki (+) inotropik etki yapmakta ya da sistemik venlerde vazokonstrüksiyon yapmakta ve eğer sağ ventrikül debisi de bu yolla oluşan artışa pulmoner dolaşım dilatasyonla cevap vermezse, pulmoner arter basıncında daha da artmaya neden olmaktadır². Bu nedenle pulmoner yatağı selektif olarak genişletirken sistemik dolaşım ve myokard üzerinde minimal etkisi olan ve uzun süreli kullanılacak ilaçlar üzerinde araştırmalar devam etmektedir . Bu konuda nitrogliserin çok umut verici bir ilaç olarak görülmektedir.

Pulmoner hipertansiyonun tedavisi:

Mümkünse nedenin giderilmesi. Örneğin mitral stenozunun cerrahi düzeltilmesi, sağ sol şantın anatomik kapatılması

1. Pulmoner kan akımına karşı rezistansın azaltılması
2. Sağ ventrikül basınç yükselmesine karşı kardiyosirkülatuar cevabın düzeltilmesi.

Sodyum nitroprusiat:

Kimyaca disodyum nitroferriyanür 'dür.Molekülünde bir demir iyonuna bir nitrozo(-NO) ve 5 syanür (-CN) grubu içerir, vücutta NO ve CN – salıverir. Damar düz kasları üzerindeki çok mekanizmalı bir etki ile hem arteriyelleri ve de venülleri genişleterek kan basıncında belirgin düşme yapar. Damar dışı düz kasları da gevşetir. Vazodilatör etkisinde bir çok mekanizma rol oynar . Potasyum kanallarını açmak suretiyle ve ayrıca membranda elektrojenik sodyum pompasını aktive etmek suretiyle düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyon yapar. Reseptörle çalışan kalsiyum kanallarından Ca^{++} girişini inhibe eder. Ayrıca hücrede nitrik oksid (NO) salıvermek suretiyle stoplazmadaki solubl guanilat siklaz-sGMP sistemini aktive eder.

Bu preperat vücutta süratli bir şekilde syanüre yıkılır. Kanda büyük kısmı alyuvarların içinde toplanır. Burada bir molekül nitroprusattan 5 molekül syanür radikali oluşur.; Bunların bir kısmı hemoglobin ile birleşir.ve onu syanomethemoglobine çevirir. Diğerleri serbest kalır ve diffuzyonla plazmaya ve dokulara geçer. Syanür beyin dahil tüm dokularda sitokrom oksidaz etkinliğini inhibe ederek sitotoksik tipte hipoksi yapar.

Sodyum nitroprussiat sadece intravenöz infüzyon suretiyle uygulanır. Özellikle hipertansif krizde tedavisinde kullanılır . 0,5 µg/kg/dk hızında başlanılır alınan cevaba göre on dakikada bir artırılmak suretiyle 10µg/kg/dk düzeyine kadar çıkarılabilir. Kan basıncındaki düşme infüzyona başladıktan hemen sonra oluşur ve ilaç kesildikten sonra birkaç dakikada kesilir. Bazı hastalarda nitroprussiat infüzyonunun kesilmesinden sonra kalp debisi ve kan basıncında 1-3 saat kadar süren ‘rebound’ artma olduğu bildirilmiştir. Bu olayın vazodilatör tedavi sırasında refleks vazokonstrüktör uzun süren aktivasyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır. Uzun süren ve 10µg/kg/dak sınırının üstünde bir hızla infüzyon yapılırsa siyanür zehirlenmesi tehlikesi ortaya çıkar. Bunun için el altında sodyum tiyosülfat ve mümkünse i.v infüzyon için hidroksi kobalamin solüsyonu bulundurulmalıdır. Hidroksikobalaminin yarılanma ömrü birkaç dakika olduğu için sadece IV infüzyonla uygulanır.

Sodyumnitro prussit ışıktan bozulduğundan 3 saatten uzun bir süre kullanılmamalı , uygulama uzuyacaksa yeni solüsyon hazırlanmalıdır. İnfüzyon sırasında şişesi ışık geçirmeyecek şekilde sarılmalıdır.

Sodyum nitro prussiatla tedavinin erken yan tesirleri bulantı, kusma ve ajitasyondur. İnfüzyon uzarsa çizgili kaslarda spastisite oluşabilir. Yüksek hızda ve uzun süre yapılan infüzyonlarda siyanör intoksikasyonu olabileceği bildirilmektedir. Uzun süren ve tekrarlanan uygulamalarda vücut sıvılarında biriken tiosiyanatın triod üzerindeki inhibitör etkisi sonucu hipotroidi gelişebilir.

Nitrogliserin :

Organik nitratlar, nitrik asitin polyol eserleridir. Düz adalelerde, örneğin, arterler, venler, bilier ve gastro intestinal traktüs, uterus ve üreterlerde gevşeme yaparlar. Nitrogliserinin bu etkisinin mekanizması tam bilinmemekle birlikte guanylate cyclase enzimini aktive ederek, cyclic guanosine 3¹,5¹ – monophosphate konsantrasyonunu artırdığı düşünülmektedir¹⁰. Nitrogliserinin biyotransformasyon ve metabolizması daha iyi bilinmektedir. Bir hepatik enzim olan glutathiane organik nitrate reductasenin katalizör etkisi ile, nitrogliserinin redüktif hidroloizi sonucu denitrat metabolitleri ve inorganik nitritler açığa çıkar. Bu metabolitler esas maddeden daha az potent vazodilatördürler. Karaciğer, bu katalitik reaksiyon için çok geniş bir kapasiteye sahiptir. Bu nedenle nitrogliserinin biyotransformasyonu, invivo etkinliğini

ve etki süresini çeşitli dozlar için belirlemede başlıca faktördür. İnfüzyon hızı ile kan konsantrasyonu arasında iyi bir korelasyon bulunmamaktadır. Daha yüksek kan konsantrasyonlarına daha yüksek dozlarla erişilmekle beraber kişisel farklılıklar olmaktadır². Nitrogliserin intravenöz verilışinden sonra hemen dokulara dağılmakta ve kanda çok az bulunmaktadır. İnfüzyon devam ederken ilacın sadece % 1-1,3'ü plazma kompartmanında saptanmıştır¹⁰. Yarı ömrü 1-3¹ dan daha kısadır. Sağlıklı kişilerde intravenöz nitrogliserinin yarı ömrü 2.8¹ dür. Nitrogliserin hepatik biyotransformasyona uğradıktan sonra metabolitleri idrarla atılmaktadır. Bu metabolitler, nitrogliserinden 10 kez daha potenttir. Bu nedenle kliniklerde yeteri kadar çalışılmış olmamakla beraber renal yetmezliğin nitrogliserinin etkisini azaltmadığı kabul edilmektedir.

Bir çok çalışmalar İv nitrogliserinin sistemik kan basıncını azalttığını göstermektedir. Venodilatasyon özellikle düşük dozlarda olurken, daha yüksek dozlarda arteryel ve venöz dilatasyon olmaktadır. Ortalama arteryel basınçtaki düşüş (% 7-32) verilen doza bağlıdır¹⁰. Sistolik basınçtaki düşüş, diastolik basınçtaki dozdan daha fazladır. Böylece miyokardial oksijen kullanımı azalırken koroner kan akımının esas etkeni olan diastolik kan basıncı korunarak koroner perfüzyona yardımcı olunur.

İV nitrogliserin kalp hızında önemli bir değişme yapmaz. Kan basıncının düşmesine rağmen sinüs taşikardisi hastaların % 1'den azından görülür. Taşikardi kan basıncının tedricen azalması sonucu refleks mekanizmasıyla oluşmaktadır. Ancak başlangıçta normal veya düşük sol ventrikül doluş basıncı olan hastalarda refleks taşikardi olması daha risklidir. Sinüzal bradikardi, % 4 olguda gözlenmekte ve sol ventrikül içindeki volüm reseptörlerinin stümulasyonu sonucu, vagal tonusteki artışla açıklanmaktadır⁸.

Nitrogliserinin Pulmoner Dolaşıma Etkileri:

Nitrogliserin miyokardı etkilemeyen , nörohumoral mekanizmaları refleks yoldan uyarmayan dozlarda, pulmoner arter üzerinden direkt bir etkiye sahiptir. Venöz kapillerleri genişletici etkisiyle hem pulmoner vasküler direnci, hem pulmoner arter basıncını düşürmektedir. Nitrogliserin sistemik rezistansı periferik arterioler üzerine etki ederek düşürdüğünden nitratların akciğerlerdeki etki alanının periferik arterioler olduğunu düşünmek mantıklı bir yaşlaşımdır. Bütün pulmoner vasküler yatak boyunca rezistansın yüksek olduğu ve bu rezistansın pulmoner arterler, kapillerler ve venlerde

eşit oranlarda dağılmış olduğu fikri üzerinde de durulmaktadır. Ayrıca akciğerlerin hiçbir seviyesinde, sistemik dolaşımın müküler arteriollerinde olduğu kadar yüksek bir direnç yoktur. Lobar vasküler rezistansın yaklaşık % 40-50'si arterioller, %30-40'ı kapiller ve %15-25'i ise pulmoner ven seviyesinde oluşmaktadır. Küçük pulmoner venlerle sol atrium arasındaki basınç gradientinin, pulmoner arter ile sol atrium arasındaki toplam basınç gradientinin %25-50'sini teşkil ettiği sanılmaktadır. Bu pulmoner venüler tonüsün, kalp kateterizasyonu sırasında saptanan pulmoner kapiller wedge basıncı ile sol atrium basıncı arasındaki farklılıkları açıklayabileceği düşünülmektedir¹⁰.

Pulmoner dolaşımdaki bu rezistans dağılım modeli üzerinde nitrogliserin hem küçük pulmoner arterleri hem de venleri genişletmektedir. Bu etkinin derecesi direkt olarak ilaç verilmeden önce o segmentlerdeki konstrüksiyonun derecesine bağlıdır. Pulmoner venlerdeki bu ek dilatör etki, nitrogliserinin, arteriyel dilatasyon yapan ilaçlara yanıt vermeyen, inatçı pulmoner hipertansiyon bulgularında, pulmoner vasküler rezistansı nasıl düşürdüğünü açıklayabilir. Nitrogliserinin pulmoner venöz sirkülasyondaki önemide incelenmiştir. Mitral valv replasmanından sonra rezidüel pulmoner hipertansiyonu kalan 9 hastadan nitrogliserin verilmesinde önce ve sonra pulmoner kapiller wedge ve sol atrium basınçları ölçülmüştür. Nitrogliserin bu basınçlar arasındaki gradiyenti düşürmüştür. Pulmoner kan akımı ise hafif derecede artmıştır. Pulmoner venöz gradientteki azalma, nitratlara bağlı pulmoner venodilatasyonu göstermektedir. Pulmoner venöz rezistans indeksi olarak pulmoner venöz basınç gradientini pulmoner kan akımına oranı hesaplanmış ve nitrogliserinden sonra bu oranda düşüş saptanmıştır. Bu bulgu, pulmoner hipertansiyonda nitrogliserinin en önemli kısmının pulmoner ven seviyesinde olduğunu göstermektedir.

Pulmoner vasküler yatağın herhangi bir segmentindeki damarların elastikiyetleri değişmeksizin, sabit bir basınçta pulmoner kan akımının artmasının nedeni, vasküler yatağın daha fazla bir bölümünün pulmoner arter inflow basıncına maruz kalmasıdır. Genel olarak pulmoner vasküler yatağın elastik özelliklerinin, pulmoner kan akımı değişikliklerinde oynadığı rol tartışmalıdır. Önemli olan faktörün damarların distansiyonu değil, kullanılmayan vasküler kanalların kullanılmaya başlanması görüşü de savunulmaktadır².

