

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**EPİDURAL ANESTEZİDE UYGULANAN LEVOBUPİVAKAİN İLE
BUPİVAKAİNİN HEMOREOLOJİ VE KOAGÜLASYON FAKTÖRLERİ
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Abdulmenap GÜZEL
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İsmail KATI**

“Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 2008-TFU-151 numaralı proje olarak desteklenmiştir”

VAN-2009

	Sayfa
1. İÇİNDEKİLER.....	2
2. ÖNSÖZ	4
3. SİMGELER VE KISALTMALAR	5
4. TABLOLAR	8
5. GRAFİKLER	9
6. ŞEKİLLER	10
7. ÖZET	11
8. SUMMARY.....	12
9. GİRİŞ VE AMAÇ.....	13
10. GENEL BİLGİLER	
10.1. Epidural anestezi	
10.1.1. Anatomi	15
10.1.2. Epidural anestezinin fizyolojisi.....	16
10.1.3. Epidural anestezi düzeyini etkileyen faktörler.....	18
10.1.4. Epidural anestezinin fizyolojik etkileri.....	18
10.1.5. Epidural blok endikasyonları.....	24
10.1.6. Epidural anestezinin kontrendikasyonları.....	24
10.1.7. Epidural anestezinin komplikasyonları.....	25
10.1.8. Epidural anesteziye başarısızlık nedenleri.....	25
10.2. Lokal anestezikler	
10.2.1. Lokal anesteziklerin tanımı.....	26
10.2.2. Lokal anesteziklerin etki mekanizmaları.....	26
10.2.3. Lokal anesteziklerin sınıflandırılması.....	27
10.2.4. Lokal anesteziklerin farmakolojisi.....	28
10.2.5. Araştırmada kullanılan farmakolojik ajanlar.....	29
10.3. Reoloji	
10.3.1. Kan reolojisine etki eden fiziksel faktörler.....	34
10.3.2. Kanın reolojik özellikleri.....	39
10.4. Onkotik Basınç	49
10.5. Sıvı Replasmanı İçin Kullanılabilen Solüsyonlar	52
10.6. Koagülasyon Sistemi	

10.6.1. Damar spazmı gelişimi.....	58
10.6.2. Trombosit tıkaçı oluşumu.....	59
10.6.3. Pıhtı oluşumu.....	59
10.6.4. Pıhtılaşmanın fizyolojisi.....	60
10.6.5. Pıhtılaşmanın başlaması.....	62
10.6.6. Pıhtılaşma reaksiyonlarının denetimi.....	66
10.7. Hemostaz Laboratuvar Testleri	
10.7.1. Trombosit sayı ve fonksiyonlarını değerlendiren testler.....	70
10.7.2. Pıhtılaşma faktörleri ile ilgili testler	71
11. GEREÇ VE YÖNTEM	
11.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	73
11.2. Çalışma dışı bırakma kriterleri.....	73
11.3. Takip edilen parametreler.....	74
11.4. İstatistiksel analiz.....	75
12. BULGULAR	76
13. TARTIŞMA	106
14. SONUÇ.....	119
15. KAYNAKLAR	120
16. ÖZGEÇMİŞ	135

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, yetişmemde büyük katkısı ve emeği olan, tezimin hazırlanmasında değerli katkılarıyla bana yol gösteren; değerli hocalarım Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. Başkanı Doç. Dr. İsmail KATI'ya, Yrd. Doç. Dr. Uğur GÖKTAŞ'a ve Yrd. Doç. Dr. Murat TEKİN'e,

Tez çalışmalarım sırasında, ilgi ve yardımlarıyla bana destek olan tüm cerrahi asistan arkadaşlarıma ve hocalarıma ve tez istatistiklerimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Sıddık KESKİN'e,

Eğitimim boyunca her türlü güçlük ve güzelliği birlikte yaşadığımız her zaman güzel günler olarak hatırlayacağım asistanlık hayatımda; birlikte çalıştığım anestezi ve cerrahi asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyen ve teknikerlerine, hemşire ve cerrahi teknisyenlerine, yoğun bakım hemşirelerine ve personeline, biyokimya ve hematoloji labartuarı çalışanlarına,

Her zaman yanımda olan ve bana destek olan babama, anneme, sevgili eşim Nurdan GÜZEL'e ve varlığıyla hayatıma anlam katan ve yaşama sevinci veren oğlum Ahmed Said'e

Sevgi, teşekkür ve saygılarımla...

3. SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP:	Adenozin difosfat
aF:	Aktive faktör
APC:	Aktive proten C
Apo B:	Apolipoprotein B
aPTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ATIII:	Antitrombin III
ATP:	Adenozin trifosfat
BOS:	Beyin omirilik sıvısı
cAMP:	Siklik adenozin monofosfat
cP:	Centipoise
CPB:	Karboksipeptidaz B
Da:	Dalton
dL:	Desilitre
DKB:	Diastolik kan basıncı
EKG:	Elektrokardiyogram
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
F:	Faktör
FDP:	Fibrin yıkım ürünleri
FPA:	Fibrinopeptid A
FPB:	Fibrinopeptid B
gr:	Gram
Hb:	Hemoglobin
Hct:	Hematokrit
HK:	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen.
HS:	Hipertonik salin
I:	Akım
Ig:	İmmünglobulin
IL:	İnterleukin
iv:	İntravenöz
KAH:	Kalp atım hızı
kg:	Kilogram

KOB: Kolloid onkotik basıncı
L: Litre
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
mg: Miligram
MI: Miyokard infarktüsü
mL: Mililitre
mm³: Milimetreküp
mmHg: Milimetre civa
mosmol: Miliosmol
mPa: Milipascal
NO: Nitrik oksit
OKB: Ortalama kan basıncı
Osm: Osmolalite
P: Efektif perfüzyon basıncı
PABA: Paraaminobenzoik asit
PAF: Platelet aktive edici faktör
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PL: Fosfolipid
PLT: Trombosit Sayısı
PT: Protrombin
PK: Prekallikrein
R: Direnç
r: Damar yarıçapı
RİVA: Rejyonel İntravenöz Anestezi
Rpm: Dönme hızı
SI: Uluslararası Birimler Sistemi
SD: Standart Sapma
SKB: Sistolik kan basıncı
Sa-vO₂: Arteriovenöz Oksijen farkı
SSS: Santral sinir sistemi
TFPI: Doku faktör yolu inhibitörü

TF: Doku faktörü

TFIII: Doku faktörü III

TNF: Tümör nekroz faktör

TT: Trombin zamanı

TXA₂: Trombaksan A2

TAFI: Trombin aktive edici fibrinolizis inhibitörü

t-PA: Doku plazminojen aktivatörü

vWF: von Willebrand Faktör

VIII: C: Faktör VIII: koagulan protein

Z: Vasküler hidrans

ε: Elektromotor kuvvet

Q: Debi

η : Viskozite

ℓ: Damar uzunluğu

4. TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 1. Duyusal bloğun yayılımı ve kliniği	17
Tablo 2. Vücut dermatomları işaret noktaları.....	19
Tablo 3. Lokal anesteziklerin etki sürelerine göre sınıflandırması.....	27
Tablo 4. Bupivakain ve levobupivakainin özellikleri.....	29
Tablo 5. Kan hücrelerinin çeşitli özellikleri	41
Tablo 6. Pıhtılaşma faktörleri.....	63
Tablo 7. Rutin koagülasyon testlerinin normal değerleri.....	70
Tablo 8. Hastaların demografik verileri (Ort ± SD).....	76
Tablo 9. Hastaların duysal blok seviyeleri.....	76
Tablo 10. Grupların kalp atım hızları (Ort ± SD).....	78
Tablo 11. Grupların sistolik kan basınçları (mmHg) (Ort ± SD).....	80
Tablo 12. Grupların diastolik kan basıncı (Ort ± SD).....	82
Tablo 13. Grupların ortalama kan basınçları (Ort ± SD).....	84
Tablo 14. Grupların SPO2 değerleri (Ort ± SD).....	86
Tablo 15. Verilen toplam sıvı ve kanama.....	87
Tablo 16. Gruplarının plazma viskozite değerleri (Ort ± SD).....	88
Tablo 17. Grupların tam kan viskoziteleri (Ort ± SD).....	90
Tablo 18. Grupların onkotik basınç değerleri (Ort ± SD).....	91
Tablo 19. Grupların osmolalite değerleri (Ort ± SD).....	92
Tablo 20. Grupların fibrinojen değerleri (Ort ± SD).....	93
Tablo 21. Grupların aPTT değerleri (Ort ± SD).....	94
Tablo 22. Grupların PT değerleri (Ort ± SD).....	95
Tablo 23. Grupların INR değerleri (Ort ± SD).....	96
Tablo 24. Grupların hemoglobin değerleri (Ort ± SD).....	97
Tablo 25. Grupların hematokrit değerleri (Ort ± SD).....	98
Tablo 26. Grupların trombosit değerleri (Ort ± SD).....	99
Tablo 27. Grupların total protein değerleri (Ort ± SD).....	100
Tablo 28. Grupların albümin değerleri (Ort ± SD)	101
Tablo 29. Grupların total kolesterol değerleri (Ort ± SD)	102
Tablo 30. Grupların pıhtılaşma faktörü FVIII değerleri (Ort ± SD).....	103

5. GRAFİKLER

	Sayfa
Grafik 1. Hastaların duysal blok seviyeleri	77
Grafik 2. Grupların kalp atım hızları	79
Grafik 3. Grupların sistolik kan basınçları (mmHg).....	81
Grafik 4. Grupların diastolik kan basınçları.....	83
Grafik 5. Grupların ortalama kan basınçları	85
Grafik 6. Grupların SPO2 değerleri.....	87
Grafik 7. Verilen toplam sıvı ve kanama	88
Grafik 8. Grupların plazma viskozite değerleri.....	89
Grafik 9a. Kan viskozite (farklı shear rate) değerleri.....	90
Grafik 9b. Kan viskozite (farklı zamanlardaki) değerleri.....	91
Grafik 10. Grupların onkotik basınç değerleri.....	92
Grafik 11. Grupların osmolalite değerleri.....	93
Grafik 12. Grupların fibrinojen değerleri.....	94
Grafik 13. aPTT değerlerinin grup ve zamana göre değişimi.....	95
Grafik 14. Grup PT değerleri.....	96
Grafik 15. Grupların INR değerleri.....	97
Grafik 16. Grupların hemoglobin değerleri.....	98
Grafik 17. Grupların hematokrit değerleri.....	99
Grafik 18. Grupların trombosit değerleri.....	100
Grafik 19. Grupların total protein değerleri.....	101
Grafik 20. Grupların albümin değerleri.....	102
Grafik 21. Grupların total kolesterol değerleri.....	103
Grafik 22. Grupların FVIII değerleri.....	104

6. ŞEKİLLER

Şekil 1. Epidural aralık anatomisi.....	16
Şekil 2. Vücut dermatomları.....	19
Şekil 3. Bupivakainin kimyasal yapısı.....	30
Şekil 4. Levobupivakainin kimyasal yapısı.....	32
Şekil 5. Laminar hız profilinin (z eksenini ifade etmekte) çeşitli örnekleri.....	37
Şekil 6. Uzunlamasına bir tüp içinde laminar (eksensel) akış sırasında hız ve shear profillerinin değişimi.....	37
Şekil 7. Newtoniyen ve newtoniyen olmayan akışkanlar için shear stress–shear rate ve viskozite – shear rate ilişkileri.....	38
Şekil 8. Mikrovasküler bölgede kan akışı.....	44
Şekil 9. Koagülasyon sistemi.....	69

7. ÖZET

Bu çalışmada, epidural yoldan verilen bupivakain ve levobupivakainin hemoreoloji ve koagülasyon parametreleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Epidural anestezi planlanan ASA I-II hasta grubundan, yaşları 18–64 arasında değişen 40 hasta, rastgele 2 gruba ayrılarak çalışmaya alındı. Birinci gruba levobupivakain, ikinci gruba ise bupivakain verildi. Kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu ve vücut ısısı sürekli monitörize edildi. Motor blok ve duyu seviyelerine pinprick testi ile bakıldı. Kan ve plazma viskozitesi, plazma onkotik basıncı, plazma osmolalitesi, INR, PT ve aPTT, hemogram, total kolesterol, fibrinojen, albümin ve total protein parametreleri için preoperatif, operasyonun 60. ve 120. dakikasında kan örnekleri alındı. FVIII aktivitesi için ise preoperatif ve postoperatif 6. saatte olmak üzere 2 defa kan örneği alındı.

Fibrinojen değerlerinin Grup 1’de Grup 2’ye göre daha fazla azaldığı saptandı. Gruplar kendi içerisinde karşılaştırıldığında her iki grupta da fibrinojen değerleri preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak ileri derecede azaldığı bulundu. Albümin ve onkotik basınç değerlerinde; her iki grupta da preoperatif değerlere göre ileri derecede azalma saptandı. aPTT değerleri açısından Grup 1’de Grup 2’ye göre anlamlı bir artış saptandı. FVIII açısından gruplar arasında fark bulunmamasına rağmen Grup 2’de daha fazla artış saptandı. Kan viskozitesi, plazma viskozitesi, albümin, onkotik basınç, osmolalite, total protein, Hb, Hct, PT ve INR parametreleri açısından gruplar arasında önemli bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak; osmolalite, onkotik basınç, kan ve plazma viskozitesi açısından gruplar arasında fark olmaması, bupivakain grubunda aPTT değerlerinin daha düşük, fibrinojen ve FVIII düzeylerinin daha yüksek olması nedeniyle, rejyonal anestezide levobupivakainin bupivakaine göre tercih edilebileceği kanısına varıldı. Bu konuda yapılacak daha fazla araştırmanın faydalı olacağı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Hemoreoloji, koagülasyon, epidural anestezi, levobupivakain, bupivakain.

8. SUMMARY

In this study our aim is to search the comparison of the effects of levobupivacaine and bupivacaine by epidural way on parameters of hemorrheology and coagulation.

We studied the patients as 40 patients, ages between 18–64 years and ASA I-II group that planning to undergo epidural anesthesia. Patients divided into two groups randomly. First group was given levobupivacaine and second group was given bupivacaine. We used % 0.9 sodium chloride. We monitored; systolic blood pressure (SBP), mean blood pressure (MBP), diastolic blood pressure (DBP), peripheral oxygen saturation (SpO₂) and body temperature. We measured the motor block and sensation levels via pinprick test. Blood samples were taken in preoperatively, in first hour (60 minute) and in second hour (120 minute) postoperatively to measure blood viscosity, plasma viscosity, plasma oncotic pressure, plasma osmolality, INR, PT, aPTT, hemogram, total cholesterol, fibrinogen, albumin and total protein. Blood samples were taken in preoperatively and postoperative 6th hour to measure FVIII activity.

Fibrinogen values were lower in Group 1 than Group 2 ($p=0.015$). When we compared self groups, fibrinogen values were significantly lower in postoperative period than preoperative period. Albumin levels were in normal ranges but levels were higher in Group 1 than Group 2. Postoperative albumin levels were lower in both groups ($p=0.001$). The values of aPTT levels were significantly higher in Group 1 than Group 2. Total cholesterol values were decreased more in Group 1 than Group 2. There was no difference in FVIII between the groups but it is increased more in Group 2 ($p<0.05$). There was no difference in blood viscosity, plasma viscosity, albumin, oncotic pressure, osmolality, total protein, hemoglobin, hematocrit, PT and INR parameters between the groups.

We concluded that levobupivacaine can be preferred to bupivacaine in regional anesthesia because of lower values of aPTT and higher values of fibrinogen and FVIII in bupivacaine group and also because of no difference in means of osmolality, oncotic pressure, blood and plasma viscosity between the groups. We also thought that more studies were needed in this area.

Keywords: Hemorrheology, coagulation, epidural anesthesia, levobupivacaine, bupivacaine.

9. GİRİŞ VE AMAÇ

Epidural anestezi bir rejyonal anestezi tekniği olup, cerrahi girişime karşı oluşan ‘stres yanıtı’ baskılayan; intraoperatif kan kaybını, postoperatif tromboemboli insidansını, yüksek riskli hastalardaki morbiditeyi azaltan ve postoperatif dönemde analjezinin sürmesini sağlayan yararlı bir yöntemdir (1).

Hemoreoloji canlı organizma içinde kanın, kan hücrelerinin ve damarların işlevlerini ve birbirleriyle olan etkileşimlerini inceler. Kan hücreleri fiziksel bir kuvvete maruz kaldıklarında (örneğin akış hızı) şekil ve davranış değişikliklerine uğrarlar. Kanın akışkanlığını etkileyen bu ve benzeri durumları inceler.

Dokulara ihtiyacı olan oksijen ve besinleri ulaştıran dolaşım sistemi dokularla olan alışverişini mikrodolaşım olarak tanımlanan kapillerler aracılığıyla yapar. Mikrodolaşım alanlarında kan akımının yeterliliğini etkileyen faktörler dokunun oksijen alışverişini de doğrudan etkilerler. Kapillerlerle taşınan oksijenin miktarı kandaki oksihemoglobin miktarı ile doğru orantılı iken kanın akışkanlığını belirleyen kan viskozitesi ile ters orantılıdır. Normal durumda kanın viskozitesini belirleyen en önemli faktör içerdiği eritrositlerdir. Eritrositler küçük çaplı damarlardan geçebilmek için deforme olurlar (şekil değiştirebilme). Ayrıca düşük akım bölgelerinde agregat oluştururlar. Deformabilite ve agregasyon davranışları viskoziteyi etkileyen çok önemli özelliklerdir. Hemoreolojik koşulların bozulması doku düzeyinde hipoksilere yol açabilir. Birçok hastalıkta eritrosit deformabilite ve agregasyon özelliklerinden biri veya her ikisinin işleyişinde bozulma meydana gelmektedir. Bu da dokuların mikrodolaşımlarını olumsuz etkilemektedir (2).

Albumin, globulin ve fibrinojen gibi plazma proteinleri, plazmanın viskozitesini etkiler. Özellikle fibrinojen seviyesi, eritrositler arasındaki agregasyonu artırarak kan viskozitesini artırır

Kan aracılığı ile hedef organa taşınan anestezi ajanların, hem bu taşınma esnasında plazma viskozitesinde değişiklik yaparak, hem de damar düz kasına etki edip vazodilatasyon yaparak, kan viskozitesi üzerine etkilerinin olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiştir. Hemoreolojik faktör değişiklikleri, birçok hastalığın patofizyolojisinde veya seyrinde önemli rol üstlenmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, hematokrit artışının ve hiperviskozitenin angina pectoris, miyokard enfarktüsü (3,4) ve periferik damar

hastalıklarında (5,6), serebrovasküler hastalıklarda (7), kanserli hastalarda (8), diyabetik ayak etyolojisinde (9), risk faktörü olduğunu ve prognozu kötüleştirdiğini bildirmektedir. Derin ven trombozu gelişmesinde, kan viskozite artışının önemli yeri vardır.

Regionel anestezide levobupivakain ile bupivakain sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların; hemoreolojik parametreleri etkileyerek mikrodolaşım açısından sıkıntılı hastalarda, kanama diatezi veya koagulopatiye eğilimli olan hastalarda kullanımı önem arz etmektedir. Literatürde bupivakainin hemoreoloji üzerine etkilerini araştıran yayınlar bulunmasına karşın bu konuda levobupivakainle ilgili yayınlara rastlanılmamıştır. Çalışmamızın bu konuda yol gösterici olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda; epidural yoldan verilen bupivakain ve levobupivakainin hemoreoloji ve koagülasyon parametreleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

10. GENEL BİLGİLER

10.1. Epidural Anestezi

Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetize edilmesi ile meydana gelen bir rejyonal anestezi tekniğidir. Başlıca sempatik ve sensoriyel lifler bloke olurken, motor sinirler kısmen veya tamamen bloke olabilir (10).

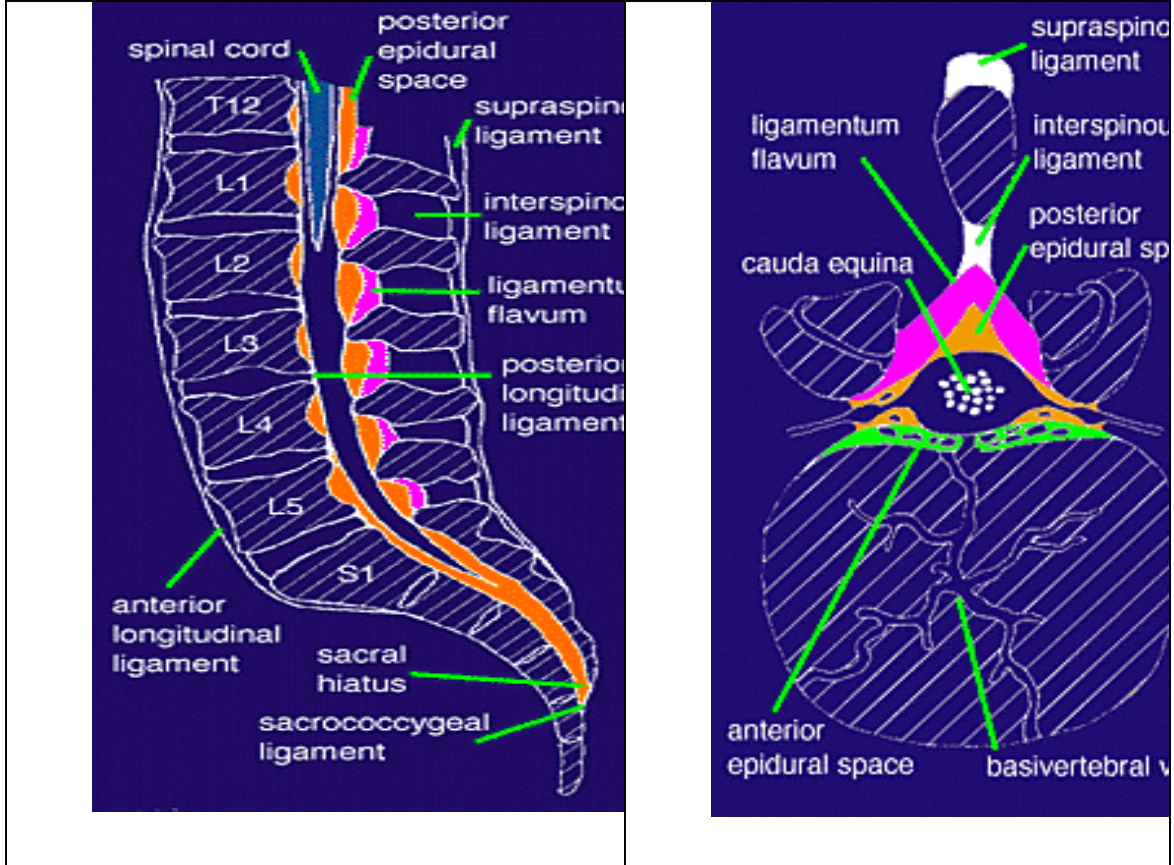
10.1.1. Anatomi

Epidural aralık (Şekil 1); yukarıda foramen magnum, aşağıda sakrokoksigeal membran, yanlarda vertebra pedikülleri periostu ve intervertebral foraminalar, önde posterior longitudinal ligament ve intervertebral diskler ile vertebralardan çıkan sinir kökleri, arkada ise ligamentum flavumla sınırlıdır. İliyak kristalardan çizilen çizgi L₄ vertebraasına; 12. kaburgaların alt kenarını birleştiren çizgi L₁ vertebraasına; skapulaların alt açılarından geçen çizgi T₇ vertebra korpusuna denk gelir. C₇ spinöz çıkıntısı, boyun fleksiyonu sırasında en belirgin olan spinöz çıkıntıdır. Spinöz çıkıntılar, özellikle lumbal bölgede genişler ve yukarıya doğru daralır. Epidural aralığın toplam volümü 118 mL olarak bulunmuştur.

Toraksik bölgede en fazla, sakralde en az olmak üzere hastaların % 80'inde negatif basınç mevcuttur. Lumbal bölgede epidural aralık en geniştir (5–6 mm) ve ligamanlar bu bölgede kalındır. Aralık genişliği toraks bölgesinde 3–5 mm iken servikotoraksik bölgede 2–3 mm'ye düşer. Cilt ve epidural boşluk arası 4–6 cm olup, şişmanlarda 8 cm, zayıflarda 3 cm'e kadar değişebilir.

Epidural aralık, gevşek areoler doku, yağ dokusu, dural kılıfları ile birlikte spinal sinirler, damarlar ve lenfatikleri içerir. İntervertebral venöz pleksuslar, lokal anestezi ilaçları için geniş absorpsiyon yüzeyi oluşturarak, ilacın difüzyonla sistemik dolaşıma geçip etkinin azalmasına yol açar. Öksürme, ıkınma sırasında ya da büyük abdominal kitleler ve gebeliğin geç döneminde meydana gelen vena kava basısı ile venlerde genişleme, epidural aralıkta daralma olur; böylece daha düşük volüm ve konsantrasyonla yeterli anestezi ve analjezi sağlanır (10,11).

Epidural bloğun spinal bloktan en önemli farkı, her seviyeden gerçekleştirilebilir olmasıdır. Ancak L₂-L₃ seviyesi üzerinde blok yapılması, özellikle yaşlı hastalarda, ligamentum flavumun kalsifiye olması ve direncin artmasına, spinal kord yaralanmalarına neden olabilir. İğne spinöz çıkıntıya çok yakın ilerletilirse, faset eklemlere dokunulmasına bağlı şiddetli, künt ve lokalize ağrı ortaya çıkar (11).



Şekil 1. Epidural aralık anatomisi

10.1.2. Epidural anestezinin fizyolojisi

Epidural aralığa verilen lokal anesteziklerin çeşitli kaçış yolları vardır (12,13). Bunlar;

1. İntravertebral foramina,
2. İlacı absorbe ederek bölgeden uzaklaştıran kan damarları ve lenfatikler,
3. Yarı geçirgen membran görevi yaparak, ilacın serebrospinal sıvıya geçmesini sağlayan duramater,
4. İlacı absorbe eden epidural yağ dokusudur.

Epidural aralığa verilen lokal anestezikler etkilerini aşağıda sıralanan bölgelerde gösterirler.

1. Epidural aralıktaki sinir köklerinde,
2. Paravertebral alanda dural kılıfını kaybetmiş sinir köklerinde,
3. İntradural bölgedeki sinir köklerinde,
4. Subperinöral ve subpial boşluklara diffüze olarak etkilerini gösterirler.

Bu yollar ile etkilenen sinirler; anterior kökler, posterior kökler ve ganglionları, miks spinal sinirler, visseral afferent lifler, ak ve gri kommunikan dallardır (14). L₅ ve S₁'deki çok büyük spinal sinirler, epidural boşlukta bloke edilmesi en zor sinirlerdir ve bu sinir köklerinin baskılanmasını gerektiren cerrahi işlemler epidural anestezi ile diğer bölgesel tekniklerde olduğundan çok daha zor olabilir (15). Epidural aralığa verilen lokal anestezik madde penetre olduğu nöral dokuda aksiyon potansiyelini konsantrasyona bağlı olarak bloke eder. Böylece periferden gelen afferent implusların ilerlemesi engellenir (16).

Lokal anestezik solüsyonun subaraknoid veya epidural aralığa verilmesinden sonra ilk olarak preganglionik sempatik lifler etkilenir. Daha sonra otonom liflerden kalınlıklarına göre ağrı, ısı, dokunma ve son olarak basınç duyusunu taşıyan lifler bloke olur. Sırası ile sempatik, duyu ve motor blok oluşur (17). Bloke olan spinal lifler yukarıdaki sırayı izler. En dirençli lifler durum duyusu taşıyan liflerdir (Tablo 1).

Tablo 1: Duyusal Bloğun Yayılımı ve Kliniği

Bloke olan spinal sinirler	Klinik
Preganglionik sempatik lifler	Hastanın ayakları ısınır
Isı duyusunu taşıyan sensoryal lifler	Önce soğuğu sonra sıcaklığı algılayamaz
Ağrı duyusunu taşıyan sensoryal lifler	İğne batmasını algılayamaz
Dokunma duyusunu taşıyan sensoryal lifler	Derin duyu kaybolur
Motor lifler	İskelet kasında motor blok oluşur

Bloğun geri çekilmesi ise bunun tam tersidir. Önce motor blok, sonra sensoryal blok, sonra da sempatik blok ortadan kalkar. Sempatik blok sensoryal bloktan 2–4 segment yukarıdadır. Motor blok ise sensoryal bloktan 2 segment aşağıdadır (18).

Ciltten epidural aralığa ulaşmak için; cilt, cilt altı dokusu, supraspinöz ligament, interspinöz ligament ve ligamentum flavum geçilir. Epidural aralığın bulunmasında en önemli nokta; negatif basınçtır. Bu basınç servikalde 1–3 cmH₂O iken, lumbalde 0.5–1 cmH₂O'dur (19,20,21).

Epidural katater yerleştirilirken hastanın uygun pozisyonda olması gereklidir. Kolumna vertebralis tam fleksiyonda olacak şekilde yan yatar veya oturur pozisyonda epidural aralığın en geniş olduğu, L₂₋₃ veya L₃₋₄ hizasından girilir. Antiseptik solüsyonla cilt silindikten sonra, steril şartlarda girişim yapılmalıdır (22).

Cilde verilen 0.5–1 mL lokal anestezi sonrasında, ucu eğimli olan 16–18 numara Tuohy iğnesi ile intervertebral aralıktan girilip ligamentum flavuma kadar ilerletilir. Ligamentum flavum geçildikten sonra çeşitli metotlarla epidural aralık doğrulanır. Bunun için kullanılan teknikler direnç kaybı ya da negatif basınç (asılı damla, kapiller tüp, manometrik) yöntemleridir. Arter veya spinal aralıkta olmadığımızı belirledikten sonra lokal anestezi 1ml/sn hızla enjekte edilir (19,22,23).

10.1.3. Epidural anestezi düzeyini etkileyen faktörler

Epidural anestezi ile uygun anestezi koşullarının sağlanması için yeterli sayıda dermatomun etkilenmesi gerekir. Anestezi düzeyini etkileyen faktörler lokal anestezi solüsyonun volümü, konsantrasyonu ve özellikleri, enjeksiyonun yeri, hastanın pozisyonu, hastanın yaşı, boyu ve kliniğidir.

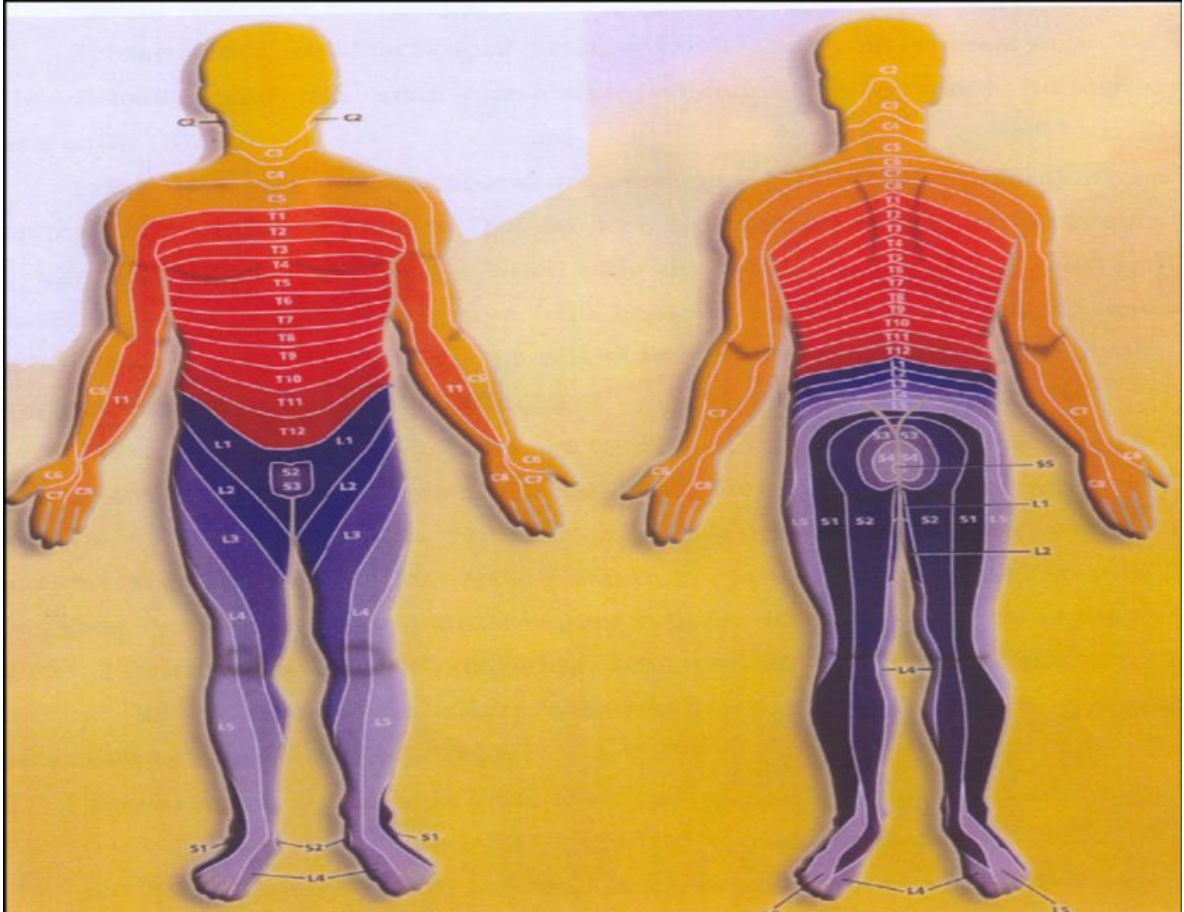
10.1.4. Epidural anestezinin fizyolojik etkileri

Epidural anestezi bölgesel anestezi sağlamakla birlikte etkileri tüm sistemleri etkilemektedir. Spinal ve epidural anestezinin insan fizyolojisinde meydana getirdiği değişikliklerin en önemli nedeni sempatik paralizidir. Epidural aralığa verilen lokal anestezi dozu gözönüne alındığında, vasküler absorpsiyona bağlı sistemik etkilerinin de görülebileceği unutulmamalıdır. Sempatik çekirdekler medulla spinalis üzerinde C₈-L₂ segmentleri arasında bulunurlar. Parasempatik çekirdekler ise sakral segmentlerde bulunurlar (S₂-S₄). Vertebral kolonu terk eden spinal sinirler, deride belirli bir yayılım göstererek dermatomları oluştururlar (16).

Dermatomlar: Epidural ve spinal anestezi gibi bölgesel yöntemlerin çoğunda, anestezi düzeyinin belirlenmesi, komplikasyonların değerlendirilebilmesi için dermatomların bilinmesi önemlidir (Şekil 2). Vertebral kolonu terk eden sinirler, deride belirli bir yayılım göstererek dermatomları oluştururlar. Belirli bazı dermatomlar şu şekilde belirtilebilir.

Tablo 2: Vücut dermatomları işaret noktaları

C8 dermatomu: Küçük parmak	T6-7 dermatomu: Ksifoid hizası
T1-2 dermatomu: Kol ve ön kolun iç yüzü	T10 dermatomu: Göbek hizası
T3 dermatomu: Aksillanın apeksi	L1 dermatomu: İnguinal bölge
T4 dermatomu: Meme başları hizası	S1-4 dermatomu: Perine



Şekil 2. Vücut dermatomları (24)

10.1.4.1. Kardiyovasküler etkiler

Epidural anestezinin yüksekliğine bağlı olarak bloke edilen sempatik liflerin sayısı ile orantılı olarak hipotansiyon gelişebilir. L₂ 'nin altında oluşan blok ile etkilenmezken, T₁₋₃ arasında tam sempatik denervasyon oluşur. Sempatik denervasyon bölgesinde arter ve arterioller dilate olmakta, total periferik direnç ve kan basıncı düşmektedir (25). Venöz dilatasyon ve kanın periferde göllenmesi ise venöz dönüşü azaltır böylece, kardiyak debi ve kan basıncı belirgin olarak düşer. Eğer olaya hipovolemi de eşlik ederse bu düşme artar. İşlemden önce volümün normal veya biraz fazla olması güvenliği arttıracaktır. Pulmoner arter basıncı da düşer. Arteryal basıncın düşmesi ve kanın operasyon sahasından diğer dokulara geri dağılımı sonucunda, intraoperatif kan kaybı ve postoperatif tromboembolik komplikasyonlar azalır (26).

Sempatik aktivite (örn: stres veya adrenalin infüzyonu), hemokonsantrasyon ve hiperviskozite oluşmasına sebep olur. Sempatik blok ise periferik dilatasyon yaparak damar içi volümü artırır ve hematokriti düşürür (27).

Kalbin sempatik innervasyonu T₁-T₅ düzeyinden, orta servikal, stellar ve ilk dört torasik gangliondan sağlanmaktadır. Bundan dolayı T₅ düzeyinin üzerindeki bloklar yüksek, altındaki bloklar ise alçak epidural blok olarak adlandırılmaktadır. Bromage'nin yaptığı sınıflamaya göre çeşitli kardiyovasküler etkileri sıralayabiliriz:

- Rezistans ve kapasitans damarlar üzerine vazomotor blok etkileri,
- T₅ üzeri segmentlere yayılan sinir bloğu ile kardiyoakselerator liflerin etkilenmesi,
- Vazokonstriktörlerin sistemik etkileri,
- Epidural bloğun visseral etkileri,
- Lokal anesteziklerin emilimi ve kardiyovasküler etkileri,
- Hastanın kendi hemostatik mekanizmaları (16).

