

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SPİNAL ANESTEZİ ÖNCESİ ÖN YÜKLEME İÇİN KULLANILAN
POLİJELİN, SÜKSİNİLE JELATİN, %6 HİDROKSİ ETİL NİŞASTA VE
RİNGER LAKTAT SOLÜSYONLARININ KAN KOAGÜLABİLİTESİNE
ETKİLERİNİN TROMBOELESTOGRAM İLE ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İrşat ÖZEN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Türkan TOĞAL

MALATYA- 2010

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Simgeler ve kısaltmalar.....	iii
Tablo ve dizin.....	iv
1.Giriş ve amaç.....	1
2. Genel bilgiler.....	3
2.1. Spinal anestezi.....	3
2.1.1. Spinal anestezi ve fizyolojisi.....	3
2.1.2. Spinal anestezi ve hipotansiyon.....	5
2.1.3. Spinal anestezi ve hipotansiyondan korunma.....	5
2.2. Jelatinler	6
2.2.1 Süksinile jelatin.....	6
2.2.1.1. Farmakokinetik.....	7
2.2.1.2. Metabolizma.....	7
2.2.2 Poligelın.....	7
2.2.2.1. Farmakokinetik.....	7
2.2.2.2. Metabolizma.....	8
2.2.3. Koagülyasyona etkileri.....	8
2.2.4. Anaflaktoid reaksiyon.....	8
2.3. Hidroksietil nişasta	8
2.3.1. Farmakokinetik.....	9
2.3.2. Metabolizma.....	9
2.3.3. Koagülyasyona etkileri.....	9
2.3.4. Anaflaktoid reaksiyon.....	10
2.4. Koagülyasyon.....	10
2.4.1. Koagülyasyon kaskatı.....	10
2.4.2. Koagülyasyon kaskatının doğal inhibitörleri ve fibrinoliz.....	14
2.4.3. Koagülyasyonla ilgili bazı testler.....	15
2.4.3.1. Trombosit fonksiyon analizasyonu.....	15
2.4.3.2. Trombosit agregasyon çalışmaları.....	15
2.5. Tromboelastogram	16
2.5.1.Teknolojisi ve çalışma prensipleri.....	16

2.5.2. Modifikasyonları.....	17
2.5.3. Parametreleri.....	18
3. Gereç ve yöntem.....	19
4. Bulgular.....	22
5. Tartışma.....	30
6. Özet.....	35
7. Summary.....	37
8. Kaynaklar.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

HES	: hidrosietil nişasta
TF	: doku faktörü
TFPI	: Doku faktörü kompleksi inhibitörü
TAFI	: Trombin aktin fibrinolisis inhibitör
COAT platelet	: Kollajen ve trombin stümüle eden platelet
t-PA	: doku plazminojen aktivatörü
TEG	: tromboelastograf
ROTEG	: tromboelastogam
Fib- TEM	: fibrinogen tromboelastometri
İn- TEM	: intrinsik yol tromboelastometri
Ex- TEM	: ekstrinsik yol tromboelastometri
R	: reaksiyon zamanı
K	: K zamanı
RK	: R ve K zamanları toplamı
MA	: maksimum amplitüt
CI	: koagulasyon indeksi
TTL	: fibrinoliz zamanı
TMA	: maksimum amplitüt zamanı
TPI	: Trombodinamik potansiyel indeksi
CFT	: Pıhtı formasyon zamanı
CT	: koagulasyon zamanı
MCF	: maksimum cloth firmness
KAH	: kalp atım hızı
NIKB	: non invziv kan basıncı
RL	: Ringer laktat
vWF	: van Willebrant Faktörü
PTZ	: protrombin zamanı
APTT	: Parsiyal tromboplastin zamanı
T1	: Bazal zamanda ölçüm değeri
T2	: İkinci saattaki ölçüm değeri

ŞEKİL- TABLO GRAFİK DİZİNİ

Şekil:1 Koagüasyonun aşamaları.....	12
Tablo 1. Grupların demografik özellikleri ve cerrahi operasyona ait veriler.....	22
Tablo 3. Hematolojik ve koagülasyon parametreleri: ortalama \pm SD.....	25
Tablo 2: Biyokimyasal veriler: ortalama \pm SD	27
Tablo 4. Tromboelastografi (TEG) parametreleri: ortalama \pm SD	28
Grafik 1. gruplar arası ortalama arter basınçları.....	23
Grafik 2. Gruplar arası kalp hızı.....	23
Grafik 3. gruplar arası operasyon isimleri	24

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroaksiyal blok yöntemleri tek başına veya genel anestezi ile kombine olarak boyun seviyesinin altındaki her türlü cerrahi girişim için kullanılabilirler. Tek anestezi yöntemi olarak nöroaksiyal blok en fazla alt abdominal, inguinal, ürogenital, rektal ve alt ekstremitelerde cerrahisinde yararlı bulunmuştur. Aynı zamanda nöroaksiyal blok yöntemleri tipik olarak değişen derecelerde kan basıncında azalmaya neden olur ve bu duruma kalp hızı ve kardiyak kontraktilitede azalma eşlik edebilir. Bu etki genellikle sempatektominin derecesi ile orantılıdır. Bradikardi ve azalmış kontraktilite ile birlikte vazodilatasyon derin hipotansiyon ile sonuçlanabilir. Bu etkiler, baş yukarı pozisyon veya herhangi bir sebepten dolayı venöz dönüş bozulduğunda daha da abartılı hale gelir. Ayrıca spinal ve epidural anestezi ile nöral blok seviyesinde kolayca yükselme olabilir. Aşırı doz uygulaması, özel hasta gruplarında dozun azaltılmaması (örn: yaşlı, gebe, obez veya çok kısa boylu hastalar) veya lokal anestezi ajanına karşı aşırı duyarlılık ya da hızlı yayılım bu sonucu oluşturabilir. Kardiyovasküler zararlı etkiler önceden tahmin edilmeli hipotansiyonun derecesini azaltmak için gerekli önlemler alınmalıdır (1). Bu zararlı etkilerden kaçınmak için birçok spinal anestezi uygulamalarında sıvı yüklenmesi tavsiye edilmektedir (1-4). Bu sıvılar farklı miktarlarda tavsiye edilirken, miktarı ve niteliği konusundaki tartışmalar devam etmektedir (1-5). Kolloid sıvıların yapılan prehidrasyon, kan volumü, kardiyak önyük ve kardiyak debinin artırılması bakımından kristalloidlere göre daha üstündür (4).

Süksinile jelatin kolloidal plazma genişleticisi olarak kullanılan bir solüsyondur. Büyük hacimlerde kullanılması sırasında, dolaşım, elektrolitler, hematokrit ve kan koagülasyon parametreleri ve olası dilüsyon etkileri olmaktadır. Koagülasyon faktörlerinin dilüsyonunun dikkate alınması özellikle, kan pıhtılaşma bozuklukları olan hastalarda önerilmektedir. Polijelin kolloidal infüzyon çözeltilerinden olup fazla miktarda verildiğinde kanın korpüsküler kısımları ve koagülasyon potansiyeli üzerinde rolü bulunabileceği belirtilmiş. HES (hidroksi etil nişasta) yapay kolloiddir. Yüksek dozlarda dilüsyon etkisi nedeniyle koagülasyon faktörleri ve plazma proteinlerinin düzeylerini değiştirebilir; hematokrit azalmasına yol açabilir. HES verilmesiyle doza bağlı olarak kan koagülasyon bozuklukları oluşabilir (6,7).

Bu çalışmayla, spinal anestezi altındaki hastalarda daha efektif bir sıvı yönetimi için alternatiflerin koagülasyon parametreleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spinal Anestezi

İlk kez 15 Ağustos 1898'de August Bier ve onun asistanı August Hildebrant tarafından intratekal aralığa kokain enjekte ederek yapılmıştır (8). Spinal anestezi subaraknoid aralığa lokal anestezik enjeksiyonu ile elde edilir. Küçük volümde lokal anestezik ile, vücudun alt kısmında tüm duyular bloke edilir (9).

2.1.1. Spinal Anestezi Ve Fizyolojisi

Spinal anestezinin etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte intratekal enjekte edilen lokal anestezik spinal köklerden ve spinal kord içinden etki oluşturur (10). Bosswell ve arkadaşları spinal anestezi yapılan tamamen parestezi altındaki hastalara spinal kord stümulasyonunda uyarılara cevap aldı ama amplitüdüleri düşüktü, fakat tibial sinirden yapılan uyarıda hiçbir cevap alınmadı (11).

Spinal anestezi altındaki lokal anestezik küçük otonom impulsarı taşıyan küçük C lifleri motor ve duyu liflerinden daha kolay bloke eder. Sonuçta otonomik blokaj duysal ve motor blokaja göre iki üç segment daha yukarıya yayılır ve buna diferansiyel blokaj denir. Aynı şekilde duysal lifler motor liflere göre daha kolay bloke olduğundan duysal blokaj motor blokajdan daha üst segmentlere yayılır (12). Sempatik sinir sistemi bloğunun bazen somatik duysal bloğu yaklaşık altı dermatom

aştığı bildirilmiştir. Bu da spinal anestezinin düşük duyuşal seviyesine rağmen neden sistemik hipotansiyonla beraber olduğunu açıklar (13).

Spinal Anestezinin istirahat alveoler ventilasyon üzerine etkisi küçüktür. Ancak motor blokajın seviyesi yükselirse abdominal ve interkostal kaslarda paralizasyonu oluşur, bu da öksürebilme ve sekresyon çıkarabilme yetisini azaltır. Abdominal ve torasik kaslardaki proprioseptif duyuşlardaki azalma; nefes alma hissini azaltır bu da hastalarda nefes alamadığı hissini uyandırır (13).

T5'in üzerindeki spinal anestezi gastrointestinal sistemin sempatik sinir sistemi inervasyonunu inhibe eder ve gevşemiş sfinktere neden olur. Üreterler kontrakte olur ve ureterovesikal orifis gevşer (13); bu blokaj stres cevabının nöral komponentlerini (adrenal medüllaya giden sempatik afferentler, ağrıya aracılık eden somatik yolları) tamamen inhibe eder (12). Stres yanıtının diğer komponentlerine ve merkezden sentezlenen humoral faktörlere ise etki etmez. Üst visseradan çıkan afferentler bloke olmamıştır ve hipotalamus ve pitüiter bazı hormonların (ADH ve ACTH) serbestleşmesini stimüle edebilir. Glikoz toleransı ve insülin salınımı normaldir (12). Hipotermiye değişik mekanizmalar sebep olabilir. Santral ısının çevreye tekrar olarak yayılması termoregülasyonu meydana getirir. Merkez ısı düşse bile yüzeysel ısı korunur. Spinal anestezi esnasında termoregülasyon kaybolur. Hastalar vucut ısıları düşse bile kendilerini sıcak hissedebilir (12). Spinal anestezi bilinci direkt olarak baskılayabilir; ayrıca retiküler aktive edici sistemin sekonder olarak afferent stimülasyonu düşer. Spinal veya epidural anestezi esnasında hastanın sedatif ajan ihtiyacı azalmıştır (12).

Rejyonel anestezi sırasında, belirli cerrahi tiplerde (kalça cerrahisi, prostatın trans üretral rezeksiyonu) kanamanın azalması sistemik kan basıncındaki düşmenin yansımaları olabilir. Sempatik sinir sistemi bloğundan sonra periferik venöz basıncın düşmesiyle alt ekstremitelere kan akımının artması, kalça cerrahisi sonrası tromboembolik yan etkileri komplikasyonları düşürmede majör faktör gibi görülmektedir (13).

2.1.2. Spinal Anestezi Ve Hipotansiyon

Rejyonel blokla alakalı hipotansiyon görülme insidansı oldukça geniş olup % 20 ile % 85 arasında değişmektedir (14). Sempatik blokaj, arteriyel ve venöz kapasitan venlerde dilatasyona sebep olur. Venöz kapasitan venlerdeki birikimi artırarak venöz dönüşü düşürür. Arteriyel dilatasyonda total periferik rezistansı önemli derecede düşürür (10). Eğer blokaj T4'ün altında ise baroreseptör aktivitesi artarak kardiyak sempatik sinirleri aktive eder ve alt ekstremitede vazokonstriksiyon yapar (12). Sempatik blokajın seviyesi yükseldikçe sempatik aktivite kesilerek bradikardi, kardiyak çıkışın azalması ve çok ileri giderse tansiyon düşüklüğüne neden olur. Bu tür değişiklikler hipovolemik, yaşlı ve venöz dönüşün engellendiği hamilelerde daha fazla görülür (10,12). Ayrıca yaşın 40-50 arasında olması, beraberinde genel anestezi uygulaması, obezite, lokal anestezi fenilefrin kullanılması riski artırır (8). Ayrıca hastanın hipertansif olması da riski artırır (14). Spinal anestezide hipotansiyon solunum arestine sebep olabilir. Hipotansiyon sempatik blokajın derecesi ile doğru orantılı olarak oluşur (10,12).

