

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**İNTRAKRANİYAL KİTLE CERRAHİSİNDE DESFLURAN VE İZOFLURAN
ANESTEZİSİNİN HEMOSTATİK SİSTEM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
TROMBOELASTOGRAFİ YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat DURSUN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Aybars TAVLAN

KONYA - 2007

KISALTMALAR

AA	: Araşidonik Asit
ADP	: Adenozin difosfat
ASA	: Amerikan Society of Anaesthesiologists
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
ETCO₂	: End tidal karbondioksit
FVIII: vWF	: Von Willebrand faktör
GPIb	: Glikoprotein Ib
GPIIb/IIIa	: Glikoprotein IIb/IIIa
INR	: International normalized ratio
IP3	: İnositol 1,4,5-trifosfat
Kol/ADP	: Kollajen/ADP
Kol/Epi	: Kollajen/Epinefrin
MAC	: Minimum alveolar konsantrasyon
PFA	: Trombin aktive edici faktör
PGG₂	: Prostaglandin G ₂
aPTT	: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı
PT	: Protrombin zamanı
SpO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
TEG	: Tromboelastogram
TRAP6	: Trombin reseptör aktive edici peptit
TxA₂	: Tromboksan A ₂

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ VE AMAÇ	
2.	GENEL BİLGİLER	
	HEMOSTAZ	
	TROMBOSİTLER VE FONKSİYONLARI	
	2.3. KOAGÜLASYON ŞEHALESİ	
	2.4. TROMBOSİT FONKSİYON TESTLERİ	
	2.4.1. Trombosit Sayısı	
	2.4.2. Kanama Zamanı	
	2.4.3. Aktive ve Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT).....	
	2.4.4. Protrombin Zamanı (PT)	
	2.4.5. International Normalized Ratio (INR)	
	2.4.6. Trombosit Agregasyon Testleri.....	
	2.4.6. Salınma Reaksiyonu Testleri.....	
	2.4.8. Trombosit Fonksiyonunun Viskoelastik Ölçümü.....	
	2.5. TROMBOELASTOGRAFİ	
	2.6. İZOFLOAN	
	2.6.1. Metabolizma ve Toksikitesi.....	
	2.6.2. İzofluranın Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkisi. ...	
	2.7. DESFLURAN	
	2.6.1. Metabolizma ve Toksikitesi	
	2.6.2. Desfluranın Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkileri..	
	2.8. DİĞER ANESTEZİK AJANLARIN TROMBOSİT AGREGASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ	
	2.8.1. Sevofluran.....	
	2.8.2. Azot Protoksit (N ₂ O).....	
	2.8.3. Halotan	
	2.8.4. Enfluran	
	2.8.5. Propofol	
	2.8.6. Barbitüratlar	
	2.8.7. Benzodiazepinler	
	2.8.8. Ketaminler	
	2.8.9. Opioidler, Etomidat, Kas Gevşeticiler	
	2.8.10. Lokal Anestezikler	
3.	MATERYAL VE METOD	
4.	BULGULAR	
5.	TARTIŞMA	
6.	SONUÇLAR	
7.	ÖZET	
8.	SUMMARY	
9.	KAYNAKLAR	

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tromboelastografi (TEG), koagülasyon kaskadı ve trombositler arasındaki etkileşimi belirleyerek, hemostatik fonksiyonların değerlendirilmesine olanak sağlar. Bu yöntemle hiperkoagülasyon yanında hipokoagülasyon hakkında da bilgi edinilebilir (1).

Hem cerrahi travma hem de anestezi hemostatik sistemde değişikliklere neden olur. Beyin cerrahisi ameliyatları gibi major cerrahi girişimlerde, cerrahi süresi ve dolayısıyla anestezi süresi uzadığı için, bu etkiler daha belirgin hale gelir. Genel cerrahi girişimleri ile karşılaştırıldığında, intrakraniyal cerrahide koagülasyon bozuklukları daha sık görülmektedir. Perioperatif dönemde beyin cerrahisi girişimlerinde %10-43 oranında trombozis görülür ve hastalarda girişim sonrası ölümlerin %3'ü pulmoner emboliye bağlıdır. Yapılan çalışmalarda beyin cerrahisi girişimlerinde perioperatif dönemde fibrin ve fibrin yıkım ürünleri, trombin antitrombin III kompleksi, plazmin α_2 -antiplazmin kompleksi, β -tromboglobülin, fibrinojen ve trombosit faktör 4 gibi koagülasyonla ilgili faktörlerin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (2).

Hemostazın sağlanmasında trombositler önemli rol oynar. Trombosit disfonksiyonu, perioperatif kanama bozukluklarının önemli nedenlerindedir. Fonksiyon bozukluklarına neden olan çeşitli faktörler arasında anestezide kullanılan ilaçlar da düşünülmektedir (3,4). Bazı anestezipler güçlü antiagregan etki göstererek, cerrahi kanama ve hemorajik komplikasyonlara neden olabilir (5). Daha önceki araştırmalarda halotan, enfluran, izofluran ve sevofluranın trombosit fonksiyonları ve kanama zamanı üzerine etkileri aydınlatılmıştır (6,7). Ancak desfluranın hemostatik sistem üzerine olan etkileri hakkında literatürde yeterli araştırma yoktur.

Biz de çalışmamızda, intrakraniyal kitle cerrahisinde izofluran ve desfluran anestezisinin, hemostatik sistem üzerine olan etkilerini TEG yöntemi ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMOSTAZ

Damar endotelyumunda zedelenme olduğu zaman, aynı anda başlayan ve birlikte çalışan mekanizmalarla zedelenme bölgesinde pıhtı oluşumu başlar. Pıhtı oluşumunda 3 mekanizma rol oynar:

- 1-Vazokonstrüksiyon
- 2-Trombosit adezyonu ve agregasyonu
- 3-Fibrin oluşumu (3,4,8).

Pıhtı oluşumu, damar zedelenmesine yanıt olarak ortaya çıkan vazokonstrüksiyonla başlar (8). Endoteldeki zedelenme sonucu açığa çıkan subendotelyal doku trombositlerin yapışması için zemin görevi görür. Subendotelyal doku aynı zamanda faktör VII'ye bağlanarak pıhtılaşmayı başlatacak olan doku faktörünün ve trombosit adezyonu için esansiyel bir kofaktör olan von Willebrand faktörün de (FVIII: v WF) kaynağını oluşturur. Endotel hücre yüzeyinde granüler membran protein 140 (GMP-140) adlı aktivasyon antijeni bulunur. GMP-140 ve endotelyumdaki P-selektin primer olarak zedelenme bölgesinde monosit ve granüositlerin tutunmasını sağlar. Trombositlerin subendotelyuma yapışmasını takiben, trombosit agregasyonu başlar. Agregasyonu aktive eden, subendotelyal dokulardaki kollajendir (8-9).

Agregasyon sırasında trombositlerden salınan Adenozin-5-difosfat (ADP), prostaglandin G₂ (PGG₂) ve tromboxan A₂ (TxA₂) gibi maddeler, agregasyonu daha da artırır (8).

Öte yandan eş zamanlı olarak başlayan pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile oluşan trombin, bir yandan trombosit agregasyonuna katkıda bulunurken, bir yandan da fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Daha sonra F XIII aracılığıyla fibrin lifleri arasında çapraz bağlar oluşur. Böylece sağlam ve stabil bir pıhtı oluşur (3,8,10).

Normal koşullarda endotel yüzeyinin sağlam olması ve damar içindeki kanın sürekli akım halinde olması, pıhtılaşma sisteminin ve trombositlerin kendiliğinden aktive olmalarını engeller. Endotelden salınan prostaglandin I₂ ve nitrikoksit (NO) trombosit aktivasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur (8).

Endotel yüzeyinde bulunan trombomodulin trombinle birleştğinde, kuvvetli bir pıhtılaşma inhibitörü olan protein C'nin aktivasyonuna neden olur. Damar içi fibrinolizin en önemli aktivatörü olan doku plazminojen aktivatörü de endotelde yapılıır. Yine endotel yüzeyinde bulunan antitrombin III aktive pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonunda önemli rol oynar (8).

2.2 TROMBOSİTLER VE FONKSİYONLARI

Trombositler 2-4 µm çapında, boyu eninden uzun olan bir diski andırır. Kanda normalde mikrolitrede 150.000-400.000 kadar bulunur ve 9-10 gün süreyle dolaşırlar. Çekirdekleri yoktur, kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositlerden üretilirler. Koagülasyon mekanizmasında rol alan spesifik granüller içerirler (3,8).

Trombositlerde 3 tip sekretuar granül bulunur:

- 1- Lizozimler: Asit hidrolazlar bulunur.
- 2-Yoğun cisimler (elektron yoğun granüller): Adenozin trifosfat (ATP), ADP, kalsiyum, serotonin içerirler.
- 3- α-Granüller: Trombositlere özgü proteinler bulunur. Bunlar heparini nötralize eden faktör 4, β-tromboglobülin, fibrinojen, trombosit faktör 3, FVIII: v WF, trombospondin, fibronektin ve çeşitli büyüme faktörlerini içerirler (8).

Hemostaz sırasında trombositler:

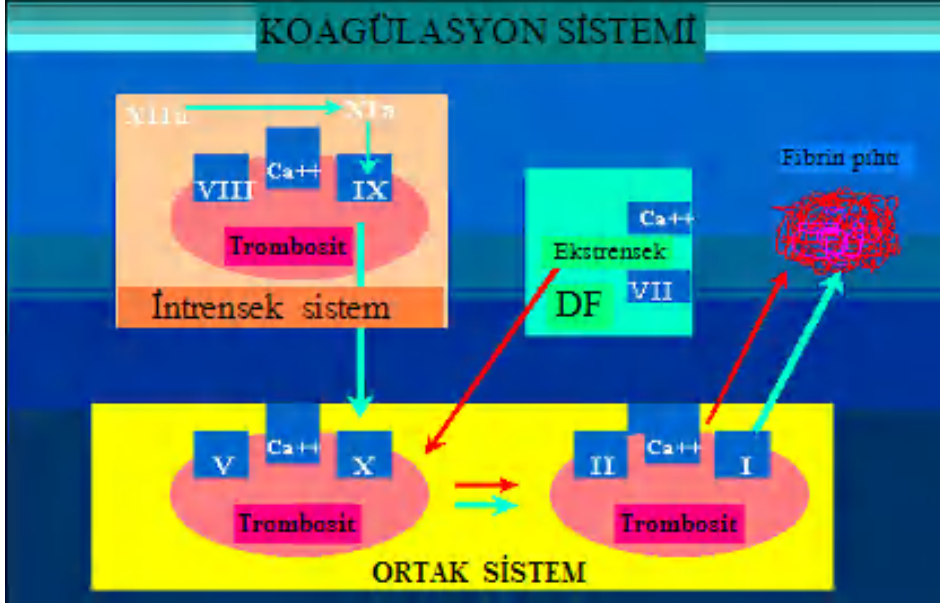
- 1- Hücre içi granüllerden TxA₂ ve serotonin gibi potent vazokonstrüktör maddeler salgılayarak,
- 2- Damarda zedelenme olan yerde kümeleşip tıkaç oluşturarak,
- 3- Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu için yüzey oluşturarak görev yaparlar (3,8).

Akım hızının yüksek olduğu yerlerde trombositlerin subendotelyal hücre dışı matrikse yapışabilmesi için vWF'e ihtiyaç vardır. Trombositlerin yüzeyinde adezyon için glikoproteinIb (GPIb) ve agregasyon için glikoproteinIIb/IIIa (GPIIb/GPIIIa) reseptörleri bulunur. GPIIb/GPIIIa aynı zamanda bir fibrinojen reseptörü gibi davranır (8).

2.3. KOAGÜLASYON ŞELALESİ

Labarotuar incelemesi açısından bakıldığında, şelale intrensek ve ekstresek yol olmak üzere 2'ye ayrılır. Ekstresek yol için PT ölçümü, intrensek yol için aPTT ölçümü sıklıkla kullanılır.

Normal pıhtılaşma mekanizması klasik olarak 3 evrede ele alınır. Birinci evrede plazma, trombosit ve doku sıvıları tromboplastini oluşturur. İkinci evrede tromboplastin ve kalsiyum iyonunun etkisiyle protrombin trombine çevrilir. Üçüncü evrede de trombinin etkisiyle fibrinojenden fibrin tıkaçı oluşur (8,11).



Şekil 1. Koagülasyon Şelalesi (11).

2.4. TROMBOSİT FONKSİYON TESTLERİ

Trombosit disfonksiyonunun teşhisi primer olarak hasta hikayesi ve fiziksel bulgularına dayanır (3,4,8). Bununla birlikte hemostazla ilgili bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar testleri trombosit veya plazma pıhtılaşma fazı anormalliklerini ortaya çıkarır (3,4).