Nitratlara bağılı vazodilatasyonun biyokimyasal temeli tam açıklığa kavuşmamıştır. Nitrogliserin pulmoner vasküler düz adalelerde bulunan, cyctein içeren reseptörlerde reaksiyona girerek çok reaktif bazı ara ürünler oluşturmaktadır (S-nitrocysteine gibi). Bunlar guanylate cyclase'ı aktive etmekte ve cyclic guanine monophosphate'ın hücre içi seviyelerini artırmaktadırlar¹⁰. Cyclic nücleotide'ler ise vasküler relaksasyona neden olmaktadır. Bunu muhtemelen hücre içinde kalsiyum sekestrasyonuna neden olarak yapmaktadırlar. Son çalışmalarda kalsiyumun pulmoner hipertansiyonda görülen vazo konstrüksiyonda önemli rol oynadığı gösterilmiştir¹¹. Bu durumda nitrogliserin önemli bir temel patogenetik faktöre direkt olarak etki etmektedir.

Nitrogliserin ayrıca pulmoner vasküler düz kas hücrelerindeki cyclic nucleotid seviyesini, vasküler endotel hücreleri endojen vazodilatör olan prostaglandin salınımını stimüle ederek de artırabilir. Prostaglandin salınımı nitrogliserin dozu ile ilgili olarak artmaktadır. Prostatiklin ise pulmoner arter ve venler üzerinde direkt vazodilatör etkiye sahiptir. Pulmoner kan akımının fizyolojik regülasyonunda vazodilatör prostaglandinlerin kiritik bir rol oynadığı düşünülerek bazı araştırmacılar tarafından pulmoner hiper tansiyon olgularında endojen vazodilatör prostaglandin eksikliğinin rol oynadığı ileri sürülmüştür⁸. Nitrogliserinin pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanımının avantajlarını; arteryal rezistans damar üzerinde minimal etki yaptığı dozlarda, pulmoner vaskülatör veya sistemik venöz kapasitan damarlarda belirgin dilatasyon yapmakta ve böylece hipotansiyon riskini büyük ölçüde azaltmaktadır. Ayrıca direkt venodilatör etkisine bağılı olarak sempatik aktivasyon yolu ile sağ kalbe dönen kanı artırması da söz konusu olmamaktadır. Tersine sağ kalbe dönen kanı azaltığı için pulmoner kan akımı ve pulmoner basınçlarda azalma yapar. Kalsiyum antagonistlerinin tersine olarak pulmoner hipertansiyondaki düzelme sağ ventrikül performansın depresyonuna değil, ilacın periferik dilatör etkisine bağılıdır. Ayrıca başlangıçta İV infüzyon dozu ile verilir. İyi sonuçlar alınınca oral tedaviye geçmek mümkündür^{2,3,23}.

Nitrogliserinin venodilatör etkisi, pulmoner arter basıncının düşmesinde her ne kadar kritik bir rol oynamakta ise de sistemik kapasite artışı ancak pulmoner vasküler rezistansta aynı oranda bir düşme sağlarsa önemli olacaktır. Eğer sağ kalbe venöz dönüşte aşırı bir azalma olursa, sağ ventrikül debisinde, pulmoner rezistansın azalmasına bağılı olarak önündeki yük azaldığı halde, her hangi bir artış olmayacaktır.

İntravenöz nitrogliserinin sodyum nitroprosit ile karşılaştırılması:

Nitrogliserin kan basıncında daha kontrol edilebilir bir azalma ve koroner perfüzyon basıncında değişme yapmaması nedeniyle sodyum nitroprositte üstün bulunmaktadır¹⁰. Pulmoner hipertansiyonda nitroprussit ile nitroprotin etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır²⁴. Bu çalışmalardan birinde pulmoner arter basıncını ve pulmoner vasküler rezistansını düşüren etkili sodyum nitroprosit dozunu sistemik vasküler rezistansıda önemli derece düşürmesi sonucu çok ağır pulmoner hipertansiyonda kullanımı sınırlı tutulmuştur. Aynı çalışmada pulmoner rezistansı düşüren nitrogliserin dozunun sistemik hipotansiyon yapmadığı gözlenmiştir. Köpeklerde oleik asid ile oluşturulan pulmoner hipertansiyonda, nitrogliserin ve sodyum nitroprositin pulmoner vazodilasyon etkileri değerlendirilmiş, sodyum nitroprositin sistemik hipotansiyon oluşturduğu, ancak pulmoner vasküler rezistans ve ortalama pulmoner arter basıncında değişiklik yapmadığı gözlenmiştir⁹. Nitrogliserinin bu modeldeki etkinliği özellikle pulmoner vasküler yataktaki dilatasyon yeteneğiyle ilgili bulunmuştur.

Nitrogliserinin yan etkileri içerisinde en sık % 18 olguda hipotansiyondur. Volum azalması veya kardiyak fonksiyon bozukluğuna bağlanmışsa da bunlar olmadan da görülmektedir. Hipotansiyon doku perfüzyonunu bozduğundan tehlikelidir. Eğer hipotansiyon gelişirse, doz azaltılmalı veya tamamen kesilerek hasta trandelen burg pozisyona getirilip İv sıvı verilmelidir. Kan basıncının monitorize edilmesi güvenlik açısından önemlidir¹⁰. Baş ağrısı hastaların % 2'sinde görülür, çok hafif ve geçicidir. Aşırı doza bağlı olup ilaç kesildikten sonra birkaç saat daha sürer. Genellikle ilacın dozunu azaltıracak kadar fazla ağrı olmamaktadır.

İntravenöz nitrogliserin uygulamalarında arteriyel hipoksemi olabilmektedir. Ancak sistemik hipoksemi sadece nitrogliserine özgü bir yan etki değildir. Diğer vazodilatör ilaçlarında benzer yan etkileri vardır^{24,25}. Ayrıca olay pulmoner hipertansiyona özgün değildir^{22,24}. Hipoksinin sebebi multi faktöryeldir. Akciğerlerde normal ventilasyon perfüzyon ilişkisi için pulmoner vasküler tonus çok önemlidir. Pulmoner vazodilatasyon yapan bir ilacın verilmesinden sonra kan kötü ventile edilen alveolere doğru yayılmakta ve ventilasyon perfüzyon oranını bozmaktadır. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon hadiselerinde, oksijen saturasyonundaki azalma daha

belirgin bir hal almaktadır. Ancak hipoksi pulmoner vazodilatasyonun kaçınılmaz sonucu değildir. Pulmoner hipertansiyon olgularında, miks venöz oksijen gerilimi sistemik arteriyel saturasyonun anadeterminantı olduğuna göre, eğer vazodilatör tedavi sistemik kan akımını yeterli oranda artırır ise sistemik hipoksi oluşmaz. Ancak eğer kalp debisinde ve pulmoner arter oksijen tansiyonunda bir artma olmazsa ciddi hipoksi gelişebilir²⁵.

İlacın dozajı arzu edilen klinik etkiye göre ayarlanır. Dozaj 5-10 µ gr/dk ile başlanıp arzu edilen hemodinamik etki elde edilene kadar 3-5¹ da bir artırılır. Oradan monitör ile preload ve afterload izlenimine alınmış olmalıdır. Arzu edilen etki 20 µ gr/dk ile elde edilemezse 3-5¹ da bir 10 µ gr/dk artırılarak 40 µ gr/dk'ya çıkarılır. Optimum dozaj yoktur. Maksimum 500-600 µ gr/dk ya kadar artırılabilir. Etkisi 1-2¹ içinde başlar. Bu süre içerisinde pik yapar, infüzyon süresince etki devam eder, infüzyon kesilir kesilmez etki ortadan kalkar^{26,27}.

Düzeltilmemiş hipovolemi, hipotansiyon, interkranyal basıncın yüksek olduğu durumlar, perikardial tamponad ve konstrüksiyon, yetersiz serebral perfüzyon, nitratlara karşı hipersensitivite İV nitrogliserinin kontrendikasyonları arasında sayılabilir.

Ciddi hemorajilerde ve hipovolemide replasman tedavisi olarak kristaloid veya koloid solüsyonları kullanılmaktadır. Bu solüsyonlar mevcut volum kaybını karşıladıkları ve vital parametreleri normal düzeylere getirdikleri halde bu etkilerini uzun süre devam ettirememektedirler^{16,17}.

Hipertonik solüsyonlar olarak uzun zamandan beri NaCl, NaHCO₃, NaCl/sodium asetat, NaCl/manitol, NaCl / %6 dekstran 70 glikoz, % 6 hetastarch, %10 pentastarch gibi çeşitli solüsyonlar kullanılmıştır^{13,19,11,12}.

Bu solüsyonların kullanılmasıyla ortalama arter basıncı, nabız kardiyak debi, mezenter akımı, azalan sistemik rezistans, oksijen tüketimi artmıştır . Ancak bu solüsyonlarla yinede yeterli sonuçlar alınamamış ve ilave sıvı replasmanına gerek görülmüştür. Bu solüsyonlara çeşitli oranlarda hipertonik salin solüsyonu eklenmiş ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır^{17, 19}.

Hipertonik tuz solüsyonlarını etkilerini özellikle kardiovasküler sistem üzerinde gösterdikleri belirtilmiştir. Bu solüsyonların miyokardın fiber kasılmasında artış yaptığı ve sıvıların perivasküler boşlukta intervasküler boşluğa aktarımı ve plazmanın

büyümesi ile oluşan intravasküler akışkanların yer değiştirmesine yol açtığı belirtilmiştir¹⁸. 'Son zamanlarda' köpeklerdeki şiddetli hemorajik şokların başarısızlığa uğraması akan kanın yenilenmesi yapılmadan yüksek konsantrasyonlardaki NaCl (2400 Mosm/l) enjekteleriyle yenilmiştir. Burada vasküler yatağa kayda değer bir sıvı aktarımı gözlenmemiştir¹⁸.

Yine bu solüsyonlar deneklere direkt pulmoner artere sağ atriuma ve intravenöz olarak verilmiştir. Akciğerlerden geçen hiperozmotik kanın ilk geçişi uygun hemodinamik tepkilerin üretilmesinde etkili olan başlıca etken olduğu var sayılmıştır ve hemodinamik tepkilerin hipertonic NaCl enjeksiyonundan sonra oluşması için servikal vagal gövdede normal düzenin gerekli olduğu gösterilmiştir¹⁸.

Hipertonik solüsyonların hacim tamamlayıcı rolünden çok kardiovasküler sistem üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla hipovolemide kaybedilen kanın ancak % 5'i oranında solüsyon verilmiştir. Bu solüsyonla denerve akciğeri olmayan köpeklerde ortalama arter basıncında belirgin yükselmeler saptanmıştır.

Hipertonik tuz solüsyonlarının ortalama arter basıncını kardiyak outputu artırması, kardiovasküler sistem aktivasyonuna bağlıdır. Burada aynı zamanda sol ventrikül kontraktileside artar¹⁴.

Kan basınçlarındaki değişikliklerin mümkün bir açıklaması; Sinir yolları akciğerlerdeki reseptörlerin üzerinde hipertonic tuz solüsyonlarının enjeksiyonlarına verilen hemodinamik tepkiler üzerinde başlıca önemde etkiler yaratmasıdır.

İnsanlardaki, torako – abdominal aortik cerrahide klempin kaldırılmasından sonra gözlenen, kardiyak debi azalması hipotansiyon epizotlarında hipertonic NaCl enfüzyonunun hızla düzelme sağladığı daha sonra hemodinamik parametrelerin stabil kaldığı ve izotonik NaCl'a verilen kontrol grubuna nazaran 3 kat daha yüksek kardiyak belirtiler gözlemlendiği belirtilmiştir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜSAM) Araştırma Merkezinde yapıldı. Araştırma yaşları 6 aylık ve 2 senelik olmak üzere 20 sôkâk köpeği denek üzerinde tasarlandı. Köpekler deneysel çalışmaya başlamadan bir ay önce profilaktik aşı, ekto-endo parazit açısından tedaviye tabii tutulup karantinaya alındılar.