2.1.3. Spinal Anestezide Hipotansiyondan Korunma

Spinal blok da oluşan hipotansiyonu tedavi etmekte iki yol hedeflenmektedir; ilki kardiyak outputu düzeltmek ikincisi de periferik resistansı artırmaktır. Kristalloidlerin bolus şeklindeki kullanımının kardiyak output ve venöz dönüşü artıracığını savunanlar varsa da bu konu normovolemik hastalarda ihtilafıdır (10). Sadece kristalloidlerle yapılan 500 mL-1500mL arası yapılan yüklemeler hipotansiyon insidansını azaltsa da hipotansiyondan korumada güvenli değildir. Bunun nedeni volüm yükünün artırılmasına rağmen hala kalp hızı ve sistemik vasküler rezistans düşüklüğünün yeterli kan basıncını sağlamasında sınırlı kalmasıdır (8). Kolloidler kristalloidlere göre sıvı volümü sağlamasında daha etkilidir (14). Venöz dönüşün normale döndürülmesinde ılımlı baş aşağı metodu da spinal anestezi sefale yayılmadan venöz dönüşü artırabilir (13). Spinal anestezi öncesi yapılan yeterli hidrasyon venodilatasyonun etkilerini azaltmada önemlidir (10,13,14). Buna rağmen özellikle volüm yükünü tolere edemeyen sınırlı kardiyak fonksiyonu olan hastalarda dikkat edilmelidir (13).

Spinal anestezi sonrası hipotansiyonu tedavisinde efedrin bolus şeklinde yaygın olarak kullanılmaktadır, 5-10 mg dozları kardiyak output ve periferik vasküler rezistansı düzeltmektedir. Dopamin efedrin kullanımına taşıflaksi geliştiğinden uzun süreli kullanımlarda tercih edilir. Tamamen α agonist olan fenilefrin de kullanılıp sistemik vasküler rezistansı kardiyak outputu düşürme pahasına azaltır ve geçici ventriküler disfonksiyonuna neden olabilir. Eğer kan basıncında % 25-30 den fazla bir düşüş olursa yada sistolik basınç 90 mm Hg den daha fazla düşerse fenilefrin başlanmalıdır (10).

2.2. Jelatinler

Sığır kollojenin degradasyonu ile elde edilip sığır kollajenin hidrolize tabi tutulmasından sonra hekza metilen disosiyanatın etkisine tutularak üretilir. İlk kez 1915’de hipovolemik şokun tedavisinde kullanılmıştır. İlk solüsyonlar yüksek molekül ağırlığında olup bu jellerin onkotik basınç etkileri iyi iken aynı zamanda düşük ısılarda jelleşmeye ve katılaşmaya eğilimleri vardı. Molekül ağırlıkları azaltılarak jelleşme eğilimleri azaltılması aynı zamanda onkotik etkilerini de azaltmıştır. Şu anda üç tür modifiye edilmiş jelatin türü vardır. Bunlar oksipolijelatin (jelofundiol), üre bağı jelatin ya da polijelin ve süksinile jelatin ya da modifiye sıvı jelatindir (6).

2.2.1. Süksinile Jelatin

Sığır kollojeninden elde edilen degrade polipeptidlerdir. Jelatin molekülleri ortalama 30000 dalton ağırlığındadır modifiye sıvı jelatin olarak ta adlandırılır. Süksinillenmiş jelatinin % 4 lük solüsyonu olarak bulunur. Süksinile jelatin negatif yüklü olduğu için çözeltilerinde Cl^- içeriği (120 meq/L) diğer kolloid solüsyonlara göre düşüktür. Ayrıca içerisinde 154 mmol/L Na^+ bulunur, izoonkotik bir sıvıdır (6,15-17).

2.2.1.1. Farmakokinetik

Hızlı bir şekilde intra vasküler aralığa yayılıp küçük molekül ağırlıklı fraksiyonları intestinal kompartımana yayılır. Retikülo endotelial sistem ve vücutta biriktiği gösterilememiştir (17,18). İnfüzyondan sonra intra vasküler yarılanma ömrü dört beş saattir (15-18). Süksinile jelatin izoonkotik olduğundan dolayı plazma hacmini kendisi kadar genişletir. Eliminasyon iki fazda gerçekleşir, ilk fazın yarı ömrü yaklaşık 8 saat, ikinci fazın ise birkaç gündür. Plazma yarı ömrü hemodiyaliz hastalarında uzar (18)

2.2.1.2. Metabolizma

Sadece % 1 oranında direkt metabolize olur. Büyük bir kısmı idrarla direkt olarak atılırken (küçük molekül ağırlıklı olanlar), büyük molekül ağırlıklı olanla başta karaciğerde parçalandıktan sonra idrarla atılır. Küçük bir kısmı da direkt olarak feçesle atılır. Renal bozukluklarda biriktiği gösterilememiştir (18).

2.2.2. Polijelin

Bu solüsyonun içinde de sığır kollojeninden elde edilen degrade polipeptid bulunup polipeptid bağları üre ile birbirine bağlanır. Molekül ağırlıkları 5000-50000 dalton arasında değişip ortalama molekül ağırlıkları 30000 daltondur solüsyon içindeki moleküller 35 g/L çözeltileri vardır. İçerisinde hem Na^+ ve hem de Cl^- 145 mmol/L olarak bulunmaktadır. Ayrıca içerisinde K^+ 5,1 mmol/L ve Ca^{++} 6,25 mmol/L olarak bulunur. Serum fizyolojikle hazırlandıklarından dolayı fazla miktarda verilmesi hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilirler (7,15,16,19,20).

2.2.2.1. Farmakokinetik

Küçük moleküller hızla ekstra selüler aralığa yayılır ve hızlı bir şekilde böbrekten atılır. Büyük moleküllü fraksiyonlar intravasküler aralıkta daha uzun kalır ve böbrekten daha yavaş şekilde atılır. Solüsyon izotonik olduğundan ekstra selüler sıvıları değiştirmez. bir saat içerisinde intravasküler aralığa yayılır. İnvasküler

yarılanma ömrünün üç altı saat arasında değiştiği söylenmektedir. Solüsyonun ana atılma yeri böbrekler olup ilk iki saat içinde % 30'u atılırken sonraki % 45'i 12 saat içinde atılır. Renal bozukluk olması veya hastanın hipovolemik olması solüsyonun yarılanma ömrünü uzatır (19,20).

2.2.2.2. Metabolizma

Polijelin atılımı doza bağlı olmayıp % 85 idrarla, 10 da feçesle atılıp % 3 oranında metabolize edilir (19,20).

2.2.3. Koagülasyon Üzerine Etkileri

Uzun zamandır jelatinin dilüsyon dışındaki koagülasyon üzerindeki etkisi önemsiz görülürken şimdi jelatinin kan koagülasyon ve trombosit fonksiyonu üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Jelatinle birlikte olan pıhtı formasyonun normal yapıya göre daha az fibrin ağları içerdiği, daha düşük ağırlıkta ve dirençte olduğu TEG (tromboelastografi) ile ve elektron mikroskopisiyle yapılan çalışmalarla gösterildi (21-23). Diğer in vitro çalışmalar da jelatinin ristosetin ve polibrenle indüklenen platelet agregasyonunu bozduğu ve sonuç da kanama zamanı uzattığı gösterildi (24). Diğer bazı in vitro çalışmalarda da kristalloidler gibi jelatinlerin ile de hemodilüsyon nedeniyle koagülasyonun arttığı gösterilmiştir (25,26).

2.2.4 Anafloktoid Reaksiyon

Jelatin temelli kolloidler sirkülatuar kollapsestan, ürtikere kadar değişen alerjik reaksiyonlar yapabilir. Çok merkezli araştırmalarda insidansı farklı bulunmuştur (27,28). Lundsgaard-hansen ve arkadaşları 120000 vakalık seride ağır anafloktoid reaksiyon insidansını 1/13400 ve bir mortalite ile bildirmiştir (29).

2.3. Hidroksietil Nişasta

HES denildiğinde doğal polisakkaritlerden elde edilmiş glikojene benzer kolloid solüsyonlar anlaşılır. HES' ler amilopektinden elde edilir. Amilopektin D-glukoz ünitlerinin 1-4 bağlarıyla bağlanmasından oluşup 1:20 oranında da 1-6 bağları

vardır. Doğal nişastalar amilaz tarafından kolaylıkla yıkılacağından hidroksil bağları hidroksi etilenle değiştirilerek birleşimin çözünürlüğü artırılır, hidrolizi geciktirilir. Hidroksi etilen glukoz molekülüne sadece C2, C3, C6 pozisyonunda ki atomlara bağlanabilir. Birçok HES solüsyonu vardır. HES solüsyonları arasında ki farkı; solüsyonun konsantrasyonu, ortalama moleküler ağırlığı, substitüsyon katsayısı: hidroksi etilen grubunun glukoz moleküllerine bağlanma oranı ve hidroksi etilenin bağlandığı karbon atomunun birbirine olan oranı belirler (6). HES 130/0,4 solüsyonu içerisinde 154 meq/L Na⁺ ve yine 154 meq/L Cl⁻ bulunur(15,16)

2.3.1.Farmakokinetik

HES preparatlarını birbirinden ayırmak önemlidir çünkü HES' ler arasında fiziko kimyasal ayrılıklar olduğu gibi preparatlar arasında plazmada kalma, genişletme kan reolojisine olan koagülasyon sistemine ve diğer klinik değişkenlere olan etkileri farklıdır. Sıvı bağlama kapasitesi 20 ile 30 mL/g arasında değişir. HES infüzyonu devam ederken başta amilaz tarafından hızlı bir şekilde yıkılır. Böbrek tarafından verilen miktarın % 50 si atılır. C2 ye bağlanma kapasitesi amilazların yıkılmasını engellediği için yarılanma ömrünü uzatır. Molekül ağırlığının fazla olması da substitüsyon derecesini artırdığı gibi eliminasyonunu da yavaşlatır. Küçük moleküllerde hızla renal atılıma uğrar. Verilen HES in küçük bir miktarı ise intestinal aralığı tutar bunlar redistrübisyondan sonra atılır. Retikülo endotelial sistemde HES, verilmesinden birkaç hafta sonra bulunabilir (6)

2.3.2. Metabolizma

HES solüsyonu dolaşımdan başta redistrübisyon sonrasında da renal atılım ve çok az bir kısmı da gastrointestinal yolla atılır (6).

2.3.3. Koagülasyona Etkileri

HES in kullanımının koagülasyon üzerinde negatif etkileri vardır. Bu etki farklı HES gruplarında farklı etki gösterdiği gösterildi (29-33). Yüksek moleküler ağırlığa sahip HES (HMW-HES) solüsyonlarında ve orta moleküler ağırlığına sahip

fakat substitüsyon katsayısı büyük olduğundan dolayı yavaş yıkılan HES preparatlarında FVIII ve vWF' ün düştüğü bulunmuştur (32-33). Benzer sonuçlar orta molekül ağırlıklı HES solüsyonlarını yeni üretilen daha düşük ağırlıklı üçüncü kuşak HES solüsyonları ile karşılaştıran çalışmalarda da elde edilmiş (34,35). Moleküler ağırlığı ve substitüsyon katsayısı yükseldikçe HES moleküllerinin koagülasyona etkileri arttığı sonucuna varılmıştır (36).

2.3.4. Anaflaktoid Reaksiyon

İntra vasküler sıvı replasmanı yapılan diğer doğal kolloidlerin gibi HES solüsyonlarının da anaflaktoid reaksiyon potansiyeli vardır (36). 20000 serilik büyük bir çalışmada anaflaktik/ anaflaktoid reaksiyon oranı albümin ile benzer, fakat diğer kolloidlere göre daha az bulunmuştur (28).

2.4. Koagülasyon

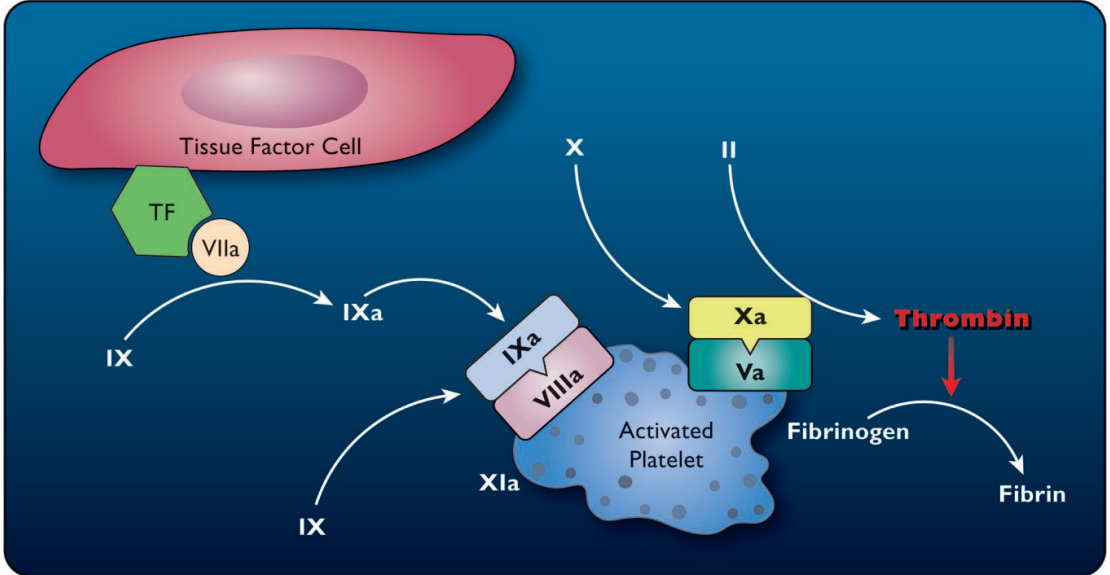
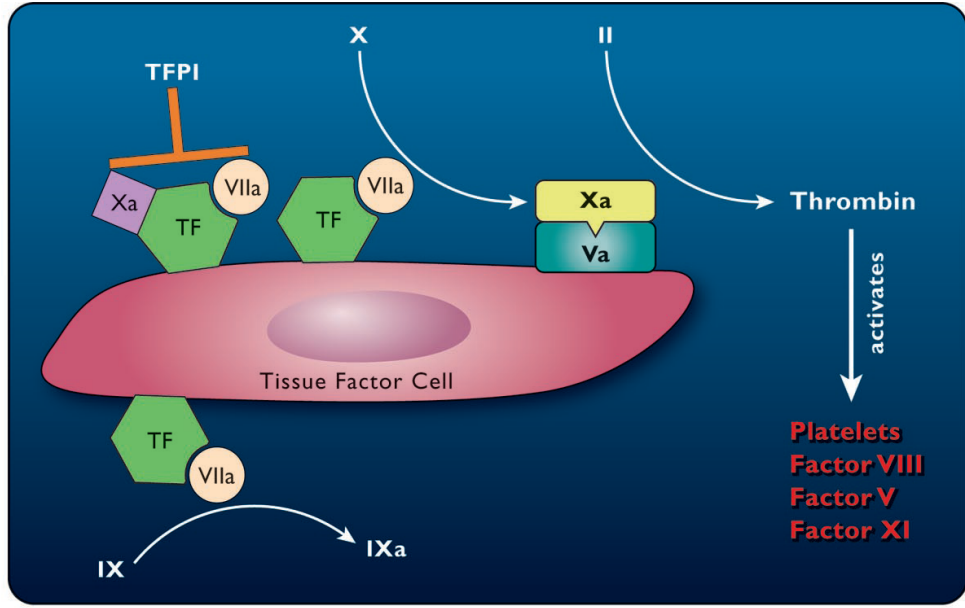
2.4.1. Koagülasyon Kaskadı

