

مروری بر روش‌های کنترل و کاهش خونریزی در حین اعمال جراحی بزرگ به ویژه جراحی‌های ستون مهره‌ای

دکتر سیدحسین صدرالسادات*، دکتر مهرداد شروقی**، دکتر محمدجواد زهتاب***،

دکتر فرساد ایمانی*، دکتر عباس امیرجمشیدی****

چکیده:

زمینه و هدف: خونریزی و کنترل آن فصل مشترک تمامی اعمال جراحی بوده که اهمیت آن در اعمال جراحی بزرگ خونریزی دهنده و یا اعمال جراحی که در فیلد محدود با میکروسکوپ انجام می‌شوند نمایان‌تر است. لذا تیم جراحی و بیهوشی همیشه به دنبال حل این مسئله هستند که چگونه میزان خونریزی حین عمل را کاهش داده تا عوارض ناشی از خونریزی و انتقال خون به بیماران کاسته شود.

مواد و روش‌ها: در این مقاله نگارندگان پس از بررسی اجمالی بیش از ۱۲۲ مقاله که در طی حدود ۶۰ سال اخیر در این زمینه نگاهشته شده است، مطالب را جمع‌بندی و نتیجه‌گیری نموده‌اند.

یافته‌ها: عوامل مؤثر در ایجاد و یا تشدید خونریزی حین عمل جراحی در سه گروه زیر کلاسه‌بندی شده: عوامل مربوط به جراحی، عوامل مربوط به بیمار و عوامل مربوط به بیهوشی. آنگاه روش‌های به حداقل رساندن خونریزی در حین عمل جراحی مطرح گردیده است.

نتیجه‌گیری: با شناخت عوامل سه گانه دخیل در ایجاد خونریزی و روش‌های کنترل آن جهت رسیدن به نتیجه مطلوب می‌توان شرایطی فراهم نمود تا اولاً (MAP (Mean Arterial Pressure در موضع عمل به حداقل مجاز و در حدود ۳۰-۴۰ میلی‌متر جیوه باشد و ثانیاً درناز وریدی در موضع عمل به راحتی صورت پذیرد.

واژه‌های کلیدی: جراحی ستون مهره‌ای، هیپوتانسیون کنترل شده، خونریزی جراحی

زمینه و هدف

است یا جراحی‌هایی که در فیلد محدود با میکروسکوپ انجام می‌گیرد نمایان‌تر می‌گردد. خونریزی در جراحی نواحی حساس

خونریزی و کنترل آن فصل مشترک تمامی اعمال جراحی است. اهمیت آن در جراحی‌های بزرگ که مقدار خونریزی زیاد

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدحسین صدرالسادات

تلفن: ۵-۰۴۱-۶۶۷۰۱۰۴۱

Email: Hsadrosadat@Yahoo.com

* استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا

** استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان رازی

*** استادیار گروه ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا

**** استاد گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۰۹/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۱۰/۱۲

www.SID.ir

خونریزی حین عمل و کاهش نیاز به خون را می‌توان به صورت زیر تقسیم‌بندی نمود:

۱- روش‌های به حداقل رساندن مقدار خونریزی حین عمل

۲- استفاده از مواد موضعی برای بند آوردن خون

۳- کاربرد روش‌های با حداقل تهاجم بافتی

خونریزی حین جراحی ناشی از قطع شدن عروق بوده که شدت آن تحت تأثیر عوامل متعددی است، خونریزی می‌تواند شریانی، وریدی یا مویرگی باشد.

مهمترین عامل تعیین کننده میزان خونریزی حین جراحی فشار متوسط شریانی (Mean Arterial Pressure (MAP می‌باشد که خود به برون ده قلبی [Cardiac (CO) Output] و مقاومت عروق محیطی [Peripheral Vascular Resistance (PVR)] بستگی دارد. مطالعه فیزیولوژی عوامل تعیین کننده CO، PVR، MAP خود مبحثی مفصل و مستقل می‌باشد که آشنایی با آن جهت پیشبرد جلوگیری و کاهش خونریزی حین عمل ضروری است.

جهت مرور مختصر بر عوامل مؤثر در ایجاد یا تشدید خونریزی حین جراحی می‌توان مطالب را به صورت زیر تقسیم‌بندی نمود:^۵

۱- عوامل مربوط به بیمار: شامل عوامل عروقی، هماتولوژیک، بافتی، نوروزنیک، هورمونی و متابولیک

۲- عوامل مربوط به جراحی: شامل مسائل عروقی، پوزیشن و انتقال خون

۳- عوامل مربوط به بیهوشی: شامل داروها، روش‌ها و عوامل جانبی

با توجه به اینکه در این مقاله مروری تمرکز ما بیشتر بر جراحی‌های نخاعی - مهره‌ای است، بر تعدادی از عوامل فوق بیشتر تأکید خواهیم نمود.

عوامل مربوط به بیمار

عوامل مربوط به بیمار که تمایل به خونریزی یا تداوم آن را باعث می‌شوند به طور خلاصه عبارتند از:

عوامل عروقی: برخی به وضعیت ساختمانی جدار عروق و برخی به حجم داخل عروقی مربوط می‌گردند، به عنوان مثال عروقی که در داخل منافذ استخوانی واقع شده‌اند، به دلیل عدم امکان روی هم خوابیدن

مثل سیستم عصبی از دغدغه‌های اصلی تیم جراحی و بیهوشی می‌باشد.

قطع عروق خونی، خونریزی را اجتناب‌ناپذیر کرده لذا هموستاز دقیق هر چند ممکن است نا کافی باشد، اما یکی از اصول مهم جراحی محسوب می‌شود.^۱ اگر میزان خونریزی از حد خاصی تجاوز کند مشکلات و خطرات چندی به شرح زیر را ایجاد می‌نماید:^۲ ۱- اختلالات و ناپایداری همودینامیک و در نتیجه کاهش ظرفیت حمل اکسیژن، کاهش فشار خون و برون ده قلبی (Cardiac Out Put) و کاهش پرفیوژن ارگان‌های حیاتی ۲- تأثیر منفی خونریزی در فیلد عمل بر دید جراح، طولانی شدن جراحی و آسیب به ساختمان‌های حساس اطراف محل عمل جراحی ۳- نیاز به انتقال خون و به دنبال آن عوارض زیادی که خود مبحث جداگانه و مفصلی را شامل می‌شود. هزینه‌های مربوط به جمع‌آوری، ذخیره و تزریق خون را نیز باید به این مجموعه افزود.

بدین ترتیب تعجب‌آور نیست که در دهه‌های اخیر شاهد تلاش‌های مستمر برای ابداع روش‌هایی جهت کاهش خونریزی حین جراحی و همچنین ذخیره کردن خون بیمار برای خود وی هستیم.

جالب است بدانیم که اساساً مقوله جراحی و طب "بدون خون" اولین بار برای رفع نیازهای فرقه مذهبی Jehovas Nitness که انتقال خون را حرام می‌دانند شکل گرفت، اما بعدها در جراحی با هدف به حداقل رساندن نیاز به خون دنبال شد.^۴

در این مقاله مروری (Systematic Review) هدف اصلی نگارندگان بررسی اجمالی مقالات و مطالعاتی است که طی حدود ۶۰ سال اخیر در زمینه کاهش خونریزی حین جراحی انجام پذیرفته است، که با استفاده از مخزن اطلاعاتی (PubMed) NBC بهره‌گیری از شصت سال تحقیق از سال ۱۹۴۴ تا سال ۲۰۰۶ تعداد ۱۲۲ مقاله مورد مطالعه، جمع‌بندی و نتیجه‌گیری قرار گرفت.

پیشینه مطلب

تلاش برای حفظ خون در حین جراحی، خصوصاً در جراحی‌های بزرگ و جراحی اطفال در سال‌های اخیر از اهمیت بالایی برخوردار گردیده است.^۵ روش‌های به حداقل رساندن

۲- استفاده از پوزیشن‌های مناسب، تخت عمل، فریم‌های مخصوص اهمیت زیادی دارد که به این قسمت بیشتر خواهیم پرداخت.

