

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

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

**Laparoskopik Kolesistektomi Girişimlerinde Desfluran Ve
Sevofluran Anestezisinin Hemostatik Sistem Üzerine Olan
Etkilerinin Tromboelastografi Yöntemi İle Değerlendirilmesi**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ali YÜCEAKTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL**

KONYA-2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
-------------------------	-----------

KISALTMALAR.....	III
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ.....	3
2. 2. HEMOSTAZ MEKANİZMASI.....	11
2. 3. TROMBOSİTLER VE FONKSİYONLARI.....	13
2. 4. KOAGÜLASYON ŞEHALESİ.....	14
2. 5. TROMBOSİT FONKSİYON TESTLERİ.....	15
2. 5. 1. Trombosit Sayısı.....	15
2. 5. 2. Kanama zamanı.....	15
2. 5. 3. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı	15
2. 5. 4. Protrombin Zamanı	15
2. 5. 5. International Normalized Ratio	16
2. 5. 6. Trombosit Agregasyon Testleri.....	16
2. 6. TEG.....	17
2. 7. SEVOFLURAN	22
2. 7. 1. Metabolizma ve Toksisitesi	24
2. 7. 2. Karaciğer Üzerindeki Etkileri	24
2. 7. 3. Sevofluranın Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkisi.....	25
2. 8. DESFLURAN.....	26
2. 8. 1. Metabolizma ve Toksisitesi.....	28
2. 8. 2. Karaciğer Üzerindeki Etkileri	29
2. 8. 3. Desfluranın Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkileri.....	29
2. 9. DİĞER ANESTEZİK AJANLARIN TROMBOSİT AGREGASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ.....	29
2. 9. 1. Halotan	29
2. 9. 2. Azot Protoksit	30
2. 9. 3. İzofluran	30
2. 9. 4. Ketamin.....	30
2. 9. 5. Barbitüratlar.....	31
2. 9. 6. Benzodiazepinler.....	31
2. 9. 7. Propofol.....	31
2. 9. 8. Lokal Anestezikler.....	31
2. 9. 9. Opioidler, Etomidat, Kas Gevşeticiler.....	31
3. MATERYAL METOD.....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	47
7. ÖZET.....	48
8. SUMMARY.....	50
9. KAYNAKLAR.....	52
10. TEŞEKKÜR.....	57

KISALTMALAR

ASA	: Amerikan Society of Anaesthesiologists
FEV ₁	: Bir Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm
VC	: Vital Kapasite

TxA₂	: Tromboksan A ₂
PGG₂	: Prostaglandin G ₂
AA	: Araşidonik Asit
FEF	: Zorlu Ekspiratuvar Akım
GPIb	: Glikoprotein 1b
MAK	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
PT	: Protrombin Zamanı
ADP	: Adenozin Difosfat
TEG	: Tromboelastogram
DVT	: Derin Ven Trombozu
CO₂	: Karbondioksit
NO₂	: Nitroz Oksit
PEEP	: Pozitif End Ekspiratuvar Basınç
SVB	: Santral Venöz Basınç
FV	: Faktör V
vWF	: Von-Willebrand Faktör
FVII	: Faktör VII
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
ATP	: Adenozin Trifosfat
F XI	: Faktör XI
ATIII	: Antitrombin III
u-PA	: Ürokinaz Tipi Plazminojen
PAI-2	: Plazminojen Aktivatör İnhibitor-2
α	: Alfa
β	: Beta
N₂O	: Azot Protoksit
IP₃	: İnositol 1,4,5-Trifosfat
KAH	: Kalp Atım Hızı
OAB	: Ortalama Arterial Basınç
SpO₂	: Periferik Oksijen Satürasyonu
Et CO₂	: End-Tidal Karbondioksit Parsiyel Basıncı
TF	: Doku Faktörü
KPB	: Kardiopulmoner Bay-Pass
TFA	: Trifluoroasetikasit
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
GP	: Glikoprotein
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
R	: Reaksiyon Zamanı
MA	: Maksimum Amplitüd
K	: Koagülasyon Zamanı
TRAP	: Trombin Reseptör Aktive Edici Peptit
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
HFIP	: Heksafloroisopropanole

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde semptomatik safra taşının tedavisinde birinci seçenek olan laparoskopik kolesistektomide genel anestezi uygulanması, rejyonel anestezi uygulanmasından daha uygun görülmektedir (1,2). Çünkü pnömoperitonyum ve pozisyon değişikliklerinin neden olduğu fizyolojik sonuçlar ve solunum desteği gerekmesi, bilinçli hastalarda rahatsızlığa yol açar. Genel anestezi, kas gevşemesi ile beraber entübasyon ve intermittan pozitif basınçlı ventilasyon, bu girişimlerde uygun olan tekniktir (2).

Pnömoperitoneumun venöz kan akımı (artmış karın içi basınç ve negatif Trendelenburg pozisyonu) ve hemostatik sistem üzerindeki etkileri tromboza yol açabilmektedir. Hem cerrahi travmanın, hem de anestezinin koagülasyon sisteminde değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir. Venöz staz, damar duvarı hasarı ve hiperkoagulabilite üçlüsü Virchow Triadı olarak bilinir ve trombozise neden olur. Laparoskopik cerrahilerde venöz staz nedeniyle artmış tromboemboli riski vardır. Koagülasyonu optimal düzeyde sağlamak için uygun anestetik ajan ve teknik kadar uygun intraabdominal basıncı belirlemek de önemlidir.

Son zamanlarda laparoskopik cerrahi ile birlikteliği olan tromboembolik komplikasyonlara ait yayın sayısında artma olduğu rapor edilmiştir (3). Laparoskopik cerrahinin daha az invazif bir işlem olduğu ve postoperatif komplikasyon riskinin daha az olduğu kabul edilmekle birlikte; laparoskopik histerektomi sonrası erken postoperatif periyotta ani kardiyak arrest ile kendini gösteren masif pulmoner emboli gelişen bir vaka bildirilmiştir (4). Laparoskopik kolesistektomi operasyonu sonrası 50 hastayı kapsayan pilot bir çalışmada DVT frekansının % 2 olduğu bildirilmiştir (5). TEG, koagülasyon sisteminin değişik parametrelerini değerlendirmek için kullanılan bir kan viskozitesi izleme yöntemidir. Tromboelastogram ile hemostatik sistemin genel değerlendirilmesi pıhtı oluşumunun başlamasından fibrinolizis'e kadar olan yol ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesini içerir (6). Temel olarak pıhtının visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir. Pıhtılaşmanın dinamik bir olay olduğu düşünüldüğünde konvansiyonel koagülasyon testleri PT ve aPTT gibi pıhtı oluşumunun dinamik özellikleri ve pıhtı kalitesi hakkında bilgi vermezler. Konvansiyonel koagülasyon testlerinin aksine TEG sisteminde pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında oluşan pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistem hem kantitatif, hem de kalitatif olarak değerlendirilir (7).

Tromboelastograf ile olguların tüm koagülasyon profili; fibrin oluşumunun başlamasından pıhtı gücüne, platelet agregasyonu ve pıhtı çözülmesine kadar geçen bütün mekanizma, ayrıca peroperatif dönemdeki tüm hemostatik dengesizlik, bir tam kanla niteleyici ve niceleyici olarak görüntülenmiş olmaktadır. Son yıllarda tromboelastografi homolog kan transfüzyon miktarını azaltmak amacıyla diğer koagülasyon testleri ile beraber kullanılmaktadır (6).

Trombositler hemostazın sağlanmasında önemli rol oynar. Trombosit disfonksiyonu, perioperatif kanama bozukluklarının önemli nedenlerindendir. Anesteziye kullanılan ilaçlar da trombosit fonksiyon bozukluklarına yol açan faktörler arasında düşünülmektedir (8,9). Anestezik ajanlardan bazıları güçlü antiagregan etkileri ile, cerrahi kanama ve hemorajik komplikasyonlara neden olabilir (10). Halotan, enfluran, izofluran ve sevofluranın trombosit fonksiyonları ve kanama zamanı üzerine etkileri daha önce yapılan araştırmalarda aydınlatılmıştır (11,12). Sevofluran ile yapılan çalışmalarda adenosin difosfat (ADP), epinefrin, arşidonik asit (AA), prostaglandinG₂ (PGG₂), tromboksanA₂ (TxA₂) reseptör agonistlerinin indüklediği trombosit agregasyonu invitro olarak deprese olmuştur (13,14).

Yapılan bir çalışmada desfluranın ADP stimülasyonu ile P-selektin üzerine etki göstermediği ve $\geq 0,5$ minimum alveoler konsantrasyon (MAK) konsantrasyonda desfluranın stimüle olmamış trombositlerdeki glikoproteinIb (GPIb)'nin adezyon yapıcı etkisini artırdığı bildirilmiştir (15). Desfluranın trombosit agregasyonu üzerine etkisi olmadığı söylenmektedir (15,16), ama bu alanda destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürlerde desfluranın özellikle laparoskopik cerrahilerde hemostatik sistem üzerine olan etkilerini aydınlatmaya yetecek kadar araştırma bulunamamıştır. Biz de çalışmamızda, laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında desfluran ve sevofluran anestezisinin, hemostatik sistem üzerine olan etkilerini TEG yöntemi ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ

Tarihçe

Laparoskopinin ilk uygulaması, 1901' de George Kelling tarafından Nitze Sistoskobu kullanılarak, canlı bir köpeğin karın boşluğu incelenerek yapılmıştır. Kelling bu işleme 'koelioskopi' adını vermiştir (17).

İsveçli Dr. H. C. Jacobaeus, insanda yapılmış ilk laparoskopik girişimi gerçekleştirerek, 1911'de büyük bir seri yayınlamıştır. Laparoskopi, çeşitli hastalıkların görerek ve biyopsi

alınarak tanınmasında ve tubaların ligasyonu gibi kısıtlı konularda kullanılmıştır. Laparoskopi, optik ve teknik gelişmelere paralel olarak yaygın kullanım alanları bulmuştur.

1929'da Alman hepatolojist Kalk'ın 135 derecelik lens sistemi ve dual-trokar sistemi geliştirmesi, 1938'de Janos Veress'in otomatik pnömoperitonyum iğnesini, 1960'da Kurt Semm'in otomatik kontrollü insüflatörü ve laparoskopik aletleri kullanıma sokması, bu amaçla yeni optik lens sistemlerinin geliştirilmesi ve son olarak 1980'de kompüterize televizyon kamerasının kullanılmasıyla laparoskopi özellikle jinekoloji alanında kullanıma girmiştir (18).

1987'ye kadar jinekolojik amaçla kullanılan laparoskopi tekniğini ilk kez Lion'da Dr. Philippe Mourette kolesistektomi için kullanmıştır. Bu tarihten sonra Paris'te François Dubois, Bordeaux'da Prof. Jacques Perissat, Nashville'de Dr. E. Redrick ve D. Olsen Dundee'de Prof. A. Cushieri ve L. K. Nathanson, Los Angeles'de Dr. E. Berci ve Phillips laparoskopik kolesistektomiyi uygulamışlardır.

Laparoskopi, en sık safra kesesi cerrahisinde başvuru olan bir yöntem olmasına rağmen son yıllarda appendiks, kolon, mide gibi karın içi organların ve fitik cerrahisinde de kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (19).

Laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye göre en önemli avantajı postoperatif morbiditeyi ve hatta mortaliteyi azaltmasıdır (20).

Laparoskopi, ameliyat sonrası analjezik madde gereksiniminde azalma ve daha az postoperatif adhezyon formasyonu ile karakterizedir (21,22).

Laparoskopik prosedürlerde iyileşme süresi, aynı operasyonun yapıldığı laparotomilerden daha kısadır. Bu abdominal insizyonun çok küçük olmasına bağlı olabilir (21) Laparoskopinin estetik yönü de önemli bir avantajıdır. Hastaya geniş bir insizyon yerine 5 mm'den 12mm'ye değişen birkaç trokar insizyonu yapıldığı için operasyon skarı kozmetik olarak kabul edilebilir düzeydedir (21,23,24).

Laparoskopik kolesistektomi yapılan hastaların genellikle hastanede 1-2 günden fazla kalmaları gerekmemektedir. Açık kolesistektomiden sonra işe dönme süresi 30-40 gün civarında iken laparoskopik kolesistektomide bu sürenin 8-12 güne indiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (22,25).

Laparoskopik teknik açık cerrahiye kıyaslandığında ameliyata bağlı stres cevabı ve fizyopatolojik değişikliklerin azalmasıyla karakterize klinik yararları sahiptir (26).

Laparoskopik Kolesistektominin Endikasyonları

- Taşlı safra kesesi
- Non-fonksiyone safra kesesi
- Kalsifiye safra kesesi
- Safra kesesi polipleri
- Kronik taşsız kolesistit (akalküloz)

Laparoskopik Kolesistektominin Kontrendikasyonları

a- Kesin kontrendikasyonları

- Portal hipertansiyon ve/veya siroz varlığı (relatif kontrendikasyonlar arasında da değerlendirilmektedir) (27).
- Anestezi riski çok yüksek olan hastalar
- Beraberinde başka batin cerrahisi gerektiren hastalar
- Major kanama, pıhtılaşma bozuklukları
- Peritonit
- Sepsis
- Kolanjit (28)
- Biliyer fistül (28)
- Geniş abdominal ve diafragmatik herni (29)
- Karsinom şüphesinin bulunması (30)

b- Relatif kontrendikasyonları

- Şiddetli kalp ve akciğer hastalığının varlığı (27,28)
- Akut kolesistit ve ampiyemli safra kesesi (27,28)
- Koledokolitiazis
- Akut pankreatit
- Diafragma ruptürü (27)
- Hiperbilirubinemi
- Yer değiştirmiş veya büyümüş organlar (29)
- Geçirilmiş abdominal cerrahi veya inflamatuvar barsak hastalığının bulunması (27,28,29).
- Gebelik (Gebelikte her ne kadar jinekolojik patolojiler nedeniyle veya kolesistektomi amaçlı laparoskopi yapılabilirse de karın içi basınç artışının fetusa etkisi tam olarak bilinmediğinden elektif girişimler ertelenmelidir) (20).

- Morbid obezite (Bu hastalarda işlem daha zor olduğu için ve kullanılan aletlerin yetersiz kalmasından dolayı kontrendike kabul edenler olduğu gibi, endikasyonlar arasında değerlendiren araştırmacılar da vardır) (20,31,32).

- Aşırı kolon distansiyonu (17,33).

Laparoskopik Kolesistektominin Üstünlükleri

- Yara izinin az olması ve subkostal insizyonlardan sonraki subkostal nöromaya bağlı kronik ağrının olmaması
 - Yara komplikasyonlarının az olması
 - Postoperatif yapışıklıkların az olması
 - Derin ven trombozu ve akciğer enfeksiyonu riskinin az olması
 - Postoperatif hastanede kalış süresinin kısalığı
 - Tedavi maliyetinin düşük olması
 - İnsizyonel herni olmaması (17,33,34)

Laparoskopik Kolesistektominin Komplikasyonları

a-Pnömotorakum sırasında

- Pnömotoraks,
- Mediastinal amfizem,
- Cilt altına ve preperitoneal bölgeye insüflasyon,
- Kardiak aritmi,
- Karın içi organ ve damar zedelenmesi,
- Omentum ve karın duvarında kanama

b-Operasyon sırasında

- Karaciğerden kanama,
- Koledok yaralanması,
- Safra kesesinin açılması,
- Arteriyal kanama,
- Monopolar koter kullanımına bağlı termal organ yaralanması

c-Postoperatif olarak

- Safra kaçağı,
- Koledokta taş unutulması,
- Aktif kanama,
- Perihepatik koleksiyon, enfeksiyon,
- Postoperatif ağrı-sağ omuz ağrısı,

- Yara enfeksiyonu (17,33,35,36).

Başlangıçta rölatif kontraendikasyonu olan hastalarda hiç düşünülmeyen laparoskopik kolesistektomi zamanla artan deneyimle bu hastalarda da uygulanmaya başlanmıştır (38).

Açık kolesistektomiye geçiş oranı % 2 dir (38). Elektif açık kolesistektomilerde morbidite % 3-5 (39), laparoskopik kolesistektomilerde ise % 4 olarak bulunmuştur (37). Büyük karın ameliyatı geçiren bütün hastalar atelektazi, atılamayan sekresyon, aspirasyon, pulmoner fonksiyon bozukluğu, tromboemboli gibi postoperatif komplikasyonlar açısından risk altındadır (40).

Bazı çalışmalarda laparoskopik kolesistektomi geçiren hastalarda postoperatif respiratuar komplikasyonlar % 5 oranında izlenmiştir. Açık kolesistektomilerde ise bu oran % 20-25'dir (39).

Yapılan çalışmaların çoğunda ekspiratuvar akciğer hacimlerinde azalma araştırılmıştır. Çeşitli araştırmalarda açık kolesistektomi sonrası vital kapasite (VC) ve birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁)' de % 40-70 arasında azalma görülmüş, laparoskopik kolesistektomiden sonra ise bu düşüşün % 20-40 arasında olduğu bulunmuştur. VC ve FEV₁' deki azalma, diyafragmanın inspiratuvar fonksiyonunda küçük bir düşüşü ifade eder (41). Açık kolesistektomi sonrası 2. günde zorlu ekspiratuvar akım (FEF) % 25-75' te izlenen azalma laparoskopik kolesistektomi sonrasında yaklaşık iki katıdır (42).

