

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

**KOLLOİD SIVILAR İLE VOLÜM REPLASMANININ
TROMBOSİT FONKSİYONLARI VE KOAGÜLASYON
TESTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖMER TUNCA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SİMAY SERİN

DENİZLİ-2010

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

**KOLLOİD SIVILAR İLE VOLÜM REPLASMANININ
TROMBOSİT FONKSİYONLARI VE KOAGÜLASYON
TESTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖMER TUNCA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SİMAY SERİN

DENİZLİ-2010

Prof.Dr. Simay SERİN danışmanlığında Dr. Ömer TUNCA tarafından yapılan “Kolloid Sıvılar İle Volüm Replasmanının Trombosit Foksiyonları ve Koagülasyon Testleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Simay SERİN

ÜYE Prof.Dr. Hülya SUNGURTEKİN

ÜYE Doç.Dr. Ercan Lütfi GÜRSES

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

06...05/2010


Prof.Dr. Zafer AYBEK
T.C. Dekan

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
NORMAL SU HEMOSTAZI	2
Total Vücut Suyu	2
Günlük Su Alımı	2
Vücuttan Günlük Su Kaybı	2
Vücut Sıvı Boşluklarının Anatomisi	2
KRİSTALLOİD SIVILAR	3
Ringer Laktat	3
Kristalloid Sıvıların Yan Etkileri	4
KOLLOİD SIVILAR	4
NİŞASTA SOLÜSYONLARI	5
Hidroksietil Nişasta (HES)	5
HES 200/0,6 (Hemohes %6 [®])	7
Hemohes Endikasyonları	8
Hemohes Kontrendikasyonları	8
Hes 130/04 (Voluven [®])	9
JELATİN PREPARATLARI	10
Süksinile Jelatin (Gelofusine [®])	11
HEMOSTAZ	12
TROMBOSİTLER	13
Trombosit Fonksiyonları	13
Adezyon ve Sekresyon	13
Agregasyon	14
Trombosit Agregasyon Agonistleri	14

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 : Demografik veriler	24
Tablo-2 : İntrooperatif sistolik kan basıncı değışiklikleri	24
Tablo-3 : İntrooperatif diyastolik kan basıncı değışiklikleri	25
Tablo-4 : İntrooperatif ortalama kan basıncı değışiklikleri	26
Tablo-5 : İntrooperatif periferik saturasyon değışiklikleri	27
Tablo-6 : Verilen kolloid ve kristalloid miktarları	28
Tablo-7 : Preoperatif-postoperatif aPTT değışiklikleri	29
Tablo-8 : Preoperatif-postoperatif PT değışiklikleri	30
Tablo-9 : Preoperatif-postoperatif INR değışiklikleri	31
Tablo-10 : Preoperatif-postoperatif platelet miktarı değışiklikleri	31
Tablo-11 : Preoperatif-postoperatif hemoglobin miktarı değışiklikleri	32
Tablo-12 : Preoperatif-postoperatif hematokrit değışiklikleri	33
Tablo-13 : Preoperatif-postoperatif trombosit agregasyonu kollagen testi değışiklikleri	34

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 :İntraoperatif sistolik kan basıncı grafiği	25
Şekil-2 : İntraoperatif diyastolik kan basıncı grafiği	26
Şekil-3 : İntraoperatif ortalama kan basıncı grafiği	27
Şekil-4 : İntraoperatif periferik saturasyon grafiği	28
Şekil-5 : Gruplarda verilen kristalloid ve kolloid miktarı grafiği	28
Şekil-6 : Preoperatif-postoperatif aPTT için grafik	29
Şekil-7 : Preoperatif-postoperatif PT için grafik	30
Şekil-8 : Preoperatif-postoperatif INR için grafik	31
Şekil-9 : Preoperatif-postoperatif platelet için grafik	32
Şekil-10 : Preoperatif ve postoperatif hemoglobin miktarı için grafik	33
Şekil-11 : Preoperatif-postoperatif hematokrit için grafik	34
Şekil-12 : Preoperatif ve postoperatif trombosit agregasyonu kollagen testi için grafik	35
Şekil-13 : Preoperatif ve postoperatif trombosit agregasyonu ADP testi için grafik	36
Şekil-14 : Preoperatif ve postoperatif trombosit agregasyonu epinefrin testi için grafik	37
Şekil-15 : Preoperatif-postoperatif trombosit agregasyonu ristosetin testi	38