2.4.1. Trombosit Sayısı

Normal trombosit sayısı 150.000–400.000 μL 'dir (3,4). Trombosit sayısı 20.000 μL üzerinde ise spontan kanama nadirdir. Bununla birlikte trombosit fonksiyonu anormal ise uzamış veya spontan kanama daha fazladır. Trombositlerde sayısal veya işlevsel yetersizlik olduğunda kanama zamanı, turnike testi, pıhtı büzüşmesi, cam yüzeyine adezyon (Salzman testi) ve trombosit agregasyon testleri patolojik sonuçlar verir (8,11).

2.4.2. Kanama zamanı

Kanama zamanı; insizyonun uzunluğu, derinliği, venöz basınç ve vazodilatasyon derecesi gibi çok sayıdaki değişkene bağlıdır. Kanama zamanı 10 dk'dan daha kısa ise anormal klinik kanama nadirdir.

Kanama zamanı hasta başında çalışılabilen trombosit tıkaç formasyonunun hassas bir göstergesidir. Bununla birlikte non-spesifiktir. Defektif damar duvarları, düşük fibrinojen veya vWF, şiddetli anemi sebebiyle değişkenlik gösterebilir (4,8,11).

2.4.3. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

Tek veya çok sayıdaki pıhtılaşma kusurlarının ortaya çıkarılabilmesi için son derece elverişli bir tarama yöntemidir. Normalde 25-40 saniyedir. İntrensek sistem aktivitesini (faktör I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII) ölçer. Aynı zamanda heparin tedavisinin takibinde de kullanılır (8,11).

2.4.4. Protrombin Zamanı (PT)

Plazmaya küçük miktarda tromboplastin ekstresi ilave edildiği zaman pıhtılaşmanın meydana gelmesi için geçen zamanın saniye olarak ifadesidir. Normalde 12-20 sn dir. PT karaciğer hastalıkları, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi çeşitli edinsel durumlarda görülen pıhtılaşma bozukluklarının ortaya çıkarılmasında değerli bir tarama testidir. Ekstresek sistem aktivitesini (faktör I, II, V, VII ve X) ölçer. Kumadin grubu antikoagülanlarla yapılan tedavinin izlenmesinde de yararlıdır (8,11) .

2.4.5. International Normalized Ratio (INR)

Warfarin tedavisini izlemek için PT zamanı INR şeklinde rapor edilmektedir. INR warfarine spesifik tromboplastinin hassaslığına bağlı olarak, international sensivity index olarak isimlendirilir. Normal değeri 1'dir (8,11).

2.4.6. Trombosit Agregasyon Testleri

Trombosit agregasyonunun değişik yönlerini değerlendiren farklı metodlar kullanılmıştır:

Flow Sitometre: Tek başına hücrelerin büyüklük, granülarite, hücre membranı üzerinde reseptörlerin ifade edilmesi ve intrasellüler elektrolit konsantrasyonları hakkında hücre özelliklerinin değerlendirilmesine izin veren sensitif bir tekniktir. Flow sitometri, uyarılmamış trombositleri ve trombosit agonistleri ile indüklenen trombosit aktivitesini araştırmada kullanılabilir (3,4,8).

Bifazik Cevaplı Trombosit Agregasyon Testleri: Agrometrik ölçümün esası, spektrofotometrik olarak emilimdeki azalmaya dayanır. Primer agregasyon agonistle stimülasyonun direkt sonucudur. Oysa sekonder agregasyon esas olarak trombositlerden salınan TxA_2 'ye cevaptır (3).

Trombosit fonksiyonunun ölçütleri: Standart bir zamandan sonra agregasyon trasesinin maksimal yüksekliği, trombosit agregasyonunun standardize miktarını indüklemek için gereken agonistin eşik konsantrasyonu ve agregasyon testinin eğimidir (3,11).

Yaygın olarak kullanılan preagregatuar maddelere ADP, trombin, epinefrin, kollajen, trombosit aktive edici faktör (PAF), araşidonik asit (AA), aspirin dahildir. ADP ve epinefrin zayıf agregatuar agonistler iken, trombin ve trombin reseptör aktive edici peptit (TRAP), güçlü agonistlerdir (3,11).

2.4.7. Salınma Reaksiyonu Testleri

Spesifik α granül, trombosit faktör 4 (heparin nötralizan faktör) ve β tromboglobülin (prostasiklin inhibitörü) içerir. Bunlar plazmada ölçülebilir ve invivo trombosit aktivasyonu ve salınmasının göstergeleridir. Adenin nükleotitler ve C_{14} serotonin (α granül içerikleri) sadece invitro ölçülebilir (3,4).

2.4.8. Trombosit Fonksiyonunun Viskoelastik Ölçümü

Tromboelastografi ve Sonoclot analizi tam kan yada pıhtı oluşumu esnasındaki rekalsifiye plazmanın viskoelastik özelliklerini ölçer. Tromboelastogramın maksimum amplitüdü kan pıhtısının mutlak gücünün bir ölçüsüdür ve kısmen trombosit sayısı ve fonksiyonuna bağlıdır. Sonoclot trasesinin zirve impedansı da trombosit fonksiyonunun bir göstergesidir. Bu viskoelastik ölçütler sıklıkla rutin koagülasyon testleri ile koreledir (3,4,8,11).

2.5. TROMBOELASTOGRAFİ

Tromboelastografi (TEG), pıhtılaşma sisteminin değişik öğelerini değerlendirmek için kullanılan bir kan viskozitesi izleme yöntemidir (Resim 1).

TEG hassas bir cihazdır ve kullanımı için eğitim ve titizlik gereklidir. Genellikle, cihazda birbirinin eşi olan iki kanal vardır, böylece iki kan örneği eş zamanlı çalışılabilir. Her kanal, bir taban üzerinde oturtulan tek kullanımlık silindirik bir plastik boru içerir. Bir pipet aracılığıyla bu boruya 360 μ l kan doldurulur. Tabanda kan örneğinin 37°C ve ısıtılmasını

ve bu sıcaklıkta korunmasını sağlayan ısıtılmış bir bölme vardır. Plastik bir kılıf ile kaplanmış tek kullanımlık bir piston (Resim 2), bir tel aracılığıyla kan örneğinin içine sarkıtılır. Plastik borunun yerleştirildiği taban 9 sn aralıklarla sırayla saat yönünde ve saatin ters yönünde 4° 45' döner. Her dönüşten sonra 1 sn'lik dinlenme arası vardır. Plastik borunun salınma hareketi kan pıhtılaşmaya başlamadan önce pistonu iletilmez. Koagülasyon başladığında, kanın viskozitesi artar ve plastik borunun dönüşü giderek artan oranlarda pistonu iletilir. Pistonun torku sarkıtılan tele iletilir. Bu sinyaller güçlendirilerek bir bilgisayar ekranına iletilir. Bu Şekilde, TEG paterni gelişiminin gerçek zamanlı değerlendirilmesi yapılabilir. Eğrinin simetrik doğası kap ve pistonun salınarak dönmesinden kaynaklanmaktadır.

TEG verileri, zaman horizontal ekseninde olmak üzere zaman büyüklük Şeklinde gösterilir. R reaksiyon zamanı; testin başlangıcından 2 mm'lik ayrılma noktasına kadar geçen zamandır. R değerleri tam kan pıhtılaşma zamanına benzerdir. R'nin uzaması pıhtılaşma faktörleri eksikliği veya heparin gibi antikoagülanlar ile ilişkilidir.

K= koagülasyon zamanı; R'den 20 mm'lik ayrılma noktasına kadar geçen zamandır. Pıhtı yapısının oluşum hızını temsil eder. K, pıhtılaşma faktörleri eksikliğinde, trombositopenide, hipofibrinojenemide ve trombosit fonksiyon bozukluklarında artar.

α -açısı (alpha açısı)= Eğrinin yukarı doğru çıkan kısmına teğet olan çizginin eğiminin yarattığı aıdır. K gibi pıhtı yapısının oluşum hızını temsil eder. Alfa açısı, pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinde, trombositopenide, hipofibrinojenemide ve trombosit fonksiyon bozukluğunda daralır.

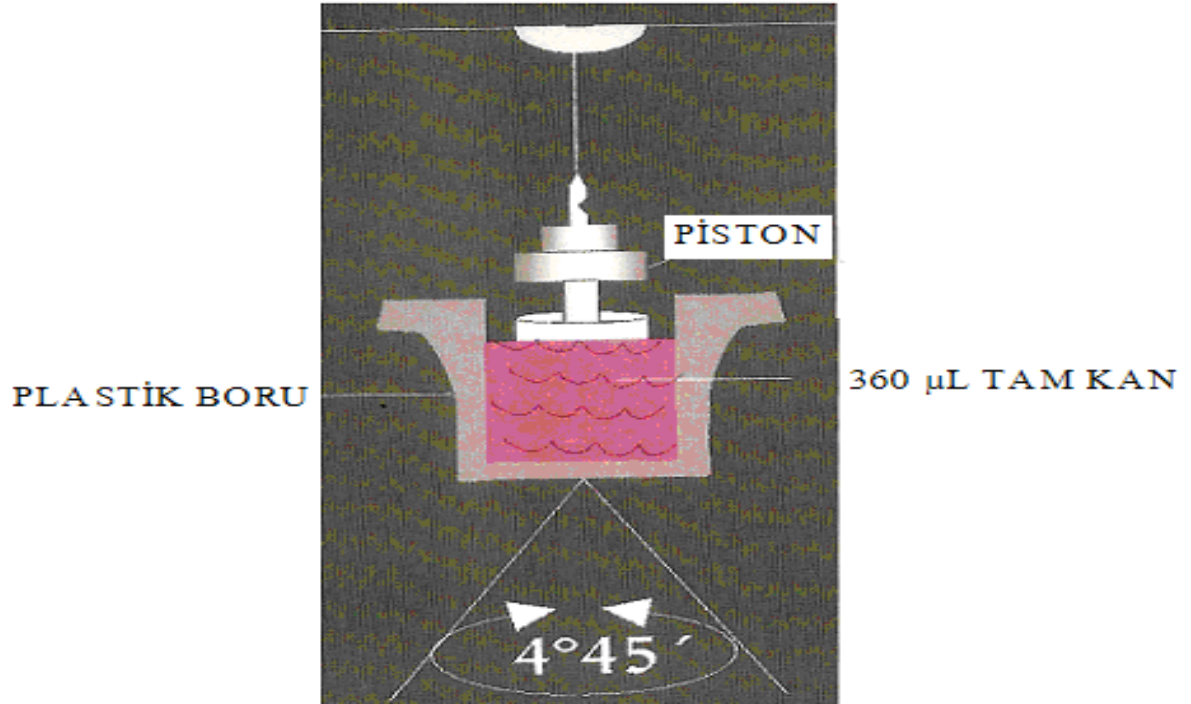
MA= Maksimum amplitüd; eğrinin ulaştığı maksimum amplitttr. Pıhtının maksimum gücünü gösterir ve esas olarak trombosit ve fibrinojenin fonksiyonudur. MA, ciddi faktör eksikliklerinde ve heparin tedavisinde azalır.

TEG, bir tam kan pıhtılaşma testidir. TEG tarafından belirlenen parametrelerden herbiri tüm koagülasyon sisteminin çeşitli ögelerinin katılımlarını içerir. Resim 3'te TEG yorumlanmasında kullanılan kılavuz görülmektedir.