Epidural bloğun 4. torasik dermatomdan daha yukarı çıkması ile kardiyak efferent sempatik liflerin (kardio-akselerator) bloke olması sonucunda bradikardi oluşur. Venöz

dönüşün azalması ile sağ kalp basıncı düşer. Bu da refleks bradikardiye neden olur (Bain-bridge refleksi). Hidrostatik karotik sinüs refleksi ve diğer baroreseptör mekanizmalar düşük kan basıncına taşikardi ile cevap verirlse de bradikardi daha sıklıkla görülür. Burada Bain-bridge refleksi baskındır (28). Ortalama aort basıncı düşmesine bağlı olarak koroner perfüzyon da azalır. “Afterload” azalması, miyokardın oksijen gereksinimini azaltacağından normal kişilerde perfüzyon yeterlidir ancak iskemik kalp hastalarında bu durum önemlidir (26,28). Anestetize olmayan vücut birimlerinde, periferik rezistansın düşmesine bağlı olarak kompensatuar vazokonstriksiyon olur. Anestezinin yüksekliği ile doğru orantılı olarak O₂ tüketimi azalır. Bu etki hipotansif durumlarda bazal metabolizma hızının azalmasına ve kasılmayan adelenin O₂ ihtiyacının azalmasına bağlanmaktadır. Anestetize bölgelerde kan akım hızının azalması sonucunda O₂ ekstraksiyonu artar. Buna bağlı olarak arterio-venöz O₂ farkı artar (Sa-vO₂). Epidural blok sonrasında ekstremitelerdeki kan akımı artarken, kas kan akımı azalır (24). Genel ve epidural anestezinin alt ekstremitelerde arteriyel kan akımını, venöz kapasiteyi ve venöz boşalma hızını arttırdığını venografik olarak göstermişler ve epidural anestezi altında spontan solunumun korunması ile venöz dönüşün ve kalp debisinin arttığını bildirmişlerdir. Epidural anestezinin alt ekstremitelerdeki büyük damarlarda yüksek volümde kan akımına neden olurken operasyon bölgesindeki küçük damarlardaki kan akımında belirgin bir azalma yaptığı, femoral ve asetabuler sinüzoidlerden daha az sızıntıya neden olarak operasyon esnasında kan kaybını azalttığı belirtilmiştir (29,30,31). Akım çalışmaları, periferik vasküler hastalığı olanlarda epidural anestezinin, alt ekstremitelerin vasküler rekonstrüksiyonu sırasındaki distal kan akışının daha fazla olması ve genel anesteziyle karşılaştırıldığında ameliyat sonrası vasküler greft oklüzyonunun daha az olması nedeniyle avantajlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda genel anestezi sırasında derin ven trombozu oranı % 33 iken epidural blokta % 10 olarak bulunmuştur (15).

10.1.4.2. Solunum sistemine etkisi

Anestezinin üst seviyesi T₇₋₁₀ arasında ise solunumda önemli bir değişiklik olmaz. Anestezi seviyesi torasik miyotomları da kapsayacak şekilde yükseldikçe interkostal adelelerin assendan paralizisi başlar (28). Sırtüstü yatan istirahat halindeki kişide T₄'e kadar olan bloklarda, solunum fonksiyonları genellikle etkilenmez. Hatta bütün interkostal

adaleler paralize olsa dahi innervasyonu nervus frenikus olan diyafragmanın solunuma yeteceği bildirilmiştir (32).

Akciğerlerin sempatik innervasyonunun T₂₋₄ spinal köklerden olduğu bilinmektedir. Adrenal medulla ile birlikte sempatik stimülasyon bronşiyal dilatasyona ve pulmoner arter vazokonstriksiyonuna yol açmaktadır. Yüksek bloklarda bu liflerin kısmen ya da tamamen bloke olmaları ile vagal aktivitede artma ve bronşial spazm görülebilir. Solunum arresti daha çok hipotansiyon ve kardiyak output düşmesinin neden olduğu iskemiye bağlıdır (24). Karın kaslarının ve interkostal kasların paralizisinden sonra kişi öksüremez. Aspirasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır (28).

10.1.4.3. Obstetrik etkiler

Hipotansiyon varlığında uterus kan akımı etkilenir. Aktif eylem başladıktan sonra usulüne uygun şekilde yapılan epidural anestezinin eylem seyrini değiştirmedeği gözlenmiştir. Annede oksijen tüketimini azaltması, daha iyi ve düzenli solunumla PaO₂'yi yükseltmesi, asidoz ve katekolamin salınımını önlemesi gibi nedenlerle fetus için daha iyi bir ortam yaratır. Bu bebeklerin biyokimyasal profilleri, anneye parenteral opioid uygulandığı ya da hiç anestezi madde verilmediği, aynı koşullarda doğan bebeklerin biyokimyasal profilleriyle karşılaştırıldığında daha iyidir (15,33).

10.1.4.4. Gastrointestinal sisteme etkisi

Epidural blok sonrasında gelişen sempatik blok sonucu, parasempatik aktivite artışı ile peristaltik hareketler artar. Bu şekilde postoperatif dönemde ileus gelişmesi engellenmiş olur. Ancak peristaltizm artışı ve intraabdominal basınç artışı intestinal obstrüksiyon halinde istenmeyen etkilerdir (34).

10.1.4.5. Mesane fonksiyonuna etkisi

S₂₋₄ düzeyinde blok sonucu geçici atoni gelişir. Bu atoni kısa süreli olup, blok sonrası distansiyon kısa sürmektedir. Lokal anestezinin etkisinin geçmesi ile mesane fonksiyonları normale döner. Çok az vakada idrar sondası takmak gerekebilir (33).

10.1.4.6. Nöroendokrin etkisi

Epidural anestezi, spinal korddan geçen ve travmaya karşı gelişen metabolik yanıtın kısmen sorumlu olan adrenokortikal ve sempatik deşarjı kısmen veya tamamen önleyebilir. Böylece epidural blok, yeterli yükseklik ve sürede ise stres yanıtı en aza indirir, hatta ortadan kaldırabilir (34).

10.1.4.7. Epidural blok sonrası hipotermi

Sempatik blokaja bağlı periferik vazodilatasyon, dolaşıma geçen lokal anesteziklerin ısı regülasyon merkezini etkilemesi, spinal kordda afferent termoreseptör liflerin inhibisyonuna bağlı periferik algılama bozukluğu, soğuk lokal anesteziklerin kullanılması ile spinal korda termosensitif yapıların etkilenmesi gibi nedenlerle peridural blok sonrasında hastalarda hipotermi ve titreme ortaya çıkabilir. Bunlar arasında en çok soğuk lokal anesteziklerin kullanımı ön planda tutulmaktadır (24,32).

10.1.4.8. Koagülasyon ve kanama üzerine etkisi

Lokal anesteziklerin doza bağlı olarak koagülasyon parametreleri üzerine etki ettiği bildirilmiştir. Epidural anestezi sonrasında intravasküler lokal anestezik seviyeleri epidural anestezinin koagülasyon üzerine olan etkilerine katkıda bulunmaktadır (35). Sempatik stimülasyon Faktör VIII ve Von Willebrand faktöründe belirgin bir artış sağlar, ayrıca antitrombin III (ATIII)'ü azaltır ve platelet agregasyonunu tetikler (36,37).

Epidural anestezide operasyon süresince kan kaybının azalması ile kan transfüzyonu, dolayısıyla banka kanlarında artmış olan ve trombüs açısından predispozan bir rol oynayan trombosit faktör 3 ve 4 transportunu da azalttığı bildirilmiştir (29,30). Sharrock ve ark.'nın (38) yaptıkları çalışmada epidural ve genel anestezide perioperatif dönemde trombin, fibrinopeptid A ve antitrombin komplekslerinde artış göstermişlerdir. Cerrahi esnasında t-PA'da artış saptamışlardır. Operasyon sonrasında da fibrinolitik mekanizmaların inhibisyonunu göstermişlerdir. Epidural anestezide adrenalin ve efedrin kullanımı t-PA da artışa sebep olduğunu belirtmişlerdir (38). Epidural anestezi fibrinolitik aktiviteyi;

- Plazminojen aktivatör inhibitör proteinin aktivitesini önleyerek (39),
- Plazminojen aktivatör konsantrasyonunu artırarak,

- Venöz endotelteki plazminojen aktivatör kapasitesini artırarak artırdığı bildirilmektedir (29).

ATIII, trombin aktivitesini önleyerek erken postoperatif dönemde seviyesi azalır. Epidural lokal anestezi uygulanan hastalarda postoperatif dönemde ATIII seviyesi hızlıca preoperatif konsantrasyonuna döner. Sonuç olarak preoperatif hiperkoagülabilité; prokoagülatör mediatörlerin salınmasının engellenmesi, sentez yollarının inhibisyonu ve fibrinolizisin artışı ile gerçekleşir.

10.1.5. Epidural blok endikasyonları

- A) Cerrahi Endikasyonları
- B) Postoperatif ve posttravmatik ağrının giderilmesi
- C) Kronik ağrının teşhis ve tedavisi
- D) Obstetrik girişimler (24,40,41)

10.1.6. Epidural anestezinin kontrendikasyonları

10.1.6.1. Kesin kontrendikasyonları

Sistemik veya lokal enfeksiyon, kanama ve şok, kanama diatezi ve antikoagülan tedavi, santral sinir sistemi hastalıkları, lokal anestezi maddeye duyarlılık, hastanın yöntemi istememesi (24,41).

10.1.6.2. Göreceli kontrendikasyonlar

Santral veya periferik nörolojik hastalıklar, mini doz heparin kullanımı, aspirin veya diğer antiplatelet ilaç kullanımı, aort stenozu, konjestif kalp yetmezliği, kooperasyon kurulamaması, psikoz veya demans, vertebral kolon deformiteleri, osteoporoz, ciddi baş ve bel ağrısı olanlar (24,41).

10.1.7. Epidural anestezinin komplikasyonları

10.1.7. 1. Anatomik ve teknik sorunlarla ilgili komplikasyonlar

Yanlışlıkla dura delinmesi ve total spinal blok (42), subdural yayılım (43), Epidural venlere girilmesi, epidural hematoma, lokal anestezi ajanlarının toksik etkileri, epidural apse, anterior spinal arter sendromu (Adamkiewicz sendromu) (44), epidural aralıkta kateterin kopması (45) gibi komplikasyonlar sayılabilir.

10.1.7.2. Dura ponksiyonuna bağlı komplikasyonlar

Baş ağrısı, sırt ve bel ağrısı, mesane disfonksiyonu (15), nörolojik sekeller (11,46) sayılabilir.

10.1.8. Epidural anestezide başarısızlık nedenleri

İlk dozun ve volümün yetersiz olması, cerrahi insizyon öncesi yeterli süre beklenmemesi, epidural alanın orta hattında septa bulunması, kateterin 4 cm'den fazla ilerletilmesi, bilek ve ayak cerrahisi (L5, S1 ve S2 sinirlerinin kalın olması nedeniyle tam olarak bloke edilememesi), dura delinmesi, kateterin epidural vene girmesi, yalancı direnç kaybı; bazı genç erişkinlerde spinal ligamanlar yumuşaktır ve epidural alana girilmiş hissi verebilir, interspinöz ligamanlar arasında kistik dejenerasyon da buna neden olabilir (47,48).

10.2. Lokal Anestezikler

10.2.1. Lokal anesteziklerin tanımı

Vücuttaki tüm sinir liflerinde, nöronlarda ve diğer uyarılabilir dokularda depolarizasyon dalgasının oluşumunu ve yayılımını engelleyerek bu yapılarda geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına yol açan ilaçlara lokal anestezikler denir. Rejyonel anestezi oluşturan ajan dokularda kalıcı hasar oluşturmamalı ve duyu fonksiyonundaki bu kesinti geri dönüşlü olmalıdır (49,50).

10.2.2. Lokal anesteziklerin etki mekanizmaları

Uyarılabilir hücre membranlarında Na^+ kanallarının açılmasını engelleyerek hücre içine yönelik hızlı Na^+ akımını doza bağlı bir şekilde azaltırlar. Tüm bu etkiler için lokal anesteziklerin Na^+ kanalları içindeki özel bir reseptöre bağlandıkları düşünülmektedir (50,51,52). Buna bağlı olarak sinir lifleri ve diğer uyarılabilir hücrelerde;

- a) Aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar.
- b) Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar veya ortadan kaldırırlar.
- c) SSS'de eksitasyon eşiğini azaltırlar.
- d) İmpuls iletim hızını düşürürler ve iletimi tam bloke ederler.

Lokal anesteziklerin etkileri lokal ve sistemik olup, lokal etkileri sinirlerin yayılım alanında görülürken, sistemik etkileri doza bağımlı olarak ilacın enjekte edildiği yerden emilimi ile veya sistemik olarak verilmesiyle ortaya çıkar (50,51).

Lokal anestezik ilaçların lipid çözünürlüğü ve proteine bağlanma özellikleri; ilaçların yayılımları, penetrasyon özellikleri, etki süreleri ve toksisitelerini belirler. Lokal anestezik ilaçların pKa'sı, ortam pH'sına göre lokal anestezinin baz ve katyon oranlarını belirler.

Fizyolojik pH' ya yakın pKa değerleri olan lokal anestezikler sinir hücresi membranını geçebilen daha hızlı bir etki başlangıcına sahip olacaktır. Lokal anestezik maddenin izole sinir lifi preparatlarında etki başlama süresi pKa değeri ile doğrudan ilişkilidir. Bununla birlikte pKa'ları aynı olan lokal anesteziklerin etki başlangıçlarının aynı olması gerekmez (53).

Bütün lokal anestezikler, asitle birleştğinde suda eriyebilen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Solüsyon halindeyken, pozitif yüklü katyon ve serbest baz şeklinde dissosiyeler olurlar. Serbest baz, solüsyonun penetrasyonunu sağlarken pozitif yüklü katyon farmakolojik olarak aktif kısımdır (54,55).

10.2.3. Lokal anesteziklerin sınıflandırılması

10.2.3.1. Kimyasal sınıflandırma

Lokal anestezikler, bir karboksilik veya heterosiklik aromatik halka ile bir tersiyer amin grubunu birleştiren 2–3 karbonlu ara zincirden oluşmakta ve alkoller ile aminler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Amin grubu da taşıdıkları bağlara göre ester ve amid olarak iki alt gruba ayrılır (56):

- **ESTER grubu (Benzoik asit esterleri):** Kokain, Prokain, Klorprokain, Tetrakain, Benzokain

- **AMİD grubu:** Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Bupivakain, Etidokain, Dibukain, Levobupivacaine.

- **ALKOLLER:** Etil alkol, Aromatik alkoller (benzil)

- **Diğerleri:** Kompleks sentetik bileşikler; Holocaine, Quinoline deriveleri, Eucupin.

10.2.3.2. Klinik özelliklerine göre sınıflandırma

Lokal anestezikler, klinik özelliklerine göre üç temel kategoride sınıflandırılabilir (Tablo 3):

Tablo 3: Lokal anesteziklerin etki sürelerine göre sınıflandırması

Kısa etki süresi (30–60 dak)	Orta dereceli etki süresi (60–120 dak)	Uzun etki süresi (>300 dak)
Prokain Klorprokain	Lidokain Mepivakain Prilokain Artikain	Tetrakain Bupivakain Levobupivakain Ropivakain Etidokain

10.2.4. Lokal anesteziyelerin farmakolojisi

Lokal anesteziyelerin hepsi yağda eriyen alkoloidlerin suda eriyen tuzlarıdır (50). Hemen hemen hepsi, ortak bir amin yapısının kimyasal varyasyonları olup, zayıf bazik özellik gösteren sekonder veya tersiyer amin yapısına sahiptirler (50,52). Lokal anesteziyeler, ana zincirine ester veya amid bağı gelmesiyle aminoesterler ve aminoamidler olarak iki gruba ayrılır. İki grup arasındaki temel farklılık kimyasal stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyellerdeki farklılıktır. Aminoamid yapılı lokal anesteziyeler karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadırlar ve aminoester grubu ilaçlara göre daha stabildirler. Alerjik reaksiyon geliştirme potansiyelleri çok düşüktür. Aminoester yapıları paraaminobenzoik asit (PABA) türevleridirler ve plazma kolinesterazı tarafından metabolize edilirler. Metabolik yan ürünü olan PABA, allerjen bir üründür ve bunlarda alerjik reaksiyonlar daha sık görülür (50,51,52). Genetik olarak anormal psödokolinesterazı olan hastalar, metabolizma daha yavaş olduğundan, toksik yan etkiler bakımından yüksek risk altındadırlar. Serebrospinal sıvıda esteraz enzimler olmadığından, intratekal olarak enjekte edilen ester tipi lokal anesteziyelerin etkilerinin sonlanması bu ilaçların kana absorpsiyonuna bağlıdır (43). A tipi plazma kolinesterazı bulunan homozigot olgular ester grubu ajanları çok yavaş metabolize ederler. Kan seviyesi kolaylıkla yükselen bu olgularda sistemik toksik reaksiyon olasılığı yüksektir. Amid tipi lokal anesteziyelerin inaktivasyon hızları ilaçtan ilaca çok büyük değişiklikler gösterir. Metabolizma hızlarına göre Prilokain > Etidokain > Lidokain > Mepivakain > Bupivakain > Levobupivakain şeklinde sıralanabilir (56,57).

Lokal anesteziyeler ve epidural anestezi endotel kaynaklı prostasiklin sentezinde artışa, böylece eritrosit agregasyonu ve viskozite düşüşüne sebep olur ve organ perfüzyonunu artırır (58). Tüm amid yapılı lokal anesteziyeler platelet fonksiyonlarını, trombosit agregasyonunu ve trombaksan A2'nin etkisini inhibe eder (59). Lokal anesteziyeler platelet agregasyonunu ya Ca^{++} 'u antagonize ederek inhibe ederler veya Ca^{++} seviyesinden bağımsız olarak lokal anesteziyeler platelet salınımını engelleyerek platelet agregasyonunu bloke ederler (60).

10.2.5. Araştırmada kullanılan farmakolojik ajanlar

Lokal anesteziklerin değişik klinik etkileri ancak fizikokimyasal özellikleri ile açıklanabilir. Bupivakain ve levobupivakain için bu özellikler Tablo 4'te verilmiştir (50–52)

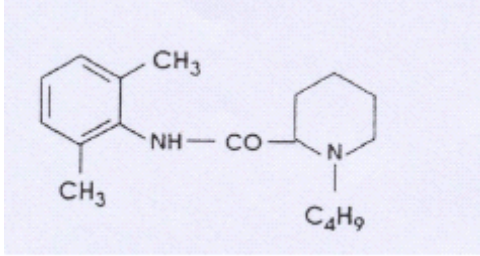
Tablo 4: Bupivakain ve levobupivakainin özellikleri

Özellikler	Bupivakain	Levobupivakain
Moleküler ağırlık	288	324.9
Pka	8.1	8.0
pH	4.5–6.5	4–6.5
Lipid çözünürlüğü	30	30
Partisyon katsayısı	27.5	27.5
Proteine bağlanma	% 95–96	% 97
Etki süresi	4–12 saat	4–12 saat
Maksimum tek doz	2 mg/kg	2 mg/kg
Günlük maks. doz	400 mg	695 mg
Atılım şekli	% 70 idrar- % 24 gayta,	% 71 idrar- % 24 gayta
Dağılım volümü	59.9 L	66.9 L
Yarılanma ömrü	1.56 saat	1.42 saat
Klirensi	38.12+12.64 L/saat	39.06+13.29 L/saat
Veriliş yolu	Nöroaksiyal blok, lokal infiltras.	Nöroaksiyal blok, lokal infiltrasyon
Kullanılan doz	10–30 mL % 0.25, % 0.5, % 0,75	10–30 mL % 0.25, % 0.5, % 0.75
Endikasyonları	Sinir blokları, postoperatif ağrı tedavisi, obstetrik uygulama	Sinir blokları, postoperatif ağrı, tedavisi, obstetrik uygulama
Yan etkileri	İntraoperatif hipotansiyon	İntraoperatif hipotansiyon

10.2.5.1. Bupivakain (MARCAINE®)

Bupivakain, aminoamid tipinde bir lokal anestezik olup, ilk kez 1957 yılında A.F. Ekanstein tarafından bulunmuş sentetik bir ilaçtır. Bupivakain R(+) ve S(-) enantiomerlerinden oluşan bir rasemik ajandır (51,52,61). Rasemik iki enantiomerin 50:50 oranında karışımı olarak belirlenmiş ve 1960 yılının başlarında klinik olarak pratiğe girmiştir. Bir bileşik eşit miktarda enantiomerlerin karışımını içeriyorsa genelde “rac” terimi (rasemik karışım) olarak adlandırılır (62).

Kimyasal adı: L.butil-ol-piperidin-2-karboksilik asit-2-6-olimetil anilid hidroklorid. Bupivakain mepivakainin bir homologudur ve molekül formülü: $C_{18}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$. Mepivakainden farkı piperidin nitrojen atom molekülüne butil grubu gelmesidir (50). Kimyasal yapı formülü; Şekil 3'te görülmektedir.



Şekil 3: Bupivakainin kimyasal yapısı (63).

Etkisi en uzun lokal anesteziklerden biridir (3–5 sa). Lidokainden 3–4 kat daha etkili fakat toksisitesi 4 kat daha fazladır. Kısa etki süreli lokal anestezik ajanlara oranla daha lipofildir (64). Plazma klirensi 0.58 L/dk, eliminasyon yarılanma süresi 2.7 saat ve hepatik ekskresyon oranı 0.40'tır. Başta α 1-asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. Plesantayı kolaylıkla geçer. Plazma proteinlerine bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür. Piyasada HCl tuzu olarak bulunur. Spinal anestezide % 0.5–0.75 konsantrasyonda ve 0.2–0.3 mg/kg'dan kullanılır. Spinal anestezi amacıyla kullanımda anestezik etkinlik 3–4 dk. içinde başlamakta ve 3.5–4 saat devam etmektedir (54,55,65). Bupivakain uzun etkisine karşın, motor blok yapıcı etkisinden daha fazla olarak duysal blok meydana getirmektedir. Bu özelliğinden dolayı doğum analjezisi ve postoperatif analjezide popüler bir ajan haline gelmiştir. Bupivakain, intravenöz rejonel anestezi (RİVA), presakral ve paraservikal bloklar için uygun değildir (54,66). Solüsyon pH'ı 4.5 – 6.5 olup, pKa'sı 7.7'dir. Fizyolojik pH'da % 33 oranında iyonize olmayan baz şeklindedir. Karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Yarı ömrü erişkinde 9 saat, fetüste ise 8 saattir (67). Bupivakainin toksik doz konsantrasyonu 4–5 μ g/mL'dir. Total dozu 2–2.5 mg/kg'ı geçmemelidir. Bir seferde uygulanabilecek maksimum doz 200 mg olup, 1/200.000 konsantrasyonda adrenalin eklendiğinde bu miktar 250 mg'a çıkarılabilir. Doz tekrarı 3 saatten önce yapılmamalıdır. Günlük maksimum doz ise 600–800 mg'ı geçmemelidir (9mg/kg/gün) (54,67,68). Sistemik toksik etkisi KVS ve SSS üzerine olmaktadır (50).

SSS etkileri

Bupivakain ile oluşan SSS toksisitesinde başlangıcta serebral korteksteki inhibitor yollar ve sonra tüm sistemler deprese olduğundan belirtiler önce stimülasyon daha sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, nistagmus, ağız çevresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seyirmeleri daha sonrada konvülziyon gelişir. Medullar merkezlerin uyarılmasıyla arter kan basıncı ve kalp atım hızında artma, solunum sayısında artma ve ritminde değişiklik, bulantı, kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteryel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişir (50,55,66).

Bupivakain toksisitesinin tedavisi oldukca zordur, toksisite özellikle asidoz ve hipoksi ile agreve olur. Toksisite nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler arrest resüsitasyona çok dirençlidir (50,55,66). Ressitasyondaki bu zorluk ve mortalitenin yüksek olması bupivakainin proteinlere yüksek oranda bağlanmasına ve yüksek lipid znrlğu nedeni ile ajanın kalpteki iletim sisteminde birikerek refrakter reentry aritmilere neden olmasına bağlanmıştır (63). Bupivakainin R ve S olmak üzere iki izomeri bulunur. R izomeri, S izomerine oranla A -V iletim zamanını belirgin şekilde uzatır. Bupivakainin kardiyak etkilerinin, kalsiyum kanalları ve intrasellüler kalsiyum akımı ile negatif etkileşmesine ve mitokondrilerde ATP sentezi üzerine olan olumsuz etkilerine bağlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bupivakainin miyokard kontraksiyon gücünü azaltması, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürmesi de kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur.

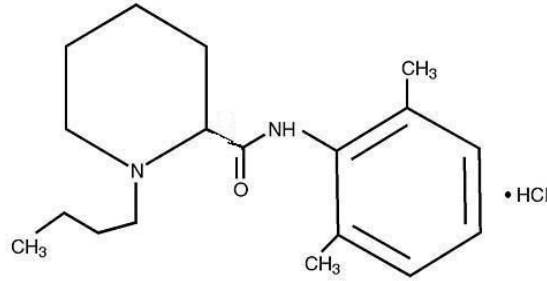
Kardiyovasküler sisteme etkileri

Kardiyotoksitesisi muhtemelen hem direk hem indirekt kardiyak etkileri sonucudur. Direk etkileriyle kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşıkardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan EKG değişikliklerini de içeren kardiyotoksosite oluşturur. İndirek etkili sempatik kardiyak innervasyonun blokajını ve diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerebilir. Miyokardial Na⁺ kanallarının blokajı da kardiotoksositeye neden olabilir. Yüksek dozda hızla verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla

enjeksiyon yapıldığında; önce A-V ileti yavaşlar. EKG ve QRS kompleksinde genişleme, hipotansiyon, bradikardi gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli görülebilir. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni bupivakainin kardiyotoksitesini potansiyelize eder (50,55,66).

10.2.5.2. Levobupivakain (CHIROCAINE®)

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridinin saf S(-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anesteziktir (68,69).



Şekil 4. Levobupivakainin kimyasal yapısı

Levobupivakain, S-1-butyl-N-(2,6 dimetilfenil) piperidin-2-karboksamid yapısında bir molekül (C₁₈H₂₈N₂O) dür (Şekil 4). Solüsyonun pH'sı 4–6.5' dır. % 97 oranda plazma proteinine bağlanırlar (55,62,69,70,71). Bupivakain benzeri anestezik etkisi mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmalarında bupivakaine göre daha az toksik olup letal dozun bupivakaine göre 1.3-1.6 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir (69,72,73,74,75). Levobupivakainin ana metaboliti 3 hidroksi levobupivakain olup glukoronik asid ve sulfat ester konjugatlara çevrilir ve idrar ile atılır. Böbrek yetmezliğinde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakain sitokrom P450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilir (55,62,70,71,76).

Epidural anestezi için % 0.5-0.75'lik solüsyondan 10-20 mL, sezaryanda % 0.75'lik solüsyondan 20-30 mL, periferik sinir bloğunda % 0.25-0.5'lik solüsyondan 0.4 mL/kg (30

mL), oftalmik cerrahide % 0.75'lik solüsyondan 5-15 mL, lokal infiltrasyon için % 0.25'lik solüsyondan 60 mL ve postoperatif ağrı tedavisinde % 0.125-0.25'lik solüsyondan 4-10 mL/saat hızda epidural infüzyon (maksimum doz: 570 mg/24 saat) şeklinde kullanılır (77). Amid grubu lokal anesteziye hipersensitivite durumlarında, intravenöz rejyonel anestezide (Bier blok) ve obstetride paraservikal blok anestezisi şeklinde kullanımı kontrendikedir (78,79). Levobupivakainin klinik çalışmalarda rapor edilen yan etkileri sırasıyla şöyledir; hipotansiyon, bulantı, postoperatif ağrı, ateş, kusma, anemi, kaşıntı, ağrı, başağrısı, konstipasyon, baş dönmesi ve fetal distrestir (62,77).

SSS etkileri

Levobupivakainin ortalama konvülfik dozu bupivakaine göre daha yüksektir. Levobupivakainin SSS yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir (74,75). Hayvan çalışmalarında konvülsiyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (71,80,81). SSS eksitasyon belirtileri, bupivakain ile daha çabuk başlamakta ve daha uzun sürmektedir. Levobupivakain ile deksbupivakaini karşılaştıran diğer hayvan çalışmalarında da benzer bulgular bildirilmiştir (80). Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duysal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (70).

Kardiovasküler sisteme etkiler

Yapılan hayvan çalışmalarında bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (69,74,80,82).

10.3. Reoloji

Akış halindeki sıvıların davranışını inceleyen bilim dalıdır. Her ne kadar bu kurallar, sert çeperli borular içinde akan viskoz sıvılar için geçerli olsa bile, damar içindeki kan akımının da bu kurallara uyduğu kabul edilmektedir.

Reolojinin ana konusu viskozitedir. Tanım olarak; sıvı ya da yarı sıvıların molekülleri arasındaki iç sürtünmeden dolayı akışa ve şekil değişikliğine karşı gösterdikleri iç direnç olarak tanımlanır.

Hemoreoloji, canlı organizma içinde kanın, kan hücrelerinin ve damarların işlevlerini ve birbirleriyle olan etkileşimlerini inceler. Kan hücreleri fiziksel bir kuvvete maruz kaldıklarında (örneğin akış hızı) şekil ve davranış değişikliklerine uğrarlar. Kanın akışkanlığını etkileyen bu ve benzeri durumları inceler (2).

Kanın dolaşımdaki reolojik davranışını hidrodinamik kurallar ile tam olarak açıklamak mümkün olmamaktadır. Çünkü kan çeşitli hücre elemanlarının plazma içindeki süspansiyonundan oluşan kompleks bir sıvıdır. Bu kompleks yapısı nedeniyle farklı bir reolojik davranışa sahiptir (83,84).

10.3.1. Kan reolojisine etki eden fiziksel faktörler

Kalp bir pompadır ve bu pompanın davranışı birçok fiziksel ve kimyasal faktör tarafından düzenlenir (85) Kan, sistemik ve pulmoner dolaşımı da içine alan birbiriyle ilişkili damarlarla örülü kapalı bir sistemde dolaşmaktadır (86) . Arterial sistemde kan yüksek basınçlı bölgelerden düşük basınçlı bölgelere doğru akarken, venöz sistemde değişiklik göstermektedir (87). Arterler ile venler arasındaki basınç farkı ile perfüzyon basıncı hesaplanabilir.

Perfüzyon basıncı = Arter sonu basıncı – Ven başlangıç basıncı’ dır.

Matematiksel olarak kan akışı, damar direnci ve perfüzyon basıncı arasında;

$$\text{Kan akışı} = \frac{\text{Perfüzyon basıncı}}{\text{Damar direnci}}$$

şeklinde bir eşitlik vardır (88). Paralel damarların toplam kesitsel alanı kapillerlerde görüldüğü gibi geniş olduğunda, akış hızı yavaştır (89). Damarlardaki ortalama kan akışı, ortalama basınç ve direnç arasındaki ilişki; elektriksel devrelerde Ohm yasasının ifade ettiği akım, elektromotor kuvvet ve direnç ilişkisiyle benzerdir.

$$I = \frac{E}{R}$$

I: Akım, E : Elektromotor kuvvet, R: Direnç

Benzer olarak formülize edilecek olursa;

$$\text{Kan akışı} = \frac{P}{R}$$

şeklinde ifade edilebilir.

P: Basınç, R: Direnç

Dolaşım sisteminin herhangi bir kısmındaki akış, bu kısımdaki efektif perfüzyon basıncının dirence oranına eşittir (90). Kardiyovasküler sistemde direnç R birimiyle ifade edilmektedir.

$$R = \frac{\text{mmHg}}{\text{mL/s akış}}$$

Kan, damarlarda Poiseuille yasasına göre akmaktadır. Bu yasa şu formülle gösterilmektedir.

$$Q = \frac{\pi \cdot P \cdot r^4}{8 \cdot \ell \cdot \eta}$$

Q: debi, P: efektif perfüzyon basıncı, ℓ : damar uzunluğu, r: damar yarıçapı, η : viskozite

Damar direnci ise,

$$R = \frac{P}{L} = \frac{8 \cdot \ell}{\pi \cdot r^4} \cdot \eta$$

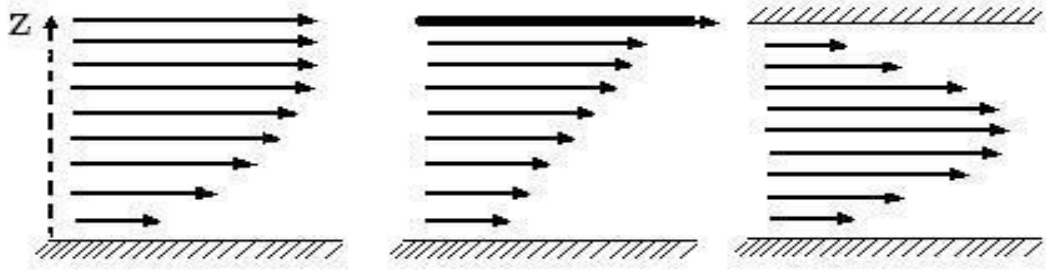
Şeklinde ifade edilmekte ve bu direnç damar geometrisi (vasküler hidrans) ile viskozitenin çarpımına eşit olmaktadır.

$$R = Z \times \eta$$

R: Damar direnci, Z: Vasküler hidrans, η : viskozite

Görüldüğü üzere kan akımına karşı direnç, sadece damar çapı ile ilgili olmayıp çoğu defa kan viskozitesi ile belirlenmektedir (87,91).

Kan homojen bir sıvı olmayıp bir hücre süspansiyonudur. Kapillerlerde, eritrosit çapı ile kapiller çapı aynı şekildedir. Plazmanın hız profili dar ve dallanan damarlarda kuvvetli bir şekilde deforme olan hücrelerin hareketiyle belirlenir. Bu dolaşımın mikroeolojisi'ni ilgilendiren bir durumdur. Geniş damarlarda ise Fahraeus – Lindqvist etkisi meydana gelir. Bu minimal shear stress durumlarında eritrositler damarın merkezinde toplanır. Bu durumda hematokrite bağlı olarak değişen kan viskozitesi artar. Fakat damar duvarı yakınında azalır. Kanın akış direncinde bir düşüşe neden olur. Parabol olan akış profili damarın merkezinde düzleşir ve damar duvarı yakınında ise daha da fazla parabol halini alır. Bu etki aynı zamanda kan hücrelerinin türüne göre farklı bir dağılım göstermesine neden olur. Gerçekte düşük shear stress durumlarında hücrelerin Fahraeus – Lindqvist etkisiyle değişmesini sağlayan kuvvetin yoğunluğu hücrelerin boyutuna bağlıdır. Sonuç olarak trombositler gibi küçük olan hücreler çapı daha büyük olan eritrositler kadar bu etkiye maruz kalmazlar. Bu olay damar duvarı yakınında trombositlerin birikmesine neden olur. Fahraeus – Lindqvist etkisi de bir akışkanın fiziksel özelliklerini karakterize eden birçok parametre gibi laminar akış durumu için tanımlanmıştır. Eğer akışkanın tanecikleri birbirlerine çok yakın paralel katmanlar ya da ince tabakalar halinde hareket ediyorsa bu akışa laminar (sessiz) akış denilmektedir (91,92,93,94).

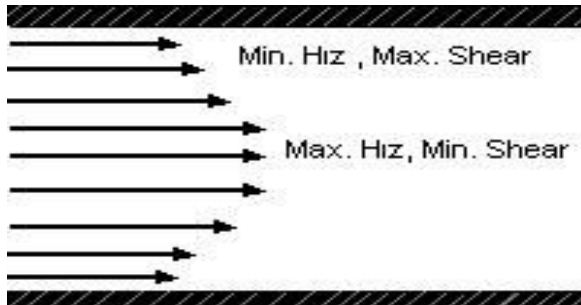


a) Bir yüzey boyunca akış b) Hareketli iki yüzey arasında akış c) Bir tüpte akış

Şekil 5: Laminar hız profilinin (z eksenini ifade etmekte) çeşitli örnekleri (93).

Kanın akışı kritik bir değere ulaşınca kadar akış laminardır. Hız kritik değere ulaşınca akım türbülant (girdaplı) hale gelmektedir (90). Kanın laminar akmasının, viskozite açısından önemli sonuçları vardır. Kandaki şekilli elamanlar kesitteki merkeze doğru itilerek, damarların merkezinden akma eğilimi gösterirler, böylece viskozitenin azalması sağlanır (95).

Shear stress, makaslama ve akış meydana getiren bir sıvı tabakasının birim alanına düşen kuvvettir. Birimi, Uluslararası Birimler Sisteminde (SI) mPa (milipascal)'dır. Shear stress, akış hızıyla direkt ve damar çapıyla ters orantılı olarak ilişkilidir. Böylece kan, dar damarlarda (ör: arterial stenozlar, arteriyoller ve kapillerler) hızla aktığı zaman shear stress en yüksek değerini alır. Shear rate ise birbirine bitişik veya en yakın sıvı tabakalar arasındaki hız gradyentidir. Birimi s^{-1} dir. Uluslar arası birim sisteminde (SI) viskozitenin birimi pascal saniyedir (Pa.s.). Pa.s. birimi; $kg^{-1} \cdot s^{-1}$ yani (kütle) $^{-1}$ (zaman) $^{-1}$ veya $N \cdot ms^{-2}$ ile eşdeğerdir. Geleneksel metrik birim sistemindeki (CGS) viskozite birimi poise ($gcm^{-1} s^{-1}$)' dir. 1 poise (puvaz)= 0,1 Pa.s veya 1cP (santipuvaz) = 1mPa.s' dir (96).



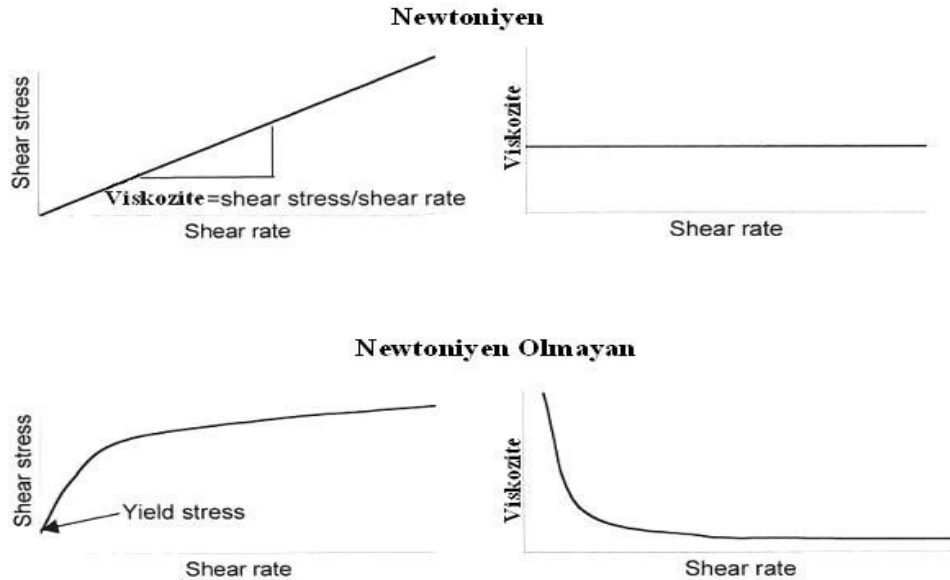
Şekil 6: Uzunlamasına bir tüp içinde laminar (eksensel) akış sırasında hız ve shear profillerinin değişimi (97).

Şekil 6’da görüldüğü gibi kabul edilen hız profili paraboliktir ve tüpün ekseninde maksimum, tüp duvarı yakınında ise minimumdur. Aksine birbirlerine yakın akışkan tabakaları arasındaki hız farkı (shear rate) tüp ekseninde minimum ve tüp duvarı yakınında maksimumdur (97).