۳- استفاده به موقع از موادی که به کاهش خونریزی کمک می‌نمایند مانند Bone Wax که البته در کارهای نخاعی - مهره‌ای باید به حساسیت ساختمان‌های مجاور فیلد جراحی توجه داشت.

وضعیت قرارگیری بیمار (Posture)، اعمال جراحی نخاعی - مهره‌ای عمدتاً در وضعیت پرون (Prone) انجام می‌شود هر چند که برخی از مؤلفین وضعیت لترال (Lateral) را که بسیاری از عوارض مرتبط با وضعیت Prone را ندارد توصیه می‌نمایند.^{۱۱}

وضعیت قرارگیری بیمار در صورتی که دو هدف زیر را به دست دهد می‌تواند در کاهش خونریزی مؤثر باشد:

- ۱- بالاتر قرار دادن محل عمل نسبت به قلب
- ۲- ایجاد Venous Pooling که این مورد را به علاوه با داروها هم می‌توان ایجاد نمود.

به طور کلی در اعمال جراحی نخاعی - مهره‌ای، وضعیت قرارگیری بیمار تا حد زیادی خود را بر ما تحمیل می‌کند و جهت کاهش خونریزی به ما کمک زیادی نمی‌کند و بدین منظور نیاز است تا از تمهیدات دیگر در این مورد بهره گرفت.^۶

وضعیت پرون: در جراحی‌های نخاعی - مهره‌های اکثراً از این پوزیشن استفاده می‌شود. باید توجه داشت که مسئله مهم در این وضعیت، فشار وارد بر شکم و ورید اجوف تحتانی [Inferior Vena Cava (IVC)] بوده که سبب انسداد نسبی در سر راه عبور خون وریدی پاها و لگن شده و آن را به سمت وریدهای اپیدورال سوق داده و پر خونی و اتساع آنها را باعث می‌گردد.^۶

پس در این وضعیت آنچه اهمیت دارد به حداقل رساندن فشار بر شکم می‌باشد که در اینجا با بکار بردن تخت‌های عمل مناسب (Jacksonit)، Frame‌های مخصوص حمایتی (Relton-Hall) و Padding مناسب قابل اجرا است.

رعایت این موارد سبب می‌گردد که ضمن آزاد قرار گرفتن دیواره قدامی شکم، خطرات فشار به سایر بخش‌های بدن از چشم‌ها و سر و گردن گرفته تا اندام‌ها و اعصاب هم مرتفع گردد.^۸

دیواره بیشتر خونریزی می‌دهند و یا از جهت حجم داخل عروقی می‌توان به افزایش فشار هیپروستاتیک در زمان Volume Overloading یا زمانی که محل جراحی پایین‌تر از قلب قرار می‌گیرد، اشاره کرد.^{۱۲}

معمولاً خونریزی‌های مربوط به جدار عروق را با خونریزی‌های پلاکتی در یک گروه جای می‌دهند زیرا هر دو با پورپورا همراهند^{۱۲} این نوع خونریزی‌ها معمولاً در خراش‌ها و بریدگی‌های سطحی زیاد بوده و عمدتاً تأخیری یا با هماتوم عمقی همراه می‌باشند.^{۱۲}

عوامل هماتولوژیک: عواملی هستند که به صورت ارثی یا اکتسابی (مثل امراض کبدی)^{۱۲} روی عملکرد یا غلظت فاکتورهای انعقادی در خون تأثیر می‌گذارند.

عوامل بافتی: شامل میزان Vascularity طبیعی هر بافت یا تغییرات پاتولوژیک عروقی هر بافت به دنبال التهابات یا اسکارهای قبلی می‌باشد.

عوامل نوروزنیک: شامل کاهش تون سمپاتیک عروق است مثل آنچه در بی‌حسی‌های رژیونال رخ می‌دهد.

عوامل متابولیک و شیمیایی: شامل تغییرات هورمونی (تأثیر گلوکوکورتیکوئیدها بر استحکام دیواره عروق)، کمبود املاح و ویتامین‌ها (کمبود کلسیم، Vit C, Vit K) تغییرات شیمی خون مثل هیپرکاری، اسیدوز؛ هایپوکسی و تب که سبب اتساع عروق می‌گردند.

به هر حال در رابطه با علل خونریزی مربوط به بیمار تقریباً تمام آنها را می‌توان با گرفتن شرح حال از بیمار، معاینه فیزیکی و برخی تست‌های آزمایشگاهی قبل از عمل تشخیص داد و اقدامات اصلاحی یا تعدیلی مناسب را به انجام رساند.

کلیات عوامل مربوط به جراحی

موارد مربوط به جراحی که در کاهش خونریزی حین عمل مؤثرند متعدد بوده که به برخی از آنها اشاره می‌کنیم:

- ۱- تکنیک جراحی انتخابی از سوی جراح^۷ خصوصاً در جراحی‌های اصلاح اسکلیوز و در زمان جدا کردن عضلات جداکننده مهره‌ها از روی زوائد خاری مهره‌ای و لامیناها از اهمیت بالایی برخوردار است. استفاده از روش‌های کم‌تهاجمی به دلیل انسزیون کوچکتر و دستکاری محدودتر با خونریزی کمتری همراه می‌باشد.^{۱۳}

^{۲۱}Papir شش مورد فیوژن دیسک بین مهره‌ای را همراه با توراکوسکپی قدامی و وسیله‌گذاری (Instrumentation) خلفی در وضعیت پرون و دو مورد را در وضعیت لترال انجام داد و دید که مدت زمان جراحی در وضعیت لترال کوتاهتر بوده است. به هر حال عده‌ای از مولفین بر این عقیده‌اند که جراحی‌هایی مثل وسیله‌گذاری قدامی - خلفی، دیسککتومی، اصلاح قدامی - خلفی اسکولیوز، جا اندازی اسپوندیلولیتیزیس اگر در وضعیت لترال انجام شوند فواید مسلمی را برای تیم بیهوشی و جراحی دربر خواهد داشت و خونریزی نیز کمتر خواهد بود.^{۱۱}

کلیاتی در مورد عوامل مربوط به بیهوشی

روش‌های بیهوشی انتخابی و داروهای بیهوشی می‌تواند در میزان خونریزی حین عمل اثرات مستقیمی داشته باشد که در این بررسی به برخی از نکات بارز و تعیین کننده آن اشاره می‌کنیم.

۱- تأثیرات تهویه با فشار مثبت Intermittent Positive Pressure Ventilation (IPPV): در شرایط عادی بازگشت وریدی به قلب اساساً در زمان دم صورت می‌گیرد.

IPPV با ایجاد فشار مثبت در قفسه سینه این بازگشت را کاهش می‌دهد و CO را کم می‌کند اما در یک فرد سالم با حجم نرمال خون در گردش به دلیل مانور والسالوا و تکیکاردی رفلکسی، CO کاهش چندانی پیدا نمی‌کند.^{۲۲} مگر این که با کاربرد بتابلوکرها یا گانلگین بلوکرها^{۲۳} پاسخ‌های جبرانی را تضعیف نمائیم.^{۲۳}

به طور کلی IPPV یک همراه کمک کننده مفید برای انجام روش‌های Deliberate Hypotention (DH) می‌باشد.

۲- اثرات کنترل کننده PCO₂ بر جریان خون بافتی: CO₂ به طور لوکال به عنوان یک وازودیلاتور عمل می‌کند پس حفظ سطح خونی مناسب آن حین عمل جراحی می‌تواند به کاهش خونریزی حین عمل کمک نماید.