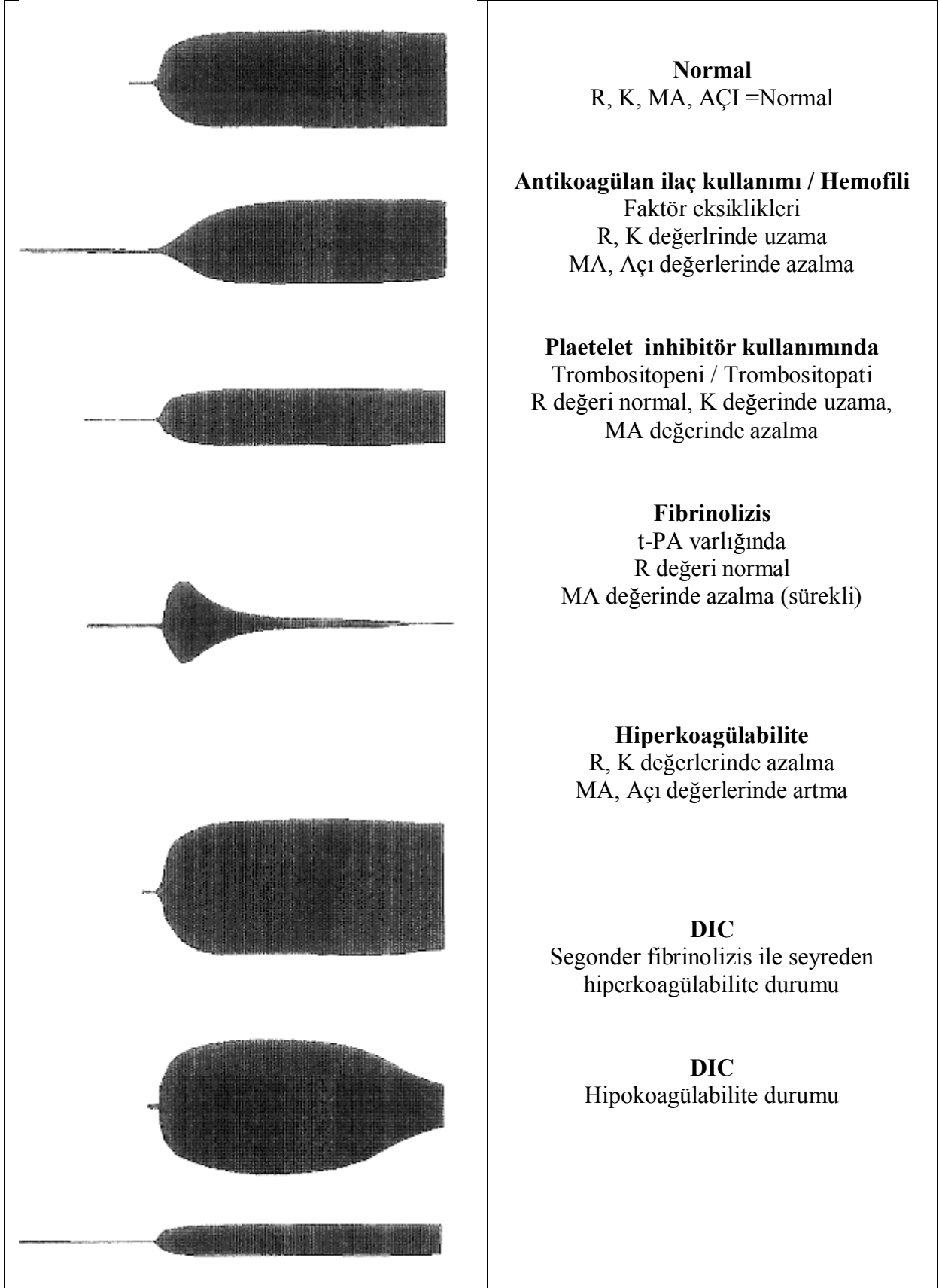
Fonksiyonel bir trombosit eksikliği; trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu veya her ikisinin de sonucu olabilir. Trombosit sayımı ve fibrinojen seviyesi, izlenen TEG paterni ile trombosit ve fibrinojenlerin ilişkisinin belirlenmesinde yararlı olabilir (12).



Resim 1: TEG Cihazı.



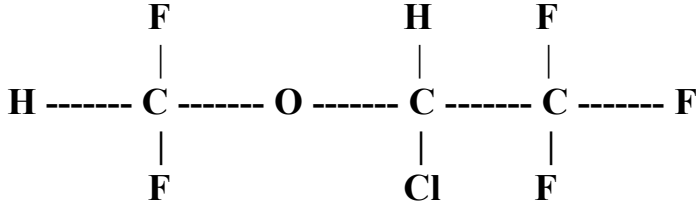
Resim 2: Piston ve plastik boru.



Resim 3: TEG kılavuzu.

2.6. İZOFLURAN

Enfluranın izomeri olan bir metil etil eter olup, onun birçok özelliklerini taşır. Terrel tarafından 1965'te sentezlenip ve 1971 yılında klinik kullanıma girmiştir (13).



Şekil 2. İzofluranın kimyasal yapısı.

Kimyasal olarak 1- kloro- 2, 2, 2 - floretoil diflorometil eterdir. Renksiz, patlayıcı ve yanıcı olmayan, koruyucu içermeyen, kimyasal olarak stabil bir maddedir, buhar basıncı 20°C'de 238 mmHg olup halotana yakındır. Bu nedenle bir halotan buharlaştırıcısı ile doğru yoğunluklar elde edilebilir (13,14).

MAC yoğunluğu oksijen içinde% 1.15, % 70 azot protoksit içinde % 0.567'dir. Partisyon katsayısı yağ/gaz için 94.5, kan/ gaz için 1.4, su/gaz için 0.6'dır. Halotan ve enflurane göre uyuma ve uyanma daha hızlıdır. Bu özellikler anestezi derinliğinin daha iyi kontrol edilmesini sağlar (13,14,15).

İzofluran oldukça stabildir. Sodalime, metal ve ultraviole ile reaksiyona girmez. İndüksiyon ve ayılma hızlıdır. Ancak hafif eter kokusu nedeniyle inhalasyon güç olabilir. Ayılma döneminde öksürme, sekresyon artışı ve huzursuzluk olabilir. Çocuklarda indüksiyon sırasında öksürük, laringospazm ve sekresyon artışına neden olabilir (13,14).

2.6.1. Metabolizma ve Toksisitesi

İzofluran metabolizmasının son ürünü trifloroasetik asittir. Serum florür değerleri artarsa da, enzim indüksiyonu yapan ilaçlar verildiğinde dahi nefrotoksisite çok nadirdir (13,14,16,17).

20 saatten fazla süreli izofluran uygulamalarında serum florür konsantrasyonu 50 mmol/L'den fazla olabilir. Ancak böbrek fonksiyonları azalmaz. Minimal biyotransformasyon ve düşük kan/gaz partisyon katsayısı orta dereceli veya toksik metabolitlerin sonradan metabolize edilmesi ile cerrahi sonrasında yağ dokusunda izofluranın depolanması için potansiyelin düşük olduğunu düşündürmektedir. Bu yüzden akut ve kronik toksisite yönünden

diğer ajanlara göre daha güvenlidir (14,15,17,18). Hipovolemi ve koroner arter hastalığı dışında kontrendikasyonu yoktur (16,18).

2.6.2. İzofluranın Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkisi

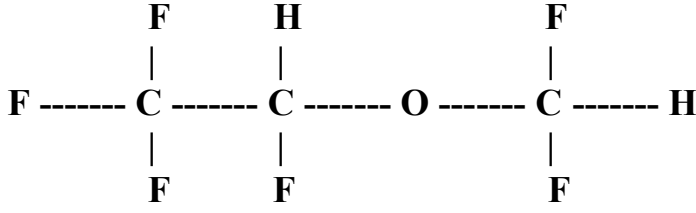
İzofluranın invitro olarak ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunu anlamlı derecede inhibe ettiği gösterilmiştir (19) ancak sonraki çalışmalar bunu desteklememiştir (3,20,21). İzofluran 1mü trombinle indüklenen trombosit agregasyonu, inositol 1,4,5-trifosfat (IP₃) konsantrasyonu, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu ve kalsiyum mobilizasyonu üzerine etkisizdir (22). İzofluran cAMP üretimi üzerine de anlamlı etki göstermez. İzofluran (≥2 MAC) invitro bir çalışmada P-selektini ve aktive olmamış trombositlerde GPIIb'nin adezyon yapıcı etkisini artırmış fakat ADP aktivasyonuna trombosit cevabını bozmamıştır (3).

İnvivo şartlarda anestezi sırasında N₂O (3L/dk) ve izofluran (%1-2) alan hastalarda trombosit agregasyonu anlamlı olarak azalmıştır (19). Tersine bir başka çalışmada izofluran anestezisi alan hastalarda, invitro ve postoperatif trombosit agregasyonu inhibe olmamıştır (7). Bu yazarlar izofluranın klinik olarak kanama eğilimi olan hastalarda genel anestezik olarak tercih edilebileceği sonucuna varmışlardır.

Kanama zamanı izofluran verildiğinde değişmemiştir (23). 1 MAC konsantrasyonda izofluran, azalmış akım şartları altında, intrakoroner trombosit adezyonunu azaltırken 0.5 MAC konsantrasyonda ise azaltmamıştır (3). İzofluran intrakoroner akut trombüs oluşumunda etkisizdir (24).

2.7. DESFLURAN

Desfluran, 1960'lı yılların başında Terrel ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Desfluranın ilk adı 1953'tür. 1953'ün buhar basıncının 1 atmosfere yakın olması, sentezinin güç olması ve izoflurandan 5 kat daha az potent olması nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. Son yıllarda gününbirlik anestezinin önem kazanması nedeniyle yeniden gündeme gelmiştir. Geliştirilmiş bir ürün olan desfluran, Suprane adı ile Amerika Birleşik Devletlerinde 1993 başlarında kullanıma sunulmuştur (25,26,27).



Şekil 3. Desfluranın kimyasal yapısı

Desfluran (CF₂H-O-CFH-CF₃) metil eter iskeleti sayesinde makul bir boyut kazanır, yapısına iki hidrojen eklenmesi ile yeterli etkinliğe sahip olur. Kolay tutuşmanın önlenmesi için flor kullanılması çözünürlüğü de azaltır (28).

İzofluranın desflurandan tek farkı alfa etil karbon yerleşimindeki klor atomunun yerine flor atomunun gelmesidir. Desfluranın oluşumunu sağlayan bu değişim çözünürlüğü 3 kez azaltır, etkinliği ise 3 kez artırır. Bunun yanı sıra desfluranın buhar basıncı 3 kez daha yüksek olup, invivo ve invitro bozunuma direnci 10 kez daha yüksektir. Rahatsız edici bir kokusu olduğundan hızlı bir indüksiyon için uygun değildir (27).

Desfluran diğer inhalasyon anestezikleri ile karşılaştırıldığında; düşük kan:gaz, yağ:gaz ve doku:kan partiyon katsayılarına sahiptir. Desfluran MAC değeri artmış yaş, N₂O kullanımı, fentanil ile midazolam uygulamalarında düşer. Ortalama MAC değeri O₂ varlığında % 5.17 ile % 9.16, N₂O varlığında ise % 1.67 ile % 7.5 arasında değişmektedir. Desfluranın MAC değeri çocuklarda en yüksek değerdedir (16,27,29,30).

Desfluran soda lime ve karaciğer tarafından biyodegradasyona dayanıklıdır. İnsanda desfluran metabolizması ile oluşan florür iyonu hemen hemen ölçülemeyecek düzeydedir (32). Ortalama saatte 7.35 MAC değerinde desfluran alarak anestezi uygulanan hastaların idrar ve serum trifloroasetik asit düzeylerinde düşük oranlarda artma saptanmıştır (31).

Desfluranın oda ısısında 1 atmosfer olan buhar basıncı yeni bir vaporizasyon teknolojisi gerektirmiştir. Desfluran oda ısısında (22.8°) kaynadığından vaporizatör içinde ısıtıldıktan sonra yüksek basınçla verilebilmektedir (27)

2.7.1. Metabolizma ve Toksisitesi

Kandaki çözünürlük inhalasyon anesteziklerinin alımı ve atılımı için önemli bir faktördür. Yüksek çözünürlüğe sahip ajanlar serebral doku ve diğer dokulardan yavaş elimine

edilirler. Düşük doku çözünürlüğüne sahip desfluran, anestezinin sonlandırılmasından sonraki ilk iki saat içinde halotan ve izoflurandan 2-2.5 kez hızlı bir şekilde atılır (27,29,30,31).

Desfluranın pulmoner klirensi (4.11 L/dk) izofluran ve halotanın pulmoner klirensine (3.94 L/dk) benzer bir değerdir. Desfluranın toplam vücut klirensi (4.60 L/dk) halotan (3.94 L/dk) ve izofluranın (4.00 L/min) klirenslerinden daha büyüktür. Ciltten toplam kayıp alınan desfluran dozunun yaklaşık % 0.16'sıdır (25,28,29).

Desfluran inorganik flor ve trifloroasetikaside metabolize olur. Bu ürünler aynı zamanda halotanın metabolizma ürünleridir ve karaciğer proteinleri ile antijen antikor kompleksi oluşturabilirler (44,45). İdrarda ve serumda trifloroasetikacid konsantrasyonunun saatte 7.35 ve yukarı MAC değerlerinde çok küçük artışlar gösterdiği rapor edilmiştir (31). Hayvan ve insan çalışmalarında desfluranın karaciğer mikrozomal enzimlerini indüklediği halde biotransformasyona uğramadığı gösterilmiştir. Bu da desfluranın organ toksisitesini sınırlamaktadır (32,33).

Malign hipertermi halojenli inhalasyon anesteziklerinin önemli problemlerinden biridir. Domuzlarda yapılan çalışmalarda desfluran bu sendromu tetikleyici bir faktör olarak gözükse de insanlarda henüz böyle bir durum rapor edilmemiştir (29).