Bir akışkanı harekete geçirmek için gereken kayma kuvveti “shear stress”, bu kuvvetin oluşturduğu hız ise “shear rate” olarak ta adlandırılabilir (95,98). Dolaşım sisteminde damarlar, bir ağacın dalları gibi perifere gittikçe inceler, sayıları hızla artan damar ağının kesit alanı, büyük arterlerin kesit alanından çok daha büyüktür. Bu nedenle, kan arteriol ağında, kalın arterlerde olduğundan çok daha yavaş hareket eder (99). Bir akışkanın viskozitesi shear stress’in shear rate’ e oranıyla hesaplanabilir. Viskozitenin tersi akışkanlığı ifade eder (93, 97,100).

$$\text{Akışkanlık } (\phi) = 1/\text{Viskozite}(\eta) \quad (93)$$

Newtoniyen akışkanlarda viskozite, shear stress ya da shear rate’teki değişimlerden bağımsızdır. Bu akışkanlar için shear stress–shear rate doğrusal ilişkisinde doğrunun eğimi sabittir ve dolayısıyla viskozite de sabittir. Newtoniyen olmayan akışkanlarda, viskozite sabit değildir (97,100).



Şekil 7: Newtoniyen ve newtoniyen olmayan akışkanlar için shear stress–shear rate ve viskozite – shear rate ilişkileri

Newtoniyen olmayan bir akışkanın viskozitesi, artan shear rate ile azalabilir (shear seyrelme davranışı) ya da artabilir (shear yoğunlaşma davranışı). Bu nedenle viskozitesi kayma hızına göre değişir. Laminer akım sırasında, sıvı tabakalarının birbiri üzerinde kaymasını sağlayan kayma kuvvetinin büyük olduğu hızlı akımlarda, diğer sıvıların aksine kanın viskozitesi azalır ve daha akışkan hale gelir (98,100,101,102).

Newtoniyen olmayan akışkanlar shear stress' in alt sınırında yield stress denilen bir stress değerine sahip olmaktadır. Bu durumda shear rate sıfırdır (akış yok) ve sonsuz bir viskozite değeri düşünülebilir. Yield stress değeri akışkan tabakalarının harekete geçirilebilmesi için, shear stress değerinin aşılması gereken en düşük olduğu stres değeri olarak tanımlanabilir. Başka bir deyişle akış olabilmesi için shear stress' in yield stress değerini aşması gerekir (94,95,98,100). Newtoniyen olmayan sıvıların akış davranışı zamana da bağlıdır. Akışkanların her iki sınıfı için viskozite, sıcaklıkla değişir ve çoğu akışkanın viskozitesi sıcaklık arttıkça azalmaktadır (100). Hemoreoloji' nin ilgi alanını oluşturan kan ve heterojen elemanlara sahip diğer çoğu biyolojik sıvı, newtoniyen olmayan akışkanlar sınıfına girerler ve viskoplastik davranış gösterirler. Uygulanan shear stress çok küçükse bu tür akışkanlarda akış olmaz. Viskoplastik akışkanların davranışı, uygulanan shear stress yield stress'den daha az ise katılara benzer. Shear stress, yield stress'i bir kere aşarsa, viskoplastik akışkan normal bir akışkan gibi akar. Plazma ise newtoniyen bir akışkan özelliğine sahiptir.

10.3.2. Kanın reolojik özellikleri

Kanın newtoniyen olmayan davranışı, içeriğini oluşturan hücre elemanları'nın (Eritrositler, Lökositler ve Trombositler, kanın yaklaşık olarak hacminin % 45'ini oluşturmaktadırlar) varlığından kaynaklanmaktadır. Kanın hemoreolojik özellikleri kan viskozitesi, plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesi, hematokrit, trombosit agregasyonu gibi kavramları içermektedir (103).

Hemoreolojiyi etkileyen faktörler:

- Eritrositlerin sayısı ve büyüklüğü,
- Eritrosit agregasyonu (düşük shear şartları altında),
- Eritrosit deformabilitesi (yüksek shear şartları altında),

- Hematokrit (97,104),
- Enflamasyon (97,105),
- Hipertermi-hipotermi,
- Total protein (albümin, globulin, fibrinojen) ve kolesterol,
- Volüm genişleticiler (hemodilüsyon),
- Hidrasyon-dehidratasyon (yanık-diyare),
- Hipertansiyon,
- Sempatik-parasempatik aktivite,
- Çeşitli anestezi ilaçları ve hastalıklar hemoreolojiyi etkileyebilmektedir (27,106,107,108,109).

10.3.2.1. Kan viskozitesi

Kan viskozitesi, kanın akışına karşı olan esas direncini ifade etmektedir ve bu direnç, kan akışı sırasında plazma proteinleri ve kan hücreleri arasındaki sürtünme etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır (97). Kan viskozitesi, hematokrit (hücrelerin hacim oranı), eritrosit agregasyonu (Düşük shear şartları altında), eritrosit deformabilitesi (yüksek shear şartları altında) ve plazma viskozitesiyle tanımlanabilir (97,104). Özellikle hematokrit, eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi newtoniyen olmayan akış karakteristiğine katkıda bulunur (103). Yani aynı fiziksel şartlar ele alındığında sıvılar arasındaki viskozite farkları, içerdikleri partiküllerin konsantrasyonları ve yapılarındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Saf suyun 20 °C’de viskozitesi 1 mPa. s (milipaskal× saniye), 37 °C’de tam kan viskozitesinin normal değeri 2–4 mPa.s ve plazma viskozitesinin normal değeri ise 1.5 mPa.s’dir (110). Kan viskozitesinde en önemli etken eritrositlerdir (111). Eritrosit sayısı ve büyüklüklerinin artması viskoziteyi artırır, özellikle venöz kanda CO₂’in yükselmesi ve eritrositlerde Cl⁻ göçü meydana gelmesi ile viskozite artar. Eritrositlerde Cl⁻ göçü olması ile osmotik basınç artmakta ve bunu dengelemek için eritrositler kendi hücrelerine su çekerek hacimleri büyümektedir (112). Sıcaklık, shear rate, hematokrit, volüm genişleticiler kan viskozitesi üzerine etkilidirler. Sıcaklık düştükçe, hematokrit (Hct) arttıkça, shear rate düştükçe ve kan volüm genişleticileri (özellikle yüksek molekül ağırlıklı) kan viskozitesini artırmaktadır (108).

10.3.2.2. Hematokrit

Hematokrit, kandaki eritrositlerin hacim yüzdesidir ve kan viskozitesinin önemli bir elemanıdır (95,98,103). Erişkin bir insanda normal değeri % 40–45 arasında değişmektedir (94). Tablo 5’te hematokrit’i oluşturan hücrelerin çeşitli özellikleri görülmektedir.

Tablo 5: Kan hücrelerinin çeşitli özellikleri (113)

Hücre Tipi	Hücre Şekli	mm ³ , teki miktar	Hacim Yüzdesi
Eritrositler	Bikonkav disk	$4-6 \times 10^6$	45
Lökositler	Küresel	$4-11 \times 10^3$	1
Trombositler	Çeşitli	$250-500 \times 10^3$	

Hematokrit, dinamik bir parametredir ve fizyolojik, patofizyolojik süreçlerde hatta psikosomatik süreçlerde bile anlamlı ve hızlı olarak değişebilmektedir. Hematokritteki akut bir artış ya damar içi (intravasküler) hacmin azalmasından dolayı dolaşım sisteminde yer alan eritrosit kütlelerinde rölatif bir artıştan (100) veya hematokritteki lineer bir artıştan kaynaklanabilir. Hematokrit artışı kan viskozitesinde eksponansiyel bir artışa, bu artış da trombotik olaylarda ya da kardiyovasküler nedenli ölümlerde de bir artış meydana getirmektedir (97). Bu değişiklikler büyük damarlarda da hissedilirler. Bununla birlikte çapı 100 μm ’ den küçük arteriol ve venüllerde, hematokritle viskozitenin değişimi daha büyük arter ve venlere göre daha az olmaktadır (112). İyi bilinen bir örnek olarak, akut stres durumunda katekolamin salınımı sonucunda anlamlı olarak dolaşım sisteminde hacimsel bir azalma ve kan basıncında bir artış meydana gelmesi verilebilir. Vasküler alandan interstisiyel alana bir sıvı değişimini bu akut etki izler ve sonuç olarak mutlak eritrosit kütlelerinde bir artma olmasa bile bir hematokrit artışı meydana gelir. Buna ek olarak bu sıvı değişimi aynı zamanda plazma protein konsantrasyonunu etkiler ve böylece plazma viskozitesinde bir artışa neden olur. Aynı zamanda katekolamin salınımı gibi uyarılar dolaşım sisteminde aktif olarak dolaşan eritrositlerin mutlak kütlelerini etkileyebilir.

Hematokritteki ve dolayısıyla kan viskozitesindeki bu hızlı iniş çıkışlar, vasküler otoregülasyon mekanizmalarıyla telafi edilir. Bununla birlikte telafi edilebilmesi, dokudaki otoregülasyon rezervlerinin yeterliliğine bağlı olmaktadır. Eğer bu rezerv daha önce diğer bir hemodinamik stres yüzünden tükenmişse o zaman hematokrit artışından dolayı ekstra

hemoreolojik yük ortaya çıkar ve doku fonksiyonları negatif olarak etkilenir (100). Kan viskozitesindeki değişiklikler kan akımını etkiler. Hematokritteki düşme viskoziteyi azaltır. Anemide sadece kanın oksijen içeriği azalmaz ayrıca anemide kan viskozitesi azaldıkça kan akım hızı da artar (108). Kardiovasküler hastalıkların oluşumunda kan hiperviskozitesi yardımcı faktördür. Kan viskozitesi artışının kronik etkilerinin damar duvarı üzerinde anatomik değişikliklere neden olur. Mesela karotid intimanın medial kısmının kalınlığının artışına neden olur. Epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki iskemik kardivasküler hastalıkların ve stroke riskini hiperviskozite artırmaktadır (114). Yapılan bir araştırmada, 4.3 c.p. ve üzeri kan viskozitesine sahip olgularda derin ven trombozunun gelişme riskinin ve fibrinojen konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (98).

David ve ark.'nın (108) yaptığı çalışmada vücut ısı 37 °C'den 22 °C'ye düşürüldüğünde kan viskozitesinin % 50'den % 300'e kadar yükselebildiğini bulmuşlardır. Viskozite 4.5–450 shear rate ve 0–37 °C aralığında çalışmışlar. 15 °C'nin altında ve düşük shear rate viskozite değerleri yüksek bulmuşlar. Hct'nin azalması özellikle % 22.5'in altına inmesi viskoziteyi düşürdüğünü bildirmişlerdir. Hemodilüsyon kan viskozitesini azaltmaktadır. Kan viskozitesi kan basıncı ve kan akımı ile ilişkilidir. Kan basıncı ve kan akımı kan viskozitesi ile indirekt olarak orantılıdır. Shear rate artıkça viskozite azalır. Shear rate kan akım hızı ve damarların boyutu ile orantılıdır. Yüksek shear rate büyük arter ve büyük kan akım hızında mevcutken düşük shear rate ise kan akım hızı düşük olan mikrosirküler damarlarda mevcuttur.

Mikro damarlardaki parietal plazma tabakası ve akış direnci sıkı bir şekilde hematokrite bağlıdır. Genişliği 5 ile 25 µm olan mikrodamarlarda akan kanın normal reolojik özellikleri ve böylece normal kan akış yapısı şu şartlar altında sürdürülebilir;

- a) Lokal hematokrit belli bir değeri aşmadığında
- b) Eritrositler akışta agrege olmayıp normal deformabiliteye sahip olduğunda

Hematokrit artarsa, normal akış şartları düzensizleşir ve mikro damar lüminasındaki kan akışkanlığı kaçınılmaz olarak bozulur (115).

Pratikte kullanılan viskozite ölçüm yöntemleri, kapiller viskometre, falling-ball viskometre ve rotasyonel viskometre kullanılarak yapılan ölçümlerdir. Rotasyonel viskometrede çalışma prensibi; biri sabit diğeri hareketli iki yüzey arasındaki sıvının

yırtılma direncini ölçme esasına dayanmaktadır. Bu yöntemlerin dışında floresan moleküllerle yapılan ölçümler, lazer absorpsiyonuna dayanan ölçüm yöntemleri de bulunmaktadır (116).

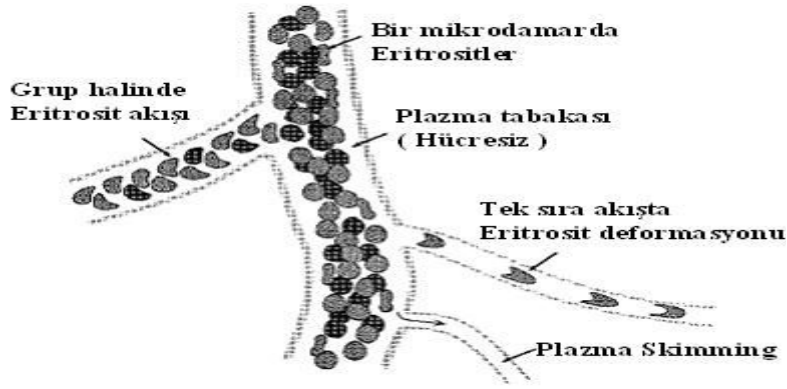
7.3.2.3. Plazma viskozitesi

Plazma, yüzden fazla protein içeren ileri derece kompleks damar içi bir sıvıdır. Kanın akışkan kısmını oluşturan plazma pek çok iyonu, inorganik molekülleri, vücudun çeşitli kısımlarına taşıyan veya diğer maddelerin taşınmasına yardım eden organik yapıları içermektedir (117).

Plazma, ağırlığının yaklaşık % 8'ini oluşturan dört temel protein tipini (fibrinojen, globülin, albümin, lipoprotein) içeren ve % 90'ı su olan seyreltik bir elektrolit solüsyonudur (94,110). Proteinlerin plazma viskoziteleri üzerine etkisi onların moleküler yapısı ve moleküler ağırlığına bağlıdır. Daha az küremsi yapı, daha yüksek molekül ağırlığı, daha yüksek agregasyon kapasitesi, daha yüksek sıcaklık veya pH hassasiyeti bir proteinin plazma viskozitesini yükseltir. Plazma viskozitesi enflamasyon ve doku hasarı ile ilişkilidir. Hiperviskozite sendromunda plazma viskozitesi ESR den daha iyi göstergedir (105).

Albümin, globülin ve fibrinojen gibi plazma proteinleri, plazmanın viskozitesini etkiler. Özellikle fibrinojen seviyesi, eritrositler arasındaki agregasyonu artırarak kan viskozitesini artırır (118,119). Fibrinojen kanın pıhtılaşmasından sorumlu bir proteindir. Bir antikoagülan olmadığında kan pıhtılaştığı zaman fibrinojen, fibrine polimerize olur (94). Kendi içinde α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ globülin'e ayrılan (120) globülin, lipitler ve diğer suda çözünmüş olan maddeleri taşımaktadır. Aynı zamanda globülin, bakteri ve virüslerle mücadele eden antikorları içermektedir. Lipoproteinler ise lipitlerin hücreye taşınmasında rol almaktadır (121). Plazmanın içeriği plazma proteinlerinin varlığı haricinde intertisiyel sıvıyla hemen hemen aynıdır (94). Bazı durumlarda plazma proteinlerinin miktarı değişir. Yaygın yanıklarda, plazma sıvısı dokulara sızdığı için plazma protein miktarı artar. Yine dehidratasyonda, diare gibi durumlarda su kaybına bağlı olarak plazma protein miktarı artar. Plazma protein miktarını azaltan hastalıklardan bazılarını ise şöyle sıralayabiliriz. Hemoraji, karaciğer sirozu, nefrit ve nefrotik sendrom, uzun süren açlık, barsakta emilimin bozulduğu durumlarda hipoproteinemi durumu gelişebilmektedir (112). Plazma, kandaki

hücrel elemanlardan uzaklaştırılmış bir fazdır ve böylece plazma viskozitesindeki bir değişiklik, hematokrit ve hücrel elemanların özelliklerine bakılmaksızın direkt olarak kan viskozitesini etkilemektedir (100). Plazma viskozitesini başlıca, eritrosit agregasyonundan da sorumlu olan fibrinojen ve gama globülinlerin konsantrasyonları belirlemektedir. Plazma viskozitesi aynı zamanda plazma lipit konsantrasyonuna da bağlı değişmektedir (122). Arterlerde, trombositce zengin plazma, damar duvarı yakınlarında akarken eritrositler merkezde akmaktadırlar. Plazma viskozitesi paraproteinemi durumunda şiddetli olarak arttığında bir hiperviskozite sendromu sıkça görülmektedir (104). Genelde plazma viskozitesinin seviyesi, hastalık süreçleri için spesifik olmayan iyi bir indikatördür ve akut faz reaksiyonlarıyla ilgili patofizyolojik şartlarda artar. Bu artış plazma protein içeriğiyle ilişkilidir. Fibrinojen, immunoglobülin gibi akut faz reaktanları hastalık süreçlerinde plazma viskozitesinin spesifik olmayan artışına neden olmaktadır (97,100). Kan çok dar damarlarda aktığında görünür viskozluk katsayısı küçülmekte, akıcılığı ise artmaktadır. Bu olay akış sırasında tüpün çeperlerine yakın kesimlerinde, hücrelerin bulunmadığı saf bir plazma tabakasının oluşumu ile açıklanabilmektedir. Akış hızı artarsa eritrositlerin eksende toplanma olasılığı artmakta, bağlı viskozluk katsayısı daha da küçülmektedir. Damar çeperine yakın daha çok plazma akımı olduğundan dik açı ile ayrılan yan dallarda eritrosit sayısı azalır. Plazma skimming diye ifade edilen, eritrosit bulunmayan plazma akışı anlamına da gelen bu olay, belli organ ve dokulardaki eritrositlerin fizyolojik olarak homojen olmayan dağılımıyla ve fonksiyonel olarak inaktif kapillerlerin varlığıyla ilişkili olmaktadır. Bu olay aynı zamanda kapillerlerde viskozitenin büyük damarlara göre % 25 daha düşük olmasına neden olur. Eritrositlerin kılcal damarlara deforme olarak geçtikleri tek sıra akış denilen akışta ise iki eritrosit arasında kalan plazma sıvısının karıştırıldığı ve dolayısıyla çeperlerden madde alışverişinin arttığı kabul edilmektedir (110,111,115). (Şekil 8)



Şekil 8: Mikrovasküler bölgede kan akışı (115)

10.3.2.4. Eritrosit agregasyonu

Eritrosit agregasyonu mikrodolaşım düzeyinde problem yaratan önemli hemoreolojik parametrelerden birisidir. Örneğin venlerde düşük shear şartları altında tromboz oluşumunda direkt etkili olmaktadır (123). Eritrositlerin damar içi agregasyonunun, yüksek moleküler plazma bileşenleri (fibrinojen, immünoglobülinler, patolojik makromoleküller, yapay olarak infüze edilen makromoleküller) yardımıyla eritrositlerin birbirleriyle bağlanmaları sonucu mümkün olduğu, eskiden beri iyi biliniyor. Eritrosit agregasyonu, eritrositin hücre şekli, eritrosit deformabilitesi, yüzey yükü gibi eritrositlerin özelliklerinden ya da pH, sıcaklık ve shear stress gibi kanda ortaya çıkan fiziksel ve kimyasal faktörlerden etkilenmektedir (115,124).

Hücre membranının lipid bileşimindeki değişimler eritrosit agregasyonuna neden olur. Plazma lipid seviyesinin de eritrosit agregasyonunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hiperlipidemik şartlar yüksek eritrosit agregasyonuna neden olan faktörlerden birisidir (125). Eritrosit membranına bağlı sialik asit' in karboksil grupları eritrosit yüzeyinin itici gücünü oluşturan negatif yükünden sorumludur. Eritrosit agregasyonu da hücrelerin negatif yüzey yükündeki değişimler sonucunda oluşur. Membran sialik asit bileşeni disagregasyonda rol oynamaktadır. Dolayısıyla serum sialik asit miktarındaki artış agregasyonla sonuçlanır (126). Agregasyon iki adımlı bir süreçtir: ilk olarak eritrositler uzun zincirlerle bir araya gelirler (rulo oluşumu). Daha sonra bu zincirler aynı boyutlu küreler oluştururlar. Bu sürecin gerçekleşmesi için çözeltide bir elektrolit ve nötral ya da negatif yüklü bir makromolekül ve metabolik olarak aktif

eritrositler olmalıdır. Eğer bu şartlar oluşmazsa, eritrositler agregasyona uğramazlar ya da biçimsiz agregasyonlar meydana getirirler (100,127,128).

Eritrosit agregasyonu, geleneksel eritrosit sedimantasyon hızı testi, fotometri ya da düşük-shear viskozimetri yöntemleriyle ölçülebilir (97). Eritrosit agregasyonu, görünür viskozitenin artışına neden olan azalmış bir hız profilinin ortaya çıkmasına ve aynı zamanda daha fazla eksensel birikmeye neden olur bu da damar duvarı yakınında daha kalın bir hücresiz plazma tabakasının oluşmasını sağlar. Böylece bazı agregasyonlar genel olarak görünür viskoziteyi artırırken, yeteri kadar yüksek seviyede agregasyon zıt bir etki yapabilir (92). Eritrosit agregasyonunun artışıyla kan viskozitesi de artmakta ve lokal kan akışı azalmaktadır. Bu da endotelial hücre hasarına neden olan lokal asidoza ve trombosit agregasyonuna neden olur. Artmış eritrosit agregasyonu arterial ve venöz sistemde tromboz için bağımsız bir risk faktörüdür (123). Haptoglobülin, seruloplazmin, lipoprotein, immün (gama) globülin artışı eritrositlerde rulo formasyonuna ve agregasyona neden olur. Birim yüzeye düşen ağırlık arttığı için sedimantasyon artar. Albümin artışı ise sedimantasyonu azaltır (112). Hipertansiyon ve hiperkolestrolemisi olan hastalarda eritrosit agregasyonun da artış bulunmuştur. Kardiyovasküler risk faktörleri de, eritrosit agregasyonu artışıyla ilişkilidir. Hiperkolestrolemi de, Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)-kolesterol, trigilserit konsantrasyonları agregasyon parametreleriyle pozitif olarak ilişkilidir (126). Eritrositlerin spesifik reseptörler aracılığıyla endotel ile etkileşmesi patolojik şartlar altında gerçekleşmektedir. Eritrosit agregasyonu kanın shear seyrelme davranışının temel bileşenidir. Diğer bileşen lokal akışkan kuvvetleri altında olan eritrosit deformasyonudur (92). Eritrositlerin endotel ile etkileşmesi hipertansiyon, diyabet ve trombozis gibi çoğu patolojik durumda artar (127).

10.3.2.5. Eritrosit deformabilitesi

Eritrosit reolojisi kan viskozitesinin temel bileşenidir. Eritrositin özelliğini belirleyen, fizyolojik olarak yüzey/hacim oranı, iç viskozitesi ve membran özelliklerine bağlı olan deformabilitedir. Eritrositlerin normal şekilleri yaklaşık 8 µm çapında, 2 µm kalınlığında bikonkav disk şeklindedir. Eritrositler uygulanan kuvvetlere karşı şekil değiştirerek yanıt verirler. Bu olaya eritrosit deformabilitesi denilmektedir (100). Eritrosit membranı mekanik, osmotik ve oksidatif strese rağmen eritrositin 120 günlük hayatını sürdürmesine olanak sağlayacak şekilde deformabiliteye sahip kompleks bir yapıdadır. Eritrositin

viskoelastik karakteristiği membran lipitleri ve proteinleriyle ilgilidir (129). Eritrositler elastik madde davranışındadırlar ve böylece deformasyon kuvveti ortadan kalktığı zaman eski şeklini alabilmektedirler (100).

10.3.2.6. Lökosit reolojisi

Lökosit reolojisi özellikle inflamasyon ve iskemi durumlarında mikro dolaşımda ayrı bir öneme sahiptir (97,105). Artmış sertliğe ek olarak nötrofil aktivasyonu, kemotaktik ajanların, serbest oksijen radikallerinin ve proteolitik enzimlerin hücre tarafından büyük miktarda üretilmesi sonucunda artan sekretuar aktivite seviyesiyle ilişkilidir. Deneysel çalışmalarla, aktive olmuş nötrofillerle inkübe edilen eritrositlerin agregate olma yetisinde artış gösterilmiştir. Hem serbest oksijen radikalleri hem de proteolitik enzimler aktive olmuş nötrofil-eritrosit etkileşiminde rol oynamaktadır (100,130). Ayrıca inflamasyon sırasında post kapiller venüllerde nötrofil adhezyonu iskemide önemli rol oynarken, monositler ve nötrofillerin arterlerdeki adhezyonu atherogenez ve trombogenez için önemli bir role sahip olmaktadır (97).

10.3.2.7. Trombosit adhezyonu ve agregasyonu

Damar endoteli hasara uğradığında, dolaşımdaki trombositler, bir trombosit agonisti olan kollajen ile temas eder ve aktive olurlar. Trombositler üzerlerindeki integrin reseptör $\alpha 2\beta 3$ 'ün aktivasyonu ile fibrinojene bağlanır ve şekil değişikliğine uğrayarak agregasyon oluşur (131). Akış hızı yavaş olan venlerde trombosit adhezyonu sıkça görülmektedir. Üçlü sarmal yapıdaki kollajenlerle adhezyon daha kolay olmaktadır. Ayrıca adhezyon olayının gerçekleşmesi için Mg^{++} ve Mn^{++} gibi Ca^{++} antagonisti iyonların olması gerekmektedir. Ortamda kollojen monomerlerinin bulunması da adhezyonu kuvvetlendirir. Trombositlerin, dolaşım sisteminde kan akımının hızlı olduğu bölgelerde, adhezyon yapabilmesi için, von Willebrand Faktör (vWF) denilen bir yapı gerekmektedir. vWF megakaryositler ve endotel hücreleri tarafından üretilir ve trombositlerin α granüllerinde depolanır. Faktör endotel hücrelerinden salgılandığında, subendotelial matrikste birikir ve trombosit adhezyonunu kuvvetlendirir. Faktörün etkinliği, plazmada bulunan pıhtılaşma faktörlerinden Faktör VIII (FVIII) ile birlikte sağlanır (132). Yüksek shear rate, endotel fonksiyonunda değişime neden olur ve prostasiklin, NO, tPA gibi endotelial koruyucular, doku faktörü, vWF, endotelin gibi protrombotik ve proinflamatuvar endotelial mediatörlerin salınımına yol

açar (133,134). Yüksek shear rate trombosit aktivasyonu sağlayarak hemostaz ve tromboz oluşumuna neden olur. Yüksek shear rate'de trombositlerin direkt aktivasyonu ile trombositlerden zengin beyaz trombus oluşur. Bu da arterial trombusun başlangıç aşamasını oluşturur. Yüksek shear rate vWF ve trombosit membranı glikoprotein reseptörleri Ib, IIb ve IIIa'nın aktivasyonu ile subendotelyal trombosit adhezyonu ve trombus oluşumundan sorumlu olmaktadır (fibrinojenden bağımsız). Yüksek shear rate'lerde ve polisitemi şartlarında artmış eritrosit sayısı, trombositler üzerine fiziksel baskı oluşturarak trombositlerin damar duvarına doğru itilmesine neden olur. Düşük shear rate ise damar duvarına fibrinojen, LDL - kolesterol infiltrasyonu, trombosit adhezyonu, monosit adhezyonunu kolaylaştırarak aterosklerotik plak oluşumuna zemin hazırlar. Düşük shear rate yine trombosit agregasyonuna neden olduğundan venöz tromboz ve düşük shear arterial tromboz gelişimine yol açar. Düşük shear rate'lerde eritrosit agregasyonunda artış sebebi ile dolaylı hematokrit artışı eritrositlerden ADP salınımını artırarak trombosit agregasyonunda artışa yol açar. Eritrosit hacminde artış, eritrosit deformabilitesinde azalma da, yine trombosit adhezyonunda artışa neden olmaktadır (97).

10.4. Onkotik Basınç

İntersitisyumdaki sıvı; filtrasyon veya difüzyon yolu ile kapillerlerden geçmektedir. İntersitisyel sıvı ile plazma arasındaki fark protein içeriğidir. Proteinler kapiller duvarlardan kolaylıkla dışarı çıkamadığı için intersitisyel sıvının protein içeriği plazmadan daha azdır. Kapillerler içindeki basınç, sıvı ve içinde çözünen maddelerin kapiller porlarından geçerek intersitisyel aralığa geçmesini sağlar. Bu olaya zıt olarak plazma proteinleri tarafından meydana getirilen ozmotik basınç sıvıların intersitisyel alandan kana osmoz yoluyla geçişini sağlar. Bu ozmotik basınç önemli miktarda sıvı volümünün kandan intersitisyel alana kaybını engeller.

Kapiller membrandan sıvı geçişini belirleyen 4 ana etken şunlardır;

- 1) Kapiller basınç
- 2) İntersitisyel sıvı basıncı
- 3) Plazma kolloid ozmotik basınç
- 4) İntersitisyel sıvı ozmotik basınç

Osmolarite, bir litre solüsyon içindeki osmotik olarak aktif partiküllerin osmol cinsinden konsantrasyonu olarak tanımlanır. Birimi **miliosmol/Litre (mosmol/L)**'dir. Vücut sıvılarının yaklaşık osmolaritesi 280 mosmol /L kadardır (135).

Osmolalite: 1 kg solüsyon içindeki osmotik olarak aktif partiküllerin osmol cinsinden konsantrasyonudur. Birimi **miliosmol/kg (mosmol/kg)**'dir. Normal plazma osmolalitesi yaklaşık 285–295 mOsm/kg H₂O arasındadır. Plazma osmolalitesi şu formülle hesaplanabilir (136)

$$\text{Plazma osmolalitesi} = 2 \times \text{plazma (Na}^+) + (\text{glukoz} / 18) + (\text{üre} / 2,8).$$

Osmotik geçişi engelleyen basıncın değeri **osmotik basınç** olarak isimlendirilir. İyonik kompozisyonlarda belirgin farklılık olmamasına rağmen intrasellüler ve ekstrasellüler sıvılar yaklaşık aynı osmolarite değerine sahiptir. İntrasellüler osmolarite değeri genelde değişmez. Fakat ekstrasellüler osmolaritede meydana gelen değişiklikler bu iki kompartman arasında sıvı hareketine neden olur. Hipotonik bir solüsyonun infüzyonu, ekstrasellüler osmolaritenin düşmesine ve bunun sonucu da elektrolit seviyelerindeki

farklılık oranında suyun intrasellüler sahaya geçmesine neden olur. Tam tersi olarak da, hipertonic bir solüsyonun infüzyonu, suyun intrasellüler sahadan ekstrasellüler sahaya geçmesine neden olur (135). RL plazma osmolalitesini düşürürken İzotonik ve HES solüsyonlarının plazma osmolalitesini koruduğu bildirilmiştir (137). Hepatik lipogenezdeki artış plazma albümin konsantrasyonunu, plazma onkotik basıncını, viskozitenin lokal etkisi ile de hepatik sinüzoidal seviyesini ve üriner protein kaybını etkilemektedir (138).

Proteinler, plazmada ve interstisyel sıvıda çözülmüş olarak bulunurlar ve yarı geçirgen bir zar olan kapiller membrandan kolayca geçemezler. Plazma protein konsantrasyonları, interstisyel sıvıdaki konsantrasyonlarına oranla yaklaşık üç kat daha fazladır. Plazma kolloid onkotik basıncı sıvıyı damar içinde tutan en önemli güçlerden biri olup, temel bileşenini kapiller membran porlarından geçmeyen plazma proteinleri oluşturmaktadır (139).

Onkotik basıncı etkileyen faktörleri şu şekilde sınıflayabiliriz:

Onkotik basıncı azaltan faktörler:

1. Protein kaybı

- Protein kaybettiren nefropati,
- Nefrotik sendrom,
- Kistik fibrozis,
- İnflamatuar barsak hastalığı,
- Preeklampsia,
- Yanık,
- Lenfatik blokajın olduğu konstrüktif perikardit,
- Tümöre bağlı mezenterik blokaj.

2. Albümin sentezinin azalması

- Karaciğer hastalığı,
- Malnütrisyon.

3. Hipotonik sıvı resüsitasyonu (hemodilüsyon)

Onkotik basıncı artıran faktörler:

1-Protein (başta albümin olmak üzere) yapımının artması,

2-Albümin atılımının veya yıkılımının azalması,

3-Hemokonsatrasyon,

4-Yüksek molekül ağırlıklı sıvı resüsitasyonu (140,141,142).

Plazma proteinleri ortalama molekül ağırlığı 69.000 Da olan **albümin**, 140.000 Da olan **globulin** ve 400.000 Da olan **fibrinojen** proteinlerinin karışımıdır. Ozmotik basınç erimiş halde bulunan moleküllerin büyüklüğü tarafından değil moleküllerin sayısı tarafından belirlenmektedir. Plazma toplam kolloid ozmotik basıncının yaklaşık % 80'i albümin fraksiyonundan kaynaklandığından kapiller dinamik açısından özellikle önemli olan etken albümindir (139,143).

Kolloid onkotik basıncın (KOB) normal değeri erişkinler için 25 ± 2 mmHg'dır ve çocuklarda bu değere postnatal birinci aydan sonra ulaşıldığı gösterilmiştir. Kritik hastalarda albümin 2.5 gr/dL'nin ve 15 mmHg'nin altına düştüğünde mortalitenin arttığı gösterilmiştir (141). Normal bir insanın plazmasındaki KOB'nın büyük kısmından erimiş haldeki proteinlerden, diğer bir kısmı ise proteinlerin "donnan etkisi" ile tutmuş olduğu katyonlardan kaynaklanmaktadır (139,143).

Ozmolalitenin düşmesi beyin dahil tüm dokularda ödem oluştururken onkotik basınçta düşme periferik ödem oluşturur, beyni etkilemez. Beyin hasarında ozmolalitede düşme beynin normal bölgelerinde ödem oluşturur. Total ozmolalite değişiklikleri ise çok önemlidir (142).

Hemorajik hipovolemi nedeniyle çok miktarda kristalloid solüsyonları ile replasman yapılan hastalarda plazma proteinlerinin dilüsyonuna bağlı olarak ödem gelişmesi sık görülür. Bu intravasküler onkotik basınçtaki azalmaya bağlıdır. Rölatif olarak kapiller hidrostatik basınç değişmez ve damarsal yapılardan dokulara olan sıvı hareketi artar. Bu sıvı kaçıışı lenfatik sistemle alınından daha fazla olduğu zaman klinik ödem gelişir. Bir diğer örnek ise uzun süre trendelenburg pozisyonunda kalan bir olguda yüzde ödem görülmesidir. Burada ödem plazma onkotik basıncındaki azalmaya bağlı değil, daha çok kapiller hidrostatik basınçtaki artış nedeniyledir. Tonisite ise solüsyonun hücre volümüne etkisidir. İzotonik solüsyon hücre volümünü etkilemezken, hipotonik olanlar arttırır, hipertonic olanlar azaltır (140).

10.5. Sıvı Replasmanı İçin Kullanılabilen Solüsyonlar

Hangi grup hasta olursa olsun sıvı tedavisinin temel amacı, uygun intravasküler volümü sürdürmek, sol ventrikül dolum basınçlarını, kalp debisini, kan basıncını ve bununla birlikte dokulara uygun O₂ sunumunu sağlayarak doku bütünlüğünü ve fonksiyonlarını korumaktır. Ancak vücudun sıvı gereksinimi karşılanırken verilecek olan sıvının niteliği ve miktarının, hastaya, özel durumlara ve yapılacak cerrahi girişime bağlı olarak değişebilir (140).

Sıvı tedavisi için **kristalloidler** ve **kolloidler** olmak üzere başlıca iki grup kullanılır. Na⁺ (23 Dalton), K⁺ (39.1 Dalton), Cl⁻ (35.5 Da) ve dekstroze (180 Da) gibi bazı küçük moleküllerin su içinde çözünmesi ile oluşturulan bileşikler **kristalloid** olarak adlandırılırken, albümin, dekstran (70000 Da) gibi çok daha büyük moleküllerin sudaki çözeltilerinden oluşan bileşikler **kolloid** olarak isimlendirilir.

Kristalloidlerin % 75-80'i verildikten 20–30 dakika sonra damar yatağını terk ederken, kolloidler 1–6 saat gibi çok daha uzun süre damar içinde kalarak damar içinde suyun da tutulmasına yardımcı olurlar. Bir gram dekstran 20–25 mL su bağlayarak damar içi sıvı volümünün sürdürülmesine yardımcı olur. Hem elektrolit içeriği hem de ozmolaritesi (278 mOsm/L) açısından plazmaya en yakın olanı **Ringer Laktat (RL)** solüsyonu gibi görünmektedir. RL'deki laktat karaciğerde bikarbonata dönüşerek hem metabolik asidoz oluşumunu önlemede hem de var olan metabolik asidozun tedavisinde faydalı olur. **Serum fizyolojik (SF)** veya **izotonik tuz solüsyonu** olarak da bilinen **% 0.9 NaCl** solüsyonu; elektrolit içeriği (Na⁺:154 mEq/L, Cl⁻:154 mEq/L) açısından fizyolojik olmadığı gibi ozmolaritesi yönünden de izoozmolar değil, hafif hipertondiktir (308 mOsm/L). Fazla verilirse dilüsyonel hiper kloremitik metabolik asidoza neden olur. Eğer hastada hipokloremitik metabolik alkaloz varsa SF tercih edilebilir (144).

Hipertondik kristalloid sıvılardan olan **mannitol** ve **hipertondik NaCl (HS)** ile ilgili pek çok çalışma vardır. Uzun yıllardır ozmoterapi için kullanılan mannitol molekül ağırlığı 182 olan 6 karbonlu bir şekerdir ve değişmeden idrarla atılır, % 20 ve % 25'lik solüsyonları (ozmolaritesi sırayla 1098–1372) vardır. Bu solüsyonlar SSS'nde interstisyel ve intrasellüler alandan intravasküler alana ozmotik etki ile su çekerek yararlı etkilerini gösterirler. Ayrıca beyin omurilik sıvısı (BOS) üretimini azalttıkları da bildirilmiştir.

Hipertonik NaCl uygulamasının yararları yanısıra bildirilen bazı komplikasyonları da vardır. % 10'dan daha yüksek konsantrasyonda bir HS solüsyonunun periferik venden bolus infüzyonu hemolize neden olurken % 7-7.5 HS'in güvenli olduğu ve flebit gelişmediği bildirilmiştir. HS 4 mL/kg gibi düşük volümde kullanılsa da hiperozmolariteye yol açar (140).

% 5 Dekstrozun (253 mOsm/L) sudaki çözeltisindeki şeker hızla metabolize olur ve çözücünün suyunun % 93'ü damar yatağını terk ederek serbestçe vücut sıvılarına dağılır. Böylece başta beyin ödemi olmak üzere bütün vücutta ödemin artmasına neden olur (140).