۳- روش‌های دارویی کاهش MAP: روش‌های دارویی عمدتاً دو دسته‌اند: الف) بلوک کننده‌های سیستم سمپاتییک در هر جای مسیر، از مراکز سمپاتییک مغزی تا عروق و قلب؛ ب) داروهای دارای اثرات مستقیم دیلاتوری بر عروق از طریق غیر از گیرنده‌های سمپاتییک عروقی.^{۲۴}

^{۱۲}Rigamati در یک مطالعه تصادفی آینده‌نگر، فشار داخل شکم را در جراحی Micro Discectomy طی دو وضعیت پرون با حمایت Reton- Hall Frame و وضعیت Knee Chest با تخت عمل Andrew مقایسه نمود اما رابطه‌ای بین میزان خونریزی و فشار داخل شکم ندید، شاید دلیل آن باشد که خونریزی به عوامل دیگری غیر از فشار شکمی هم بستگی دارد. هیچ ابزاری به خوبی Relton - Hall Frame به کاهش خونریزی در پوزیشن پرون کمک نمی‌کند.^{۱۳}

^{۱۴}Lee وضعیت فشار بر IVC را در پوزیشن پرون بررسی نمود و دید که در این پوزیشن با استفاده از پدهای سنتی، فشار IVC بطور متوسط ۱۵/۲ میلی‌متر جیوه بوده در حالی که در صورت استفاده از Relton-Hall Frame، این فشار بطور متوسط به ۸/۲ میلی‌متر جیوه کاهش می‌یابد.

وضعیت لترال بکوبیتوس: عوارض و مشکلات ناشی از وضعیت پرون مثل فشار بر چشم، عدم امکان اقدام سریع اجرای عملیات احیاء، فشار بر شکم و کشش و فشار بر رشته‌ها و شبکه‌های عصبی تمایل به وضعیت لترال را افزایش داد. آیا می‌توان برای اجتناب از افزایش خونریزی در وضعیت پرون از وضعیت لترال به عنوان یک جایگزین مناسب استفاده نمود؟

^{۱۵}Fourney در جریان جراحی‌های مهره‌ای با دسترسی همزمان قدامی - خلفی به مهره‌ها تحت وضعیت لترال، آن را رویکردی بی‌خطر و جایگزین منطقی برای دسترسی به تومورهای نخاع سینه‌ای و کمری در هر دو ستون قدامی و خلفی نخاع یافت.

^{۱۶}Dagher جراحی میکرو دیسککتومی کمری را در وضعیت لترال و تحت بیهوشی اسپانیال انجام داد. ^{۱۷}Cytsalski در جراحی‌های سطح T1-T5 با دور کردن اسکاپولا از محل عمل وضع لترال تعدیل شده‌ای را بکار برد و بهبودی نورولوژیک و نتیجه عمل مناسب را در ۷۵ درصد موارد دید.

^{۱۸}Baulot توراکوسکپی را در وضعیت لترال انجام داد. ^{۱۹}Wawro وضعیت لترال را برای رویکرد خلفی - قدامی در اصلاح کیفیت تروماتیک پیشنهاد می‌کند. ^{۲۰}Dellaualle در مطالعه‌ای به این نتیجه رسید که وضعیت لترال سبب کشش شبکه بازویی یا ناراحتی کتف می‌گردد که با قرار دادن مناسب بالش‌های قابل باد شدن تا حد زیادی از این مشکل جلوگیری می‌شود.

بلوک گانگلیون‌های سمپاتیک

داروهای گانگلیون بلوکر یا از طریق فعال‌سازی و دیپولاریزه کردن سلول‌های گانگلیونی عمل می‌کنند^۶ یا از راه رقابت با استیل کولین^{۲۶،۲۵} محل اثر نهایی این داروها بستر آرتریولی است. علیرغم اینکه این اثر به آرامی و ضعیف است اما گستردگی بستر آرتریولی اثر نهایی را قابل توجه می‌سازد.^{۲۷} تری‌متافان داروی رایج و مشهور در این گروه است که ضمن دارا بودن اثرات دیلاتوری مستقیم و غیر مستقیم بر عروق، از طریق رهاسازی هیستامین و بلوک آلفا هم مقداری اثر می‌کند^{۲۸،۲۹} این دارو چون کوتاه اثر می‌باشد بهتر است که به صورت انفیوژیون مصرف گردد^{۳۰} معمولاً جهت کنترل ضربان قلب نیاز به بتا بلوکرها می‌باشد.^{۳۱}

داروهای با اثر مستقیم دیلاتوری بر عروق (عوامل هیپوتانسیو قوی)

اساساً دو داروی نیتروپروساید و تری نیتروگلیسیرین در این گروه مطرح می‌باشند. هر دو دارو بدون اثر برگیرنده‌های آلفا و بتا و از راه تأثیر مستقیم بر دیواره ونول‌ها و آرتریول‌ها (شاید از طریق تأثیر بر نقل و انتقال کلسیم) سبب اتساع آنها می‌گردند.^{۳۲-۳۴} Fomhy^{۳۵}، نیتروگلیسیرین را برای کاهش خونریزی حین جراحی بکار برد. در طی جراحی‌های نخاعی - مهره‌ای کاربرد داروی رایج‌تر سدیم نیتروپروساید با خطر ایجاد تولرانس، تاکی فیلاکسی و مسمومیت سیانیدی همراه است.^{۳۶} در حالیکه نیتروگلیسیرین را در جراحی‌های قلبی یا توتال هیپ برای کاهش خونریزی، با هالوتان مقایسه کرده‌اند و آن را مناسب‌تر و بی‌خطرتر یافته‌اند علاوه بر اینکه زمان عمل و ریکاوری را هم کوتاه‌تر کرده است.^{۳۷،۳۸} تقریباً در مورد تمامی داروهای هیپوتانسیو یک تاکیکاردی رفلکسی رخ می‌دهد، خصوصاً در اطفال که برون ده قلبی آنها به ضربان قلب وابسته است، مانع از کنترل فشار خون شده و نیاز به دوزهای بالاتر از داروی هیپوتانسیو را ایجاد می‌کند. اهمیت نسبی این مکانیزم در مورد هر داروی هیپوتانسیو با داروی دیگر متفاوت است به طوری که در مورد سدیم نیتروپروساید افت فشار خون همراه با افزایش ضربان قلبی، CO و فعال شدن سیستم رنین و رهاسازی کاتکولامینی است.^{۳۹-۴۲} ولی در مورد گانگلیون بلوکرها، صعود کاتکولامینی و فعال شدن سیستم رنین

خفیف‌تر است.^{۴۳-۴۵} Kuplan^{۴۶} متوجه شد که در طی جراحی‌های قلبی نیتروگلیسیرین تغییر فاحشی در ضربان قلبی ایجاد نمی‌کند.^{۴۷} Bule و Daucher^{۴۸} هم این موضوع را تأیید کرده‌اند و علت آن را کاهش تدریجی فشار خون دانسته‌اند. به هر حال مسئله کنترل ضربان قلب در مورد سدیم نیتروپروساید بیشتر مطرح می‌باشد.

برای کنترل ضربان قلب روش‌های مختلفی مثل مصرف بتابلوکرها، هالوتان، مصرف توأم داروهای هیپوتانسیو و مهار کننده‌های سیستم رنین - آنژیوتانسین پیشنهاد شده است،^{۴۹-۵۱} که به صورت خوراکی قبل از عمل داده می‌شود. مصرف خوراکی عوامل محرک آلفا - ۲^{۵۲،۵۴} مثل کلونیدین را نیز در آرام کردن سیستم قلبی عروقی و کاهش بارز در مصرف عوامل هوشبر و هیپوتانسیو مؤثر دانسته‌اند.^{۵۲،۵۵} مصرف توأم سدیم نیتروپروساید با تری‌متافان سبب کاهش دوز هر یک و عدم بروز تاکی فیلاکسی و کاهش شدت تاکی کاردی و عدم ایجاد هیپوتانسیون رفلکسی و محیط خشک‌تر جراحی می‌گردد.^{۵۶-۵۸}

جالب توجه اینکه در DH بر خلاف هیپوتانسیون ناشی از شوک، آسیب ارگانی نخواهیم داشت. یکی از معیارهای تمایز بین این دو نوع هیپوتانسیون، اختلاف فشار سیستولیک در قبل و بعد از یک تنفس IPPV است. این مقدار در شوک و هیپوولمی مطلق بارزتر از DH می‌باشد.^{۵۹}

تمامی هوشبرهای تبخیری به ویژه انفلوران اثر عوامل وازودیلاتور را تشدید می‌نمایند.^{۶۰،۶۱} عوامل تبخیری به ویژه انفلوران را از همراهان تکمیلی کاربرد وازودیلاتورها می‌دانند.^{۶۲}

عوامل هیپوتانسیو با قدرت متوسط

یک سری از عوامل هیپوتانسیو به دلیل اینکه قوی عمل نمی‌کنند به صورت کمکی و همراه با سایر روش‌های DH بکار می‌روند و یا اصولاً در مواردی که نیاز به هیپوتانسیون قوی نیست مصرف می‌شوند.