2.7.2. Desfluranın Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkileri

Yapılan bir çalışmada desfluranın ADP stimülasyonu ile P-selektin üzerine etki göstermediği ve $\geq 0,5$ MAC konsantrasyonda desfluranın stimüle olmamış trombositlerdeki GPIIb/IIIa'nın adezyon yapıcı etkisini artırdığı bildirilmiştir (34). Desfluranın trombosit agregasyonu üzerine etkisi olmadığı söylenmektedir (34,35), ama bu alanda destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 1: İzofluran ve desfluranın fizikokimyasal özellikleri (14,16,25,27,29,30,33).

	İZOFLURAN	DESFLURAN
Koku	Hoş değil	Hoş değil
Solunum Yolu İrritasyonu	Var	Var
Molekül Ağırlığı	184,5	168.04
Kaynama Noktası °C	48.5	22.8
Özgül Ağırlık	1.50	1.50
Buhar Basıncı (24/25°C'de mmHg)	295	798
(20°C'de mmHg)	238	669
Konvansiyonel Vaporizatör	Var	Yok
Kan/Gaz Partisyon Katsayısı	1,4	0.42
Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı	91	18.7
	İZOFLURAN	DESFLURAN
Kan/Beyin Partisyon Katsayısı	1,6	1.3
MAC, % (~40 yaş)	1,15	6.0
Soda Lime Stabilitesi	Yok	Yok
Patlayıcılık	Yok	Yok
Metabolizma (%)	<0.2	0.02
Metabolitler	Florür, Trifloroasetik asit	Florür, Trifloroasetik asit

2.8. DİĞER ANESTEZİK AJANLARIN TROMBOSİT AGREGASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ:

2.8.1. Sevofluran

Sevofluran ile yapılan çalışmalarda; ADP, epinefrin, AA, PGG₂, TxA₂ reseptör agonistlerinin indüklediği, trombosit agregasyonu invitro olarak deprese ettiği bulunmuştur (21,36). Sevofluran 0,3 µm'dan daha düşük konsantrasyonlarda süpresif etkiler göstermiştir. İnhibisyon için öne sürülen mekanizma siklooksijenaz aktivitesinin azalmasıyla TxA₂ formasyonunun süprese olmasıdır (21).

Sevofluranın TxA_2 reseptör bağlanma affinitesini değiştirmeden oluşturduğu antiagregatuar etkinin reversible olduğu bildirilmiştir (21). Bu çalışmada sekonder agregasyon üzerine inhibitör etkisinin halotandan daha güçlü olduğu söylenmektedir. Bir m trombinle indüklenen trombosit agregasyonu IP_3 konsantrasyonu, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu ve kalsiyum mobilizasyonu üzerine etki göstermemiştir (20). İnvitro bir çalışmada cAMP oluşumu üzerine $\geq 0,5$ MAC sevofluran P-selektinde ve aktive olmamış trombositlerde GPIb'nin adezyon yapıcı etkisini artırmıştır (34). Sevofluran ADP ve $TRAP_6$ aktivasyonuna trombosit cevabını bozmamaktadır (37).

Diğer bir çalışmada 1 MAC konsantrasyonda sevofluran trombositlerin intrakoroner adezyonunu azaltırken, 0,5 MAC 'da azaltmamıştır. Sevofluran adherent trombositlerin kanda depresif etkilerini azaltmıştır (3). Sevofluran koroner sistemin pasajı esnasında trombositler üzerinde bulunan GPIIb/IIIa, GPIb ve P-selektin üzerine etki göstermemektedir. Sevofluran intrakoroner akut trombüs formasyonu üzerine etkisizdir. Ancak stimüle edilmemiş ve agonistlerle indüklenmiş trombositlerde GPIIb/GPIIIa reseptörlerini azaltmaktadır. Oysa ki aktive trombositlerde P-selektin üzerine etkisizdir. Aynı çalışmada sevofluranın tromboelastografik max-amplitudu azalttığı ve PFA-100 kullanıldığında kapanma zamanlarını 100 kat kadar uzattığı gözlenmiştir (37).

Kanama zamanı normal olmasına rağmen, sevofluran anestezisi alan hastalarda, invivo trombosit agregasyon testleri trombosit fonksiyonlarının önemli derecede inhibe olduğunu göstermektedir. Sevofluran anestezisinden sonra postoperatif bir saatlik dönemde rezidüel süpresif etki gözlenmiştir (7).

2.8.2. Azot Protoksit (N_2O)

Etkisi tartışmalıdır. N_2O invivo olarak trombosit agregasyonunu artırırken, invitro olarak ADP ile indüklenen agregasyonu anlamlı derecede azaltmıştır. Kanama zamanı N_2O -fentanil varlığında uzamaktadır (3,6,19,23).

2.8.3. Halotan

Ueda (6) klinik konsantrasyonlarda kullanılan halotanın ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini gözlemlemiştir. Bu gözlem başkaları tarafından da teyit edilmiştir (6,20). Halotan aynı zamanda trombin ile indüklenen trombosit agregasyonunu da inhibe etmektedir (20,48). Halotanın primer agregasyonu etkilemeksizin sekonder agregasyonu inhibe ettiği rapor edilmiştir (21,36,38).

Shinji ve ark. (38), halotanın cAMP düzeyini artırarak trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Bazı klinik çalışmalarda halotanın ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunda postoperatif 3 saat süren bir azalma gözlenmiştir (39,40). Halotan eşdeğer MAC'da verilen diğer inhalasyon anesteziği ile kıyaslandığında trombosit reaktivitesi üzerinde en belirgin etkiye sahip olan ve kanama zamanını uzattığı bilinmektedir (23,39,41).

Sadece Hirakata ve ark. (21), sevofluranın sekonder agregasyon üzerindeki inhibitör etkisinin halotandan daha güçlü olduğunu gözlemlemişlerdir.

2.8.4. Enfluran

Kısa süreli operasyon sırasında trombosit agregasyonu üzerine önemli bir etkisi yoktur (40,42). Kanama zamanını değiştirmedeği bildirilmiştir (39).

2.8.5. Propofol

İnvitro ve invivo olarak ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe eder (43). Postoperatif 1 saat süren rezidüel etkisi gözlenmiştir (7). Operasyondan 2 saat sonra propofolün inhibitör etkisinin geçtiği rapor edilmiştir (43). Ayrıca kanama zamanını değiştirmedeği bildirilmiştir (43). İnvitro olarak propofol ve lipid ihtiva eden bileşiklerin trombosit agregasyonu üzerine inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (7).

2.8.6. Barbitüratlar

Bazı hayvan çalışmalarında tavşan trombositlerinde pentobarbiton ve tiopental, ADP ve trombinin indüklediği trombosit agregasyonunu inhibe etmiştir (3,4). Ancak invivo olarak tiopental kanama zamanı, trombosit salınımı ve trombosit agregasyonu üzerine etkisizdir (41,44).

2.8.7. Benzodiazepinler

Trombosit agregasyonuna etkileri tartışmalıdır (3,4). Flurazepam prostaglandinlerin aktivasyon ve sentezini inhibe eder. Kalsiyum mobilizasyonuna yol açarak antiagregatuar etki gösterir (3).

2.8.8. Ketamin

Ketamin invitro olarak tavşan trombositlerinde ADP ve trombinle indüklenen trombosit agregasyonunu azaltır (3,4).

2.8.9. Opioidler, Etomidat, Kas Gevşeticiler

Trombosit agregasyonu ve kanama zamanı üzerine etkileri yoktur (3,4).

2.8.10. Lokal Anestezikler

Bazı invitro çalışmalarda lidokain, prokain, dibukain, bupivakain, lignokain ve tokainidin trombosit agregasyonu üzerine inhibitör etkileri gösterilmiştir. Ancak bu etkinin plazma pik konsantrasyonlarından çok daha yüksek konsantrasyonlarda gerçekleştiği bildirilmiştir (3,4,45).

3. MATERYAL METOD

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik komite izni ve hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alındıktan sonra, ASA fiziksel durum I-III, 18-65 yaşları arasında, supratentoriyal kraniyotomi planlanan 40 olgu çalışmaya dahil edildi. İskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer veya böbrek bozukluğu olanlar, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAI) veya oral kontraseptif kullananlar, anormal kanama hikayesi (preoperatif platelet sayısı 100.000/ μ L altında, PT: % 80 aşağı, PTT: 38'den yüksek) ile çalışmada kullanılan ilaçlara önceden allerjisi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Kapalı zarf yöntemi ile rastgele iki gruba; Grup I (n:20) = İzofluran, Grup D (n:20) = Desfluran ayrılan olgulara, operasyon odasında premedikasyon amacı ile 0,03 mg kg⁻¹ iv midazolam uygulandı. Kalp atım hızı (KAH), ortalama arterial basınç (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), arteriyel CO₂ basıncı (PaCO₂), end-tidal CO₂ parsiyel basıncı (ETCO₂), periferik vücut ısıları (Drager infinity kapa, Drager medical systems inc. Denvers USA) monitörize edildi. Olguların kan basıncı değerleri radyal arter kanülasyonu yoluyla invaziv yöntemle sağlandı. Anestezi indüksiyonunda tüm olgulara 1mg/kg lidokain, 1 μ g/kg remifentanil 60 saniyede i.v bolus uygulandı. Eş zamanlı olarak remifentanilin 0,5 μ g kg/dak infüzyonuna başlandı. Remifentanil uygulamasını takiben 2 mg/kg iv bolus propofol verildi. Bilinç kaybı geliştikten sonra 0.5 mg/kg iv atrakuryum verilmesini takiben endotrakeal entübasyon yapıldı. Kas gevşemesi idamesinde 0.2 mg/kg atrakuryum kullanıldı. Anestezinin idamesi için grup I'de 0.5 minimum alveolar konsantrasyon (MAC) izofluran, grup D'de 0.5 MAC desfluran ortalama arter basıncı 60-100 mmHg arasında olacak şekilde kullanıldı. Olgular anestezi indüksiyonu süresince % 100 oksijenle solutuldu. Entübasyondan sonra hastalar mekanik ventilatöre (Drager infinity kapa, Drager medical systems inc. Denvers USA) bağlanarak ETCO₂ 25-30 mmHg olacak şekilde ventile edildi. Dura açılmasından sonra remifentanil infüzyonu % 50 oranında azaltıldı. Anestezi idamesinde olgular %50/50 oksijen/hava ile solutuldu. Kan kaybı, ameliyat sahasından aspire edilen ve spanç ile uzaklaştırılan kan miktarından (bir küçük spançın 5ml kan absorbe ettiği kabul edildi), verilen yıkama miktarı düşülerek hesap edildi.

OAB'nın 2 dakika 100 mmHg'dan daha yüksek seyreden olgular, yüzeysel anestezi olarak kabul edildi ve 1 μ g/kg remifentanil bolus uygulanıp, infüzyon hızı % 25 arttırıldı. İki dakika süreyle yüzeysel anestezi bulguları yine düzelmezse, infüzyon hızı maksimum 1 μ g/kg/dk ya çıkacak şekilde ayarlandı. OAB'nın 2 dakika 60 mmHg'dan düşük seyretmesi derin anestezi kabul edildi. Bu olgulara üç dakikada 100 mL olacak şekilde kolloid sıvı gönderildi.

OAB yine 60 mmHg altında olan olgulara ise remifentanil infüzyon hızı % 25 oranında düşürüldü. Cevap alınamayan olgulara efedrin 5 mg dozda i.v uygulandı. OAB'ın 60 mmHg altında olmasıyla beraber 60 atım/dk veya OAB'ın 60 mmHg altında olmadan 50 atım/ dk altı nabız bradikardi, KAH'nın 90 atım/dk üzerinde olması ise taşikardi olarak kabul edildi. Bradikardisi olan olgular atropin ile tedavi edildi.

İzofluran ve desfluran cerrahi bitiminde remifentanil infüzyonu ise baş sargısından sonra sonlandırıldı. Operasyon sonrası 0.02-0.01 mg/kg neostigmin-atropin verilerek kas gevşetici etkisi ortadan kaldırıldı. Operasyonda kullanılan tüm anesteziğin ve sıvıların toplam dozları, vücut ısıları, anestezi ve cerrahi süreleri kaydedildi.