Kolloid sıvılar plazma yerine geçebilen, plazma proteinlerinin bazı işlevlerini üstlenebilen maddelerdir. Bu işlevlerin en önemlisi onkotik basınç, yani sıvı bağlama kapasitesidir. Bu nedenle plazma genişleticiler de denir. Kapiller ve glomerüler membrandan geçme özellikleri kristaloid sıvılardan daha az ve sınırlıdır. Kolloid sıvıların damar içinde kalabilme özelliği ve süresi; sıvı bağlama kapasitesi, ortalama molekül ağırlıkları, içlerindeki farklı moleküllerin ağırlıklarının dağılımı, içerdiği kolloid madde yoğunluğu ve biyolojik yıkım şekillerine bağlıdır (140). Kritik hastada kolloidler kristalloidlere göre daha fazla hacim genişletmeleri nedeni ile avantajlıdır. Yapılan bir çalışmada (141) % 5 albümin, % 4 jelatin, % 6 HES ve % 0.9 NaCl'nin hacim genişletebilme kapasitelerini değerlendirmişler ve bunun sonucunda albüminin HES, jelatin ve % 0.9 NaCl'ye göre daha avantajlı olduğunu bildirmişlerdir

Hiperonkotik bir sıvı interstisiyumdan sıvı çekerek, interstisiyel ödem ve mikrosirkülasyon bozukluğu durumunda yararlı olabilirken, dehidrate veya böbrek fonksiyonu bozuk hastada sakıncalı olabilir (140).

Günümüzde kullanılmakta olan kolloid sıvılar doğal veya yapay olarak ikiye ayrılır. Pıhtılaşma faktörlerinin hiçbirisini içermeyen **albümin** preparatları % 5 ya da % 25'lik solüsyonlar şeklindedir. İzoaglutininlerin hepsi hazırlanma sırasında uzaklaştırıldığı için hastanın kan tipinden bağımsız olarak verilebilir. Albüminin yarılanma ömrü 16 saattir (140). Albüminin ana fonksiyonu sıvıyı intravasküler alanda tutan kolloid onkotik basıncı (KOB) düzenlenmektir. Albüminin normal plazma konsantrasyonu 3.5-5 gr/dL arasında olup, konsantrasyonu 2.5 gr/dL'nin altına düştüğü zaman plazma onkotik basıncında azalma meydana gelir (141). Fokal serebral iskemide albümin kullanımı ile akut

hemodilüsyon sağlanarak kan viskozitesi azalır ve hemodinamik olarak O₂ sunumu düzelir, trombosit agregasyonu inhibe olur, bunun yanı sıra eritrosit agregasyonu da etkilenir (140).

Taze donmuş plazma doğal kolloid olan sadece bir ya da daha fazla koagülasyon faktörlerinin eksikliği nedeniyle oluşan bir koagülasyon bozukluğunu düzeltmek için verilmelidir (140).

Doğal kolloid sıvılar içinde incelenebilecek olan bir diğer ürün de **eritrosit süpansiyonudur**. Çalışmalar doku O₂ sunumunun en iyi olduğu hematokrit değerini % 30 olarak göstermektedir. Daha yüksek değerlerde O₂ sunumu artmış kan viskozitesi nedeniyle daha da artmazken, % 25'in altında iken O₂ sunumu; azalmış O₂ taşıma kapasitesi nedeniyle düşer. İzovolemik hemodilüsyonun etkilerinin incelendiği bir çalışmada ve akut inme gelişen bir hastada kolloidler ile yapılan normovolemik hemodilüsyonun etkilerinin incelendiği diğer bir çalışmada kan viskozitesini azaltarak perfüzyonu az olan beyin alanında kan akımını düzeltebileceği gösterilmiştir. Yapay kolloidlerin volüm genişletici etkileri doğal kolloidler kadardır ve enfeksiyon riski taşımazlar, teknik ve ekonomik açıdan elde edilmeleri daha kolaydır ve yan etkileri benzerdir (140).

Glikoz polimerlerinden oluşan **dekstran** solüsyonlarından dekstran 70 (Macrodex, molekül ağırlığı 70 000) ve dekstran 40 (Rheomacrodex, molekül ağırlığı 40 000) en çok kullanılan ürünlerdir ve sırası ile % 6 ve 10'luk solüsyonlar halinde bulunurlar. Su bağlama kapasitesi 20–25 mL/g'dır. Dekstran 70'in onkotik basıncı plazmaya benzer ancak dekstran 40'ın onkotik basıncı daha yüksektir, bu nedenle interstisyel boşluktan intravasküler kompartmana aktif olarak su çekebilir. Bu volüm genişlemesi düşük molekül ağırlıklı preparatlarda 3–4 saat, yüksek molekül ağırlıklı preparatlarda 6–8 saat sürer. İnfüzyondan sonraki ilk 24 saat içinde dekstran 40'ın % 60'ı, dekstran 70'in % 35'i intravasküler alandan temizlenir. Bu bileşiklerin daha düşük molekül ağırlıklı fraksiyonları başlıca renal yolla atılır. Dekstran 70 uzun etkili, dekstran 40 hiperonkotik ve daha kısa etkilidir, 3–4 saat sonra etkisi azalır (145).

Dekstran 40 hiperonkotik olduğu için birlikte aynı miktarda kristalloid solüsyon verilmezse dehidratasyon ve diürezde azalmaya neden olur. Renal tübülleri tıkayarak böbrek yetmezliğine de neden olabilir. Uzayan şokta terminal damar yataklarında gelişen

dolaşım bozukluğu, periferik tıkayıcı hastalıklar, serebrovasküler yetmezlik ve viskozite artışı söz konusu olduğu zaman kan akımını kolaylaştırmak ve hızlandırmak için kullanılır.

Dekstranlar, trombosit agregasyonunu azaltarak, FVIII aktivitesini baskılayarak, trombüs erimesini kolaylaştırarak ve kan akımını arttırarak trombotik olaylardan korurlar. Bu etki, verilen miktar ancak 1.5 gr/kg/gün'ü geçtiği zaman pıhtılaşma sorunu yaratmaktadır. Bu etki kısmen; dekstranın volüm genişletici özelliğinden dolayı çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin hemodilüsyonuna bağlı olabilir, fakat yine de hücresel elementlerin ve vasküler endotelyumun dekstranla kaplandığı ve koagölasyon kaskadı işlerliğinin kendi etkisiyle azaltıldığı düşünölmektedir. Kan tiplmesi ve çapraz karşılaştırmayı etkileyebilir. Hastaların % 0.032'nde dekstran ile ilgili alerji benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı dekstran ile yapılan çalışmalarda 3 günden fazla verildiği zaman plazma viskozitesini arttırarak beyin ödemi oluşumunu ve anaflaksi riskini arttırdığı gösterilmiştir (140, 145).

Kısaca dekstranlar (142):

- Trombosit adezyonunu ve lökosit agregasyonu inhibe eder,
- Mikrosirkölasyonda kan akımını arttırır,
- şoktaki hastalara uygulanması terapötik etki gösterir.
 - Hemodilüsyon ile kan viskozitesinin düşürölmesi
 - Dekstran 40 ile kapillerler içinde eritrosit ve trombosit agregasyonunun önleyerek antitrombotik etki gösterirler.

Hidroksietil nişasta (HES) % 0.9 NaCl solüsyonunda enzimatik olarak hidrolize edilmiş % 6'lık amilopektin solüsyonudur. Bu polimerize edilmiş glikoz molekülleri tek tip değildir, % 80'nin molekül ağırlığı 30.000 ile 2.400.000 Da arasında değişir, ortalama molekül ağırlığı 450.000 Da'dur. Molekül ağırlığı 50.000 Da'dan küçük olan molekülör böbrekler tarafından hızla filtre edilirler ve verilen dozun yaklaşık % 30'u ilk 24 saat içinde idrarla atılmış olur. Hidroksietil nişasta ile anaflaktik reaksiyon insidansının oldukça düşük olduğu bildirilmiştir ve hızlı intravasküler volüm genişlemesi gerektiğinde yararlıdır. Yüksek volümlerde pıhtılaşma faktörlerinin dilüsyonu, trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu, FVIII aktivitesinin azalması ve sonuç olarak protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzamaya neden olabildiği için koagölopatisi olan

olgularda kontrendikedir. Son yıllarda geliştirilen ve molekül ağırlığı daha düşük olan (130.000 Da) HES 130 ile koagülasyonun ve böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunduğu ileri sürülmüştür (140).

Hidrolize edilmiş amilopektinin diğer bir şekli olan pentanişasta 264.000 Da olan molekül ağırlığı ile HES 450'den farklı bir kolloid solüsyondur. Molekül ağırlığı daha düşük olduğundan renal atılımı daha hızlıdır. Önceki çalışmalar pentanişastanın pıhtılaşma mekanizması üzerine olan etkilerinin HES'den daha az olduğunu göstermiştir. Pentanişasta infüzyonu kanama zamanını uzatmaz, FVIII üzerine etkisi çok azdır (140).

Kollajenlerin hidrolizi ile 3 tip **jelatin** vardır (Physiogel, Gelofusine, Haemaccel). % 4 yoğunlukta serum fizyolojik içindeki solüsyonları kullanılmaktadır. Pıhtılaşmayı etkilemez ve böbrekten atılırlar. Molekül ağırlıkları nisbeten küçük (30–35.000 Da) olduğu için etkileri kısa (2–3 saat) sürer ve 1mL'si 1.2 mL kan volümünü replase eder (146).

Tüm kolloid solüsyonları hemostaz üzerine etki ederler. Nonspesifik olarak hemodilüsyonun derecesine göre etki ederler. Spesifik olarak da moleküllerin trombosit fonksiyonu, koagülasyon proteinleri ve fibrinolitik sistem üzerine etki ederler. Hemostaz üzerine albümin en az etkili, yüksek molekül ağırlıklı dekstranlar ve HES en belirgin etkiye sahiptir. Jelatin ve orta molekül ağırlıklı HES birbirine benzer ve orta derecede etkilidirler (147).

Hemodilüsyon ile kan viskozitesini azaltırlar, kan akım mekaniğini iyi yönde etkilerler, düşük MA (30000–40000 Da) olanlarda bu etki daha belirgindir (Rheomakrodex). Büyük moleküllü Dekstran ve HES plazma viskozitesinde artış yaparlar. Düşük moleküllü Dekstranlar ve Jelatin plazma viskozitesini ve eritrosit agregasyonunu azaltma eğilimindedirler (144).

HES'in büyük miktarları (1000 mL) FVIII aktivitesinin depresyonu ile pıhtılaşmayı bozabilir (146). Ringer laktat normal % 0.9'luk NaCl'ye göre PT ve aPTT'i önemli derecede azalttığını belirtmişlerdir (148). Kanama zamanı % 0.9'luk NaCl grubunda önemli bir değişiklik göstermezken HES grubunda ileri derecede artış göstermiştir (149,150).

HES'in yüksek molekül ağırlıklı olanların kullanımı ile koagülasyon parametrelerinden; trombosit sayısının azalmasına, aPTT'de uzama, FVIII ve von Willebrand faktör seviyelerinde azalma bildirilmiştir (144,145). Hidroksietil nişastaların % 6'lık olanları 24 saat için yüksek dozlarda (33 mL/kg) kullanılsa bile hematolojik parametrelerde anlamlı değişmelere yol açmadığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, 10 gün boyunca tekrarlanan kullanımlar, FVIII ve von Willebrand faktör seviyelerinde azalmayı da içine alan anormal laboratuvar bulguları ile ilişkilidir (151).

vWF ve FVIIIc'yi azaltan jelatinler hemostaz üzerine en az etkiye sahiptirler. Büyük volümlerde verilince yetersiz pıhtı oluşumuna neden olurlar (144,146).

10.6. Koagülasyon Sistemi

Kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemleri, vücutta etkin bir hemostazın oluşabilmesi için denge halinde çalışmaktadırlar. Normal hemostazda kan damarları, kanın şekilli elemanları (trombositler) ve çeşitli plazma proteinleri (pıhtılaşma faktörleri, fibrinolitik faktörler ve pıhtılaşma inhibitörleri) rol almaktadır. Bu sistemdeki herhangi bir bozukluk artmış kanama eğilimi veya pıhtılaşma eğilimi şeklinde sorunlara yol açar (152). Hemostaz, kan kaybının önlenmesi anlamına gelmektedir. Bir damar zedelendiğinde çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar;

- Damar spazmı gelişimi
- Trombosit tıkaçı oluşumu
- Kanın koagülasyonu sonucu pıhtı oluşumudur

Bu süreçlerden biri veya daha fazlası doğuştan veya edinsel bir anormallik nedeniyle bozulduğunda hemostazda bozulma ve anormal kanamalarla sonuçlanır (153).

10.6.1. Damar spazmı gelişimi

Kan damarı travma nedeniyle hasara uğrar veya kesilirse damarda bir spazm gelişir. Bunun sonucu olarak hasarlanan damardan kan kaybı azalır. Damarın kasılması; sinirsel refleksler, lokal miyojenik spazm ve hasarlanan dokular ile trombositlerden kaynaklanan lokal hümmoral faktörler sonucu gelişir. Sinirsel refleksler; hasarlanan damardan veya çevre dokulardan kaynaklanan ağrı veya diğer uyarılar ile başlatılır. Damar spazmının büyük kısmı olasılıkla damar duvarına doğrudan hasarla başlayan lokal miyojenik kasılmalar sonucu gelişir. Daha küçük damarlarda damar spazmının en önemli sorumlu faktörü, trombositlerin serbestlediği trombaxan A₂'dir. Damarın zedelenme oranına göre spazm derecesi de artar (154).

Damar duvarı fizyolojisi; Damar duvarı endotel hücreleri, bariyer işlevi görür. Kanın çok trombojenik olan subendotelyal içerikle temasını engeller. Ayrıca normal sağlamlıkta olan endotelyal hücrelerin güçlü antikoagülan işlevleri vardır. Bu fonksiyonlarını prostasiklin, nitrik oksit, ADPaz ve plazminojen ile gerçekleştirirler. Prostrasiklin ve nitrik oksit trombositler içinde siklik AMP oluşumunu ilerletirler ve

böylece trombosit aktivasyonunu ve toplanmasını inhibe ederler. Endotel hücreleri hasarlandığında veya aktif hale geçtiğinde koagulan özelliklerin dengesi prokoagulan durum lehine döner. Endotel hücrelerinin hasarı nedeniyle maruz kalınan diğer bir prokoagulan mediyatör ise esasen subendotelyal düz kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından ifade edilen doku faktörüdür. Doku faktörü fibrin pıhtısının oluşumunu başlatan temel faktördür. Endotelyal hücrelerin ve subendotelyal matriksin bu prokoagulan özellikleri endotelyal hasarın tıkaçlanmasını ve kanamanın durdurulmasını sağlar. Aynı zamanda hasarlı alanı çevreleyen normal endotelyal hücreler pıhtının hasarın ötesine yayılmasını ve böylece tüm damarın tromboze olmasını önleyen antikoagulan özellikler sergiler (154).

10.6.2. Trombosit tıkaçı oluşumu

Vücutta kan damarlarında meydana gelen hasar çok küçükse bu hasarlar genelde kan pıhtısı yerine trombosit tıkaçı ile kapatılır. Trombositler hasara uğrayan damar yüzeyine, örneğin damar yüzeyindeki kollajen liflere ve hatta hasarlı endotel hücrelerine değdikleri zaman karakteristiklerini açık bir şekilde değiştirirler. Şişmeye başlarlar, düzensiz bir şekil alarak yüzeylerinden sayısız psödopotlar uzatırlar. Kontraktil proteinleri güçlü bir şekilde kasılarak çok sayıda aktif faktörler içeren granüllerin serbestlemesini sağlarlar. Çok yapışkan duruma gelerek kollajene yapışırlar. ADP salgılayıp enzimleri trombaksan A2 denilen maddeyi yaparlar. ADP ve trombaksan daha sonra çevredeki trombositlere etki ile onları da aktive eder. Bu yeni aktiflenen trombositler diğer aktif trombositlere yapışırlar. Böylece, damarın yırtılan herhangi bir noktasında, hasara uğrayan damar duvarı ya da damar dışı dokular gittikçe artan sayıda trombositin aktive olması ve bu aktiflenen trombositlerin de yeni trombositleri aktive etmesiyle gelişen kısır döngüyü başlatarak trombosit tıkaçının oluşumunu sağlarlar (154).

10.6.3. Pıhtı oluşumu

Hemostazın üçüncü mekanizması kan pıhtısı oluşumudur. Damar duvarı ağır biçimde hasarlanmışsa 15–20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar. Hasarlanma hafifse, pıhtılaşma 1–2 dakika içinde ortaya çıkar. Hasarlanan damar duvarı ve trombositlerden kaynaklanan aktivatör maddeler ve hasarlanan damar duvarına yapışan kan proteinleri pıhtılaşma sürecini başlatır. Damarın yırtılmasından 3–6 dakika sonra eğer damardaki hasar çok geniş

değilse, açıklığın tümü ya da damarın yırtılan ucu pıhtı ile dolar. 20 dakika ya da 1 saat sonra pıhtı retrakte olur. Trombositler pıhtı retraksiyonunda önemli rol oynarlar. Pıhtı oluştuktan sonra iki ayrı yönde gelişme gösterebilir. Fibroblastlarca istila edildikten sonra tüm pıhtı ya bağ dokusuna dönüşür ya da pıhtı eriyebilir (154).

10.6.4. Pıhtılaşmanın fizyolojisi

İnsan vücudunda, kan ve dokularda kan pıhtılaşmasını etkileyen 50'den fazla madde bulunmuştur. Bunların bazıları pıhtılaşmayı sağlar, bu yapılara, prokoagülan yapılar denir. Pıhtılaşmayı inhibe eden yapılara ise antikoagülan denilmektedir. Kanın pıhtılaşp, pıhtılaşmaması bu iki grup madde arasındaki dengeye bağlıdır. Normal yapıdaki insan vücudunda antikoagülan yapılar baskındır. Dolayısıyla kan pıhtılaşmaz. Vasküler yapılarda bir zedelenme meydana geldiği zaman prokoagülanlar aktif hale geçerek baskın hale geçerler. Böylece pıhtı oluşumu gerçekleşir. Koagülasyon konusunda yapılan çalışmalar, pıhtılaşmanın üç basamakta meydana geldiğini belirtmektedirler. Bu basamaklar:

(1) Damarın yırtılması ya da kanın kendisinin hasarlanmasına cevap olarak kanda bir düzineden fazla pıhtılaşma faktörünün rol oynadığı bir dizi kimyasal reaksiyonlar kompleksi meydana gelir. Aktive olan tüm maddeler protrombin aktivatörü denilen bir kompleks oluştururlar.

(2) Protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşümünü katalizler.

(3) Trombin bir enzim görevi yaparak fibrinojeni fibrin iplikçiklerine çevirir. Fibrin iplikçikleri; trombositler, kan hücreleri ve plazmayı da içine alarak pıhtıyı oluşturur (153, 154).

a) Protrombinin trombine dönüşümü; kan damarlarının yırtılması ya da kandaki bazı özel aktivatör maddelerin hasarlanması sonucu oluşan protrombin aktivatörü daha sonra ortamda yeterli kalsiyum varlığında, protrombinin trombine dönüşmesine neden olur. Bunu takip eden basamakta trombin 10–15 sn içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Bu tabloya göre kan pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör genellikle protrombin aktivatörün oluşumudur. Trombositler protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynarlar. Çünkü protrombinin çoğu hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositler üzerindeki protrombin

reseptörleri ile birleşir. Bu bağlanma pıhtılaşmanın gerekli olduğu dokuda protrombinden trombin oluşumunu hızlandırır (153,154).

b) Protrombin ve trombin; Protrombin 68,700 molekül ağırlığında alfa-2-globulin olan bir plazma proteinidir. Normal olarak plazma konsantrasyonu 15 mg/dL' dir. Stabil olmayan bir proteindir. Kolayca daha küçük bileşiklere parçalanabilir. Bu bileşiklerden biri 33,700 molekül ağırlığındaki trombindir. Protrombin karaciğerde sürekli olarak sentezlenir. Pıhtılaşma için vücudun tüm bölgelerinde kullanılır. Karaciğerde protrombin üretimi azalırse plazmadaki konsantrasyonu bir ya da birkaç gün içinde normal pıhtılaşmayı sağlayacak miktarın altına düşer (153,154).

c) Fibrinojenin fibrine dönüşümü-pıhtı oluşumu; fibrinojen plazmada 100–700 mg/dL miktarında bulunan yüksek molekül ağırlıklı bir proteindir. Fibrinojen karaciğerde yapılır ve karaciğer hastalıklarında protrombin konsantrasyonu gibi bazen fibrinojenin dolaşımdaki konsantrasyonu da azalır. Büyük moleküler yapısı nedeniyle normalde az miktarda fibrinojen interstisyel sıvılara geçer. Koagülasyon işlemindeki esas faktörlerden biri olduğu içinde interstisyel sıvı genellikle çok az pıhtılaşır ya da hiç pıhtılaşmaz. Ancak kapillerin permeabilitesi patolojik olarak artarsa fibrinojen pıhtılaşmaya yetecek miktarlarda doku sıvısı içine geçer ve plazma tam kanın pıhtılaşmasına benzer şekilde bu sıvılarda pıhtılaşır (153, 154).

d) Fibrin oluşumunda trombinin fibrinojene etkisi; trombin, proteolitik etkisi olan protein yapısında bir enzimdir. Fibrinojenden fibrin monomeri oluşturur. Böylece fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde pıhtının retikulumunu oluşturacak olan uzun fibrin iplikçiklerine polimerize olurlar. Bu polimerizasyonun ilk aşamasında fibrin monomer molekülleri zayıf nonkovalan hidrojen bağları ile bir arada tutulur. Oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Birkaç dakika içinde fibrin stabilize edici faktörle fibrin monomer molekülleri arasında kovalan bağlar oluşturur. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısı kuvvetlendirilir (153, 154,155).

e) Pıhtı retraksiyonu (büzüşmesi); pıhtı oluştuktan sonra birkaç dakika içinde kasılmaya başlar ve genellikle 20–60 dk içinde pıhtı içindeki sıvının çoğu ayrılır. Bu açığa çıkan sıvıya serum denir, çünkü içinde fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörleri bulunmaz, serum plazmadan bu nedenle farklıdır. Bu faktörlerin yokluğu nedeniyle serum

pıhtılaşmaz. Pıhtının retraksiyonunda trombositler önemli rol oynarlar. Bu nedenle, pıhtının retrakte olamaması dolaşımdaki trombosit sayısının azaldığının bir göstergesidir. Pıhtı retrakte olduğunda yırtılan kan damarının uçları birbirine doğru çekilir ve böylece hemostazın son aşamasına katılır (153,154).

10.6.5. Pıhtılaşmanın başlaması (protrombin aktivatörü oluşumu)

Pıhtılaşmayı başlatan mekanizmalar, damar duvarı ve komşu dokuların veya kanın travmaya uğraması ya da kanın hasarlanmış endotel hücreleriyle teması sonucu gerçekleşir. Protrombin aktivatörü ile protrombin trombine dönüşür (154).

Protrombin aktivatörü gerçekte birbirleriyle sürekli etkileşim halinde olan iki yolla oluşturulur (Şekil 9);

(1) Damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan ekstrinsek yol,

(2) Kanın kendi içinde başlayan intrinsek yol.

Hem ekstrinsek ve hemde intrinsek yolda bir seri farklı plazma proteinleri ve özellikle beta globulinler önemli rol oynar. Daha önce tartışılan pıhtılaşma işleminde görev alan faktörlerle birlikte tümüne kan-pıhtılaşma faktörleri adı verilir ve bunlar çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formlarıdır. Aktif formlarına dönüştürüldüklerinde enzimatik etkileri ile pıhtılaşma işleminin seri reaksiyonları şelalesine neden olurlar (153,154). Pıhtılaşma faktörleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Pıhtılaşma faktörleri

Faktör I	Fibrinojen
Faktör II	Protrombin
Faktör III	Doku tromboplastini
Faktör IV	Ca ⁺⁺
Faktör VI	Proakselerin
Faktör VII	Prokonvertin
Faktör VIII	Anti Hemofilik Faktör A
Faktör IX	Anti Hemofilik faktör B
Faktör X	Stuart-prower faktör
Faktör XI	Plazma tromboplastin antedadan
Faktör XII	Hageman faktörü
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör
Prekallikrein	
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen	

a) Pıhtılaşmanın başlamasında ekstresek mekanizma

Protrombin aktivatörü oluşumunu başlatan ekstresek mekanizma damar duvarı veya ekstra vasküler dokuların travmaya uğraması ile aktive olur.

1) Doku faktörü salınımı

Travmatize dokudan doku faktörü ya da doku tromboplastini denilen çeşitli faktörler kompleksi salınır. Bu karmaşık başlıca doku membranlarından gelen fosfolipidler ile önemli bir proteolitik enzim içeren bir lipoprotein kompleksinden oluşur.

2) FX' un aktivasyonu FVII ve doku faktörünün rolü

3) Aktif FX' un protrombin oluşumu üzerine etkisi, FV' in rolü

Aktif FX hemen doku faktörünün parçası olan doku fosfolipidleriyle ya da trombositlerden salınan fosfolipidlerle birlikte FV ile birleşerek protrombin aktivatörü denen kompleksi oluşturur. Birkaç saniye içinde bu protrombini trombine parçalar ve pıhtılaşma işlemi daha önce açıklandığı gibi devam eder. Başlangıçta protrombin aktivatörü kompleksi içindeki FV inaktiftir, fakat pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşumu

başladığında trombinin proteolitik etkisiyle FV aktive olur. Bu daha sonra protrombin aktivasyonunu güçlü bir şekilde hızlandırır. Böylece son protrombin aktivatör kompleksinde FXa protrombini trombine çeviren gerçek bir proteaz görevi yapar, FVa bu proteaz aktivitesini büyük ölçüde güçlendirir ve fosfolipidler ise olayı daha da hızlandırırlar. Bu işlem bir kez başladıktan sonra trombinin FV üzerinden pozitif feedback etki ile tüm olayı hızlandırır (153,154,155).

b) Pıhtılaşmanın başlamasında intrinsek mekanizma

Protrombin oluşumunu ve dolayısıyla pıhtılaşmayı başlatan ikinci mekanizma kanın kendisinin travmaya uğraması veya kanın travmatize bir damar duvarındaki kollajenle teması sonucu başlar ve bir dizi reaksiyonlar zinciri ile devam eder.

1) Kanın travmaya uğraması FXII' nin aktivasyonuna ve trombosit fosfolipidlerinin salınmasına neden olur. Kanın travmaya uğraması ya da damar duvarındaki kollajenle teması kanda iki önemli pıhtılaşma faktörünü değiştirir. Bunlar FXII ve trombositlerdir. FXII kollajenle veya cam gibi ıslanabilir bir yüzeye temas ettiğinde yeni bir konfigürasyon alarak aktif faktör 12 (FXIIa) denen proteolitik bir enzime dönüşür. Aynı zamanda kanın travmaya uğraması trombositlerin de kollajene veya ıslanabilir bir yüzeye yapışarak hasarlanmasına neden olur ve bunun sonucunda daha sonraki pıhtılaşma reaksiyonlarında rol oynayan trombosit faktör 3 denen lipoproteini içeren trombosit fosfolipidleri ortama salınır.

2) Faktör 11 (FXI) in aktivasyonu: FXIIa, FXI' i enzimatik olarak aktive eder ki intrinsek yolun ikinci aşamasıdır. Bu reaksiyon için ayrıca yüksek molekül ağırlıklı kininogene gereksinim vardır ve prekallikrein ile de hızlandırılır.

3) Faktör 9 (FIX)'un FXIa tarafından aktivasyonu: FXIa sonra enzimatik yol ile FIX'u aktive eder.

4) FX'nun aktivasyonu-FVII'nin rolü: FIXa, FVIII, trombosit fosfolipidleri ve travmatize trombositlerden salınan FIII ile birlikte etki göstererek FX' u aktive ederler. FVII veya trombositlerin eksikliğinde bu aşamanın yetersiz olacağı açıktır.

5) Protrombin aktivatörü oluşumunda FXa'un etkisi- FV'in rolü: İntrensek yolun bu aşaması ekstresek yolun son aşamasının aynısıdır. Yani FXa, FV ve trombosit veya doku fosfolipidleriyle birleşerek protrombin aktivatörü kompleksini oluşturur. Bunu takiben protrombin aktivatörü saniyeler içinde protrombinin trombine parçalanmasını başlatır. İntrensek yolun ilk basamağı dışında, bütün reaksiyonların başlatılabilmesi veya hızlandırılabilmesi için kalsiyum iyonlarına gereksinim vardır. Bu nedenle kalsiyum iyonlarının yokluğunda kan pıhtılaşmaz (153, 154,155).

Faktör VIII (Antihemofilik Faktör); 1 milyon daltondan fazla molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Bu faktörün karbonhidrat kısmı onun koagülan aktivitesi için değil, trombosit bağlayıcı özellikleri için önemlidir. FVIII kompleksi koagülan aktiviteye sahip düşük bir moleküler fraksiyon (FVIIC) ve von Willebrand aktivitesi gösteren yüksek bir moleküler fraksiyondan yapıldır (Faktör VIII: vWF). Bu fraksiyonlar birbirine nonkovalent bağlarla tutturulur. FVIII'in "koagülan aktivite fraksiyonu" (FVIIC) önce trombin ile aktive edilir, sonra inaktive edilir. Bu fraksiyon aynı şekilde plazmin tarafından da inaktive edilir. vWF; FVIII'in plazmada taşınmasını sağlar ve trombositlerin kollajene bağlanmasında köprü görevi yapar

FVIII'in normal değeri normal aktivitenin % 50-150'sidir. Herediter FVIII eksikliği (Hemofili A) sekse bağlı geçiş gösteren ve kanamaya eğilimle karakterize bir bozukluktur. Klinik olarak FVIII eksikliği, hastanın plazma FVIII seviyelerine göre, şiddetli (<% 1), orta derece (% 1-5), ve hafif (>% 5) olmak üzere derecelere ayrılır(156)

Son yıllarda derin ven trombozlu hastalarda F VIII düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu durumun ailesel olduğu ile ilgili birçok çalışma yayınlanmaktadır. Ancak bu artışı açıklayacak genetik bozukluk henüz gösterilememiştir. Kan düzeyinin % 200 üzerinde olmasının tromboz riskini 4 kat arttırdığı belirtilmektedir. F VIII düzeyi A ve B kan grubu olan kişilerde O kan grubu olanlara göre daha yüksektir. Ayrıca FVIII bir akut faz reaktanı olup, östrojen kullanımı, karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, stres veya egzersiz durumlarında da yükselebilmektedir (157,158).

10.6.6. Pıhtılaşma reaksiyonlarının denetimi

Aktifleşen koagulan yollar (pıhtılaşma sistemi, platelet reaksiyonları, vazokonstrüksiyon) doğal inhibitör sistemler ile denge halinde tutulmaya çalışır. Bu sistemler protein C sistemi, antitrombin, doku faktör yolu inhibitörü ve fibrinolitik yoldur (159,160).

10.6.6.1. Protein C yolu

Trombin genellikle prokoagulan aktiviteye sahip kabul edilmekle birlikte bazı önemli homeostatik antikoagulan etkilere de sahip çok fonksiyonlu bir proteindir. Ana görevlerinden biri endotelial yüzey proteini olan trombomoduline bağlanmaktadır (160). Trombomodulin normal damarlarda trombinin prokoagulan etkisi için en önemli fizyolojik tampondur (161). Çünkü trombomodulin, trombin üzerindeki fibrinojen, platelet veya FV'in bağlanacağı yere bağlanarak bütün bunların fonksiyonlarını önleyebilir. Ayrıca trombin-trombomodulin kompleksi endotelial protein C reseptör varlığında protein C'yi, aktive ederek aktive protein C'ye (APC) dönüştürür. Ancak trombin oluşumu durduğu zaman protein C aktivasyon kompleksi oluşumu da durur. Protein C hemostazisin düzenlenilmesinde önemli rol oynar (159,161,162). Karaciğer tarafından üretilen bir serin proteaz olan protein C dolaşımında inaktif formda bulunur. Aktive olduğunda antikoagulan, antiinflamatuvar ve fibrinolitik özellikler gösterir. APC antikoagulan etkinliğini birçok sistem üzerinden gösterir (160,163). Bunlardan birisi enzimatik aktivasyondan sonra öncelikle endotelial protein C reseptöründen ayrılan aktive protein C, FV ve FVIII'i inhibe eder. Böylelikle APC, FX'un FXa'ya ve protrombinin trombine dönüşümünü kontrol eder (159,164).

Protein S ise APC'nin bir kofaktörüdür. APC'nin antikoagulan etkinliğini artırarak önemli rol oynar (165). Diğer antikoagulan özellikler ise platelet aktivasyonunun baskılanması, prokoagulan faktörlerin feedback aktivasyonunun önlenmesi ve doku faktör ekspresyonunun baskılanmasıdır (160). APC aynı zamanda nötrofil aktivasyonunun inhibisyonu ve makrofajlardan sitokin salınımının engellenmesi gibi özellikleri nedeniyle önemli antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (164). Ayrıca APC dolaylı olarak da trombin oluşumunu ve eşlik eden proinflamatuvar süreçleri inhibe ederek inflamasyon karşıtı etki gösterebilir (166). APC'nin profibrinolitik aktivitesi başlıca fibrinolizisin potent bir

inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 konsantrasyonlarını azaltması yoluyla gerçekleşir (163).

10.6.6.2. Antitrombin III

Antitrombin başlıca karaciğerde üretilen ve pıhtılaşma sisteminde önemli rol alan plazmada bulunan bir proteindir. Plateletler ve endotel hücreleri ile etkileşir. Antitrombin, pıhtılaşmanın yayılmasında önemli rol oynayan pıhtılaşma faktörü olan, trombini inhibe ederek (167,168) ve FXa, IXa, XIa, XIIa ve kallikreini bire bir bağlayarak fizyolojik antikoagulan olarak fonksiyon görür (167,169). Antitrombinin inhibitör etkisi heparin veya endotelyal yüzey üzerinde glikosaminoglikanlar ile birleştğinde artmaktadır. Ayrıca son yıllarda birçok çalışmada antitrombinin antikoagulan etkisinden bağımsız olarak önemli antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (167,170,171).

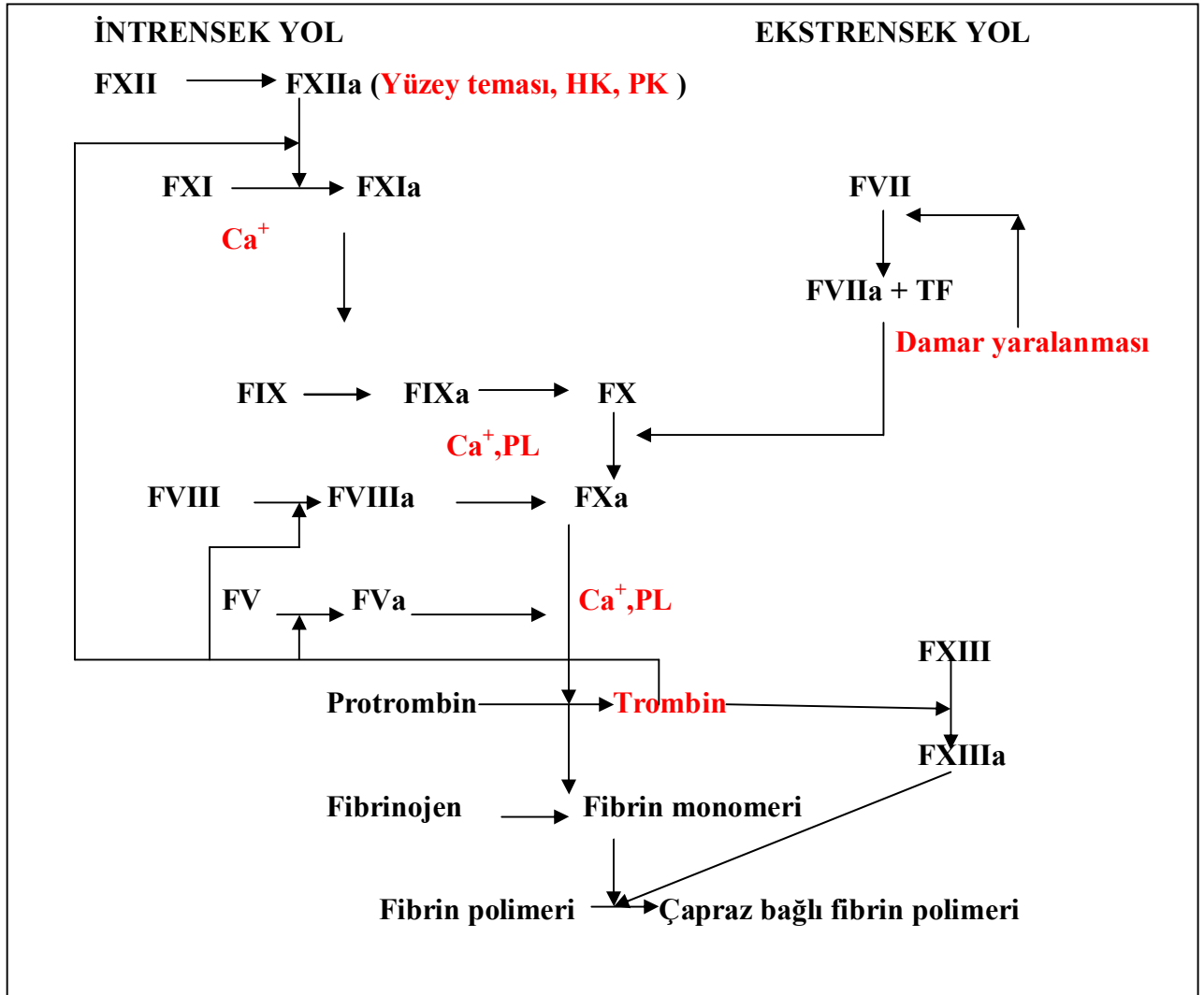
10.6.6.3. Doku faktör yolu inhibitörü

Doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) direkt olarak FXa'yı bağlayarak ve aynı zamanda FXa mevcudiyetinde Doku faktörü- FVIIa kompleksini inhibe ederek etki gösterir. TFPI plazmada lipoproteinlerle birlikte endotel hücrelerinde ve plateletlerde bulunabilir. TFPI'nın endotelyal depolarının bu proteinin antikoagulan ve muhtemel antiinflamatuvar etkisinde önemli bir rol oynamaktadır. Doku faktörü- FVIIa kompleksinin TFPI tarafından inhibe edilmesi sadece FXa'nın yeterli miktarda mevcudiyetinde olmaktadır (172).