Pulmoner fonksiyon testi değerlerinin hem açık hem de laparoskopik kolesistektomi geçiren hastalarda düştüğü, ancak bu düşüşün laparoskopik kolesistektomi sırasında % 20-25 oranında daha az olduğu izlenmiştir (39). Sonuç olarak laparoskopik kolesistektomi, geleneksel açık kolesistektominin güvenliğine ve tedavi ediciliğine ek olarak postoperatif ağrı ve iyileşme süreci açısından da ek yararlar getirmektedir (37).

Cerrahi Teknik

Genel anestezi altında, nazogastrik sonda ve idrar sondasıyla dekomprese edilmiş hastanın solunda cerrah ve kamera asistanı, sağında ise 1. asistan yer alır. Umblikusun altından 2 cm'lik cilt insizyonu içinden karına sokulan Veress iğnesine bağlanan insüflatör ile 3-4 litre CO₂ gazı verilerek karın içi basınç ortalama 10-14 mmHg (maksimum 15 mmHg) olacak şekilde pnömoperitonyum oluşturulur. Daha sonra aynı yerden 10 mm'lik trokar sokularak buradan laparoskop karın içine sokulur ve diğer trokarların emniyetle girişi sağlanır.

Trokarların tümü yerleştirilip devamlı insüflatöre bağlandıktan sonra 1 no' lu trokardan dissektör, 2 ve 3 no' lu trokarlardan tutucular sokularak safra kesesi ekspozisyonu

sağlanarak diseksiyon yapılır. Elektrokoter yardımıyla safra kesesi, karaciğer yatağında fundusa doğru ayrılır. Tamamen serbestleştirilen safra kesesi umbilikustaki giriş deliğinden çıkarılır. Karın içindeki karbondioksit (CO₂) gazı tamamen boşaltıldıktan sonra umbilikus altındaki fasya defekti ve diğer trokar giriş yerindeki cilt kesileri kapatılarak operasyon sonlandırılır (17). Laparoskopik cerrahi sırasında, çalışılan yere göre organların sahadan uzaklaşmasını, sağlayan pozisyonlar verilip, pnömoperitonyum yapılır. Örneğin, pelvik cerrahide hastaya trendelenburg pozisyonu verilirken, kolesistektomi gibi üst karın ameliyatlarında ters trendelenburg pozisyonu uygulanır. Pnömoperitonyum, işlem sırasında görüş ve çalışma alanını genişletmek için periton içine gaz verilerek şişirilmesi işlemidir. Modern yüksek basınçlı insüflatörler dakikada 4-6 litre gazı karın içine verebilirler. Operasyonların pek çoğu 15 mmHg altındaki intra abdominal basınçta gerçekleştirilir.

Laparoskopik cerrahinin başlangıç dönemlerinde pnömoperitonyum için kullanılan oda havasının hava embolisi, pnömomediastinum ve pnömoperikardium gibi komplikasyonları görülmüştür (20). Oksijen ve nitrojenin de yüksek emboli sonrası komplikasyonları, yanıcı ve patlayıcı olmaları nedeniyle bu prosedürler için optimal bir gaz bulunması zorunlu hale gelmiştir (43).

Pnömoperitonyum oluşturmak için en sık kullanılan gaz CO₂'dir. Karbondioksitin renksiz olması, yanıcı ve patlayıcı olmaması, yüksek kan çözünürlüğü ve dokulara hızlı difüzyonuyla gaz embolisi geliştiğinde çabuk diffüze olarak daha az komplikasyona neden olması, hızlı atılması, pahalı olmaması, rezidüel pnömoperitonyuma bağlı ağrı süresinin kısa olması gibi avantajları vardır. Ancak çok çözünür bir madde olduğu için arteriyel CO₂ konsantrasyonlarında yükselmeye neden olabilir (44).

CO₂'nin peritonu irrite etmesiyle batında hassasiyet görülebileceği için laparoskopi sonrası gazın tamamen karın dışına alınmasına özen gösterilmelidir (20). Ağrı, CO₂'nin peritoneal yüzeylerde karbonik aside dönüşmesi sonucunda görülür (43). Ayrıca, diafragmanın CO₂ ile irritasyonu sonucu postoperatif 24-48 saat süren omuz ağrısı sıklıkla görülen bir şikayettir. Uzun süreli trendelenburg pozisyonu da omuz ağrılarına sebep olabilir (45).

Azot protoksit (N₂O), CO₂' e göre daha yavaş emilmekte, ameliyat sonrası daha az ağrıya neden olmakta, periton irritasyonu ve ritim bozuklukları oluşturmamaktadır. N₂O pnömoperitonyumu özellikle kronik kardiyopulmoner hastalıklı kişilerin uzun süreli laparoskopik operasyonlarında CO₂ pnömoperitonyumuna iyi bir alternatiftir. Ancak patlayıcı bir gaz olduğu için elektrokoter kullanılan durumlarda tercih edilmemelidir

(20,43,46) Ayrıca, N₂O dolaşımında tehlikeli düzeylere ulaşırse anestezi etkide uzama ve hipoksi riski söz konusudur (43).

Helyum pnömoperitonyumu CO₂ pnömoperitonyumuna bir diğer uygun alternatiftir (47-49). Ağır kardiopulmoner hastalığı olan seçilmiş hastalarda abdominal insüflasyon oluşturmak için güvenle kullanılabilir (48). Helyum pnömoperitonyumu ile CO₂ retansiyonu ve asidozdan kurtulmak mümkündür.

Laparoskopik girişimlerde olumlu yönlerin yanı sıra, CO₂ gazı ile pnömoperitonyuma bağlı ciddi intraoperatif fizyolojik değişiklikler oluşur. Jinekolojik girişimlerde işlemler daha kısa sürdüğü için hastalarda nispeten genç olduğundan daha az probleme neden olur. Oysa acil cerrahi girişimleri kapsamaması, hastaların genellikle yaşlı ve eşlik eden problemler taşıması, intraabdominal girişimlerde daha sık komplikasyon görülmesine neden olur (35,50,51). Laparoskopik girişimlerde görülebilen major intraoperatif problemler pnömoperitonyumun sonuçlarıdır ki bunlar; sistemik CO₂ absorpsiyonu, ekstrapitoneal gaz insüflasyonu, venöz gaz embolisi ve intraabdominal yapıların zedelenmesidir. İntraabdominal basınç yükselmesi akciğer volümlerinin ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına yol açar. Pulmoner komplians düşer, buna karşın hava yolu direnci artar. Bu durum da intermittan pozitif basınçlı ventilasyonda hemodinamik değişikliklere ve barotraumaya neden olabilir. Diyafragmanın itilmesi, akciğer preoperatif kısımlarının kompresyonuna, hidrostatik güçlerin redistribüsyonuna ve ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna yol açar (50,2).

İntraabdominal basınç 20 mmHg'nin üstünde olduğunda vena kava inferior bası altında kalıp, kalp debisinin düşmesine yol açar. Sistemik vasküler direncin artışı da sol ventrikül fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. Kolesistektomi gibi üst karın operasyonlarında ise ters trendelenburg pozisyonundan dolayı kalp debisi intraabdominal basıncın 15 mmHg üstüne çıkmasıyla düşer. Ayrıca intermittan pozitif basınçlı ventilasyon ve pozitif end ekspiratuvar basınç (PEEP) bu düşüşü daha da arttırır (2).

İntraabdominal basınç 20 mmHg üzerine çıkması, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür. Masif basınç artışlarında ise kalp debisinin ve hepatik laktat klirensinin düşmesine bağlı laktik asidoz görülür.

Bu değişiklikler yaşlı, acil, solunum ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde daha belirgindir (51).

Gaz insüflasyonu

İntraperitoneal gaz insüflasyonu, atrio-ventriküler blok, nodal ritim, sinüs bradikardisi ve asistoli gibi aritmilere neden olur. Bu, peritonun gerilmesiyle meydana gelen vagal

kardiyovasküler refleks sonucudur. Hiperkapni ve halotan kullanımı riski arttırır. Subkutan amfizem, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum, pnömotoraks ve venöz gaz embolisi pnömoperitonyumun başlıca komplikasyonlarıdır. Gazların periton dışı mesafelere geçişi, abdominal basınç ile alakalı olup trokarların veya veress iğnesinin yanlış yerleştirilmesi de buna neden olabilir. Basınç artışında gaz, diyafragmadaki bir defektten göğüs boşluğuna veya açık bir damardan sistemik dolaşıma dahi geçebilir. Dolaşımdaki gaz kabarcıkları periferik pulmoner arteriyollerde nötrofil birikimine, trombosit agregasyonu ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna yol açar. Bu olaylar pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve santral venöz basınç (SVB) artışına neden olur (52).

Karbondioksitin Sistemik Absorbsiyonu

Laparoskopik girişimlerde CO₂'in peritondan absorbe edilmesi, pnömoperitonyumun solunum sistemi üzerindeki olumsuz etkileri ve hastanın pozisyonuna bağlı olarak hiperkapni görülebilir. CO₂'in peritoneal absorbsiyonu uzun süren girişimlerde ve intraabdominal basıncın yüksek olduğu durumlarda gerçekleşebilir. Bunun için solunum sayısını arttırmak gerekir ancak laparoskopik kolesistektomi gibi operasyonlarda meydana gelen olumsuz hemodinamik değişiklikler de olaya eklendiğinde solunum sayısı artmasıyla bile hiperkapni önlenemez.

Hiperkapni, sempatoadrenal yolla da direkt hemodinamik değişikliklere yol açabilir. Bu durum kendini taşikardi, aritmi, kalp debisinde artış ve santral venöz basınçta azalma ile gösterir.

Trendelenburg pozisyonu solunum fonksiyonları üzerinde olumsuz etkisiyle hiperkapniyi arttırır. Obezite de hiperkapni riskini arttıran bir faktördür (36,50,2).

Karaciğer, dalak, barsak, uterus, mide, mesane ve büyük damar yaralanmaları, trokar ve diğer araçların yerleştirilmesi sırasında gerçekleşebilir ve cerrahi sırasında fark edilmeyebilir. Operasyon sonrasındaki hipotansiyon, peritonit ve sepsis tablosu bu tür problemleri düşündürmelidir (50).

Kullanılan alet sayısının fazlalığı, ışık kaynağının şiddetli ışık vermesine bağlı ameliyat örtülerinin ve hastanın yanma olasılığı laparoskopik girişimlerde görülebilen diğer problemlerdir (2).

Anestezi Yaklaşım

Laparoskopik cerrahide anestezi tekniği, endotrakeal entübasyon, kas gevşemesi ve kontrollü solunum ile birlikte genel anestezidir. Genel anestezinin regional tekniklere göre birçok avantajı vardır. Laparoskopik kolesistektomide oluşturulan pnömoperitonyum ve verilen trendelenburg pozisyonu nedeniyle spinal ve epidural anestezi sırasında solunum

sıkıntısı olabilir. Ayrıca anestezi ajanlarla ventilasyonun depresyonu peritoneal kaviteden CO₂ absorpsiyonu, trendelenburg pozisyonuna bağlı mekanik etkilenme gibi hiperkapniyi arttıran faktörler nedeniyle kontrollü ventilasyon önerilir (50,53,54). Zaten spinal veya epidural anestezi ile bu operasyonun yapılabilmesi için yüksek seviyede blokaj gerekir. Bu da solunum için başlıbaşına potansiyel bir tehlikedir.

Ayrıca laparoskopik kolesistektomi sırasında yüksek intraabdominal basınç, gastrik içeriklerin pasif regürjitasyonuna yol açabilir. Laparoskopik kolesistektomi için ayaktan gelen hastalarda daha düşük pH ve daha yüksek volümde gastrik içerik olabilir. Bu da aspirasyon riskini artırır. Kafli endotrakeal tüp yerleştirilmesi, reflü olursa aspirasyon riskini azalttığı gibi kontrollü ventilasyona olanak sağlar (55).

Anestezi indüksiyonundan sonra bir idrar sondası ve nazogastrik katater yerleştirilmelidir. İdrar sondası mesaneyi dekomprese ederek trokar yerleştirilmesi sırasında intraabdominal organları hasardan korur. Maske ile indüksiyonda midenin hava ile dolmamasına dikkat etmek gerekir, çünkü dilate mide hem görüş alanını bozar hem de trokar ile yaralanmalara sebep olabilir. Bunun için entübasyon sonrası trokar girmeden önce nazogastrik sonda yerleştirilmelidir. Ayrıca pozitif basınçlı ventilasyon ve pnömoperitonyum pasif regürjitasyona neden olabilir. Entübasyon ve kafın şişirilmesini takiben midenin boşaltılması gerekir (2).

Laparoskopik operasyonlara barsak distansiyonu ile ameliyat sonrası bulantı ve kusmaya yol açması nedeniyle N₂O kullanımı tartışmalıdır ancak olumsuz etkisinin olmadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (51,56,57,58).

2. 2. HEMOSTAZ MEKANİZMASI

Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Fizyolojik mekanizmanın kanın sıvı halde kalmasını sağladığı gibi, kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurduğu ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan temizlenerek açıldığı ve bu fonksiyonu da hemostaz fibrinolitik aktivitelerin bir denge içinde çalışması aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir (59). Hemostaz ile koagülasyon zaman zaman aynı anlamda kullanılmakta ise de koagülasyonun hemostazın sadece bir evresi olduğu unutulmamalıdır. Hemostaz mekanizmasının üç önemli ögesi damar yapıları, koagülasyon sistemi ve trombositler, fibrinolitik sistemdir.

Travmadan sonraki 1-2 saniye içinde refleks olarak zedelenen damarda oluşan vazokonstriksiyon o damarda akımın yavaşlamasına neden olur. Dolaşımdaki trombositler endoteldeki hasarı reseptörleri aracılığı ile fark eder ve zedelenen endotele yapışırlar. Damar sisteminin antikoagülan ve prokoagülan özelliği olduğu bilinmektedir. Endotel; prostasiklin (trombosit adezyon ve agregasyonuna engel olarak), trombomodulin [trombin, trombomodulin ile birleşerek protein C'nin aktivasyonu ve aktive protein C; faktör V (FV) ve faktör VIII (FVIII)'in inaktivasyonuna neden olarak] ve doku plazminojen aktivatörü sentez ederek antikoagülan özelliğe sahip iken, diğer taraftan von-Willebrand faktör (vWF) sentezi ile trombosit adezyonunu arttırdığı gibi, doku faktörü sentezi ile koagülasyon mekanizmasının aktivasyonuna faktör VII (FVII) ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) sentezi ile fibrinoliz inhibisyonuna neden olur (59).

Hemostazın sağlanmasında, trombosit aktivasyonu ile koagülasyonun birbirinden ayrılmaz bir bütün olduğu tartışılmazdır. Trombositler çok çeşitli koagülasyon faktörleri ile karşılıklı etkileşime girerken, trombin de güçlü bir trombosit uyarıcı olarak dikkati çeker. Trombosit aktive olduğunda önce kaba ve alfa (α) granülleri trombositin ortasında toplanır. Degranüle olan kaba granüllerden ADP, adenosin trifosfat (ATP), kalsiyum, serotonin, pirofosfat ve α granüllerden platelet faktör IV (FIV), beta trombomodulin, multimerin, fibrinojen, vWF, fibronektin, trombospondin, faktör V, protein S, faktör XI (FXI), mitojenik faktörler, PAI-1, doku faktör yolağı inhibitörü gibi salınan ürünler sonucunda trombosit merkezi ve zarı arasında bir kanallikül gelişir ve trombosit içi degranülasyon oluşumu dışarı atılır. Bu sırada zarı bulunan aktin maddesi kasılır ve disk şeklindeki trombositin adeta kolları uzayarak yapışma ve diğer trombositlerle küme yapabilme özelliği belirginleşir (59).

Hemostazın ikinci dönemi çapraz bağlı fibrin pıhtısının oluşumuna yol açar. Bu evre ayrıca doku faktörü içeren hücrelerin dolaşımdaki kanla temasıyla da başlayabilir. Pıhtılaşma proteinleri dolaşımda zimojen denen inaktif durumda bulunurlar. Pıhtılaşmanın başlamasıyla sınırlı bir proteolize uğrayarak aktif hale dönerler. Bu aktif proteinler diğer zimojenleri aktive eden bir zincirleme olayı başlatır. En sonunda fibrinojen fibrine dönüşerek pıhtı oluşur (59). Aktif trombositlerin ve pıhtılaşma mekanizmasının birlikteliği patlama tarzında bir hemostatik cevabı oluşturulabilir ve bu da tromboza ve doku hasarına yol açabilir. Aktif faktörlerin retikuloendotelial sistem tarafından temizlenmesi ve aktif prokoagulanların doğal antitrombotik maddelerden antitrombin III (ATIII), protein C ve S ile kontrol altında tutulması sayesinde pıhtılaşma olayı aşırıya kaçmadan dengelenip düzenlenir (59).

Ayrıca bu sınırlandırıcı reaksiyonların yanında hemostaz sonrası damar açıklığını sağlayan fibrinolitik yolak da vardır. Fibrinolitik yolağın son ürünü plazmindir. Plazmin fibrini yıkar ve d-Dimer'i de içeren fibrin yıkım ürünlerinin oluşmasına yol açar. Plazmin plazminojen'den oluşur. Bu dönüşümü doku plazminojen aktivatörü uyarırken alfa-2 antiplazmin ve PAI-1 ile sınırlandırılır (59).