آندوزین: یک روش جایگزین برای نیتروپروساید یا نیتروگلیسیرین؛ مشتقات پورین است.^{۶۳،۶۴} این مواد در ناحیه پره سیناپسی باعث مهار رهاسازی ترانسمیتر سمپاتیکی می‌شوند.^{۶۵} این مواد تاکی فیلاکسی، هیپوتانسیون

تجویز می‌کنند که به صورت پریمد به بیماران داده می‌شود. Murakami^{۸۲} در یک مطالعه نتیجه گرفت که مصرف کلونیدین قبل از عمل، دوز پروستاگلندین را کاهش داده و تأثیر آن را در کاهش خونریزی افزایش می‌دهد.

۴- هوشبرهای تبخیری

هر چند هوشبرهای تبخیری بصورت وابسته به دوز باعث دپرسیون انقباض میوکارد میشوند اما مکانیسم این اثر کاملاً مشخص نیست.^{۸۵ و ۸۴}

مکانیسم هیپوتانسیون ناشی از یک بیهوشی عمیق با هوشبرهای تبخیری ناشی از عوامل زیر است:^{۸۶}

(الف) کاهش کنترل وازوموتور مرکزی

(ب) کاهش PVR با اثر مستقیم وریدی و شریانی^{۸۷}

(ج) دپرسیون مستقیم میوکارد^{۸۸}

به لحاظ دپرسیون میوکارد، هالوتان از ایزوفلوران و انفلوران قوی‌تر است^{۲۷-۲۵} شاید خاصیت تحریک بتای ایزوفلوران اثرات دپرسیون قلبی آن را تعدیل می‌کند هر چند که برخی مطالعات این نظر را رد کرده‌اند.^{۹۰ و ۸۹}

Kurt^{۹۱} طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۵ اثرات هوشبرهای تبخیری جدید یعنی سووفلوران و دس فلوران را با ایزوفلوران در انجام DH برای جراحی‌های نخاعی - مهره‌ای مقایسه نمود و نتیجه گرفت که کنترل فشار خون با سووفلوران و ایزوفلوران بهتر از دس فلوران می‌باشد و کنترل خونریزی با دو عامل اول بهتر از دس فلوران است هر چند تفاوت آماری قابل توجه نبود.

Bernard^{۹۲} اثرات متابولیک و همودینامیک عمومی D.H

ناشی از ایزوفلوران و سدیم نیترو پروساید را در آرتروپلاستی کامل لگن را مقایسه نمود که علیرغم اثرات یکسان آنها، ایزوفلوران در کنار کاهش PVR، تغییری در اندکس قلبی (CI) ایجاد نمود اما سدیم نیترو پروساید CI را بالا برده بود به علاوه کل مایعات جایگزین در مورد نیتروپروساید افزایش یافته بود.

Washburn^{۹۳} ویژگی سینرژیک همراه شدن هالوتان با

مرفین را در جراحی‌های بزرگ ماکسیلوفاشیال مورد تأکید قرار می‌دهد و کاربرد این دو دارو را با یکدیگر موجب بی‌نیازی از کاربرد وازودیلاتورها و گانگلیون بلوکرهای قوی و در نتیجه دوری از عوارض آنها می‌داند. خصوصاً اگر از IPPV، اداره مایعات و تنظیم پوزیشن بدن هم استفاده گردد چون هالوتان با افزایش غلظت باعث اختلال در انقباض میوکارد می‌گردد

رفلکسی و نوسانات فشار خون نمی‌دهند، مصرف اکسیژن بدن را کاهش داده و CO را افزایش می‌دهند.^{۶۷ و ۶۶}

لا بتولول: یک بلوکر انتخابی آلفا-۱ و غیر انتخابی بتا-۱ و بتا-۲ که همزمان CO و PVR را کاهش می‌دهد.^{۶۹ و ۶۸} هر چند به دلیل بلوک بتا-۲ تاکیکاردی رفلکسی ندارد^{۷۰} اما شروع اثر کندی داشته و داروی هیپوتانسیو مطلوبی نیست^{۷۱} و طول اثرش بالا است^{۷۲} همراهی عوامل تبخیری با آن کیفیت هیپوتانسیون را بسیار مطلوب‌تر می‌نماید.^{۷۳}

اسمولول: عیب عمومی بتا بلوکرها که اثر طولانی آنها می‌باشد را ندارد.^{۷۵ و ۷۴} در یک بیهوشی متوازن با ایزوفلوران با آن می‌توان MAP را ۱۵ درصد کاهش داد در حالی که ضربان قلب هم کاهش می‌یابد. به دلیل عدم صعود رنین پلاسما هیپوتانسیون حاصله پایدار می‌باشد.^{۷۶}

بلوکرهای کانال کلسیم: به دلیل اثرات دپرسیون میوکاردی آنها، حفظ سطح کنترل شده و مطلوب از هیپوتانسیون با آنها مشکل می‌باشد.^{۷۸ و ۷۷}

نیکاردیپین اولین داروی تزریقی این گروه می‌باشد که به خوبی می‌توان جهت DH از آن استفاده کرد یک وازودیلاتور خالص است که وازواسپاسم مغزی از عوارض آن است.^{۷۹} Lee در مقایسه‌ای که بین اثر نیکاردیپین و ایزوفلوران بر جریان خون عضلات پا در اسپینال در جراحی نخاعی انجام داد نتیجه گرفت که ایزوفلوران بطور متوسط ۳۳/۷ درصد در حالی که نیکاردیپین به طور متوسط ۸۲/۵ درصد آن را افزایش می‌دهند.

Urapidil یک آلفا بلوکر با اثر برگرنده سروتونین

مغزی است. این دارو ضمن حفظ CO، تاکیکاردی هم نمی‌دهد^{۸۰} در اروپا رواج دارد، اغلب به همراه ایزوفلوران بکار می‌رود، اثر سوئی ندارد و جهت انجام یک DH متوسط (MAP=70 mmHg) مناسب است.^{۸۱}

پروستاگلندین: این ماده نیز احتمالاً اثرات هیپوتانسیو دارد. در ۱۴ مورد ماستکتومی، ۱۲ مورد نزدیک به ۴۰ میلی‌متر جیوه افت فشار خون ایجاد کرده، که پس از قطع دارو بر طرف گردیده است و عارضه خاصی هم دیده نشده است.^{۸۲} این دارو جهت DH قوی مناسب نمی‌باشد.