Denekler 4 ayrı gruba ayrıldılar. Operasyon yapılmadan 12 saat önce aç bırakıldılar. Operasyon masasına alınmadan önce 0.5- 1 mg/kg diazepam ile sedatize edildiler. Denekler sol torakotomi için hazırlanıp operasyon masasına alındıktan sonra indüksiyon uygulanması için sol cephalik ven 18 G'luk anjiocut ile kateterize edildi. İlaçların ve resüsitasyon sıvılarının verilmesi amacıyla damar yolunun açık kalması sağlandı. Operasyon masasında deneklerin İM 40 mg/kg ketamin hidroklorid , 10-15 mg/kg sodium pentotal intramüsküler ve 1.2 MAK halotan inhalasyon anestezi verilip 5 lt/dk %100 oksijen eşliğinde entübe edildiler. Solunum Drager Werg Ag Lubeck Romulus 800 V olarak %100 oksijen ile gerçekleştirildi.

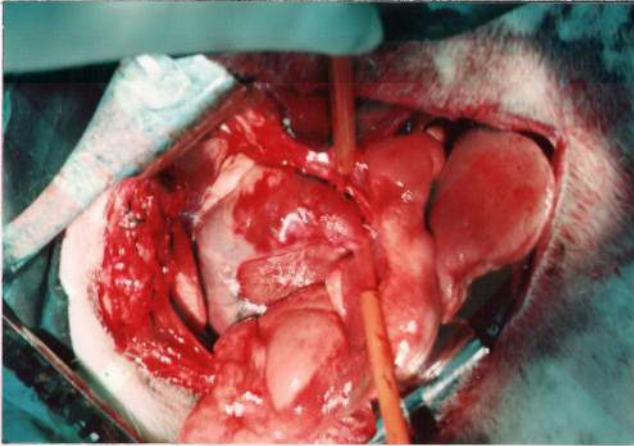


F 1: Entübe vaziyete arteryel monitörazisyon yapılmış durum.

Arter basınçlarının ölçümleri için sağ femoral bölge disseke edilerek femoral

arter 16-18 G'lik kateter ile kateterize edilip 3'lü musluk bağlanarak monitörün transdücherine bağlandılar. Kanüllere işlerlik kazandırmak amacıyla 500 Ü/kg dozunda heparinize edildiler.

Tüm deneklere sol torakotomi insüzyonu yapıldı ve hepsinde 5. İCA'dan toraksa girildi. Sol akciğer ekarte edilip perikard usulüne uygun olarak açılarak önce sol pulmoner arter teyp ile dönüldü, daha sonra sağ pulmoner arter sinel ile dönüldü. Pulmoner artere 18 G'lik kateter yerleştirilerek monitörün transdücherine bağlandı. Sağ ana pulmoner arter ve sol alt lob pulmoner arterinin ligasyonundan önce ve sonra ortalama arter basınçları ve pulmoner arter basınçları tüm deneklerde kaydedildi.



F 2: Pulmoner arterin gevşek bir şekilde dönüldüğü durum.

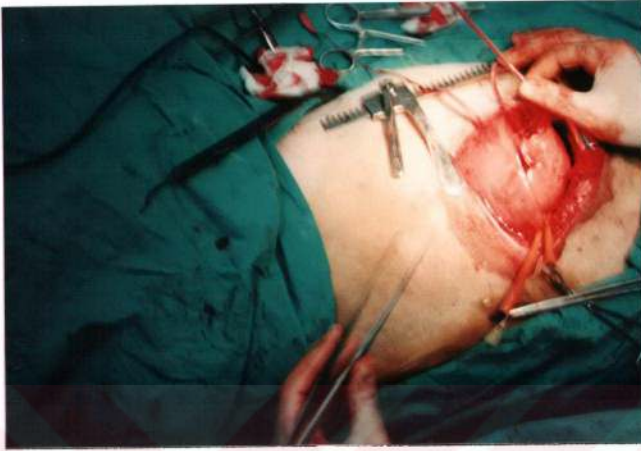
Pulmoner arter basınçları ligasyondan sonra % 50 kat yükselince bu basınçları düşürmek amacıyla 10 deneklik gruptan birisine sodyum nitro prussiat solüsyonu verildi (% 5 dektröz ile sulandırılmış 60 mg aktif madde içeren 5 cc'lik ampulleri olan Nipruss ® kullanıldı). Bu ilaç B. Broun Melsungen Securummodel perfüztürü ile bir ampul aktif madde % 5 dektröz ile 40 cc ile sulandırılıp perfüztür enjektörü ile 0.5 µ / kg / dk dozunda deneklere uygulandı. Arter basıncı 80 mmHg'nin altına düştüğünde Nitroprussiat kesildi. Ancak pulmoner basınçta yüksek kalıp düşmediğinde doz artırıldı.

Nitroprussiat uygulanan gruplardan 5 tanesine arter basıncı 60 ve altına düştüğü

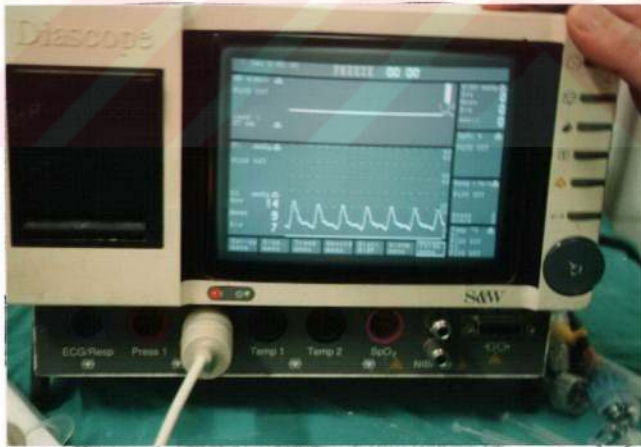
zaman biyokimya kliniğinde hazırlanan 2400 Mosm /lt, % 7.5'luk NaCl 24ml/kg dozunda uygulandı. Nitroprussiat uygulanan diğer beşerlik gruba 300 Mosm / lt %0.9'luk NaCl 4 ml/kg dozunda uygulandı. Bu grupta pulmoner arter basıncında nitroprussiat verilmesine bağlı azalmalar kaydedildi. Yine % 7.5'luk NaCl ve %0.9 NaCl verilmesiyle vital parametrelerde ve ortalama arter basınçlardaki artışlar monitörden kaydedildi.

Diğer 10 denegin bulunduğu gruba pulmoner arter basınçlarını düşürmek amacıyla nitrogliserin infüzyonu verildi. Bu amaçla izotonik ile sulandırılmış 10 mg aktif madde içeren 10 cc'lik perlinganit ® ampulleri kullanıldı. İlaç B. Braun Melsungen securun model perfüzetörü ile bir ampul aktif madde 40 cc % 5 dekstro z ile sulandırılıp cihazın orijinal perfüzetörü ile deneklere uygulandı. Ortalama pulmoner arter basınçlarındaki düşüşler kaydedildi. Yine diğer grupta olduğu gibi bu grupta da 5'er deneklik 2 ayrı grup oluşturuldu. Ortalama pulmoner arter basınçlarının yükselip ortalama arter basınçlarının düştüğü zamanlarda uygulanan % 7.5'luk 2400 Mosm hipertonic NaCl ve 300 Mosm %0.9'luk NaCl'nin etkileri kaydedilip karşılaştırıldı.

Ortalama pulmoner arter basınçlarının ve ortalama arter basınçlarının ligasyon öncesi ve sonrası karşılaştırılmalarında student t testi kullanıldı. Sodyum nitro prussiat ve nitrogliserin etkilerin karşılaştırılması amacıyla Wilcoxon Matched Pairs test kullanıldı. % 7.5'luk NaCl ile %0.9'luk NaCl karşılaştırılması amacıyla Man Whitney U testi kullanıldı .



F 3: Pulmoner artet ve femoral arter basınçlarının monitörizasyonu.



F 4: Pulmoner arter basıncının monitörizasyonu.

BULGULAR

Çalışmamız, yaşları 6 aylık ve 2 senelik olmak üzere 11 dişi (%55), 9 erkek (%45) toplam 20 sokak köpeği üzerinde yapıldı. Deneklerin ağırlıkları en küçük 7 kg en büyük 30.5 kg ortalama 19.2 kg idi.

Operasyon masasına alındıktan sonra femoral arterlerine 18 G'lik kateter koyulan deneklerin sistolik, diastolik ve ortalama arteryel basınçları invaziv olarak kaydedildi.

Deneklerin hepsine sol lateral torakotomi yapıldı. Perikard açılarak önce sol pulmoner arter gevşek bir şekilde sinel ile dönüldü. Sonra sağ ana pulmoner artere ulaşıp sağ pulmoner arter sinel ile dönüldü. Sağ ana pulmoner arter ve sol alt lob pulmoner arteri ligature edilmeden önce ortalama femoral arter basınçları ve pulmoner arter basınçları monitörden okunarak kaydedildi.

4 ayrı gruba ayrıldığı daha önce belirtilen ve birinci grubu sodyum nitro prussiat + % 7.5'luk NaCL verilen deneklerin oluşturduğu grupta ligasyon öncesi ve sonrası ortalama tansiyon arter basınçları ve pulmoner arter basınçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1: Ligasyon öncesi ortalama arter basınçları ve ortalama pulmoner arter basınçları.

	<u>Ağırlık(kg)</u>	<u>OAB (mmHg)</u>	<u>PAB(mmHg)</u>
1 denek	21	84	23
2 denek	20.5	116	33
3 denek	16	95	21
4 denek	13	82	19
5 denek	16	87	18

Tablo 2: Ligasyondan hemen sonra 3' içerisinde ortalama arter ve ortalama pulmoner arter basınçlarının ölçümleri.

	<u>OAB(mmHg)</u>	<u>PAB(mmHg)</u>
1 denek	82	68
2 denek	77	43
3 denek	82	32
4 denek	76	28
5 denek	55	30

Bu gruptaki deneklere materyal metotta belirtilen şartlarda ve dozlarda uygulanan Niprus ® ve ortalama arter basıncı 60 mmHg'nın altına düştüğünde uygulanan % 7.5'luk NaCl sonucundaki ortalama arter basıncı ve pulmoner arter basıncındaki değişiklikler zamana göre aşağıdaki şekilde kaydedildi.

Tablo 3: % 7.5 NaCl + Sodyum nitro prussit uygulanan gruptaki PAB'ların zamana göre değişimi			
	<u>5 dk</u>	<u>10 dk</u>	<u>15 dk</u>
1 denek	76	56	40
2 denek	45	37	32
3 denek	41	45	32
4 denek	31	23	17
5 denek	34	20	20

Tablo 4: % 7.5 NaCL + sodyumnitroprussit verilen gruptaki ortalama arter basınçların zamana göre bulguları.				
	<u>13 dk</u>	<u>15 dk</u>	<u>18 dk</u>	<u>21 dk</u>
1 denek	62	48	40	60
2 denek	60	51	53	59
3 denek	50	65	70	76
4 denek	48	54	61	72
5 denek	42	46	50	57

Bu gruptaki deneklerin tümü yaşadı. % 7.5'luk NaCl infüzyonu ile ortalama arter basıncında yükselme saptandı.

İkinci grupta yine pulmoner arter basınçlarını düşürmek amacıyla sodyum nitro prussiat kullanıldı. Ancak ortalama arter basıncı 60'ın altına düştüğünde uygulanan % 0.9 'luk NaCl'nin etkisi araştırıldı ve bulgular kaydedildi.

Tablo 5: %0,9'luk NaCl + sodyum nitro prussiat verilen grupta ligasyon öncesi ortalama arter ve pulmoner arter basınçları.

	<u>Ağırlık (kg)</u>	<u>OAB(mmHg)</u>	<u>PAB(mmHg)</u>
1 denek	30.5	98	26
2 denek	20	104	20
3 denek	18	81	18
4 denek	16	95	22
5 denek	7	105	14

Tablo 6: Ligasyon sonrası 3' daki ortalama arter ve pulmoner arter basınçları.