Klasik hemostaz ; birbirini izleyen basamaklarla ilerleyen, arter ve arteriyolün kasıldığı, aktive trombositlerin hasar yerine toplandığı ve primer vasküler tıkaçı oluşturmak üzere sitoplazmik granüllerini saldırdığı vasküler faz ile başlar. Vasküler fazı takip eden koagülasyon fazı ise ardışık aktive olan enzimlerin çapraz bağlarla fibrin oluşturmasından oluşur. İntra vasküler (intrinsik) ve ekstra vasküler (ekstrinsik) olmak üzere iki farklı koagülasyon sisteminden bahsedilir. İki yol birleşerek trombin oluşturarak fibrinojeni fibrine dönüştürür. Protombin zamanı (PTZ) ve parsiyal tromboplastin zamanı (APTT) iki sistem arasındaki herhangi bir bozukluğu tanımlamak için kullanılır (37). Günümüzde ise PTZ ve APTT hala tanısız ve tedavi amacıyla kullanışlı olsa da artık koagülasyon plazmada başlatılan iki ayrı mekanizmadan ziyade endotelial ve subendotelial hücreler ve trombosit yüzeyinde oluşan hücre bazlı bir olay olduğu anlaşılmaktadır (38).

TF (doku faktörü): normalde kan damarı kompartımanına açılmayan subkutan dokularda ve kan damarı adventisyası gibi dokularda üretilen bir trans membran

proteini olup bir miktarda aktive olmamış şekilde lökositlerde bulunur. Koagülasyonun ilk aşaması TF-taşıyan hücrelerin üzerinde gerçekleşir(39).

Koagülasyonda ilk aşama: Her hangi bir yerde zedeleme olduğunda TF-taşıyan hücreler açığa çıkar. TF, FVII için hem kofaktör hem de reseptör gibi davranarak TF-taşıyan proteinin üzerinde TF/FVII kompleksi oluşarak FX ve FIX aktive ederek FXa, FIXa olur. FXa da TF-taşıyan hücre üzerinde FV aktive ettikten sonra yine FXa/FVa protrombinaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks TF-taşıyan hücre etrafındaki az miktarda protrombini trombine çevirme yeteneğine sahiptir. TF-taşıyan hücrede üretilen FIXa pıhtılaşmanın başlangıcında önemli bir görevi yoktur fakat kanamadan dolayı TF-taşıyan hücrenin etrafına gelen trombositler gelirse FIXa difüzyon ile aktive olmuş plateletlerin yüzeyindeki özellikli reseptör olan FVIII'e kendi kofaktörü ile bağlanır. doğrudan platelet üzerindeki FX aktive edebilir (39-41).



Şekil:1 koagülasyonun aşamaları (39): Doku faktörünün FX aktive ederek trombin oluşturması sonucu trombinin diğer faktörleri aktive etmesi, sonrasında da aktive FIX aktive platelet üzerinden trombin üretmek fibrinojeni fibrine çevirmesi.

Hemostazın ikinci aşaması ise trombinden kaynaklanan prokoagülan sinyalin çoğalmasındır ki bu aşamada TF-taşıyan hücre üzerinde oluşur. Kollajene bağlanmakta olan trombositler veya vWF diğer etkileri parsiyel platelet aktivasyonu oluşturur. Başlangıç için bu olaylar yeterli olsada koagülasyonun devamı için yetersizdir ki ne zaman yeterli miktarda trombin üretilir, bu aktive olmuş trombositler ve aktive olmuş koagülasyon faktörlerini tam aktivasyon için tetikler (38,39). Bu küçük miktarda ki trombin fibrinojeni fibrine çeviremez; fakat plateletleri, FVIII, FV, FXI aktive

ederken, FVIII de vWF den ayırır. Baştaki bu trombin oluşuktan sonra FXa/FVIIa/TF kompleksi doku faktör kompleksi inhibitörü (TFPI) veya sıvı fazdaki anti trombin tarafından inhibe edilir. FIXa ise bu faktör tarafından inhibe edilemediği için trombositleri aktive eder (38-40).

Üçüncü aşama ise trombosit üzerinde trombinin üretilmesidir. Plateletlerin aktivasyonuna ve yerleşmesine vWF, trombin, platelet reseptörleri, kollajen gibi damar duvarı komponentleri aracılık ederler (39-41).

Şekilde de görüldüğü gibi FIXa aktive olmuş trombosit üzerindeki reseptörü olan FVIII bağlanarak sıvı fazdaki FX aktive ederek FXa dönüştürür. FXa da FV kofaktörü olan proteine bağlanarak protrombinaz kompleksini oluşturur. Bu protrombinaz kompleksi fibrinojen pıhtı için yeterli olacak şekilde büyük miktarda protrombini trombine çevirecek yeterliliğe sahiptir. FXIa FIX dan FIXa dönüştürerek trombin üretilmesini artırır (38-40). Aynı zamanda plateletlerden üretilen trombin FXIII, TAFI (trombin aktive ettiği fibrinolisis inhibitör), plateletlerde proteaz aktive edilmiş reseptör-4 yarılmaları ve pıhtı formasyonunu birleştirerek pıhtıyı stabilize eder (39-41).

Trombositlerin trombin üretimindeki faaliyeti önemlidir. Bu trombositler aktive trombositlerden bir kısmı olup COAT platelet (kollojen ve trombinin aktive ettiği platelet) olarak adlandırılır. Bu trombositlerin protrombinaz aktiviteleri yüksektir bunun nedeni pıhtı formasyonuna bağlanmaları ve protrombinaz komponentlerinin diğer trombositlere göre fazla olmasıdır. Bu aktivite kollojen ve trombine maruz kaldığından ortaya çıktığı sanılıyor. Kollajen ortaya çıktığında fibrin ve platelet tabakası tarafından kaplanır. Ayrıca trombositler aktive olmadan COAT durumunda birikirler. Hemostatik tıkaç oluşarak prokoagulan bir yönelim oluşur (39-41).

Hücre bazlı modelde ekstrinsik ve intrinsik sistem tarifi de yapılabilir. TF-bağlayıcı hücrede gerçekleşen pıhtılaşmanın başlangıcı ve çoğalmasını ekstrinsik sisteme benzetirken, trombosit üzerinde gerçekleşen, intrinsik yolu da trombosit

üzerinde gerçekleşen trombosit oluşumunun tetiklenmesi, fibrinle pıhtının şekillenmesi ve sağlamlaşmasını gösterebiliriz (39-41).

2.4.2 Koagülasyon Kaskadının Doğal İnhibitörleri ve Fibrinoliz

Koagülasyonun hızı kontrol altında olmalıdır. Pıhtılaşmayı muhtemelen damar endotelinin düzgünlüğü, glikokaliks tabaka, endotel tabakaya bağlı olan trombomodulin trombinin bağlayarak pıhtılaşmayı engeller. Antikoagülanlar trombinin kandan uzaklaştırırlar. Bunların en kuvvetlileri pıhtılaşma işlemi sırasındaki fibrin iplikçikleri, antitrombin ve antirombin-heparin kofaktörü denilen alfa globülinidir (37).

Koagülasyonu kontrol eden antikoagulan proteazlar ve inhibitör proteinler üç ana grupta oluşurlar: ilk grupta: serin proteaz inhibitörleri: antitrombin, heparin kofaktör II, alfa 2 makroglobülin, TFPI'dır. İkinci grupta ise heparinler olup etkinliği tek başına olmayıp antitrombinin etkinliğini 1000 kat artırır. Üçüncüsü de antikoagülan proteazlardır (37,38).

Makroglobulin 2 ise koagülasyondaki pıhtılaşma faktörlerini yakalar (38). Dolaşıma doğru ilerleyen trombin karaciğerde üretilen antitrombin tarafından inhibe edilir. Sağlam endotele gelen trombin endotel hücreindeki trombo modülüne bağlanarak trombin/trombomodulin kompleksini oluşturur. Bu komplekste protein C aktive eder. Protein C aynı zamanda protein S' de kofaktörü olup oda endotel hücre yüzeyinden FVa ve FVIIIa' yı inaktive etme yeteneğine sahiptir (37-42).

Antitrombin ayrıca trombine bağlanması heparin ve glukozaminoglikanlar tarafından oldukça kolaylaştırılır (41,42). Antitrombin tarafından ayrıca FVIIa, FIXa, FXa ve FIXa da inhibe edilir (37,38).

Fibrinoliz: Plazmin denilen proteolitik enzimin fibrini eritmesine dayanır ki aynı zamanda fibrinojen, FV, FVIII, protrombin, FXII maddelerini de sindirir (37). Ve bu fibrini D-dimer ve diğer fibrin yıkım ürünlerine yıkar. Bu maddeler trombin aktivesini inhibe eder (38).

Doku devamlı plazminojen aktivatör İnhibitörü salgılar. Yaralanan dokular ve damar endoteli t-PA denilen doku plazminojen aktivatörünü üretip bu madde daha sonra aktif hale gelir (37,38). Plazminojen aktivatörleriyle plazminojen aktivatör inhibitörleri bir denge halindedir (40). Hatta Plazmin dokuda ikinci bir inhibitörle alfa2 antiplazmin (100 kat daha fazla etkili) tarafından inhibe edilir. Genel olarak cerrahi ve masif kanama ile aktive olur (38).

2.4.3. Koagülasyonla İlgili Bazı Testler

2.4.3.1. Trombosit Fonksiyon Analizleri

Trombosit sayısının normal olduğu durumlarda fonksiyonları bozuk olan trombositlerin araştırılmasında kullanılır. Anti koagülasyon uygulanmış tam kan yüksek hızda bir akıma maruz bırakılır ve membrana bağlı ve ADP ile ya da epinefrinle kaplı kollajen, trombosit granüllerinin salınışını ve membran adezyonunu başlatır. Trombositlerin trombüs oluşturmaya bağlı enstrümanın ağız açıklığının tıkanmasına kadar geçen süre ölçülür (22,38). Üremi, antitrombosit ilaçlar, von Willebrand hastalığı, kalıtsal trombosit hastalıkları gibi trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalıkların değerlendirilmesinde ve kardiyopulmoner bypass sonrası trombosit fonksiyon bozukluğu bu testle tespit edilse de kesin tanı konulamaz (38).

2.4.3.2 Trombosit Agregasyon Çalışmaları

Trombosit agregasyon testleri intraoperatif olarak uygulanmaz, peri operatif dönemde ise nadiren uygulanır. Olası trombosit hastalığı düşünülen hastalarda trombosit agregan maddelere (kollajen, ADP, epinefrin, ristosetine) olan cevaplarını ölçmekle mümkündür. Trombosit agregametreleri trombosit agrege olup ışık dağılımı azaldıkça plazmadaki saydamlığı ölçer. Düşük ADP düzeyleri bifazik agregasyon paternine yol açar. Glanzman trombastenisi olan hastalarda alınan kan örnekleri ADP, epinefrin ya da kollajen ile agrege olmaz. Von Willebrand hastalığı ve Bernard Soulier sendromu olan hastaların kan örnekleri epinefrin, kollajen ve ADP ile normal bir şekilde agrege olurken, ristosetin ile agrege olmaz. Aspirin alınımı, üremi, karaciğer hastalıkları ve miyeloproliferatif sendromlar bu test ile ayırt edilebilir (38).