10.6.6.4. Fibrinolitik yol

Koagülasyon sistemi akut olarak stimüle olduğunda fibrinojenden fibrin oluşturulur ve bir dakikadan az bir zamanda lokal dolaşımdaki trombosit sayısı sıfırlanır. Ancak organizma bir iki dakika içerisinde fibrinolitik yanıt geliştirir. Endojen doku plazminojen aktivatörü (t-PA) plazma düzeyleri birkaç yüz katına artar, fibrin depozitleri çözülür ve trombosit sayısı normale döner. Bu dengedeki bozukluklar kanama veya tromboza yatkınlığa neden olur. Bu kaskatta endotel, trombositler, koagülasyon ve fibrinolitik plazma proteinleri rol oynar (173,174). Endotel hücrelerinde bulunan integral membran proteini trombomodulin bu reaksiyondaki anahtar noktadır. Trombomodulin trombine bağlanır. Trombomodulin bu şekilde fibrin oluşumunu sağlarken diğer taraftan zimojen protein C'nin antikoagulan enzim yapısındaki aktive protein C'ye dönüşmesini sağlar. Bu

enzim koagulasyon kaskatında FVa ve FVIIIa inaktivasyonunu sağlar ve sonuçta trombin formasyonunu azaltır. Trombin trombomodulin ile bağlandığında zimojen trombin ile aktive olan fibrinolizis inhibitörünün (Trombin aktive edici fibrinolizis inhibitörü-TAFI) antifibrinolitik karboksipeptidaz B benzeri enzim aktive TAFI'ye (TAFIa) dönüşmesini sağlar ki, bu enzimde plazminojen aktivasyonu azaltmak yoluyla fibrinolizisi inhibe eder (173,175,176). Fibrinolitik sistem intravasküler trombüs oluşumuna karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır. Fibrin formasyonu plazminojen ve aktivatör proteinleri bağlayarak sistemin aktifleşmesinde büyük rol oynar. Fibrinin plazmin yolaklı proteolizisi doku plazminojen aktivatörü (t-PA) için ek bağlantı bölgelerini açığa çıkarır, böylece reaksiyon pozitif feedback ile artarak devam eder. Plazmin fibrine bağlandığında ve proteolizis işlemini başlattığında t-PA maskelenir ve yıkım sürecinden korunarak reaksiyonun devamına neden olur. Bu şekilde sürekli aktif olan reaksiyonun dengesi plazminojen aktivatör inhibitörleri ile sağlanır (177).



Şekil 9. Koagülasyon sistemi (178).

10.7. Hemostaz Laboratuvar Testleri

Özellikle ameliyat öncesi dönemde hemostatik bir bozukluğun olup olmadığını değerlendirmek çok önemlidir (179). Kanama diatezi ile ilgili tarama testleri ve normal değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Rutin koagülasyon testlerinin normal değerleri (180)

Test	Normal değerler
Platelet sayısı	150000–450000/ mm ³
Kanama zamanı	3–7 dk
Protrombin zamanı (PT)	10–14 sn
Parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)	25–38 sn
Trombin zamanı (TT)	9–35 sn
Fibrinojen ölçümü - Sağlıklı gönüllülerde - Ağır hastalıkta	200–400 mg/dL 400–800 mg/dL
Fibrin/fibrinojen fragmanları - Lateks aglütinasyon - D-Dimer ölçümü	0–11 (< 10 mcg/ mL) < 500 ng / mL
Antitrombin III seviyesi	% 80–120
Alfa ₂ – antiplazmin seviyesi	% 80–120

10.7.1. Trombosit sayı ve fonksiyonlarını değerlendiren testler

10.7.1.1. Trombosit sayısı

Trombosit sayımı otomatik kan sayım cihazları ile yapılmaktadır. Tam otomatik sayım yöntemlerinde EDTA ile antikoagüle edilen kandaki eritrositler hemolize uğratıldıktan sonra kalan trombositler optik sayıcı ile sayılır.

10.7.1.2. Kanama zamanı

Küçük ve yüzeysel kesilerde pıhtılaşmanın sağlanması bir trombosit tıkaçının oluşmasına bağlıdır. Kanama zamanı bakılırken yapılan, küçük ve yüzeysel bir kesi oluşturup, pıhtılaşmanın ne kadar sürede gerçekleştiğinin saptanmasıdır.

10.7.1.3. İn vitro kanama zamanı

Son yıllarda primer hemostazın gerçekleştiği koşullarını taklit eden “platelet function analyzer” adlı cihaz ile in vitro kanama zamanı ölçümü mümkün olmaktadır.

10.7.1.4. Turbidometrik (Optik) agregometri

Antikoagüle edilmiş kandan elde edilen trombositlerden zengin plazmada ADP, kollajen, epinefrin, ristosetin gibi trombosit agregasyonunu (Agregometre) uyaran ajanların kullanımı ile trombositlerin agregasyon fonksiyonuna ait bozukluklar saptanabilir.

10.7.2. Pıhtılaşma faktörleri ile ilgili testler

Sekonder hemostazın değerlendirildiği pıhtılaşma testleri antikoagülan olarak belli oranda sodyum sitrat içeren venöz kan örneklerinde çalışılır

10.7.2.1. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı kalıtsal veya edinsel FVIII, FIX ve FXI eksiklikleri veya inhibitörlerini taramak için kullanılan bir testtir. Bu test sırasında plazmaya fosfolipid, kalsiyum ve bir aktivatör eklenerek intrinsek yoldan pıhtı oluşana kadar geçen zaman ölçülür. Özellikle FIX ve FVIII eksikliklerinde daha duyarlı olmakla birlikte, intrinsek ve ortak yolda fibrin oluşumuna kadar olan reaksiyonlarda yer alan tüm faktörlerin eksikliklerinde (FV, FX, protrombin ve fibrinojen) aPTT uzayabilir. Heparin tedavisinin monitarizasyonunda aPTT kullanılır.

10.7.2.2. Protrombin zamanı (PT)

Fibrinojen, protrombin, FV, FVII ve FX'un aktivitelerinin değerlendirildiği bir tarama testidir. Sitratlı plazma örneğine kalsiyum ve tromboplastin (fosfolipid ve doku

faktörü kaynağı) eklenerek ekstrinsik yoldan fibrin pıhtısı oluşana kadar geçen zaman tayin edilir.

10.7.2.3. Trombin zamanı

Bu test sırasında sitratlı plazma örneğine trombin eklenerek pıhtı oluşma zamanı ölçülür (179).

11. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda hasta aydınlatılmış onam ve etik kurul izni alınarak, 18–64 yaş arası, 40 hasta dahil edilerek randomize, prospektif ve tek kör olarak yapıldı.

11.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Epidural anestezi planlanan ASA I-II grubundan, yaşları 18–64 arasında değişen 40 hasta çalışmaya alındı.

11.2. Çalışma dışı bırakma kriterleri

- Kan transfüzyonu gerektiren durumlar,
- Preoperatif laboratuvar bulgularında anormallikler (elektrolit imbalansı, anemi, polisitemi, trombositopeni, lökopeni, lökositoz),
- Daha önceden bilinen bir hastalığının varlığı (ör: diyabet, hematolojik hastalık, v.s),
- Hipertermi ve hipotermi mevcudiyeti (35 °C altı, 38 °C üstü),
- Antikoagülan, antiagregan ilaç kullananlar,
- Uzun süre aç kalan hastalar,
- Dehidrate veya aşırı hidrate olan hastalar,
- Rejyonal anestezi için kontrendikasyon içeren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar operasyona alınmadan önce, elektrokardiyogram, oksijen satürasyonu, noninvaziv kan basıncı, vücut ısısı açısından monitörize edildi.

Operasyondan önce antekübital venlerden 18 G iv kanül ile damar yolu açıldı ve hastalara 0.03 mg/kg midazolam verilerek premedikasyon sağlandı. Tüm hastalara Allen testi yapıldıktan sonra 22 G nolu intraketle radial arter kanülasyonu yapıldı. İlk kan örnekleri alındıktan sonra hastaya 500 mL % 0.9 luk NaCl infüze edildi. Cilt temizliği yapıldıktan ve iğne giriş yerine ince bir iğne ile lokal anesteziik infiltrate edildikten sonra lumbal bölgeden L₃₋₄ veya L₄₋₅ intervertebral aralığından 18 G tuohy iğneli, 20 G epidural katater yerleştirildi. Verilen toplam sıvı, ihtiyaca ve kanama miktarına göre kristalloid (% 0.9 luk NaCl) sıvılarıyla karşılandı.

Olgular geliş sırasına göre rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 3 mL Levobupivakain ile test dozu yapıldıktan sonra 1 mL fentanil+ 14–16 mL % 0.5’lik levobupivakain verildi. İkinci gruba ise 3 mL bupivakain ile test dozu yapıldıktan sonra 1 mL fentanil+ 14–16 mL % 0.5’lik bupivakain verildi.

11.3. Takip edilen parametreler

Çalışmamızda, aşağıda belirtilen kan örnekleri, operasyondan önce, operasyonun 60. dakikasinda ve 120. dakikasinda olmak üzere üç farklı zamanda alındı. Faktör VIII için ameliyattan hemen önce ve ameliyat sonrası 6. saatte kan alındı. Her beş dakikada bir hastaların sistolik kan basıncı (SKB), ortalama kan basıncı (OKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri kaydedildi. Periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve vücut ısısı sürekli monitörize edildi. Duyu ve motor blok açısından ise lokal anestezi verildikten sonra 3 dakikada bir ve anestezi seviyesi oturduktan sonra 5 dakikada bir seviye kontrolu yapıldı. Duyu blok seviyesi künt uçlu iğne ile pin–prick testi yapılarak bakıldı.

Çalışma sırasında alınan kan örnekleri :

1. Hemogram, kan ve plazma vizkozitesi için 4.5 mL kan (K⁺ EDTA’ lı tüpe),
2. Plazma onkotik basıncı, osmolarite için 2 mL kan (heparinli tüpe),
3. Fibrinojen, İNR, PT ve aPTT için 2.5 mL kan (sitrat’lı tüpe),
4. Faktör VIII için 2 mL kan (sitrat’lı tüpe),
5. Total kolesterol, albumin ve total protein için 3 mL kan (Kuru tüpe).

Alınan kan örneklerinin hemoreolojik (kan ve plazma viskozitesi) değerlendirilmesi, Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı’nda yapıldı. Kan ve plazma viskozitesi örnekleri “Wells-Brookfield cone-plate rotasyonel viskometresi (Brookfield DV-II + pro serisi viskozimeter; Brookfield Engineering Laboratories, Inc. USA)” ile ölçüldü.

Kan reolojisini değerlendirmek için üç farklı çaptaki (Büyük-K1, Orta-K2, kapiller - K3) damarlarda, kan viskozitesini ifade eden farklı kayma hızlarındaki kan viskoziteleri ölçüldü. Plazma viskozitesi ölçümü için kan örnekleri 3000 rpm’de 15 dk santrifüj edilerek şekilli elemanları ayrıldı. Tüm kan viskozite sonuçları K₁(243), K₂(110) ve K₃(23) hematokrit faktörü açısından istatistiksel olarak standartize edildi. Plazma viskozitesi için örnekler üç farklı kayma hızında (23, 110 ve 243 shear rate) çalışıldı. Çıkan sonuçların

aritmetik ortalaması alınarak plazma viskozitesi saptandı. Kan ve plazma viskozite ölçümleri 37 °C de yapıldı ve canti-poise (cP) cinsinden ifade edildi.

Alınan kan örneklerinden plazma onkotik basıncı Y.Y.Ü Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde ölçüldü. Plazma onkotik basıncı “Osmomat 050 Colloid Osmometer Viskozimetresi (Gonotec GmbH, Almanya)” ile mmHg, serum osmolaritesi ise “Mikro-ozmometre Model 3320 (Advanced Instruments, Inc. USA)” ile mosmol/kg cinsinden ölçüldü.

Fibrinojen, PT, aPTT ve FVIII Y.Y.Ü Tıp Fakültesi, Hematoloji Laboratuvarında, tam otomatik koagülasyon cihazında (STA Compact Diagnostica Stage. Fransa) ölçüldü.

Hematokrit Y.Y.Ü Tıp Fakültesi, Hematoloji Laboratuvarında Beckmann-Coulter LH 750 ve 780 cihazı ile ölçüldü. Total protein, albümin ve kolesterol ölçümleri Y.Y.Ü Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Merkez Laboratuvarında, g/dL cinsinden ölçüldü.

11.4. İstatistiksel analiz

İstatistiki değerlendirme Y.Y.Ü Biyoistatistik Anabilim Dalı’nda yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler için ilaçlar ve ölçüm zamanları arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla iki faktörlü ve faktörlerden biri tekrarlanan ölçümlü varyans analizi yapılmıştır. Ayrıca, hematokrit için kan viskozitesi değerleri kovaryet değişken alınarak; tekrarlanan ölçümlü kovaryans analizi ile istatistik düzeltme yapılmıştır. Yapılan varyans analizini takiben, farklı ölçüm zamanlarını belirlemek amacıyla Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Üzerinde durulan özellikler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla; gruplarda ayrı ayrı olmak üzere ‘Spearman Korelasyon katsayısı hesaplandı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi olarak % 5 ve %1 alınmış ve hesaplamalar SPSS istatistik paket programında yürütülmüştür.

12. BULGULAR

Hastaların demografik verileri Tablo 8’de gösterilmiştir. Demografik veriler açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 8. Hastaların demografik verileri (Ort $\pm$ SD)

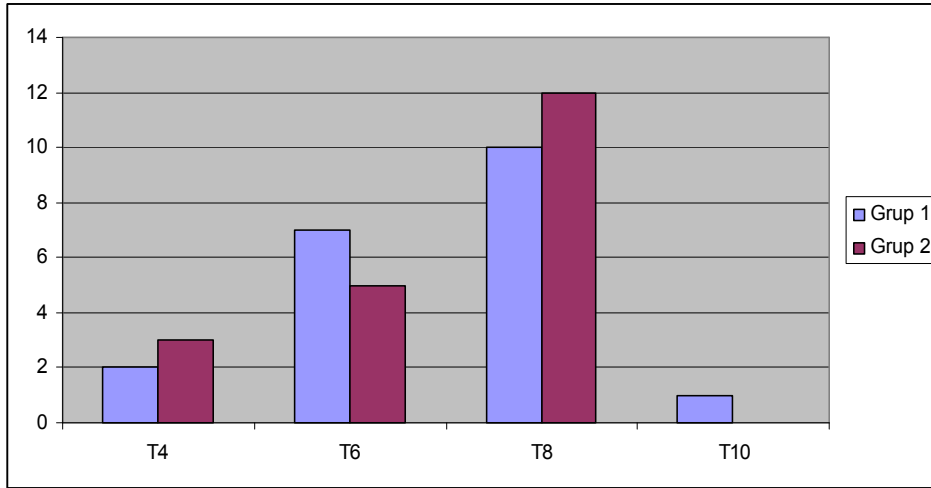
	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Yaş (yıl)	34.15 $\pm$ 13.65	36.15 $\pm$ 12.19
Cinsiyet (erkek/kadın)	13/7	10/10
ASA I/II	13/7	11/9
Ağırlık (kg)	72.38 $\pm$ 8.31	70.69 $\pm$ 9.05
Boy (cm)	166.69 $\pm$ 8.40	164.50 $\pm$ 9.30

ASA: American Society of Anesthesiology n: hasta sayısı kg: kilogram cm: santimetre

Hastaların duyuşal blok seviyeleri Tablo 9 ve Grafik 1’de gösterilmiştir. Hastaların duyuşal blok seviyeleri Grup 1’de T₄-T₁₀ arasında, Grup 2’de T₄-T₈ arasında seyretti. Duyuşal blok ortanca değeri T₈ olarak saptandı.

Tablo 9. Hastaların duyuşal blok seviyeleri

Dermatom	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
T ₄	2	3
T ₆	7	5
T ₈	10	12
T ₁₀	1	-



T: Torakal

Grafik 1. Hastaların duyuusal blok seviyeleri

Kalp Atım Hızı

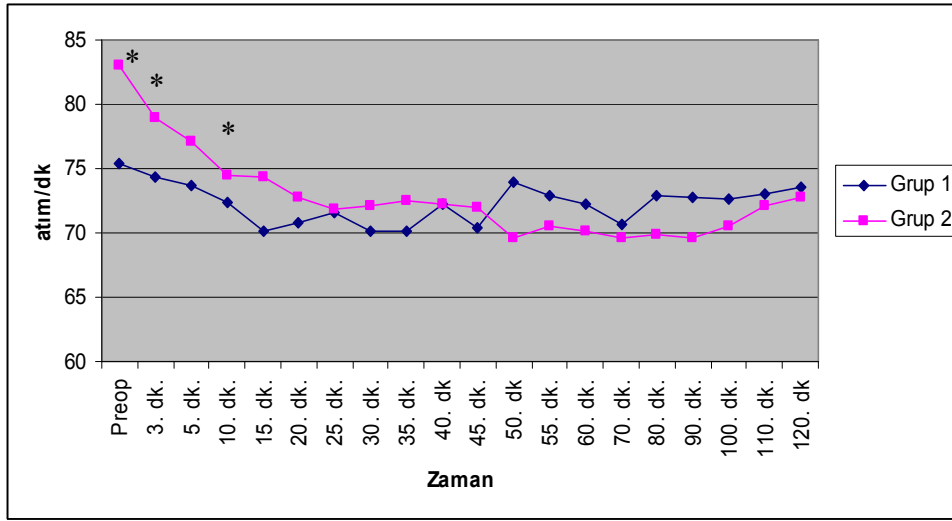
Grupların kalp atım hız değerleri Tablo 10 ve Grafik 2’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada kalp atım hızı açısından Grup 2’de Grup 1’e göre preoperatif, 3.dk ve 15.dk değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.041$). Kalp atım hızı açısından her iki grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında preoperatif ölçülen değere göre diğer ölçülen tüm zamanlarda anlamlı derecede azalma saptandı ($p=0.037$).

Tablo 10. Grupların kalp atım hızları (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1 (n=20)	Grup 2(n=20)
Preoperatif	75.40 $\pm$ 11.49	83.00 $\pm$ 13.92*
3.dk.	74.35 $\pm$ 11.44 [#]	78.95 $\pm$ 12.83* ^Δ
5. dk.	73.70 $\pm$ 10.68 [#]	77.15 $\pm$ 14.00 ^Δ
10. dk.	72.40 $\pm$ 10.73 [#]	74.45 $\pm$ 13.45 ^Δ
15. dk.	70.10 $\pm$ 12.54 [#]	74.30 $\pm$ 12.77 * ^Δ
20. dk.	70.80 $\pm$ 12.53 [#]	72.80 $\pm$ 11.59 ^Δ
25. dk.	71.55 $\pm$ 11.25 [#]	71.85 $\pm$ 12.63 ^Δ
30. dk.	70.10 $\pm$ 12.13 [#]	72.05 $\pm$ 12.44 ^Δ
35. dk.	70.10 $\pm$ 11.26 [#]	72.45 $\pm$ 12.47 ^Δ
40. dk.	72.30 $\pm$ 11.09 [#]	72.25 $\pm$ 14.02 ^Δ
45. dk.	70.35 $\pm$ 9.58 [#]	71.95 $\pm$ 13.58 ^Δ
50. dk.	73.95 $\pm$ 11.94 [#]	69.55 $\pm$ 11.56 ^Δ
55. dk.	72.90 $\pm$ 12.75 [#]	70.55 $\pm$ 12.45 ^Δ
60. dk.	72.25 $\pm$ 12.46 [#]	70.15 $\pm$ 13.96 ^Δ
70. dk.	70.60 $\pm$ 11.83 [#]	69.60 $\pm$ 13.08 ^Δ
80. dk.	72.95 $\pm$ 11.83 [#]	69.85 $\pm$ 13.33 ^Δ
90. dk.	72.70 $\pm$ 11.59 [#]	69.65 $\pm$ 12.44 ^Δ
100. dk.	72.65 $\pm$ 10.42 [#]	70.55 $\pm$ 12.22 ^Δ
110. dk.	73.00 $\pm$ 9.17 [#]	72.10 $\pm$ 10.72 ^Δ
120. dk.	73.50 $\pm$ 9.88 [#]	72.75 $\pm$ 9.94 ^Δ

n: hasta sayısı dk: dakika

*p<0.05 Gruplar arası karşılaştırma, [#]p<0.05 Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^Δp<0.05 Grup 2 grup içi karşılaştırma



dk: dakika, preop: preoperatif *p<0.05 Gruplar arası karşılaştırma,

Grafik 2. Grupların kalp atım hızları

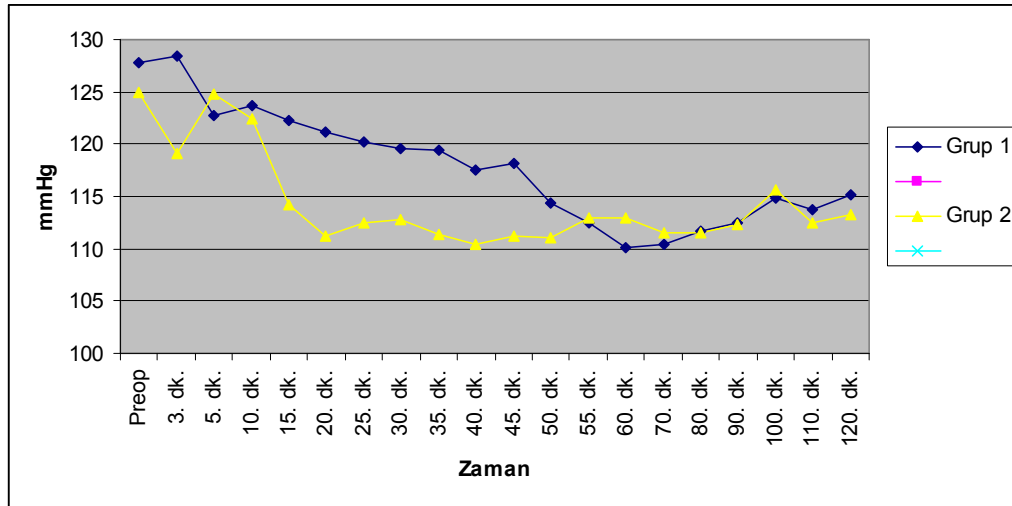
Sistolik Kan Basıncı

Grupların sistolik kan basıncı değerleri Tablo 11 ve Grafik 3'te verilmiştir. Gruplar arasında sistolik kan basıncı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.687$). Grup içi karşılaştırmalarda ise her iki grupta da preoperatif değerlere göre ileri derecede anlamlı düşme saptandı ($p= 0.007$).

Tablo 11. Grupların sistolik kan basınçları (mmHg) (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)
Preoperatif	127.75 $\pm$ 17.66	125.00 $\pm$ 16.30
3.dk.	128.40 $\pm$ 20.96 ^B	119.05 $\pm$ 13.61 [*]
5. dk.	122.80 $\pm$ 19.39 ^B	124.80 $\pm$ 16.79 [*]
10. dk.	123.75 $\pm$ 20.69 ^B	122.35 $\pm$ 17.38 [*]
15. dk.	122.20 $\pm$ 19.22 ^B	114.15 $\pm$ 17.98 [*]
20. dk.	121.10 $\pm$ 17.60 ^B	111.15 $\pm$ 16.88 [*]
25. dk.	120.25 $\pm$ 18.58 ^B	112.50 $\pm$ 13.59 [*]
30. dk.	119.65 $\pm$ 20.22 ^B	112.80 $\pm$ 14.09 [*]
35. dk.	119.50 $\pm$ 21.05 ^B	111.35 $\pm$ 14.28 [*]
40. dk.	117.60 $\pm$ 16.78 ^B	110.50 $\pm$ 15.04 [*]
45. dk.	118.10 $\pm$ 17.00 ^B	111.20 $\pm$ 14.27 [*]
50. dk.	114.40 $\pm$ 14.24 ^B	111.00 $\pm$ 15.84 [*]
55. dk.	112.50 $\pm$ 13.21 ^B	112.90 $\pm$ 19.60 [*]
60. dk.	110.15 $\pm$ 12.69 ^B	112.90 $\pm$ 17.95 [*]
70. dk.	110.40 $\pm$ 13.18 ^B	111.50 $\pm$ 15.61 [*]
80. dk.	111.75 $\pm$ 11.82	111.60 $\pm$ 13.62 [*]
90. dk.	112.45 $\pm$ 12.15 ^B	112.35 $\pm$ 13.05 [*]
100. dk.	114.80 $\pm$ 13.16 ^B	115.70 $\pm$ 12.20 [*]
110. dk.	113.70 $\pm$ 13.61 ^B	112.45 $\pm$ 13.81 [*]
120. dk.	115.20 $\pm$ 12.27 ^B	113.25 $\pm$ 13.35 [*]

^Bp<0.01 Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^{*}p<0.01 Grup 2 grup içi karşılaştırma mmHg: Milimetre civa n: hasta sayısı



mmHg: milimetre civa dk: dakika preop: preoperatif

Grafik 3. Grupların sistolik kan basınçları (mmHg)

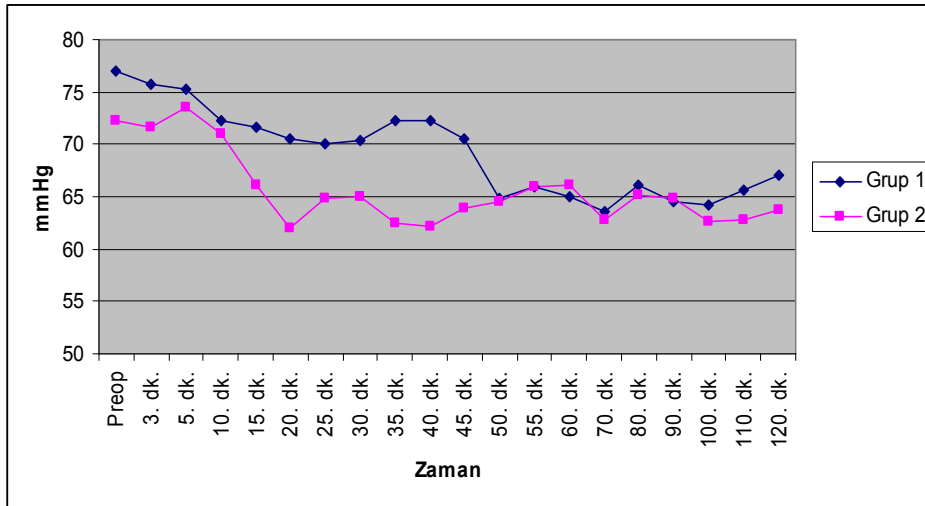
Diastolik Kan Basıncı

Grupların diastolik kan basınç değerleri Tablo 12 ve Grafik 4'te verilmiştir. Gruplar arasında diastolik kan basıncı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.237$). Grup içi karşılaştırmalarda ise her iki grupta da preoperatif değerlere göre anlamlı derecede düşme saptandı ($p= 0.01$).

Tablo 12. Grupların diastolik kan basınçları (Ort ± SD)

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)
Preoperatif	77.05 ±15.56	72.30±12.55
3.dk.	75.70± 13.66 [#]	71.70±10.68 ^Δ
5. dk.	75.30 ±12.80 [#]	73.55±10.24 ^Δ
10. dk.	72.30± 14.90 [#]	71.05±11.40 ^Δ
15. dk.	71.60±11.90 [#]	66.15±10.50 ^Δ
20. dk.	70.55±14.68 [#]	62.05±12.40 ^Δ
25. dk.	70.00±14.75 [#]	64.90±11.14 ^Δ
30. dk.	70.35±14.48 [#]	64.95±9.05 ^Δ
35. dk.	72.20±14.68 [#]	62.45±10.35 ^Δ
40. dk.	72.20±13.04 [#]	62.10±9.50 ^Δ
45. dk.	70.50±15.10 [#]	63.85±10.91 ^Δ
50. dk.	64.90±13.50 [#]	64.50±8.27 ^Δ
55. dk.	65.95±11.87 [#]	65.90±12.46 ^Δ
60. dk.	64.95±12.73 [#]	66.15±13.91 ^Δ
70. dk.	63.55±11.90 [#]	62.85±8.89 ^Δ
80. dk.	66.05±9.80 [#]	65.20±9.61 ^Δ
90. dk.	64.45±9.00 [#]	64.90±9.45 ^Δ
100. dk.	64.20±7.13 [#]	62.65±7.92 ^Δ
110. dk.	65.70±7.18 [#]	62.75±8.47 ^Δ
120. dk.	67.05 ±8.57 [#]	63.70±9.23 ^Δ

mmHg: Milimetre civa n: hasta sayısı [#]p<0.05 Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^Δp<0.05 Grup 2 grup içi karşılaştırma



dk: dakika mmHg: milimetre civa preop: preoperatif

Grafik 4. Grupların diastolik kan basınçları

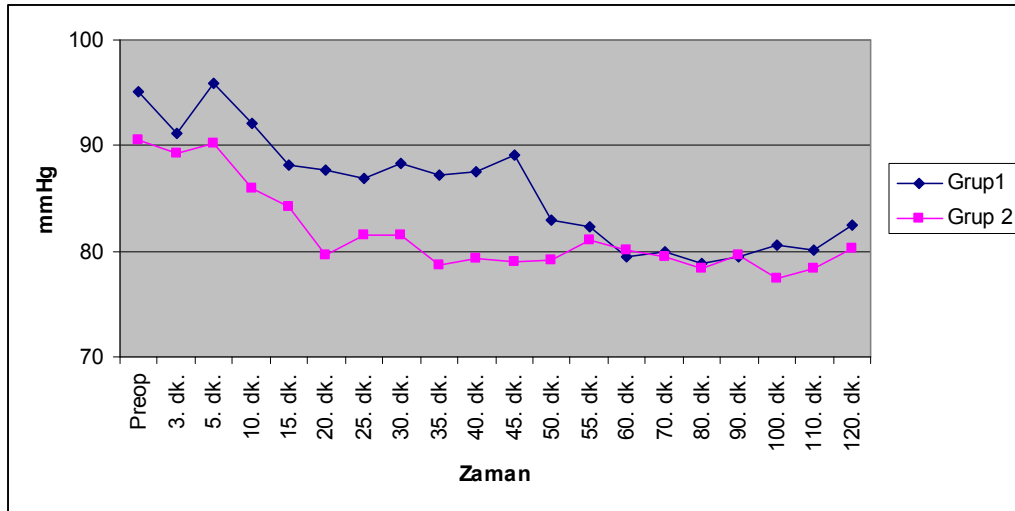
Ortalama Kan Basıncı

Grupların ortalama kan basıncı değerleri Tablo 13 ve Grafik 5’te verilmiştir. Gruplar arasında ortalama kan basıncı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.176$). Grup içi karşılaştırmalarda ise her iki grupta da preoperatif değerlere göre ileri derecede anlamlı düşme saptandı ($p=0.003$).

Tablo 13. Grupların ortalama kan basınçları (Ort ± SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preoperatif	95.10± 16.73	90.45± 12.46
3.dk.	91.15 ±15.18 ^B	89.30 ± 9.10 [*]
5. dk.	95.95±19.28 ^B	90.20 ±12.66 [*]
10. dk.	92.10±18.54 ^B	85.90 ±12.67 [*]
15. dk.	88.10±14.55 ^B	84.15 ±12.68 [*]
20. dk.	87.75±14.89 ^B	79.70 ±12.34 [*]
25. dk.	86.90±16.28 ^B	81.45 ±11.08 [*]
30. dk.	88.35±17.42 ^B	81.45 ±11.30 [*]
35. dk.	87.20±16.81 ^B	78.65 ±10.72 [*]
40. dk.	87.45±15.35 ^B	79.30 ±11.49 [*]
45. dk.	89.05±16.97 ^B	79.05 ±12.25 [*]
50. dk.	83.00±15.27 ^B	79.15 ±9.22 [*]
55. dk.	82.35±12.11 ^B	81.05±11.79 [*]
60. dk.	79.50±10.46 ^B	80.15±12.82 [*]
70. dk.	79.90±11.57 ^B	79.50 ±9.12 [*]
80. dk.	78.90±6.81 ^B	78.35 ±10.07 [*]
90. dk.	79.45±9.12 ^B	79.70 ±9.18 [*]
100. dk.	80.65±7.15 ^B	77.40 ±8.56 [*]
110. dk.	80.15±7.55 ^B	78.35 ±9.02 [*]
120. dk.	82.40±8.01 ^B	80.25 ±7.07 [*]

mmHg: Milimetre cıva n: hasta sayısı ^Bp<0.01 Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^{*}p<0.01 Grup 2 grup içi karşılaştırma



dk: dakika mmHg: milimetre civa preop: preoperatif

Grafik 5. Grupların ortalama kan basınçları

Periferik Oksijen Satürasyonu

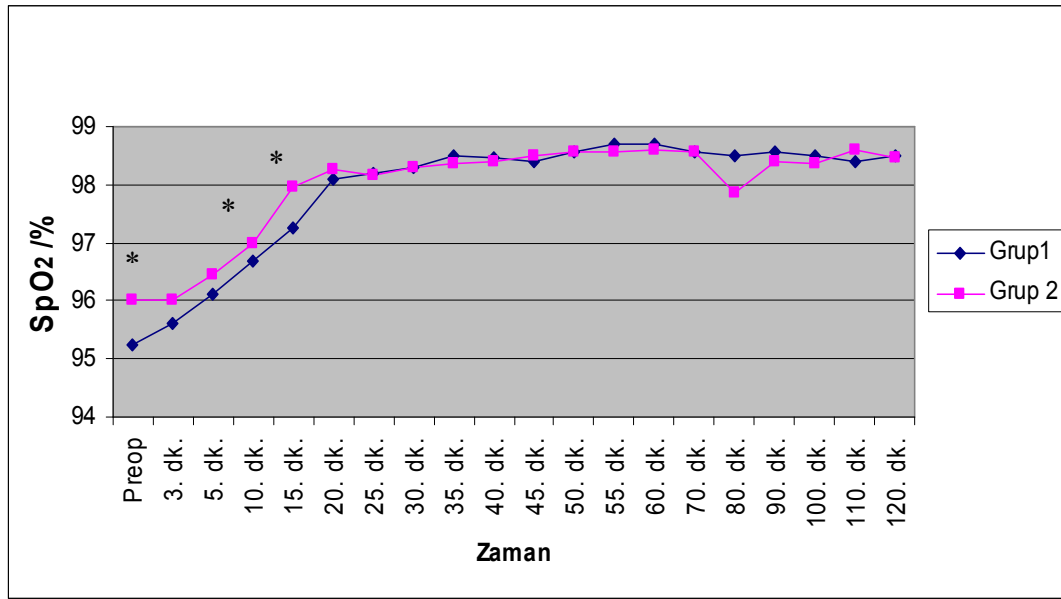
Grupların SpO₂ değerleri Tablo 14 ve Grafik 6'da verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda Grup 1'de Grup 2'ye göre preoperatif, 10. ve 15. dk SpO₂ değeri anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.041$). Grup içi karşılaştırmalarda ise her iki grupta da preop değerlere göre ileri derecede anlamlı yükselme saptandı ($p<0.01$).

Tablo 14. Grupların SpO₂ değerleri (Ort ± SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preoperatif	95.25± 2.15	96.00±1.45*
3.dk.	95.60 ±1.82	96.00±1.65*
5. dk.	96.10 ±1.77 ^B	96.45±1.76*
10. dk.	96.70 ±1.53 ^B	97.00±1.69**
15. dk.	97.25 ±1.45 ^B	97.95±0.89**
20. dk.	98.10 ±0.55 ^B	98.25±0.55*
25. dk.	98.20 ±0.62 ^B	98.15±0.67*
30. dk.	98.30 ±0.73 ^B	98.30±0.66*
35. dk.	98.50 ±0.76 ^B	98.35±0.67*
40. dk.	98.45 ±0.76 ^B	98.40±0.68*
45. dk.	98.40 ±0.75 ^B	98.50±0.61*
50. dk.	98.55 ±0.76 ^B	98.55±0.60*
55. dk.	98.70 ±0.47 ^B	98.55±0.60*
60. dk.	98.70 ±0.47 ^B	98.60±0.60*
70. dk.	98.55 ±0.51 ^B	98.55±0.60*
80. dk.	98.50 ±0.69 ^B	97.85±2.62*
90. dk.	98.55 ±0.76 ^B	98.40±0.60*
100. dk.	98.50 ±0.69 ^B	98.35±0.59*
110. dk.	98.40 ±0.60 ^B	98.60±0.50*
120. dk.	98.50 ±0.61 ^B	98.45±0.60*

dk: dakika mmHg: milimetre civa

*p<0.05 Gruplar arası karşılaştırma, ^Bp<0.01 Grup 1 grup içi karşılaştırma, *p<0.01 Grup 2 grup içi karşılaştırma



SpO₂: periferik oksijen satürasyonu dk: dakika preop: preoperatif

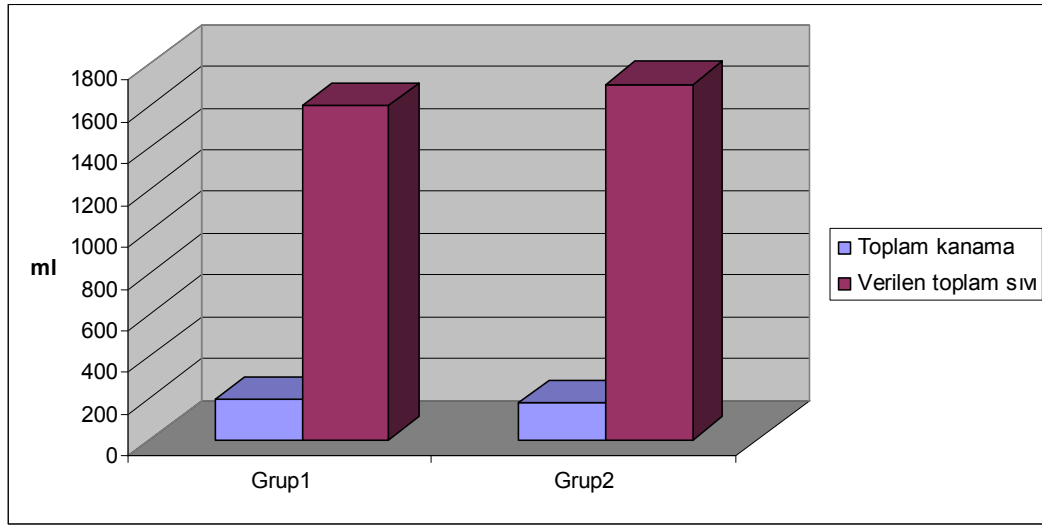
Grafik 6. Grupların SpO₂ değerleri

Verilen toplam sıvı ve kanama

Verilen toplam sıvı ve kanama miktarı Tablo 15 ve Grafik 7’de gösterilmiştir. Kanama miktarı ve verilen toplam sıvı açısından gruplar arası ($p=0.519$) ve grupların kendi içerisinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.335$).