Tromboz içindeki fibrin t-PA'nın aktivasyonu için en önemli uyarandır. Doku plazminojen aktivatörü tromboz varlığı ile aktive olunca inaktif enzim olan ve karaciğerde sentez edilen plazminojen, aktif enzim olan plazmine dönüşür. Ürokinaz tipi plazminojen (u-PA) ise fibrinden bağımsız bir şekilde aktive olur. Doku plazminojen aktivatörü ve u-PA, endotel hücreleri ve aktive trombositlerden salınan PAI-1 tarafından inhibe edilebilmektedir. Plazminojen aktivatör inhibitör-2 (PAI-2) ise u-PA'yı t-PA'dan daha fazla inhibe edebilmektedir. Aktif enzim olan plazmin, fibrine bağlandığında en belirgin inhibitörü olan alfa-2 antiplazminin inhibe edici etkisinden kurtulabilmektedir. Fibrine bağlı plazmin, çapraz bağları olan fibrini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerini oluşturur. Fibrinolitik sistemi (plazminojen) aktive etme yeteneği olan daha zayıf aktivatörler ise kallikrein, FXI, aktif faktör XI (FXIa), aktif faktör XII (FXIIa)'dir. Endotel duvarında tıpkı monositler ve makrofajlarda olduğu gibi u-PA ve anneksin II reseptörleri bulunur. Bu şekilde plazmin oluşumunun etkinliğini artırırlar (59).

Vazokonstriksiyon ve trombositlerin aktivasyonu ile başlayan hemostatik süreç, fibrinolitik yolağın son ürünü olan plazminojenin aktif hale geçerek damar açıklığını sağlamasıyla son bulur (59).

2. 3. TROMBOSİTLER VE FONKSİYONLARI

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval-yuvarlak diskoid şekilli 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hemetopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken trombositlere bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu mikrolitrede 150. 000-400. 000'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Trombositler protein sentezi için düşük kapasitededir. Nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (60). Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve TxA₂ sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve

mikrotubullerin sirkumferensiyal bandı, trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir, ADP substanları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki α -granüller, PDGF, trombosit FIV, beta (β)-tromboglobülin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur (60). Kanamayı durdurma, trombositlerin primer fonksiyonu olarak ilk kez 1920’de Duke tarafından tanımlanmıştır. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli roller oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GP IIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP’lerden biridir (her trombositte 80.000 kadar). İstirahat durumunda GP IIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin olarak artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GP IIb-IIIa’ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir. Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI₂ gibi endotelyal vazodilatatör faktörleri ve NO₂ gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (60). Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Yüzeyinde bir çok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagretuar faktörlerin [TxA₂, ADP, serotonin, kalsiyum ve platelet aktive edici faktör (PAF)] sentez ve salınımlarının uyarılışı, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır. Trombositler aterosklerotik lezyonlarının başlangıcında da önemli rol oynar. Trombositlerin α -granüllerinden salınan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar ile inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir (60).

HEMOSTAZ MONİTORİZASYONU

Pıhtı oluşum zamanları (ACT, TT, PT, INR, aPTT)

Pıhtılaşma faktörü ölçümü (fibrinojen)

Platelet sayımı

Platelet fonksiyon analizi

Fonksiyonel hemostaz monitörleri

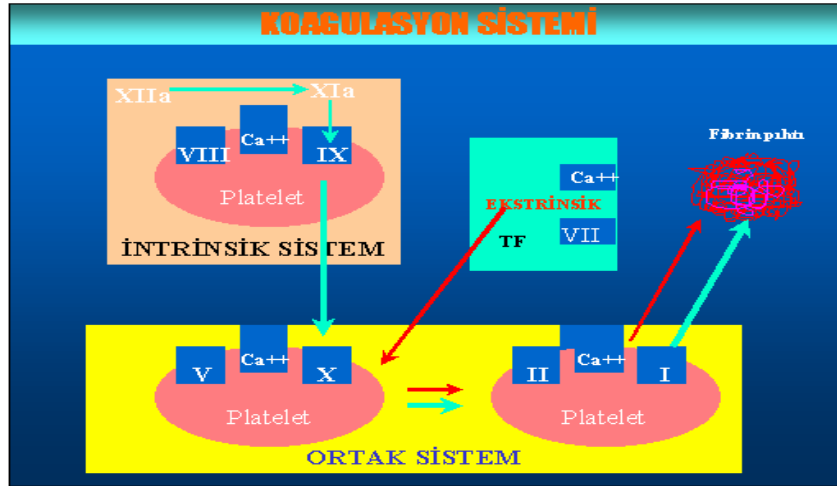
Sonoclot analiz

TEG

Fonksiyonel hemostaz monitorizasyonu pıhtının viskoelastik özelliklerini araştırmaya yarar.

2. 4. KOAGÜLASYON ŞEHALESİ

Labarotuar incelemesi açısından bakıldığında, şelale intrinsik ve ekstrinsik yol olmak üzere ikiye ayrılır. Ekstrinsik yol için PT ölçümü, intrinsik yol için aPTT ölçümü kullanılır. Normal pıhtılaşma mekanizması klasik olarak 3 evrede ele alınır. Birinci evrede plazma, trombosit ve doku sıvıları “tromboplastin”i oluşturur. İkinci evrede tromboplastin ve kalsiyum iyonunun etkisiyle protrombin trombine çevrilir. Üçüncü evrede de trombinin etkisiyle fibrinogen den fibrin tıkaçı oluşur (61,62).



Şekil 1. Koagülasyon Şelalesi

2. 5. TROMBOSİT FONKSİYON TESTLERİ

Trombosit disfonksiyonunun teşhisi primer olarak hikaye ve fiziksel bulgulara dayanır (8,9,61). Bununla birlikte hemostazla ilgili bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar testleri trombosit veya plazma pıhtılaşma fazı anormalliklerini ortaya çıkarır (8,9).

2. 5. 1. Trombosit Sayısı

Normal trombosit sayısı 150. 000-400. 000 μ L'dir (9,10). Trombosit sayısı 20. 000 μ L 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 (61,62).

2. 5. 2. Kanama zamanı

Kanama zamanı; insizyonun uzunluğu, derinliği, venöz basınç ve vazodilatasyon derecesi gibi çok sayıdaki değişkene bağlıdır. Normal süresi 3-7 dakikadır. Kanama zamanı 10 dk'dan daha kısa ise anormal klinik kanama nadirdir (63).

Kanama zamanı hasta başında çalışılabilir ve trombosit tıkaç formasyonunun hassas bir göstergesidir ve bununla birlikte non-spesifiktir ve defektif damar duvarları, düşük fibrinojen, düşük vWF veya şiddetli anemi sebebiyle değişkenlik gösterebilir (9,61,62).

2. 5. 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 F I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII ölçer. Aynı zamanda heparin tedavisini izlemekte de kullanılır (61,62).

2. 5. 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 F I, II, V, VII ve X ölçer. Kumarin grubu antikoagülanlarla yapılan tedavinin izlenmesinde de yararlıdır (61,62) .

2. 5. 5. İnternational Normalized Ratio (INR)

Warfarin tedavisini izlemek için PT, INR şeklinde rapor edilmektedir. INR warfarine spesifik tromboplastinin hassaslığına bağlı olarak international sensivity index olarak isimlendirilir. Normal değeri 1'dir (61,62).

2. 5. 6. Trombosit Agregasyon Testleri

Trombosit agregasyonunun değişik yönlerini değerlendiren farklı metodlar kullanılmıştır:

2. 5. 6. 1. 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. Akım sitometri, uyarılmamış trombositleri ve trombosit agonistleri ile indüklenen trombosit aktivitesini araştırmakta kullanılabilir (8,9,61).

2. 5. 6. 2. Bifazik Cevaplı Trombosit Agregasyon Testleri

Agrometre ile ölçüm ve spektrofotometrik olarak emilimde azalma ile karakterizedir. Primer agregasyon agonistle stimülasyonun direkt sonucudur. Oysa sekonder agregasyon esas olarak trombositlerden salınan TxA_2 'ye cevaptır (8).

Standart bir zamandan sonra agregasyon trasesinin maksimal yüksekliği, trombosit agregasyonunun standardize miktarını indüklemek için gereken agonistin eşik konsantrasyonu ve agregasyon testinin eğimi trombosit fonksiyonunun ölçütleridir (8,62).

Yaygın olarak kullanılan preagregatuar maddelere ADP, trombin, epinefrin, kollagen, PAF, AA dahildir. ADP ve epinefrin zayıf agregatuar agonistler iken, trombin ve trombin reseptör aktive edici peptit (TRAP), güçlü agonistlerdir (8,62).

2. 5. 6. 3. 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 (8,9).

2. 5. 6. 4. Trombosit Fonksiyonunun Viskoelastik Ölçümü

Tromboelastografi ve Sonoclot analizi tam kan ya da 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 (8,9,61,62).

2. 6. TEG

TEG hemostatik sistemin genel olarak değerlendirilmesinde kullanılan konvansiyonel koagülasyon testlerine alternatif bir metottur. TEG, hemostatik sistemin neredeyse tüm bölümlerini global olarak değerlendiren bir testtir. Son yıllarda tromboelastografi, kardiyopulmoner baypas ile yapılan kalp cerrahisinde mikrovasküler kanama ve homolog kan transfüzyon miktarını azaltmak amacıyla diğer koagülasyon testleri ile beraber kullanılmaktadır (6).

TEG ilk kez 1948 yılında Hartert tarafından tanımlanmıştır (6). Temel olarak pıhtının visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir. Karaciğer transplantasyonundan sonra görülen hiperfibrinolizis tablosunun TEG analizi ile hızlı ve doğru bir şekilde gösterilebilmesi TEG'nin klinik popülerite kazanmasına sebep olmuştur. TEG teknolojisinin gelişimi koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem, trombosit fonksiyonları ve trombosit yüzey reseptörlerinin tam olarak anlaşılması ile paralellik gösterir. Bu sistem hemostatik sistem içerisinde yer alan tüm hücrel ve hücrel olmayan faktörlerin etkileşmesine duyarlıdır. Günümüzde TEG analizi başta karaciğer nakli ve kalp cerrahisi olmak üzere birçok klinik dalda kullanılmaktadır. TEG ile hemostatik sistemin genel değerlendirilmesi pıhtı oluşumunun başlamasından fibrinolizis'e kadar olan yol ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesini içerir. Hartert (6), koagülasyon sistemini ev inşa etmeye benzetmiştir. Konvansiyonel koagülasyon testleri evin temeli atılınca kadar yani pıhtı oluşuncaya kadar geçen süreci yansıtırken, TEG evin (yani pıhtının) ne hızda inşa edildiği ve inşa edilen yapının (pıhtının) güçlü bir yapı olup olmadığı konusunda da bilgi vermektedir. Pıhtılaşmanın dinamik bir olay olduğu düşünüldüğünde konvansiyonel PT ve aPTT gibi pıhtı oluşumunun dinamik özellikleri ve pıhtı kalitesi hakkında bilgi vermezler. Konvansiyonel koagülasyon testlerinin aksine TEG sisteminde pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında oluşan pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistem hem kantitatif, hem de kalitatif olarak değerlendirilir (7).

TEG, pıhtılaşma sisteminin değişik ögelerini 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 aracılığı ile buraya 360 µL kan doldurulur. Tabanda kan örneğinin 37°C'ye 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 $4^{\circ} 45'$ döner. Her dönüşten sonra 1 sn' lik dinlenme arası vardır. Plastik borunun salınma hareketi kan pıhtılaşmaya başlamadan önce pistona iletilmez. Koagülasyon başladığında, kanın viskozitesi artar ve plastik borunun dönüşü giderek artan oranlarda pistona 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.

Reaksiyon zamanı ($R = \text{mm}$); testin başlangıcından 2 mm'lik ayrılma noktasına kadar geçen zamandır. R değeri tam kan pıhtılaşma zamanına benzerdir. R 'nin uzaması pıhtılaşma faktörleri eksikliği veya heparin gibi antikoagülanlar ile ilişkilidir. Trombositler TEG' de koagülasyon reaksiyonlarının fosfolipid yüzeylerini sağladığından trombositopeni R ' yi uzatabilir.

Koagülasyon zamanı ($K = \text{mm}$); 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 -Angle (α -açısı = derece); bu açı eğrinin yukarı doğru çıkan kısmına teğet olan çizginin eğiminin yarattığı açıdır. K gibi pıhtı yapısının oluşum hızını temsil eder. α -açısı, pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinde, trombositopenide, hipofibrinojenemide ve trombosit fonksiyon bozukluğunda daralır.

Maksimum amplitüd ($MA = \text{mm}$); eğrinin ulaştığı maksimum amplitüttür. Pıhtının maksimum gücünü gösterir ve esas olarak trombosit ve fibrinojenin fonksiyonudur. MA , ciddi faktör eksikliklerinde ve heparin tedavisinde azalır.

TEG indeksi; R , K , MA ve alfa açısının ortalamaları tarafından oluşturulan indekstir. Pıhtılaşmanın genel bir göstergesi olarak yararlıdır. TEG bir tam kan pıhtılaşma testidir.

TEG tarafından belirlenen parametrelerden her biri tüm koagülasyon sisteminin çeşitli ögelerinin katılımını içerir. Sonuç olarak, TEG değişkenlerinin (R, K, MA) standart koagülasyon testleri (PTT, PT, kanama zamanı) ile uyumu zayıftır. MA' nın trombosit sayısı ve fibrinojen seviyesi ile uyumu iyidir. Resim 3 ve 4'te TEG parametreleri ve yorumlanmasında kullanılan kılavuz görülmektedir.

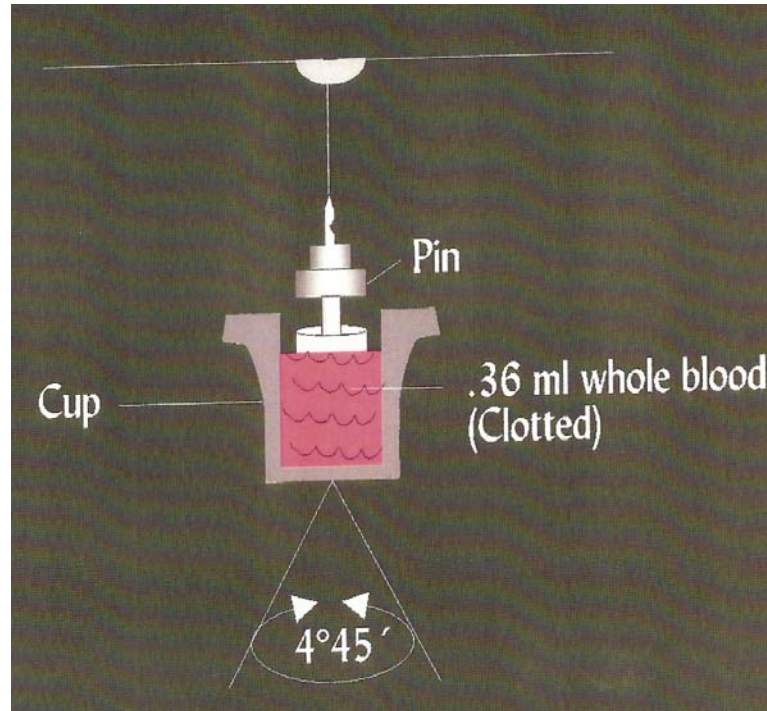
TEG' de kullanılan kan örnekleri

Pratikte kullanımda TEG ölçümleri konvansiyonel TEG ve modifiye TEG analizleri ile yapılmaktadır. Konvansiyonel TEG analizi ile hemostatik sistemin sadece global değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Modifiye TEG analizi kana bazı reaktif maddelerin eklenmesi ile yapılır. Bu maddeler;

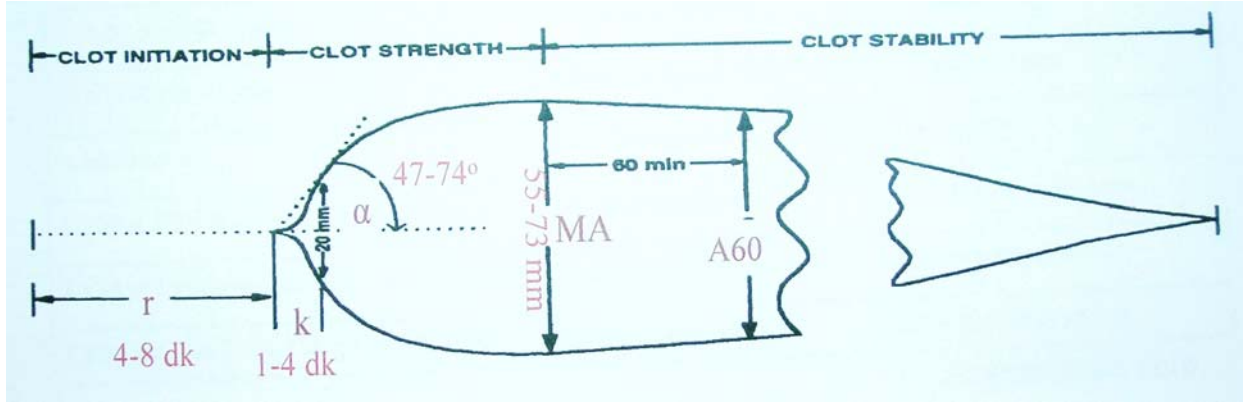
- a. Aktivatörler: Celite, Kaolin, Doku Faktörü (TF) ve Trombin gibi aktivatörler reaksiyon hızını arttırmaları. Temel amaç daha hızlı bir analiz yapabilmektir.
- b. Heparinaz: Amaç dolaşımdaki heparinin etkisini ortadan kaldırmaktır ve özellikle kardiopulmoner bay-pass (KPB) ve karaciğer nakli gibi peroperatif yüksek doz heparin uygulanan hastalarda tercih edilir.
- c. Trombosit blokerleri: Amaç trombositlerin pıhtı oluşumuna katkısını ortadan kaldırarak pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojen gibi koagülasyon sisteminin diğer komponentlerini değerlendirmektir. Trombosit blokajı, glikoprotein IIb/IIIa' ya bağlanan c7E3 antikoru (Abciximab) ile gerçekleştirilir.
- d. Antifibrinolitik ilaçlar: Aprotinin ve Tranaxemic acid gibi antifibrinolitik ilaçların in-vitro etkilerinin ortaya konulması in-vivo kullanımları konusunda yol göstericidir (6).