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

ADP	: Adenozin di fosfat
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	: American Society of Anesthesiologists
ATP	: Adenozin trifosfat
D	: Dalton
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DKB	: Diyastolik kan basıncı
EPI	: Epinefrin
ETCO₂	: End tidal karbondioksit
GP	: Glukoprotein
HES	: Hidroxyethyl starch
HB	: Hemoglobin
INR	: International normalized ratio
KAH	: Kalp atım hızı
KB	: Kan basıncı
KOL	: Kollagen
MAK	: Minimum alveoler konsantrasyon
Ms	: Molekül sayısı
MS	: Molar subtitusyon
MW	: Ortalama moleküler ağırlık
OKB	: Ortalama kan basıncı

PKC	: Proteinkinaz C
PLC	: Fosfolipaz C
PLT	: Platelet
PPP	: Plateletten fakir plazma
PRP	: Plateletten zengin plazma
PT	: Protrombin zamanı
RİST	: Ristosetin
SKB	: Sistolik kan basıncı
SPO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TAT(ADP)	: ADP için trombosit agregasyon testi
TAT(EPI)	: Epinefrin için trombosit agregasyon testi
TAT(KOL)	: Kollajen için trombosit agregasyon testi
TAT(RİST)	: Ristosetin için trombosit agregasyon testi
TFİ	: Doku faktör inhibitörü
vWF	: Von Willebraund faktör

GİRİŞ

Cerrahi öncesi mevcut sıvı açığının ve buna ek olarak cerrahi sırasındaki kan kayıplarının karşılanması sorunu günümüzde de güncelliğini korumaktadır. Sıvı elektrolit tedavisinde hedeflenen temel amaç dokulara yeterli oksijen sunumunu sağlamak ve normal elektrolit dengesini korumaktır. Oluşan açıkları yerine koyarken kristalloid sıvının intravasküler/ekstravasküler dağılım oranı yaklaşık olarak 1:3 ve kolloid sıvıların ise 1:1 olduğundan sıvı tedavisinde kristalloidler, kolloidlerin yaklaşık üç katı kadar uygulanmaktadır (1). Kristalloidler hızlı uygulandığında verilen miktarın 2/3 kadarı ekstravasküler alana dağıldığı için, pulmoner ödem, doku oksijenasyonunda bozulma, gastrointestinal sistemde ödem gibi postoperatif işlev bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Kolloidler ise daha az volümde uygulanarak sıvı açığını karşılamakla birlikte koagülasyonu olumsuz etkileyebilmektedirler (2).

Kan kayıplarına bağlı volüm açığının yerine konması kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile yapıldığında, birçok risk ve maliyet artışına neden olmaktadır (3). Bu durum kan transfüzyonlarına alternatif tedavi yöntemlerinin arayışının sürmesinin en önemli nedenidir. Kolloidler, kan ve kan ürünleri ile karşılaştırıldıklarında daha ucuz, kolay erişilebilir ve transfüzyona bağlı komplikasyon risklerini taşımayan infüzyon sıvılarıdır.

Bu çalışmada gerek volüm replasmanında gerekse kan transfüzyonuna alternatif olarak sıkça kullanılan kolloidlerin koagülasyon parametreleri ve trombosit fonksiyonları üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır (4,5,6,7).