کلونیدین: این دارو را به صورت خوراکی قبل از عمل به عنوان یک داروی تقویت کننده تمامی روش‌های DH

۳- ایجاد یک DH قوی و کوتاه مدت که در جراحی‌های عروق و جراحی اعصاب با کاربرد واژودیلاتورهای با اثر مستقیم قابل انجام است.^۶

جهت انجام موفق DH، همکاری تنگاتنگ تیم‌های جراحی و بیهوشی از ضروریات است^{۱۶} القای عمدی یک وضعیت هیپوتانسیو برای ایجاد یک محیط جراحی بدون خون را **Controlled Hypotension** می‌نامند.^۱

Dutton^{۹۸} معتقد است که DH در طی جراحی‌های بزرگ نخاعی - مهره‌ای خونریزی و نیاز به انتقال خون را کاهش می‌دهد که این یا از راه افزایش غلظت عوامل تبخیری یا انفیوژن مداوم و واژودیلاتورهای با اثر مستقیم میسر می‌گردد. اما لازمه آن تسلط کافی بر فیزیولوژی شوک هموراژیک و مانیتورینگ دقیق همودینامیک در حین عمل می‌باشد تا از آسیب به ارگان‌های هدف و ایجاد واژوکنستریکسیون اجتناب گردد.

کاهش خونریزی نه تنها برای حفظ تعادل همودینامیک بیمار مهم است بلکه باعث ایجاد دید بهتری برای جراح در حین عمل می‌گردد که در جراحی‌های نخاعی - مهره‌ای موضوع اخیر اهمیت خاصی دارد زیرا ساختمان‌های عصبی بسیار ظریف و مهمی در فیلد عمل قرار دارند. در اعمال جراحی بزرگ نخاعی مثل اصلاح اسکولیوز با فیوژن خلفی، خونریزی زیادی حین یا پس از جراحی رخ می‌دهد که DH به عنوان راهی برای کاهش خونریزی و بهبود شرایط جراحی مطرح می‌باشد.^{۱۰۸ و ۱۰۷}

بی‌خطری روش‌های انجام DH در رعایت دو نکته نهفته است:^{۱۱۰ و ۱۰۹}

- ۱- میزان کاهش فشار خون قابل کنترل می‌باشد
 - ۲- وضعیت برگشت پذیر باشد
- برای دست یابی به اهداف بالا باید اصول زیر را مد نظر داشت:^۱

- ۱- انتخاب بیمار و روش مناسب
- ۲- حجم خون و هماتوکریت مناسب قبل از عمل
- ۳- جایگزینی خون از دست رفته
- ۴- استفاده از پوزیشن مناسب
- ۵- شناخت عوامل کنترل کننده فشار خون
- ۶- عمق مناسب بیهوشی
- ۷- شناخت و تسلط کافی به روش به کار رفته
- ۸- کنترل مناسب تنفس

نمی‌توان از بیهوشی عمیق با آن به عنوان تنها راه ایجاد DH استفاده کرد.^{۹۶} به طور کلی از میان عوامل هوشبر تبخیری، ایزوفلوران جهت اعمال DH داروی انتخابی است خصوصاً که این دارو، رفلکس‌های بارورسپتوری را هم کمتر مختل می‌کند.^{۹۷}

۵- شل کننده‌های عضلانی غیر دیپولاریزان این داروها از دو طریق می‌توانند به اعمال DH کمک نمایند:

الف) امکان IPPV را فراهم می‌کنند

ب) برخی از آنها اثرات هیپوتانسیو دارند که اساساً به دلیل خاصیت رهاسازی هیستامین آنها می‌باشد که داروی شاخص آنها کورار می‌باشد.^۶

۶- Deliberate (Controlled) Hypotension

از مؤثرترین روش‌های کاهش خونریزی حین جراحی، کاهش فشار خون یا به عبارتی کاهش MAP می‌باشد. DH در طی بیهوشی برای جراحی‌های بزرگ نخاعی، سبب کاهش خونریزی حین جراحی و کاهش نیاز به انتقال خون می‌گردد.^{۹۸}

روش‌های مختلفی برای اعمال DH شرح داده شده است.^{۹۹-۱۰۲} که در مجموع دو روش اصلی بدین منظور مطرح می‌شود:

روش سنتی که بیمار را در سطح سبکی از بیهوشی با یک راه هوایی تضمین شده و برقراری مانیتورینگ کافی تحت یک گانگلیون بلوکر یا یک داروی متسع کننده عروقی با اثر مستقیم، در حالت هیپوتانسیو نگه می‌دارند. در این روش ترجیح داده می‌شود که همزمان از یک بتابلوکر استفاده شود.^{۱۰۲} برخی از متخصصین بیهوشی سعی می‌کنند بدون داروهای هیپوتانسیو وریدی، با عمیق کردن سطح بیهوشی، کاربرد تهویه مناسب و پوزیشن مطلوب، فشار خون را کنترل نمایند.^{۱۰۳-۱۰۵}

اصولاً روش‌های مختلف اعمال DH در سه حوزه اصلی جراحی اعمال می‌گردند:

۱- ایجاد کاهش متوسطی در خونریزی مثلاً در جراحی‌های ارتوپدی که با اعمال IPPV و کاربرد عوامل تبخیری میسر می‌باشد.

۲- ایجاد یک واژوکنستریکسیون موضعی توأم با DH متوسط که توسط کاربرد گانگلیون بلوکرها و بتا بلوکرها قابل انجام است و در جراحی‌های ترمیمی و زیبایی و ENT کاربرد دارد.

رویکردهای ترکیبی

بلوک گانگلیونی

تنظیم وضعیت

تنظیم تنفس

اساساً جهت اعمال DH، نباید به دپرسیون C.O متوسل شد زیرا سبب وازوکنستریکسیون و کاهش پرفیوژن ارگان‌های حساس می‌گردد هر چند که این وضعیت ممکن است به طور ناخواسته ایجاد گردد.^۱

زمینه‌های فیزیولوژیک در اجرای DH

هر چند خونریزی وریدی گاهی ممکن است تشدید شود اما مهمترین عامل تعیین کننده میزان خونریزی حین جراحی، فشار متوسط شریانی (MAP) می‌باشد.

MAP مستقیماً به CO و PVR بستگی داشته و اصولاً با دستکاری PVR می‌توان اقدام به انجام DH نمود.

عامل اصلی کنترل کننده PVR، فعالیت سیستم سمپاتیک است و قطع این مسیر در هر نقطه آن از مراکز وازوموتور و سمپاتیک مغزی تا انتهای عصبی قلبی - عروقی سبب اتساع عروقی و گاهی کاهش قدرت انقباضی قلب می‌گردد.

نتیجه‌گیری

با شناخت عوامل سه گانه دخیل در ایجاد خونریزی و روش‌های کنترل آن جهت رسیدن به نتیجه مطلوب می‌توان شرایطی فراهم نمود تا اولاً MAP در موضع عمل به حداقل مجاز و در حدود ۳۰-۴۰ میلی‌متر جیوه باشد و ثانیاً درناز وریدی در موضع عمل به راحتی پذیرد. تا بدینوسیله میزان خونریزی حین عمل به حداقل ممکن کاهش یافته و نیاز به انتقال خون به حداقل برسد به علاوه فیلد جراحی، فیلدی نسبتاً خشک باشد و زمان جراحی هم کاهش یابد.

۹- به اتمام رساندن DH

۱۰- مراقبت‌های لازم پس از جراحی

موارد ممنوعیت DH که مثل موارد توصیه آن نسبی است

ولی توجه به آن مهم است.^۱ عبارتند از:

۱- بیماری‌های پیشرفته احشائی و مغزی

۲- آنمی، شوک یا خونریزی قبل از عمل

۳- مهارت ناکافی یا عدم مهیا بودن وسایل و امکانات

لازم^{۱۱۱}

برای انجام DH توجه به سه عامل PVR، CO و حجم کلی خون در گردش در درجه اول اهمیت است که کاهش هر یک سبب کاهش فشار خون می‌گردد.^{۱۱۲}

روش‌های انجام DH را که قبلاً به آنها اشاره کردیم به طور خلاصه می‌توان به شرح زیر تقسیم‌بندی نمود:

کاهش کنترل شده حجم خون

آرتریوتومی^{۱۱۳} و^{۱۱۴}

بلوک‌ها (برای کاهش مقاومت عروق محیطی)

توتال اسپانیال و اپیدورال^{۱۱۵} و^{۱۱۶}

دخالته دارویی (برای کاهش PVR)