	<u>OAB(mmHg)</u>	<u>PAB(mmHg)</u>
1 denek	78	36
2 denek	72	30
3 denek	65	24
4 denek	75	27
5 denek	60	21

Tablo 7: Ligasyon sonrasında; % 0.9'luk NaCl + sodyumnitroprussiat uygulanan gruptaki PAB'nın zamana göre değişimi.

	<u>5 dk</u>	<u>10 dk</u>	<u>15 dk</u>
1 denek	38	29	32
2 denek	33	26	25
3 denek	27	22	17
4 denek	30	23	26
5 denek	23	19	19

Tablo 8: Ligasyondan sonra %0.9 NaCl + sodyum nitro prussiat uygulanan gruptaki ortalama arter basınçlarının zamana göre değerlendirilmesi.

	<u>13 dk</u>	<u>15 dk</u>	<u>18 dk</u>	<u>21 dk</u>
1 denek	48	47	41	37
2 denek	46	40	30	20
3 denek	38	30	30	16
4 denek	48	53	54	58
5 denek	38	35	31	27

Bu gruptaki deneklerden ancak bir tanesi yaşayabildi. Pulmoner arter basınçlarında düşme anlamlı olmasına rağmen % 0.9'luk NaCl ile ortalama arter basınçları yükselteilemedi.

Üçüncü grupta PAB'ı düşürmek amacıyla nitrogliserin kullanıldı. Ortalama arter basıncı 60 ve altına düştüğünde %7.5'luk NaCl'un etkisi araştırıldı.

Tablo 9: % 7.5 NaCl + Nitrogliserin uygulanan grupta ligasyon öncesindeki ortalama arter basınçları ve pulmoner arter basınçları.

	<u>Ağırlık (kg)</u>	<u>OAB(mmHg)</u>	<u>PAB(mmHg)</u>
1 denek	22	108	22
2 denek	18	102	18
3 denek	12	93	12
4 denek	21	104	21
5 denek	23	82	23

Tablo 10: % 7.5 NaCl + nitrogliserin uygulanan grupta ligasyon sonrası 3' içerisindeki ortalama arter basınçları ve pulmoner arter basınçları.

	<u>OAB(mmHg)</u>	<u>PAB(mmHg)</u>
1 denek	55	32
2 denek	72	28
3 denek	87	22
4 denek	74	30
5 denek	66	25

Tablo 11: % 7.5 'luk NaCl + nitrogliserin uygulanan gruptaki PAB'ın zamana göre değişimi

	5 dk	10 dk	15 dk
1 denek	34	32	30
2 denek	30	29	24
3 denek	23	26	20
4 denek	33	30	26
5 denek	34	36	29

Tablo 12: % 7.5 'luk NaCl + nitrogliserin uygulanan gruptaki OAB'ın zamana göre değişimi

	13 dk	15 dk	18 dk	21 dk
1 denek	39	35	37	34
2 denek	56	52	54	78
3 denek	41	44	54	58
4 denek	53	55	58	61
5 denek	43	41	35	15

Bu grupta 3 denek yaşadı. 2 denek kaybedildi.

4. grupta pulmoner arter basınçlarını aramak amacıyla nitrogliserin kullanıldı. Ancak ortalama arter basıncı 60 ve altına düştüğünde uygulanan izotonik %0.9'un etkisi araştırıldı.

Tablo 13: % 0.9 NaCl + nitrogliserin uygulanan grupta ligasyon öncesi ortalama arter ve pulmoner arter basınçları.

	Ağırlık (kg)	OAB(mmHg)	PAB(mmHg)
1 denek	14	100	19
2 denek	24	85	17
3 denek	26.5	99	18
4 denek	21	127	22
5 denek	23	105	16

Tablo 14: Tablo 13: % 0.9 NaCl + nitrogliserin uygulanan grupta ligasyon sonrası ortalama arter ve pulmoner arter basınçları.

	OAB(mmHg)	PAB(mmHg)
1 denek	61	28
2 denek	63	28
3 denek	70	26
4 denek	77	27
5 denek	99	28

Tablo 15: % 0.9 'luk NaCl + nitrogliserin uygulanan gruptaki PAB'ın zamana göre değişimi

	5 dk	10 dk	15 dk
1 denek	27	28	25
2 denek	31	32	26
3 denek	29	28	24
4 denek	30	26	23
5 denek	26	21	18

Tablo 16: % 0.9 'luk NaCl + nitrogliserin uygulanan gruptaki OAB'ın zamana göre değişimi

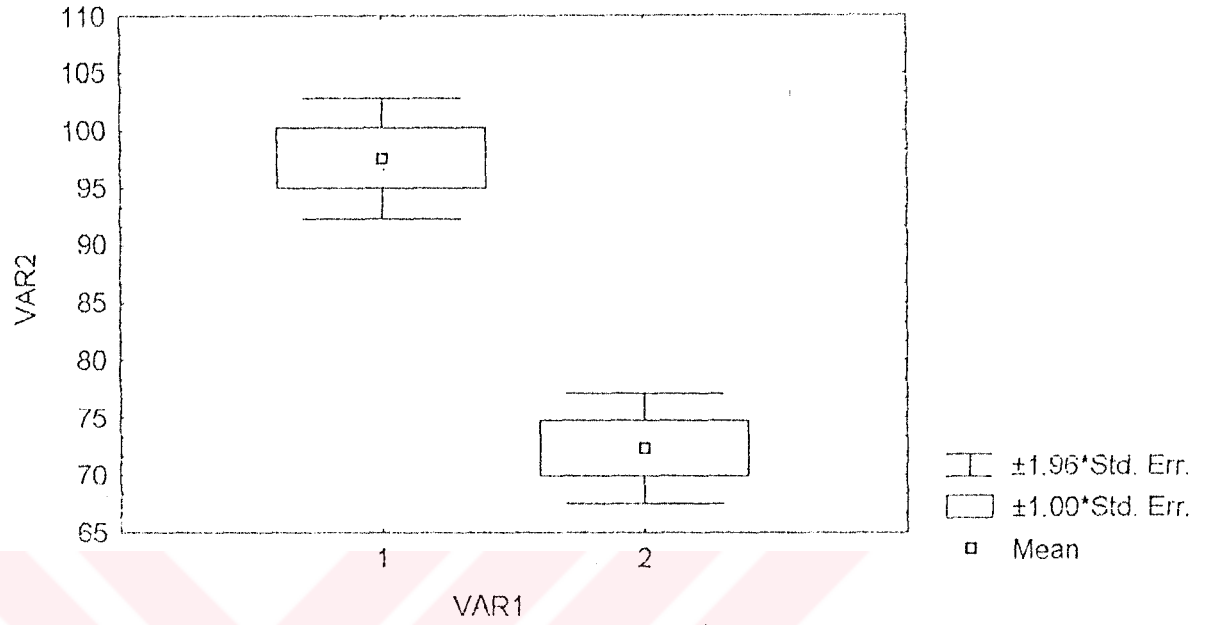
	13 dk	15 dk	18 dk	21 dk
1 denek	40	37	31	24
2 denek	33	25	23	15
3 denek	35	30	20	15
4 denek	50	47	50	53
5 denek	48	40	34	27

Bu gruptaki deneklerden bir tanesi yaşadı, nitrogliserin etkisi ile pulmoner arter basınçlardaki düşme anlamlı bulunmasına rağmen, tansiyon arteriyelin 60 mmHg altına düştüğü anda uygulanan % 0.9 NaCl etkisi anlamsız bulundu .

Sağ ana pulmoner arter ve sol alt lob pulmoner arterin ligasyonu öncesi ve sonrasında saptanan ortalama arter basınçları ve ortalama pulmoner arter basınçları student t testi kullanılarak değerlendirildi.

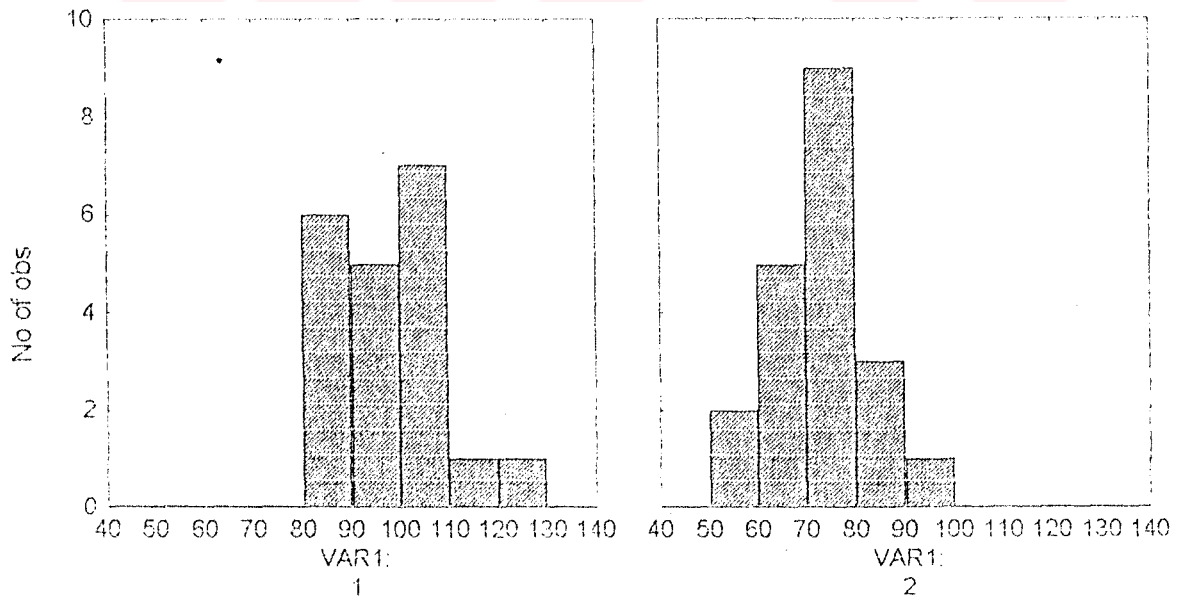
Tüm deneklerde ortalama arter basınçlarını ligasyon sonrasında anlamlı bir şekilde ($p < 0.05$) düştüğü, ortalama pulmoner arter basınçlarının ligasyon sonunda anlamlı bir şekilde ($p < 0.05$) yükseldiği saptandı.

Grafik 1: Ligasyon öncesi ve sonrası ortalama arter basınçlarının grafik ve histogramı .