GENEL BİLGİLER

NORMAL SU HEMOSTAZI

Total Vücut Suyu

Total vücut suyunun miktarı genç bir erkekte vücut ağırlığının yaklaşık %60'ı, genç kadınlarda ise yaklaşık % 50'si kadardır. Vücuttaki su miktarı her iki cinste de yaşlanma ile birlikte azalır. 60 yaşın üzerindeki erkek ve kadınlarda vücut ağırlığının sırasıyla %50 ve % 45'ine iner. Yaşamın ilk yıllarında çocuklarda, vücuttaki su miktarı daha yüksektir (8).

Günlük Su Alımı

Günlük su alımının büyük bölümü oral yolla vücuda girmektedir. Bunun yaklaşık üçte ikisi su olarak ve bazı içeceklerle, geri kalanı da yenen besinlerin içinde alınır. Çok küçük miktarı da besinlerdeki hidrojenin oksitlenmesi ile vücutta sentezlenir. Bunun günlük miktarı 150 ile 200 ml arasında değişir. Vücutta sentez edilenle birlikte normal sıvı alımı günde 2300 ml kadardır (9).

Vücuttan Günlük Su Kaybı

Normal olarak bir atmosfer basınçta, 37 °C ısıda alınan 2300 ml suyun 1400 ml'si idrarla, 100 ml'si terle ve 100 ml'si feçesle atılır. Geri kalan 700 ml ise buharlaşma ile solunum sisteminden ve diffüzyonla deriden kaybedilir. Suyun diffüzyonla deriden ve buharlaşma ile solunum sisteminden kaybı gizli (fark edilmeyen) kayıp olarak adlandırılır.

Vücut Sıvı Boşluklarının Anatomisi

Total vücut suyu kabaca birbirine eşit olmayan iki bölüme ayrılır. Total vücut suyunun hücreler içinde bulunan %55'lik bölümüne intraselüler, hücre dışında kalan %45'lik bölümüne de ekstraselüler vücut suyu adı verilir.

Buradan hareketle, 70 kg ağırlığındaki ortalama genç bir erkekte 23 litresi intraselüler, 19 litresi ekstraselüler olmak üzere total vücut suyu 42 litredir (Vücut ağırlığının %60'ı) Ekstraselüler hacim de kendi içinde plazma (vücut ağırlığının %4-5'i) interstisyel sıvı ve çok az miktarda transselüler sıvı olmak üzere alt bölümlere ayrılır (8).

Ekstraselüler ve intraselüler sıvıların elektrolit içerikleri birbirinden oldukça farklıdır. İntraselüler sıvının ana katyonu potasyum, ekstraselüler sıvının ise sodyumdur. Hücre içinde potasyum konsantrasyonu yüksek, sodyum konsantrasyonu düşükken, ekstraselüler sıvı içinde sodyum konsantrasyonu yüksek, potasyum konsantrasyonu düşüktür.

Elektrolit konsantrasyonundaki bu kutuplaşmanın devamlılığı, sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (Na^+/K^+ -ATP az)'ın güçlü etkisi ile sağlanır. Bütün hücre membranlarında bulunan ve ATP'ye bağımlı olarak çalışan bu enzim 3:2 oranıyla sodyumu hücre dışına çıkarırken, potasyumu hücre içine pompalar (8).

Sıvı ekstraselüler ve intraselüler kompartmanlar arasında difüzyon, filtrasyon ve osmozla yer değiştirir. Kompartmanların içeriği birbirinden oldukça farklıdır. Ancak bir kompartman içinde pozitif ve negatif elektrik yüklerinin toplamı eşit olup bu şekilde nötrlük sağlanır (10).