2.5. Tromboelastogram

İlk kez 1948 de tanımlanmıştır (43). Bilgisayar teknolojisinin gelişimiyle ve koagülasyon kaskadıyla alakalı bilgilerin artmasıyla kullanıma girmiştir (44-47). Tromboelastografi (TEG) koagülasyon esnasındaki fibro elastik değişiklikleri kaydederek fibrin polimerizasyonun ortaya çıkışını grafiksel olarak gösteren bir metot olup bunu pıhtı sağlamlığını zamana karşı in vitro değerlendirerek yapar (45,48). Hartert koagülasyon sistemini ev inşasına benzeterek klasik koagülasyon testlerinin evin temeli atılınca kadar olan süreyi yansıttığını, TEG'in ise evin (yani pıhtının) ne hızda inşa edildiği ve inşa edilen yapının (pıhtının) güçlü bir yapı olup olmadığı konusunda bize bilgi verdiğini söyler (46). TEG pıhtının başlangıcı, biçimlenmesi ve sağlamlığı hakkında bize bilgi sağlar (45,48). Bu teknoloji thrombelastograf (TEG; Haemoscope Corporation, IL, USA) veya thromboelastogram (ROTEM; Sysmex, Milton Keynes, UK) olarak bize sunulmuştur (48,49). Bu alet 1980' lerde operasyonda ve operasyon sonrası büyük kanamalar görülen primer olarak koagülasyonu bozuk olan karaciğer organ nakli hastalarında ve iatrojenik olarak koagülasyonu bozulan kalp cerrahisi hastalarında cerrahi sırasında ve yatak başı koagülasyon monitorizasyonunda kullanılmış ve şimdilerde de bu aletin kullanımı diğer cerrahi branşlara (major abdominal, vasküler, obstetrik cerrahi, ortopedik travmalar, beyin cerrahilerinde) kullanım endikasyonları genişlemiştir (47).

2.5.1. Teknolojisi ve Çalışma Prensipler

TEG invitro olarak kandaki fibroelastik değişiklikleri kaydeder. Bunu yaparken pıhtının oluşumunu ve lizisini grafik olarak bize sunar. Kan küvette 37 C° de ısıtılır ve buradaki küvetin içine bir iğne eklenir ve 10 saniyede bir hareket ettirilir (44,45,47,48,50). Bu hareket TEG de küvet iken ROTEG de iğnedir (48). Buradaki pıhtı oluşmasından dolayı olan fibroelastik değişiklikler iğnenin hareket işlemi zamana karşı değiştirir (44,50). Bu TEG de iğne üzerinden iken ROTEG de optik tarayıcı tarafından izlenir (48). Bu da bize grafiksel olarak sunulur.

Fibrinojen fibrine dönüşür. Fibrin polimerleri faktör VIII ve aktive plateletler tarafından GPIIb/IIIa fibrin platelet bağlarıyla stabil hale getirilir. Buna aynı zamanda trombin de etki eder. Daha sonrasında da fibrinolizis başlar (44-46,50). Tüm bu

işlemler iğnenin salınışını değiştirir. Bu da bize pıhtılaşmayı hem kantitatif hem de kalitatif olarak değerlendirmemize izin verir (44-46,50).

2.5.2. Modifikasyonları

Klasik TEG yöntemi koagülasyon hakkında global bir bilgi verirken TEG bazı doku aktivatörleri ile pıhtılaşma hızlandırılırken bazı selektif reseptör ve hücre inhibitörleri ile de koagülasyon sistemini daha ayrıntılı izlememize izin verir (45-47,50).

Küvete eklenen 340 µL kan içine celite (sitrat parçacıkları içerir) yüzey aktivatörü faktörü, Kaolin, doku faktörleri eklenerek pıhtılaşma işlemi hızlandırılabilir (45,46). Eğer kan pıhtılaşmadan taşınmak için sitrat eklenmişse sitratı bloke etmek için 20 µL CaCl₂ eklemek gerekir (44,47).eğer kan heparinli bir kan ise heparinaz eklenerek kandaki heparinin etkisini bloke edilebilir (44-49) ADP ve araşidonik asid eklenerek yapılan TEG' le normal TEG eğrileri karşılaştırılarak aspirin, ADP, GPIIb/IIIa inhibitörlerinin etkileri monitörize edilebilir (44,45,49). ROTEM cihazı ile de doku aktivatörleri eklenerek ekstrinsik yol aktive edilir. Ex-TEM (ekstrinsek tromboelastrometri) koagülasyon kaskadının ekstrinsik yoluyla fibrinolizis değerlendirilebilir (44,46,49) Eğer kana kontakt aktivatörler (parsiyel tromboplastin fosfolipidleri) eklenirse intrinsik yol aktive edilerek İn-TEM intrinsik yol ve fibrin polimerizasyonu değerlendirilir (46,49). Fib-TEM: doku aktivatörlerine ek olarak trombosit blokörleri (c7E3 Fab (reoPro) eklenirse aktive fibrinojen ve pıhtılaşmanın çözünür olan faktörlerini değerlendirilir (44,46,47,49). Ap-TEM: doku faktörlerine aprotinin eklenerek fibrinolitik sistem değerlendirilir (46,49). Aca-TEM ortama ecarin eklenerek ortamdaki direkt trombin inhibitörlerini (hirudin ve argatroban) değerlendirilir (49). Tif-TEM 1/1000 doku aktivatörleri eklenerek ekstrinsik yolda rekombinant aktive edilmiş fakVIIa nın monitorizasyonu yapılır. Hep-TEM: içine heparinaz eklenmiş ve kontakt aktivatörler eklenmiş ROTEG analizidir (49).

2.5.3. Parametreleri

Reaksiyon zamanı: (R) ölçüm başlamasıyla pıhtının oluşmaya başlayana kadar olan zamanı temsil eder. Antikoagülan ilaçlar R uzatırken hiper koagülan durumlar ise kısaltır. (K) zamanı: pıhtı oluşmaya başlamasından pıhtının genliğinin 20 mm oluncaya kadar olana kadar ki zamanı temsil eder. K değerini fibrinojenin ve platelet fonksiyonlarının artması kısaltırken antikoagülan durumlar uzatır. α açısı: pıhtının başladığı noktadan TEG eğrisine çizilen tanjant çizgisinin açısını temsil eder. Bu da K değerine benzer olup fibrinojen ve platelet seviyeleri arttığında açı artarken, azaldığında açı küçülür (38,44-50). A değeri belli bir zamandaki genliği gösterirken, MA değeri maksimum elastikiyetini ve genliğini yansıtır. G pıhtının elastikiyetini yansıtırken CI değeri koagülasyon indeksi anlamına gelip -3 den küçük değerler hipo koagülabilitate durumlarını yansıtırken, +3 yüksek değerlerde hiper koagülabilitate durumları yansıtır. TTL (time to lysis): MA dan lysis yönünde 2 mm olan genliğe kadar geçen süreyi gösterir .LY 30, LY 60 maksimum genlik noktasına ulaşıldıktan sonraki 30 ve 60 dakikalardaki genlikteki olan azalmaları temsil eder (44-48). TPI (trombodinamik potansiyel indeks) hastanın global koagülasyon potansiyelini hesaplar (48).

Ayrıca ROTEG analizinde coagülasyon time (CT) : R, clot formation time(CFT): K, Maximum Clot Firmness (MCF): MA; TEG analizindeki karşılıklarıdır (49).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız randomize prospektif ve çift kör olarak planlandı. Yerel etik kurul izni ve hasta onayı alındıktan sonra, elektif olarak Ortopedi Anabilim dalı tarafından kalça ve alt ekstremitte cerrahisi uygulanan 18-75 yaşları arasında, ASA I-II, 64 olgu çalışma kapsamına alındı. Konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı, gebeliği olan, herhangi pıhtılaşma bozukluğu olan, spinal anestezi kontrendike olduğu olgular, çalışmanın herhangi bir yerinde çeşitli sebeplerden genel anestezi verilen ya da kanama miktarı % 20 den fazla olduğundan dolayı eritrosit suspansiyonu verilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastalara premedikasyon yapılmadı.

Olgular randomize olarak 4 gruba ayrıldı; Grup A: Ringer laktat(RL), Grup B: HES %6 (130/0,4), Grup C: polijelin, Grup D: süksinile jelatin verilen olarak belirlendi. Olgular operasyon odasına alındıktan sonra non invaziv kan basıncı (NIKB), EKG, kalp atım hızı (KAH), periferik O2 satürasyonu ölçülerek bazal değer olarak kaydedildi. Olgunun herhangi bir kolundan intra venöz kanülle kanülasyon yapıldıktan sonra bu kanülden örnekler alınarak: CBC Beckman Coulter-780 analizlerle; PTZ, APPT, PTZ-INR, fibrinojen Dade Behring BCS XP Analizerde; Na⁺⁺, Cl⁻, K⁺, kan glukozu, Üre, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, albumin, total protein Abbott Architect C8000 Analizerde; kan osmolaritesi, kan gazları Siemens Rapid Lab 348 Analizerde; TEG tromboelastograph TEG 5000 Analizerde çalışıldı. Olgu hangi gruptan ise o gruba ait çözelti 7 ml/kg olacak şekilde 30 dakika içinde gidecek şekilde olguya sıvı yüklemesi yapıldı. Diğer koldan intravenöz kanülasyon yapılarak, kullanılmayacak

bu kanül daha sonraki kan alma işlemlerinde kullanıldı. Olgulara sıvı yüklemesi yapıldıktan sonra kombine spinal epidural setle kombine epidural blok için spinal aralığa L4-L3 aralıktan 15mg hiperbarik bupivakain+ 15 µg fentanil ile spinal blok sağlandı. İki saat sonunda operasyonun bitmediği olgularda 10 cc % 0.5 bupivakain epidural kateterden saat başı yapılarak daha sonra aynı kateter post operatif ağrı kontrolü için kullanıldı.

Olgularda açlığa bağlı önceden var olan sıvı açığı: olgular 8 saat aç ve ilk 10 kg: 4ml/h, sonraki 10 kg: 2 ml/kg, daha sonraki kg ler 1 ml/kg kabul edilerek açlığa bağlı sıvı açığı hesaplandı. Sıvı açığının yarısı ilk birinci saatte, sonraki yarısı ise sonraki ikinci ve üçüncü saatte verildi. Cerrahi alandan kayıplar 4 ml/kg kabul edildi ve cerrahi devam ettiği sürece olguya verildi. Olguların kanamalarına ait sıvı açıkları kendi gruplarından olan sıvılarla 1/1 olarak karşılandı. Total kan hacmi: erkeklerde 75 ml/kg kadınlarda 65 ml/kg hesaplanarak; total kan hacminin %20 sinden fazla olan kanamalar eritrosit süspansiyonu ile yerine kondu. Eritrosit süspansiyonu verilmesi gereken hastalar araştırma grubundan çıkarıldı. Operasyon erken sonlanan olgularda açlığa bağlı sıvı kayıpları verilmeye devam edildi.

Olgunun takibi çalışma hakkında bilgisi olmayan bir anesteziist tarafından yapıldı. Olgularda duyusal blok: pinprick, motor blok: modifiye bromaj skorlaması ile değerlendirildi. Duyusal blok seviyesi T10 olduğunda hasta cerrahiye teslim edildi hastanın duyusal blok ve bromaj skorlaması beş dakikada bir kontrol edilerek kaydedildi. Yeterli seviye oluşamayan hastalarda genel anesteziye geçilip hasta çalışmadan çıkarıldı. Olgularda beş dakika arayla, ortalama arter basıncı, nabız, periferik oksijen satürasyonu, duyu blok seviyesi, bromaj skoru, 15 dakika ara ile idrar ve kanama takip edilerek, hastada oluşan komplikasyon ve yapılan ilaçlar kayıt altına alındı. Hastanın bazal ortalama arteriyel tansiyon değerlerinin % 20 altına gerilediğinde ve ortalama arter basıncı 60 mmHg nin altına gerilediğinde 5 mg efedrin IV bolus olarak verildi, gerekirse, doz tekrarlandı. Ortalama tansiyon kaç olursa olsun nabız <45 atım/dk ise, kan basıncı düşüklüğü efedrin ile düzelmeyorsa ve nabız < 50 atım/dk ise 0,5 mg atropin yapıldı. Sıvı yüklemesinden iki saat sonra ikinci kan örneği diğer koldaki kullanılmayan kanülden alındı: CBC, PTZ, APTT,

PTZ-INR, fibrinojen, Na⁺, Cl⁻, K⁺, kan glukozu, Üre, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, albümin, total protein, kan osmolaritesi, kan gazı, TEG yine aynı yöntemle çalışıldı.

Operasyon sonunda olgu ameliyathane post operatif bakım ünitesinde en az 30 dk izlendi. Operasyon süresi iki saatten daha kısa olan vakalarda açıklıkla ilgili önceden olan sıvı açıklarının idamesine devam edildi. Duyusal blok düzeyi L5 den aşağı ve vital bulguları sabitleştikten sonra hasta kendi servisine gönderildi.

Sonuçlar SSPS 16 programında ortalama ve frekanslar çıkarıldı ve gruplar arası farklar Kruskal-Wallis test ile değerlendirildikten sonra gruplar arası değişkenler Mann-Whitney U Test ve Wilcoxon W Test ile tekrar değerlendirildi. Grup içi bazal (t1) ve ikinci saat (t2) değerleri arasındaki farklar da Wilcoxon Signed Ranks testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Her dört gruba ait demografik veriler ve cerrahi operasyona ait veriler tablo 1 de verilmiştir. Her dört grup da vücut ağırlığı, boy, cerrahi öncesi yüklenen sıvı miktarı, idame verilen sıvı miktarı, toplam verilen sıvı miktarı, yaş, cerrahi süre, operasyon süresince alınan toplam idrar miktarı, toplam kanama miktarı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir fark bulunmamıştır.