Anestezi indüksiyonu öncesi, indüksiyondan 1 saat sonra ve postoperatif 24. saatte 4 ml venöz kan türnike uygulanmadan sitratlı tüplere alındı. Alınan kanın pıhtılaşmaması için tüpler yavaşça 4-5 kez baş aşağı çevrildi. Bu kan örnekleri yarım saat içinde TEG cihazında koagülasyon profilleri çalışılmak üzere gruplardan haberi olmayan başka bir anesteziye verildi. TEG cihazı 37°C'de ölçüm yapmak üzere ayarlandı ve kullanıma hazır konuma getirildi. Sitratlı kandan 1 ml alınarak kaolin tüpünde hafifçe sallanarak karışımı sağlandı. Bu kan örneğinden otomatik pipet ile 340 µL kan, TEG tüpüne konuldu ve sitratın etkisini ortadan kaldırmak için 20 µL kalsiyum tüpe ilave edildi. Plastik bir kılıf ile kaplanmış tek kullanımlık bir piston, bir tel aracılığıyla kan örneğinin içine sarkıtıldı. TEG cihazı çalıştırıldı. TEG verileri bir bilgisayar ekranına iletildi. TEG verileri (R= reaksiyon zamanı, K= koagülasyon zamanı, MA= maksimum amplitüd, α=açı değeri) olacak şekilde saptandı. Sonuç olarak tromboelastograf ile olguların tüm koagülasyon profili; fibrin oluşumunun başlamasından pıhtı gücüne ve pıhtı çözülmesine kadar geçen bütün mekanizma, ayrıca peroperatif dönemdeki tüm hemostatik dengesizlik, bir tam kanla niteleyici ve niceleyici olarak görüntülenmiş oldu. Test tamamlandıktan sonra kullanılan plastik borular tek kullanımlık olduğu için kullanıcı tarafından atıldı. Pıhtılaşan kan örnekleri ve sistem hatalarından kaynaklanan sonuçlar çalışma dışı bırakıldı.

İstatiksel değerlendirmede SPSS 13.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney-U testleri, grup içi karşılaştırmada ise Kruskal-Wallis ve Wilcoxon iki örnek testleri uygulandı. . Anlamlı sonuç durumunda; Mann Whitney-U ve Wilcoxon iki örnek testleri için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak belirtildi. Reaktif sürelerdeki %25 lik bir değişimi %95 güven düzeyinde (α=0,05) göstermek için her iki grupta 20 olguda çalışılması halinde, çalışmanın gücü 0,90 olarak hesaplandı (β=0,10). Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

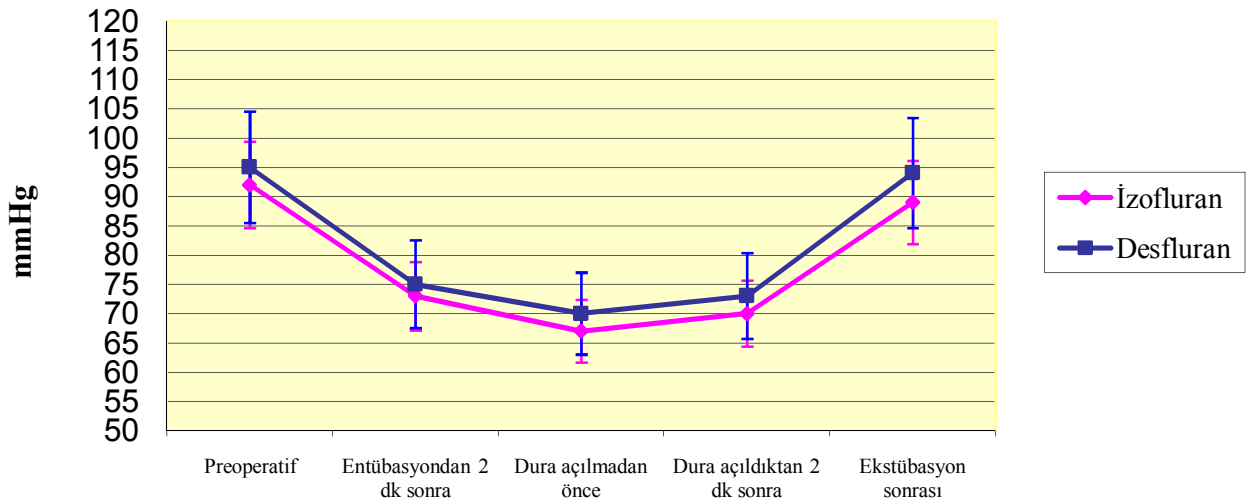
Gruplar arasında demografik özellikler, cerrahi ve anestezi süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların yaş, beden kitle indeksi (BKİ), cinsiyet özellikleri, cerrahi ve anestezi süreleri (Ort \pm SD).

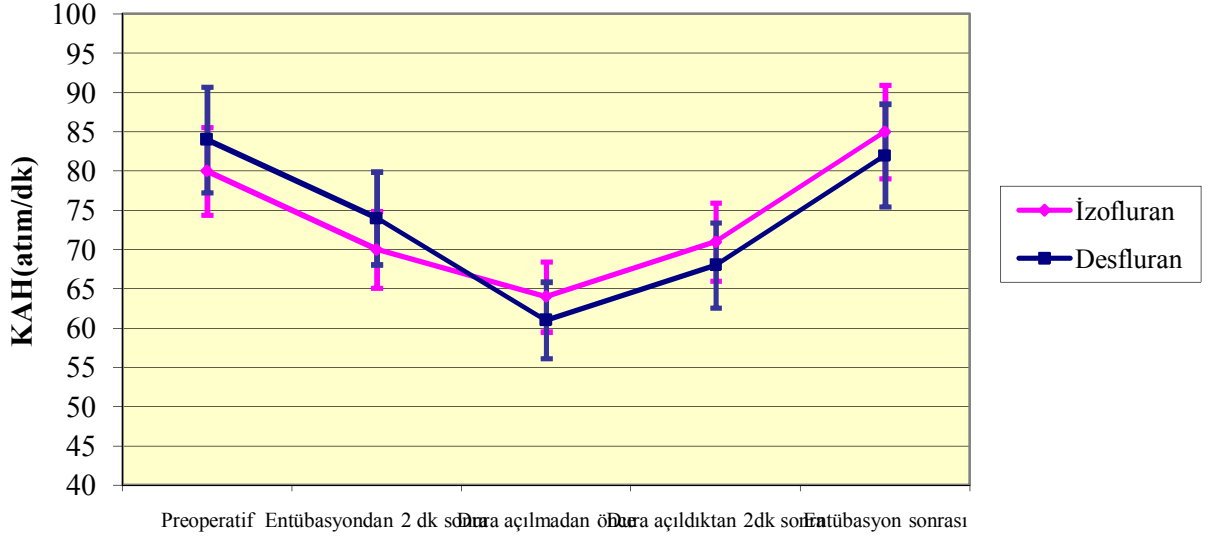
	Grup I (n=20)	Grup D (n=20)	p
Yaş (yıl)	44.50 \pm 11.90	42.40 \pm 10.50	0.48
BKİ (kg/m ²)	26.35 \pm 2.41	25.32 \pm 2.02	0.41
Cinsiyet (K/E)	7/13	9/11	
Anestezi süresi (dk)	164.20 \pm 16.40	161.45 \pm 14.49	0.33
Cerrahi süresi (dk)	151.23 \pm 13.40	148.37 \pm 11.41	0.34

Operasyon süresince ölçüm yapılan zamanlarda gruplar arasında OAB, KAH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P>0.05$) (Grafik 1,2).

Grafik 1. Ortalama arter basıncı (OAB) değerleri



Grafik 2. Kalp atım hızı (KAH) değerleri



Operasyon süresince kullanılan toplam propofol, atrakuryum, remifentanil, infüzyon sıvısı ve kanama miktarları değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Toplam propofol, atrakuryum, remifentanil, infüzyon sıvısı ve kanama miktarları (Ort \pm SD).

	Grup I (n=20)	Grup D (n=20)	p
Propofol (mg)	180.70 \pm 18.22	179.20 \pm 17.98	0.60
Atrakuryum (mg)	70.40 \pm 5.75	72.12 \pm 6.02	0.19
Remifentanil (mcg)	3810.25 \pm 370.22	3920.34 \pm 382.35	0.45
İnfüzyon sıvısı (ml)	1808.20 \pm 189.12	1820.80 \pm 193.40	0.45
Kanama miktarı (ml)	270.34 \pm 26.94	285.24 \pm 29.23	0.59

Preoperatif ölçümlerdeki Hb, Htc, PT, aPTT değerleri ve trombosit sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Preoperatif Hb, Htc, PT, aPTT değerleri ve trombosit sayısı (Ort \pm SD).

	Grup I (n=20)	Grup D (n=20)	p
Preoperatif Hb (g/dl)	13.09 \pm 1.36	13.26 \pm 1.42	0.83
Preoperatif Htc (%)	40.01 \pm 3.02	41.46 \pm 3.29	0.72
Preoperatif Trombosit ($\times 10^3$ ml)	276.1 \pm 35.0	272.8 \pm 38.6	0.93
Preoperatif PT(INR)	1.38 \pm 0.05	1.36 \pm 0.09	0.57
Preoperatif aPTT(sn)	32,80 \pm 4.25	31.30 \pm 3.49	0.11

Gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda reaksiyon zamanı, koagülasyon zamanı, alfa açısı ve maksimum amplitüd değerlerinde her iki grupta preoperatif, indüksiyondan 1 saat sonra ve postoperatif 24.saatte istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P>0.05$) (Tablo 5,6,7,8).

Tablo 5. Reaksiyon zamanı değerleri (Ort \pm SD).

	Grup I (n=20)	Grup D (n=20)	p
Preoperatif reaksiyon zamanı (dk)	3.79 \pm 0.81	3.34 \pm 1.08	0.119
İndüksiyondan 1 saat sonra reaksiyon zamanı (dk)	3.35 \pm 0.90	3.34 \pm 0.69	0.924
Postoperatif 24.saat reaksiyon zamanı (dk)	3.42 \pm 0.77	3.66 \pm 1.29	0.797

Tablo 6. Koagülasyon zamanı değerleri (Ort±SD).

	Grup I (n=20)	Grup D (n=20)	p
Preoperatif koagülasyon zamanı (dk)	2.79±0.27	2.49±0.38	0.125
İndüksiyondan 1 saat sonra koagülasyon zamanı (dk)	2.62±0.33	2.24±0.71	0.099
Postoperatif 24.saat koagülasyon zamanı (dk)	2.61±0.39	2.31±0.49	0.121

Tablo 7. Alfa açısı değerleri (Ort±SD).

	Grup I (n=20)	Grup D (n=20)	p
Preoperatif alfa açısı (derece)	58.18±3.23	61.62±3.16	0.067
İndüksiyondan 1 saat sonraki alfa açısı (derece)	59.28±2.81	61.77±6.35	0.074
Postoperatif 24.saat alfa açısı değeri (derece)	59.92±3.49	61.03±4.99	0.119

Tablo 8. Maksimum amplitüd değerleri (Ort±SD).

	Grup I (n=20)	Grup D (n=20)	p
Preoperatif maksimum amplitüd (mm)	57.34±3.87	58.95±3.72	0.709
İndüksiyondan 1 saat sonraki maksimum amplitüd (mm)	56.48±3.64	59.10±3.85	0.100
Postoperatif 24.saat maksimum amplitüd (mm)	57.91±3,74	59.23±4.25	0.305

5. TARTIŞMA

İnhalasyon anesteziplerinin trombosit fonksiyonları üzerine etkileri, ilk olarak Ueda (6) tarafından 1971 yılında, halotanın ADP'ya bağlı trombosit agregasyonunu inhibe etmesiyle gösterilmiştir. Bu tarihten sonra halotan, izofluran ve sevofluranın trombosit fonksiyonları üzerine etkileri pek çok araştırmaya konu olmuştur (6,7,18,20,21,38,43). Ancak desfluranın trombosit fonksiyonları ve kanama zamanı üzerine olan etkileri hakkında literatürde yeterli araştırma yoktur. Biz de çalışmamızda, intrakraniyal kitle cerrahisinde sabit MAC'da izofluran ve desfluran anestezisinin hemostatik sistem üzerine olan etkilerini TEG yöntemi ile karşılaştırmayı amaçladık.

Law NL ve ark. tümör rezeksiyonu uygulanacak 38 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, propofol ve izofluran anestezisi altında, kan kaybını ve koagülasyonu karşılaştırmışlar; sonuçta propofolun 2-5 mcg/ml target-controlled infusion (TCI) dozları ile izofluranın %1-1,5 end tidal konsantrasyonunda TEG ile tespit edilen bir koagülasyon değişikliği ve kan kaybında artış olmadığı sonucuna varmışlardır (46).

Ueda (6) köpeklerde inhalasyon anesteziplerinin, ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonu üzerine olan etkilerini invitro olarak araştırmıştır. Metoksifluran, halotan, dietileter, siklopropan ve azot protoksit uygulanan köpeklerden alınan kan örneklerine, trombosit zengin plazma (PRP)'ya ayrıştırıldıktan sonra, 0.1 µM, 0.2 µM, 0.4 µM, 0.5 µM ve 1.0 µM ADP eklenmiş 0.5 µM ADP'nin eklendiği konsantrasyonda trombosit agregasyonunun agrometre yöntemi ile azaldığı gösterilmiştir. Azot protoksitte %34 diğerlerinde %50 oranında görülen azalmanın nedeni, anestezi maddelemlerin trombosit membranının yüzey karakteristiğini ve stabilitesini bozmasına bağlanmıştır. Lokal anestezipler, trankilizanlar ve antihistaminikler gibi membran stabilize edici ajanların da trombosit agregasyonunu azalttığı rapor edilmiştir (3,6).