KRİSTALLOİD SIVILAR

Ringer Laktat

Ringer solüsyonu sodyum klorüre ilave olarak fizyolojik konsantrasyonlarda potasyum iyonu (K^+) ve kalsiyum iyonu (Ca^{++}) içerir. Her ne kadar elektriksel bakımdan nötr ise de vücut sıvılarınınkinden daha yüksek konsantrasyonda klorür (Cl^-) içerdiği için vücutta hafif asitleştirici etkisi vardır. Bu etkisini düzeltmek için ringer solüsyonuna sodyum laktat ilave edilmiştir. Solüsyonun osmolaritesi 273 mosml/lit, bileşimi litrede olmak üzere aşağıdaki gibidir (11).

6,0 gr Sodyum klorür (103 mEq Na^+ ve Cl^-)

0,3 gr Potasyum klorür (4 mEq K^+ ve Cl^-)

0,2 gr $\text{CaCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}$ (2,7 mEq Ca^{++} ve Cl^-)

3,1 gr sodyum laktat (27,7 mEq Na^+ ve laktat)

Kristalloid Sıvıların Yan Etkileri

Kristalloidler, kolloidlerden farklı olarak bütün ekstrasellüler sıvının volümünü arttıırırlar. Bunun sonucu olarak interstisyel sıvının gereğinden fazla genişlemesi bazı sakıncalara neden olabilir. Bunların başında lenfatik drenajın bozulması ve interstisyel sıvının daha da artması gelmektedir. Bunun sonucunda başta akciğerler olmak üzere çeşitli dokularda bazı gelişmeler olmaktadır. Akciğerde oluşan ödeme bağlı kompliyans düşüşü ve hipoksi, gaz değişiminde bozulma, periferde, kaslarda, ve gastrointestinal sistemde ödem ve oksijenlenmede bozulma olabilir. Doku oksijenlenmesinin bozulması ise yara iyileşmesini geciktirebilir (10,12).

KOLLOİD SIVILAR

Kolloidler plazma yerine geçebilen, plazma proteinlerinin bazı işlevlerini üstlenebilen maddelerdir. Bu işlevlerin en önemlisi onkotik basınç yani sıvı bağlama kapasitesidir. Bu nedenle bu maddelere plazma genişleticiler de denir. Kapiller ve glomerüler membrandan geçme özellikleri kristalloidlerden daha az ve sınırlıdır (10).

Kolloid sıvıların damar içinde kalabilme özelliği ve süresi ile sıvı bağlama kapasitesi, ortalama molekül ağırlıkları, içlerindeki farklı molekül ağırlıklarının dağılımı, kolloid madde yoğunluğu ve biyolojik yıkım şekillerine bağlıdır. Diğer önemli konu da sıvının tonisitesidir. Hiperonkotik bir sıvı interstisyumdan sıvı çekerek, interstisyel ödem ve mikrosirkülasyon bozukluğu durumunda yararlı olabilirken, dehidrate veya böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda sakıncalı olabilir (10,13).

Plazma genişletici olarak kullanılan bu sıvıların aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir:

- İntravenöz yoldan verildiğinde, kanda uzun süre kalıp kan hacmini yeterli düzey ve sürede korumalıdır.

- Toksik etki oluşturmaksızın metabolize edilip atılmalıdır.

- Solüsyonun vizkosite ve onkotik basıncı plazmaninkine benzemelidir.

- Antijenik olmamalıdır.

- Kan grubu testlerini, pıhtılaşmayı ve sedimantasyonu bozmamalıdır (11).

NİŞASTA SOLÜSYONLARI

Hidroksietil Nişasta (HES)

Hidroksietil nişasta (HES) mısır nişastasındaki amilopektinden hidroksietil substitusyonu ile elde edilen çeşitli moleküler ağırlıklarda olabilen (10 bin-2 milyon dalton) ticari olarak nonhomojen %6 ve %10'luk solüsyonları bulunan bir kolloiddir. Ortalama molekül ağırlığı düşük (120.000 D), orta-düşük (200.000 D) ve yüksek (450.000 D) formları vardır (14).