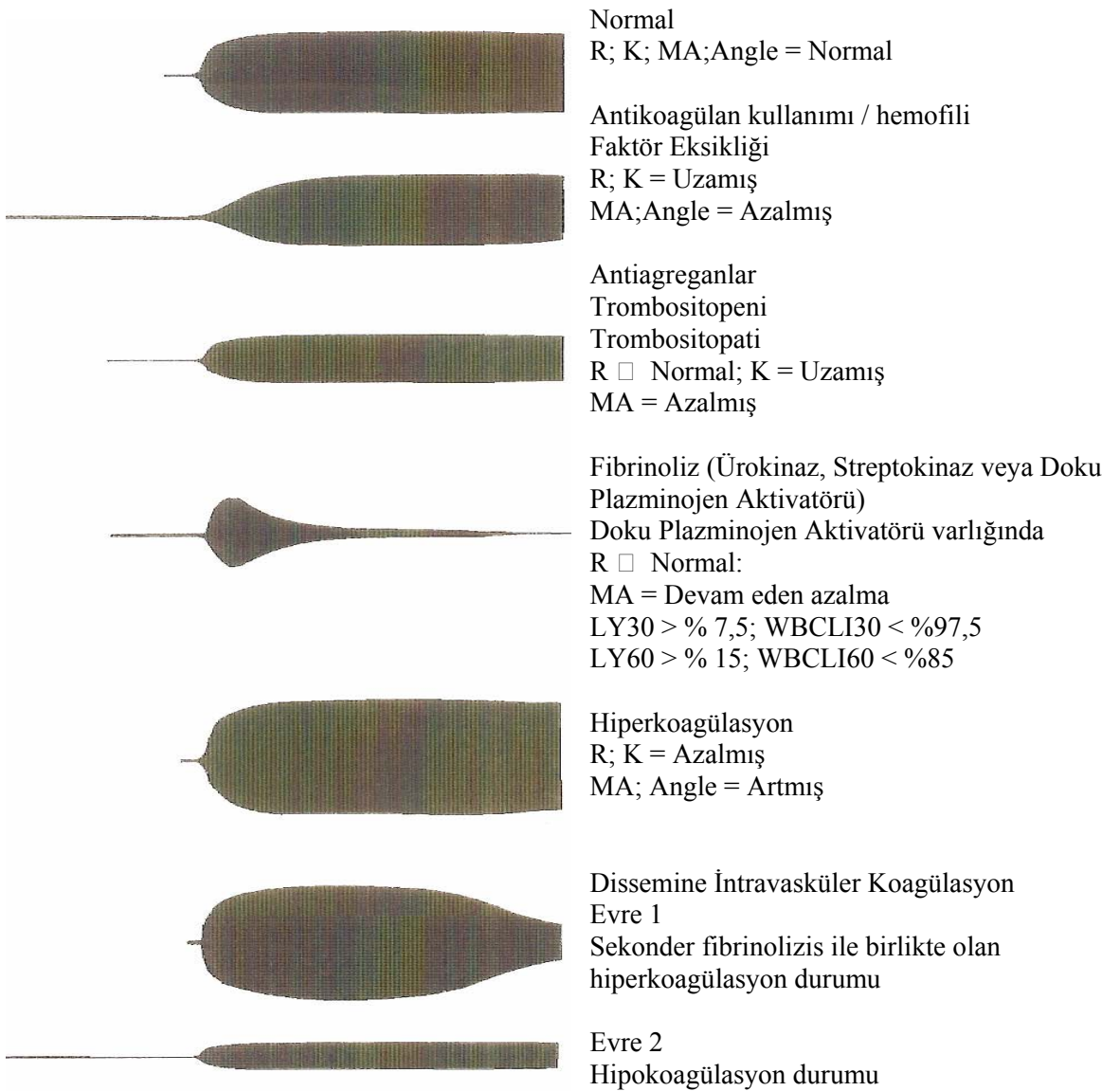
Resim 1. TEG Cihazı.



Resim 2. Piston ve plastik boru.



Resim 3. TEG Mekanizması.



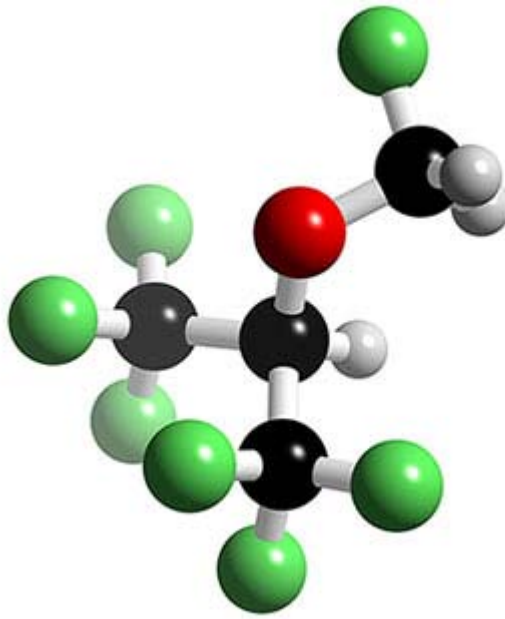
Resim 4. TEG kılavuzu.

2. 7. SEVOFLURAN

İlk olarak 1971’de Wallin ve Napoli tarafından izole edilmiş ve 1975’de kullanıma girmiştir.

Konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilmesi, desfluran dışındaki diğer tüm inhalasyon anesteziklerinden daha hızlı indüksiyon ve uyanma sağlaması, maske ile indüksiyon sırasında minimal solunum yolu irritasyonu yapması, anestezi derinliğinin diğer gazlardan daha iyi kontrolü, kardiyovasküler sisteme olumsuz etkilerinin çok az olması ve eksojen epinefrin varlığında stabil kalp ritmi sağlaması gibi özellikleriyle diğer inhalasyon ajanlarına iyi bir alternatif oluşturmuştur.

Sevofluran florometil polifloroisopropil eter kimyasal yapısında olan bir inhalasyon anesteziğidir (Şekil 2). Kan-doku erirliği halotandan düşük, desflurandan yüksektir. Anestezik etkinliği isoflurandan % 50 az, desflurandan % 30 fazladır (64,65).



Şekil 2. Sevofluranın kimyasal yapısı.

Tablo 1. Sevofluranın fizikokimyasal özellikleri

Kimyasal ismi	Fluorometyl-2,2,2,-trifloro-1-(triflurometil) etil eter
Yapısı	$(CF_3)_2CH-O-CH_2F$
MAK (30-60 y, 37 °C)	% 2,1
Molekül ağırlığı	200,05
Özgül ağırlığı(15 °C)	1,505
Kaynama noktası	58,6
Buhar basıncı (20 °C de, mmHg)	160
Buhar/sıvı (ml, 20 °Cde)	181
Partisyon katsayıları (37 °Cde)	
Beyin/kan	1,7
Yağ/gaz	53,4
Kan/gaz	0,68
Su/gaz	0,36
Yanıcılık	Yok

Kimyasal olarak Fluorometyl-2,2,2,-trifloro-1-(triflurometil) etil eter yapısında, buharlaştırılarak uygulanan, parlayıcı ve yanıcı özelliği olmayan, hoş kokulu sıvı anestezi ajandır (66).

İndüksiyon sırasında apne, nefes tutma, heyecanlanma, laringospazm, öksürük gibi solunum komplikasyonları görülme sıklığı daha yüksek olan izofluran, enfluran veya desfluranın tersine sevofluranın hoş ve nonirritan kokusu maske indüksiyonuna olanak sağlar. Sevofluran maske indüksiyonu açısından halotana benzerdir, fakat indüksiyon zamanı daha kısa ve solunum komplikasyonları daha azdır (67).

Kaynama noktası 58,6° C, molekül ağırlığı 200,05 daltonudur. Doymuş buhar basıncı 160 mmHg'dır (20° C de). Sevofluran berrak, renksiz, hiçbir katkı maddesi içermeyen bir anestezi sıvıdır. Sevofluranın buhar basıncı, geleneksel konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılmasına olanak sağlar (68).

Düşük eriyebilirlik özelliği klinikte hızlı uyuma, anestezi derinliğinin hızlı, kolay ve tam kontrolü ve hızlı derlenmeyi sağlar. Sevofluran, desfluran hariç, diğer ajanlardan daha az potenttir. MAK değeri hem yaş hem de azot protoksit ile değişmektedir. % 100 oksijen içinde MAK değeri yetişkinlerde % 2,1'dir (69).

2. 7. 1. Metabolizma ve Toksisitesi

Tüm florlanmış volatil anestezikler gibi sevofluran da organik ve inorganik florür metabolitlerine biotransforme olur. Sevofluranın metabolizması hemen hemen tümüyle florometoksi karbon üzerindendir (70). Burada oksidasyon inorganik florür ve heksafloroisopropanole (HFIP), ayrışan geçici bir ara bileşik oluşturur. HFIP bugüne kadar sevofluranın tanımlanmış tek organik metabolitidir (71). Sevofluranın metabolizması hızlıdır. Florür ve HFIP, sevofluranın uygulanmaya başlanmasından birkaç dakika sonra plazmada ortaya çıkar. Pik plazma florür konsantrasyonu hastanın sevoflurana maruz kalma süresinden ve dozundan bağımsız olarak genellikle sevofluran kesildikten bir saat sonra oluşur. Pik plazma florür konsantrasyonu, MAK saat olarak dozla doğru orantılıdır (72,73,74).

İnorganik florür konsantrasyonları sevofluran uygulaması bittikten sonra hızla düşer ve postpoeratif birinci günde pik düzeyin oldukça altına iner. Plazmada HFIP'nin % 85'den fazlası glukronid olarak hızla konjuge edilir. Plazma HFIP konsantrasyonu, florür konsantrasyonundan daha geç pik yapar, ancak her iki metabolit benzer hızlarda elimine olur. Sevofluranın metabolizması, halotan gibi daha fazla metabolize olan ilaçların aksine ilacın klinik etkisinin sonlanmasına katkıda bulunmaz. Sevofluran % 2-5 oranında metabolize olur ve sitokrom P 450-2E1 tarafından metabolize edilir. İzoniazid verilmesi, açlık, kronik alkol kullanımı ve tedavi edilmemiş diabet sevofluran metabolizmasını artırır (72,75,70). Metoksifluranın büyük miktarda desflorasyonuna karşın sevofluranın insan böbreğindeki enzimatik florizasyonu minimaldir (65,70).

2. 7. 2. Karaciğer Üzerindeki Etkileri

Sevofluranın hepatik perfüzyon ve metabolik fonksiyonlar açısından izoflurana benzer etkiler yaptığı ve sevofluranın sitokrom P 450 enzimleri ile olan metabolizması sonucu karaciğerde hepatotoksisite yapma potansiyelinin düşük olduğu gösterilmiştir. Sevofluran anestezisinde portal ven kan akımı azalır, hepatik kan akımı artar, total kan akımı ve oksijen sunumu artar (73,76). Günümüzde anesteziklerin hepatosellüler hasar mekanizmasının, hepatik biyotransformasyonla oluşan reaktif metabolitlerin karaciğer makromoleküllerine bağlanarak immün cevap oluşturması olduğu düşünülmektedir. Halotanın neden olduğu hepatonekrozda trifluoroasetikasit (TFA) metaolitlerine karşı gelişen antikorlar gösterilmiştir. Sevofluranın böyle bir hasarı başlatma potansiyeli düşüktür (72,77). Halotana göre daha az biotransforme olur. Sevofluranın TFA metaboliti

yoktur. Sevofluran metaboliti HFIP, hızla glukronize olur ve karaciğer makromolekülerine bağlanma yeteneği düşüktür. Tüm inhalasyon anestezikleri genelde doza bağımlı şekilde karaciğer perfüzyonunu azaltır ve bu da hepatoselüler fonksiyonu etkiliyor olabilir (72,73,77).

2. 7. 3. Sevofluran In Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkisi

Sevofluran ile yapılan çalışmalarda ADP, epinefrin, AA, PGG₂, TxA₂ reseptör agonistlerinin indüklediği trombosit agregasyonu invitro olarak deprese olmuştur (13,14). Sevofluran 0,3 mμ'dan daha düşük konsantrasyonlarda süpresif etkiler göstermiştir. İnhibisyon için öne sürülen mekanizma siklooksigenaz aktivitesinin azalmasıyla TxA₂ formasyonunun süprese olmasıdır (13).

Sevofluran TxA₂ reseptör bağlanma affintesini değiştirmeden oluşturduğu antiagregan etkinin geri dönebilir olduğu bildirilmiştir (13). Bu çalışmada sekonder agregasyon üzerine inhibitör etkisinin halotandan daha güçlü olduğu söylenmektedir. 1 μm Trombinle indüklenen trombosit agregasyonu IP₃ konsantrasyonu, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu ve kalsiyum mobilizasyonu üzerine etki göstermemiştir (78). Invitro bir çalışmada cAMP oluşumu üzerine ≥ 0,5 MAK sevofluran P-selektinde ve aktive olmamış trombositlerde GPIb'nin adezyon yapıcı etkisini artırmıştır (15). Sevofluran ADP ve TRAP₆ aktivasyonuna trombosit cevabını bozmamaktadır (79).

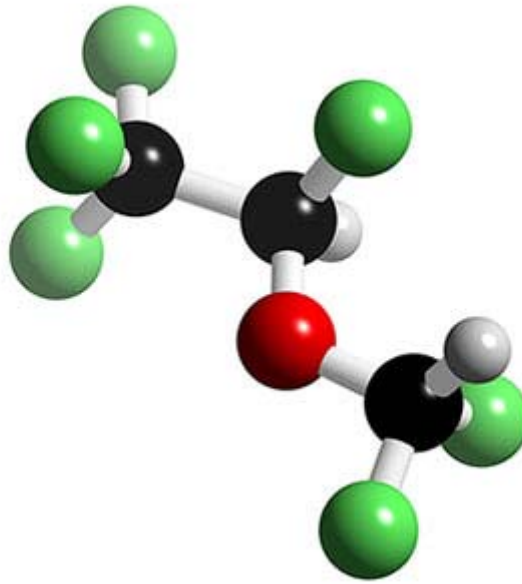
Diğer bir çalışmada 1 MAK konsantrasyonda sevofluran trombositlerin intrakoroner adezyonunu azaltırken, 0,5 MAK' da azaltmamıştır. Sevofluran adherent trombositlerin kanda depresif etkilerini azaltmıştır (8). Sevofluran koroner sistemin pasajı esnasında trombositler üzerinde bulunan GPIIb/IIIa, GPIb ve P-selektin üzerine etki göstermemektedir. Sevofluran intrakoroner akut trombüs formasyonu üzerine etkisizdir. Ancak stimüle edilmemiş ve agonistle indüklenmiş trombositlerde GPIIb/GPIIIa reseptörlerini azaltmaktadır. Buna karşın aktive trombositlerde P-selektin üzerine etkisizdir. Aynı çalışmada sevofluranın tromboelastografik maksimum-amplitudu azalttığı ve PFA-100 kullanıldığında kapanma zamanlarını 100 kat kadar uzattığı gözlenmiştir (79).

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 bu baskılayıcı etkinin devam ettiği bildirilmiştir (12).

2. 8. DESFLURAN

Desfluran ilk kez 1960 yılında Terrell ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş, 1988 yılına kadar klinik testleri yapılmış ve 1993 yılında ABD’de klinik kullanım için onay almıştır.

Desfluran bir metil eter olup, kimyasal olarak izoflurandan farkı, α -etil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu bulunmasıdır (Şekil 3). Bu değişiklik molekülün kanda erirliliğini azaltmaktadır. Kan ve vücut sıvılarında zor eridiği için indüksiyonu ve eliminasyonu hızlıdır. Alveoler konsantrasyonu ile inspire edilen konsantrasyonu çok kısa sürede eşit olur. Anestezi düzeyinin kontrolü kolaydır. Çocuklarda indüksiyon için uygun değildir. Beyaz, renksiz ve keskin kokulu bir gazdır. Hava yollarına yüksek iritan etkileri gösterilmiştir. Öksürük ve laringospazma yol açabilir. Derlenme süresi izofluranın yarısı kadardır. Desfluranın etkinliği diğer volatıl anesteziklerin ortalama 1/4’ i ve N_2O ’un 17 katı kadardır (72).