Bu araştırmadan sonra pekçok invitro çalışmada inhalasyon anesteziplerinin antiagregatuar etkileri araştırılmıştır (6,21,40,47). Bazı invivo ve invitro çalışmalar, halotanın kanama zamanını uzattığı ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (23,39,41). Dalsgaard-Nielsen ve ark. (39) minör ortopedik cerrahiye alınan 10 hastada halotanın (%1),

%66 N₂O ve %34 O₂ içerisinde kanama zamanı ve trombosit agregasyonu üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. İndüksiyondan önce, indüksiyondan hemen sonra ve operasyonun 30. dakikasında Simplate-II metodu ile kanama zamanını ve agrometre ile de trombosit agregasyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, %1'lik halotanın %54 oranında kanama zamanını uzattığını, ADP'nin indüklediği invitro trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini ve bu etkilerin reversibl olduğunu bildirmişlerdir.

Fyman ve ark. (23) halotanın enfluran, izofluran ve N₂O-fentanil ile karşılaştırıldığında geçici olarak %33 oranında kanama zamanını uzattığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu araştırmada enfluran ve izofluranın kanama zamanında bir değişikliğe sebep olmadığı rapor edilmiştir. Bizim bulgularımız da, izofluranın hemostatik sistem üzerinde etkisiz olduğunu desteklemektedir.

Azot protoksitin trombosit agregasyonunu azalttığına dair bir çalışma Fauss ve ark. (19) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada İzofluran ve N₂O'nun trombosit agregasyonu üzerine invitro ve invivo etkilerine bakmışlardır. Kan örnekleri ADP ve kollajenle indüklenen agregasyon testleri kullanarak değerlendirilmiş, N₂O ve izofluranın bulunduğu grupta ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunda anlamlı derecede bir azalma tespit edilirken kollajenle indüklenen agregasyonda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilememiştir (19).

Cerrahi süresince trombositler kullanılan ilaçlar, hepatik renal disfonksiyon varlığı ve anestezi uygulamalardan etkilenir. Katekolaminlerin, kortikosteroid ve diğer hormonların salınımına neden olan cerrahi stres ve doku prokoagülanlarının da trombosit fonksiyonlarını etkilediği bildirilmiştir (44).

Lichtenfeld ve ark. (44), minör elektif cerrahiye alınan hastalarda halotan ve enfluranın ADP, epinefrin ve kollajenin etkilerini, anesteziden önce, indüksiyondan sonra fakat cerrahi uyarıdan önce, operasyon sırasında ve postoperatif olarak 4 ölçümde agrometre kullanarak değerlendirmişler ve anesteziğin invitro olarak trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermişlerdir. Trombosit agregasyonunda azalmada major cerrahi stresin etkili olduğunu söylemişlerdir (44). Trombosit agregasyonu üzerine minör elektif cerrahi dışında, 3 saatten daha uzun süren major cerrahide de çalışmalar yapılmıştır (40,41,48,49). O'Brien ve ark. (48) 17-85 yaş arası major torasik cerrahiye alınan 10 hastada ADP ve kollajenin primer agregasyon cevabına bakmışlar. Halotan anestezisine maruz bırakılan hastalarda ADP ve kollajenin operasyon sırasındaki 1-3. saat, operasyon bitimi ve postoperatif 3. saatte trombosit agregasyonunu azalttığını ve bu etkinin postoperatif 1. gün normale döndüğünü göstermişlerdir (48). Bu konuda yapılan bir diğer çalışma da, gastrointestinal karsinomalı

hastalarda major cerrahi sırasındaki trombosit fonksiyonları ile ilgilidir (41). Bu araştırmada % 0.3-1.5 konsantrasyonda halotan anestezisi alan 42-70 yaş arası 15 hastadan, preoperatif indüksiyondan hemen sonra, operasyonun 30. dakikası ve operasyonun 3. saatinde kan örnekleri alınarak trombosit sayımı, kanama zamanı ve trombosit agregasyon testleri çalışılmıştır. Agregasyonu indüklemek için ADP (1-2 μ M) ve epinefrin (5 μ M) kullanılmış, operasyonun 30. dakikasında ve sonraki ölçümlerde kanama zamanında anlamlı derecede artış olduğu bulunmuştur. ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunda %25 azalma tespit edilmiş ve bu değişikliklerin 3 saatlik operasyon boyunca devam ettiği bildirilmiştir (41). Kollajen ve epinefrinin indüklediği agregasyonda ise minör değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir.

Biz çalışmamızı ortalama 150-180 dakika süren, uzun süreli operasyonlarda gerçekleştirdik. Operasyon süresinin uzunluğunun sonuçları etkileyebileceğini yukarıdaki çalışmalarda açıkça görmekteyiz.

Halotanla ilgili bir diğer çalışma da, elektif cerrahiye alınan 18-60 yaş arası, ASA I-III 27 hasta üzerinde yapılmıştır (49). Bu hastalara halotan ve enfluran ile narkotik (morfin, fentanil) uygulanmıştır. Operasyondan 1 saat önce, operasyonun 2-3. saatinde ve operasyon sonrası 3. saatteki ölçümlerde fibrinojen miktarında anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen, normali 3-8 dk olan kanama zamanı halotan kullanılan hastalarda 16 dk'ya kadar uzamış bulunmuştur. Bu etkinin operasyondan 3 saat sonra normale döndüğu gösterilmiştir. Enfluran ve narkotik kullanılan gruplarda kanama zamanında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Yine halotan grubunda trombosit sayısının $95.000 \pm 15.000/\mu$ L azaldığı, postoperatif 3. saatte başlangıç değerlerine geri döndüğu bildirilmiştir. Epinefrin ve AA'le indüklenen trombosit agregasyonu halotan grubunda anlamlı olarak azalmış olup diğer gruplarda bu etki gözlenmemiştir. Postoperatif 3. saatte normale dönen halotanın bu etkisinin, muhtemelen prostoglandin sentezinde bir defekt yolu ile meydana geldiği tahmin edilmektedir (49).

Sweeney ve ark. (40) majör kraniyofasial cerrahi veya konservatif diş cerrahisine maruz kalan kanama diyatezi hikayesi olmayan ve buna yol açabilecek ilaç kullanmayan, 18 ocuk hastada halotanın trombosit fonksiyonuna etkisine araştırmışlardır. 1.6 μ M/L ADP, 0.1 mg/ml epinefrin veya 2 μ g/ml konsantrasyonlarındaki kollajenin her iki cerrahi grupta da agregasyon cevabını azalttığını, ancak bu etkinin kan kaybını artırıcı bir nitelikte olmadığını rapor etmişlerdir. Halotanın bu etkisini daha önceki araştırmacıların gösterdikleri gibi cAMP artışına yol açarak yaptığını, hem primer hemde sekonder agregasyonu azalttığını bildirmişlerdir (41,48,49).

Sevofluran ile yapılan pekçok çalışma sevofluranın değişik MAC değerlerinde trombosit agragasyonunu inhibe ettiğini gosterirken (34,21,43,47), bazı çalışmalarda (35,20,50) ise etkisiz olduğu rapor edilmiştir. Bu değişiklik farklı metodların ve farklı MAC değerlerinin kullanılması ile açıklanabilir.

Hirakata ve ark. (21), tarafından yapılan bir çalışmada ADP, epinefrin, AA, PGG₂, TxA₂ reseptor agonistlerinin induklediği trombosit agregasyonu invitro olarak inhibe olmuştur. Bu çalışmada 0.13-1.4 mM konsantrasyonlarda sevofluran, halotan ve izofluranın trombosit agregasyonuna etkileri bir agrometre ile olulmuştur. Sonuçta izofluranın (0.28-0.84 mM) ADP ve epinefrin ile induklenen agregasyon zerine anlamlı etkilerinin bulunmadığı, ancak sevofluran (0.13-0.91 mM) ve halotanın (0.49-1.25 mM), 1-10 M konsantrasyonlardaki ADP ve epinefrin ile induklenen sekonder trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve bu etkiyi primer agregasyonu değiştirmeden yaptıkları rapor edilmiştir (40). Sevofluranın bu inhibisyon etkisi siklooksijenaz aktivitesinin suprese olmasıyla, TxA₂ formasyonunun da suprese olması şeklinde açıklanmıştır. TxA₂ trombosit agregasyonunda nemli bir yere sahiptir ve agregasyonun devamında rol oynar. Sevofluranın TxA₂ reseptor bağlanma affinitesini değiştirmeden antiagregatuar etki yaptığı ve bu etkisinin de reversibl olduğu bildirilmiştir (21). Bu çalışmada sekonder agregasyon zerine olan inhibitor etkisinin halotandan daha gulu olduğu gosterilmiştir. Halotanın sekonder agregasyon etkisini, trombositlerin TxA₂ reseptorleri için ligand bağlama affinitelerini azaltmak suretiyle yaptığı ve aynı zamanda TxA₂ sentezinde suprese ettiği bildirilmiştir (21).

Propofol, halotan ve izofluranın elektriksel impedans agrometre kullanarak invivo trombosit agregasyonu zerine olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, daha nce yapılan invitro bir çalışmanın aksine propofol, halotan ve izofluranın trombosit agregasyonu zerine etkisi olmadığı rapor edilmiştir (51,52). Bu araştırmacılar buldukları farklı etkiyi çalışmalarında kullandıkları, impedans agrometreye bağlamışlardır.

De La Cruz ve ark. (52) invitro çalışmalarında kullandıkları optiksel agrometreye gore çok daha yeni ve hassas olduğunu, bu nedenle invivo sonuçları daha iyi değerlendirdiklerini ve kullandıkları vakumlu test tuplerinin anestezik ajanların buharlaşmasını nlediğini ve bunların sonuçları etkileyebileceğini bildirmişlerdir (51).

Hirakata ve ark. (5), daha nceki invitro çalışmalarında inhalasyon anesteziklerinin antiagregasyon potansiyellerini MAC esas alarak araştırmışlar ve sevofluran > halotan > izofluran olarak bulmuşlardır. Sevofluranın siklooksijenaz enzim aktivitesini baskılayarak ADP ve epinefrinin induklediği sekonder trombosit agregasyonunu gulu şekilde inhibe

ettiğini göstermişlerdir. Klinik konsantrasyonlardaki sevofluranın trombosit agregasyonuna etkisini değerlendiren çalışmalarında izofluranı kontrol grubu olarak kullanmışlardır. Minör elektif cerrahide izofluran ile sevofluranın karşılaştırıldığı bir çalışmada, venöz kan örnekleri indüksiyondan önce, endotrakeal entübasyondan 5-10 dk sonra sevofluran ve izofluran MAC değerleri 1-1.5 iken alınmış, PRP ve trombositten fakir plazma (PPP) elde edilen preparatlara 1-10 mM ADP ve epinefrin eklenerek agrometrik ölçüm yapılmıştır. Yirmi dakikadan fazla 1-1.5 MAC sevofluran anestezisi alan 15 hastada trombosit agregasyonu inhibe olurken, izofluran anestezisi alan 1 hastada inhibisyon bildirilmiştir. Sonuç olarak klinik anestezi konsantrasyonlarda sevofluranın trombosit fonksiyonuna etkisinin izoflurandan çok daha güçlü olduğunu rapor etmişlerdir. Sevofluranın entübasyon sonrası alınan örneklerde primer agregasyonu etkilemeksizin, ADP ve epinefrinin indüklediği sekonder agregasyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Sevofluranın trombosit agregasyonunu TxA_2 yapımını azaltarak inhibe ettiğini bildirmiştir (5). Bu sonuç daha sonra yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir (3,7,50).

Bir diğer çalışmada da TxA_2 sinyalizasyonunda inhalasyon anesteziplerinin etkisi araştırılmıştır (50). Prostaglandin ailesinin bir üyesi olan TxA_2 trombosit agregasyonu ve düz kas kontraksiyonu dahil reseptörlerin indüklenmesinde önemli bir role sahiptir. İn vitro olarak yapılan deneysel çalışmanın sonucunda klinik konsantrasyonlarda halotan ve izofluranın her ikisinin de membran reseptörlerinde TxA_2 sinyalizasyonunu inhibe ettiği fakat bunu farklı mekanizmalarla yaptıkları bildirilmiştir. Halotan kompetitif, izofluran ise non-kompetitif etki göstermiştir. Halotanın muhtemelen ligand bağlanma bölgesinde etkili olduğu, izofluranın ise allosterik bölgede etki gösterdiği rapor edilmiştir (50). Bunların aksine sevofluranın TxA_2 sinyalizasyonunda bir inhibisyona yol açmadığı ve intrasellüler sinyalizasyon yoluna da etki etmediği bildirilmiştir (50).