بلوک‌های گانگلیونی^{۱۱۷}

بلوک‌های سمپاتیکی مرکزی و محیطی

وازدیلاتورهای مستقیم محیطی

سدیم نیتروپروساید و تری نیتروگلیسرین^{۱۱۸} و^{۱۱۹}

آدنوزین

سرد کردن و کاهش متابولیسم بدن^{۱۲۰-۱۲۲}

کاهش برون ده قلبی (CO)

کاهش قدرت انقباضی قلب^{۱۲۲}

بی‌هوشی عمومی عمیق

کاهش بازگشت وریدی

تجمع خون در وریدها^{۲۲}

تنفس با فشار مثبت^{۱۲۲}

تنظیم وضعیت قرارگیری بیمار^{۲۳}

Abstract:

A Systematic Review of Methods Designated for Control of Bleeding during Major Operations, especially those Performed upon the Spinal Column

Sadrosadat S.H.MD^{}, Shorooghi M. MD^{**}, Zehtab M.J. MD^{***}*

Imani. F. MD^{}, Amirjamshidi A. MD^{****}*

Introduction & Objective: Bleeding and its control is a critical issue in all surgeries and its importance is obvious especially during major surgeries and those performed microscopically in a limited field. Thus, the operating team is always looking for a guideline to reduce the amount of bleeding during surgery in order to decline blood loss and transfusion complications.

Materials & Methods: This is a systematic reviewing of more than 122 articles published in the recent 60 years.

Results: Factors which lead to or accelerate bleeding during operation were categorized into three groups including factors related to the operation, factors related to the patient, and those related to the anesthesia, then we discuss about different methods used in minimizing blood loss during operation.

Conclusions: Regarding these three factors affecting the amount of bleeding and the methods used for controlling hemorrhage in order to meet optimal results, it maybe possible to prepare conditions in which we are able to maintain Mean Arterial Pressure (MAP) in a range of 30-40 mmHg while having a good venous drainage in the field of operation.

Key Words: Spinal Column Surgery, Controlled Hypotension, Bleeding

** Associate Professor of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Sina Hospital, Tehran, Iran*

*** Associate Professor of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Razi Hospital, Tehran, Iran*

**** Associate Professor of Orthopedics, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

***** Professor of Neurosurgery, Sina Hospital, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran*

References:

1. Vincent. J. Collins, principles of Anesthesiology-third edition-Vol:1-Lea and Febiger-P; 187-189,1056-1090.
2. Grundy. BL, Nash.CL, Brown R.V-Deliberate Hypotension for scoliosis fusion, *Anesthesiology*, 51: s78-1979.
3. Sollevi. A, Hypotensive Anesthesia and blood loss, *Acta Anesth. Scand-* 32 (Supp B) 39-43 1988.
4. Savarese. D waitkus. H, Stewart. FM, callery. M, Blood less medicin and surgery, *J. intensive. Care Med* - 14: 20-33-1999.
5. Etsuro. K. Motogama, Smiths. Anesthesia for infants and children, fifth edition, Mosby, P: 371-390-1990.
6. J.F. nunn, General Anesthesia, fifth edition, butter worth, P: 567-569-1989.
7. Relton. JES: Anesthesia in the original correction of scoliosis boston, little Brown and Co, 1975.
8. Schwent ker. EP, posterior fusion of spine for scoliosis surgical rounds, 1:12 - 1978.
9. Cleveland clinic, spine institute, <http://cms.clevelandclinic.org>, 2006.
10. Update on minimally invasive spine fusion surgery - <http://www.spine-health.com>
11. Dr. P. Gopinath, *J. of. Orthopaedics*, 2(5) e 1- 2005.
12. Rigamont. A. Prone versus knee, chest position for micro discectomy: a study of intra, abdominal pressure and intra operative bleeding, *spine*, Sep.1; 30 (17): 1918 -23. 2005.
13. Relton and Hall. JE, An Operation frame for spinal fusion. A new apparatus designed to reduce Hemorrhage during operation, *J. Bone. Joint. Surg*, (Br) 49 B: 327- 1967
14. T.C. Lee, L.C. Yang and H.S Chen. Effect of patient position and hypotensive anesthesia on inferior vena caval pressure, *spine* 23 (8): 941-947- April 15 - 1998.
15. Fourney. DR, Abi said. D, Rhines. LD, Walsh. GL, Long. FF, MC Cutcheon IE, Gokaslan. ZL simultaneous anterior, posterior approach to the thoracic and lumbar spine for the vadicul resection of tumors followed by reconstruction and stubilization *J. neuro surg*, Apr;, 4 (2.Suppl) : 232-244-2001.
16. Dagher. C Naccache. N, Narchi. P, Hage. P, Antukly. MC, Regional Anesthesia for lumbar microdiscectomy: *J. Med. Liban*, Sep, Dec; 50 (5-6): 206-210-2002.
17. Cybalski. GR, Stone. JL, Opesarmi. O Spinal cord decompression for management of metastatic neoplasms of the thoracic spine: *surg. Neural*, Apr; 35(4): 280-285-1997.
18. Baulot. E, Trouilloud. P, Ragios. P, Giroux. EA, Grammont, Anterior Spinal fusion by thoracoscopy. A non traumatic technique: *Rev. chir orthop. Reparatrice. Appar. Mot*, 83(3): 203-209-1997.
19. Wawaro. W, Boos. N, Aebi. M, Technique of surgical correction of post, traumatic hyphosis, *unfallchirurg Jan*; 95(1) : 47-46-1992.
20. Gozalez. Della. Vulle. A, Salonia, Ruzo. P, Peterson. MG, Salvati. EA, Sharrock. NE, Inflatable pillows as ancillary support devices during surgery performed in the lateral decubitus position under epidural anesthesia *anesth. Analg*, Nov; 93(5):1338-1343-2001.
21. Papin. P, Alert.V, Marchesi. D, Laberge. JM, Aebi. M. Treatment of scoliosis in the adolescent by anterior release and vertebral arthrodesis under thoracoscopy, *Rev. chir. Orthop. Reparatrice. Appar. Mot*, May; 84 (31): 237-238, 1998.
22. P rys, Robert. C.et.al, Circulatory influences of artificial ventilation during N2O Anesthesia in man II Results: the relative influence of mean intrathoracic pressure and arterial carbon dioxide tension, *Br.J. Anesth*, 39:533-1967.
23. Enderby.GEH, Postural ischemia and blood pressure *lancet*, 1 :185-1954.
24. Merin. R, the effects of anesthetics on the heart *surgery clin. N. Amer*, 55: 759-1975.
25. Brown.BR and croat. JR, A Comparative study five general anesthetics or myocardial contractility, *Anesthesiology*, 34: 236-245-1971.
26. Kemmotsu. O, Hashimoto. Y, Shimosato. S. Inotropic effects of Iso Flurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscle from normal and failing hearts, *Anesthesiology* 39: 470-477-1973.
27. Prys, Robert.C, Loyd.JW, Fisher. A, Kerr.JH, Patterson. TJS Deliberate prodound hypotension induced with halothane, studies of hemodynamics and polmunary Gas exchange, *Br.J. Anesth*, 46:105-1974.
28. Jones. RM, Clinical comparison of lahalational anesthetics agents, *Br.J. Anesth*, 56: s57-1984.
29. Shimosuto. S.et.al, cardiocirculatory effects of prolonged adminstration of isoflurane in normocarbic human volunteers act anesthiol. *Scand*, 26:27-1982.
30. Menn. Rg, Are the myocardial functional and metabolic effects of isoflurane really different from those of halothane and enflurane? *Anesthesiology*, 55: 398-408-1981.
31. Philbin. DM, Lowenstein. E, Lack of beta adrenergic activity of halothane and isoflurane after propranolol adminstraton *Br.J. Anesth*, 48: 1165-1167-1976.
32. Kurt. F, Derbent. A, Demirag. K, Eris. O, Uyar. M,Islekel. S old method, new drugs: comparison of the efficacy of sevo flurane, isoflurane and tesflurane in achieving controlled hypotension in spinal surgery, *Aty. Ther*, May. Jun; 22(3): 234-240-2005.
33. Bernard. JM, Pinaud. M, Ganansia. MF, Chatelier. H, Soroun. R and leteneur. J, Systemic hemotynamic and metabolic effects of deliberate hypotension with