Şekil 3. Desfluranın kimyasal yapısı.

Kan ve dokuda desfluranın aşırı derecede düşük çözünürlüğü, onu diğer volatıl anesteziklerden ayıran ana fizikokimyasal özelliğidir. Deniz seviyesinden yüksek yerlerde oda ısısında kaynar. Bu nedenle desfluran için özel vaporizatörler yapılmıştır. Kan/gaz

partisyon katsayısının düşüklüğü indüksiyon ve ayılmanın hızlı olmasını, yağda erirliğinin az olması da etkinliğinin azlığını ve MAK değerinin yüksekliğini açıklar (73).

Desfluran kimyasal olarak stabildir. Patlayıcı değildir. CO₂ absorbanları ile reaksiyonu sonucu karbon monoksit (CO) ortaya çıkar. CO ortaya çıkması için soda lime'nin kuru olması gerekir. Nem oranı % 3-5 den yüksek olan yarı kapalı sistemlerde klinik sorun oluşturmaz. Soda laym ve diğer CO₂ absorbanları ile reaksiyona girmez. Sevoflurana göre daha düşük gaz akımı olan anestezi devrelerinde kullanılabilir (72).

Tablo 2. Desfluranın fizikokimyasal özellikleri.

Kimyasal ismi	1,2,2,2-tetrafloroetil diflorometil eter
Yapısı	CF ₃ -CHF-O-CHF ₂
MAK (30-60 y, 37 °C)	% 7,00
Molekül ağırlığı	168,04
Özgül ağırlığı (15 °C)	1467,00
Kaynama noktası	23,5° C
Buhar basıncı (20 °C'de, mmHg)	664,00
Buhar/sıvı (ml, 20 °C'de)	206,00
Partisyon katsayıları (37 °C'de)	
Beyin/kan	1,30
Yağ/gaz	18,70
Kan/gaz	0. 42
Su/gaz	0. 22
Yanıcılık	Yok
Kimyasal satbilizatör	Yok

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 (80).

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 bozulmaya direnci 10 kez daha yüksektir. Rahatsız edici bir kokusu olduğundan indüksiyon için uygun değildir (81).

Desfluran diğer inhalasyon anestezikleri ile karşılaştırıldığında; düşük kan/gaz, yağ/gaz ve doku\kan partisyon katsayılarına sahiptir. Desfluran MAK değeri artmış yaş, N₂O kullanımı, fentanil ile midazolam uygulamalarında düşer. Ortalama MAK değeri O₂ varlığında % 5,17 ile % 9,16, N₂O varlığında ise % 1,67 ile % 7,5 arasında değişmektedir. Desfluranın MAK değeri çocuklarda en yüksek değerdedir (81-84).

Desfluran soda laym ve karaciğer tarafından biyodegradasyona dayanıklıdır. İnsanda desfluran metabolizması ile oluşan florür iyonu hemen hemen ölçülemeyecek düzeydedir (85). Ortalama saatte % 7,35 değerinde desfluran alarak anestezi uygulanan hastaların idrar ve serum trifloroasetik asit düzeylerinde düşük oranlarda artma saptanmıştır (86).

2. 8. 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 daha hızlı bir şekilde atılır (81,83,84,86).

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 L/min) klirenslerinden daha büyüktür. Ciltten toplam kayıp alınan desfluran dozunun yaklaşık % 0,16'sıdır (83,80,87).

Desfluran inorganik flor ve trifloroasetikasite metabolize olur. Bu ürünler aynı zamanda halotanın metabolizma ürünleridir ve karaciğer proteinleri ile antijen antikor kompleksi oluşturabilirler (88,89). Serum trifloroasetikasit konsantrasyonu ölçülürse belirgin olarak arttığı ve pik konsantrasyona uygulamadan 24 saat sonra ulaştığı görülür. Üriner trifloroasetikasit sekresyonunda belirgin olarak artmıştır (90). Hayvan ve insan çalışmalarında desfluranın karaciğer mikrozomal enzimlerini indüklediği halde biotransformasyona uğramadığı gösterilmiştir. Bu da desfluranın organ toksisitesini sınırlamaktadır (85,91).

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 (83).

2. 8. 2. Karaciğer Üzerindeki Etkileri

Desfluran uygulananında, halotanda olduğu gibi antijene bağımlı sitotoksiste bildirilmemiştir. Desfluran karaciğer fonksiyonlarını, total karaciğer kan akımını ve karaciğere oksijen sunumunu değiştirmez. Minimal metabolize olduğu için de karaciğerde toksiste beklenmez (72).

2. 8. 3. Desfluranın Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkileri

Yapılan bir çalışmada desfluranın ADP stimülasyonu ile P-selektin üzerine etki göstermediği ve $\geq 0,5$ MAK konsantrasyonda desfluranın stimüle olmamış trombositlerdeki GPIIb'nin adezyon yapıcı etkisini artırdığı bildirilmiştir (15). Desfluranın trombosit agregasyonu üzerine etkisi olmadığı söylenmektedir (15,16), ama bu alanda destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. 9. DİĞER ANESTEZİK AJANLARIN TROMBOSİT AGREGASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ:

2. 9. 1. Halotan

Shinji ve ark. (92), halotanın siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini artırarak trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Ueda (11) klinik konsantrasyonlarda kullanılan halotanın ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini gözlemlemiştir. Bazı klinik çalışmalarda halotanın ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunda postoperatif 3 saat süren bir azalma gözlenmiştir (93,94).

Halotan aynı zamanda trombin ile indüklenen trombosit agregasyonunu da inhibe etmektedir (78,95). Halotanın primer agregasyonu etkilemeksizin sekonder agregasyonu inhibe ettiği rapor edilmiştir (13,14,92).

Sadece Hirakata ve ark. (13), sevofluranın sekonder agregasyon üzerindeki inhibitör etkisinin halotandan daha güçlü olduğunu gözlemlemiştir.

Halotan eşdeğer MAK'da verilen diğer inhalasyon anesteziikleri ile kıyaslandığında trombosit reaktivitesi üzerinde en belirgin etkiye sahip olandır ve kanama zamanını uzattığı bilinmektedir (93,96,97).

2. 9. 2. Azot Protoksit (N₂O)

Etkisi tartışmalıdır. N₂O invivo olarak trombosit agregasyonunu artırırken, invitro olarak ADP ile indüklenen agregasyonu anlamlı derecede azaltmıştır. Kanama zamanı N₂O-Fentanil varlığında uzamaktadır (8,11,96,98).

2. 9. 3 İzofluran

İzofluranın invitro olarak ADP'nın indüklediği trombosit agregasyonunu anlamlı derecede inhibe ettiği gösterilmiştir (98) ancak sonraki çalışmalar bunu desteklememiştir (8,13,78).

İzofluran cAMP üretimi üzerine de anlamlı etki göstermez. İzofluran (≥ 2 MAK) invitro bir çalışmada P-selektini ve aktive olmamış trombositlerde GPIb'nin adezyon yapıcı etkisini artırmıştır ancak, ADP aktivasyonuna trombosit cevabını bozmamıştır (8).

İzofluran 1 mμ trombinle indüklenen trombosit agregasyonu, inositol 1,4,5-trifosfat (IP₃) konsantrasyonu, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu ve kalsiyum mobilizasyonu üzerine etkisizdir (99)

Kanama zamanı izofluran verildiğinde değişmemiştir (96). 1 MAK konsantrasyonda izofluran azalmış akım şartları altında intrakoroner trombosit adezyonunu azaltırken, 0,5 MAK konsantrasyonda ise azaltmamıştır (8).

İzofluran intrakoroner akut trombüs oluşumunda etkisizdir (100).

Invivo şartlarda anestezi sırasında N₂O (3L/dk) ve izofluran (% 1-2) alan hastalarda trombosit agregasyonu anlamlı olarak azalmıştır (98). Tersine bir başka çalışmada izofluran anestezisi alan hastalarda invitro ve postoperatif trombosit agregasyonu inhibe olmamıştır (12). Bu otörler izofluranın klinik olarak kanama eğilimi olan hastalarda genel anestezik olarak tercih edilebileceğini savunmuşlardır.

2. 9. 4. Ketamin

Ketamin invitro olarak tavşan trombositlerinde ADP ve trombinle indüklenen trombosit agregasyonunu azaltır (8,9).

2. 9. 5. Barbitüratlar

Invivo olarak tiopental kanama zamanı, trombosit salınımı ve trombosit agregasyonu üzerine etkisizdir (88,97).

2. 9. 6. Benzodiazepinler

Trombosit agregasyonuna etkileri tartışmalıdır (8,9). Flurazepam prostaglandinlerin aktivasyon ve sentezini inhibe eder. Kalsiyum mobilizasyonuna yol açarak antiagregatuar etki gösterir (8).

2. 9. 7. Propofol

İnvitro ve invivo olarak ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe eder (101). Postoperatif 1 saat süren rezidüel etkisi gözlenmiştir (12). Operasyondan 2 saat sonra propofolün inhibitör etkisinin geçtiği rapor edilmiştir. Ayrıca kanama zamanını değiştirmedeği bildirilmiştir (101). İnvitro olarak propofol ve lipid ihtiva eden bileşiklerin trombosit agregasyonu üzerine inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (12).

2. 9. 8. 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 (8,9,89).

2. 9. 9. Opioidler, Etomidat, Kas Gevşeticiler

Trombosit agregasyonu ve kanama zamanı üzerine etkileri yoktur (8,9).

3. MATERYAL METOD

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Komite izni ve hastalardan aydınlanmış onam alındıktan sonra, çalışmamıza, American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II, 18-65 yaşları arasında, elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanacak olan 60 hasta dahil edildi. Yaşları 18'den küçük, 65'ten büyük, iskemik kalp hastalığı, konjestif

kalp yetmezliği, karaciğer veya böbrek bozukluğu olanlar, non-steroidal antienflamatuar ilaç veya oral kontraseptif kullananlar, anormal kanama hikayesi ile çalışmada kullanılan ilaçlara önceden allerjisi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Kapalı zarf yöntemi ile iki gruba [Grup S (n:30) = Sevofluran, Grup D (n:30) = 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 satürasyonu (SpO₂), end-tidal CO₂ parsiyel basıncı (EtCO₂) (Drager infinity kapa, Drager medical systems inc. Denvers USA) monitörize edildi. Anestezi indüksiyonunda tüm hastalara 1  g/kg remifentanil 60 saniyede i. v bolus uygulandı. Devamında remifentanilin 0,25  g/kg/dak infüzyonuna başlandı. Remifentanil uygulamasını takiben 1-2 mg/kg iv bolus propofol verildi. Bilinç kaybı geliştikten sonra 0,5 mg/kg iv atrakuryum verilmesini takiben endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezinin idamesi için grup D’de end-tidal konsantrasyon 0,5 MAK desfluran, grup S’de end-tidal konsantrasyon 0,5 MAK sevofluran, ortalama arter basıncı 60-100 mmHg arasında olacak şekilde kullanıldı. Olgular anestezi indüksiyonu süresince % 100 oksijenle solutuldu. Entübasyondan sonra hastalar mekanik ventilatöre (Drager medical systems inc. Denvers USA) bağlanarak ventile edildi. Anestezi idamesinde olgular % 50/50 oksijen/hava ile solutuldu.

Pnömoperitonyum tüm hastalarda 12 cm H₂O basınçta sabit tutuldu.

OAB’nın 2 dakika 100 mmHg’dan daha yüksek seyreden olgular, yüzeysel anestezi olarak kabul edildi ve 1  g/kg remifentanil bolus uygulanıp, infüzyon hızı % 25 arttırıldı. İki dakika süreyle yüzeysel anestezi bulguları yine düzelmezse, infüzyon hızı maksimum 1  g/kg/dk ya çıkacak şekilde ayarlandı. OAB’nın 2 dakika 60 mmHg’dan düşük seyretmesi derin anestezi kabul edildi. Bu olgulara   dakikada 100 mL olacak şekilde kristaloid sıvı gönderildi. OAB yine 60 mmHg altında olan olgulara ise remifentanil infüzyon hızı % 25 oranında düşürüldü. Cevap alınamayan olgulara efedrin 5 mg intravenöz (i. v) dozda uygulandı. OAB’nın 60 mmHg altında olmasıyla beraber 60 atım/dk veya OAB’nın 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.

Postoperatif analjezi için 2 mg/kg dozunda tramadol cerrahi bitiminden 15 dakika önce i. v. infüzyon şeklinde uygulandı.

Cerrahi bitiminden 5 dakika önce anestezik gazlar ve remifentanil infüzyonu sonlandırılarak hastalar % 100 oksijen solutuldu. Spontan solunum hareketi başlayınca 0,02-0,01 mg/kg neostigmin-atropin verilerek kas gevşetici etkisi ortadan kaldırıldı.

Operasyonda kullanılan tüm anesteziğin ve sıvıların toplam dozları, anestezi ve cerrahi süreleri kaydedildi.

Anestezi indüksiyonu öncesi, indüksiyondan 30 dakika sonra ve postoperatif 24. saatte 4 ml venöz kan tırnake 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 çalışıldı. 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. TEG cihazı çalıştırıldı. TEG verileri bir bilgisayar ekranına iletildi. TEG verileri (R, K, MA, α-açı değeri) olacak şekilde saptandı. Test tamamlandıktan sonra kullanılan plastik borular tek kullanımlık olduğu için kullanıcı tarafından atıldı. Pıhtılaşan kan örnekleri ve sistem hatalarından kaynaklanan sonuçlar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 13,0 for Windows bilgisayar paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizi yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerde Student t testi, normal dağılıma uymayan verilerin analizi için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırılmada One-way ANOVA Testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerde grup içi karşılaştırmalarda Paired t testi kullanıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Gruplar arasında demografik özellikler, cerrahi ve anestezi süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların yaş, beden kitle indeksi (BKİ), cinsiyet özellikleri, cerrahi ve anestezi süreleri (Ort $\pm$ SD).

	Grup S (n=30)	Grup D (n=30)	p
Yaş (yıl)	46,63 $\pm$ 13,53	48,13 $\pm$ 11,68	0,64
BKİ (kg/m²)	28,61 $\pm$ 4,28	27,15 $\pm$ 4,03	0,17
Cinsiyet (K/E)	15/15	16/14	
Anestezi süresi (dk)	47,83 $\pm$ 5,58	46,90 $\pm$ 5,44	0,43
Cerrahi süresi (dk)	44,26 $\pm$ 5,77	43,03 $\pm$ 5,64	0,40

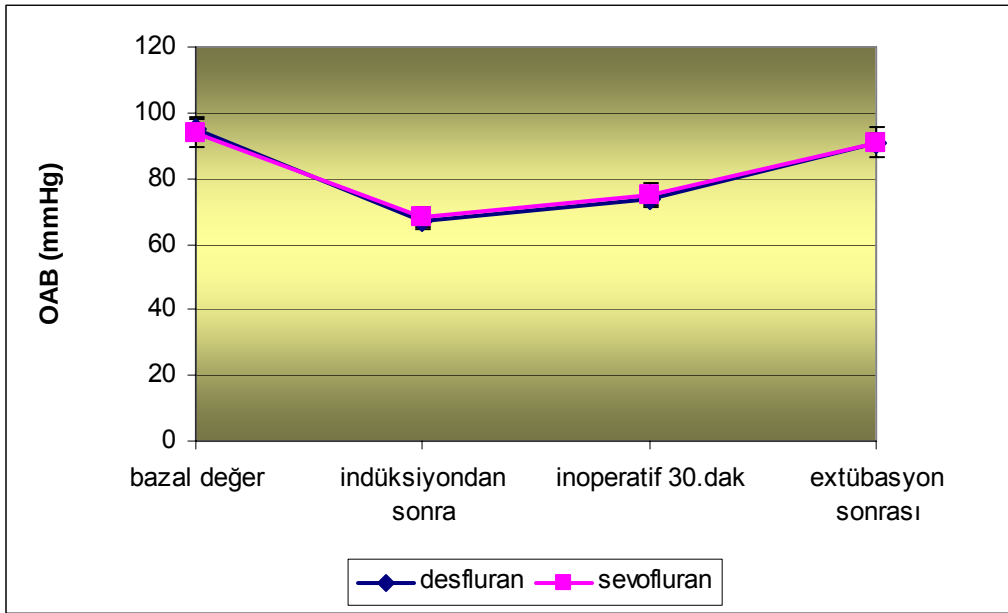
Operasyon süresince kullanılan toplam propofol, atrakuryum, remifentanil ve infüzyon sıvısı değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Toplam propofol, atrakuryum, remifentanil, infüzyon sıvısı miktarları (Ort $\pm$ SD).