Doğan ve ark. (7) elektif minör cerrahiye alınan hastalarda izofluran (1 MAC), sevofluran (1 MAC) ve propofolün (1 mg/kg İV bolus) dozlarının Hb, Htc, trombosit sayısı, PT, aPTT, INR, kanama zamanı ve trombosit fonksiyonları üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada venöz kan örnekleri %3.13 Na sitrat içeren vakumlu tüplere ve EDTA'lı tüplere alınmış olup trombosit agregasyon testleri için örnekler PRP elde edilmek üzere 160 devirde 5 dk, PPP elde etmek için 2000 devirde 10 dk, 20 °C'de satrifüj edilerek agregasyon testleri için 1 µl ADP, 5 µl epinefrin, 1 µl kollajen veya 8 µl ristosetin kullanılmıştır. Sonuçlar lumi agrometre kullanılarak değerlendirilmiştir. Operasyondan 1 saat önce, peroperatif 1. saat ve postoperatif 1. saatte yaptıkları ölçümlerde gruplar arasında Hb, Htc, trombosit sayısı, PT, aPTT, INR ve kanama zamanı açısından fark bulamadıkları

halde, sevofluran ve propofolün trombosit agregasyonunda belirgin bir inhibisyona neden olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda, sevofluran ve propofol ile postoperatif 1 saat boyunca rezidüel bir etki bulunduğunu rapor etmişlerdir (7). Sevofluranın bu etkileri diğer çalışmalarla desteklenirken, propofolün trombosit agregasyonu üzerine etkileri tartışmalıdır (53,54,55,56).

Yokubol ve ark. (47), 1-1,5 MAC konsantrasyonda %66 N₂O ve %34 O₂ içerisinde sevofluran ve izofluranın kanama zamanı üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Minör elektif cerrahiye alınan 32 hastada Duke metodu kullanarak, indüksiyondan hemen önce ve endotrakeal entübasyondan 5-10 dakika sonra fakat cerrahi uyarı başlamadan önce, kanama zamanına bakmışlar ve izofluranın kanama zamanını değiştirmemesine rağmen, sevofluranın kanama zamanını uzattığını göstermişlerdir. Trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini daha önceki çalışmalarında gösterdikleri sevofluranın, kanama zamanı üzerindeki etkisini muhtemelen siklooksijenaz enzim aktivitesinin supresyonu ile TxA₂ formasyonunu azaltarak yaptığını bildirmişlerdir. Sevofluranın kanama zamanında yaptığı bu uzamanın ve trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisinin büyük kan kaybına yol açmadığı ve kan transfüzyonuna gerek duyulmayacak ölçüde olduğunu rapor etmişlerdir (47). Sonuçta bu minör kanamanın herhangi bir hemostaz bozukluğu olmayan hastalarda klinik olarak anlamlı olmadığını söylemişlerdir. Biz de kendi çalışmamızda, her iki grupta kan transfüzyonunu gerektirecek miktarda kan kaybının olmadığını gözlemledik.

Nozuchi ve ark. (20) sevofluran, halotan ve izofluranın, 0.5, 1.0 veya 1.5 mM konsantrasyonlarındaki trombin tarafından indüklenen trombosit cevabını araştırmışlardır. Agregasyon testleri ölçümü için agrometre, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu ölçümü için fluometre ve IP₃ ölçümü için de radyoimmünisey yöntemi kullanılmıştır. Halotanın 5 dk içinde 1.0 mM ve 1.5 mM konsantrasyonlarda trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini ve intrasellüler kalsiyum artışına yol açtağını göstermişlerdir. Ne sevofluranın ne de izofluranın trombinle indüklenen trombosit agregasyonu, IP₃ konsantrasyonu, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu ve kalsiyum mobilizasyonu üzerine etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (20).

Bir diğer invitro çalışmada sevofluranın trombosit antijen ekspresyonu ve fonksiyonları üzerine olan etkileri araştırılmıştır (37). İnsan tam kanı 0.5-1 MAC değerine sevofluran, %21 O₂ ve %5 CO₂ içerisinde inkübe edilmiştir. ADP veya TRAP₆ ile stimülasyondan sonra, fluoresanla konjuge edilmiş antikorlarla işaretlenmiştir. Trombosit fonksiyonları için tromboelastogram ve PFA-100 kullanılmıştır. Adezyonda önemi olan GPIIb ve agregasyonda rol alan GPIIb/IIIa ile trombositlerin tutunmasını sağlayan P- selektin ise flow sitometri ile

ölçülmüştür. Sevofluranın ADP ve TRAP₆ aktivasyonuna trombosit cevabını bozmadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada sevofluranın koroner sistemin pasajı esnasında trombositler üzerinde GPIIb/IIIa, GPIb reseptörleri ve P-selektin üzerine etki göstermediğini, fakat intrakoroner akut trombüs formasyonu üzerine etkisiz olmakla birlikte stimüle edilmemiş ve agonistle indüklenmiş GPIIb/IIIa reseptörlerini azalttığını bildirmişlerdir (37). Oysa ki sevofluran aktive trombositlerde P-selektini değiştirmemiştir. Bu çalışmada sevofluranın tromboelastografik maksimum amplitudu azalttığı, PFA-100 sisteminde kapanma zamanlarını 100 kat kadar uzattığı gözlenmiştir. Bu etkiyi 0.5 MAC 'da dahi yaptığı bildirilmiştir (37) .

İzofluranın trombosit agregasyonuna etkisiz olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmesine karşın (5,7,20,21,47,51), desfluran için bu konuda yapılan çalışmalar yetersizdir.

Frohlich ve ark. (34) tarafından yapılan bir çalışmada desfluranın ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunu ve trombositler üzerinde ki P-selektini değiştirmedığı rapor edilmiştir. Bu araştırmada 2 MAC değerinde sevofluranın yanısıra izofluranın da, trombosit agregasyonunu azalttığı rapor edilmiştir. Bu farklı etkiyi bu çalışmada flow sitometri kullanılmış olmasına ve izofluranın farklı MAC değerine bağlayabiliriz. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak izofluranın 0,5 MAC değerinde TEG parametrelerini değiştirmedığını gözlemledik.

Mielke ve ark. (35), sevofluran, izofluran ve desfluranın; epinefrin ve kollojenle indüklenen trombosit agregasyonu üzerine etkilerini tromboelastogram kullanarak değerlendirmişler ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Sonuçta sevofluran, izofluran ve desfluranın trombosit agregasyonu üzerine etkisiz olduğunu bildirmişlerdir (35).

Bu çalışmalar göstermiştir ki; bazı anesteziğin güçlü agregasyon rolleri vardır, cerrahi kanamayı ve kanama komplikasyonlarını artırır. Bununla birlikte perioperatif periyotta trombojenik komplikasyonların riskini azaltarak faydalı olabilirler (44).

Hemostatik sistem üzerine anesteziğin inhibisyon etkileri masif transfüzyon gerektiren kanamalı hastalarda ve trombosit fonksiyon bozukluğu bilinen hastalar gibi özel durumlarda ayrıca tartışılabilir. Trombositler üzerine bu inhibitör etkiler iskemik kalp hastalığı gibi durumlarda faydalı olabilir. Bu konuda izofluranın intrakoroner trombüs oluşumuna etkisiz olduğu daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir (24).

6. SONUÇLAR

İntrakraniyal kitle cerrahisinde desfluran ve izofluran anestezilerinin, hemostatik sistem üzerine olan etkilerini tromboelostografi yöntemi ile karşılaştırdığımız çalışmamızda; her iki ajanında TEG parametrelerini değiştirmediği, hemostatik sistem üzerine olumsuz etkilerinin olmadiğı ve intrakraniyal kitle cerrahisinde güvenle kullanılabileceği kanısına varıldı.

7.ÖZET

Çalışmamızda, intrakraniyal kitle cerrahisinde izofluran ve desfluran anestezisinin, hemostatik sistem üzerine olan etkilerini TEG yöntemi ile karşılaştırmayı amaçladık.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik komite izni ve hastalardan aydınlanmış onam alındıktan sonra, ASA I-III, 18-65 yaşları arasında, supratentoriyal kraniyotomi planlanan 40 olgu çalışmaya dahil edildi. İskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer veya böbrek bozukluğu olanlar, non-steroidal antienflamatuar ilaç (NSAI) veya oral kontraseptif kullananlar, anormal kanama hikayesi (preoperatif platelet sayısı 100.000/ μ L altında, PT: % 80 aşağı, PTT: 38'den yüksek) ile çalışmada kullanılan ilaçlara önceden allerjisi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Kapalı zarf yöntemi ile rastgele iki gruba; Grup I (n:20) = İzofluran, Grup D (n:20) = Desfluran, ayrılan olgulara operasyon odasında premedikasyon amacı ile 0,03 mg/kg iv midazolam uygulandı. Kalp atım hızı (KAH), ortalama arterial basınç (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO_2), arteriyel CO_2 basıncı ($PaCO_2$), end-tidal CO_2 parsiyel basıncı ($ETCO_2$), periferik vücut ısıları (Drager infinity kapa, Drager medical systems inc. Denvers USA) monitörize edildi. Anestezi indüksiyonunda tüm olgulara 1mg/kg lidokain, 1 μ g/kg remifentanil 60 saniyede i.v bolus uygulandı. Eş zamanlı olarak remifentanilin 0,5 μ g/kg/dak infüzyonuna başlandı. Remifentanil uygulamasını takiben 2 mg/kg iv bolus propofol verildi. Bilinç kaybı geliştikten sonra 0.5 mg/kg iv atrakuryum verilmesini takiben endotrakeal entübasyon yapıldı. Kas gevşemesi idamesinde 0.2 mg/kg atrakuryum kullanıldı. Anestezinin idamesi için grup I'de 0.5 minimum alveolar konsantrasyon (MAC) izofluran, grup D'de 0.5 MAC desfluran ortalama arter basıncı 60-100 mmHg arasında olacak şekilde kullanıldı. Dura açılmasından sonra remifentanil infüzyonu % 50 oranında azaltıldı. Anestezi idamesinde olgular %50/50 oksijen/hava ile solutuldu. Ameliyat sahasından aspire edilen ve spanç ile uzaklaştırılan kan miktarından (bir küçük spançın 5ml kan absorbe ettiği kabul edildi), verilen yıkama miktarı düşülerek kan kaybı hesap edildi. İzofluran ve desfluran cerrahi bitiminde remifentanil infüzyonu ise baş sargısından sonra sonlandırıldı. Operasyon sonrası 0.02-0.01 mg/kg neostigmin-atropin verilerek kas gevşetici etkisi ortadan kaldırıldı. Operasyonda kullanılan tüm anesteziklerin ve sıvıların toplam dozları, vücut ısıları, anestezi ve cerrahi süreleri kaydedildi. Anestezi indüksiyonu öncesi, indüksiyondan 1 saat sonra ve postoperatif 24. saatte TEG (tromboelastografi) yöntemi ile parametreler değerlendirildi.

Gruplar arasında demografik özellikler, cerrahi ve anestezi süreleri, OAB, KAH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$). Operasyon süresince

kullanılan toplam propofol, atrakuryum, remifentanil, infüzyon sıvısı ve kanama miktarları değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P>0.05$). Grup içi ve gruplar arasında reaksiyon zamanı, koagülasyon zamanı, alfa açısı ve maksimum amplitüd değerlerinde ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$).

İntrakraniyal kitle cerrahisinde desfluran ve izofluran anesteziyelerinin, hemostatik sistem üzerine olan etkilerini tromboelostografi yöntemi ile karşılaştırdığımız çalışmamızda; her iki ajanında TEG parametrelerini değiştirmediği, hemostatik sistem üzerine olumsuz etkilerinin olmadiğı ve intrakraniyal kitle cerrahisinde güvenle kullanılabilieceği kanısına varıldı.

8. SUMMARY

The aim of this study is evaluation of hemostatic changes during isoflurane and desflurane anaesthesia using thrombelastography in intracranial mass surgery.

After obtaining the relevant approval of Selcuk University Meram Faculty of Medicine Ethical Committee and informed content form of patients; forty ASA I-III patients between ages 18-65 who will undergo supratentorial craniotomy were included in the study. Patients who have ischemic heart disease, congestive heart failure, liver or kidney dysfunction, abnormal bleeding history (preoperative platelet number lower than $100.000/\mu\text{L}$, PT lower than % 80, PTT higher than 38); that use anti-inflammatory drug (NSAI) or oral contraceptive drugs; and that are allergic to drugs used in this study were excluded from the study.