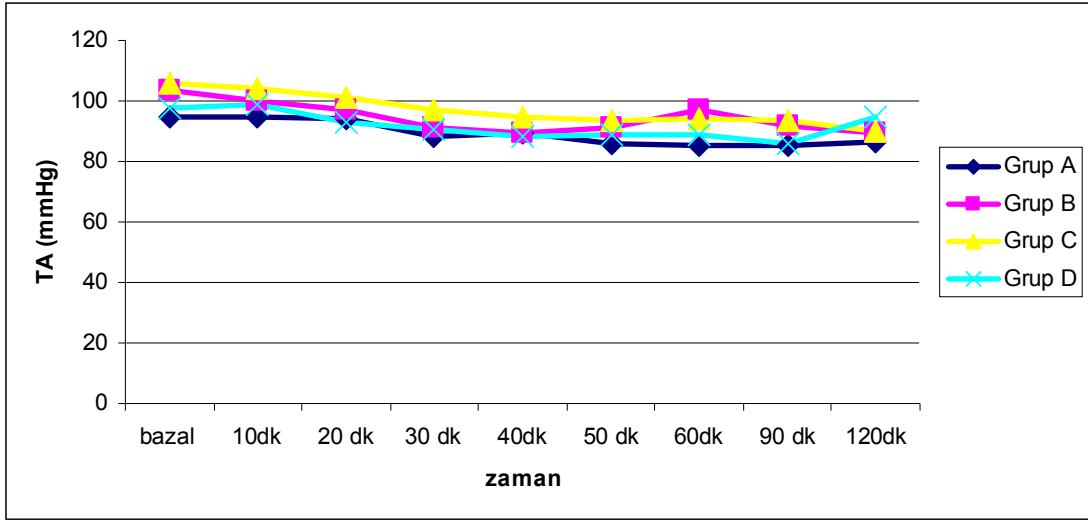
Tablo 1. Grupların demografik özellikleri ve cerrahi operasyona ait veriler.

	Grup A (n=16)	Grup B (n=16)	Grup C (n=16)	Grup D (n=16)
Vücut ağırlığı(kg)	72,1±11,8	70,4±13,0	76,1±12,0	69,9±11,4
Boy (cm)	168,9±9,0	167,3±7,7	169,7±8,8	168,6±7,5
Yüklenen sıvı (mL)	617,5±253,9	588,1±239,7	579,4±161,8	591,3±279,9
İdame sıvı (mL)	1355±322,7	1240,6±310,5	1368,8±222,0	1443,8±266,4
Toplam sıvı (mL)	1948,7±497,0	1897,5±376,0	1903,1±298,5	1985±279,3
Yaş (yıl)	36,9±15,2	41,5±23,4	48,1±14,8	37,4±15,5
Cerrahi süre (dk)	93,8±37,4	101,3±32,6	105,3±36,7	98,1±34,6
Toplam idrar (mL)	180,6±106,0	221,9±211,3	154,4±73,6	251,3±154,2
Toplam kanama (mL)	129,4±253,8	115,6±222,0	60,7±111,0	86,3±205,7

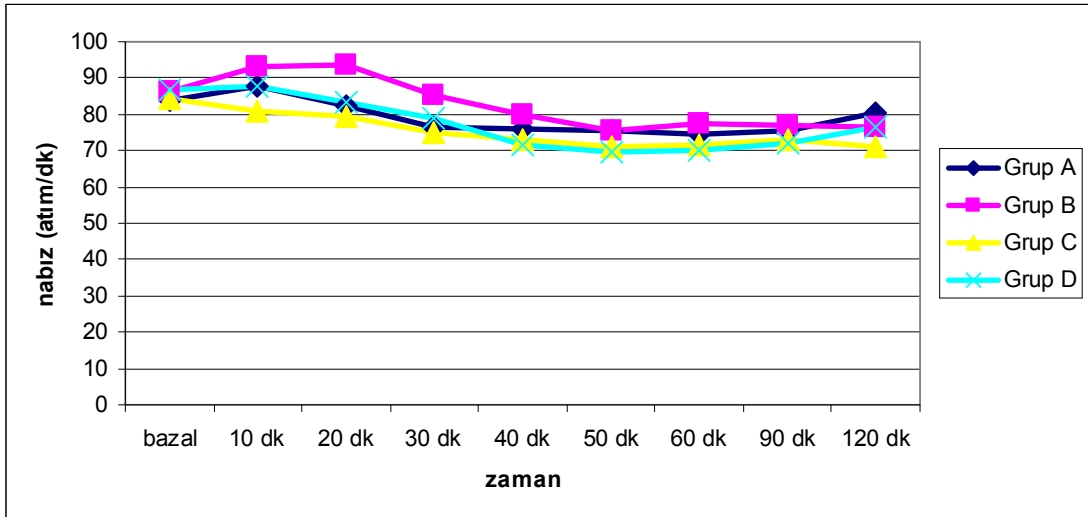
Olguların arter basınçları ve kalp hızları gruplar arası karşılaştırıldığında (grafik 1 ve 2) istatistiksel bir fark bulunamadı. Grup A da üç, grup C de ise iki hastada efedrin ihtiyacı olurken diğer iki grupta efedrin ihtiyacı olmadı. Grup A, grup B, grup C de operasyon esnasında her gruptan ikişer, grup D de dört hasta midazolam

ile sedatize edildi. Grup B ve grup C de birer hasta propofol ile sedatize edildi. Grup C de bir hastaya metoklopramid, grup D de bir hastaya ketamin ve bir hastaya da meperidin yapıldı.

Grafik 1. Gruplar arası ortalama arter basınçları



Grafik 2. Gruplar arası kalp hızı

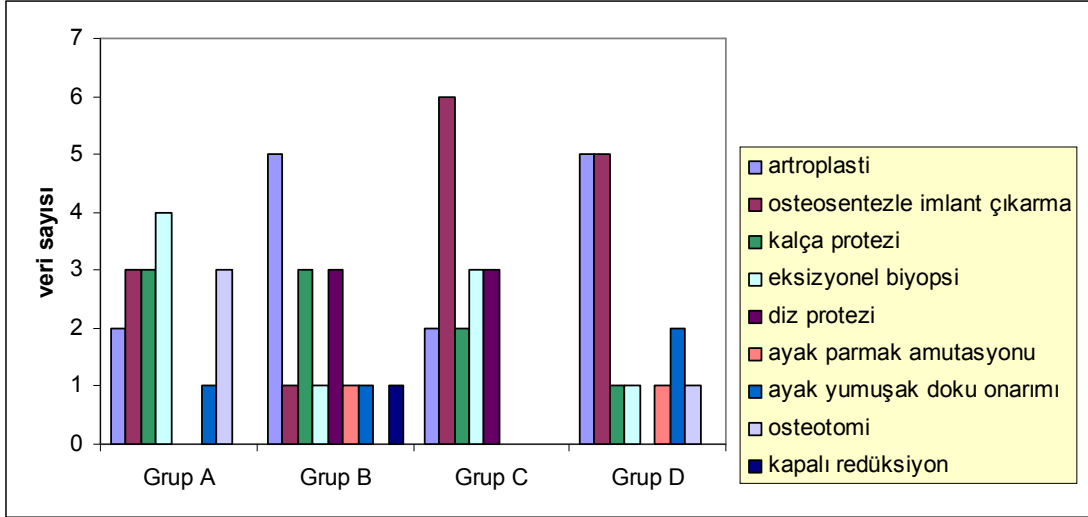


Her dört gruba ait spinal anestezi seviyeleri: grup A da 16 hastanın sadece 14 tanesi T 6-7 seviyesine ulaştı, ulaşma süresi ortalama $10,8 \pm 8,9$ dk idi. Bromaj 3 skoruna da 15 hasta ulaşmış ulaşma süresi $12,4 \pm 8,5$ dk idi. Grup B de ise T 6-7 seviyesine 13 hasta ulaşmış olup ulaşma süresi $12,9 \pm 9,8$ dk idi. Bromaj 3 skoruna

tüm hastalar ulaşmış olup ulaşma süresi $11,4 \pm 10,7$ dk idi. Grup C de T6-7 seviyesine sadece 15 hasta ulaştı ve ulaşma süresi $15,4 \pm 11,7$ dk idi. Bromaj 3 skoruna 14 hasta ulaşmış olup ulaşma süresi $9,3 \pm 8,7$ dk idi. Grup D de T 6-7 seviyesine 14 hasta ulaşmış olup ulaşma süresi: $9,3 \pm 6,6$ dk idi. Her dört grup arasında T6-7 ve bromaj 3 seviyesine ulaşma açısından istatistiksel bir fark bulunmadı.

Grup A de dört olguda, grup B beş, grup C ve grup D de üçer olguda turnikesiz çalışıldı. Gruplara göre operasyon adları grafik 3 de gösterilmiştir.

Grafik 3. gruplar arası uygulanan girişimler



Tablo 2: Biyokimyasal veriler: ortalama \pm SD

	Grup A (n=16)	Grup B (n=16)	Grup C (n=16)	Grup D (n=16)
t1 glukoz (mg/dL)	85,6 \pm 16,4	85,6 \pm 21,1 [©]	82,2 \pm 10,4 [©]	88,2 \pm 10,2
t2 glukoz (mg/dL)	90,4 \pm 14,3	94,4 \pm 19,3 [©]	91,8 \pm 15,4 [©]	88 \pm 9,3
t1 bun (mg/dL)	14,5 \pm 4,7 [®]	13 \pm 4,0 [®]	15,3 \pm 5,5 [®]	13,0 \pm 4,0
t2 bun (mg/dL)	13,6 \pm 4,5 [®]	11,2 \pm 3,2 [®]	14 \pm 4,8 [®]	12,3 \pm 3,4
t1 kreatinin (mg/dL)	0,94 \pm 0,2 [®]	1,1 \pm 0,5 [®]	1,1 \pm 0,5 [®]	0,9 \pm 0,2 [®]
t2 kreatinin (mg/dL)	0,87 \pm 0,14 [®]	0,8 \pm 0,14 [®]	0,8 \pm 0,15 [®]	0,8 \pm 0,1 [®]
t1 total protein(g/dL)	7,3 \pm 0,6 [®]	7,4 \pm 0,6 [®]	7,3 \pm 0,5 [®]	7,3 \pm 0,59
t2 total protein(g/dL)	5,9 \pm 0,7 ^{***, ****®}	6 \pm 0,57 [®]	6,0 \pm 1,5 ^{*®}	6,2 \pm 1,0 [*]
t1 albumin (g/dL)	4,5 \pm 0,5 [®]	4,6 \pm 0,4 [®]	4,5 \pm 0,4 [®]	4,5 \pm 0,46 [®]
t2 albumin (g/dL)	3,7 \pm 0,7 [®]	3,8 \pm 0,4 [®]	3,7 \pm 0,4 [®]	4,0 \pm 0,55 [®]
t1 Na ⁺ (mmol/L)	140,7 \pm 2,0 [©]	142,2 \pm 2,9 ^{****}	142,1 \pm 2,0 ^{****}	139,5 \pm 1,7 ^{***, **}
t2 Na ⁺ (mmol/L)	141,9 \pm 1,8 ^{****, ©}	141,3 \pm 1,9 ^{****}	141,7 \pm 2,5 ^{****}	139 \pm 2,9 ^{***, **, *}
t1 Cl ⁻ (mmol/L)	104,2 \pm 1,16 [©]	104 \pm 3,3 [©]	104,9 \pm 1,9 [©]	104,2 \pm 3,2 [©]
t2 Cl ⁻ (mmol/L)	106,4 \pm 1,41 [©]	107,4 \pm 2,6 [©]	106,9 \pm 2,2 [©]	105,3 \pm 2,6 [©]
t1 K ⁺ (mmol/L)	3,8 \pm 0,44 ^{***, ****, ©}	3,9 \pm 0,27 [©]	4,3 \pm 0,7 ^{*®}	4,1 \pm 0,4 [*]
t2 K ⁺ (mmol/L)	4,1 \pm 0,50 [©]	4,2 \pm 0,37 [©]	4,2 \pm 0,5 [®]	4,2 \pm 0,4
t1 Ca ⁺⁺ (mg/dL)	9,2 \pm 0,5 [®]	9,5 \pm 0,5 [®]	9,4 \pm 0,3	9,4 \pm 0,3 [®]
t2 Ca ⁺⁺ (mg/dL)	8,7 \pm 0,6 [®]	9,0 \pm 0,45 [®]	9,3 \pm 0,4	9,0 \pm 0,5 [®]
t1 Mg ⁺⁺ (mg/dL)	2,6 \pm 0,85 [®]	2,4 \pm 0,4	2,5 \pm 0,4 [®]	2,3 \pm 0,4 [®]
t2 Mg ⁺⁺ (mg/dL)	2,2 \pm 0,88 [®]	2,1 \pm 0,6	2,0 \pm 0,2 [®]	2 \pm 0,3 [®]
t1 osmolarite (mOsmol)	293,2 \pm 4,5 ^{** , ©}	297,8 \pm 4,6 ^{*, ****, ®}	296 \pm 4,1 ^{****}	291,5 \pm 3,5 ^{***, **}
t2 osmolarite (mOsmol)	296,6 \pm 3,4 ^{****, ©}	295,2 \pm 3,9 ^{****, ®}	296 \pm 5,1 ^{****}	291,6 \pm 3,6 ^{***, **, *}

*Grup A ile diğ er gruplar karşılaştırıldığında p<0,05,

** Grup B ile diğ er gruplar karşılaştırıldığında p<0,05,

*** Grup C ile diğ er gruplar karşılaştırıldığında p<0,05,

**** Grup D ile diğ er gruplar karşılaştırıldığında p<0,005,

® t1-t2 zamanları arasındaki parametreler karşılaştırıldığında p<0,05 ve t1>t2;

© t1-t2 zamanları arasındaki parametreler karşılaştırıldığında p<0,05 ve t1<t2.