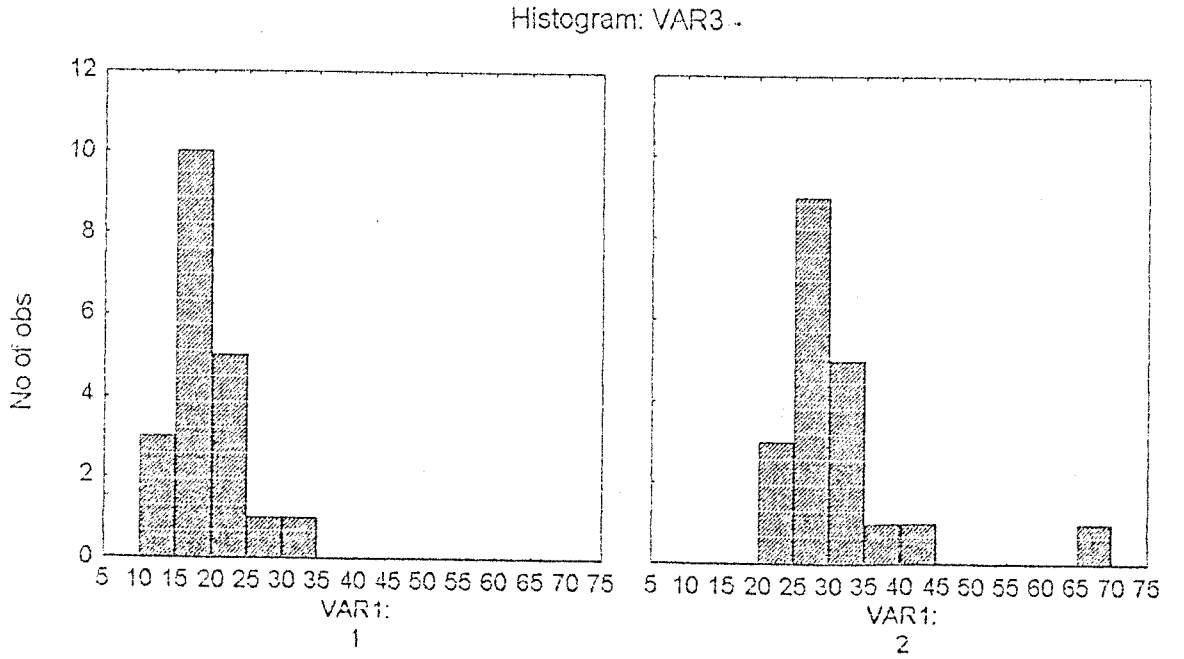
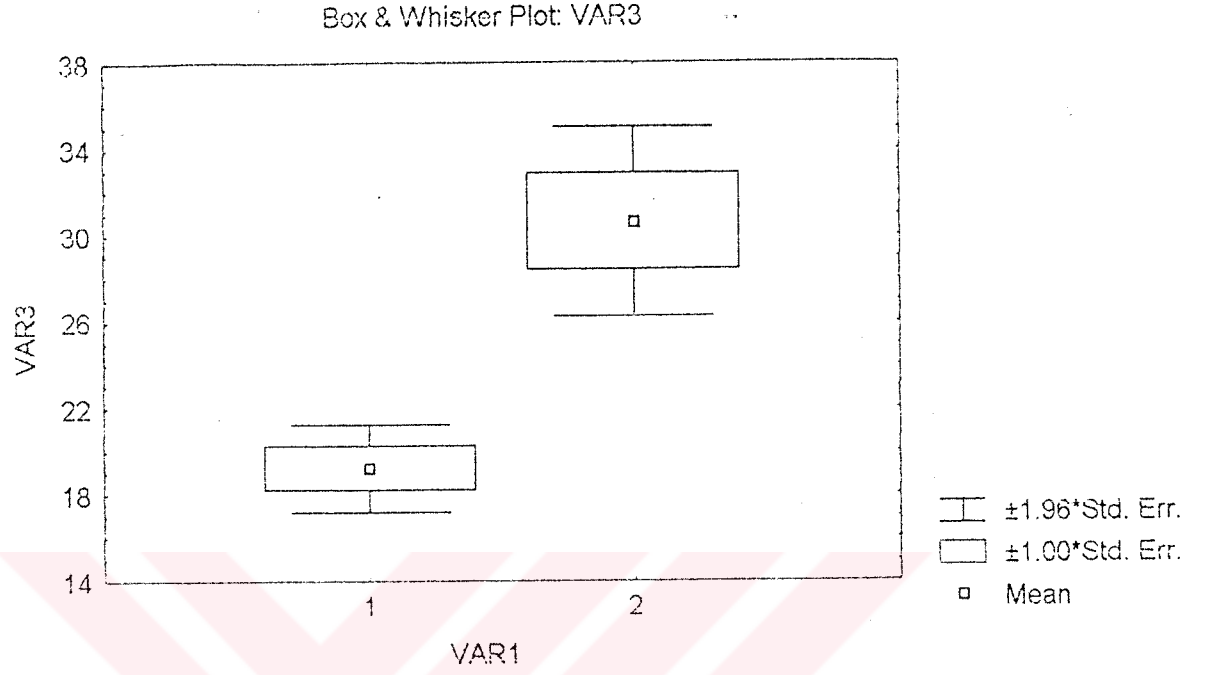
1. Ligasyon öncesi OAB
2. Ligasyon sonrası OAB

Histogram: VAR2 .



1. Ligasyon öncesi OAB
2. Ligasyon sonrası OAB

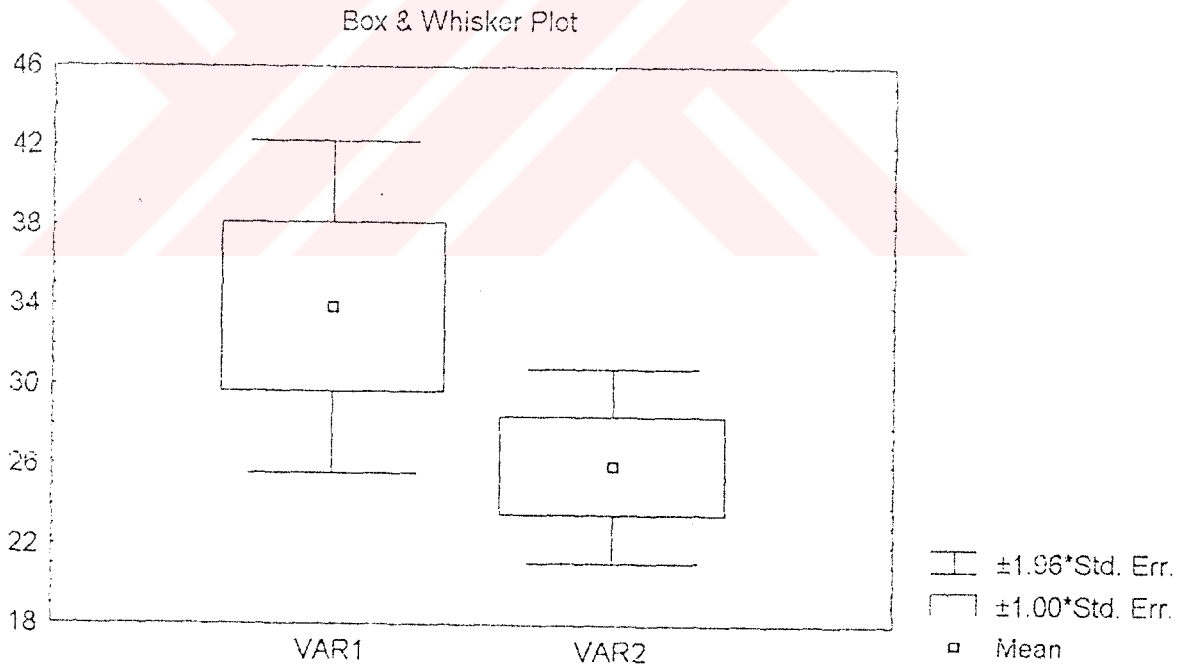
Grafik 2: Ligasyon öncesi ve sonrası ortalama pulmoner arter basınçları grafik ve histogramı.



Ortalama pulmoner arter basınçları yükselen deneklere sodyum nitro prussiat ve nitrogliserin uygulanması ile pulmoner arter basınçları düşürmeye çalışıldı. Uygun dozlar sonucunda ortalama pulmoner arter basınçlarında anlamlı düşme saptandı. Değerlendirme Wilcoxon Matchen Pairs testi ile yapıldı.

Sodyum nitro prussiat uygulanan 10 deneklik gruptan ortalama pulmoner arter basınçlarında ($p < 0.007$) anlamlı düşme saptandı. Yine ortalama pulmoner arter basıncı nitrogliserin ile düşürmeye çalışılan diğer 10 deneklik gruptan ortalama pulmoner arter basınçları ($p < 0.05$) anlamlı düşmeler saptandı (Wilcoxon Matchen Pairs testi ile yapıldı).

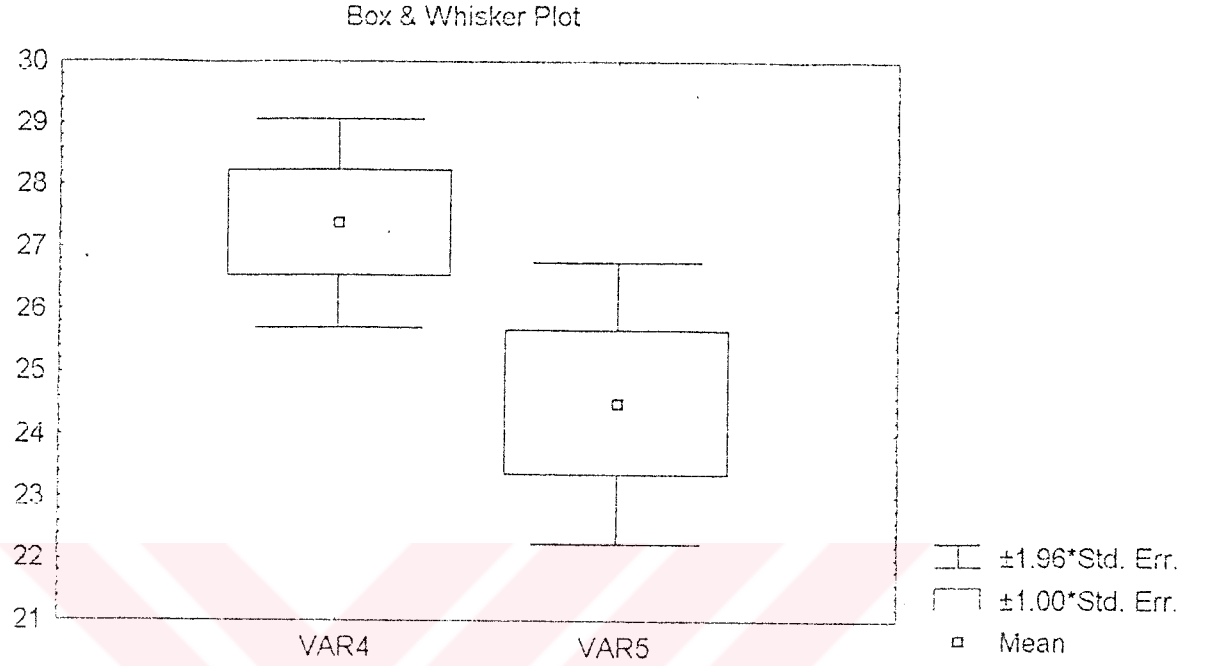
Grafik 3: Sodyumnitroprussiat uygulamadan önce ve sonraki pulmoner arter basınçlarının gösterilmesi.



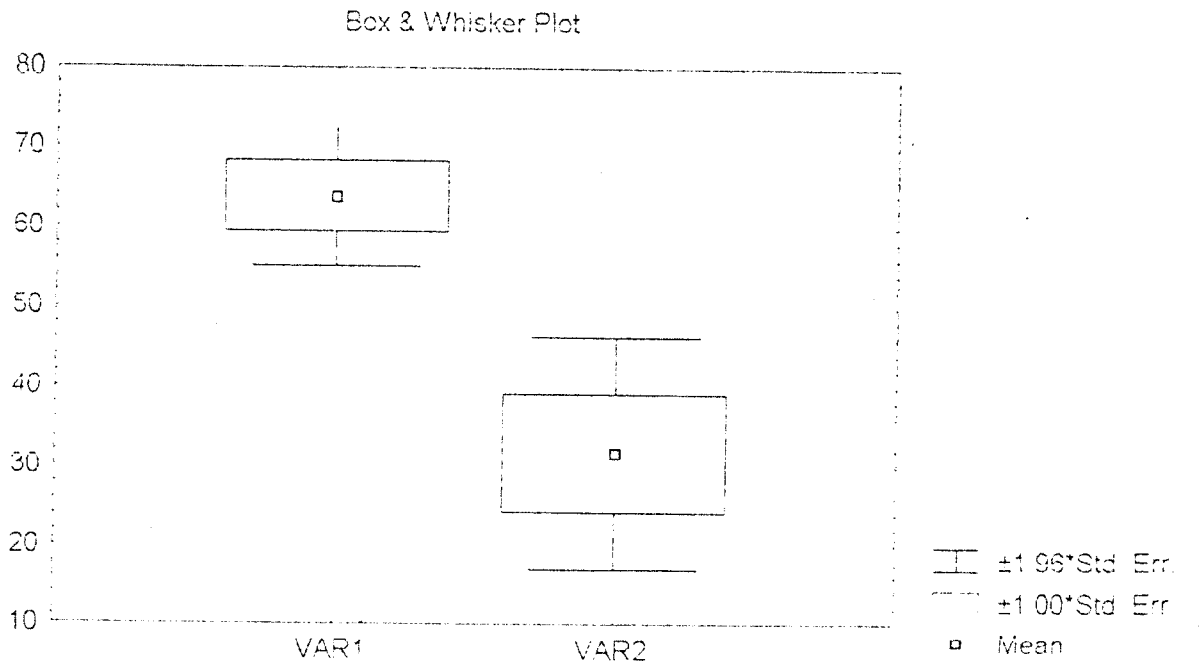
VAR 1 : Nipruss uygulama öncesi PAB

VAR 2: Niprus uygulama sonrası PAB

Grafik 4: Nitrogliserin uygulamadan önce ve sonraki pulmoner arter basınçlarının gösterilmesi.