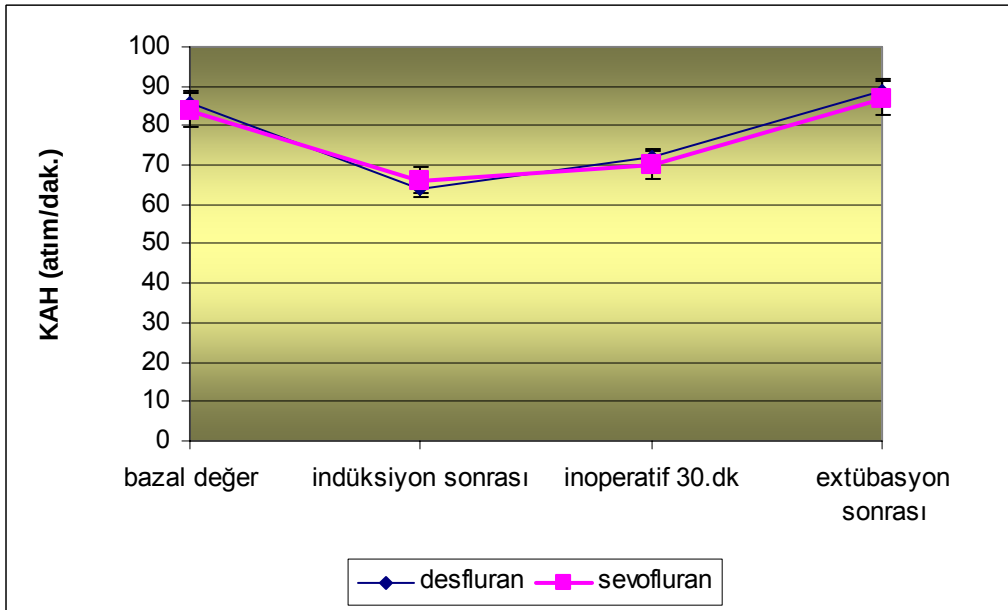
	Grup S (n=30)	Grup D (n=30)	p
Propofol (mg)	130,00 $\pm$ 15,61	132,16 $\pm$ 22,27	0,80
Atrakuryum (mg)	38,50 $\pm$ 5,43	37,16 $\pm$ 5,67	0,35
Remifentanil (μg)	820,71 $\pm$ 148,61	807,49 $\pm$ 169,16	0,74
İnfüzyon sıvısı (ml)	873,33 $\pm$ 113,51	866,66 $\pm$ 148,16	0,84

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.



Grafik 2. Kalp Atım Hızı.



Preoperatif ölçümlerdeki Hb, Htc, PT, aPTT değerleri ve trombosit sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Preoperatif hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), PT, aPTT değerleri ve trombosit sayısı (Ort $\pm$ SD)

	Grup S (n=30)	Grup D (n=30)	p
Preoperatif Hb (g/dl)	13,30 $\pm$ 1,11	13,34 $\pm$ 1,60	0,91
Preoperatif Htc (%)	40,27 $\pm$ 3,40	40,69 $\pm$ 4,05	0,66
Preoperatif Trombosit($\times 10^3$ ml)	272,10 $\pm$ 60,20	259,33 $\pm$ 67,89	0,44
Preoperatif PT (INR)	0,94 $\pm$ 0,02	0,95 $\pm$ 0,02	0,68
Preoperatif aPTT (sn)	29,77 $\pm$ 2,95	29,71 $\pm$ 4,56	0,95

Gruplar arasında indüksiyondan 30 dakika sonra reaksiyon zamanı ve koagülasyon zamanında anlamlı olarak fark vardı ($P<0,05$), grup S'e göre grup D'de daha uzundu. Alfa açısı ve maksimum amplitüd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 4,5,6,7).

Grup içi karşılaştırmalarda reaksiyon zamanı Grup D' de preoperatif değere göre postoperatif 24. saat değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı idi ve postoperatif değer daha düşük idi ($p= 0,023$) (Tablo 4).

Tablo 4. Reaksiyon zamanı değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup S (n=30)	Grup D (n=30)	P
Preoperatif reaksiyon zamanı (dk)	4,20 $\pm$ 1,00	4,66 $\pm$ 1,18	0,166
İndüksiyondan 30 dakika sonra reaksiyon zamanı (dk)	4,10 $\pm$ 1,27	4,69 $\pm$ 0,98*	0,033
Postoperatif 24. saat reaksiyon zamanı (dk)	4,12 $\pm$ 1,31	4,14 $\pm$ 0,96 [#]	0,730

* $p<0,05$ Grup S' ye göre ($p=0,033$).

[#] $p<0,05$ Grup D' de preoperatif değere göre ($p=0,023$).

Grup içi karşılaştırmalarda Grup S' de koagülasyon zamanında preoperatif değerle indüksiyondan 30 dakika sonraki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark vardı ve indüksiyondan 30 dakika sonraki değer daha düşüktü ($p= 0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Koagülasyon zamanı değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup S (n=30)	Grup D (n=30)	P
Preoperatif koagülasyon zamanı (dk)	3,29 $\pm$ 0,53	3,26 $\pm$ 0,71	0,213
İndüksiyondan 30 dakika sonra koagülasyon zamanı (dk)	2,74 $\pm$ 0,53 [#]	3,15 $\pm$ 0,83*	0,021
Postoperatif 24,saat koagülasyon zamanı (dk)	3,11 $\pm$ 0,81	3,17 $\pm$ 0,68	0,129

* $p<0,05$ Grup S' ye göre ($p=0,021$).

$p<0,05$ Grup S' de preoperatif değere göre ($p=0,001$).

Grup içi karşılaştırmalarda α açısı Grup D' de preoperatif değerle indüksiyondan 30 dakika sonrası değer arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark vardı ve indüksiyondan 30 dakika sonraki değer daha düşüktü ($p= 0,001$) ve yine preoperatif değerle postoperatif 24. saat değer arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark vardı, postoperatif 24. saat sonraki değer daha düşüktü ($p= 0,001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Alfa açısı değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup S (n=30)	Grup D (n=30)	P
Preoperatif alfa açısı (derece)	59,08 $\pm$ 3,41	59,22 $\pm$ 4,37	0,106
İndüksiyondan 30 dakika sonraki alfa açısı (derece)	59,87 $\pm$ 4,89	56,59 $\pm$ 5,08 [#]	0,786
Postoperatif 24. saat alfa açısı değeri (derece)	58,91 $\pm$ 5,43	55,50 $\pm$ 3,48 [#]	0,078

$p<0,05$ Grup D preoperatif değere göre ($p=0,001$).

Grup içi karşılaştırmalarda maksimum amplitüd değerleri Grup S' de preoperatif değere göre postoperatif 24. saat sonraki değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı idi ve düşüktü ($p=0,034$). Grup D' de preoperatif değere göre indüksiyondan 30 dakika sonrası ve postoperatif 24. saat sonraki değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı idi ve düşüktü ($p=0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Maksimum amplitüd değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup S (n=30)	Grup D (n=30)	P
Preoperatif maksimum amplitüd (mm)	60,41 $\pm$ 3,25	60,53 $\pm$ 3,48	0,622
İndüksiyondan 30 dakika sonraki maksimum amplitüd (mm)	60,18 $\pm$ 4,23	58,14 $\pm$ 4,06 [#]	0,800
Postoperatif 24. saat maksimum amplitüd (mm)	59,06 $\pm$ 4,31 [#]	57,83 $\pm$ 3,71 [#]	0,470

[#] $p<0,05$ Grup S' de preoperatif değere göre ($p=0,034$), Grup D' de preoperatif değere göre ($p=0,001$).

5. TARTIŞMA

Semptomatik safra kesesi taşlarının güncel tedavisi açık kolesistektomi ve laparoskopik kolesistektomidir. Laparoskopik kolesistektomi günümüzde giderek daha yaygın uygulanan bir cerrahi yöntem haline gelmiştir. Açık kolesistektomi uygulamasında perioperatif dönemde hemostaz mekanizmalarındaki değişiklikleri gösteren pek çok çalışma mevcuttur ve bu çalışmalarda açık cerrahi yöntem sonrası % 40-80 oranında derin ven trombozu ve % 1-5 oranında pulmoner emboli bildirilmiştir (102). Laparoskopik cerrahi operasyonlarında tromboembolik komplikasyonların daha az geliştiği kabul edilen bir gerçektir (103). Bununla birlikte pnömoperitonium, kalbe dönen kan akımının azalması ve bacaklarda venöz akımın yavaşlaması sonrasında derin ven trombozuna zemin hazırlanır. Bunların sonucunda hemostaz bozuklukları karşımıza çıkabilir. Bununla birlikte laparoskopik cerrahi girişimler kanama riski oldukça düşük kabul edilen operasyonlardır (103).

Çalışmamızda laparoskopik kolesistektomi geçirecek hastalarda sevofluran ve desfluranın koagülasyon parametreleri üzerine olan etkilerini TEG ile değerlendirmeyi planladık.

Cerrahi girişimlerde hemostazın sağlanmasında trombositlerin önemli bir yer tutması nedeni ile genel anestezi uygulamasında kullanılan ilaçların trombositler üzerine etkisi anestezi için önemli bir ayrıntıdır. Anesteziklerin trombositler üzerine etkilerinin anlaşılabilmesi için, trombosit agregasyonu ve pıhtılaşma mekanizmasının bilinmesi gerekir. Bu mekanizma içinde anestezik maddelerin hangi aşamada etkili olduğunda önemlidir. Trombosit agregasyonu iki basamakta meydana gelir;

1. Primer agregasyon: Kan damarlarının hasarı sonucu endotel hücrelerinin devamlılığının ortadan kalktığı yerlerde açığa çıkan subendotelyal kollajen lifler üzerine plazma proteinleri birikir. Bunun ardından trombositler hasarlı bölgede kümelenir ve tıkaç oluşturur.
2. Sekonder agregasyon: Primer agregasyon sonucu bazı substratların indüklemesi ile tıkaç oluşturan trombositlerdeki alfa ve delta granüllerinin içeriği dış ortama salınır ve trombositler agregat oluşturmaya başlar.

Bunun sonucunda cerrahi travma ile birlikte hemostatik sistemde değişiklikler meydana gelir ve bu değişiklikler sonucunda % 40-80 gibi oldukça yüksek oranda tromboembolik komplikasyonlar görülebilir (102).

Cerrahi stres ile birlikte hemostaz mekanizmasında başlıca iki önemli değişikliğin olduğu bildirilmiştir Bunlardan birincisi hiperkoagülabileiteye yatkınlıktır. Operasyon boyunca ve ilk 24 saat içinde özellikle plazma fibrinojen seviyesinde ve trombosit miktarında artış ve bunun sonucunda koagülasyona yatkınlık olduğu kanıtlanmıştır (103). Ayrıca agregasyonu indükleyen agonistlerin salınımına cevap olarak trombosit agregasyonu artmıştır. İkinci değişiklik ise, fibrinolize neden olan substratların aktivitesinin azalmasına bağlı fibrinoliz de azalmadır (104).

Elli hasta üzerinde yapılan pilot bir çalışmada laparoskopik kolesistektomi operasyonu sonrası DVT frekansının % 2 olduğu bildirilmiştir (5). Patel ve ark. ları ise 20 hastada yaptıkları çalışmada DVT gelişme insidansını % 55 gibi çok yüksek bir oranda bildirmişlerdir; periton içerisine hava verilmesi süresince venöz trombüs insidansı arasında çok yüksek bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir (105). Sonuçta laparoskopik kolesistektomi gibi minimal komplikasyonlara neden olduğu kabul edilen operasyonlarda bile hemostazın etkilenebileceği ve trombosit fonksiyonlarının önemi açıktır.

Hemostazın sağlanmasında önemli rol oynayan trombositlerin fonksiyonlarını etkileyen pek çok faktör mevcuttur. Cerrahi girişimin kendisi hemostaz fizyolojisini bozan önemli bir etken olmasının yanısıra anestezi uygulamasında kullanılan inhalasyon anestezikleri, i.v. anestezikler ve lokal anesteziklerin de hemostaz, özellikle trombosit fonksiyonları üzerine çeşitli etkileri mevcuttur (8)

Trombositler fizyolojik olarak normal sağlıklı bir bireyde dinlenme durumundadırlar ve endotel veya diğer kan hücreleri ile etkileşmezler. Sentetik yüzeylerin trombositler ile etkileşmesi trombositlerin aktive olmasına neden olur ve aktive trombositlerden adenosin difosfat (ADP), trombin, TxA_2 , epinefrin ve proteolitik enzimler salınır (8). Böylece primer ve sekonder agregasyon oluşur. Çalışmamızda gerek cerrahi gerek anestezi uygulamasından etkilenen trombositlerin fonksiyonlarını TEG ile araştırmayı amaçladık.

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 (106).

Trombosit fonksiyonlarını ölçen çok çeşitli testler mevcuttur. Flow sitometri sensitif bir testtir fakat endotel ile hücrelerin etkileşimini değerlendiremez (8,9,61). Bu nedenle sınırlı bir kullanımı mevcuttur. Trombosit agregasyon testleri spektrofotometrik absorpsiyonu gösteren ve bifazik cevaba sahip testlerdir (8). Kanama zamanı trombosit fonksiyonunu gösteren diğer bir testtir fakat venöz basınç ve vasodilatasyonun derecesi olmak üzere birçok faktörden etkilenir (104).

Trombosit fonksiyonunun viskoelastik ölçümü: Tromboelastogram ve Sonoclot analiz ile yapılan ölçümlerdir. Trombosit fonksiyonlarının intraoperatif ölçümünde TEG ve Sonoclot analiz son yıllarda yaygın olarak kullanıma geçmiştir. TEG hem trombosit sayısı hem de fonksiyonu hakkında bilgi veren bir testtir (8,9,61). Bu nedenle çalışmamızda desfluran ve sevofluran anestezisinin trombosit fonksiyonları üzerine etkisini araştırmada TEG yöntemini tercih ettik.

Uzun yıllardır anestezi pratiğinde olan inhalasyon ajanlarının hemostatik sistem üzerine olan etkileri ve bu etkilerinin mekanizmaları son 40 yılın araştırma konularından olmuştur. Ancak bu konuda da ortak bir görüş yoktur.

Inhalasyon ajanlarının trombosit fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyen kapsamlı ilk çalışmalardan birini invitro olarak Ueda ve arkadaşları (11) yapmışlardır ve bu çalışmada klinik kullanım konsantrasyonunda halotanın ADP' ye bağlı trombosit agregasyonunu suprese ettiği ve primer agregasyonu etkilemeden sekonder agregasyonu bozduğu sonucuna varmışlardır. İnvitro çalışmaları takiben invivo çalışmalar yaygınlaşmaya başlamış fakat bu çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır.

İnvivo çalışmalarda halotanın operasyon sonrası 3 saat boyunca ADP bağımlı trombosit agregasyonunu bloke ettiğini gösteren çalışmalar (107,108) yanı sıra halotanın agregasyona etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (109,110). Sonuçta araştırmacıların çoğu halotanın hemostazis bozukluğu düşünülen hastalarda kullanımının sakıncalı olabileceği konusunda birleşmişlerdir (9).

Daha sonra kullanıma giren isofluran ve enfluranın kanama-pıhtılaşma mekanizmaları ve trombositler üzerine etkileri de pek çok çalışmada incelenmiştir fakat bu ajanlar hakkında da ortak sonuca varılamamıştır.

Fyman ve arkadaşları (96), elektif cerrahi girişimlerde halotan, enfluran ve isofluranın kanama zamanı üzerine etkilerini araştırmışlar isofluran ve enfluranın

kanama zamanını uzatmadığı buna karşılık halotanın % 33 oranında uzattığını bulmuşlardır.

Rozen ve arkadaşları (111) Sonoclot analizi ile yaptıkları çalışmada izofluran, enfluran ve halotanın trombosit disfonksiyonuna neden olduklarını göstermişlerdir. Bu iki çalışmada dikkat çeken önemli noktalardan biri her ikisinde de trombosit fonksiyonları araştırıldığı halde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu ve benzer çalışmalardan elde edilen farklı sonuçların yorumlanması konusunda ortak görüş birliği yoktur. Bununla birlikte trombosit fonksiyonunun hangi testlerle araştırıldığının önemli olduğunu ve farklı testlerle farklı sonuçlar elde edilebileceği bildirilmiştir (11-13,15,16,68,78,89,92,96,98).

Halotan, enfluran ve isoflurandan sonra anestezi pratiğinde kullanıma giren inhalasyon ajanları sevofluran ve desfluranın trombosit fonksiyonuna etkileri daha eski inhalasyon ajanları kadar olmasa da özellikle son yıllarda detaylı olarak araştırılmaya başlanmıştır.

Önceki çalışmalar inhalasyon anesteziklerinin trombositler üzerine etkilerinin çeşitli mekanizmalarla gerçekleştiğini göstermiştir. Trombine bağlı trombosit agregasyonunun inhibisyonu, ADP' ye bağlı trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve TxA₂ üzerinden trombosit agregasyonunun inhibisyonu en fazla araştırılan mekanizmalardır (8). Halotan ve sevofluran başta olmak üzere inhalasyon anesteziklerinin primer agregasyonu etkilemediği sekonder agregasyonu inhibe ettiği kesinlik kazanmıştır (8,94).

İnvitro ortamda sevofluran ile yapılan çalışmalarda sevofluranın ADP, epinefrin, araşidonik asit, PGG₂ ve TxA₂ gibi reseptör agonistleri tarafından indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu inhibisyonun olası mekanizması olarak TxA₂ supresyonu üzerinde durulmuştur. Yine bu çalışmalarda TxA₂' nin reseptöre bağlanmasında değişiklik olmadığı ve buna bağlı olarak sevofluran etkisinin reversibl olduğu bildirilmiştir (13).