HES'in temel kimyasal özelliği yapısına girmiş olan hidroksietil molekülleridir. Bunlar glukoz moleküllerindeki en çok C2 ve daha az C6, kısmen de C3 karbon moleküllerine bağlanırlar (15). Pankreastan kana artan miktarda amilaz salınarak amilopektin molekülleri parçalanır. Ancak hidroksietil moleküllerinin varlığı ve sayısı (molar substitüsyon derecesi) yıkılma derecesini ve hızını etkiler. Ayrıca bunlar HES'i inaktif yapan moleküllerdir (16). Hidroksietil moleküllerinin molar oranlarının yanı sıra glukoz molekülü üzerindeki dağılım oranı da önemlidir (C2/C6 substitüsyon oranı). Birçok yeni çalışma HES'in konsantrasyon ve molekül ağırlığının yanısıra gerek molar substitüsyon derecesi, gerekse C2/C6 substitüsyon oranının, kolloidin farmakokinetik ve farmakodinamiği üzerine çok etkili olduğunu göstermiştir (16). Bu her iki değer arttıkça HES'in amilaz tarafından yıkılması gecikmekte ve yıkılan parçaların yüksek molekül ağırlığına sahip olduğu görülmektedir. HES molekülü 50.000 dalton (D) ağırlığına indiğinde glomerulden filtre olur ve geri alınmaz. Dolayısı ile yüksek molar ve C2/C6 substitüsyon oranları HES'in dolaşımdan atılmasını da geciktirir (17). Bununla birlikte HES'in moleküler ağırlığı ise, onun periferik etkilerini belirleyen esas göstergedir. Farmakokinetiğini belirleyen bir gösterge değildir.

HES'in temel eliminasyonu böbreklerden olmaktadır. Uygulamayı takiben üriner yoldan atılma hızı yaklaşık 24 saattir ve temel olarak hidroksi etilasyon derecelerine dayanmaktadır. HES'in infüzyonunu takiben ortalama molekül ağırlığında (Mw) ve moleküler yapısında birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. İlk olarak küçük Mw'a sahip nişasta moleküllerinin eliminasyon hızının daha fazla olmasından dolayı, büyük Mw'a sahip olanlar, orta Mw'lı moleküller haline gelene kadar parsiyel hidrolize uğrarlar. Bu parsiyel hidroliz sonucu plazma hacmini genişletici veya stabilize edici etki ortaya çıkar ki bu olay infüzyonu takiben iki-dört saat içinde meydana gelmektedir. Alfa amilaz ile intravasküler hidrolizde bazı HES ürünlerinde

yüksek hidrosietilasyon derecelerinden dolayı oldukça sınırlama meydana gelmiştir (18). Retikuloendotelial sistemde, özellikle dalakta HES uzun süre kalmakta ve burada da metabolizması maltaz ve sükröz izomaltaz kompleksi ile olmaktadır. Bu metabolizma ürünleri kan ve idrar glukoz seviyelerinde hiçbir değişiklik meydana getirmemektedir. HES'in metabolizması yaklaşık 40.000 ile 50.000 D moleküler ağırlıkta ürünleri meydana gelene kadar sürmektedir. Bu moleküller idrarla atılması için gereken büyüklüklerdir.

Moleküler ağırlık HES'in kolloid osmotik gücünü, farmakokinetiğini, doku ve plazmada kalış süresini ve periferik etkilerini (koagülasyon ve böbrek fonksiyonları üzerinde olan) belirlemede anahtar rol oynamaktadır. Biri, diğerinin yarısı kadar moleküler ağırlıkta olan HES solüsyonları karşılaştırıldığında, düşük moleküler ağırlıkta olan solüsyon ile kolloid osmotik basınçta diğerine göre iki kat artış elde edilmiştir. Diğer bir deyişle yarı konsantrasyonda düşük moleküler ağırlığa sahip nişasta solüsyonu ile diğerine eşit etkiler ortaya çıkmıştır (19). Aynı zamanda düşük Mw plazma ve retikuloendotelial sistemdeki kalış süresini de azaltmış, periferik etkilerinin daha az oranda görülmesine neden olmuştur.