Grafik 5: % 7.5 NaCl + % 0.9 izotonik uygulanan gruptaki OAB 'nın değerlendirilmesi.

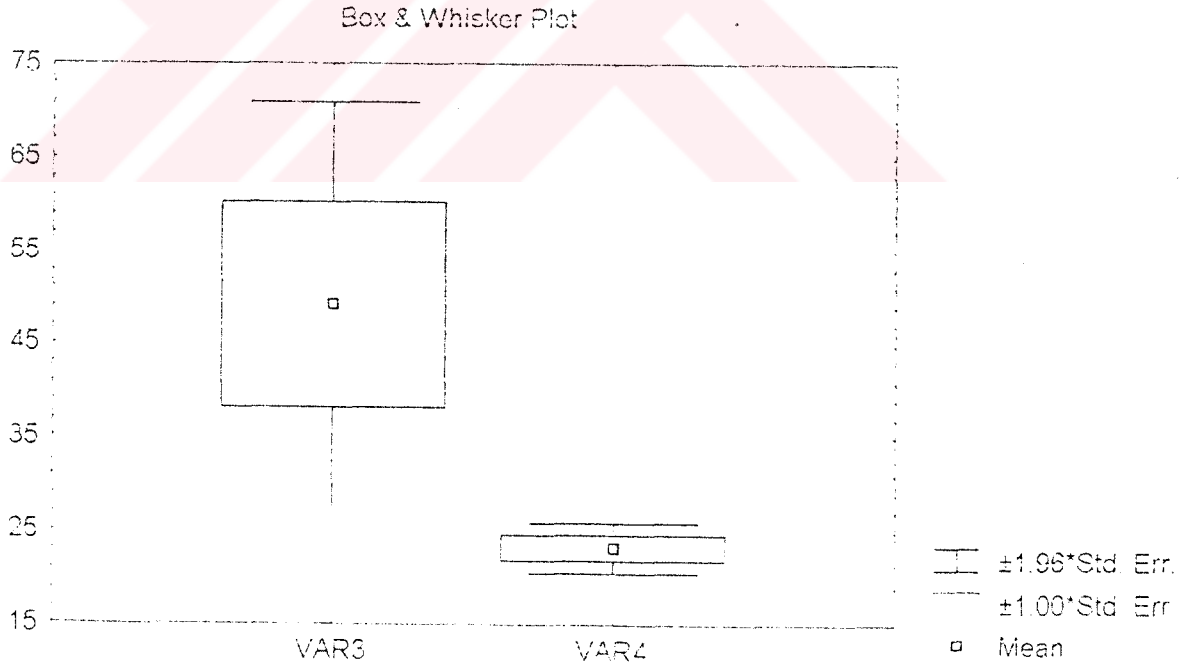


% 7.5'luk NaCl + sodyum nitro prussiat uygulanan grup ve % 0.9'luk izotonik + sodyumnitroprussiat uygulanan gruptaki ortalama arter basınçları 21'da 2 bağımsız grubu karşılaştıran Manwitney U testi ile değerlendirildi. Ortalama arter basınçlarında %7.5 NaCl verilen grupta ($P<0.06$) anlamlı artışlar saptandı.

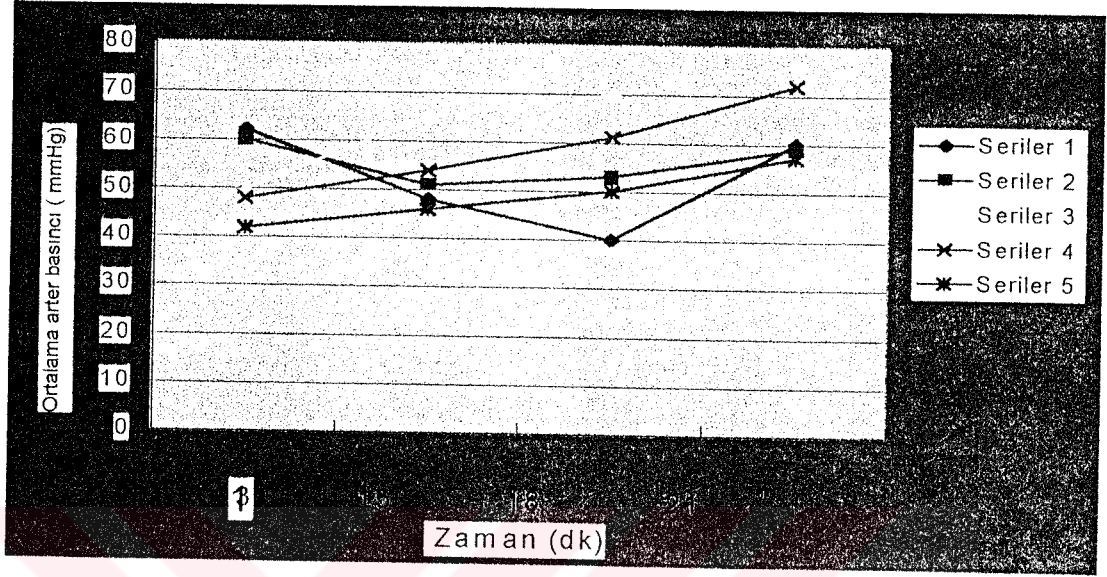
Nitrogliserin uygulanan 2. Gruptaki %7.5'lik NaCl ve %0.9 NaCl'nın ortalama arter basınçları üzerindeki Manwitney U testi ile değerlendirildi, ortalama arter basınçlarındaki artışlar anlamsız bulundu ($p<0.12$).

Bu uygulamalar sonunda % 7.5'luk NaCl + sodyumnitroprussiat uygulanan grupta mortalite saptanmadı. % 0.9 NaCl + sodyumnitroprussiat uygulanan grupta deneklerden bir tanesi yaşatılabildi. % 7.5 NaCl + nitrogliserin uygulanan grupta iki denek kaybedildi. %0.9 NaCl + nitrogliserin uygulanan grupta 1 denek yaşatılabildi.

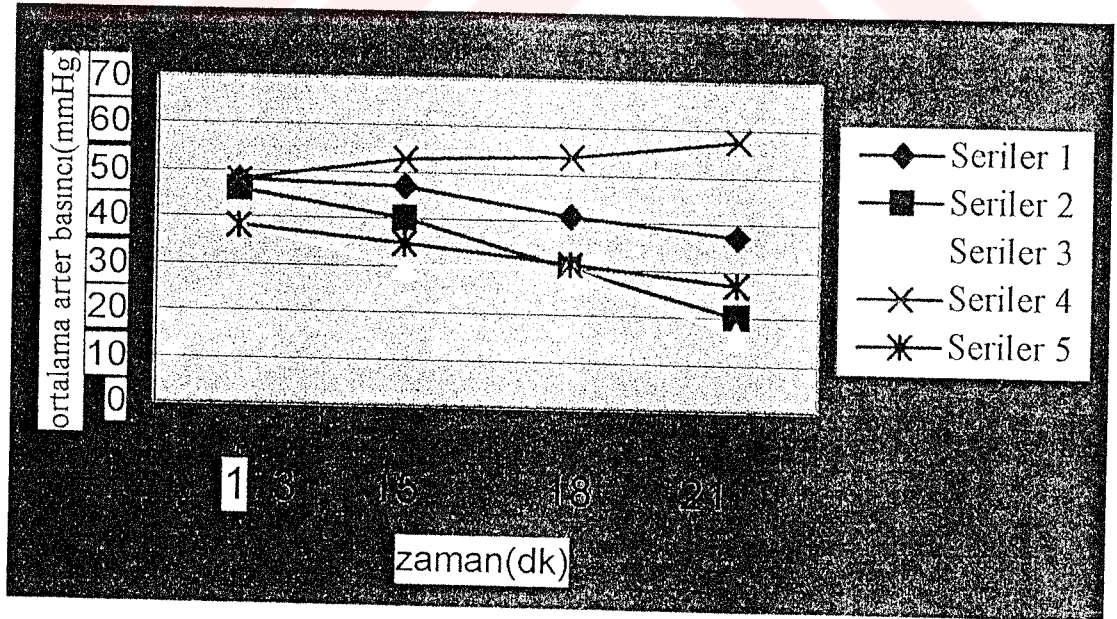
Grafik 6: % 7.5'luk NaCl + %0.9'luk izotonik uygulanan grupta ortalama arter basınçlarının değerlendirilmesi.



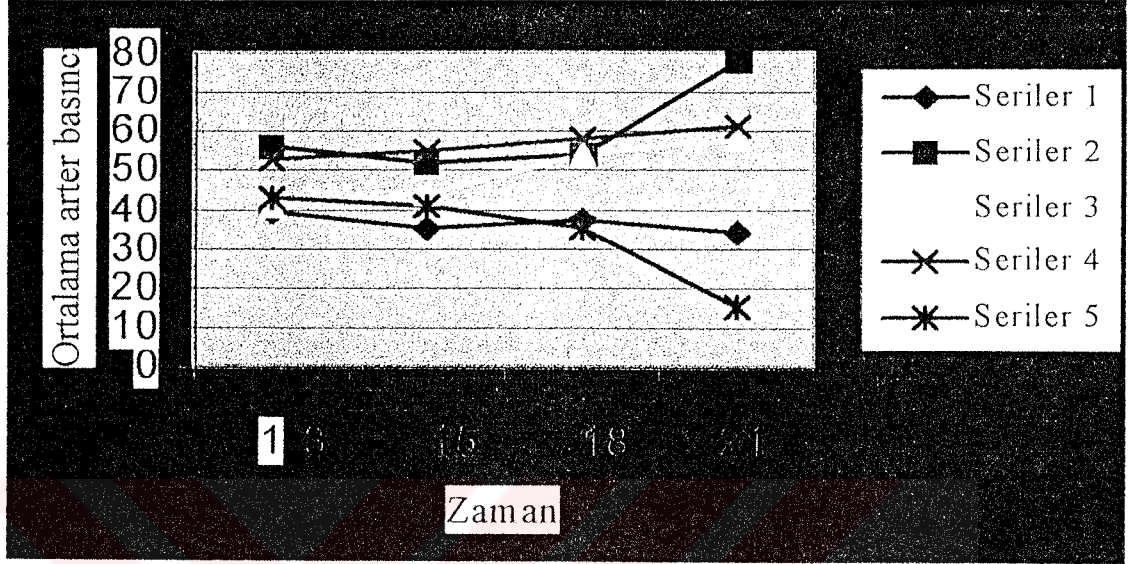
Grafik 7: Sodyumnitroprusiat + % 7.5 'lık NaCl uygulanan grupta ortalama arter basınçlarının zamana göre değerlendirilmesi.