Tablo 15. Verilen toplam sıvı ve kanama

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Top. Kanama	189.75 ± 94.99	172.50 ± 70.70
Verilen top sıvı	1600.50 ± 368.50	1702.5 ± 286.76



ml: mililitre

Grafik 7. Verilen toplam sıvı ve kanama

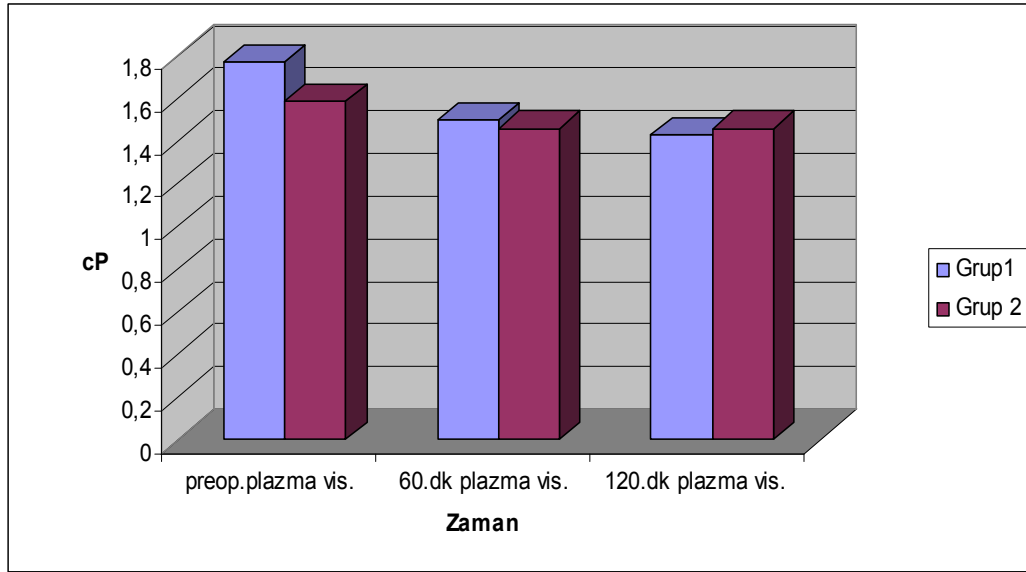
Plazma viskozitesi

Plazma viskozite değerleri Tablo 16 ve Grafik 8’de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.226$). Grup içi karşılaştırmalarda her iki grup içerisinde de 60. ve 120. dakikalardaki plazma viskozite değerleri preoperatif ölçülen plazma viskozite değerlerine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalma saptandı ($p= 0.001$).

Tablo 16. Grupların plazma viskozite değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preop. Plazma viskozitesi	1.77 $\pm$ 0.35	1.59 $\pm$ 0.32
60.dk. Plazma viskozitesi	1.50 $\pm$ 0.19 ^b	1.46 $\pm$ 0.25*
120.dk. Plazma viskozitesi	1.43 $\pm$ 0.24 ^b	1.46 $\pm$ 0.24*

preop: preoperatif dk: dakika ^b $p<0.01$ Grup 1 grup içi karşılaştırma, * $p<0.01$ Grup 2 grup içi karşılaştırma



cP: centipoise vis: viskozite

Grafik 8. Grupların plazma viskozite değerleri

Tam kan viskozitesi

Tam kanın farklı hız ve zamana göre grupların viskozite değerleri aşağıda belirtilmiştir.

Grupların tam kan viskozite değişiklikleri Tablo 17'deki gibidir.

Gruplar arasında üç ayrı zamanda da K1, K2, K3 kan viskozite değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta preop. 60 ve 120. dk K1 ve K2 kan viskozite değerleri K3 viskozite değerlerinden ileri derece anlamlı düşme saptandı ($p=0.001$) Grafik 9a.

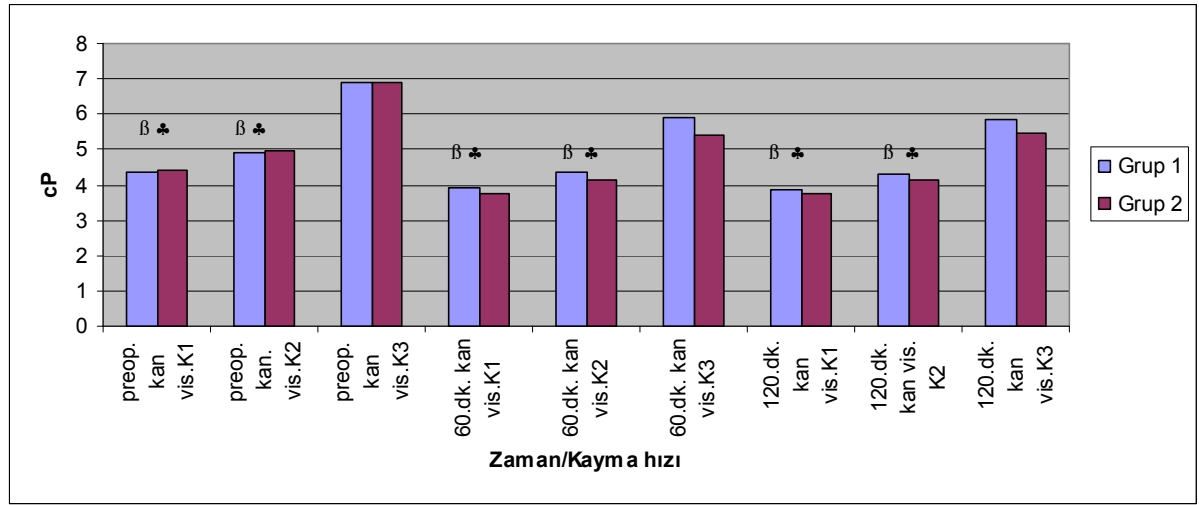
Gruplar arasında farklı zamanlardaki K1, K2 ve K3 kan viskozite değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$)

Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da 60. dk ve 120. dk K1, K2 ve K3 kan viskozite değerleri preop K1, K2, K3 kan viskozite değerlerine göre ileri derecede anlamlı düşme saptandı ($p=0.001$) Grafik 9b.

Tablo 17. Grupların tam kan viskoziteleri (Ort ± SD)

		Grup 1	Grup 2
Preoperatif	K1	4,37 ±0.65 ^B	4,43± 0.58 [*]
	K2	4,89±0.65 ^B	4,95 ±0.60 [*]
	K3	6,91±1.01	6,88±.1.03
60.dk	K1	3,89± 0.49 ^B	3,74±0.44 [*]
	K2	4,36 ±0.55 ^B	4,12±0.52 [*]
	K3	5,93± 1.00	5,38±.1.04
120.dk	K1	3,84±0.45 ^B	3,77±0.41 [*]
	K2	4,32± 0.55 ^B	4,16±0.47 [*]
	K3	5,83±0.86	5,45 ±0.85

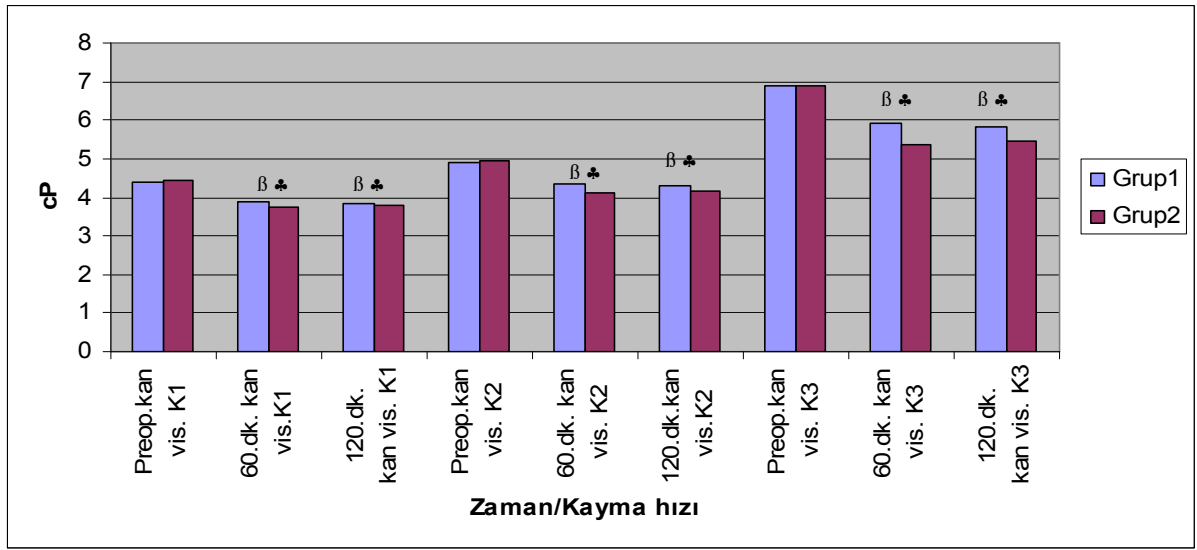
^Bp<0.01 Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^{*}p<0.01 Grup 2 grup içi karşılaştırma dk: dakika



Yüksek Shear Rate (K1) Orta Shear Rate (K2) Küçük Shear Rate (K3) Shear Rate = Kayma hızı dk: dakika

cP: centipoise vis: viskozite ^Bp<0.01 Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^{*}p<0.01 Grup 2 grup içi karşılaştırma

Grafik 9a. Kan viskozite (farklı shear rate'te) değerleri



Yüksek Shear Rate (K1) Orta Shear Rate (K2) Küçük Shear Rate (K3) Shear Rate = Kayma hızı dk: dakika

cP: centipoise vis: viskozite ^Bp<0.01 Grup 1 grup içi karşılaştırma, *p<0.01 Grup 2 grup içi karşılaştırma

Grafik 9b. Farklı zamanlardaki kan viskozite değerleri

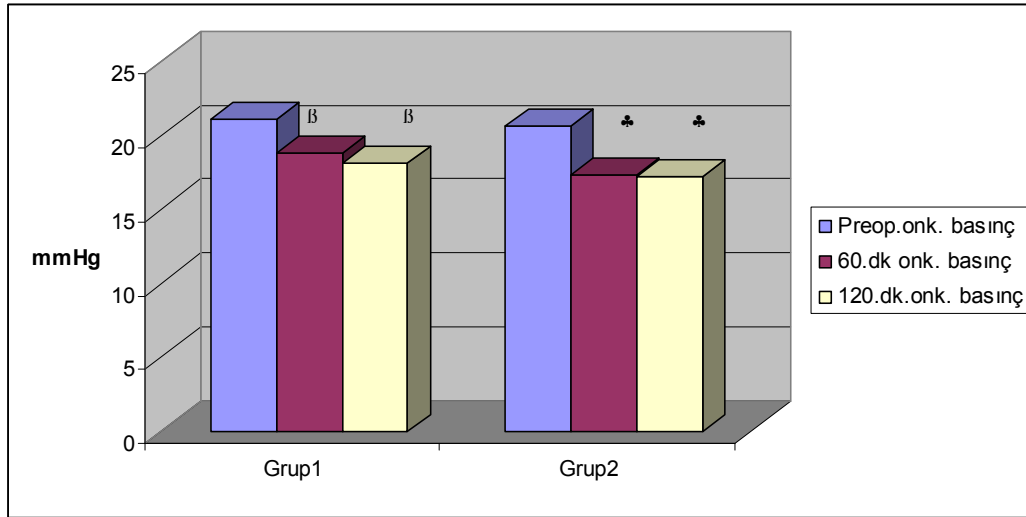
Onkotik basınç

Onkotik basınç değerleri Tablo 18 ve Grafik 10'da verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (p=0.226). Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da 60.dk. ve 120. dk. onkotik basınç değerlerinde preoperatif onkotik basınç değerlerine göre ileri derecede anlamlı azalma saptandı (p= 0.001).

Tablo 18. Grupların onkotik basınç değerleri (Ort ± SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preop. onkotik basınç.	21.00 ±2.47	20.63±3.52
60.dk. onkotik basınç	18.81 ±3.30 ^B	17.26±2.44*
120.dk. onkotik basınç	18.07±2.82 ^B	17.12±1.66*

preop: preoperatif dk:dakika ^Bp<0.01 Grup 1 grup içi karşılaştırma, *p<0.01 Grup 2 grup içi karşılaştırma



Onk: Onkotik basınç mmHg. Milimetre civa ^Bp<0.01 Grup 1 içi karşılaştırma, *p<0.01 Grup 2 içi karşılaştırma

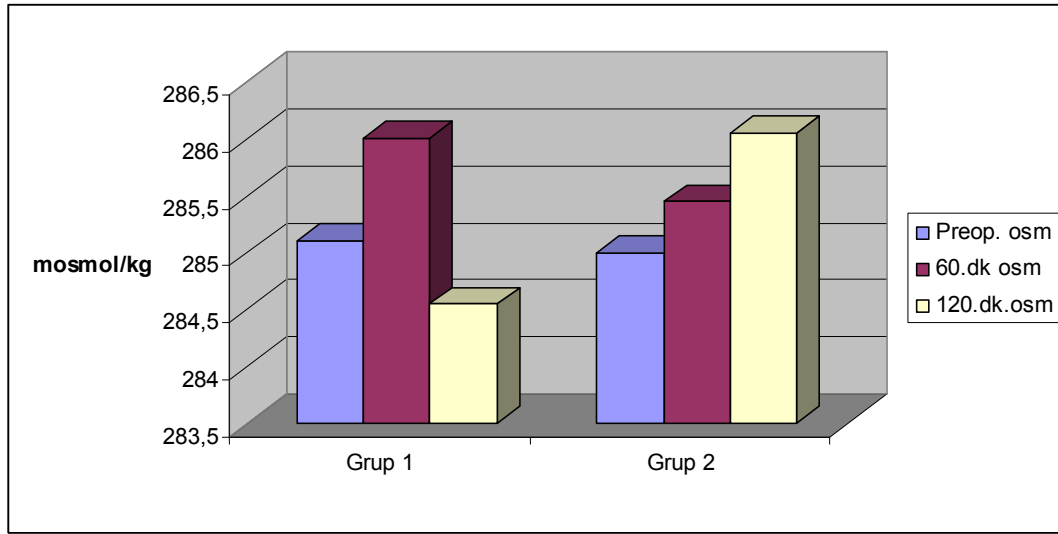
Grafik 10. Grupların onkotik basınç değerleri

Osmolalite

Osmolalite değerleri Tablo 19 ve Grafik 11’de gösterilmiştir. Osmolalite değerleri açısından iki grup arasında (p= 0.794) ve grup içi (p=0.459) karşılaştırmada anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 19. Grupların osmolalite değerleri (Ort ± SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
preop. osmolalite	285.10 ±4.55	285.00 ±3.57
60.dk. osmolalite	286.00 ±4.23	285.45 ±3.79
120.dk. osmolalite	284.55 ±3.65	286.05 ±3.80



mosmol: miliosmol kg: kilogram

Grafik 11. Grupların osmolalite değerleri

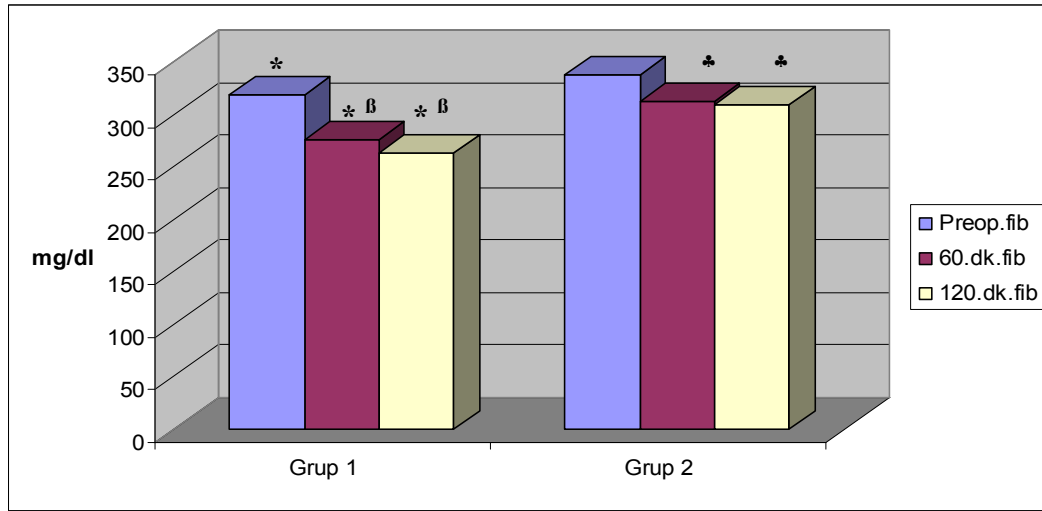
Fibrinojen

Grupların fibrinojen değerleri Tablo 20 ve Grafik 12’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada fibrinojen değerlerinin preoperatif, 60. ve 120. dk da; Grup 1’de Grup 2’ye göre daha fazla azaldığı saptandı ($p= 0.015$). Fibrinojen değerleri normal sınırlarda olmakla birlikte her iki grupta da 60. ve 120. dk değerlerinin preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak ileri derecede de azaldığı saptandı ($p=0.01$).

Tablo 20. Grupların fibrinojen değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preop. Fibrinojen	318.20 $\pm$ 115.87 ^{*B}	337.95 $\pm$ 156.66 [*]
60.dk. Fibrinojen	275.20 $\pm$ 92.67 ^{*B}	312.85 $\pm$ 173.07 [*]
120.dk. Fibrinojen	263.10 $\pm$ 77.87 ^{*B}	309.05 $\pm$ 159.19 [*]

^{*} $p<0.05$ Gruplar arası karşılaştırma ^B $p<0.01$ Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^{*} $p<0.01$ Grup 2 grup içi karşılaştırma



mg: miligram dL: desilitre fib: fibrinojen

Grafik 12. Grupların fibrinojen değerleri

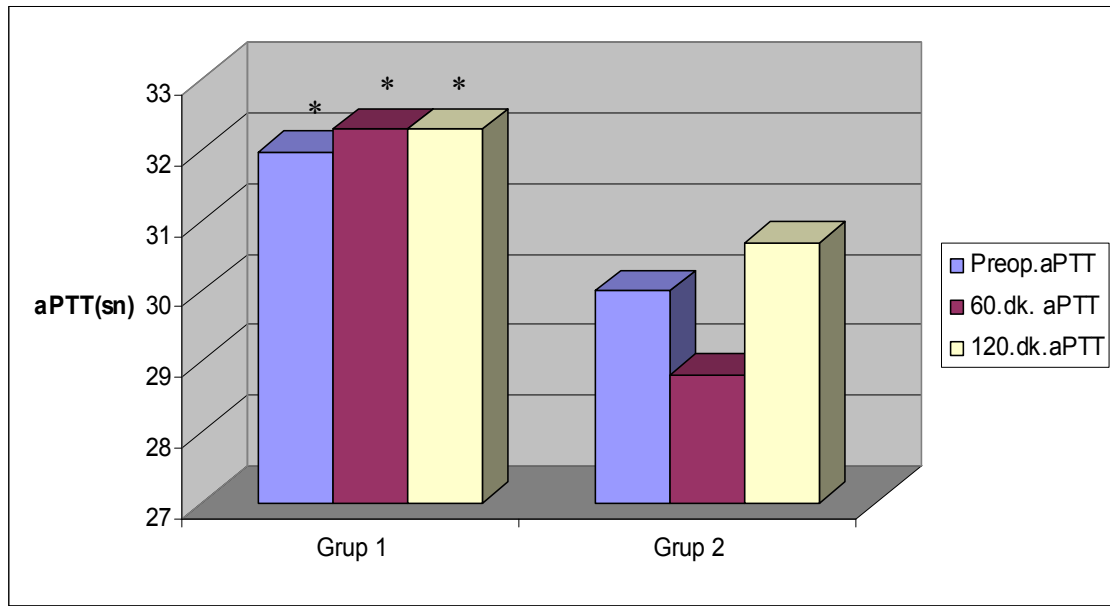
aPTT (aktif parsiyel tromboplastin zamanı)

Grupların aPTT değerleri Tablo 21 ve Grafik 13’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada preoperatif, 60. ve 120. dk değerlerinin Grup 1’de daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.017$). Grup içi karşılaştırmalarda anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.464$).

Tablo 21. Grupların aPTT değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preop. aPTT	31.98 $\pm$ 1.74*	30.00 $\pm$ 1.05
60.dk. aPTT	32.29 $\pm$ 4.20*	28.81 $\pm$ 4.49
120.dk. aPTT	32.29 $\pm$ 5.86*	30.69 $\pm$ 4.73

preop: preoperatif * $p<0.05$ Gruplar arası karşılaştırma



aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı sn: saniye dk: dakika preop: preoperatif

Grafik 13. aPTT değerlerinin grup ve zamana göre değişimi

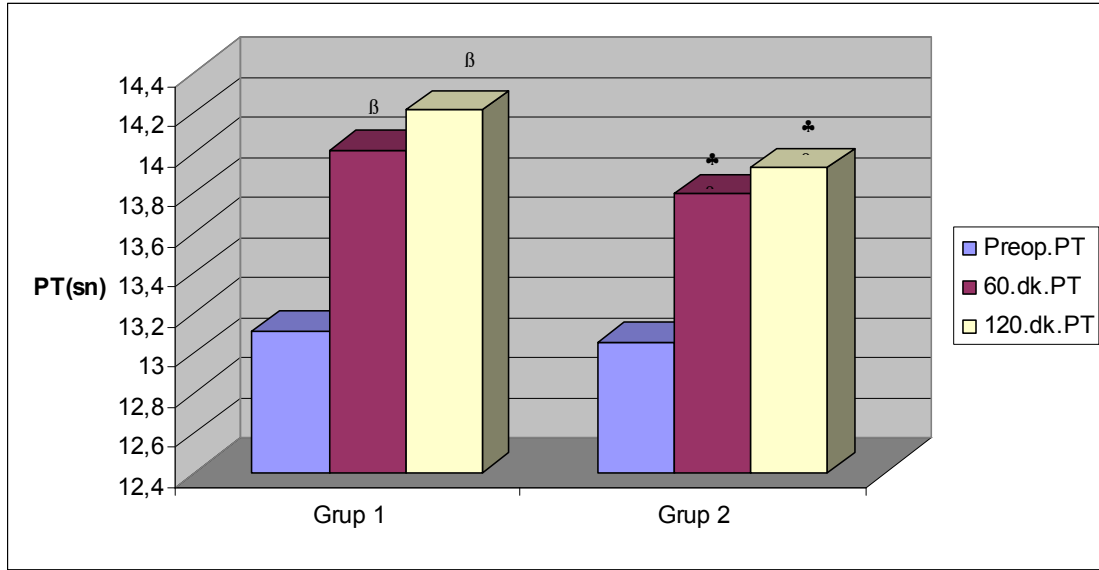
PT (protrombin zamanı)

Grupların PT değerleri Tablo 22 ve Grafik 14’te verilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.423$). Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da 60.dk ve 120.dk PT değerleri preop. PT değerlerine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artma saptandı ($p=0.001$).

Tablo 22. Grupların PT değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preop. PT	13.11 $\pm$ 0.63	13.05 $\pm$ 1.00
60.dk. PT	14.01 $\pm$ 0.82 ^B	13.79 $\pm$ 0.91 [*]
120.dk. PT	14.21 $\pm$ 0.68 ^B	13.92 $\pm$ 0.96 [*]

PT (protrombin zamanı) dk: dakika ^B $p<0.01$ Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^{*} $p<0.01$ Grup 2 grup içi karşılaştırma



PT: protrombin zamanı sn: saniye dk: dakika preop: preoperatif

Grafik 14. Grupların PT değerleri

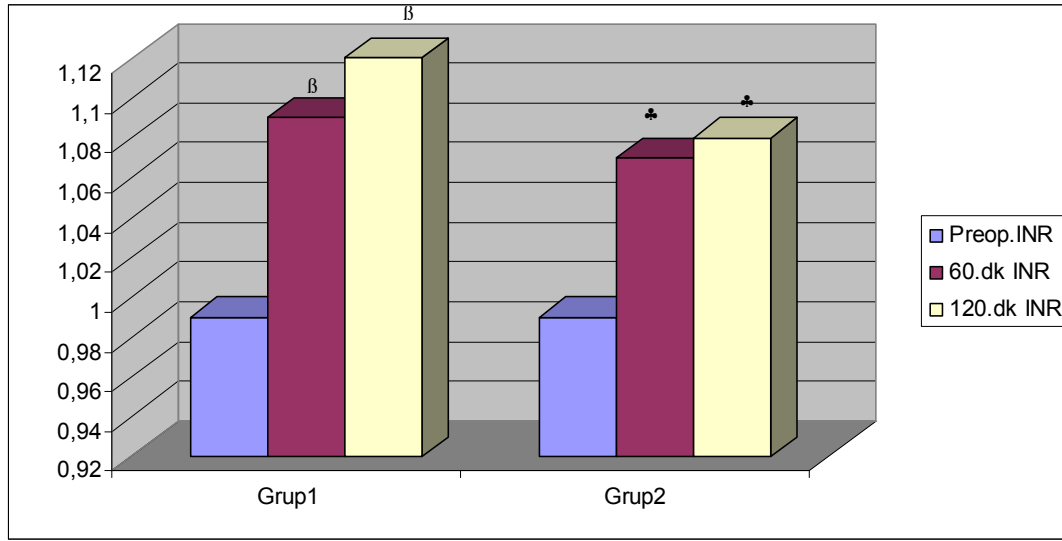
INR (International Normalized Ratio)

Grupların INR değerleri Tablo 23 ve Grafik 15'te verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken her iki grup içi karşılaştırmalarda 60. ve 120. dk INR değeri preop. INR değerlerine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artma saptandı ($p=0.001$).

Tablo 23. Grupların INR değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preop. INR	0.99 $\pm$ 0.07	0.99 $\pm$ 0.13
60.dk INR	1.09 $\pm$ 0.09 ^B	1.07 $\pm$ 0.09 [*]
120.dk INR	1.12 $\pm$ 0.07 ^B	1.08 $\pm$ 0.10 [*]

^B $p<0.01$ Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^{*} $p<0.01$ Grup 2 grup içi karşılaştırma



dk: dakika preop: preoperatif INR: International normalized ratio

Grafik 15. Grupların INR değerleri

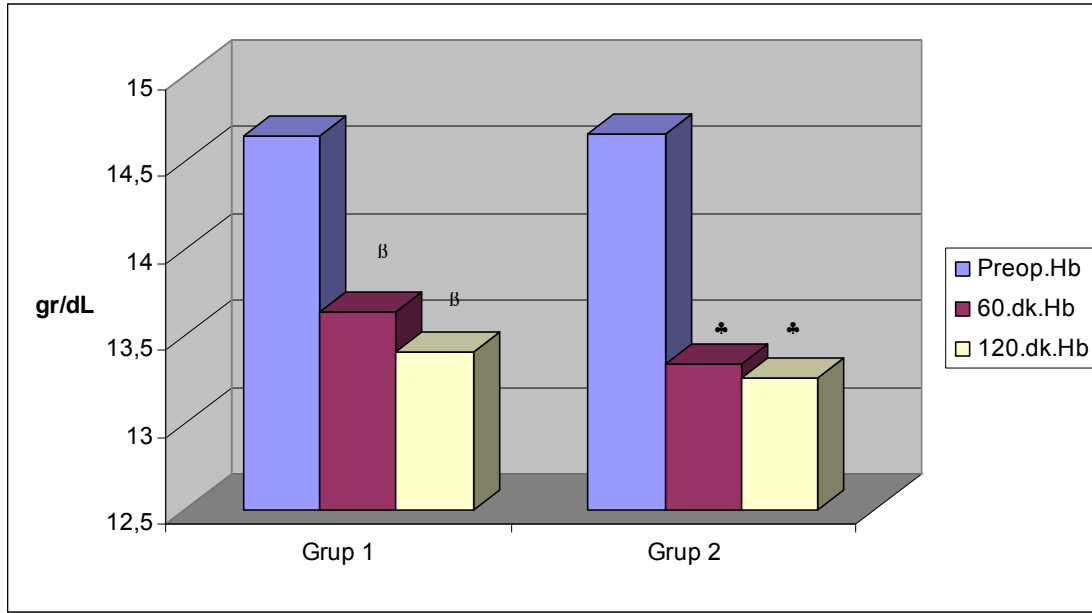
Hemoglobin

Grupların hemoglobin değerleri Tablo 24 ve Grafik 16’te verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken ($p=0.794$) her iki grup için karşılaştırmalarda 60. ve 120. dk hemoglobin değerleri preop. hemoglobin değerlerine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma saptandı ($p=0.001$).

Tablo 24. Grupların hemoglobin değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preop. Hb	14.65 $\pm$ 1.65	14.66 $\pm$ 1.71
60.dk. Hb	13.63 $\pm$ 1.82 ^β	13.34 $\pm$ 1.48 [*]
120.dk. Hb	13.40 $\pm$ 1.69 ^β	13.26 $\pm$ 1.48 [*]

preop: preoperatif Hb: hemoglobin ^β $p<0.01$ Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^{*} $p<0.01$ Grup 2 grup içi karşılaştırma



Hb: hemoglobin dk: dakika

Grafik 16. Grupların hemoglobin değerleri

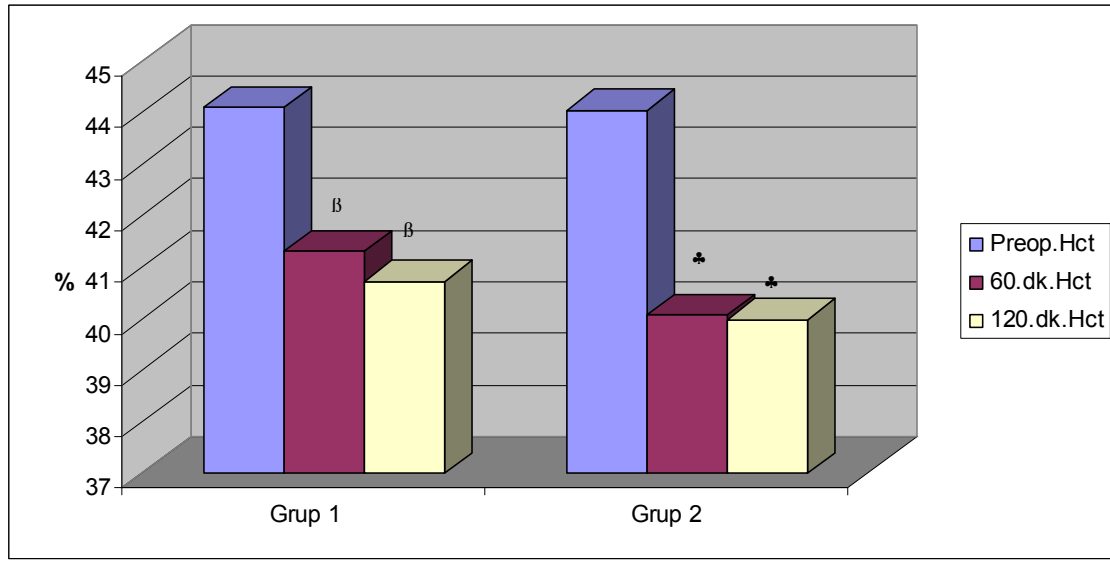
Hematokrit

Grupların hematokrit değerleri Tablo 25 ve Grafik 17’de verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken ($p= 0.651$) her iki grup içi karşılaştırmalarda 60.ve 120. dk hematokrit değerleri preop. hematokrit değerlerine göre istatistiksel olarak ileri derece anlamlı bir azalma saptandı ($p= 0.001$).

Tablo 25. Grupların hematokrit değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preop. Hct	44.09 $\pm$ 4.60	44.04 $\pm$ 4.67
60.dk. Hct	41.31 $\pm$ 5.39 ^B	40.06 $\pm$ 4.68 [*]
120.dk. Hct	40.72 $\pm$ 4.97 ^B	39.97 $\pm$ 4.69 [*]

preop: preoperatif Hct: hematokrit ^B $p<0.01$ Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^{*} $p<0.01$ Grup 2 grup içi karşılaştırma



preop: preoperatif Hct: hematokrit dk: dakika

Grafik 17: Grupların hematokrit değerleri

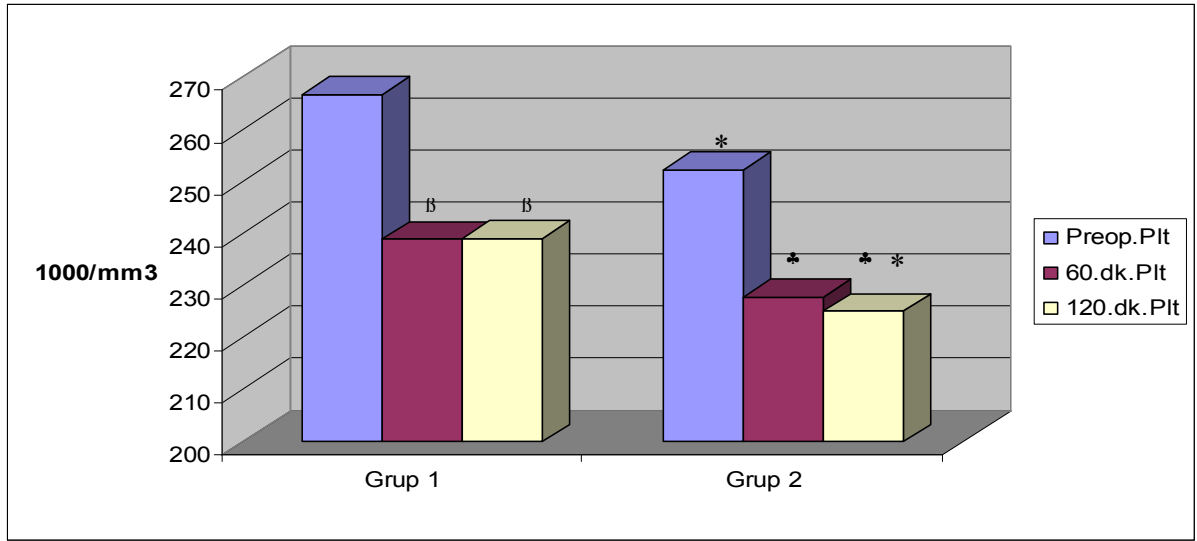
Trombosit sayısı

Grupların trombosit değerleri Tablo 26 ve Grafik 18’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada Grup 2’de preoperatif ve 120. dk’da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p= 0.039$). Her iki grupta da 60. ve 120. dk trombosit değerleri preoperatif trombosit değerlerine göre istatistiksel olarak ileri derecede azalma saptandı ($p= 0.001$).

Tablo 26. Grupların trombosit değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preop. trombosit sayısı	266.75 $\pm$ 53.09	252.30 $\pm$ 83.95*
60.dk. trombosit sayısı	238.90 $\pm$ 75.78 ^B	227.70 $\pm$ 73.53*
120.dk. trombosit sayısı	239.10 $\pm$ 55.75 ^B	225.00 $\pm$ 73.07**

preop: preoperatif * $p<0.05$ Gruplar arası karşılaştırma ^B $p<0.01$ Grup 1 içi karşılaştırma, ** $p<0.01$ Grup 2 içi karşılaştırma



Plt: trombosit mm3: milimetreküp * $p < 0.05$ Gruplar arası karşılaştırma ^B $p < 0.01$ Grup 1 içi karşılaştırma, * $p < 0.01$ Grup 2 içi karşılaştırma

Grafik 18: Grupların trombosit değerleri

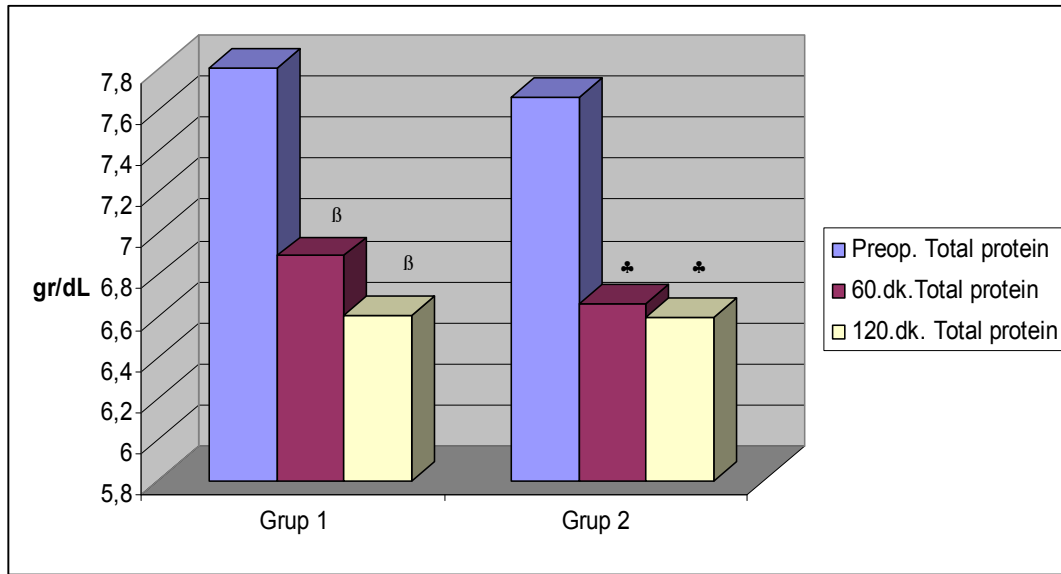
Total protein

Grupların total protein değerleri Tablo 27 ve Grafik 19’de verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.459$). Grup içi karşılaştırmada her iki grupta da 60.ve 120. dk. total protein değeri preop total protein değerine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalma saptandı ($p = 0.001$).