Sevofluranın trombosit fonksiyonları üzerine etkisini araştıran en geniş çalışmalardan biri Hirakata ve arkadaşlarının (13), yaptıkları çalışmadır ve bu çalışmada sekonder trombosit agregasyonunun sevofluran tarafından inhibe edildiği ve bu etkiyi TxA₂ oluşumunu inhibe ederek yaptıklarını göstermişlerdir.

Nozuchi ve arkadaşları (91) ise trombin tarafından indüklenen trombosit agregasyonunun sevofluran tarafından inhibe edildiğini göstermişlerdir. Volatil anesteziklerin trombosit agregasyonu üzerine etki mekanizmaları incelenirken invitro ortamda calmoduline bağlı trombosit aktivasyonu araştırılmış ve calmodulinin kalsiyum reseptörleri ile birleşmesini etkileyerek etki gösterdikleri bildirilmiştir (112,113).

İnhalasyon ajanlarının trombosit fonksiyonları üzerine etkileri ve bu etkinin mekanizması üzerinde farklı görüşler olmakla birlikte kabul edilen yaygın görüş halojenli inhalasyon ajanlarının ADP bağımlı trombosit agregasyonunu inhibe ettikleri, bu etkinin özellikle halotan ve sevofluran ile görüldüğünü, primer trombosit agregasyonunun inhalasyon anesteziklerinden etkilenmediğidir.

Trombosit agregasyonu üzerine inhalasyon anesteziklerinin etkisi ile ilgili diğer tartışmalı konu invitro çalışmalar ile invivo çalışmaların sonuçlarının farklı olmasıdır.

Sevofluran ile ilgili tartışmalar da günümüzde devam etmektedir. Eşit MAK değerlerinde inhalasyon ajanları karşılaştırıldığında halotanın daha belirgin etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmaların (8,88,94,96) yanı sıra Hirakata ve arkadaşları (13) sekonder agregasyon üzerine sevofluranın etkisinin halotandan daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir.

Tartışmalı sonuçlardan bir diğerini ise Horn ve arkadaşları (79) elde etmişlerdir ve sevofluranın hem sekonder hem primer agregasyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte bu sonuç invitro ortamda elde edilmiştir. İnvivo ortamda ise sevofluranın sadece sekonder agregasyonu inhibe edebildiği kabul edilmektedir. Yine aynı çalışmada invitro ortamda subanestezik konsantrasyonda ($\leq 0,5$ MAK) bile sevofluranın trombosit aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (79). Çalışmamızda 0,5 MAK sevofluran kullandık ve trombosit fonksiyonlarını gösteren TEG değerlerinde (α ve R) bir miktar bozulma gözlemekle beraber bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük.

Fröhlich ve arkadaşları (15) invitro ortamda izofluran, sevofluran, desfluran ve halotanın trombosit agregasyonunda rol oynayan P-selektin molekülleri ve GPIIb molekülleri üzerine ADP ekleyerek ve yine ADP eklemeden hazırlanan ortamlarda etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışma invitro ortamda yapılan ve dört inhalasyon anesteziğinin incelendiği kapsamlı bir çalışmadır. Bu çalışmada, sevofluran 0,5 MAK' ta kullanıldığında P-selektin moleküllerini etkilemesine rağmen GPIIb moleküllerini

etkilemediği gösterilmiştir ve bu çalışmada sevofluranla ilgili olarak 0,5 MAK ve üzeri konsantrasyonlarda adezyon moleküllerinin transformasyonunu indüklediği fakat trombositler üzerine etkisinin 1 MAK ve üzerinde belirginleştiği sonucuna varılmıştır. GPIb molekülü ise 2 MAK üzerindeki sevofluran konsantrasyonunda etkilenmiştir.

Çalışmamızda trombosit fonksiyonlarını düzenleyen moleküller üzerinde araştırma yapmadık. Fakat trombosit fonksiyonlarını gösteren TEG üzerine sevofluranın etkisini minimal derecede ve istatistiksel olarak önemsiz bulduk. Çalışmamızı invivo ortamda yapmamıza rağmen, invitro çalışmalar ışığında bu sonucu düşük MAK sevofluran kullanmamıza bağlı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda sevofluranın etkisini TEG yöntemi ile araştırdık. Sevofluranla yapılan diğer çalışmalarda kullanılan yöntem farklı olmakla birlikte sevofluranın trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini gösteren çalışmaların (13,15,101,114) yanı sıra etkisiz olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (16,78,115). Biz de çalışmamızda 0,5 MAK'ta sevofluranın trombosit fonksiyonları üzerine etkisiz olduğunu gösteren çalışmalarla benzer bir sonuca ulaştık.

Heindl ve arkadaşları (116) trombosit agregasyonunu farklı bir şekilde araştırmışlardır. Bu çalışmada koroner damarlarda akım yavaşlatılarak deneysel olarak trombüs oluşumu araştırılmıştır. Sonuç olarak; 1 MAK sevofluranın koroner damarlarda akımın yavaşlatılmasının ardından trombosit birikimini arttırdığı, koagülasyona eğilimi arttırdığı, 0,5 MAK sevofluranın ise etkilemediğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda 0,5 MAK sevofluran kullanılmakla birlikte 30. dk. K değerinin anlamlı olarak azaldığı ancak 24. saatte preoperatif değerlere döndüğü görüldü. Bu çalışmanın sonucu da bizim çalışmamızla uyumludur.

Desfluranın trombosit agregasyonu, trombosit fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyen çalışma sayısı diğer inhalasyon anestezikleri kadar fazla değildir ve bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Desfluran hemostaz üzerine etkilerinin minimal olması beklenen bir ajandı.

Fröhlich ve arkadaşları (15) trombosit agregasyonu sürecinde degranülasyonda etkin rol oynayan P-selektin molekülleri üzerine sevofluranın 0,5 MAK, halotanın 1 MAK ve izofluranın 2 MAK ve üzerinde etkili oldukları, desfluranın ise bu yoldan trombosit agregasyonun mekanizmasını etkilemediğini göstermişlerdir. Bununla birlikte trombosit

agregasyonunda rol alan GPIIb molekülü desfluranın 0,5 MAK'ında etkilenirken, sevoflurandan etkilenmediği sonucuna ulaşmışlardır.

Mielke ve arkadaşları (16) TEG kullanılarak epinefrin ve kollojen ile indüklenen trombosit agregasyonuna inhalasyon anesteziklerinin etkisini değerlendirmişler ve desfluran, izofluran ve sevofluranın trombosit fonksiyonlarına etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Berlet ve arkadaşları (117), yaptıkları invitro çalışmada 2 MAK halotanla 2 MAK desfluranın trombositler üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada trombosit agregasyonu ve alfa degranülasyon değerlendirilmiştir. Bu çalışmada desfluranın trombosit agregasyonunu halotana benzer şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir ve desfluranın trombosit agregasyonunu engellediğini gösteren ilk çalışmadır.

Desfluranla yapılan çalışmalarda trombosit agregasyonunda rol oynayan GPIIb/IIIa kompleksinin inhibisyonu üzerinde de durulmuştur. GPIIb/IIIa inhibisyonu kanama zamanında uzamaya neden olmaktadır. Bu olay fibrinojen ile trombositlerin etkileşimi üzerinden trombosit agregasyonunda rol oynamaktadır (61).

Berlett ve arkadaşlarının (117) çalışmasında desfluranın trombosit agregasyonunu önlediği gösterilmiş olsa da GPIIb/IIIa üzerine etkisine dair bir bilgi verilmemiştir.

Horn ve arkadaşları (118), 1 MAK sevofluran ve desfluranın GPIIb ekspresyonunu değiştirmediğini göstermişlerdir. Horn ve arkadaşları (79), diğer bir çalışmada ise uyarılmış ve uyarılmamış trombositlerde sevofluranın GPIIb/IIIa ekspresyonunu azalttığına dair bulgulara ulaşmışlardır.

Dursun ve arkadaşları (119) ise intrakranial kitle cerrahisi geçirecek hastalarda 0,5 MAK isofluran ve 0,5 MAK desfluranın trombosit fonksiyonları üzerine etkisini TEG ile araştırmışlar ve her iki grupta da R, K, α -açısı ve MA değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır.

Köroğlu ve arkadaşları (120), yaptıkları çalışmada stimüle edilen ve edilmeyen trombositler üzerine 1 MAK sevofluran ve 1 MAK desfluranın etkisini araştırmış ve ADP ile stimüle edilmiş trombositler üzerine her iki ajanın da etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

Önceki çalışmalarda diğer inhalasyon anesteziklerinde olduğu gibi desfluranın trombosit agregasyonu üzerine olan etkisi ve etki mekanizması konusunda görüş birliği bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda 0,5 MAK kullanılan desfluranın TEG ile trombosit fonksiyonlarına etkisi araştırıldığında α açısı değerini indüksiyon sonrası 30. dk' da ve 24. saatte daralttığı, MA değerini 30. dakika ve 24. saatte düşürdüğü, R zamanı değerini kontrol değerine göre 30. dk ve 24. saatte uzattığı gösterildi. K değeri ise 30.dk. da azalmış olmasına rağmen 24.saatte preoperatif değere yükseldi.

Çalışmamızdaki sonuçlar 0,5 MAK desfluranın koagülasyonu inhibe ettiğini; 0,5 MAK sevofluranın ise koagülasyon üzerine etkisinin olmadığını gösterdi. Bu da, desfluranın pnömoperitonyum nedeni ile hiperkoagülabileteye sebep olabilen laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında uygun bir ajan olabileceğini işaret etmektedir. Fakat, klinik kullanım dozlarında sevofluran trombosit fonksiyonlarını inhibe eden bir ajan, desfluran ise trombositler üzerine etkisiz veya önemsiz derecede etkili olduğu kabul edilen bir ajandır. Bizim çalışmamızdaki bu farklı sonucun çalışılan yöntemle, hiperkoagülabileteye sebep olan laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında yapılmasına, kullanılan MAK değerlerine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte desfluranın trombosit fonksiyonları üzerine etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş, özellikle invivo çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız 0,5 MAK desfluranın koagülasyonu azalttığını, 0,5 MAK sevofluranın ise etkilemediğini; bu nedenle, desfluranın laparoskopik kolesistektomi operasyonları için uygun bir ajan olabileceğini göstermiştir.

7. ÖZET

Safra taşı tedavisinde yaygın olarak uygulanan laparoskopik kolesistektomi operasyonunun venöz staz oluşturarak tromboembolik komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Cerrahi girişimin yanı sıra, anestezide kullanılan ajanlar da trombosit fonksiyonlarını etkilediğinden, uygun anestezi ajan seçimi önemlidir. Biz bu çalışmada, laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında sevofluran ve desfluranın hemostatik sistem üzerine etkilerini TEG yöntemi ile karşılaştırmayı amaçladık.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul izni alındıktan sonra, çalışmaya 18-65 yaş arası, ASA I-II risk grubunda, 60 hasta alındı. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı (Grup S, Grup D). Her iki grupta da anestezi induksiyonu remifentanil, propofol ve atrakuryumla yapıldı. Anestezinin idamesi için grup D’de end-tidal konsantrasyon 0,5 MAK olacak şekilde desfluran, grup S’de end-tidal konsantrasyon 0,5 MAK olacak şekilde sevofluran kullanıldı. Pnömoperitonyum tüm hastalarda 12 cm H₂O basınçta sabit tutuldu.

Anestezi induksiyonu öncesi, induksiyondan 30 dakika sonra ve postoperatif 24. saatte alınan venöz kan örneklerinin koagülasyon profilleri TEG cihazında çalışıldı. TEG verileri bir bilgisayar ekranına iletildi. TEG verileri (R, K, MA, α -açı değeri olacak şekilde) saptandı.

Gruplar arasında demografik özellikler, cerrahi ve anestezi süreleri bakımından fark yoktu ($P>0,05$). Preoperatif ölçümlerdeki Hb, Htc, PT, aPTT değerleri, trombosit sayısı ve TEG parametreleri açısından gruplar arasında fark yoktu ($p>0,005$).

Operasyon süresince kullanılan toplam propofol, atrakuryum, remifentanil ve infüzyon sıvısı değerleri ve operasyon süresince ölçüm yapılan zamanlarda gruplar arasında OAB, KAH değerleri arasında fark gözlenmedi ($p>0,005$).

Gruplar arası karşılaştırmada induksiyon sonrası 30. dakika R ($p=0,033$) ve K ($p=0,021$) Grup D’de Grup S’ten istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzundu; α -açısı ve MA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Gruplar içi değerlendirmelerde Grup D’ de preoperatif-postoperatif 24. saat R değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,023$). K değerleri, Grup S’ de preoperatif-indüksiyon sonrası 30. dakika arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,021$). α -açısı değerleri Grup D’de intraoperatif 30. dakika ($p=0,001$) ve postoperatif 24. saat değerleri preoperatif değere göre anlamlı olarak küçülmüş bulundu ($p=0,001$). MA değerlerine bakıldığında, Grup S’de preoperatif-postoperatif 24.saat ($p=0,034$), Grup D’de preoperatif-intraoperatif 30. dakika ($p=0,001$)

ve preoperatif-postoperatif 24. saat ($p=0,001$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. İstatistiksel veriler, sevofluranın K değerinde geçici olarak etkilediği, postoperatif 24. saatte TEG parametrelerinin preoperatif değerlere döndüğü; desfluranın ise koagölasyonu etkilediği şeklinde yorumlandı.

Sonuç olarak biz, 0,5 MAK sevofluranın koagölasyonu etkilemediğini, ancak 0,5 MAK desfluranla koagölasyonun deprese olabileceğini fakat bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

8. SUMMARY

Evaluation of the effects of desflurane and sevoflurane anaesthesia on haemostatic system in patients who underwent laparoscopic cholecystectomy using thromboelastography.

It is known that, laparoscopic cholecystectomy, is widely used to treat choledocolitiasis, causes thromboembolic complications due to venous stasis. Besides surgical procedures, anaesthetic agents also affected thrombocyte functions; so, to choose appropriate agent is became important. In this study, we aimed to compare the effects of sevoflurane and desflurane on haemostatic system, using TEG method.

After obtaining relevant approvals from Selçuk University Meram Medical Faculty Ethic Committee, sixty ASAII patients, aged between 18-65 were included the study. Patients were divided in to two groups, randomly (Group S and Group D). In both groups, anaesthesia induction were provided with remifentanyl, propofol, atracurium. Patients were received 0,5 MAC end-tidal sevoflurane in group S and 0,5 MAC end-tidal desflurane in Group D, for anaesthesia maintenance. Pneumoperitoneum pressures were kept at 12cmH₂O in all patients.

Venous blood samples, obtained preoperatively, at the 30th second of induction and at the 24th hour postoperatively were analysed with a TEG device. TEG data were transformed to a computer and parameters were obtained as R, K, MA and α -angel.

There were no statistical difference between groups, in order to demographical properties of the patients, duration of surgery and anaesthesia ($p > 0,05$). There were not also any difference between groups, in terms of Hb, Htc, PT, aPTT, thrombocyte count and TEG parameters ($p > 0,05$)

Administered amounts of propofol, remifentanyl, atracurium and fluid, and MAP and HR values were statistically different between groups ($p > 0,05$).

R and K values were statistically high in group D ($p = 0,033$ and $p = 0,021$, respectively); α -angel and MA values were not statistically different ($p > 0,05$).

In Group D, R values were statistically different at postoperative 24th hour from preoperative values ($p = 0,023$). K values were statistically different at the 30th second of induction from preoperative values, in group S ($p = 0,021$). α -angel is statistically lower at the 30th second of induction and postoperative 24th hour than preoperative values in Group D ($p = 0,001$). When MA values were evaluated, in Group S, 30th second of induction and in group D, 30th second of induction and postoperative 24th hour values were statistically higher than preoperative values.

Statistical data show that, sevoflurane affected only K value and it was turn to basal value on the postoperative 24th hour, but desflurane affected coagulation.

In conclusion, we thought that, 0,5 MAC sevoflurane did not affect cagulation, but, 0,5 MAC desflurane might depress coagulation, however further studies are needed.