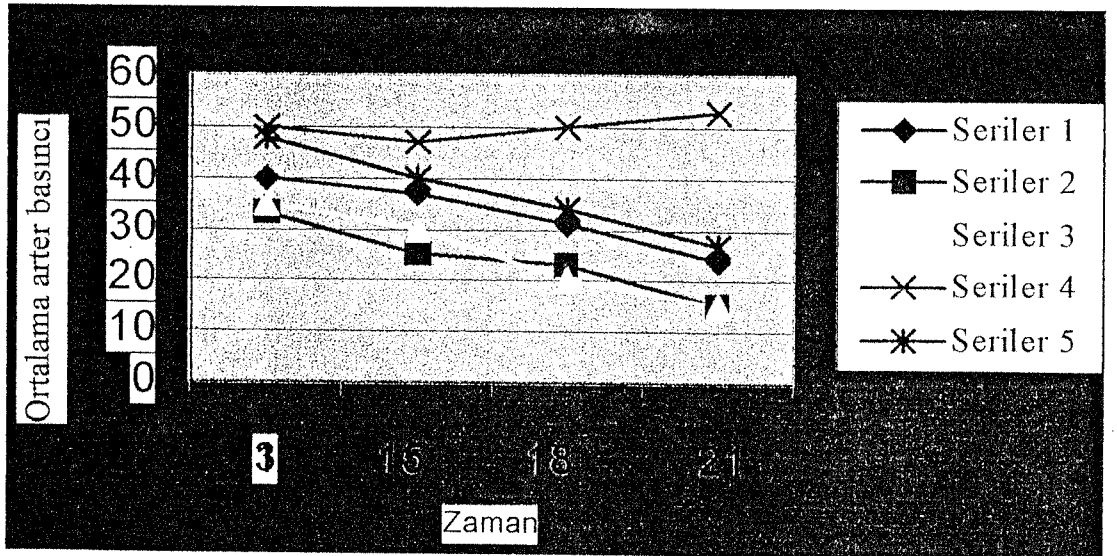
Grafik 8: sodyumnitroprusiat + % 0.9'luk izotonik uygulanan grupta ortalama arter basıncın zamana göre değerlendirilmesi.



Grafik 9: Nitrogliserin + % 7.5'luk NaCl uygulanan grupta ortalama arter basincının zamana göre değerdendirilmesi.



Grafik 10: Nitrogliserin + % 0.9'luk NaCl uygulanan grupta ortalama arter basincının zamana göre değerdendirilmesi.



TARTIŞMA

Volum açıklığının replasmanı amacıyla, yanıklarda, hemorajilerde, deneysel hemorajik şoklarda çeşitli kristaloid ve koloid solüsyonları kullanılmaktadır^{11.15.16.17.19.29.30}.

Bu kristaloid ve koloid solüsyonları özellikle hipovolemik şoklarda değişik oranlarda kullanılmıştır.. Koloid ve kristaloid solüsyonların kullanıldığı hipovolemik şoklarda; ortalama arter basıncının yükseldiği, kardiyak output'un arttığı, idrar atılımının arttığı şeklinde sonuçlar alınmıştır Literatürde bu solüsyonlara hipertonic saline solüsyonunun katılmasıyla hastaya verilecek sıvı miktarının yarıya kadar düşürüldüğü de belirtilmektedir^{11.15.16.17.19.23.29}.

Hipertonik laktate saline solüsyonu hemorajilerde daha az sıvı ile restorasyonu sağlamış ve kardiyak output, kan basıncı ve yeterli idrar çıkarılması sağlanmıştır²⁰.

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda hipertonic saline solüsyonunun etkisinin daha çok kardiovasküler sistemdeki aktivitelerine bağlı oldukları belirtilmektedir^{14.18}. Miyokardial kasılmadaki artışın, kardiyak debinin artışı ve perivasküler boşluktan intravasküler boşluğa sıvı aktarımının bunda rol oynadığı belirtilmiştir.

Kristaloid solüsyonlarına eklenen hipertonic salina ile hipovolemik köpeklerde yapılan hematolojik çalışmalarda daha ça

buk ve anlamlı düzeltilmeler saptanmış. Bu değerlendirmeler trombosit sayısı, total protein, buccal mukoza kanama zamanı, protomin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ölçülerek yapılmış ve kontrol grubuna göre daha anlamlı sonuçlar alınmıştır¹⁹.

Şiddetli hemoraji şoklardaki köpeklere, 2400 Mosm /lt NaCl solüsyonun İV intravenöz enfüzyonunda şoktaki düzeltilmenin koloid ve kristaloid solüsyonlara göre sürekli olduğu görülmüştür. Hipertonik saline solüsyonu ile denerve akciğer ve denerve olmayan akciğer grupları oluşturularak yapılan çalışmada denerve akciğeri olan köpeklerde ortalama arter basıncının artması söz konusu olmamıştır. Bu da hipertonic NaCl enfüzyonuna pozitif sonuç almak için vagal traktusların sağlam olması gerektiğini göstermiştir¹⁸. Bu durum, innerve akciğerde spesifik ozmoreseptörlerinin varlığını düşündürmüştür. Bu inpluoların afferent yollarla santral sinir sistemindeki merkezlere taşındığı görüşü desteklenmiştir¹⁸.

Hemorajik şokun resüsitasyonunda, ringer laktat ile hipertonic saline solüsyonun tedavi edici etkileri koyunlarda karşılaştırılmış hipertonic saline solüsyonunun kardiyak outputu artırma etkisi anlamlı bulunmuştur. Ringer laktat ile başlangıçta görülen pulmoner hipertansiyon hipertonic saline solüsyonunun uygulanmasında görülmemiştir^{21,15,11,28}.

%7.2 hipertonic saline ve normal saline ile ringer laktatın şoktaki karşılaştırmaları yapılmış, torasik kanal lenf akımı, renal korteks ve karaciğer doku oksijen oranı hipertonic salinede diğer iki gruptan farklı ve iki kat yüksek görülmüştür.

Abdominal aorta operasyonlarında perioperatif sıvı replasmanının etkisi izotonik, hipertonic kristaloid solüsyonları ve hipertonic (HSL 250 meq / lt-514 os/lt) saline ve ringer laktat açısından karşılaştırılmış operasyon esnasında hipertonic saline solüsyonu ringer laktatın yarısı kadar gerekmiştir¹¹.

Bizim çalışmamızda; pulmoner arter basınçları sodyumnitroprusiat ve nitrogliserin ile düşürülen gruplarda pulmoner arter sağ ana pulmoner arter ve sol alt lob arteri ligasyonundan sonra denekler şoka girme durumuna girince ortalama arter basıncı 60 mmHg ve altına düşünce hipertonic saline solüsyonu verilmiş. Bu solüsyonun kardiovasküler sistemde meydana getirdiği etkilerden dolayı ortalama arter basıncında belirgin yükselme saptanmıştır.

Çeşitli ilaçların pulmoner hipertansiyon tedavisinde etkilerinin yetersiz, yan etkilerinin fazla olması kullanımlarını sınırlamaktadır. Aynı amaçla kullanılan ilaçlar pulmoner dolaşım için selektif değildirler.

Sodyumnitroprusiat ve nitrogliserin pulmoner hipertansiyonu düşürmek açısından tercih edilen ilaçlardır. Sodyumnitroprusiatın sistemik hipotansiyon yapıcı etkisi ve koroner perfüzyon basıncında düşmeler yapması nitrogliserinde görülmemektedir.

Çalışmamızda pulmoner arter basıncını düşürmesi amacıyla hem nitrogliserin hemde sodyumnitroprusiat uygulanan grupta pulmonerarter basınçları anlamlı bir şekilde düşmüştür. Bu etki sodyumnitroprusiatta daha hızlı nitrogliserinde ise daha yavaş olmuştur.

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada pulmoner hipertansiyonda nitrogliserin

ve sodyumnitroprussiatin etkileri karşılaştırılmış nitrogliserin pulmoner arter basıncının % 16 düşürürken, sodyumnitroprussiat pulmoner arter basıncını % 6 oranında düşürmüştür. Bizim çalışmamızda sodyumnitroprussiat pulmoner arter basıncını % 20 oranında düşürürken nitrogliserin % 13 oranında düşürmüştür. Bu farkın denek sayısının azlığıyla verilerin alındığı zamanın (takip zamanının) kısalığına bağlamaktayız⁹.

F. Christ ve arkadaşları abdominal aort anevrizmalarında perioperatif sıvı replasmanını hiperozmotik – hiperonkotik (250 ml % 7.2 NaCl ile % 6 dekstran (n=3), % 6 hydroxyethylstarch (HES) (n=4), ya da % 10 HES (n=5) ile 1000 ml HES % 10 ile karşılaştırarak yapmış, sonuçları kalp hızı, ortalama arter basıncı, santral venöz basınç, pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı ölçülerek değerlendirmiştir. Ortalama arter basıncındaki artış klempin aortadan kaldırılmasında hemen önce HHS verildiği zaman artmış deklempajdan sonraki 60' ölçülen değer HES verilen gruptan yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer sonuçlar alınmış sağ pulmoner arter ve sol alt lob pulmoner arter ligasyonundan sonra yükselen pulmoner hipertansiyonun nitrogliserin ve nitroprussit gibi ilaçlarla düşürülüp, köpeklerin şoka girmesi esnasında verilen %7.5'luk hipertonik solüsyonu ortalama arter basıncını %0.9'luk izotonik verilen gruba göre anlamlı bir şekilde yükselttiği saptanmıştır¹⁵.

Sodyum konsantrasyonu ile ilgili bu bulgular Dubick ve arkadaşlarının çalışmalarında da bulunmuş ancak nörolojik yan etkiye rastlanılmamıştır.

Yine bu çalışmada hipertonik ya da HHS'nin infüzyonu ile hemotokrit ve hemoglobinde düşmeler saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Abdominal aort anevrizmalarının onarımı sırasında tipik komplikasyon renal yetmezliktir. Bu yüzden renal yetmezliğin önlenmesi için ozmotik diüres sağlanıp aortun klempajından önce sıklıkla manitol verilir. HHS kullanıldığında ozmotik diüres olup, ortalama intraoperatif idrar çıkışı 2000 ml'dir. Bu yüzden de hipertonik solüsyonların bu anlamda da faydalı olduğuna inanılır. Ancak kreatin 2 mg'ın üzerinde ise bu hastalarda HHS verilmesinden kaçınılması önerilmiştir¹⁵.

Steven R. Ve arkadaşlarının abdominal aorta operasyonlarında intravenöz sıvı tedavisi için hipertonik sodyum laktat ile ringer laktat karşılaştırılması yapılmış, ringer laktat ve hipertonik sodyum laktatın uygulandığı grupta intraoperatif sodyum değerleri

ölçülmüş, hipertonik grupta operasyon esnasında ve operasyondan sonra anlamlı fark bulunmuştur. Ancak operasyondan sonraki 3'ü günde bu fark normal sınırlara inmiştir. Serum ozmolariteside aynı şekilde değerlendirilmiş ve operasyondan sonraki 3'ü günde normal değerine inmiştir. Bu seride de iki hasta kaybedilmiştir. Ölüm sebebi miyokardial infarktüs olarak belirtilmiş ancak renal yetmezlik vakalarına rastlanılmamıştır¹¹.

Bizim deneklerimizde de operasyon esnasında hipertonik solüsyon verildiği zaman alınan kan gazı değerlerinde sodyum seviyesinde artmalar potasyum seviyesinde düşmeler saptanmış, ancak denek şoktan çıkınca bu değerler normale dönmüştür.

Hermiller ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 9 primer pulmonar hipertansiyon olgusu incelenmiş nitrogliserinin pulmoner arter basıncını ve pulmoner rezistansı düşüren bir ilaç olduğu saptanmasına rağmen, kardiyak debiyi fazla artırmadığı görülmüştür²⁴.