Biyokimyasal veriler karşılaştırıldığında t1 zamanında giriş Na⁺ değ eri ve osmolarite değ erlerinde grup D de, grup C ve grup B ye göre olarak daha düş üktü (p<0,05). Grup A da ki t1 zamanında osmolarite değ eri de grup B ye göre düş üktü

($p<0,05$). Grup A da ki t1 zamanındaki K^+ değerindeki azalma grup C ve grup D'ye göre anlamlıydı ($p<0,05$). Yine t2 zamanında Na^+ ve osmolarite değeri grup D de diğer gruplardan düşüktü ($p<0,05$). Total protein değeri tüm gruplarda t1 değerinde fark yokken, t2 değerinde grup A, grup C ve grup D' ye göre anlamlı olarak farklıydı. Grup içi t1 ve t2 zamanlarındaki kreatinin, albümin, BUN, total protein, Ca^{++} , Mg^{++} değerleri karşılaştırıldığında tüm gruplarda azalma oldu. Fakat bu değerlerden sadece BUN ve total proteinde grup D, Ca^{++} da grup C, Mg^{++} da grup B de istatistiksel anlamlılık yoktu. Diğer değerler anlamlıydılar.

Grup içi karşılaştırıldığında t1 ve t2 değerleri Cl ve glukoz değerlerinde tüm gruplarda artış olup bu artış grup A ve grup D de anlamlı değildi.

Na^+ değerinde grup A de istatistiksel anlamlı olarak artış varken, diğer gruplarda azalma olup bu istatistiksel anlamlı değildi.

K^+ değerinde grup C de istatistiksel olarak anlamlı azalma varken, diğer gruplarda artıma vardı bu artış grup A ve grup B de anlamlıydı ($p<0,05$).

Osmolarite değerlerinde grup A de anlamlı Şekilde artarken, grup B de anlamlı Şekilde azalmıştır ($p<0,05$).

Grup içi kan gazı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlam ifade etmedi.

Tablo 3. Hematolojik ve koagülasyon parametreleri: ortalama \pm SD.

	Grup A(n=16)	Grup B(n=16)	Grup C(n=16)	Grup D(n=16)
t1 Ptz (sn)	12,2 \pm 0,6 [©]	12,1 \pm 1,9	11,7 \pm 0,8 [©]	12,4 \pm 1,1 [©]
t2 Ptz (sn)	13,5 \pm 0,8 ^{**} , ^{***} , [©]	11,9 \pm 3,0 [*]	11,8 \pm 3 ^{*©}	12,9 \pm 0,9 [©]
t1 Ptz Inr	1,1 \pm 0,1 [©]	1,0 \pm 0,2	1,0 \pm 0,1 [©]	1,1 \pm 0,1
t2 Ptz Inr	1,2 \pm 0,1 [©]	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1 [©]	1,1 \pm 0,1
t1aptt (sn)	24,6 \pm 3,2 [©]	23,3 \pm 8,6 [©]	23,0 \pm 3,3	25,6 \pm 9,9
t2aptt (sn)	27,3 \pm 2,9 ^{**} , ^{***} , ^{****} , [©]	26,6 \pm 8,6 ^{*©}	23,4 \pm 4,1 [*]	24,4 \pm 2,9, [*]
t1plt(x1000/mL)	250,7 \pm 50,6 [®]	276,8 \pm 84,6 [®]	237,1 \pm 42,4 [®]	246,8 \pm 68,8 [®]
t2plt(x1000/mL)	228,3 \pm 45,6 [®]	244,5 \pm 43,8 [®]	215,8 \pm 37,6 [®]	231,5 \pm 67,8 [®]
t1fib (mg /dL)	443,2 \pm 159,3 [®]	483,0 \pm 169,4 [®]	423,7 \pm 134,9 [®]	407,7 \pm 189,4 [®]
t2fib (mg/dL)	348,1 \pm 114,2 [®]	423,0 \pm 146,7 [®]	367,5 \pm 151,2 [®]	357,8 \pm 153,3 [®]
t1wbc (x1000/mL)	8,1 \pm 1,7	8,9 \pm 2,5	8,3 \pm 2,0	8,2 \pm 1,8
t2wbc(x1000/mL)	9,3 \pm 2,8	9,2 \pm 3,8	8,8 \pm 2,3	8,9 \pm 3,0
t1hb (g/dL)	14,2 \pm 1,7 [®]	13,3 \pm 1,9 [®]	14,0 \pm 2,9 [®]	14,2 \pm 1,5 [®]
t2hb (g/dL)	12,3 \pm 2,0 [®]	11,9 \pm 2,2 [®]	12,9 \pm 1,3 [®]	13,1 \pm 1,6 [®]
t1htc (%)	40,9 \pm 4,4 [®]	38,8 \pm 5,5 [®]	41,7 \pm 4,6 [®]	41,5 \pm 4,6 [®]
t2htc (%)	35,4 \pm 5,7 [®]	34,5 \pm 5,6 [®]	37,0 \pm 3,5 [®]	38,1 \pm 4,6 [®]

*Grup A ile diğer gruplar karşılaştırıldığında p<0,05,

** Grup B ile diğer gruplar karşılaştırıldığında p<0,05,

*** Grup C ile diğer gruplar karşılaştırıldığında p<0,05,

**** Grup D ile diğer gruplar karşılaştırıldığında p<0,005,

® t1-t2 zamanları arasındaki parametreler karşılaştırıldığında p<0,05 ve t1>t2;

© t1-t2 zamanları arasındaki parametreler karşılaştırıldığında p<0,05 ve t1<t2.

Hematolojik tüm verilerde gruplar arası fark olmayıp, beyaz küre dışında t1 ve t2 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı. Koagülasyon parametrelerinde de t1 değerlerinde istatistiksel bir fark yoktu. APTT t2 değerlerinde grup A' da grup B ve grup C ye göre istatistiksel fark mevcuttu. PTZ değerlerinde t1 ve t2 değerleri karşılaştırıldığında grup A, grup C, grup D istatistiksel anlamlı uzama mevcut iken, PTZ-INR değerlerinde grup A ve grup C değerleri istatistiksel olarak

anlamli uzama vardi. APTT t2 değerlerin de grup A de diğer gruplara değerine göre anlamli Şekilde yüksekti. Ayrıca grup A ve B 'de de t1 ve t2 APTT değerleri karşılaştırıldığında anlamli Şekilde uzamıŐ bulundu.

Tablo 4. Tromboelastografi (TEG) parametreleri: ortalama \pm SD

	Grup A(n=16)	Grup B(n=16)	Grup C(n=16)	Grup D(n=16)
t1R (dk)	14,4 \pm 4,5®	15,1 \pm 7,4	17,0 \pm 4,7®	14,8 \pm 5,2®
t2R (dk)	7,7 \pm 3,9**, *** ®	11,5 \pm 3,3 *	12,0 \pm 5,6*®	9,3 \pm 3,9®
t1K (dk)	6,7 \pm 2,9®	6,9 \pm 3,2	8,72 \pm 3,3®	7,9 \pm 3,8®
t2K (dk)	5,1 \pm 4,8®	5,5 \pm 3,1	6,4 \pm 2,4®	5,1 \pm 2,5®
t1Angle (derece)	31,6 \pm 10,4©	32,4 \pm 11,4	26,8 \pm 9,2	29,5 \pm 10,9 ©
t2Angle (derece)	41,8 \pm 12,7©	40,0, \pm 13,1	33,8 \pm 11,2	39,0 \pm 12,6©
t1MA (mm)	62,5 \pm 11,1	59,0 \pm 7,5	54,7 \pm 8,3	56,8 \pm 8,7
t2MA(mm)	59,5 \pm 10,7	62,7 \pm 9,1	57,2 \pm 7,2	60,8 \pm 8,1
t1G (xK d/sc)	9,9 \pm 9,7	7,6 \pm 2,2	6,5 \pm 2,4	7,1 \pm 2,9 ©
t2G (xK d/sc)	8,1 \pm 3,0	9,2 \pm 3,5	7,0 \pm 2,1	8,3 \pm 2,8©
t1A (mm)	66,4 \pm 11,4	63,6 \pm 6,1	58,8 \pm 8,7	59,9 \pm 11,6©
t2A (mm)	60,0 \pm 18,7	65,7 \pm 9,5	61,0 \pm 6,6	66, \pm 9,2©
t1CI	-9,8 \pm 5,2©	-10,6 \pm 6,8	-13,4 \pm 5,3©	-11,2 \pm 5,5©
t2CI	-4,3 \pm 5,9©	-6,6 \pm 4,6	-8,4 \pm 5,4©	-5,4 \pm 4,6©
t1TPI (sn)	25,5 \pm 48,3	15,1 \pm 11,6©	9,6 \pm 7,7	13,0 \pm 11,9
t2TPI (sn)	23,7 \pm 14,5	31,4 \pm 29,3©	14,2 \pm 10,1	22,6 \pm 17,8
t1TMA (dk)	51,2 \pm 9,9®	53,4 \pm 13,8	59,0 \pm 9,9®	54,5 \pm 10,8®
t2TMA(dk)	41,2 \pm 6,1***®	47,1 \pm 8,9	49,1 \pm 8,3*®	42,1 \pm 11,8®
t1E (d/sc)	156,9 \pm 72,5	151,6 \pm 43,5	129,0 \pm 48,3	142,1 \pm 57,4
t2E (d/sc)	161,0 \pm 60,3	183,2 \pm 70,2	140,4 \pm 42,5	154,5 \pm 66,0
t1SP (dk)	9,0 \pm 5,6®	12,2 \pm 6,5	14,0 \pm 4,8®	11,4 \pm 4,3®
t2SP(dk)	5,2 \pm 3,7**, ***®	9,3 \pm 3,1*	8,8 \pm 5,0 *®	6,9 \pm 3,5®

*Grup A ile diğer gruplar karşılaştırıldığında p<0,05

** Grup B ile diğer gruplar karşılaştırıldığında p<0,05,

*** Grup C ile diğer gruplar karşılaştırıldığında p<0,05

**** Grup D ile diğer gruplar karşılaştırıldığında p<0,005,

® t1-t2 zamanları arasındaki parametreler karşılaştırıldığında p<0,05 ve t1>t2;

© t1-t2 zamanları arasındaki parametreler karşılaştırıldığında p<0,05 ve t1<t2.

TEG değerleri karşılaştırıldığında t1 değerlerinde gruplar arası bir fark yoktu. t2 değerlerinde de R değerinde grup A, grup B ve grup C ye göre anlamlı Şekilde daha düşüktü. Ayrıca t2 TMA da grup A, grup C ye göre anlamlı Şekilde kısıydı. Grup A da ki t2 sp değeri de grup B ve grup C e göre anlamlı Şekilde kısıydı. Grup içi değerlendirildiğinde ise grup A, grup C, grup D de t2R, t2K, t2TMA, t2SP değerleri kısılrken, CI indeksi de anlamlı Şekilde artmıştır. Sadece t2TPI değeri de grup B de anlamlı Şekilde uzamıştır. T2 angle birimi tüm gruplarda artarken bu artış sadece grup A ve grup D de istatistiksel olarak anlamlıydı.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada spinal anestezi altındaki olgularda daha efektif bir sıvı yönetimi için alternatiflerin karşılaştırılması amaçlanmıştır ve kolloid önyüklemesiyle olgularda dilüsyona bağlı değişiklikler ve ılımlı hiper koagulan etki görüldü. Uygulanan dozlarda ne RL ne de kolloidlerin hemodinamik profil üzerine herhangi bir olumsuz etkisini saptanmadı. Çalışmada hiçbir olguda infüzyon öncesi değerlere göre albumin, total protein, elektrolitler ve hemogram değerleri hariç istatistiksel olarak anlamlı bir biyokimyasal değişim gözlenmedi.

Süksinile jelatin, polijelin, HES, kolloidal plazma genişleticisi olarak kullanılan solüsyonlardır. Spinal anestezi öncesi sık kullanılan volümlerde intravasküler kristaloid solüsyonların uygulanması kristaloidin yaklaşık % 75'inin hızla interstisyel alan diffüze olması nedeniyle plazma hacmini genişletmede etkili olmayabilir. Kristaloidleri aksine kolloidler vasküler alanda daha uzun süre kalırlar (51). Ueyama ve arkadaşlarının çalışmasında 30. dakikada uygulanan RL solüsyonunun sadece % 28'i intravasküler alanda kalırken, bu oran HES solüsyonunda % 100'dür (52). İzotonik kristaloid solüsyonlar hızla ekstravasküler alana sızarken, kolloid solüsyonlar vasküler alanda daha uzun süre kalırlar ve böylece spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemede ve kan hacmini genişletmede daha etkili olurlar. Önemli kan kayıplarında ve hipovolemiye bağlı gelişen hipotansiyon tedavisinde plazma hacim tamamlayıcıları başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (14). Çalışmamızda tüm kolloid verilen olgularda giriş ve iki saat sonraki değerler arasında kreatinin, albümin, BUN, total protein, HES, RL; süksinile jelatin verilen olgularda Ca^{++} ; HES, RL ve polijelin verilenlerde Mg^{++} değerlerinde azalma oldu. Bu değerler

klirikte hemodilüsyonu göstermektedir.