Patients were randomized to two groups as Group I (n:20) = Isoflurane, Group D (n:20) = Desflurane were applied 0,03 mg/kg iv midazolam in operation room as premedication. Heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), peripheral oxygen saturation (SpO_2), arterial CO_2 pressure (PaCO_2), end-tidal CO_2 partial pressure (ETCO_2), peripheral body temperatures (Dräger infinity kapa, Dräger medical systems inc. Denver USA) were monitored. All patients were applied 1mg/kg lidocaine, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ remifentanyl i.v bolus for 60 seconds during anaesthesia induction and concurrently, continuous infusion of remifentanyl 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ was started. Following the remifentanyl application, 2 mg/kg iv bolus propofol was applied. After blackout of consciousness, tracheal intubation was facilitated with 0.5 mg/kg atracurium. 0.2 mg/kg atracurium was used for maintenance of muscle relaxation. For maintenance of anaesthesia, 0.5 minimum alveolar concentration (MAC) isoflurane for group I, 0.5 MAC desflurane for group D was used to hold mean arterial pressure between 60-100 mmHg. Remifentanyl infusion was decreased by % 50 after opening of dura. 0,5 MAC isoflurane (group I: 20), 0,5 MAC desflurane (group D: 20) in 50% air and 50% O_2 were used to anaesthesia maintenance. Blood loss was calculated by excluding provided washout amount from total amount that is aspirated from operation area and removed with sponge (a small sponge was assumed to absorb 5 ml of blood). Isoflurane and desflurane were stopped at the end of surgery and remifentanyl infusion was stopped from head bandage. By applying 0.02-0.01 mg/kg neostigmine-atropine, after operation muscle relaxant effect was removed. Total dosages of all anaesthetics and liquids used during operation, body temperatures, anaesthesia and surgery durations were recorded. TEG parameters were performed preoperatively, at the 60th second of induction, and at 24th hour postoperatively.

Demographical properties of the groups, surgery and anaesthesia durations, MAP, HR values were not statistically significant ($P>0.05$). Administered amounts of propofol, remifentanyl, atracurium and fluid, and also blood loss during surgery were similar in both groups ($p>0.05$). No statistically significant difference occurred for measurement times of reaction time, coagulation time, alpha angle and maximum amplitude values among and in between the groups ($P>0.05$).

In this study we compared hemostatic changes during isoflurane and desflurane anaesthesia using thrombelastography in intracranial mass surgery; we concluded that both desflurane and isoflurane agents do not change TEG parameters, do not have any negative effect on hemostatic system and can be used safely in major surgery such as intracranial mass surgery.

9. KAYNAKLAR

1. Sharma SK, Philip J. The effect of anesthetic techniques on blood coagulability in parturients as measured by thromboelastography. *Anesth Analg.* 1997 Jul;85(1):82-6.
2. Goobie SM, Soriano SG, Zurakowski D, McGowan FX, Rockoff MA. Hemostatic changes in pediatric neurosurgical patients as evaluated by thrombelastograph. *Anesth Analg.* 2001 Oct;93(4):887-92.
3. Sibylle A, Kozek L. The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function. *Curr. Drug Targets* 2002;3:247-58.
4. Gibbs NM. The effects of anaesthetics agents on platelet function. *Anaesth Intensive Care* 1991;19:495-520.
5. Hirakata H, Nakamura K, Sai S, et al. Platelet aggregation is impaired during anaesthesia with sevoflurane but not with isoflurane. *Can J Anaesth.* 1997;44:1157-61.
6. Ueda I .The effect of volatile general anesthetics on adenosine diphosphate-induced platelet aggregation. *Anesthesiology* 1971;34:405-8.
7. Doğan V, Ovalı E, Eti Z, Yaycı A, Göğüş Y. The in vitro effects of isoflurane, sevoflurane and propofol on platelet aggregation. *Anesth Analg* 1999;88:432-6.
8. Hillman RS, Aulth KH. Hematology in clinical practice: A guide to diagnosis and management (II.Ed.) Newyork 1998;pp 409-473.
9. Suhasini K, Sacha MD, Cindy LY, et al. A revised model of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000;105:783-791.
10. Paquita H, Eric H, Robert C, Joelle W, Kenneth JC, Alan TN. Thrombin induces a rapid redistribution of glycoprotein Ib-IX complexes within the membrane systems of activated human platelets. *Am Soc Hematol.* 1990;76:1503-1513.
11. Kern WF. PDQ Hematology(II.Ed.) London 2002;pp 392-399.
12. James A, Dinardo, MD, FAAP. Anaesthesia for cardiac surgery 2002;75-77
13. Esener ZK. Klinik Anestezi, (2. Baskı). Logos Yayıncılık, İstanbul, 1997;ss 55-85.
14. John GW, Wendell CS. Isoflurane: An anesthetic for the eighties? *Anesth Analg* 1981; 60:9-24.
15. Nobuhiko Y, Stephen HL, Edmond IE. et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg.* 1991;72:316-24.
16. Morgan GE, Mikhail SM, Murray JM. Clinical Anesthesiology (III. Ed) Los Angeles 2002;pp 128-137.
17. Nobuhiko Y, Stephen HL, Edmond IE, et al. Kinetics of desflurane, isoflurane and halothane in humans. *Anesthesiology.* 1991;74:489-498.
18. Miller RD, Anesthesia. Churchill Livinstone Inc, New York 2000;pp 74-95, 96-124, 125-46, 1328-9.
19. Fauss GB, James CM, Christine YB, Qureshi GD. The in vitro and in vivo effects of isoflurane and nitrous oxide on platelet aggregation. *Anesth Analg.* 1986;65:1170-4.
20. Nozuchi S, Mizobe T, Aoki H, Noriko H, Kyoko K, Fumimasa A, Koichi U, Tatsuya F. Sevoflurane does not inhibit human platelet aggregation induced by thrombin. *Anesthesiology* 2000;92:164-70.
21. Hirakata H, Uskihubi F, Toda H, et al. Sevoflurane inhibits human platelet aggregation andthromboxane A2 formation, possibly by suppression of cyclooxygenase activity. *Anesthesiology* 1996;85:1247-53.
22. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers: A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 1992;76:725-8.
23. Fyman PN, Triner L, Schranz H, et al. Effect of volatile anesthetics and nitrous oxide-fentanyl anesthesia on bleeding time. *Br J Anaesth.* 1984;56:1197-200.

24. Brain GB, John DF, Michael N, Benjamin FR. Halothane, but not isoflurane or enflurane, protects against spontaneous and epinephrine-exacerbated acute thrombus formation in stenosed dog coronary arteries. *Anesthesiology* 1989;71:96-102.
25. Eger EI II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80:906-22.
26. Eger EI II, Johnson BH. Rates of awakening from anesthesia with I-653, halothane, isoflurane and sevoflurane: A test of the effect of anesthetic concentration and duration in rats. *Anesth Analg.* 1987;66:977-82.
27. Eger EI II. Desflurane An Overview Of Its Properties: a review. *Anesthesiology* 1993; 20:87-92.
28. Eger EI II. Partition coefficients for I-653 in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg.* 1987;66:971-3.
29. Patel SS, Goa KL. Desflurane: a review. *Drugs* 1995;50:742-67.
30. Yasuda N, Torg AC, Eger EI II. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane and halotane in human tissues. *Anesth Analg.* 1989; 69:370-3.
31. Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, et al. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg.* 1991;73:180-5.
32. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN. The cerebral functional, metabolic and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 1990;73:125-31.
33. Scheller MS. New volatile anesthetics: Desflurane and sevoflurane. *Semin Anesth* 1992; Vol XI, 2:114-22.
34. Frohlich D, Rothe G, Schmitz G, Hansen E. Volatile anaesthetics induce changes in the expression of p-selectin and glycoprotein Ib on the surface of platelets in vitro. *J Anaesth* 1998;15:641-8.
35. Mielke L, Kling M, Entholzner E, Hargasser S, Hipp R. The effect of general anesthesia with desflurane, sevoflurane or isoflurane on thrombocyte function. *Anesth Analg.* 1997;84:S1-S599.
36. Hirakata H, Ushikubi F, Narumiya S, Hatano Y, Nakamura K, Mori K. The effect of inhaled anesthetics on the platelet aggregation and the ligand-binding affinity of the platelet thromboxane A2 receptor. *Anesth Analg* 1995;81:114-8.
37. Horn N, Rossi L, Robitzsch T, Hecker K, Hutschenreuter G, Rossaint R. Sevoflurane inhibits unstimulated and agonist-induced platelet antigen expression and platelet function in whole blood in vitro. *Anesthesiology* 2001;95:1220-25.
38. Shinji K, Michiaki Y. Direct inhibitory mechanisms of halothane on human platelet aggregation. *Anesthesiology* 1996;85: 96-106.
39. Dalsgaard-Nielsen J, Ribso A, Simmelkjaer P, Gormsen J. Impaired platelet aggregation and increased bleeding time during general anesthesia with halotane. *Br J Anaesth* 1981;53:1039-42.
40. Sweeney D, Williams V. The effect of halothane general anaesthesia on platelet function. *Anaesth Intensive Care* 1987;15:278-81.
41. Kokores JA, Economopoulos TC, Alexopoulos C, Pyrovolakis J, Papayannis AG. Platelet function tests during major operation for gastro-intestinal carcinoma. *Br J Surg.* 1977; 64:147-149.
42. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962;9:927-29.
43. Mizobe T, Nozuchi S, Aoki H, Nakajima Y, Shigemi K, Tanaka Y: Sevoflurane does not inhibit human platelet aggregation, possibly by compensating for the calcium mobilization by inositol 1,4,5-triphosphate. *Anesthesiology* 1998;89:144-152.
44. Lichtenfeld KM, Schiffer AC, Helrich M. Platelet aggregation during and after general anesthesia and surgery. *Anesth Analg.* 1979;58:293-96.

45. Akhdar S, Brull SJ. Intraoperative use of anticoagulants and antithrombotics. *Anesth clin North Am* 1999;17:831-860.
46. Law NL, NgKF, Irwin MG, Man JS. Comparison of coagulation and blood loss during anaesthesia with inhaled isoflurane or intravenous propofol. *Br J Anaesth*. 2001 Jan;(1):94-8.
47. Yokubol B, Hirakata H, Nakamura K, et al. Anesthesia with sevoflurane, but not isoflurane, prolongs bleeding time in humans. *J Anesth*. 1999;13:193-196.
48. O'Brien JR, Etherington M, Jamieson S. Refractory state of platelet aggregation with major operations. *Lancet*, 1971;9:S2.
49. Stengert KB, Sellick CL, Lazerson J. Halothane-induced platelet dysfunction. *Anesth Analg*. 1982;61:S2.
50. Christian XH, Gregor XN, Tobias P, Carrie KC, Marcel ED. Influence of volatile anesthetics on thromboxane A₂ signaling. *Anesthesiology* 1998;88:440-51.
51. Ateş Y, kekik Y, Yavuzer S. Anesthetic agents and platelet aggregation. *Anesth Analg*. 1997;85:1177.
52. De La Cruz, Carmona JA, Paez MV, Blanco E, De La C, F Sanchez: Propofol inhibits in vitro platelet aggregation in human whole blood. *Anesth Analg*. 1997;84:919-21.
53. Takasumi K, Kazuyuki I. The minimum alveolar concentration (MAC). *Anesthesiology* 1987;66:301-303.
54. Diarmid AJ, Wallis CB. In vitro study of the effect of propofol, intralipid and halotan on platelet aggregation. *Br J Anaesth*. 1995; 75: 758.
55. Tuerkan H, Suer AH, Beyan C, Yalcin A. Propofol does not effect platelet aggregation. *Eur J Anesth*. 1996;13:408-9
56. Tuerkan H, Suer AH, Beyan C, Güzüldemir ME, Yalcin A. Effect of propofol on platelet aggregation . *Br J Anaesth*. 1995;74: S81.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkılarından dolayı hocalarım Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Doç. Dr. Sema TUNCER, Doç. Dr. Alper YOSUNKAYA, Doç. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Doç. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Jale Bengi ÇELİK, Doç. Dr. Ateş DUMAN, Yrd. Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR ve çalışma arkadaşlarıma, bu çalışmamın yürütülmesinde destekleyici ve yol gösterici tutumlarından dolayı hocam Yrd. Doç. Dr. Aybars TAVLAN'a, ayrıca tezimin klinik uygulama aşamasında katkılarından dolayı Doç. Dr. Yalçın KOCAOĞULLARI'na ve uzmanlık eğitimim süresince hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen eşim Necla DURSUN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Murat DURSUN