HES ile uzamış aPTT ve azalmış faktör VIII ve von Willebrand faktör seviyeleri bildirilmiştir. Koagülasyon üzerine olan etkileri, yüksek molar substitüsyon derecesi ve yüksek C2/C6 substitüsyon oranından ziyade, genellikle yüksek Mw'li bu ürünlerle yapılan 10 günlük hemodilüsyon terapisi gibi, tekrarlayan uygulamalar sonucu görülmektedir (20,21,22). Koagülasyon parametreleri üzerine olan etkiler plazma konsantrasyonları ile orantılıdır. Kısalmış trombin zamanı ve azalmış fibrinojen seviyeleri muhtemelen fibrin polimerizasyonunun hızlanması sonucudur. Parsiyel protrombin zamanının uzaması ise temel olarak faktör VIII ve von Willebrand faktör seviyelerinin azalması ile ilişkilidir. Bu faktör XI ve XII seviyelerindeki azalma ise sadece çok yüksek Mw'lı HES uygulaması sonrası görülmektedir. Bu anormallikler genellikle tekrarlayan uygulamalar sonucu daha belirgindir.

Akut hiperonkotik böbrek yetmezliği sendromu ilk olarak dekstran kullanımı ile görülmesine rağmen plazma seviyelerinin yükselmesi ve tekrarlayan uygulamalar sonucu kolloid kullanımından sonra da görülebilmektedir (23). Bu sendrom kolloidin glomerül içi hidrostatik basıncı artırıp filtrasyonu durdurana kadar kolloid osmotik basıncı yükseltmesi ve idrar çıkışını

durdurması sonucu meydana gelmektedir. Hatta şok, arteriopati ve renal arter stenozu gibi durumlarda anüriye kadar gitmektedir (24). Bu sendromun gelişimi teorik olarak yüksek Mw'lı HES'in tekrarlayan uygulamalar sonucu plazma seviyelerinin aşırı yükselmesine bağlanmaktadır. Bununla birlikte HES'in torasik-aortik veya torakoabdominal-aortik veya ortopedik cerrahi gibi büyük operasyonlarda intraoperatif olarak fazla miktarda kullanıldığında postoperatif renal yetmezlik gelişimi açısından belirgin bir risk artışı görülmemiştir (25,26). İdrarla atılan HES molekülleri idrarın yoğunluğundan çok osmolaritesini attığından bu hastaların üriner sisteminin izleminde osmolaritenin ön planda tutulması önerilmektedir.

HES'in etkili ve ucuz bir volüm genişletici olduğu, allerjik reaksiyon sıklığının dekstran ve jelatinlere göre daha az olduğu kanısı hakimdir. Ancak değişen farmakokinetiği nedeniyle daha ileri araştırma gerektirmektedir.

HES 200/0,6 (Hemohes %6®)

HES 200/0,5 (Hemohes %6®) izoonkotik bir koloid olup, serum fizyolojik içinde %6 hidroksietil nişasta içerir. Ortalama molekül ağırlığı 200.000 Dalton ve molekül sayısı (Ms) değeri (osmotik olarak aktif partiküllerinin ortalama ağırlığı) yaklaşık 80.000 Dalton'dur. Hemohes'in üretimindeki başlangıç materyali endojen polisakkarit glikojene çok benzeyen mısır nişastasının amilopektin kısmıdır.