- isoflurane anesthesia or sodium nitroprusside during total hip arthroplasty, *anaesth*, Vol: 34-135-140-1987.
34. Washburn. MC, Hyer. RL-Deliberate hypotension for elective major maxillo facial surgery:a balance halothane and Morphine technique, *J. Maxillo Fac. Surg*, 10(1): 50-55-1982.
 35. Prys-Robert and others, Deliberate profound hypotension induced with halothane: Studies of hemodynamics and pulmonary Gas exchange, *Br.J. Anesth*, 46: 105-1974.
 36. Kortly. K.J. et.al, Baroreceptor reflex control of heart rate during Isoflurane anesthesia, *Anesthesiology*, 60: 173-1984.
 37. Vickers. MD, Morgan. M, Spencer. Ps J, *Drugs in Anesthesia practice*, 7th ed, oxford: Butter worth Heinemannltd, P: 348-349-1997.
 38. Kadam. PP, Saksena. SG, Yagtap. SR, Pantavoidya. M, Hypotensive anesthesia for spine surgery, *Ritroglycerin VS bulothance*, J.P.G.M, V: 93- Issue: 1-P: 26-28-1993.
 39. Miller. ED and others, the renine, angiotensin system during controlled hypotension with sodium nitroprusside, *Anesthesiology* 47: 257-1977.
 40. Rawlins on. WAL, Loach. AB and Benectict. CR-Changes in plusma concentration of adrenaline and rotratrenaline in anesthetized patients during sodium nitroprusside induced hypotension *Br.J. Anesth*, 50: 937-1978.
 41. Khamibetta and others, propranolol alters rennin release during nitro prusside induced hypotension and prevents hypertension on discontinuation of Nitroprusside, *Anesth Analg*, 60: 569-1981.
 42. Knight and others, catecholamine and rennin, angiotensine response during hypotensive anesthesia induced by sodium nitroprusside of trimetaphan, *Anesthesiology*, 59: 248-1983.
 43. Salem. MR, Therapeutis uses of gonglion Blocking agents in Iran korich. AD. Editor, *Nitroprusside and other short acting hypotensive agents*, *Int. Anesthesiolclin*, 16: 171-1978.
 44. Salem. MR and others, Deliberate Hypotension in infants and children, *Anesth. Analg*, 53: 975-1974.
 45. Yaster.M and others, A comparison of nitrolycerin and Nitroprusside for inducing hypotension in children: a double, blind study, *Anesthesiology*, 65: 175-1986.
 46. Kuplun. JA, Dunbur. RW, Jones. EL, Nitroglycerine infusion during coronary artery surgery, *Anesthesiology*, 45: 74-1976.
 47. Daucher. Bj, Systolic time intervals, dose response to nitroglycerin, *Anesthesiology*, 51: sb8-1979.
 48. Bule. R, Powles. A, wyatt. R, Intravenous glyceryl trinitrate hemodynamic effects and clinical use in cardiac surgery *Br. J. Anesth*, 54: 297-307-1982.
 49. Stephen and others, Hemodynamic effects of beta adreceptor blocking drugs N2O/ Halothane anesthesia, *Br. J.Anesth* 43: 320-1971.
 50. Delaney. Tj and Miller. ED. Jr, Rebound hypertension after sodium nitroprusside prevented by sarulasin rats, *Anesthesiology* 52: 154-1980.
 51. Fatmy. NR and Gavrus. HP impact of captopril on hemodynamia and hormonal effects of nitroprusside, *J. Curdiovascular pharmacol*, 7: 869, 1985.
 52. Kaukinen. S, Pgykkok, the potentiation of halothane anesthesia by colliding, *Acta. Anesth. Scand*, 23: 107, 197.
 53. Ghignone. M, Calvillo. O, Quintia. L, Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on perioperative hemadynamics and isoflurane requirement, *Anesthesiology* 67: 3-1987.
 54. Woodcoer. TE, Milard. RK, Dixon. J, Prys, Roberts.C, Cloxitine premetication for isoflurane induced hypotension: symputho adrenal response and a computer, controlled assessment of the vapour requirement, *Br. J. Anesth*, 60: 388-1988.
 55. Engelman. E, Lipszyc. M, gilbart. E. et al, Effect of clonitine on anesthesia drug reparation and hemodynamic response during aortic surgery, *Anesthesiology*, 71: 178-1989.
 56. MacRae. WR, wild smith. JAW, Dale. B.A.B: induced hypotension with a mixture of sodium nitroprusside and trimetaphan, *Anesthesia*, 36: 312-1981.
 57. Fahmy. NR, Nitroprusside VS a Nitroprusside, Trimetaphun mixture for induced hypotension: Hemodynamic effects and cyanide release, *clin. Phurmacol. Ther*, 37: 264-1985.
 58. Wild smith. JAW. Et al, Hemodynamic effects of induced hypotension with a nitroprusside, trimetuphan mixture, *Br.J Anesth*, 55: 381-1983.
 59. Pisor. R, yaari. Y, and perel. A systolic pressure variation is greater during hemorrhage than during sodium nitroprusside induced hypotension in ventilated Dogs, *Anesth. Anulg*, Vol: 67-170-174-1988.
 60. Calverly. RK. Et al, cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation, *Anesth. Analg* 57: 619-1978.
 61. James, Dj, Bedford. RF, Hydrolyzing for controlled hypotension during neurosurgical operations, *Anesth. Analg*, 67: 7076-1982.
 62. Sollevi. A. et al, Relationship between arterial and venous adenosin infusion in dogs, *Acta. Physiol. Scand*-120: 171-1984.
 63. Drury. AN and szent. Gy, Orgyi. A, the physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammulian heart *J. Physiol (Lond)*- 68: 213-1929
 64. Neder Gard. OA, Husted. S and schrold. J, Presynaptic regulation of noradraline release in blood vessels: Effect of cholinergic drugs adenosine and adenin nucletide: *Vascular neuro effectors mechanisms*, edited by bevan. JA. Et al, New York, Raver press P: 139-1980.