Tablo 27. Grupların total protein değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preop. Total protein (gr/dL)	7.80 $\pm$ 0.52	7.66 $\pm$ 0.78
60.dk. Total protein (gr/dL)	6.89 $\pm$ 0.57 ^B	6.66 $\pm$ 0.59*
120.dk. Total protein (gr/dL)	6.60 $\pm$ 0.51 ^B	6.59 $\pm$ 0.64*

Preop: preoperatif ^B $p < 0.01$ Grup 1 içi karşılaştırma, * $p < 0.01$ Grup 2 içi karşılaştırma



Preop: preoperatif

Grafik 19. Grupların total protein değerleri

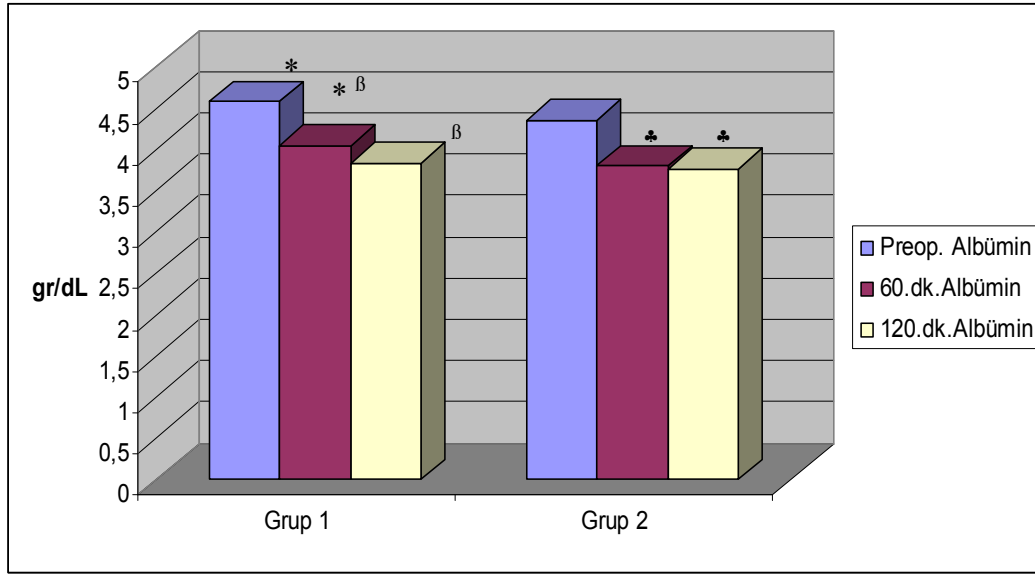
Albümin

Grupların albümin değerleri Tablo 28 ve Grafik 20’de verilmiştir. Albümin değerleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte Grup 1’de Grup 2’ye göre preop ve 60. dk albümin değerleri anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p=0.041$). 120.dk. da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Gruplar kendi içerisinde karşılaştırıldığında her iki grupta da 60. ve 120. dk albümin değerleri preop albümin değerlerine göre ileri derecede azalmış saptandı ($p=0.001$).

Tablo 28. Grupların albümin değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preop. Albümin (gr/dL)	4.58 $\pm$ 0.28*	4.35 $\pm$ 0.39
60.dk. Albümin (gr/dL)	4.05 $\pm$ 0.34* ^β	3.80 $\pm$ 0.33*
120.dk. Albümin (gr/dL)	3.84 $\pm$ 0.35 ^β	3.77 $\pm$ 0.38*

Preop: preoperatif * $p<0.05$ Gruplar arası karşılaştırma ^β $p<0.01$ Grup 1 grup içi karşılaştırma, * $p<0.01$ Grup 2 grup içi karşılaştırma



preop: preoperatif

Grafik 20. Grupların albümin değerleri

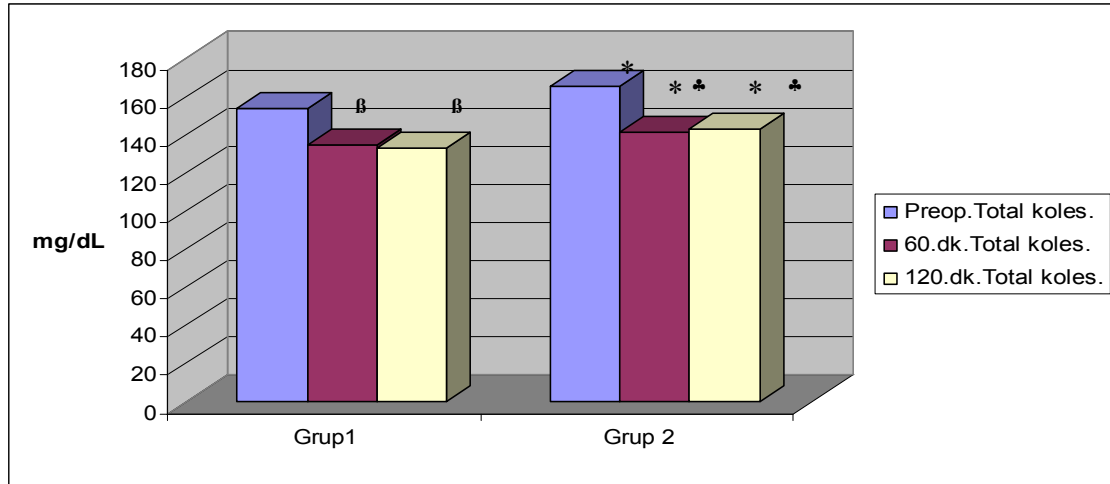
Total kolesterol

Grupların total kolesterol değerleri Tablo 29 ve Grafik 21’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda Grup 2’de Grup 1’e göre preop, 60. ve 120. dk da istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı ($p=0.03$). Her iki grup içi karşılaştırmada 60.ve 120. dk. da total kolesterol değerleri preop total kolesterol değerine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0.001$).

Tablo 29. Grupların total kolesterol değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)
Preop. Total kolesterol	154.10 $\pm$ 30.32	165.40 $\pm$ 39.70*
60.dk. Total kolesterol	135.10 $\pm$ 31.04 ^B	141.95 $\pm$ 31.85**
120.dk. Total kolesterol	133.60 $\pm$ 28.34 ^B	143.00 $\pm$ 33.12**

n= hasta sayısı * $p<0.05$ Gruplar arası karşılaştırma ^B $p<0.01$ Grup 1 grup içi karşılaştırma, ** $p<0.01$ Grup 2 grup içi karşılaştırma



koles: kolesterol dk. dakika *p<0.05 Gruplar arası karşılaştırma ^Bp<0.01 Grup 1 grup içi karşılaştırma, *p<0.01 Grup 2 grup içi karşılaştırma

Grafik 21. Grupların total kolesterol değerleri

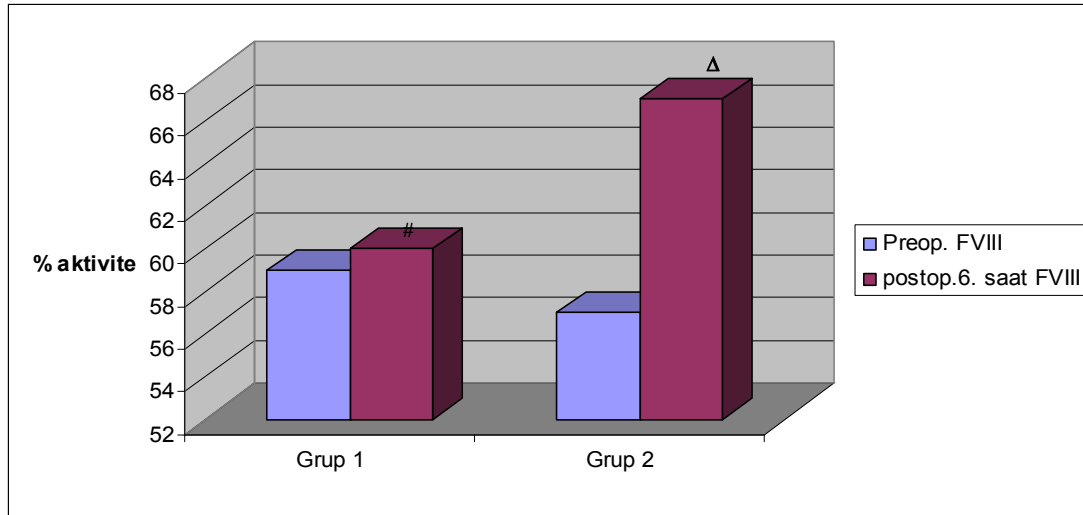
Faktör VIII (FVIII)

Grupların FVIII değerleri Tablo 30 ve Grafik 22’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.391). Gruplar kendi içerisinde FVIII açısından karşılaştırıldığında her iki grupta da postop 6.saat FVIII değeri preop. FVIII ’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak saptandı (p=0.018).

Tablo 30. Grupların pıhtılaşma faktörü FVIII değerleri (Ort ± SD)

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)
Preop. FVIII	59±55	57 ±62
Postop. 6.saat FVIII	60±30 [#]	67±66 ^Δ

Preop: preoperatif postop: postoperatif [#]p<0.05 Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^Δp<0.05 Grup 2 grup içi karşılaştırma n= hasta sayısı



Preop: preoperatif postop: postoperatif fac: faktör [#]p<0.05 Grup 1 grup içi karşılaştırma, ^Δp<0.05 Grup 2 grup içi karşılaştırma

Grafik 22. Grupların FVIII değerleri

Grup 1’de plazma viskozitesi ile total serum proteini arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0.05). Grup 2’de ise böyle bir korelasyon bulunmadı (p>0.05).

Hb ve Hct ile kan basıncı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (p>0.05).

Grup 1’de Hb ve Hct ile fibrinojen arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0.05). Grup 2 de anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı (p<0.05).

Tam kan viskozitesi; hemoglobin ve hematokrit ile pozitif yönde direkt ilişkili olarak saptandı (p<0.05).

Plazma viskozitesi ile kan basıncı arasında her iki grupta da pozitif anlamlı bir korelasyon saptandı (p<0.05). Kan viskozitesi ile kan basıncı arasında Grup 2’de daha fazla olmak üzere anlamlı derece pozitif korelasyon saptandı (p<0.05).

Yüksek shear ratelerde plazma ve kan viskozitesi düşük olarak saptandı (p<0.01).

Grup 1’de total proteinle sistolik ve diyastolik kan basıncıyla anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı (p<0.05). Grup 2’de kan basıncı ile total protein arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Her iki grupta da fibrinojen seviyesi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0.05).

Grup 1’de fibrinojen seviyesi ile plazma viskozitesi arasında herhangi bir korelasyon yokken ($p>0.05$), Grup 2’de fibrinojen seviyesi ile plazma viskozitesi arasında ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0.01$).

Kolesterol düzeyinin plazma viskozitesi ile Grup 1’de pozitif bir korelasyon saptanırken ($p<0.05$), Grup 2’de ise negatif bir korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Grup1’de yaş ile diastolik basınç arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Yaş ile preoperatif ve 60. dk kan viskozitesi ile anlamlı pozitif korelasyon ($p<0.05$), preoperatif ve 120.dk plazma viskozitesi ilerileri derecede pozitif korelasyon ($p<0.01$) saptandı. Tüm zamanlarda Yaş ile Hb ve Hct arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Grup 2’de yaş ile kan basıncı arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Yaş ile kan viskozitesi, plazma viskozitesi, Hb ve Hct arasında bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

13. TARTIŞMA

Hemoreoloji; kan, kan hücreleri ile damarların işlevlerini ve birbirleriyle olan etkileşimlerini incelemektedir. Kan hücreleri fiziksel bir kuvvete maruz kaldıklarında şekil ve davranış değişikliklerine uğrarlar (2). Shear stress, makaslama ve akış meydana getiren bir sıvı tabakasının birim alanına düşen kuvvettir. Shear rate ise birbirine bitişik veya en yakın sıvı tabakalar arasındaki hız gradyentidir (96). Kısaca bir akışkanın harekete geçirmek için gereken kayma kuvveti “shear stress”, bu kuvvetin oluşturduğu hız ise “shear rate” olarak da adlandırılabilir (95,98). Kan ve heterojen elemanlara sahip çoğu biyolojik sıvı, Newtoniyen olmayan akışkanlar sınıfına girerler ve viskoplastik davranış gösterirler. Plazma ise Newtoniyen bir akışkan özelliğine sahiptir (100,103). Newtoniyen akışkanlarda viskozite, shear stress ya da shear rate’ deki değişimlerden bağımsızdır ve dolayısıyla viskozite de sabittir. Newtoniyen olmayan akışkanlarda, viskozite sabit değildir (97,100) Kan konsantre bir süspansiyondur. Kanın Newtoniyen olmayan davranışı içeriğini oluşturan hücre elemanlarının (Eritrositler, Lökositler ve Trombositler) varlığından kaynaklanmaktadır. Kanın hemoreolojik özellikleri kan viskozitesi, plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesi, hematokrit ve trombosit agregasyon kavramlarını içermektedir (103).

Hemoreoloji; uygulanan anestezi yönteminin genel veya regional olması, kan basıncı, kullanılan anestezi ajanlarının cinsi, operasyon süresi, kanama miktarı, kanama süresi, kristalloid veya kolloid sıvıların infüzyonu, vücut ağırlığı, hipotermi, hipertermi, Hct, Hb, albümin, kolesterol, fibrinojen ve total proteinden etkilenmektedir (98,181,182).

Anestezi ilaçlar, arteriol ve venüllerin çapını, bu yapıların strese yanıtlarını değiştirirler. Genel anestezi sırasında sempatik aktivasyona bağlı popliteal ve eksternal iliak venlerde kan akımı % 50 kadar azalır bu da tromboza eğilim oluşturur (183). Lokal anestezi ve epidural anestezi endotel kaynaklı prostasiklin sentezini artırır, böylece agregasyonu ve viskoziteyi düşürür ve organ perfüzyonunu artırır (58).

Akım çalışmaları ile periferik vasküler hastalığı olanlarda epidural anestezinin genel anestezie göre daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Epidural anestezi ile alt

ekstremitelerin vasküler rekonstrüksiyonu sırasındaki distal kan akışının daha fazla ve genel anesteziyle karşılaştırıldığında ameliyat sonrası vasküler greft oklüzyonunun daha az olduğu saptanmıştır (15).

Yapılan bir çalışmada diz artroplastisi yapılacak hastalar 2 gruba ayrılmış. Birinci gruba genel anestezi ve ameliyat sonrası analjezi için iv PCA (morfin), ikinci gruba kombine spinal epidural anestezi ve ameliyat sonrası analjezi için PCEA verilmiş. Ameliyattan 24 ve 48 saat sonra epidural anestezi grubunda genel anestezi grubuna göre tam kan viskozitesinde, eritrosit agregasyonunda ve fibrinojen seviyelerinde daha az bir artış saptanmıştır. Fibrinolizisteki azalma ve hiperkoagülabilité tromboembolizm için predispozan bir durum olarak belirtilmiştir (184).

Odom ve ark.'ları (27), bupivakain kullanarak yaptıkları epidural ve spinal anestezinin hemoreolojiye etkisini araştırdıkları çalışmalarında, hastaları verilen anestezi şekline göre 3 gruba ayırmışlar, birinci grup; sempatik blokajın belirgin olduğu spinal anestezi uygulanan hastalar, ikinci grup; epidural anestezi uygulanan hastalar, üçüncü grup ise sadece genel anestezi uygulanan (sadece izotonik NaCl infüzyonu uyguladıkları kontrol grubu) hastalar olarak sınıflamışlar ve gruplar arası hemoreolojik parametreleri karşılaştırmışlar. Sonuç olarak, epidural ve spinal yapılan her iki grupta da, kan viskozitelerinde genel anestezi grubuna göre azalma olduğu, etkinin epidural anestezi uygulanan grupta daha geç başladığını tespit etmişler, farkın sempatik bloktan kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Bizde çalışmamızda sempatik aktivasyonun etkisinden kaçınmak için epidural anestezi tekniğini uyguladık ve plazma viskozitesi, tam kan viskozitesi, hematokrit ve hemoglobin parametreleri yönünden epidural anestezide levobupivakain ve bupivakain grupları arasında fark olmadığı görüldü. Ancak her iki grup kendi içinde başlangıç ölçüm değerlerine (operasyon öncesi ölçülen değerler) göre anestezi sırası ve sonrasında anlamlı derecede düşme olduğu görüldü. Bunun sebebini sempatik blokaj ve anestezi sırasında sağlanan hidrasyonun etkisi olarak yorumlandı.

Henny ve ark. (185) TUR (tranüretal rezeksiyon) yapılacak hastaları 2 gruba ayırmışlar. 1. gruba epidural anestezi (% 0.5'lik bupivakain), 2. gruba genel anestezi (halotan, O₂ ve NO₂) vermişler. Epidural grupta genel anestezi grubuna göre platelet agregasyonu üzerine belirgin şekilde inhibitör etki saptamışlar. Sonuç olarak bupivakain

ile yapılan epidural anestezide tromboflaktik etki; platelet agregasyonun inhibisyonu ve alt ekstremitelerde kan akımının artmasına bağlamışlardır.

Modig ve ark. (29) yaptıkları çalışmada epidural anestezi ve genel anesteziyi tromboembolizm riski açısından karşılaştırmışlar. 1. grupta 30 hastaya %0.5 bupivakain kullanılarak epidural anestezi uygulanmış, 2. grupta ise 30 hastaya genel anestezi (fentanil, N₂O ve pankuronyum) verilmiş. Epidural anestezi yapılan grupta intravasküler pıhtı oluşum riski genel anestezide göre daha az bulunmuştur. Ayrıca epidural anestezi grubunda anestezi sonrasında fibrinolizis daha etkili bulunmuştur. Epidural anestezide pıhtı oluşma riskinin az olmasını kan kaybının ve transfüzyon ihtiyacının az oluşuna bağlamışlardır.

Nil ve ark. (186); genel ve epidural anestezinin postoperatif venöz yetmezlik ve derin ven trombozu üzerine etkisini araştırmışlar. Çalışmada epidural anestezi grubunda intraoperatif kan kaybı ve kan transfüzyonunun daha az olduğunu, fibrinojen ve antitrombin III değişikliklerinin daha sınırlı olduğunu; PLT (platelet), PT (protrombin zamanı) ve aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı)'de ise anlamlı olmayan bir artış olduğunu bulmuşlardır. Fibrinojen de ise genel anestezi grubunda epidural anestezi grubuna göre operasyonun 1. saatinde anlamlı bir azalma saptamışlar fakat ilerleyen saatlerde her iki grupta da normal sınırlar içinde olacak şekilde artış gösterdiğini belirtmişlerdir.

Total kalça replasmanı yapılan başka bir çalışmada; anestezi tekniğinin koagülasyon ve fibrinolitik faktörleri üzerine olan etkileri araştırılmış. 80 hasta 3 gruba ayrılarak çalışmaya alınmıştır. 29 hastaya genel anestezi, 29 hastaya epidural anestezi, 22 hastaya da epidural ve genel anestezi verilmiş fakat izofloran daha düşük konsantrasyonda kullanılmış. PT, aPTT, fibrinojen, plazminojen, antitrombin 3 (ATIII), protein C, α_2 – antiplazmin, FVIII-C, vWF-ag, t-PA aktiviteleri indüksiyon öncesi, cerrahi sonunda, ameliyat sonrası ilk sabah ve ameliyat sonrası 7. günde bakılmış. Bütün gruplarda ATIII seviyesi cerrahiden sonra hızla düşmüş ve epidural anestezi yapılan grupta hızla normale geldiği gözlenmiştir. Epidural anestezinin tromboembolik olaylardan koruyucu etki mekanizmalarından biri ATIII'ün hızla normale dönmesi olarak yorumlanmıştır (187). Buna paralel olarak yapılan diğer 2 çalışmada da epidural anestezi grubunda operasyon

süresince kan kaybının azalması ile kan transfüzyonu, dolayısıyla banka kanlarında artmış olan ve trombüs açısından predispozan bir rol oynayan trombosit faktör 3 ve 4 transportunun da azaldığı bildirilmiştir (29,30).

Epidural anestezinin alt ekstremitelerdeki büyük damarlarda yüksek volümde kan akımına neden olurken operasyon bölgesindeki küçük damarlardaki kan akımında belirgin bir azalma yaptığı, femoral ve asetabuler sinüzoidlerden daha az sızıntıya sebep olması nedeniyle kan kaybını azalttığı rapor edilmiştir (29).

Gebe kadınlarda uygulanan anestezi tekniklerinin kan koagülabilité üzerine etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada; anestezi tekniklerinin kan koagülabilitésini ve sonradan gelişen tromboembolik olayları etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Bu amaçla birinci gruba spinal anestezi ikinci gruba genel anestezi uygulanmış. Bu hastalara operasyon öncesi ve operasyon sırasında kristalloid solüsyonlar verilmiştir. Çalışmada PT, aPTT ve fibrinojen parametrelerine bakılmış ve gruplar arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmemişken; PLT sayısı ve hematokritte ise her iki grupta da ameliyat öncesi değerlere göre anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Spinal anestezi grubunda anestezi öncesi döneme göre anestezi sonrası dönemde tromboelastik değerler de belirgin değişiklik gözlenmemiştir. Genel anestezi sırasında trakeal entübasyon ve ekstübasyon strese sebep olup katekolamin salınımına neden olduğu bildirilmiştir (188). Sempatik stimülasyon Faktör VIII ve Von Willebrand faktör (vWF)'ünde belirgin bir artış sağlar, ayrıca antitrombin III' ü azaltır ve platelet agregasyonunu tetikler (36,37) Katekolamin artışı trombosit agregasyonuna bu da artmış koagülabilitéye sebep olabileceği bildirilmiştir (188).

Abdominal histerektomi planlanan 20 premenapozal hastaya genel veya epidural anestezi yapılmış. Hastalarda ameliyat sırasında ve sonrasında koagülasyon ve fibrinolitik değişiklikler araştırılmış. Epidural anestezi yapılan hastalarda FVIII aktivitesinde hafif artış saptanmış. Her iki anestezi yönteminde de prekallikrein, FX ve anti trombinde azalma saptanırken fibrinopeptid A'da artma görülmüştür. Sonuç olarak genel anestezi ile epidural anestezi arasında sadece FVIII kompleksinde bir artış olduğu rapor edilmiştir (189). Bizim çalışmamızda FVIII açısından gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar kendi içerisinde FVIII aktivitesi açısından karşılaştırıldığında Grup 2'de daha fazla olmak üzere operasyon sonrası 6. saat FVIII aktivite değeri

preoperatif değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak bulundu. Bu artış literatürle uyumlu olup akut faz reaktanı olarak arttığını düşündük.

Rejyonel yöntemler ile gerçekleştirilen ameliyatlarda anestezi seviyesi ile ilişkili olarak hemodinamik parametreler etkilenmektedir. Özellikle alt bacak girişimleri ve alt ekstremitelerde operasyonlarında T₆₋₈ seviyesini geçmeyen epidural anestezi yeterli olmaktadır. Bu seviyenin üzerine çıkmayan epidural anestezide hemodinami oldukça az etkilenmektedir. Koch ve ark.'nın (190) yaptığı çok merkezli bir çalışmada, diz cerrahisi için yapılan epidural levobupivakain, bupivakain veya ropivakain anestezisinde duysal blok seviyesi T₁₁-T₂ arasında tutularak hemodinamik parametreler incelenmiştir. Bu parametreler açısından gruplar arasında ve başlangıç değerine göre grup içinde fark olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda duysal blok seviyesi T₁₀-T₄ arasında sağlandı ve hemodinamik parametreler (sistolik, diastolik, ortalama kan basıncı, kalp atım hızı) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ve bu bulgular literatürle uyumluydu.

Kan viskozitesi, kan basıncı ve kan akımı ile de ilişkilidir. Kan basıncı ve kan akımı kan viskozitesi ile indirekt olarak orantılıdır. Shear rate arttıkça viskozite azalır (108).

Primer hipertansiyon hemokonsantrasyon ve hemoreolojik yüzeyden dolayı plazma ve kan viskozitesini ve eritrosit agregasyonunu artırmaktadır (191).

Arteriyel kan basıncı ile eritrositer parametreler arasında pozitif korelasyon görülmesi arteriyel kan basıncının oluşumunda rol oynayan hemoreolojik faktörlerdeki değişimleri düşündürmektedir. Çünkü bu faktörlerden biri olan kan viskozitesi direk olarak hematokrite bağlı değişimi göstermekte ve arteriyel kan basıncını etkileyebilmektedir (192). Ayrıca araştırmacılar kan basıncı ile eritrositer parametreler arasındaki ilişkinin nedeninin plazma hacmindeki olası değişiklikler ve buna bağlı olarak gelişen hemokonsantrasyon olabileceğini de düşünmüşlerdir (107).

Esendik ve ark. (106) kan bankasına başvuran donörler üzerinde kan basıncı ile eritrositer parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada; erkeklerde sistolik kan basıncı ile eritrosit sayısı arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptarlarken, Hb ve

Hct ile bulamamışlardır. Diyastolik kan basıncı ile eritrosit sayısı, Hb ve Hct arasında ise anlamlı bir korelasyon olduğunu görmüşlerdir. Kadınlarda ise sistolik ve diyastolik kan basıncı ile eritrosit sayısı, Hb ve Hct arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlar. Bunun aksine Göbel ve ark. (107), erkek ve kadın 1013 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada; arteriyel kan basıncı ile eritrosit sayısı, Hct ve Hb konsantrasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak pozitif yönde bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda Hb ve Hct ile kan basıncı arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Bunun da hemodilüsyondan kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Koenig ve ark. (109) geniş bir yaş popülasyonunda (25–64 yaş) yaptıkları çalışmada kan viskozitesi ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Plazma viskozitesi, total serum proteini ve hemoglobin parametrelerini çalışmışlardır. Her iki cinsiyette de sistolik-diyastolik kan basıncı ve hipertansiyon yaygınlığı ile plazma viskozitesi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Plazma viskozitesinin hipertansiyonla ilişkisinin nedeni plazma proteinlerinin (özellikle fibrinojen artışı) artışı olabileceğini belirtmişlerdir. Yaş, vücut kitle indeksi ve toplam serum proteini bu ilişki üzerine pozitif yönde bir etki oluşturduğunu fakat Hb, sigara içimi ve alkol tüketimi bu ilişki üzerine herhangi bir etki oluşturmadığını bildirmişler. Koenig ve ark. (109) çalışmalarında Hb ile kan basıncı arasında bir korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatürle paralel olarak plazma viskozitesi ile kan basıncı arasında her iki grupta da pozitif anlamlı bir korelasyon saptandı. Kan viskozitesi ile kan basıncı arasında Grup 2’de daha fazla olmak üzere anlamlı derece pozitif korelasyon saptandı. Literatürle uyumlu olarak Hb ile kan basıncı arasında bir korelasyon saptanmadı.

Rejyonel anestezide lokal anestezikler trombosit agregasyonuna neden olduğu ancak intratekal verilen lokal anesteziklerin platelet agregasyonunu çok çok az etkilediği bildirilmiştir. % 0.75’lik 1.5 mL bupivakain ile yapılan spinal anestezide platelet agregasyonun çok az etkilendiği rapor edilmiştir (188). Çeşitli çalışmalarda amid yapılı lokal anesteziklerin trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (35, 60).

Leonard ve ark.’nın (59) yaptığı çalışmada levobupivakainin TEG (tromboelastograf) yöntemi ile pıhtılaşma zamanı, pıhtı gücü ve maksimum amplitüdü üzerine olan etkisini araştırmışlardır. İzotonik NaCl, tam kan, levobupivakain (2.5 mg/mL) ve levobupivakain-

tam kan (2.5 µg/mL) kombinasyonu olarak 4 gruba ayırmışlardır. LA'lerin trombosit agregasyonunu ve trombaksan A2'nin etkisini bloke ettiğini göstermişlerdir. 2.5 µg/mL levobupivakain grubunda kontrol gruba göre herhangi bir değişim saptamamışlar ancak 2.5 mg/mL levobupivakain grubunda ise fibrinojen azalmasına, platelet sayı veya fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak pıhtının maksimum amplitüdünü azalmış olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak lokal anesteziklerin doza bağlı olarak koagülasyon parametreleri üzerine etki ettiğini bildirmişlerdir. Buna paralel olarak bupivakain, ropivakain ve lidokainin yüksek dozlarından sonra da benzer sonuçlar elde edildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (35,60,193). Epidural anestezi sonrasında intravasküler lokal anestezik seviyeleri epidural anestezinin koagülasyon üzerine olan etkilerine katkıda bulunmaktadır. Bupivakain tam kan üzerine etkileri trombaksan A2 gibi ACT'yi uzattığı bildirilmiştir. Bu bulgular epidural anestezinin postoperatif dönemdeki trombotik olaylar üzerindeki yararlı etkilerini açıklamaktadır (35). Bizim çalışmamızda levobupivakain grubunda fibrinojen değerleri bupivakain grubuna göre daha fazla azalma görülürken, her iki grupta da trombosit sayısında düşme saptandı ve bu da literatürle uyumluluk göstermektedir.

David ve ark. (108) yaptığı çalışmada vücut ısısı, shear rate, Htc ve farklı volüm genişleticilerin kan viskozitesi üzerine olan etkileri araştırmışlar. Vücut ısısı 37 °C'den 22 °C'ye düşürüldüğünde kan viskozitesinin % 50'den % 300'e kadar yükselebildiğini, 15 °C'nin altında ve düşük shear rate'te viskozite değerleri yüksek olduğunu bulmuşlardır. Shear rate arttıkça viskozitenin azaldığını göstermişlerdir. Shear rate kan akım hızı ve damarların boyutu ile orantılı olduğunu, yüksek shear rate büyük arter ve büyük kan akım hızında mevcutken düşük shear rate ise kan akım hızı düşük olan damarlarda mevcuttur. Rand ve ark.'ları (98); altmış sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı çalışmada 37 °C'de yüksek kayma hızında hematokrit değeri % 40'tan %60'a çıkarıldığında viskozitenin % 71 arttığını bildirmişlerdir. Ancak, hematokritteki bu değişiklik, daha ziyade geniş damarlarda kan viskozitesini arttırmaktadır. Yüz mikrometre'den daha küçük damarlarda (arteriol, kapiller) ise, büyük damarlara göre viskozite daha az artmaktadır. Bizim çalışmamızda sıcaklık sabit tutularak farklı shear rate'lerde plazma ve kan viskozitesi ölçüldü. Yüksek shear rateelerde plazma ve kan viskozitesi düşük olarak saptandı. Bu da literatürle uyumluluk gösterdi.

Sempatik aktivite (örn: stres veya adrenalin infüzyonu), hemokonsantrasyon ve hiperviskozite oluşmasına sebep olur. Sempatik blok ise periferik dilatasyon yaparak damar içi volümü artırır ve hematokriti düşürür. Hematokrit kan viskozitesinin önemli bir parametresi olduğu bildirilmiştir (27). Başka bir çalışmada Hct'nın azalması özellikle % 22.5'in altına inmesi, viskoziteyi düşürdüğü bildirilmiştir (108). Çalışmamızda tam kan viskozitesi; hemoglobin ve hematokrit ile pozitif yönde direkt ilişkili olarak saptandı ve bu sonuç literatürle uyumluluk göstermektedir.

Plazma, kandaki hücresel elemanlardan uzaklaştırılmış bir fazdır ve böylece plazma viskozitesindeki bir değişiklik, hematokrit ve hücresel elemanların özelliklerine bakılmaksızın direkt olarak kan viskozitesini etkilemektedir (100). Albümin, globülin ve fibrinojen gibi plazma proteinleri, plazmanın viskozitesini etkiler. Özellikle fibrinojen seviyesi, eritrositler arasındaki agregasyonu artırarak kan viskozitesini artırır (118,119).

Proteinlerin plazma viskoziteleri üzerine etkisi onların moleküler yapısı ve moleküler ağırlığına bağlıdır. Daha az küremsi yapı, daha yüksek molekül ağırlığı, daha yüksek agregasyon kapasitesi, daha yüksek sıcaklık veya pH hassasiyeti bir proteinin plazma viskozitesini yükseltir (105).

Albümin ve total protein konsantrasyonu plazma viskozitesi ile doğru orantılı olarak ilişkili bulunmuştur. İlginç olarak bu çalışmada fibrinojen seviyesi ile plazma viskozitesi arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bunun aksine başka bir çalışmada ise nefrotik sendromlu hastalarda plazma viskozitesi ve kan viskozitesi özellikle fibrinojen seviyesindeki artışla ilişkilendirilmiştir (194). Bizim çalışmamızda Grup 1'de plazma viskozitesi ile total serum proteini arasında pozitif korelasyon saptandı. Grup 2'de ise böyle bir korelasyon bulunamadı.

Total serum proteini ile hipertansiyon yaygınlığı arasında her iki cinsiyette de pozitif bir ilişki saptamışlar. Plazma viskozitesinin hipertansiyonla ilişkisinin nedeni plazma proteinlerinin (özellikle fibrinojen) artışı olabileceğini belirtmişlerdir (109). Bizim çalışmamızda da Grup 1'de total serum proteini ile sistolik ve diyastolik kan basıncıyla anlamlı derecede pozitif korelasyon saptadık fakat Grup 2'de kan basıncı ile total protein arasında anlamlı bir korelasyonu saptamadık. Özellikle Grup 1'de daha fazla olmak üzere

her iki grupta da fibrinojen seviyesi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptandı.

Fibrinojen kan viskozitesini belirleyen önemli bir protein olup akut faz reaktanı olarak cerrahi girişimlerden sonra yükseldiği gösterilmiştir (195,196). Postoperatif fibrinojen düzeyleri trombozun varlığı hakkında bilgi vermemekle birlikte, fibrinojen konsantrasyonunun yükselmesi, viskoziteyi ve trombosit agregasyonunu artırarak derin ven trombozunun gelişimini kolaylaştırdığı belirtilmiştir (39,197). Yaptığımız çalışmada Grup 1’de fibrinojen seviyesi ile plazma viskozitesi arasında herhangi bir korelasyon yokken Grup 2’de fibrinojen seviyesi ile plazma viskozitesi arasında ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Coppola ve ark. (198) 219 erkek ve 162 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada yaş göz ardı edildiğinde düşen hemoglobin (Hb) seviyelerinin fibrinojenin artan plazma seviyesi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak erkek grup hastalarda Hb ve Hct değerleri ile plazma fibrinojeni arasında negatif korelasyon saptamışlar. 93 premenapozal dönemdeki kadınlarda Hb ile fibrinojen arasında negatif korelasyon, yaş ile fibrinojen arasında ise pozitif korelasyon bulunmuştur. 69 postmenapozal dönemdeki kadınlarda platelet ile fibrinojen arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda Grup 1’de Hb ve Hct ile fibrinojen arasında anlamlı bir korelasyon saptanmazken Grup 2 de anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı.

Yaşın hemoreoloji üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Hct, fibrinojen, plazma ve kan viskozitesi ve eritrosit agregasyonu değerleri ölçülmüş. Olgular genç (<45 yaş), orta (45–65 yaş) ve yaşlı grup (>65 yaş) olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Çalışılan tüm parametreler bazı yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuş olsa da tüm popülasyon göz önüne alındığında parametrelerin yaşla alakalı olmadığı bildirilmiştir (199).

Bowdler ve ark. (200) yaptığı çalışmada 20–65 yaş arasında 50 erkek hastada kan viskozitesi ve yaş arasındaki ilişkisini araştırmışlar. Yaşla hücre volümü arasında önemsiz fakat kayda değer bir azalma olduğunu görmüşlerdir. Plazma viskozitesi yaş ile önemli bir değişiklik göstermediği fakat kan örneklerinin hücre volümü % 45’e standartize

edildiğinde kan viskozitesi ile yaşı pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Eğer shear rate hızı 46/s'nin altında tutulursa yaş ile yüksek viskozite arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlar fakat shear rate 46/s'nin üzerinde tutulur ise yaşla viskozite arasında anlamlı bir korelasyon bulamamışlar. Bu da yaşla birlikte artan eritrositlerin kan viskozitesine katkıda bulunabileceği olarak yorumlanmıştır. Yaşlı hastalarda viskoziteye eğilim düşük shear rate hızının kandaki yoğunluğun artması ile bağlantılıdır. Bunun nedeni ise eritrositlerdeki deformabilite ya da düşük shear rate hızında agregasyona olan eğilimden kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Jung ve ark. (201) 639 sağlıklı gönüllü hastada yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve vücut ağırlığının plazma viskozitesi üzerine olan etkilerini araştırmışlar. Sonuç olarak yaş, cinsiyet ve sigara kullanımında plazma viskozitesi ile ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda Grup1'de yaş ile diastolik basınç, kan viskozitesi ve plazma viskozitesi ile pozitif anlamlı korelasyon saptandı. Yaş ile Hb ve Hct arasında pozitif korelasyon saptandı. Grup 2'de de kan basıncı ile anlamsız bir pozitif korelasyon saptanırken yaş ile kan viskozitesi ve plazma viskozitesi arasında bir korelasyon saptanmadı.

Otto ve ark. (122) çalışmasında kolesterol ve apolipoprotein B miktarı düşürülerek eritrosit agregasyonu azalttığı gösterilmiştir. Biz çalışmamızda kolesterol düzeyinin plazma viskozitesi ile Grup 1'de pozitif bir korelasyon saptarken Grup 2'de ise literatürden farklı olarak negatif bir korelasyon saptandı.

Albümin ya da izotonik NaCl ile yapılan hemodilüsyon plazma ya da HES ile yapılan hemodilüsyona göre kan viskozitesini daha çok azaltmaktadır. Bu değerler matematiksel ölçümlerle de korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (108).

Castro ve ark. (202) yaptıkları çalışmada HES'in; albümin solüsyonu ve %0.9'luk NaCl'ye göre septik hastalarda kan viskozitesini artırdığı, eritrosit deformabilitesini azaltığı ve eritrosit agregasyonunu artırdığını bulmuşlardır.

Primer hipertansiyonu olan 13 hastaya 1000 mL izotonik NaCl verilerek hemodilüsyon sağlandıktan sonra Hct, kan ve plazma viskozitesi, CVP, kardiyak ve stroke volüm indeks değerleri araştırılmış. İzotonik infüzyonu ile hipervolemik hemodilüsyon

sağlanan hipertansif hastalarda kan akım değerlerinden Hct, kan ve plazma viskozitesinde azalma saptanmıştır (191).

İzotonik ve HES solüsyonlarının onkotik basınç, hemodilüsyon ve hemostatik etkilerinin araştırıldığı çalışmada; 12 midilli atı alınmış ve 3 gruba ayrılmış. Bu gruplara iv olarak 80 mL/kg izotonik NaCl, 10 mL/kg % 6'lık HES ve 20 mL/kg % 6'lık HES verilmiş. HES ile dilüe olmasına rağmen ortalama onkotik basınç değeri yükselmiştir. PT, aPTT ve fibrinojen değerleri her üç grupta da infüzyondan sonra düşmüş. Kanama zamanı izotonik NaCl verilen grupta değişmemesine rağmen 20ml/kg HES alanlarda uzamış olarak saptanmıştır (149).

İn vivo ve invitro yapılan diğer çalışmalarda kristaloid (izotonik NaCl) ve kolloidlerle (HES (200/0.5)) yapılan hemodilüsyonların hiperkoagülabiliteye (TEG ile) yol açtığı bildirilmiştir (203,204).