Yüksek dozlarda uygulanan kolloidlerin kanama pıhtılaşma profili üzerinde olumsuz etkiler yaptığı bilinmektedir (53).

Kolloidal infüzyon çözeltileri fazla miktarda verildiğinde kanın korpüsküler kısımları ve koagülasyon potansiyeli üzerinde rolü bulunabileceği belirtilmiştir. Süksinile jelatinin ve Polijelinin büyük hacimlerde kullanılması sırasında, dolaşım, elektrolitler, hematokrit ve kan koagülasyon parametreleri ve olası hemodilüsyon etkileri bakımından etkin olarak kontrol edilmelidir (6). HES yüksek dozlarda dilüsyon etkisi nedeniyle koagülasyon faktörleri ve plazma proteinlerinin düzeylerini değiştirebilir; hematokrit azalmasına yol açabilir. HES in verilmesiyle doza bağlı olarak kan koagülasyon bozuklukları oluşabilir (36). Çalışmamızda tüm gruplarda hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerlerinde önyükleme sonrası dönemde önceki değerlere göre belirgin düşme gözlendi. Ancak hemoglobin ve trombosit sayısındaki düşme taze kan veya trombosit transfüzyonu ihtiyacını doğurmadı. HES'in koagülasyon üzerine olan etkiler, hemodilüsyonla ve direkt etki ile de olabilmektedir. HES ile ilgili birçok çalışmada anormal koagülasyon rapor edilmiştir (36). Buna karşın çalışmamızda HES grubunda ki koagülasyon etkilenmesi diğer gruplara göre daha ılımlı idi. Koagülasyon durumu için ilk ve ikinci saat sonra değerler karşılaştırıldığında RL, polijelin ve süksinile jelatin verilen olgularda PTZ sn değerlerinde anlamlı uzama mevcut iken RL ve polijelin verilen olgularda PTZ-INR değerlerinde anlamlı artma. APTT değeri RL ve HES olgularında anlamlı şekilde yüksekti. Bu bulgulara göre olgularda bazı koagülasyon parametreleri kolloid verilmesiyle değişmiştir ancak hiçbir olguda klinikte kanama veya pıhtılaşmayla ilgili istenmeyen durum görülmemiştir.

Tromboelastografide reaksiyon zamanı (R) ölçüm başlamasıyla pıhtının oluşmaya başlayana kadar olan zamanı temsil eder. Antikoagülan ilaçlar R uzatırken hiper koagülan durumlar ise kısaltır. K zamanı ise pıhtı oluşmaya başlamasından pıhtını genliğinin 20 mm oluncaya kadar olana kadar ki zamandır. MA değeri maksimum elastikiyetini ve genliğini yansıtır. G pıhtının elastikiyetini yansıtırken CI değeri koagülasyon indeksi anlamına gelip -3 den küçük değerler hipo koagülan, +3 yüksek değerler de hiper koagülan durumları yansıtır (44-48,50). TEG ölçümlerinde grup içi RL, HES, polijelin ve süksinile jelatin verilen olgularda bazale göre ikinci ölçümde R, K, TMA, SP değerleri kısalırken, CI indeksi de anlamlı şekilde artmıştır.

Sadece global pıhtılaşma indeksi HES verilen grupta anlamlı şekilde uzamıştır. İkinci ölçüm aç birimi tüm gruplarda artarken bu artış sadece RL ve jelatin verilen grupta anlamlıydı. Ruttmann ve arkadaşlarının (26) 1996 da yaptığı invitro çalışmada ¼ olarak modifiye jelatin ve izotonik ile dilüe ettiği örneklerde her iki grupta da kontrol örneği olarak kullanılan dilüe edilmemiş örneklere göre R, K, RK değerlerinde kısalma varken α açısında ve MA değerinde artma olup, bu değerlerden sadece modifiye jelatin grubunda anlamlılık yoktu. Ruttmann ve arkadaşlarının (54) HES (200/0,5) ve izotonik solüsyonla 1000 ml ile hemodilüsyon yaptığı çalışmada: izotonik grubunda bazal değerlerle 30. dakika değerleri karşılaştırıldığında R, K değerleri azalırken α açısında ve MA değerinde artma, HES grubunda MA değerinde ki azalma anlamlı iken, yine HES grubunda R, K değerlerinde klinik olarak anlamlı azalma vardı ve yine bu çalışmada her iki grupta PTZ, APTT değerlerinde bazal değerlere göre uzama mevcuttu. Fibrinojen ve anti trombin III değerlerinde de azalma mevcuttu. Bu çalışmaların sonuçları çalışmamızla benzerdir. Ruttmann ve arkadaşları (54) hemodilüsyonun trombin oluşumunu indüklediği bunun da fibrinojen ve antitrombin III seviyesinde düşmeye sebep olduğu aynı şekilde PTZ ve APTT deki uzamayı da plateletten fakir plazmada koagülasyon faktörlerinin dilüsyonuna bağlamıştır. Yine HES grubundaki platelet agregasyonunda artış olmamasını da HES'in antiplatelet etkisinin hiper koagülabileteyi dengelemesine bağlamıştır (54). Çalışmamızda HES in antiplatelet etkisinin hemodilüsyona rağmen TEG değerlerindeki oluşmayan değişiklikler açıklamaktadır.

Karoutsos ve arkadaşları (25) diz ve kalça replasman cerrahisi üzerine yaptıkları modifiye jelatin %6, HES (200/0,62), albümin %5 solüsyonlarını olgulara vererek kan değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada bazal ve operasyon sonunda süksinile jelatin verilenlerde istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere jelatin ve albümin grubunda TEG çalışmalarında R, RK değerlerinde azalma olurken α açısında da artış olup, MA değerlerinde bir fark olmamıştır. Yazarlar jelatindeki bu hiper koagülabilete eğilimini jelatin- fibronektin kompleksinin etkileşmesinin fibrin polimerizasyonu engellediği ve bununda dozdan bağımsız olduğu hipotezi ile açıklamışlardır. Hemostaz üzerine kolloidlerin etkilerini kıyaslayan pek çok çalışmada; HES 130/0.4'in orta molekül ağırlıklı nişastalar veya jelatin ile karşılaştırıldığında pıhtılaşma testlerini daha az yükselttiği ve normal değerlere daha çabuk ulaştığı gösterilmiştir (55-57). Çalışmamızda gruplar arasında ılımlı

hiperkoagulan durum hariç diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grupların hiçbirinde anormal kanama durumuyla karşılaşılmadı. Innerhofer ve arkadaşları (22) diz replasman cerrahisindeki 60 olgu üzerinde rejyonel anestezi altında 500 ml yükleme ve idame sıvısı olarak Ringer laktat kullanmıştır. Normovolemiyi sağlamak amacıyla farklı dozlarda HES (200/0,5), modifiye sıvı jelatin ve RL kullanıp bazal ve ikinci saatte TEG cihazının modifiye şekli olan ROTEG analiziyle klasik: PTZ, APTT, antitrombin III, fibrinojen, fibrinonektin değerlerinin birlikte değerlendirildiği çalışmada: koagulasyonda artış sadece RL grubunda olup intrinsik aktiviteli koagulasyon, RL ve jelatin gruplarında kısalmış fakat HES grubunda uzamıştır. Ayrıca ekstrinsik aktiviteli koagülasyon aktivesi RL grubunda kısalmış olup kolloid gruplarında uzamıştır. Bu çalışmada antitrombin III konsantrasyonundaki düşme kristalloid grubunda az olduğundan antitrombin III ile hiperkoagülabilité arasındaki ilişki ile uyumsuz bulunmuştur. Bu çalışmada RL ve jelatin ile oluşan hiperkoagulan durum çalışmamızla aynı görüşü yansıtmaktadır.

Bazı çalışmalarda sıvı olarak kristalloid kullanılan gruplarda koagulasyon hızlarında artış olurken (Ortopedi olgularında); bazı çalışmalarda da (Sezaryanlarda) koagulasyon hızlarında bir değişiklik olmamıştır (58,59).

Yine 2007 de Mittermayer ve arkadaşlarının (60) ortopedi olgularındabaşlangıçta düşük olan olgulara fibrinojen vererek başladığı ve HES (130/0,4), modifiye sıvı jelatin ve RL ile normovolemiyi sağlamak için kullandıkları çalışmada pıhtı oluşma zamanı tüm gruplarda değişmezken, pıhtı çözülme zamanı HES grubunda fazla olmak üzere tüm gruplarda artmıştır.

Diğer hemodilüsyonla alakalı invitro çalışmalarda Ulukaya ve arkadaşları (61). HES (130/0,4) ve süksinile jelatini %20, 30, 40 dilue ederek yaptıkları invitro çalışmada R değerlerinde dilüsyona bağlı anlamı bir artış görülmezken K değerinde HES grubunda anlamlı uzama olmuştur, Jel grubunda sadece %40 dilue edilen grupta anlamlı uzama olmuştur. G.A. Egli ve ark (62) normal salinle %30 dilüsyon ile R, K ve MA değerleri düşerken; %60 dilüsyonda R, K, değerlerindeki düşüş düzeliş MA da ki azalma derinleşmiştir. Aynı çalışmada HES (200/0,5), süksinile jelatin ve albuminde ise %30 dilüsyonda R değerinde bir değişiklik yok iken, %60 dilüsyonda değerlerde artış olup ve daha önce var olan MA değerindeki düşüş devam etmiştir.

Klinik ve invitro çalışmalar göstermektedir ki RL da dahil olmak üzere kolloid ve kristalloid sıvılarla yapılan çalışmalarda çeşitli koşullarda hiper koagulasyon ve

hipo koagulasyona yol açan sonuçlar bulunmaktadır. Bu sonuçları muhtemeldir ki kullandığımız sıvının miktarı ve olguların koagulasyona olan yatkınlıkları belirlemekte genelde sıvı yüklenmesinden sonra koagulasyonda artış olan olguların ortopedi tarafından cerrahi işleme alınan olgular (22,25,58) olması dikkate değerdir. Bu da bizim ortopedi olgularında ki çalışmamızda da bulduğumuz sıvı yüklemesinin dilüsyona bağlı değişikliklerle yaptığı ılımlı hiperkoagulan etkiyi anlamlı kılar. Sıvılar büyük olasılıkla belli dozlarda koagülasyonu uyarmakta, aynı zamanda koagulasyon, anti koagulan sistemde dilusyona sebep olmaktadır (54). Bu da büyük olasılıkla değişik bir tüketim koagülopatisi benzeri belirsizliğe yol açmakta; bu aynı zamanda TEG de R, K değerlerinde kısalma α açısında artış olurken, PTZ ve APTT değerlerinde ki uzama olarak bize yansımaktadır.

Spinal anestezi öncesi önyükleme amacıyla 7 ml/kg dozlarında kullanılan ve RL ile karşılaştırılan kolloidlerin (HES, polijelin, süksinile jelatin) kanama, pıhtılaşma profili üzerine olguların kliniğini bozacak şekilde bir etkisi saptanmamıştır. Sonuçlara göre HES'in uygulanan dozda diğer kolloidlerden farklı olarak hiperkoagulan durumu dengelediği görülmüş ise de diğerlerinin, polijelin ve süksinile jelatinin ılımlı hiperkoagulan durum yaptığı saptanmıştır. Bu durum hipokogülabl durumlarda jelatinin ve polijelinin hiperkoagülabl durumlarda ise HES'in tercih edilmesi gerektiği fikrini desteklemektedir. Sonuç olarak spinal anestezi ye bağlı hipotansiyonu önlemede proflaktik olarak kolloid infüzyonları güvenle kullanılabilir kanısındayız.

6.ÖZET

AMAÇ: Spinal anestezi altında olgularda yükleme sıvısı olarak kullanılan HES (130/0.4), süksinile jelatin, polijelin, Ringer laktat sıvılarının daha efektif bir sıvı yönetimi için koagülasyon, hematolojik, biyokimya, kan gazı parametreleri üzerinde yaptığı değişiklikleri değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Ortopedik alt ekstremitte cerrahisi geçiren ve nöroaksiyal anestezi planlanan ASA I-II, 18-75 yaş arası 64 olgu randomize prospektif çift kör 4 gruba ayrıldı, Grup A: Ringer laktat Grup B: HES (130/0.4), Grup C: polijelin, Grup D: süksinile jelatin. İdame sıvısı olarak RL verilerek bazal ve ikinci saat sonunda: TEG (tromboelastogram), hemogram, PTZ, APTT, fibrinojen, glukoz, BUN, kreatinin, albumin, total protein, Na⁺, Cl⁻, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, osmolarite, kan gazı gruplar arası karşılaştırıldı.