9. KAYNAKLAR

1. Saper NJ, Stockman PT, Dumegan DL. Laparoscopic Cholecystectomy. Archives of surgery 1992; 127: 917-21.
2. Cunningham AJ, Brul SJ: Laparoscopic cholecystectomy:anesthetic implications. Anesth 1993;76: 1120-1123 .
3. Holzheimer RG. Laparoscopic procedures as a risk factor of deep venous thrombosis, superficial ascending thrombophlebitis and pulmonary embolism--case report and review of the literature. Eur J Med Res. 2004 Sep 29;9(9):417-22.
4. Hsieh SW, Lan KM, Luk HN, Wang CS, Jawan B. Massive pulmonary embolism presented as sudden cardiac arrest in the immediate postoperative period after laparoscopic hysterectomy. J Clin Anesth. 2003 Nov;15(7): 545-8.
5. Lindberg F, Björck M, Rasmussen I, Nyman R, Bergqvist D. Low frequency of phlebographic deep vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy--a pilot study. Clin Appl Thromb Hemost.2006 Oct; 12(4) : 421-6.
6. Ak K, Atalan N, Tekeli A, İşbir S, Civelek A, Emekli N, Arsan STromboelastografi ve kalp cerrahisinde kullanımı – Eğitim Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 154-62).
7. Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. Clin Lab Haematol 2005; 27: 81-90.
8. 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.
9. Gibbs NM. The effects of anaesthetics agents on platelet function. Anaesth Intensive Care 1991;19:495-520.
10. 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.
11. Ueda I .The effect of volatile general anesthetics on adenosine diphosphate-induced platelet aggregation. Anesthesiology 1971;34:405-8.
12. 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.
13. Hirakata H, Uskhubi F, Toda H, et al. Sevoflurane inhibits human platelet aggregation andthromboxane A2 formation,possibly by suppression of cyclooxygenase activitiy. Anesthesiology 1996;85:1447-53.
14. 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 tromboxane A2 receptor.Anesth Analg 1995;81:114-8.
15. Frohlich D, Rothe G, Schmitz G, Hansen E. Volatile anaesthetics induce changes in the expression of p-selectin and glycoprotein Ib on the surgace of platelets in vitro. J Anaesth 1998;15:641-8.
16. 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.
17. Taşkın M, Zengin K: Laparoskopik cerrahinin tarihçesi. Laparoskopik cerrahi. Alemdaroğlu K, Taşkın M, Apaydın B. İ. Ü Basımevi ve Film Merkezi, 1995: 1-5.
18. Dubois F, Icard P, Berthelot G, Levard H: Coelioscopic cholecystectomy. Ann Surg 1990; 211:60-62.
19. Thomas A, Stellano MD:history of laparoscopic surgery. Surg clin North Am 1991; 72:997-1001.
20. Alaçayır İ, Aydınuras K. Diagnostik laparoskopi. T Klin Cerrahi 1997; 2 : 112-8.
21. Meeks GR.Advanced laparoscopic gynecologic surgery. In: Scott- Conner CEH, Kernstine KH, editors. The surgical clinics of North America. Minimal Access surgery, part II.Philadelphia: WB Saunders, 2000: 1443-64.
22. Freeman JA, Armstrong IR. Pulmonary function tests before and after laparoscopic cholecystectomy. Anaesthesia 1994; 49: 579-82.
23. Paw P,Sackier JM. Complications of laparoscopy and thoracoscopy. JIntensive Care Med 1994; 9: 290-304.

24. Sharma KC, Kabinoff G, Ducheine Y, Tierney J, Brandstetter RD. Laparoscopic surgery and its potential for medical complications. *Heart Lung* 1997; 26: 52-64; quiz 65-7.
25. Sayek İ, Daphan ÇE. Laparoskopik cerrahide maliyet analizi. *T Klin Cerrahisi* 1997;2:119-22.3.
26. Kehlet H, Rosenberg J, Ottesen BS. Laparoscopic surgery an update current status. *Ugeskr Laeger* 2001; 163: 757-62.
27. Alper A. Videolaparoskopik cerrahide hasta seçimi ve genel komplikasyonlar. İçinde: Avcı C, Avtan L, editörler. *Videoskopik cerrahi*. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 139-49.
28. Taşkın M, Çubukçu A. Laparoskopik kolesistektomi ve operatif kolanjiografi. İçinde: Alemdaroğlu K, Taşkın M, Apaydın B, editörler. *Laparoskopik cerrahi*. İstanbul: İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, 1995: 45-63.
29. Gomel V, Taylor PJ. Diagnostic and operative gynecologic laparoscopy. USA: Mosby, 1995: 68-9, 299- 308.
30. Wysocki A. Gallbladder cancer in the age of laparoscopic surgery. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 9: 729-31.
31. Unger SW, Unger HM, Edelman DS, Scott JS, Rosenbaum G. Obesity: an indication rather than contraindication to laparoscopic cholecystectomy. *Obes Surg* 1992; 2: 29- 31.
32. Glatli A, Allemann A, Metzger A, Barras JP, Baer HU. Laparoscopic cholecystectomy in morbid obesity. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1758-63.
33. Peters JH, Stellano MD: safety and efficacy of laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1991; 1: 3-12.
34. Johnson D, Litwin D: Respiratory function after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1992; 2: 221-226.
35. Rademaker BM, Ringers J, Odoom JA, Dewit LT, Kalkman CJ, Oosting J: Pulmonary function and stres response after laparoscopic cholecystectomy : comparison withsubcostal incision and influence of thorasic epidural analgesia. *Anesth Analg* 1992, 75: 381-385.
36. Joris J, Ledoux D, Honore P, Lamy M: Ventilatory effects of CO2 insufflation during laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* (suppl 3) 1991; 75:121-125.
37. Schimmer BD, Edge SB, Dix J. Laparoscopic cholecystectomy. Treatmant of choice for symptomatic cholelithiasis. *Ann Surg* 1991; 13 (6) : 665-676.
38. Dion YM, Morin J. Laparoscopic cholecystectomy. A reviev of 258 patients. *Can. J. of Surgery* 1992; 35 (3): 317-320.
39. Ford GT, Rosenol Tom, Clerque F. Respiratory physiology in apper abdominal surgery. *Clinics in chest medicine* 1993; 14 (2) : 237-252.
40. Sayek I, Oner Z, Ozdemir A, Karanoğlu V, Qakmakçi M. İlk 200 laparoskopik kolesistektomi olgusunun değerlendirilmesi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi* 1993; 1 (4) : 209-212.
41. Wahba RW, Beique F, Kleiman SJ. Cardiopulmonary function and laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1995; 42: 51- 63.
42. Johnson D, Litwin D, Osachoff J, McIntosh D, Bersheid B, Church D, Yip R, Gallagher C. Postoperative respiratory function after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1992; 2: 221-6.
43. Avtan L, Özmen V. Pneumoperitoneum. İçinde: Avcı C, Avtan L, editörler. *Videoskopik cerrahi*. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 81-95.
44. Wittgen CM, Naunheim KS, Andrus CH, Kaminski DL. Preoperative pulmonary function evaulation for laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surgery* 1993; 128: 880- 5; discussion 885-6.
45. Çiçek Y, Zengin K. Laparoskopik girişimlerde komplikasyonlar. İçinde: Alemdaroğlu K, Taşkın M, Apaydın B, editörler. *Laparoskopik cerrahi*. İstanbul: İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, 1995: 209-20.
46. Aitola P, Airo I, Kaukinen S, Ylitalo P. Comparison of N₂O and CO₂ pneumoperitoneums during laparoscopic cholecystectomy with special reference to postoperative pain. *Surg Laparosc Endosc* 1998; 8: 140-4.

47. McMahon AJ, Baxter JN, Murray W, Imrie CW, Kenny G, O'Dwyer PJ. Helium pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. Ventilatory and blood gas changes. *Br J Surg* 1994; 81: 1033-6.
48. Fleming RY, Dougherty TB, Feig BW. The safety of helium for abdominal insufflation. *Surg Endosc* 1997; 11: 230-4.
49. Neuberger TJ, Andrus CH, Wittgen CM, Wade TP, Kaminski DL. Prospective comparison of helium versus carbon dioxide pneumoperitoneum. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 38-41.
50. Marco AJ, Yeo CJ, Rock P. Anaesthesia for patient undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 1990; 73: 1268-1270.
51. Özcengiz D, Özbek H: Anestezi el kitabı. Adana: Nobel tıp kitapevleri, 1998: 384-385.
52. Kayhan Z: Klinik Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997: 544-637.
53. Cunningham AJ, Brul SJ: Laparoscopic cholecystectomy:anesthetic implications. *Anesth* 1993;76: 1120-1133.
54. Hanley ES: Anesthesia for laparoscopic surgery. *Surg. Clin. North. Am.* 1992; 72: 1013-1019.
55. Duffy BL. Regurgitation during pelvic laparoscopy *Br.J.Anaesth* 1979; 51. 1089-1090.
56. Apaydın Ş, Yegül İ: Ağrı nörofizyolojisi. *Galenos* 1997; 5: 4- 14.
57. Taylor E, Feinstein R, White PF: Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 1992; 76: 541-543.
58. Ertekin C: Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi yegül İ (Ed). İzmir. Yapım matbaacılık, 1993: 1- 17.
59. Celkan T, Demirel A. Enfeksiyon ve koagülasyon. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 59- 67.
60. Çamur NK. Koroner Ateroskleroz Ve Myokard İnfarktüsünde Ortalama Trombosit Hacminin Öngörüsöl Değeri. *Uzmanlık Tezi. İstanbul* 2004.
61. Hillman RS, Aulth KH. Hematology in clinical practice: A guide to diagnosis and management (II.Ed.) Newyork 1998;pp 409-473.
62. Kern WF. PDQ Hematology(II.Ed.) London 2002;pp 392-399.
63. Dahiliye-Hematoloji Koşar A, Kadayıfçı A. Atlas Kitapcılık.2002; 381-462.
64. Brown B. Sevoflurane: Introduction and Overview. *Anaesth Analg* 1995; 81:1-3.
65. Aldrete JA. Compound a Concentration During Sevoflurane Anaesthesia in Children Depend on Fresh Gase Flow. *Anaesthesiology* 1996; 85:684-90.
66. Atkinson RS, Rushman GB, Davies NJH. Lee's Synopsis of Anaesthesia. 11th. Ed. London: Butterworth-Heinemann Ltd, 1993, 512-43.
67. Esener ZK. Klinik Anestezi, (2. Baskı). Logos Yayıncılık, İstanbul, 1997;ss 623-38.
68. Miller RD, Anesthesia. For obstetrics: Shnider SM, Levinson G (eds). *Anesthesia*. 4th. Ed. New-York: Churchill Livingstone; 1994, 2031-2060.
69. Madenoğlu H, Doğan Ş, Doğru K, Yıldız K, Boyacı A. Sezeryan ameliyatlarında anestezi indüksiyonunda tiopental eklenen sevofluran ve ketaminin 'farkında olma'üzerine etkileri. *Türk Anestezi Rean. Cem Mecmuası* 2003;31(1): 21- 5.
70. Kharasch ED. Biotransformation of Sevoflurane. *Anaesth Analg* 1995, 8 1:27-38.
71. Smith I, Nathanson MH. The Role of Sevoflurane in Outpatient Anaesthesia. *Anaesth Analg* 1995; 81:67-72.
72. Stoelting RK. Farmocology and Physiology in Anaesthetic Pratic:Third Edition. Lippincott-Raven Publishers 1999; 47-123.
73. Sheller MS. New Vojatile Anaesthetics: Desflurane-Sevoflurane. *Semin Anaesth* 1992;11:114-22.
74. Taylor RH, Lerman J. Induction, Maintenance and Recovery Characteristics of Desfluran in Infant and Children. *Can J Anaesth*. 1992; 39:6-13.
75. Curman S, Lerman J, Yentis S, Sıkıck N. Induction and Emergence Charactheristics of and Hemodynamic Responses to Sevoflurane in Children. *Can J Anaesth* 1992; 49:100-10.
76. Jones RM. Symposium Articles - inhalasional Anaesthetic: An Update. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1996; 47:3-6.
77. Frink EJ. The Hepatic Effects of Sevoflurane.*Anaesth Analg* 1995, 81:46-50.

78. 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.
79. 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.
80. Eger EI II. Partition coefficients for I-653 in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg*. 1987;66:971-3.
81. Eger EI II. Desflurane An Overview Of Its Properties: a review. *Anesthesiology* 1993; 20:87-92.
82. Morgan GE, Mikhail SM, Murray JM. *Clinical Anesthesiology* (III. Ed) Los Angeles 2002;pp 128-137.
83. Patel SS, Goa KL. Desflurane: a review. *Drugs* 1995;50:742-67.
84. Yasuda N, Torg AC, Eger EI II. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane and halotane in human tissues. *Anesth Analg*. 1989; 69:370-3.
85. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN. The cerebral functional, metabolic and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 1990;73;125-31.
86. 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.
87. Eger EI II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80:906-22.
88. Lichtenfeld KM, Schiffer AC, Helrich M. Platelet aggregation during and after general anesthesia and surgery. *Anesth Analg*. 1979;58:293-96.
89. Akhdar S, Brull SJ. Intraoperative use of anticoagulants and antithrombotics. *Anesth clin North Am* 1999;17:831-860.
90. Baden JM, Rice SA, Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics, Miller E.D., Roizen M.F., Savarese J.J.(ed) *Anesthesia* 5. edition Churchill Livingstone Philadelphia USA 2000 V:1,147-173.
91. Scheller MS. New volatile anesthetics: Desflurane and sevoflurane. *Semin Anesth* 1992; Vol XI, 2:114-22.
92. Shinji K, Michiaki Y. Direct inhibitory mechanisms of halothane on human platelet aggregation. *Anesthesiology* 1996;85: 96-106.
93. 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.
94. Sweeney D, Williams V. The effect of halothane general anaesthesia on platelet function. *Anaesth Intensive Care* 1987;15:278-81.
95. O'Brien JR, Etherington M, Jamieson S. Refractory state of platelet aggregation with major operations. *Lancet*, 1971;9:S2.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers: A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 1992;76:725-8.
100. 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.
101. 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.

102. Clagett GP, Anderson FA, Jr, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, Merli GJ, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998;114(5 Suppl):531S–560S.
103. Diamanti T, Tsiminikakis N, Skordylaki A, Samiotaki F, Vernadakis S, Bongiorini C. Alterations of hemostasis after laparoscopic and open surgery. *Hematology*, December 2007; 12(6): 561–570.
104. Gibbs N.M. The Effect of Anaesthetic Agents on Platelet Function. *Anaesth Intens Care* (1991), 19, 495-520.
105. Patel MI, Hardman DT, Nicholis D, Fisher CM, Appleberg M. The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 1996 Jun 3;164 (11) 652-4,656.
106. James A, Dinardo, MD, FAAP. Anaesthesia for cardiac surgery 2002;75-77.
107. Carroll G, O'Rourke M, Feneley M. Preventative strategies in management of acute myocardial infarction. *Aust NZ J Med* 1990; 20:615-619.
108. Modig J, Hjelmstedt A, Sahlstedt B, Maripuu E. Comparative influences of epidural and general anaesthesia on deep venous thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *Acta Chir Scand* 1981;147:125-130.
109. Thorburn J, Loudon JR, Vallance R. Spinal and general anaesthesia in total hip replacement: Frequency of deep venous thrombosis. *Br J Anaesth* 1980;52:1117-1121.
110. Modig J, Borg T, Karlstrom G, Maripuu E, Sahlstedt B. Thromboembolism after total hip replacement: Role of epidural and general anaesthesia. *Anesth Analg* 1983;62:174-180.
111. Rosen D, Rosen K, Coveler L, Ramsebacher L, Saleem A. A comparison of anesthetic induced platelet dysfunction between fluothane, ethrane and isoflurane. *Anesth Analg* 1988; 67: S 188 (abstract).
112. Cartwright IJ, Hampton KK, MacNeil S et al. A haemorrhagic platelet disorder associated with altered stimulus-response coupling and abnormal membrane phospholipid composition. *Br J Haematol* 1994; 88: 129-136.
113. Levin A, Blanck TJJ. Halothane and isoflurane alter the Ca^{2+} binding properties of calmodulin. *Anesthesiology* 1995; 83: 120- 126.
114. 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.
115. Christian XH, Gregor XN, Tobias P, Carrie KC, Marcel ED. Influence of volatile anesthetics on thromboxane A_2 signaling. *Anesthesiology* 1998;88:440-51.
116. Heindl B, Becker BF, Zahler S, Conzen PF. Volatile anaesthetics reduce adhesion of blood platelets under low-flow conditions in the coronary system of isolated guinea pig hearts. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Sep;42(8):995-1003.
117. Berlet T, Krah A, Börner U, B. S. Gathof. Desflurane inhibits platelet function in vitro similar to halothane *European Journal of Anaesthesiology* 2003; 20: 878–883.
118. Horn NA, Rossi L, Robitzsch T, Hecker KE, Hutschenreuter G, Rossaint R. The effects of sevoflurane and desflurane in vitro on platelet-leukocyte adhesion in whole blood. *Anaesthesia* 2003;58:312-9.
119. Dursun M, Tavlan A, Topal A, Erol A, Otelcioğlu Ş. İntrakranial Kitle Cerrahisinde Desfluran ve İzofluran Anestezisinin Hemostatik Sistem Üzerine Olan Etkilerinin Tromboelastografi Yöntemi ile Değerlendirilmesi . *Türk Anest Rean Dergisi* 2008; 36(1) :45-50.
120. Koroglu A, Cicek M, Toprak HI, Karakoc Y, Noyan F, Ersoy MÖ. Comparison of the effects of desflurane and sevoflurane on the expression of platelet surface glycoproteins in unstimulated and adenosine diphosphate-induced platelets in vitro. *Journal of Clinical Anesthesia* (2007) 19, 328–333.

10.TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD’ daki eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli öğretim üyelerim; 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, Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Yrd. Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra ERDEM ve Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN’a, bu çalışmanın yürütülmesinde yol gösterici, yardımcı ve destekleyici tutumlarından dolayı tez danışmanım, değerli hocam, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL’a, teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anestezi teknisyeni, reanimasyon ünitesi ve ağırlı bilim dalı hemşire - personellerine, çalışmanın istatistik analizlerini yapan Dr. Mehmet UYAR’a, kütüphane uzmanı Yusuf KÜÇÜKDOĞRU’ ya destek ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

İhtisasım süresinde desteklerinden dolayı eşim Ayşe YÜCEAKTAŞ’ a, yaramazlıklarına kısa süre ara veren çocuklarım Fulya Ece, Ahmet Furkan, Berranur ve Mehmet Tarık’a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ali YÜCEAKTAŞ