Sağ total pulmoner ligasyonu ve sol alt lob pulmoner arter ligasyonu uygulanan deneklerde ligasyon sonrası pulmoner arter basıncında meydana gelen artışlar nitrogliserin ve nitroprussit ile düşürülmüş ve ligasyona bağlı oluşan şokta uygulanan hipertonik solüsyonun köpekleri şoktan çıkardığı saptanmıştır. Ortalama arter basınçlarındaki yükselme %0.9'luk izotonik uygulanan guruba göre anlamlı bulunmuştur.

Klinik uygulamada; volüm kaybı olmadan, akciğer embolisi sonucu oluşan şok veya şoka eğilimde %7.5'luk saline solüsyonunun kullanımına ait yeterli bilgi literatürde mevcut olmamakla birlikte, kullanımı esnasında hastanın böbrek fonksiyonlarının normal olması gerektiği kanaatindeyiz.

ÖZET

Akut pulmoner arter tıkanmalarında oluşan şiddetli hipotansiyon ve şokta hipertonic NaCl'nin etkisi ve oluşan pulmoner hipertansiyonun düşürülmesinde sodyumnitroprussiat ve nitrogliserinin etkilerinin karşılaştırılması amacı ile Dicle Üniversitesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi uzmanlık tezi olarak DÜSAM (Dicle Üniversitesi Sağlık Araştırma Merkezi)'nde 11'i dişi, 9'u erkek köpek üzerinde çalışıldı.

Deneklerin en küçüğü 6 aylık en büyüğü 2 yaşındaydı. Ortalama ağırlıkları 19 kg olarak saptanmıştı.

Tüm köpekler genel anestezi altında uyutularak operasyona alındılar. İnvaziv arter basınçları ölçümleri, sağ femoral arterden monitör yardımıyla yapıldı. Deneklerin hepsine sol torakotomi uygulanıp 5. İCA'dan toraksa girildikten sonra önce sol sonra sağ pulmoner arter gevşek olarak teyp ile dönüldü. Bu işlemten sonra pulmoner arter kanülü yerleştirilip ortalama pulmoner arter basınçları monitör yardımıyla kaydedildi.

Sağ ana pulmoner arter ve sol alt lob pulmoner arter ligasyonu yapıldıktan sonraki 3'-5'-10'-13'-15'-18'-21' larda pulmoner arter ve ortalama arter basınçları kaydedildi.

Deneklerin yarısına oluşan pulmoner hipertansiyonu düşürmek amacıyla sodyumnitroprussiat diğer yarısına nitrogliserin verildi. Bu ilaçların verilmesinden sonraki pulmoner arter basıncı ölçümleri kaydedildi. Deneklerde hipotansiyon ve şok durumu görüldüğünde % 7.5'luk NaCl infüzyonu yapıldı. Kontrol grubu olarak izotonik kullanıldı.

Sodyumnitroprussiat + %7.5 NaCl verilen grupta ortalama arter basınçları sodyumnitroprussiat + %0.9 izotonik verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttı. Nitrogliserin + %7.5 NaCl verilen grupta ortalama arter basınçlarındaki nitrogliserin + % 0.9 NaCl grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

SONUÇ

Bu çalışma akut pulmoner arter tıkanmalarında oluşan şiddetli hipotansiyon ve şokta hipertonic NaCl'nin etkisini araştırmak ve oluşan pulmoner hipertansiyonu düşürmek amacıyla infüze edilen sodyumnitroprussiat ve nitrogliserin etkisinin değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Yapılan araştırma sonucunda tüm deneklerde sağ ana pulmoner arter ve sol alt lob pulmoner arterin ligasyonu sonrasında pulmoner arter ortalama basınçları yükseldi ve ortalama arter basınçları düştü. Yükselmiş pulmoner arter basınçlarını düşürmek amacıyla uygulanan sodyumnitroprussiat ve nitrogliserin pulmoner arter basıncını anlamlı bir biçimde düşürdü. Pulmoner arter basıncını sodyumnitroprussiat nitrogliserine göre daha kısa sürede ve etkili bir biçimde düşürdü. Sodyumnitroprussiat % 20 oranında pulmoner arter basıncını düşürürken nitrogliserin % 13 oranında düşürdü.

Hipotansiyon ve şok a girim esnasında uygulanan hipertonic NaCl'nin etkileri 21' da ortalama arter basıncının ölçülmesiyle saptandı. Pulmoner arter basıncının sodyumnitroprussiat düşürüldüğü grupta % 7.5 NaCl'nin ortalama arter basıncını % 0.9'luk izotonik uygulanan gruba oranla istatistiki olarak anlamlı oranda artırdığı saptandı. Pulmoner arter basıncının nitrogliserin ile düşürüldüğü grupta %7.5 NaCl infüzyonunun %0.9, izotonik infüzyonu yapılan gruba göre ortalama arter basınçlarındaki artışı istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

Pulmoner arter basıncının etkili bir şekilde düşürüldüğü grupta, % 7.5'luk NaCl infüzyonunun denekleri şoktan çıkarıp vital parametreleri düzelttiği saptandı.

LİTERATÜR

1. EREN Nesimi Hipertonik tuz solüsyonunun, akut pulmoner arter tıkanmalarında oluşan hemodinamik değişikliklere etkisinin araştırılması. Dicle Üniv.Tıp Fakültesi Dergisi 15:195-208.1988.
2. Packer ,M.,Halperin,J.L,Brooks, K.M, Rothlauf, E.B., W.H.:Nitroglycerin therapy in the management of pulmonary hypertensive disorders Am.J.Med.,22:76,1984
3. Pearly .R.G.,Rosenthal,M.H,Schroeder, J.S., Asthon, J.P.A :Acute hemodynamic effects of nitroglycerin in pulmonary hypertension . Ann. Inter. Med. 99:9. 1983
4. Braunwald, E.: Heart Disease 2, Baskı, W.B. Saunders Co.1984
5. Hurst, J.W. Logue, R.B., Rackley, C. E., Schlant, R. C., Sonnenblick, E.H., Wallace, A.G., Wenger, N.K.: Tte Heart arteries and Veins, 6. Baskı Mc. Graw-Hill Book Co 1986
6. Fishman, A. P. : Primary pulmonary hypertension : More light or more tunnel Ann. Intern Med., 94:815 1981
7. Wang S.W.S., Pohl, J. E. F. , Rowlands, D. J. Wade, E. G. :Diazoxide in treatment of primary pulmonary hypertension . Br. Heart J. , 40: 572, 1978
8. Rubin, L. J. , Peter , Groves, B. M. , Reeves , J. T. Frosolono, M. , Handed, F. Cato, A. E. : Prostacycline –induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension . Circulation , 66 : 334, 1982
9. Pearly , R.G. , Rosenthal , M.H. Ashton, J. P. A. : Pulmonary vasodilator effects of nitroglycerin and sodium nitroprusside in canine oleic acid-induced pulmonary hypertension. Anesthesiology 58 : 514 , 1983
10. Sorkin , E. M. , Brogden , R. N. , Romankinewicz, J. A : Intravenous glyceryl trinitrate (nitroglycerin) . A rewiev of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs, 27 : 45, 1984
11. Steven R . Shackford, CDR, MC, USN, Michael J. Sise, LCDR,MC, USN, Hypertonic sodium lactate versus lactated Ringer's solution for intravenous fluid therapy in operations on the abdominal aorta. Surgery 41-51: 1983
12. Steven R, Shackford, M.D. F.A.C.S , Dale A. Fortlage, B.A Serum osmolar and electrolyte changes associated with large infusions of hypertonic sodium lactate for

intravascular volume expansion of patients undergoing aortic reconstruction Surgery, February 164: 127-136 : 1987

13. Smith GJ, Kramer GC, Perron P, Nakayama S, Gunther RA, Holcroft JW A comprasion of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep.Cir. Shock 1994 Dec ; 44 (4) : 238-46
14. Ditzza Gross, PH. D., Ezekiel H. Landau, M. D. Ahmed Assalia, M. D. Is hypertonic saline resuscitation safe in uncontrolled Hemorrhagic shock The Journal of Trauma 28 . 751-56 : 1988
15. F. Christ , M. Niklas , U. Kreimeier , L. Lauterjung , K. Peter and K. Messmer Hyperosmotic-hyperoncotic solution during abdominal aortic aneurysm (AAA) resection Acta Anesthesiol Scand 1997 : 41 : 62-67
16. Shackfoord SR , Norton CH, Todde MM Renal, cerebral , and pulmonary effects of hypertonic resuscitation in a porcine model of hemorrhagic shock. J Appl Physiol 1998 Mar, 84 (3) : 815-821
17. Spiers JP , Fabian TC, Kudsk KA, Proctor KG Resuscitation of hemorrhagic shock with hypertonic saline/dextran or lactated Ringer's suplementeed with AICA riboside Surgery 1988 Sep : 104(3) : 553-60.
18. Riad Naim Younes, M. D. , Frederico Aun, M. D. , F. A. C. S., Rute Miwa Tomida, M Sc, and Dario Birolini The role of lung innervation in the hemodynamic response to hypertonic sodium chloride solutions in hemorrhagic shock Surgery 95:5; 900-906:1985.
19. Gotoh K, Sakamoto A, Hashitomo K, Nakai T, Satoh T: Resuscitation from experimentally induced hemorrhagic shock with hypertonic saline. Am J. Surg 1987 Dec; 154(6): 585-8.
20. Cone JB, Wallace BH, Caldwell FT, Jr, Smith SD, Searcey R: Beneficial effects of a hypertonic solution for resuscitation in the presence of acute hemorrhage. Circ Shock 1993 May;40(1):29-36.
21. Nerlich M, Gunther R, Demling RH: Resuscitation from hemorrtonic shock with hypertonic saline or lactated Ringer's (effect on the pulmonary and systemic microcirculations). Circ Shock 1994 Dec ;44 (4): 238-46.
22. Gagnon G, Regoli D, Rioux F: Studies on the mechanism of action of various vasodilators. Br. J. Pharmacol, 70;219:1980.

23. Langbehn AF, Sheikzadeh A, Stierle U, Thoran P: Effect of buccal nitroglycerin on pulmonary artery pressure at rest and during exercise: A comparison with sublingual nitroglycerin in patients with coronary artery disease. *Z. Kardiol*, 72 (suppl 3): 239; 1983.
24. Hermiller JB, Bambach D, Thompson MJ, Huss P, Fontana ME, Magorien RD, Unverferth DV, Leier CV: Vasodilators and prostaglandin inhibitors in primary pulmonary hypertension. *Ann Inter. Med.* 97:480;1982.
25. Packer M, Halperin JL, Brooks KM, Rothlauf EB, WH: Nitroglycerin therapy in the management of pulmonary hypertensive disorders. *Am. J. Med.* 22:76 (6 A) 67, 1984.
26. Emilio R, Guilliono Fuster V, Gersh BJ, Mc Goon MD: Cardiology, Fundamentals and practice volume I, second edition, Cardiac failure 802-809. General Pharmacology, 731-34.
27. Vlahaken GJ, Lemmer JH, Behrendt DM, Austen WG: Handbook of patient care in cardiac surgery, fifth edition 117.
28. Azad A, Sheikh MD, MRCP, FRCPC; Joyce A, Eaker MD; Clifford C, Chin MD; Robert A, Gunther PhD; Georg C, Kramer PhD: Intraosseous resuscitation of hemorrhagic shock in a pediatric animal model using a low sodium hypertonic fluid. *Crit Care Med.* 1996 ;Vol. 24 No 6; 1054-61.
29. James W, Holcroft MD, Mary J, Vassar BSN , James E, Turner MD, Robert W, Derlet MD; And George C, Kramer PhD. % 3 NaCl and % 7.5 NaCl / Dextran 70 in the resuscitation of Severely Injured Patients. Ann Meeting of the American Surgical, Palm Beach, Florida. April 21-23: 279-286; 1987.
30. William P, Gunnar MD, Gary J, Merlotti MD, John Barret MD, Olga Jonasson MD: Resuscitation from Hemorrhagic Shock. *Ann Surgery* Decemberg 1986: 686-692.