BULGULAR: Gruplar arasında demografik, yüklenen sıvı, idrar, kanama miktarı, cerrahi süre ve hemodinamik veriler, bromaj 3 ve T7 seviyesine ulaşma zamanı açısından bir fark bulunamadı. Olguların bazal ve ikinci saat değerleri arasında Na⁺ değerleri anlamsızken, glukoz, K⁺ ve Cl⁻ değerlerinde artma hemogram ve biyokimyasal değerlerde hemodilüsyona ait veriler elde edildi ve gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı. Koagülasyon parametrelerinde PTZ değerlerinde grup A, C ve D'de uzama; PTZ-INR değerlerinde de grup A, ve C de, APTT değerinde grup A ve grup B'de uzama istatistiksel olarak anlamlıydı. TEG parametrelerinde grup B dışındaki gruplarda R, K, Cl, TMA değerlerinde azalma, A ve D grubunda da α açısından artma istatistiksel olarak anlamlı idi.

TARTIŞMA: Sonuç olarak ortopedi olgularına yaptığımız 7 ml/kg miktarında ki sıvı yüklemesi ılımlı bir koagulasyonda artmaya neden olsa da klinik olarak kanama ve pıhtılaşma profili üzerinde olumsuz bir etkiye rastlanmamıştır ve spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemede proflaktik olarak kolloid infüzyonları güvenle kullanılabilir kanısındayız

Anahtar kelimeler: Hiper koagülabilite, TEG, Tromboelastogram, HES, Hidroksi etil nişasta, Polijelin, Süksinile jelatin, Yükleme sıvısı, plazma genişleticiler, kolloidler, Spinal anestezi

7. SUMMARY

AIM: The aim of the study is to evaluate the effects of loading fluids as HES (130/0.4), succinated gelatin, poligelín, lactated ringer on coagulation, haematologic, biochemical and blood gas parameters for more effective fluid management in patients who were undergone spinal anaesthesia.

MATERIALS AND METHODS: In this study, 64 ASA I-II patients between 18- 75 ages scheduled for lower extremity surgery with neuroaxial anesthesia were prospectively randomized in 4 groups in a double blinded manner; Group A: Lactated Ringer, Group B: HES (130/0.4), Group C: poligelín, Group D: succinylated gelatine. Lactated Ringer was used as maintenance fluid and TEG (thromboelastogram), haemogram, PT, aPTT, fibrinogen, glucose, BUN, creatinin, albumin, total protein, Na⁺, Cl⁻, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, serum osmolarity levels, blood gas parameters measured at zero hours and second hour after fluid infusion and compared between groups.

RESULTS: There were no statistical differences between groups by means of patient's demographics, volume of loading fluid, urine output, amount of surgical haemorrhage, surgery duration, hemodynamic parameters, bromage score 3 and T7 level time. While there was no significant between the basal and second hour values of Na⁺ levels; blood glucose, K⁺ and Cl⁻ levels were increased and the remaining biochemical and haemogram parameters were assessed as haemo-dilution effect, no difference was observed between groups. Regarding to coagulation parameters, PT levels in group A, C and D; PT-INR levels in group A and C, aPTT levels in group A and group B were increased and that differences were statistically significant.

Regarding to TEG parameters as R, K, CI and TMA values were decreased except group B, and α angle values were increased in group A and D in a statistically significant manner.

DISCUSSION: As a result; although 7 mL kg⁻¹ fluid loading for orthopaedic patients caused mild coagulopathic changes, these changes didn't cause any negative clinical effects on bleeding and coagulation profile. We believe that, colloid infusions can be safely used in patients with spinal anaesthesia induced hypotension.

KEYWORDS: Hiper coagulability, TEG, Tromboelastogram, HES, hetastarch, gelatine, poligeline, succinylated gelatine, loading fluid, plasma substitutes, colloids, spinal anesthesia

8. KAYNAKLAR

1. Morgan G.E. JR.,Clinical Anesthesiology fourth edition, Appleton & Lange 2006: 289-322.
2. Morgan G.E. JR.,Clinical Anesthesiology fourth edition, Appleton & Lange 2006: 890-921.
3. Kayhan Z., Klinik Anestezi üçüncü baskı, Logos yayıncılık 2006: 740-755.
4. Şahin Ş. Ağrısız Doğum ve Sezaryende Anestezi, Bursa:Nobel& Güneş 2006: 67-90.
5. Morgan P.J., Halpern S.H., Tarshis J., The Effects of an Increase of Central Blood Volume Before Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Qualitative Systematic Review. *Anesth Analg* 2001; 92: 997–1005.
6. Boldt J., Suttner S., Plasma substitutes, *Minerva Anesthesiol* 2005: 741-758.
7. Messmer K.F.W., The use of plasma substitutes with special attention to their side effects, *World journal of surgery* 1987,11:69-74.
8. Larson M.D., Miller D.R., Millers anesthesia sixty edition, Elsevier Churchill Livingstone 2005 volum I: 3-56.
9. Kayhan Z., Klinik Anestezi üçüncü baskı, Logos yayıncılık 2006: 552-589.
10. Bernards C. M., Barash P.G., Clinical Anesthesia sixty edition, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2009 : 927-954.
11. Boswell M., Iacono R., Guthkelch A., Sites of action of subarachnoid lidocaine and tetracaine: Observations with evoked potential monitoring during spinal cord stimulator implantation, *Reg Anesth* 1992; 17: 37-42.
12. Nishida T., Dunn P.F., Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2007:247-272.
13. Drasner K., Miller D.R., Basic of Anesthesia 5th edition,Churchill Livingstone Elsevier 2007, Akkaya Ö.T ,Türkcesi Temel anestezi 5.baskı , güneş kitapevleri 2010 Ankara: 241-271.
14. Drobin D., Hahn R.G., Perioperative fluid therapy, Informa Healthcare USA 2007 : 333-348.
15. Süzer Ö.Süzer, Farmakoloji 3.baskı, Klinisyen tıp kitapevi 2005:shf:478.
16. Gökmen A.N., Şahinoğlu A.H., Yoğun bakım komplikasyonları, Nobel tıp kitapevi 2008, shf:109-122.

17. Whitfield C., Gelatine colloids in the resuscitation of trauma, J R Army Med Corps 2006; 152: 197-201.
18. The Israeli MOH, www.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/3343.pdf, Gelofusine, erişim tarihi: 2010.
19. Davies M.J., Poligeline , Develop Biol. Standart.1987, vol.67:129-131.
20. Cronin K.D., Plasma volume expanders- an overview, Devalop. Biol. Standart.1987 Vol. 67:113-118 .
21. Mardel S.N., Saunders F.M., Allen H. et al, Reduced quality of clot formation with gelatin-based plasma substitutes, Br J Anaesth 1998; 80: 204–213.
22. Innerhofer P., Fries D., Margreiter J. et al, The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation, Anesth Analg 2002; 95: 858–865.
23. Mardel S.N., Saunders F.M., Allen H. et al, Reduced quality of clot formation with gelatin based plasma substitutes, Br J Anaesth 1998; 80:204–207.
24. De Jonge E., Levi M., Berends F. et al: Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects. *Thromb Haemost* 1998; 79: 286–290.
25. Karoutsos S., Nathan N., Lahrimi A. et al, Thrombelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution, Br J Anaesth 1999;82:175–182.
26. Ruttmann T.G., James M.F., Viljoen J.F., Haemodilution induces a hypercoagulable state, Br J Anaesth 1996;76:412–416.
27. Ring J, Messmer K., Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes, Lancet 1977; 26:1466-1475.
28. Laxenaire M.C, Charpentier C., Feldman L., Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicentre prospective study, Ann Fr Anesth Reanim 1994;13(3):301-310.
29. Lundsgaard-Hansen P., Tschirren B., Clinical experience with 120,000 units of modified fluid gelatine, Dev Biol Stand 1980;48:251-257.
30. Warren B. B. Durieux, M. E., Hidroxyetilen starch: safe or not, anesth analg 1997; 206-12.

31. Langeron O., Doelberg M., Ang E.T., Bonnet F., Capdevila X., Coriat P., Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001; 92: 855–62.
32. Treib J., Haass A., Pindur G. et al, HES 200/0.5 is not HES 200/0.5. Influence of the C2/C6 hydroxyethylation ratio of hydroxyethyl starch (HES) on hemorheology, coagulation and elimination kinetics; *Thromb Haemost* 1995; 74:1452–1456.
33. Treib J., Haass A., Pindur G. et al, All medium starches are not the same: Influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrheologic conditions, and coagulation, *Transfusion* 1996; 36:450–455.
34. Gallandat Huet R. C. G, Siemons A.W. et al, Hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000;47:1207–1215.
35. Chen G., Yan M., Lu Q. H., Gong M., Effects of two different hydroxyethyl starch solutions (HES200/0.5 vs.HES130/0.4) on the expression of platelet membrane glycoprotein, *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1089–94.
36. Boldt J., Modern Rapidly Degradable Hydroxyethyl Starches: Current Concepts, *Anesth Analg* 2009;108:1574 –82.
37. Guyton A. C., Hemostaz ve kan pıhtılaşması, *Textbook of medical physiology* 10th ed., Türkçe Nobel yayınevi 2001, 36: 419-431.
38. Donegan E., Miller D.R., Basic of Anesthesia 5th edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2007, Türkçesi, Akkaya Ö.T 5.baskı ,2010 güneş kitapçevleri Ankara:331-356.
39. Roberts H.R., Monroe M.D., Escobaret M.A. et al, Current concept of hemostasis, *Anesthesiology* 2004; 100:722-30.
40. Hoffman M., Monroe D. M., coagulation 2006: a modern view of hemostasis, *Hematol Oncol clin N Am* 2007; 21: 1-11.
41. Ganıdağlı S., Gedik R., Koruk S., Mızrak A., yoğun bakımda koagülasyon, *Tıp Araştırmaları dergisi* 2008: 6(1): 36-44.
42. Kern W.F., hemostaz ve tromboz, PDQ hemotoloji Türkçe İstanbul medikal yayıncılık 2005: 381-430.

43. Blutgerinnungsstudien T.T. mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948; 26: 577-83.
44. Srinivasa V., Lesley I. Gilbertson L. I., Bhavani-Shankar K., Tromboelastography: where is it and where is it heading?, *International Anesthesiology Clinics: Winter 2001 - Volume 39 - Issue 1* : 35-49.
45. Reikvam H. Steien E., Hauge B et al, Thorombelastography, *Transfusion and Apheresis Science* 40(2009); 119-123 .
46. Koray AK Atalan N., Tekeli A.ve ark; tromboelastografi ve kalp cerrahisinde kullanımı; *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 154-62.
47. Di Benetto P., baciarello E., cabetti L. et al; Thorombelastography; *Minerva Anesthesiol* 2003; 69; 501-515.
48. Luddington R.J., Tromboelastography/ thromboelastometry; *Clin. Lab. Haem.* 2005, 27: 81–90.
49. Ganter M.T., Hofer C.K., Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Devices ;*Anesth Analg* 2008;106:1366 –1375.
50. Mallett S. V.,Cox D.J.A., Thorombelastography, *Br J Anaesth*: 1992; 69:307-313.
51. Baraka A.S., Taha S.K., Ghabach M.B. et al, Intravascular administration of polymerized gelatin versus isotonic for prevention of spinal induced hypotension. *Anesth Analg*, 1994;78: 301-305.
52. Ueyama H., Le H., Tanigami H. et al, Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective Cesarean section. *Anesthesiology*, 1999;91:1571-1576.
53. Vercauteren M.P., Hoffman V., Copejans H.C. et al, Hydrdoxyethylstarch compared with modified gelatin as volume preload before spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth*, 1996;76:731-733.
54. Ruttmann T.G., James M.F. et al, In vivo investigation into the effects of haemodilution with hidroxyethyl strach (200/0.5) and normal salin on coagulation , *Br J Anaesth* 1998; 80:612-616.
55. Coriat P. et al, Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001;92:855-862.

56. Haisch G, Boldt J et al, The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery, *Anesth Analg* 2001;92:565-571.
57. Grauer M.T., Baus D., Woessner R et al, Effects on general safety and coagulation after long-term, high-dose volume therapy with 6% Hydroxyethylstarch 130/0.4 in patients with acute ischemic stroke, 21st International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine; 20-23 March 2001, Brussels, Belgium: *Crit Care*; 2001, S53.
58. Jones S.B., Whitten C. W. et al, The Influence of Crystalloid and Colloid Replacement Solutions in Acute Normovolemic Hemodilution: A preliminary Survey of Hemostatic Markers, *Anesth Analg* 2003;96:363–368.
59. Butwick A., Carvalho B. et al, The effect of colloid and crystalloid preloading on thromboelastography prior to Cesarean delivery, *Can J Anesth* 2007 ; 54: 3 / pp 190–195.
60. Mittermayr M. et al, Hemostatic Changes After Crystalloid or Colloid Fluid Administration During Major Orthopedic Surgery: The Role of Fibrinogen Administration, *Anesth Analg* 2007;105:905–917.
61. Ulukaya S., AlperS., Balcıoğlu S.T. ve ark., % 6 Hidroksietil Nişasta (130/0.4) ve % 4 Süksinilli Jelâtin Solüsyonlarının Koagülasyona Etkileri, *J Turk Anaesth Int Care* 2009; 37(5):280-286.
62. Egli G.A., Zollinger A. et al, Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blod coagulation, *Br. J. Anaesth.*1997; 78:684-689.