Brummel ve ark. (205) yaptıkları çalışmada sıvı resüsitasyonunun koagülasyon markırları üzerine etkisini araştırmışlardır. Koagülasyon markırları (trombin jenerasyonu, platelet aktivasyonu ve fibrinopeptid A salınımı) dilüsyonla belirgin farklılık göstermektedir. Trombin jenerasyonu, platelet aktivasyonu ve FPA (fibrinopeptid A) salınımı % 0.9 izotonik NaCl ve ringer laktat (RL) ile en az dilüe olmaktadır. RL trombin jenerasyonunda dilüsyona bağlı en az değişikliğe sebep olmaktadır. % 3'lük hipertonic NaCl bütün markırlarda en fazla değişikliğe sebep olmaktadır. HES, trombin jenerasyonu ve FPA salınımında % 0.9 izotonik NaCl ve RL'a göre daha fazla düşüş yapmıştır. Sonuç olarak RL ve % 0.9 izotonik NaCl trombin jenerasyonu, pıhtı formasyonu ve platelet aktivasyonu üzerine etkileri HES ve % 3'lük hipertonic NaCl ile karşılaştırıldığında en az etkiye sahiptir.

Kiraly ve ark. (148) 20 domuz üzerinde yaptıkları çalışmada % 0.9'luk izotonik NaCl ile RL sıvısının hiperkoagülasyon ve kanama miktarı üzerine olan etkilerini araştırmışlar. Normal izotonik NaCl ve RL ile yapılan sıvı resüsitasyonu hiperkoagülasyon ve kontrolsüz hemorajik şoktaki kan kaybına etki ettiğini bildirmişlerdir. RL grubunda 60.dk'da baktıkları α açısı, maksimum amplitüd ve pıhtılaşma indeksi parametrelerinde anlamlı derecede yükselme saptamışlar. RL grubunda % 0.9'luk izotonik NaCl'ye göre PT ve PTT

önemi derecede azalmış olarak bulmuşlar. % 0.9'luk izotonik NaCl grubunda ise RL' a göre kanama miktarı fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Sonuç olarak kontrolsüz hemorajik şokta RL ile yapılan resüsitasyonu, izotonik NaCl ile yapılan resüsitasyona göre daha fazla hiperkoagülobilite ve daha az kan kaybına neden olduğunu saptamışlardır.

Ruttmann ve ark. (150) yaptığı çalışmada % 0.9'luk izotonik NaCl ya da HES ile yapılan hemodilüsyonun kan koagülasyonu üzerine olan etkilerini araştırmışlar. 1000 mL % 0.9'luk izotonik NaCl ya da 1000 mL HES verilmesinden sonraki 30. dk'daki hücre volümü, platelet, PT, aPTT, fibrinojen, ATIII, kanama zamanı ve platelet agregasyonu TEG ile bakılmış. Hücre volümü ve platelet konsantrasyonu % 0.9'luk izotonik NaCl grubunda % 9 iken HES grubunda %19 olarak saptanmış. Platelet agregasyonu % 0.9'luk izotonik NaCl ile hemodilüsyonda artarken HES grubunda artmamış çünkü HES epinefrin bağımlı agregasyonunu inhibe ederek kanama zamanını artırdığını bildirmişlerdir. Normal kan ile yapılan hemodilüsyonda prokoagülan etkilerin görüldüğünü ve bunu da trombin formasyonunu artırarak yaptığını belirtmişlerdir. Hiperkoagülabl durumlarda sirkülasyondaki ATIII konsantrasyonu azalıyor. Bu etki HES'in antiplatelet davranışı ile engellenirken % 0.9'luk izotonik NaCl'de bu durum görülmemektedir. aPTT % 0.9'luk izotonik NaCl grubunda artış gösterdiğini ancak HES grubunda daha fazla artış olduğunu saptamışlar. PT'de ise her iki grupta da ileri derecede artış olduğunu saptamışlardır. Platelet, fibrinojen ve ATIII'ün her iki grupta da azaldığını fakat HES grubunda daha fazla azaldığını görmüşlerdir. Kanama zamanı % 0.9'luk izotonik NaCl grubunda önemli bir değişiklik göstermezken HES grubunda ileri derecede arttığını bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda koagülasyon üzerine en az etkisi olduğundan izotonik NaCl kullandık. Çalışmamızda fibrinojen değeri ikinci grupta daha az düştüğü, PTT ise birinci grupta arttığı gözlemlendi. Gruplar arasında PT ve INR değerleri açısından fark saptanmadı ancak normal sınırlarda olmasına rağmen her iki grupta da anlamlı bir artma saptandı. Bunu verdiğimiz sıvıların yapmış olduğu hemodilüsyon veya lokal anesteziklerin etkisinden olabileceği kanısına vardık.

Butscher ve ark. (137) yaptığı bir çalışmada; izotonik NaCl, ringer laktat ve %6'lık HES solüsyonunun plazma osmolalitesi üzerine olan etkilerini araştırmışlar. Hastalar 3 gruba ayrılmış ve 3 ayrı zaman da bakılmış. T1; İndüksiyondan önce osmolalite, T2 de 375 mL HES veya 1000 mL kristaloid verildikten sonra ve T3; infüzyon bittikten sonra

ölçülmüş. RL alanlarda T2 ve T3, T1' e göre osmolalitesi düşük bulunmuş aynı zamanda RL verilen hastalarda HES ve izotonik verilenlere göre osmolalite daha düşük bulunmuş. İzotonik ve HES solüsyonlarının plazma osmolaliteyi koruduğunu bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda kan reolojisi ve osmolalite üzerine olan minimum etkisinden dolayı %0.9'luk izotonik NaCl tercih edildi.

Osmolalite değerlerinde hem grup içinde ve hem de gruplar arasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Onkotik basınç değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da onkotik basınç değerleri preoperatif değerlerine göre ileri derecede anlamlı azalma saptandı. Bu sonuç literatürle uyumlu olup izotonikle yapılan hemodilüsyondan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Yapılan bir çalışmada HES solüsyonu ile izotoniğin hemostatik faktörler üzerine olan etkileri karşılaştırılmış. vWF antijen aktivitesi ve FVIII-C aktivitesi HES solüsyonu ile yapılan çalışmada azalmış olarak saptanmış (149).

HES'in büyük miktarları (1000mL) FVIII aktivitesinin deprese ederek pıhtılaşmayı bozabileceğini belirtmişlerdir (146). İzotonik NaCl'nin FVIII üzerine etkileri ile ilgili çalışmalara rastlanmadı. Bizim çalışmamızda FVIII, Grup 2'de daha fazla olmak üzere her iki grupta anlamlı bir artış saptandı. Bu artışı akut faz reaktanı olarak yükselebileceğine yorumladık.

14. SONUÇ

Kan reolojisi, klinik olarak pek çok patolojik durumu ilgilendirdiğinden çeşitli hastalık gruplarında incelenmektedir. Kan ve plazma viskozitesinin mikrodolaşım üzerine olan etkisi kritik hasta takibinde üzerinde önemle durulması gereken bir konudur.

Çalışmamızda kan ve plazma viskozitesi her iki grupta da anlamlı derecede düşmesine rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Osmolalite, onkotik basınç, kan ve plazma viskozitesi açısından gruplar arasında fark olmaması, bupivakain grubunda aPTT değerlerinin daha düşük, fibrinojen ve FVIII düzeylerinin daha yüksek olması nedeniyle rejyonal anestezide levobupivakainin bupivakaine göre tercih edilebileceği kanısına varıldı. Bu konuda yapılacak daha fazla araştırmanın faydalı olacağı söylenebilir.

15. KAYNAKLAR

1. Rawal SN. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Ağrı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2000; 124–141.
2. Bediz Cem Ş, Topçu A: Arlab IV. Hücresel, Moleküler ve Analitik Teknikler Kursu. Eritrosit Deformabilitesi ve Agregasyonunun Ölçülmesi 2007; 15–16.
3. Stoeff S, Vretenarska M, Stojanova N, Halacheva S, Jovtchev S, Tsaneva M, On the interrelationships between erythrocyte aggregation, plasma viscosity and the total peripheral resistance in arterial hypertension. Clin Hemorheol Microcirc. 2004;30(3–4): 439–441.
4. Zeltser D, Rogowski O, Berliner S, Mardi T, Justo D, Serov J, Rozenblat M, Avitzour D Sex differences in the expression of haemorheological determinants in individuals with atherothrombotic risk factors and in apparently healthy people. Heart. 2004 Mar;90(3): 277–281.
5. Khodabandehlou T, Boisseau MR, Le Devehat C. Blood rheology as a marker of venous hypertension in patients with venous disease. Clin Hemorheol Microcirc. 2004;30(3–4):307–312.
6. Alt E, Banyai S, Banyai M, Koppensteiner R. Blood rheology in deep venous thrombosis-relation to persistent and transient risk factors. Thromb Res. 2002 Aug 15;107(3–4): 101–107.
7. Beridze M, Momtselidze N, Shakarishvili R, McHedlishvili G. Effect of nitric oxide initial blood levels on erythrocyte aggregability during 12 hours from ischemic stroke onset. Clin Hemorheol Microcirc. 2004;30(3–4): 403–406.
8. Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Pollow K, Hommel G. Monitoring of rheologic variables during postoperative high-dose brachytherapy for uterine cancer. Clin Appl Thromb Hemost. 2004 Jul;10(3): 239–248.
9. Pargalava N, Mantskava M, McHedlishvili G. Regional and systemic hemorheological disorders during feet diabetic gangrene. Clin Hemorheol Microcirc. 2004; 30 (3–4): 457–459.
10. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2.baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997: 477–498.
11. Erdine S, Özyalçın SN, Raj PP, Heavner J, Aldemir T, Yücel A. Rejyonel Anestezi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2005:135–158.

12. Bromage PR: Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action: a statistical study. Br J Anaesth. 1962; 34: 161–178.
13. Curchill Davidson HC: A practice of anaesthesia, 5th ed., Lloyd-Luke, London.1984; 857
14. Atkinson RS, Rushman GB, Alfredlee J: A synopsis of anaesthesia, 9th. Ed., Wright,Bristol. 1982; 758.
15. Morgan GE, Jr Maged SM: Clinical Anesthesiology, 2nd Ed. Appleton Lange, USA. 1996; 200–211.
16. Gökçek S: Epidural anestezi ile gerçekleştirilen vaginal histerektomilerde bupivacain ve ropivakain'in etkilerinin karşılaştırılması (Uzmanlık tezi), İstanbul, 2005; 2–27.
17. Bonica JJ., Kennedy W.F., Morikawa K., Anesthesiology 'Circulatory affects of peridural block: effect of levels of analgesia and dose of lidocain'. 1970; 33: 619.
18. Bonica JC: The management of pain. 2nd. Edition. Lea and Febriger. Philadelphia. 1990; 1878–1883.
19. Robert JM, David GS, Richard CT. The Role of Epidural Anesthesia and Analgesia İn Surgical Practice. Annals Of Surgery 2003; 238:663–673.
20. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MS, Larson CP Jr. Spinal, Epidural ve Kaudal Bloklar. Klinik Anesteziyoloji.(Çev Ed: Tulinay M, Cuhruh H) 3. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004; 253–280.
21. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Anesthesiology. 1995;82, 1474–1506.
22. Collins GJ, Barber JA, Zajtchuk R. The effect of operative stres on the coagulation profile. Am J Surg. 1977; 133: 612–616.
23. Kozian A, Schilling T, Hachenberg T. Non-analgesic effects of thoracic epidural anaesthesia. Current Opinion in Anaesthesiology 2005; 18: 29–34.
24. Erdine S: Sinir blokları, 1. Baskı, Emre Matbaacılık, İstanbul. 1993; 140–149.
25. Alfred L, Atkinson RS: A Synopsis of Anaesthesia. 2nd. Edition, Churchill Livingstone, London. 1990; 465–476.
26. Teager MP: The role of regional anaesthesia in improving surgical outcome. Int Anaesth. Research Society Review Course Lectures.1991; 122–128.

27. Odoom JA, Bovill JG, Hardeman MR, Oosting J, Zuurmond WA: Effects of epidural and spinal anesthesia on blood rheology. *Anesth Analg* 1992; 74: 835–840.
28. Collins JV: Epidural anaesthesia. In: *Principles of anaesthesiology*. 3rd. Edition. Lea and Febiger. Philadelphia. 1993; 1341–1571.
29. Modig J, Borg T. The role of epidural and general anesthesia thromboembolism after total hip replacement: *Anesth Analg*. 1983 Feb;62(2): 174–180.
30. Wille- Jorgensen P, Christensen SW, Bjerg- Nielsen A, Stadeager C, Kjaer L. Prevention of thromboembolism following elective hip surgery. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1989; 247: 163–167.
31. Modig J, Malmberg P, Saldeen T. Comparative effects of epidural and general anesthesia on fibrinolysis function, lower limb rheology and thromboembolism after total hip replacement. *Anesthesiology* 1980; 53: S34.
32. Terence M: Spinal, epidural and caudal anaesthesia. In: *Anaesthesia*, 2 nd. Ed. Miller RD, Churchill Livingstone, London. 1986; 1061–1065.
33. Mc Donald JS: Obstetric analgesia anaesthesia. *Current therapy Obstetrics and Gynecology*. Lange Med. Pup. 1987; 546.
34. Miller RD: *Anaesthesia* 1st. Ed. Churchill Livingstone, N.Y. 1981; 1096.
35. Kohrs R, Hoenemann CW. Bupivacaine inhibits whole blood coagulation in vitro. *Reg Anesth Pain Med*. 1999 Jul-Aug;24(4): 326–330.
36. Rem J, Federson C, Brandt MR, et al. Postoperative changes in coagulation and fibrinolysis independent of neurogenic stimuli and adrenal hormones. *Br J Surg*. 1981; 68: 229–233.
37. Kohrs R, Hoenemann CW, Feirer N, et al. Bupivacaine inhibits whole bloods coagulation in vitro. *Reg Anesth*. 1996; 21: 13–17.
38. Sharrock NE, Go G, Comparison of extradural and general anaesthesia on the fibrinolytic response to total knee arthroplasty. *Br J Anaesth*. 1997 Jul;79(1): 29–34.
39. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology* 1993; 79: 435–443.
40. Saada M, Duval A, Bonn F et al. Abnormalities in myocardial wall motion during lumbar epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 71: 26–32.

41. Irestedt L, Emanuelsson BM, Ekblom A, Olofsson C, Reventlid H: Bupivacaine 7.5 mg/ml for elective caesarean section. A clinical and pharmacokinetic comparison of 150 mg and 187.5 mg. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41: 1149–1156.
42. Skowronski GA, Rigg JR: Total spinal block complicating epidural analgesia in labour. *Anaesth Intensive Care*. 1981; 9: 274–276.
43. Morgan GE, Jr Maged SM: Klinik Anesteziyoloji, Türkçe 4. baskı, 2008; 318–319.
44. Puke M, Arner S, Norlander O: Complications of regional anaesthesia with special reference to epidural, spinal and caudal anaesthesia. *General Anaesthesia*. Nunn et al. London: Butterworth & Co Ltd. 1989; 1106.
45. Brown M, Rein P: Securing the epidural catheter. *Anesthesiology*. 1985; 62: 373–374.
46. Brull R, Mc Cartney CJL, Chan V, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: Contemporary estimates of risk (Analgesia: Regional anesthesia). *Anesth Analg* 2007;104(4): 965–974.
47. Macney DC: Physiologic effects of regional block. In brown DL (ed): *Regional anaesthesia and analgesia*. Philadelphia, WD saunders. 1996; 397–422.
48. Raj PP, Knarr DC, Vigdorth E, Denson DD et al: Comparison of continuous Epidural infusion of a local anesthetic and administration of systemic narcotics in the management of pain after total knee replacement surgery. *Anesth Analg*. 1987; 66.
49. Çekmen N: Epidural Anestezide bupivakain ile levobupivakainin etkilerinin karşılaştırılması. (Uzmanlık tezi), Ankara. 2003; 15–25.
50. Collins VJ: Local anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3th Edition. Collins VJ (ed) Lea & Febiger, Philadelphia 1993; 1232–1281.
51. Kayaalp SO: Lokal anestezipler: Tıbbi Farmakoloji. 5. Baskı. Kayaalp SO (ed) Feryal Matbaacılık. Ankara 1990, 1691–1714.
52. Mather LE, Huang YF, Veering B et al: Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. *Anesth and Analg* 1998; 86: 805–811
53. Morgan GE, Jr Maged SM: Klinik anesteziyoloji, 4. baskı, 2008; 266.
54. De Jong RH: Local Anesthetic Pharmacology: Regional Anesthesia and Analgesia. 1th edition. Brown DL (ed). Philadelphia 1996; 124–142.

55. Tucker GT, Mather LE: Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents: Neural blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3th edition. Cousins MJ, Bridenbaugh PO(eds). Lippincott- Raven. Philadelphia 1998; 55–95.
56. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Regional Anesthesia&Pain Management, Clinical Anesthesiology. 3rd edition. Los Angeles: The McGraw-Hill Companies; 2002, 253–344.
57. Covino B. G.: Pharmacology of local anaesthetic agents. General Anaesthesia. Nunn et al. Butterword Co Ltd, London 1989; 1011–1036.
58. Drummond AR., et al. The effect of general and spinal anaesthesia on red cell deformability and blood viscosity in patients undergoing surgery for fractured neck or femur. Hemorheology and disease, ed. by Stolz JF., Drovn P. 1980; 445.
59. Leonard SA, Walsh M, Evaluation of the effects of levobupivacaine on clotting and fibrinolysis using thromboelastography Eur J Anaesthesiol. 2000 Jun;17 (6): 373–378.
60. Maurice B. Feinstein. An Analysis Of The Mechanism Of Local Anesthetic Inhibition Of Platelet Aggregation And Secretion. J.Pharmacol. Exp. Them. 1976; 197: 215–228.
61. Ekenstam BAF, Egner B, Peterson G: N-alkyl pyrrolidine and N-alkylpiperidine carboxylic acid amines. Acta Chemica Scandinavica 1957; 11: 1183–1190.
62. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. Drugs 1998; 56: 355–362.
63. Göktuna S. Tek taraflı inguinal herni operasyonlarında İntratekal %0.5 Hiperbarik bupivakain ile % 0.5 Hiperbarik Bupivakain -Morfin Kombinasyonu Uygulamalarının Hemodinamik Stabilité, Duyusal ve Motor Blok ve Postoperatif Analjezisi Açısından Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. 2006.
64. Morgan G.A., Maged S.M., Clinical Anesthesiology, Appleton Lange, Los Angeles, 2002; 220 - 232.
65. Colins V: Principles of Anesthesiology, Cilt 2, Lea & Ferbiger, Philadelphia, 1993; p 1445–1497, 1498–1512.
66. Kayhan Z: Lokal/Bölgesel anestezi yöntemleri: Klinik Anestezi. İkinci baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 1997; 270–273.
67. Crews JC, Foreman AS, Weller RS, et al. Onset, duration, and dose tolerability of levobupivacaine 0.5 % for axillary brachial plexus neural blockade (abstract). Anesthesiology 89 (3A) Suppl.: A894, 1998.

68. Denson DD, Behbehani NM, Gregg RV. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg. anesth* 1992; 17: 311–316.
69. Thomas JM, Schung SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 67–83.
70. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59: 531–579.
71. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug* 1999; 8: 861–876.
72. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarola P, et al. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth and Analg* 2000; 90: 1308–1314.
73. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarola P, et al. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine an experimental study in pentobarbital anesthetized swine (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl.* 1998; 23: 50
74. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797–804.
75. Van F, Roln PE, Brennan N, et al. Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl.* 1998; 23: 48.
76. Howe JB: Local anesthetics: in *Anesthetic Physiology and Pharmacology*. McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone. New York. 1997; 83–100.
77. Bhatt SH. Levobupivacaine: A stereo-selective amide local anesthetic. *Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin*; 2001.
78. Norwalk CT. Chiracaine (levobupivacaine) anesthetic extends use to post-op pain management. *Doctor's Guide*. 2000. <http://www.docguide.com/dg.nsf>.

79. Levobupivacaine (editorial). 2006. <http://metagenics.com/resources/imc/OneMedicineProf/ProfDrugs/Levobupivacaine>.
80. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol et Toxicol* 1992;31: 273–286.
81. Simonetti MPB, Fernandes L. S(-) bupivacaine and RS(±) bupivacaine: a comparison of effects on the right and left atria of the rat (abstract). *Reg Anesth Suppl* 1997; 22: 58.
82. Bardsley H, Gristwood R, Watson N, et al. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (marcaine): first clinical evidence. *Expert Opin Invest Drug* 1997, 6: 1883–1885.
83. Mokken F, Kedaria M, Henny P, et al.: The clinical importance of eritrocite deformability, a hemorrheological parameter. *Ann Hemateol.* 1992;64: 113–122.
84. Nash GB: Blood rheology and ischemia. *EYE* 1991; 5: 151–158.
85. Robert, M. B., Matthew, N. L.: *Principles of Physiology Part IV*, Chapter 20, 3th edition, Mosby inc. United States, 2000; 227–235.
86. Leonard, R. J.: *Essential Medical Physiology* 3th edition Elsevier Academic Pres, Amsterdam. 2003; 157–174.
87. Karakoç, Y. : DC Elektrik Akımı ile Hiperhidrozis Tedavisinde Hemoreolojik Değişimlerin İncelenmesi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1993; 1–13.
88. Pocock, G., Richards, C.D.: *Human Physiology The basis of medicine* Chapter 15 Oxford University Press, Oxford, 1999; 295-297.
89. Bray J. J., Cragg P. A., Macknight, A.D.C., Mills, R.G. : *Lecture Notes on Human Physiology* Chapter 14, 4th Edition Blackwell Science, Madlen, Mass 1999; 351-356.
90. Foltin, J., Nogueira, I., Ranson, J., Sheinis, L.A.: *Review of Medical Physiology*. Chapter 30, 20th Edition, Mc Graw Hill Medical Publishing San Francisco, 2001; 560 – 563.
91. Lipowsky H.H.: Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirculation* 2005; (12): 5–15.
92. Popel, A.S., Johnson, P.C.: Microcirculation and hemorheology. *Annu. Rev. Fluid Mech* 2005; 37: 43–69.

93. Glaser, R.: Biophysics, 5th Edition, Newyork, Springer, 2001; 204-227.
94. Chapter 3 Rheology of Blood
www.engineering.uiowa.edu/~bme155/rheologynotes.pdf 15.05.2006
95. Löwe GD: Blood rheology in arterial disease. Clinical Science 1986;71: 137–146.
96. Noyan A. Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji. 2003; 13: 805–808.
97. Gordon, D.O.: Rheological influences on thrombosis. Bailliere's clinical Haematology 1999; 12:3, 435–449.
98. Gordon RJ, Ravin MB: Rheology and anesthesiology. Anesth Analg 1978; 57: 252–261.
99. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. Dolaşım sistemi; Basınç, Akım ve direncin tıbbi fiziki. 10.Baskı, Yüce Yayınları a.ş.&Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul:2001; 14: 144–145.
100. Baskurt, O. K., Meiselman, H.J.: Blood rheology and hemodynamics. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2003; 29: 5, 435–450.
101. Chien S, Usami S, Dellenback R, Gregersen MI: Blood viscosity influence of eritrocyte deformability. Science 1967; 157: 827–828.
102. Ercan M: Esansiyel hipertansiyonda hemoreolojik parametrelerdeki değişimin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 1993.
103. Kim, S.: A Study of Non-Newtonian Viscosity and Yield Stress of Blood in a Scanning Capillary-Tube Rheometer. A Doctor of Philosophy Thesis Submitted to the Faculty of Drexel University, 1–49, December 2002
104. Reinhart, W.H.: Hemorheology: blood flow hematology. Schweiz Med Wochenschr 125,(9), 387–395, 1995. (Abstract)
105. Késmárky G, Kenyeres P, Rábai M, Tóth K. Plasma viscosity: a forgotten variable Clin Hemorheol Microcirc. 2008;39 (1–4): 243–246
106. Esendik ve ark. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 28, (4): 113–117.
107. Gobel BO, Schulte-Gobel A. Arterial blood pressure correlation with erythrocyte count, hematocrit, and hemoglobin concentration. Am J Hypertens 1991; 4: 14–19.
108. David M. Eckmann, Shelly Bowers Hematocrit, Volume Expander, Temperature, and Shear Rate Effects on Blood Viscosity. J Trauma. 1991 Jan;31(1): 8–14.

109. Koenig W, Sund M. Association between plasma viscosity and blood pressure. Results from the Monica-project Augsburg. Am J Hypertens. 1991 Jun;4(6): 529–536.
110. Pehlivan, F.: Biyofizik, Hacettepe–Taş Kitapçılık Kırtasiye, Elektronik Ticaret Ltd. Şti., Ankara, 1997; 223- 250.
111. Temel Biyofizik Pratik Notları, Biyofizik Anabilim Dalı Yayını, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2003; 6–8.
112. Yiğit, R.: Kardiyopulmoner ve Kan fizyolojisi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2001; 58-60.
113. Scott, M.: The modeling of Blood Rheology in small vessels. A thesis presented to the University of Waterloo in fulfillment of the thesis requirement for the degree of Doctor of Philosophy in Applied Mathematics, Waterloo, Ontario, Canada 2005; 1–8.
114. Lee AJ, Mowbray PI, Lowe G, et al. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: The Edinburgh Artery Study. Circulation 1998; 97: 1467–1473.
115. Mchedlishvili, G., Maeda N.: Blood flow structure related to red cell flow: a determinant of blood fluidity in narrow microvessels. Japanese Journal of Physiology 2001; 51: 19–30.
- 116- Haideker M, Tsai AG, Brady T. A novel approach to blood plasma viscosity measurement using fluorescent molecular rotors Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282: 1609–1614.
117. Ganong FW: Review of Medical Physiology. 20th Ed. Appleton and Lange, San Francisco 2001:498-528
118. Fahreus R: The influence of the rouleaux formation of the erythrocytes on rheology of the blood. Acta Medica Scandinavica 1958; 161: 151–165.
119. Koenig W, Sund M, Ernest E, Matrar A, Rosenthal J: Is increased plasma viscosity a risk factor for high pressure? Angiology 1989; 40: 153–163.
120. Montgomery, R., Conway, T.W., Spector, A.A., Chappell, D.: Biochemistry, çeviri editörü Altan, N., 6. baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara, 46-50, 2000.
121. Özkan, A.A., Ersanlı, M.: Lipoprotein (a). Türkiye klinikleri J Int Med Sci 2,(7), 18–20, 2006.

122. Otto C, Parhofer KG, Effects of acipimox on haemorheology and plasma lipoproteins in patients with mixed hyperlipoproteinaemia. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Nov;46 (5): 473–478.
123. Demiroğlu, H.: The Importance of erythrocyte aggregation in blood rheology: Considerations on the Pathophysiology of Thrombotic Disorders *Blood* 1997; 89,(11), 4236-4242.
124. Başkurt, O.K.: Pathophysiological significance of blood rheology. *Turk J Med Sci* 2003; 33: 347–355.
125. Cicha I., Suzuki, Y., Tateishi, N., Maeda, N.: Enhancement of red blood cell aggregation by plasma triglycerides. *Clinical Hemorheology* 2001; 24: 247–255.
126. Hadengue, L.A., Del-Pino, M., Simon, A., Levenson, J.: Erythrocyte disaggregation shear stress, sialic acid, and cell aging in humans. *Hypertension* 1998; 32: 324–330.
127. Cardoso, A.V., Camargos, A.O.: Geometrical aspects during formation of compact aggregates of red blood cells. *Materials Research* 5, 2002; (3): 263–268.
128. Fabry T.L.: Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation. *Blood* 1987; 70, (5), 1572–1576.
129. Caimi, G.: Erythrocyte peroxide metabolism, plasma lipid pattern and hemorheological profile in chronic renal failure. *J NEPHROL* 2002; 15: 104–108.
130. Frojmovic, M., Nash, G., Diamond, S.L.: Cell aggregation and cell adhesion in flow. Posted on ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) Website 19 February, 2002.
131. <http://www.ctf.istanbul.edu.tr/farma/tfd/fozdener.pdf> 22.05.2006.
132. Terzioğlu, M.: Fizioloji ders kitabı cilt II genişletilmiş 2. baskı İst. Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayını, İstanbul, 1993; 182–194.
133. Lowe, G.D.O.: Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33:(5–6), 455–457.
134. Kroll, M.H., Hellums, J.D., McIntire, L.V., Schafer, A.I., Moake, J.L.: Platelets and shear stress. *Blood* 5,(88), 1525–1541, 1996.
135. Ganong FW: Review of Medical Physiology. 20th Ed. Appleton and Lange, San Francisco 2001: 1–47.
136. Robert M. Berne, Matthew N. Levy. Vücut Sıvısı Osmolalitesi ve Hacminin

Kontrolü. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Fizyoloji 5.baskı. 2008; 659–660.

137. Butscher K, Jamali S Effects of different loading solutions on plasma osmolality
Ann Fr Anesth Reanim. 1996; 15(7): 1037–1040.

138. Appel GB, Valeri A. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Am J Med.
1989 Nov;87(5): 45–50.

139. Guyton C. Textbook of Medical Physiology. Kapiller sıvı değişimi, interstisyel
sıvı ve lenf akımı. 10.Baskı, Yüce Yayınları a.ş.&Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul:
2001;16. 168–169.

140. Hülya B. Beyin Cerrahisi Hastalarında İntraoperatif Sıvı Tedavisi: Kristalloidler
ve Kolloidler. Türk Anest Rean Der Dergisi 2004; 32: 255–268.

141. Başak A., Agop Ç. Kritik hastada human albümin kullanımı: Üç vaka takdimi.
2008, Cilt 51, Sayı 1, 43–47.

142. Uyar M. Yoğun Bakımda Volüm Replasmanı Ve Ozmotik Tedavi
www.anestezi.med.ege.edu.tr/sem/yb_kr_kol.ppt.

143. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: Relationship to inflammation and nutrition.
Semin Dial. 2004; 17(6): 432–437.

144. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu, Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Derneği (TARD) www.med.gazi.edu.tr/egitim/donem5/.../bdemirel2008.htm

145. A. Haydar Ş.Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. Ankara 2. Baskı, 2003;167–
168.

146. Kayhan Z. Sıvı elektrolit dengesi. Klinik Anestezi, 3. Baskı, Logos Yayıncılık,
2004, 471–473.

147. Van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis.
Can J Anaesth. 2006 Jun;53(6 Suppl): 30–39.

148. Kiraly LN, Differding JA. Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactated
ringers (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an
uncontrolled hemorrhagic shock swine model. J Trauma. 2006 Jul;61(1): 57–64; discussion
64–65.

149. Jones PA, Tomasic M, Gentry PA. Oncotic, hemodilutional, and hemostatic
effects of isotonic saline and hydroxyethyl starch solutions in clinically normal ponies. Am
J Vet Res. 1997 May;58(5): 541–548.

150. Ruttman T.G., James M.F.M. In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. Br J Anaesth. 1998 May;80(5): 612–616.

151. Mukadder Demirok, Yalım Dikmen. Ringer Laktat ve Hes 200/0.5 Solüsyonları İle Sıvı Replasmanının Onkotik Basınç, Osmolarite ve Koagülasyon Faktörleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Cerrahpaşa Tıp Dergisi Ekim-Aralık 2003;Sayı 34: 171–177.

152. Handin RI: Clotting disorders. In Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL: Harisson's Principles of Internal Medicine (13th ed). McGraw-Hill, Singapore 1994; 1798–1803.

153. Çavuşoğlu H., Cecil Essentials of Medicine. 5.ed Normal Hemostaz 2002, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. İstanbul. 449.

154. Çavuşoğlu H. ed. Tıbbi Fizyoloji. 9.ed. Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması. 1996, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.: İstanbul. 463.

155. Keklikoğlu M, Tuzcu M., The Merck Manual Tanı-Tedavi el Kitabı. I. Cilt. 16 ed. Hematoloji. 1995, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. İstanbul. 1135.

156. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3th ed. San Diego: Academic Press 2000: 233–287.

157. Gürgey A. Tromboz Katkı Dergisi 2001; 22: 170–217.

158. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary Thrombophilia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). Williams Hematology. 6th Edition. McGraw-Hill, 2001: 1551–1581.

159. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. Crit Care Med 2001; 29: 28–34.

160. Charles T. Esmon The Protein C Pathway Chest 2003; 124; 26–32.

161. Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. J Biol Chem 1989; 264: 4743–4746.

162. Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. N Engl J Med 2001; 345:408–416.

163. Grinnell BW, Joyce D. Recombinant human activated protein C: a system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis. Crit Care Med 2001; 29: 53–

164. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, et al. Inflammation, sepsis and coagulation. *Haematologica* 1999; 84: 254–259
165. Smirnov MD, Safa O, Regan L, et al. Chimeric Protein C Containing the Prothrombin Gla Domain Exhibits Increased Anticoagulant Activity and Altered Phospholipid Specificity. *J Biol Chem* 1998; 273: 9031–9040.
166. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica* 2000; 85: 967–972.
167. Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 657–670.
168. Levi M, de Jonge E, van der PT. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2001; 29: 90–94.
169. Mammen EF. Antithrombin: its physiological importance and role in DIC. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 19–25.
170. Fourrier F, Jourdain M, Tournays A. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: 38–43.
171. Okajima K, Uchiba M. The inflammatory properties of antithrombin III: new therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 27–32.
172. Creasey AA, Reinhart K. Tissue factor pathway inhibitor activity in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29: 126–129.
173. <http://themedicalbiochemistrypage.org/blood-coagulation.html>
174. Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2511–2518.
175. Beutler E. *William's Hematology*: McGraw-Hill, 2001:1941.
176. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996; 271: 16603–16608.
177. Wang W, Boffa MB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273: 271–276.
178. Vaughan DE. Angiotensin, fibrinolysis, and vascular homeostasis. *Am J Cardiol* 2001; 87: 18–24

179. Sayinalp N. Hemostaz Tarama Testleri: XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi
www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/tarama_testleri.pdf
180. İbrahim C. Ed. Kanamalı Hastalıklara Klinik Yaklaşım. Klinik Pratikte Hematoloji (Lange) Türkçe 4. Baskı Nobel Tıp Kitabevleri Ltd., İstanbul. 2009; 327.
181. Magora F, London M, Imerl E, Aronson HB: Blood viscosity during anaesthesia with halothane, cyclopropane, thiopentone and ketamine. *Br J Anaesth* 1974; 46: 343–347
182. Mokken FC, Henny CP, Gelb AW, Biervliet JD, Kedaria M, Van Wezel HB: The effects of propofol compared to high-dose fentanyl anesthesia on rheologic parameters in coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7: 10–16.
183. Scholz PM., Kinneg JM., Chien S. Effect of major abdominal operations on human blood reology. *Surgery*. 1975; 77: 351–359.
184. Beilin B, Mayburd E Blood Rheology in PCA and PCEA After Total Knee Arthroplasty *J Arthroplasty*. 2006 Feb;21(2): 179–184.
185. Henny CP, Odoo JA. Effects of extradural bupivacaine on the haemostatic system. *Br J Anaesth*. 1986 Mar; 58 (3): 301–305.
186. Nil K., Melek T. Total Kalça Protezi Operasyonlarında Postoperatif Venöz Yetmezlik Ve Derin Ven Trombozu Genel Ve Epidural Anestezinin Etkileri. *Journal Of Arthroplasty & Arthroscopic Surgery*. 2002; 13: 215–220.
187. Donadoni R, Baele G. Coagulation and fibrinolytic parameters in patients undergoing total hip replacement: influence of the anaesthesia technique. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1989 Oct;33 (7): 588–592.
188. Sharma SK, Philip J. The effect of anesthetic techniques on blood coagulability in parturients as measured by thromboelastography. *Anesth Analg*. 1997 Jul;85(1): 82–86.
189. Bredbacka S, Blombäck M., Per- and postoperative changes in coagulation and fibrinolytic variables during abdominal hysterectomy under epidural or general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986 Apr; 30 (3): 204–210.
190. T. Koch, A. Fichtner, U. Schwemmer, T. Standl. Levobupivacaine for epidural anaesthesia and postoperative analgesia in hip surgery. *Anaesthesist* 2008; 57: 475–482.
191. Wysocki M, Persson B. Haemodynamic and haemorheological effects of hypervolaemic haemodilution in men with primary hypertension *J Hypertens*. 1987 Apr; 5 (2): 185–189.

192. Yasmin F, Haleem DJ, Haleem MA. Intraerythrocyte and serum electrolytes in diabetic patients with hypertension. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16: 445–449.
193. Tobias MD, Pilla MA, Rogers C, Jobes DR. Lidocaine inhibits blood coagulation: implications for epidural blood patch. *Anesth Analg* 1996; 82: 766–769.
194. McGinley E, Lowe GD. Blood viscosity and haemostasis in the nephrotic syndrome. *Thromb Haemost.* 1983 Jun 28; 49(3): 155–157.
195. Richard LC, Büller HR, Bovill J, Ten Cate JW. Influence of anaesthesia on coagulation and fibrinolytic proteins. *Br J Anaesth* 1983; 55: 869–872
196. Gibbs N, Crawford GPM, Michalopoulos N. The effect of epidural blockade on post- operative hypercoagulability. *Anesthesiology* 1991; 75: 3A: A714.
197. Gibbs N, Crawford GPM, Michalopoulos N. Platelet function following surgery involving blood loss. *Anesthesiology* 1991; 75: 3A: A71
198. Coppola L, Guastafierro S. Decreased hemoglobin levels are associated with higher plasma level of fibrinogen, irrespective of age. *Am J Med Sci.* 2007 Mar;333(3):154-60.
199. Feher G, Koltai K. Hemorheological parameters and aging. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2006; 35 (1–2): 89–98.
200. Bowdler AJ, Foster AM. The effect of donor age on the flow properties of blood. Part I: Plasma and whole blood viscosity in adult males. *Exp Gerontol.* 1987; 22 (3): 155–164 205- 216
201. Jung F, Roggenkamp HG. Effect of sex, age, body weight, and smoking on plasma viscosity. *Klin Wochenschr.* 1986 Oct 15;64(20):1076–1081.
202. Castro VJ, Astiz ME, Rackow EC. Effect of crystalloid and colloid solutions on blood rheology in sepsis. *Shock* 1997; 8: 104–107.
203. Ruttmann TG, James MFM, Viljoen JF. Haemodilution induces a hypercoagulable state. *Br J Anaesth* 1996; 76: 412–414.
204. Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy RJ, Ivankovich AD. Effects of progressive blood loss on coagulation as measured by thrombelastography. *Anesth Analg* 1987; 66: 856–863.
205. Brummel-Ziedins K, Whelihan MF. The resuscitative fluid you choose may potentiate bleeding *J Trauma.* 2006 Dec; 61 (6): 1350–1358.

16. ÖZGEÇMİŞ

19.04.1979 yılında Diyarbakır doğumluyum. İlköğrenimimi Diyarbakır Silvan ilçesinde, ortaöğrenimimi Elazığ’ da, lise eğitimimi Diyarbakır’ da tamamladım. 1996 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2002’ de mezun oldum. 2002–2004 yılları arasında Mardin Kızıltepe ilçesine bağlı Dikmen beldesinde pratisyen doktor olarak çalıştım. Nisan 2004’te Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’ nda ihtisas yapmaya başladım. Halen aynı kurumda araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.

Evli ve bir erkek çocuk babasıyım.