65. Furkanaga. AF, Flucke. WE, and blood. BC, Hypotensive effects of adenosine compared with sodium nitroprusside, *Anesth Analg*, 61: 273-1982.
66. Marayama. M and suto. Y, Hypotensive anesthesia using ATP, *Masui*, 2: 1533-1978.
67. Pitchard. BNC, adrenergic receptor blockade in hypertension, past, present and future, *Br.J. clin. Pharmacol*, 5: 379-1978.
68. Albad. B. et al, cardiac effects of B adrenergic antagonists *Adr. Cardiology*, 12: 290-1974.
69. Scott.DB. et al circulatory effects of lubetolol during halothane anesthesia, *Anesthesia*, 33: 145-1978.
70. Saarnivaaral and Brander. P, Comparison of three hypotensive anesthesia methods for middle ear microsurgery, *Acta. Anesthesiol, Scand*, 28: 435-1984.
71. Goldberg. ME, Menuity. SE, Azad. SS. et al, A comparison of lubetolol and nitro prusside for inducing hypotension during major surgery, *Anesth. Analg*, 70: 537-1990.
72. Durieux. ME, Monk, CR, Sperry. RJ. et al, labetolol pressure blood flows to vital organs during deliberate hypotension induced by isoflurane, *Anesthesiology*, 69: A 899-1988.
73. Cucchiara. RF et al, Evaluation of esmolol in controlling increases in heart rate and blood pressure during endotracheal intubation in patients undergoing carotid endarterectomy, *Anesthesiology*, 65: 528-37-1986.
74. Ornstein. E, A Controlled trial of esmolol for the induction of deliberate hypotension, *J. clin. Anesth*, P:P 1988.
75. Edmondson. R, Del valle, O, Shah. M. et al, Esmolo For potentiation of nitroprusside, induced hypotension: Impact on the cardiovascular, adrenergic and rennin, Angiotensine system in man, *Anesth. Anulg*, 69: 202, 1989.
76. Zimpfer. Mj, Fitzal. S and tonezar L, Verapumil as a hypotensive agent during neuroloptanesthesia, *Br.J. anesth*, 53: 885-1987.
77. Cottrell. JE. et al, Intracranial pressure during nifedipine induced hypotension in cats, *Anesth. Analg* 62: 254-1983.
78. Lee, tao-chen and others, effect of Isoflurane versus hicardipine on blood flow of lumbar paraspinal muscles during controlled hypotension for spinal surgery spine 26: 1-2001.
79. Kalusso. N, Beller. KD, Sanders. KH, Evidence for the interaction of urapitil with 5-HT1A receptors in the brain leading to a decrease in blood pressure, *AM.J. Cardiol* 63(6): 36c-1989.
80. Kaplan. JA, the role of nicurdipine during anesthesia and surgery, *clin. Ther*, 11: 84-1985.
81. Goto. F, otani. F, Kato. S, Fugitu. T, prostaglandin E1 as a hypotensive drug during general anesthesia, *Anesthesia*, 37: 530-1982.
82. Murakami. K, Mammoto, Kitu. T, Imai. Y, Mashimo. T, Kiritu. T, Sugimara. M and Kishi. Y oral clonidine reduces the requirement of prostaglandin. E, for induced hypotension-canad. *J. Are th*, Vol: 46, P: 1043-1047-1999.
83. Weiner. N, Tnylor. P, Neurohumoral transmission: the autonomic and somatic motor neurons system, in the pharmacological basis of therapeutics, 7th. ed, Goodman. LS and Gilman. A, new york Macmillan, 1985.
84. Taylor. P, Ganglionic stimulating and blocking Drugs, In Gilman. AG, Goodman. LS, Aall. Tw and murod. F, editors: the pharmacological basis of therapeutics, ed, 7, Newyork, Macmillan. CU- P:215-1985.
85. Longnecker. DE, the microvascular reponse to hypotensive drugs, in Enderby. GEH. Editor, *Hypotensive Anesthesia* London, Churchill livingstone, P: 54-1985.
86. Mccubbin. JW and page. IH, Nature of the hypotensive action of a thiophanium derivative in dogs, *J. Pharmacol. Exper. Ther*, 105: 437-1952.
87. Deacick. AR and Davies. TDW, the influence of certain ganglionic blocking agents on neuromuscular eransmission, *Br. J Anesth*, 30: 217, 1958
88. Randal. Lo, Peterson. WG and Lehmann. G, the ganglionic blocking action of thiophanium derivative, *J. Pharmacol Experther*, 97: 48-1949.
89. Hewitt. PB, Lord. PW, thornton. HL, propranolol in hypotensive anesthesia, *anesthesia*, 28: 82-1967.
90. Needleman. P, jakschink.B and Johnson. EM, sulfhydryl requirements for relanation of vascular smooth muscle *J. Pharmacol. EXP. Ther*, 187: 324-1973.
91. Robinson and collier. JG, Vascular smooth muscle: correlation between basic properties and responses of haman blood vessels, *Br. Med. Bull*, 35: 305-1979.
92. Kutuski. AW, Arnoldo. W, Mittal. C, and others, stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, Nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparation and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine, *J. cyclic nucleotide. Res*, 3: 23-1977.
93. Fuhmy. NR, Nitroglycerin as a hypotensive drug during general anesthesia, *Anesthesiology*, 20: 17-20-1978.
94. Adams. AP, Techniques of vascular control for deliberate hypotension during anesthesia, *Br.J. Anesth*, 47: 777-792-1975.
95. Neslson. CL, Fontenot. HJ, Ten strategies to reduce blood loss in orthopedic surgery, *Am. J. Surg*, 170: 64-68s-1995.
96. Larson. AG, Deliberate hypotension, *Anesthesiology*-25: 682-1964.
97. Adams. AP, Techniques of vascular control for deliberate hypotension during surgery, *Br. J Anesth*, 47: 777-1975.
98. Salem. MR-Therapeutics uses of ganglionic blocking drugs, in Ivan kovich AD. Editor, Nitroprusside and other short, Acting hypotensive agents, *Int. Anesthesiol clin*, 16: 171-1978.

99. Green. DW, Techniques For deliberate hypotension: pharmacological blockade. In Enderby. GEH, editor: hypotensive Anesthesia, London, Churchill Livingstone P: 109-1985.
100. Salem. MR and Ivan Kovic. AD, the place of beta adrenergic blocking drugs in the deliberate induction of hypotension, *Anesth. Analg*, 49: 427-1970.
101. Thompson and others, hypotensive anesthesia for total Hip arthroplasty: a study of blood and organ function, *Anesthesiology*, 48: 91-1978.
102. Diaz. JH and Lockhart. CH, Hypotensive anesthesia for craniectomy in infancy-*Br.J. Anesthesia*, 51: 233-1979.
103. Enderby. G.E.H, the advantage of controlled hypotension in surgery, *Br. Med. Bull*, 14: 49-1958.
104. Grundy. BL, Nash. Ch, Brown. RH, Deliberate hypotension for spinal fusion; prospective randomized study with evoked potential monitoring, *Canad. Anesth. Soc. J*, 29: 452-62, 1982.
105. Malcolm. Smith. NA, Mc Master. MJ, the use of induced hypotension to control bleeding during posterior fusion for scoliosis, *J. Bone. Joint. Surg*, 65: 255-255-258-1983.
106. Gillies. J-Physiological trespass in anesthesia, *Proc. Roy. Soc. Med*-45:1-1952
107. Hampton. Lj and Little. DM, complications associated with the use of controlled hypotension in anesthesia, *Arch. Surg* 67: 549-1953.
108. Larson. AG, Deliberate hypotension, *Anesthesiology*, 25: 682-1964.
109. Dutton. RP- controlled hypotension for spinal surgery-*Eur. Spine. J*, Oct; 13 suppl, 1: 566-71-2004.
110. Gardner. WJ, the control of bleeding during operation by induced hypotension, *JAMA*, 132: 527-1946.
111. Hale. DE, controlled hypotension by arterial bleeding during operation and Anesthesia, *Anesthesiology*, 9: 498-1948.
112. Bromage. PR, Physiology and pharmacology of epidural analgesia, *Anesthesiology*, 28: 592-1967.
113. Griffiths. HWC and Gillies. J, thoracolumbar sympathectomy and sympathectomy, *Anesthetic procedure*, *Anesthesia- 3*: 134-1948.
114. Enderby. GEH, Pharmacological blockade, *Post graduate. Med J*-50: 572-1974.
115. Moraca. PP. et al, clinical evaluation of sodium nitroprusside as a hypotensive agent, *Anesthesiology*, 23: 193-1962.
116. Viljoen. Jf- Anesthesia for internal mammary implant surgery, *Anesthesia*, 23: 515-1968.
117. Crossmann. LW and Allen. FM, Principles of surgical refrigeration, *Surg. Clin. N. Amer*, 24: 367-1955.
118. Swan. H. Blount and virtue. RW, General Hypothermia, *J.A. MA*, 153: 1081, 1953.
119. Collins. Vj and Granatelli. AF, Controlled hypothermia in humans adults, *Angiology*, 6: 118-1955.
120. Laborot. H and Hugard. P-Hibernation artificielle, *Presse, Med*, 59: 1329-1951.
121. Merin. R, the effects of anesthetics on the heart surgery, *clin. N. Amer*, 55: 759-1975.
122. Black Burn. JP. et al, Valsalva responses and systolic time intervals during anesthesia and deliberate hypotension, *Br. J. Anesthe*, 45: 704-1973.

Archive.org