Hemohes her 10 glikoz ünitesi başına molar substitüsyonu (MS) 0,5 olan hidroksietil grubu içerir. Plazma hacim genişletme etkisinin süresi özellikle MS'ye ve daha az oranda da Mw'a dayanır. HES polimerinin hidrolizi sürekli olarak böbrekler tarafından elimine edilmeden önce onkotik olarak aktif olan sıra ile daha küçük molekülleri meydana çıkarır. Tüm semisentetik kolloidler gibi HES de özellikle RES hücrelerinde kısmen geçici depolanmaya uğrayabilir. Hemohes %6 izo-onkotiktir ve plazma hacmindeki artış yaklaşık infüze edilene eşdeğerdir. İnfüzyon hızına ve uygulama şekline bağlı olan başlangıç serum eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3-6 saattir. Yaklaşık 50.000 daltondan daha küçük hemohes molekülleri glomeruler filtrasyon ile hızlı renal eliminasyona uğrar. Beş yüz mililitrelik tek bir dozdan sonra uygulanan dozun yaklaşık %50'si 24 saat içinde idrardan atılır ve bu anda yaklaşık %10'u serumda saptanabilir.

Hemoheş Endikasyonları

1. Hipovoleminin önlenmesi ve tedavisi (şok, perioperatif kan kaybı, sepsis).
2. Hipotansiyonun önlenmesi ve tedavisi.
3. Hemodilüsyon.
4. Ekstrakorporeal dolaşım.

Hemoheş Kontrendikasyonları

1. Hidroksietil nişastaya karşı bilinen aşırı duyarlılık.
2. Hipervolemi.
3. Hiperhidrasyon.
4. Konjestif kalp yetmezliği.
5. Böbrek yetmezliği.

Bütün kolloidal plazma hacim tamamlayıcıları gibi hidroksietil nişasta solüsyonları da deri semptomları, yüzde ve boyunda kızarıklıktan, kan basıncında düşme, şok, bronkospazm, kalp ve solunum durmasına kadar çok daha az görülen değişik şiddetlerde anaflaktoid reaksiyonlara neden olabilir.

Total doz, infüzyon süresi ve hızı kaybedilen plazma veya kan hacmine ve hastanın kliniğine bağlıdır. Genel dolaşım parametrelerinin izlemiyle gerekli ayarlamalar yapılabilir. Maksimum günlük doz olan $2.0 \text{ gkg}^{-1}\text{gün}^{-1}$ dozu aşılmamalıdır. Bu %6'lık HES solüsyonunda $33 \text{ mlkg}^{-1}\text{gün}^{-1}$ 'e (75 kilogramlık bir hastada yaklaşık 2500 ml gün^{-1}) eşittir.

HES 130/0,4 (Voluven®)

Voluven (HES 130/0,4) orta molekül ağırlıktaki nişasta solüsyonudur. Ortalama moleküler ağırlığı 130.000 Dalton olup, 0,4 molar substitüsyon derecesine sahiptir. C2/C6 substitüsyon oranı ise sekizden büyüktür. Bu yeni HES'in geliştirilmesindeki amaç, molekülün farmakokinetiğini ve dağılım karakterini HES 200/0,5'e göre düzeltmektir. Bu gelişme özellikle tekrarlayan uygulamalarla plazma ve dokuda oluşan depolanmayı ve belki de koagülasyona olan etkilerini azaltmak içindir. Molar substitüsyon derecesinin HES 200/0,5'den düşük olması metabolik yıkımını hızlandırmasına karşın, C2/C6 substitüsyon oranının yüksek olması bu etkiye karşı

koymaktadır (27,28). Tüm bu değişikliklerin Voluven'in metabolik eliminasyon hızında artışa yol açması beklenmektedir.

Tek doz ve tekrarlayan uygulamalarla yapılan çalışmalarla farmakokinetik uygunluk gösterilmeye çalışılmıştır. Elde edilen farmakokinetik verilerde HES 130/0,4'ün plazmadan eliminasyonunun daha hızlı olduğu görülmüştür (29). Ortalama serum konsantrasyonu da yaklaşık 24 saat sonra bazal seviyeye inmektedir.

HES polimerleri serum ve dokuda alfa amilaz ile hidrolize edilerek küçük moleküllere parçalanmaktadır (17). Bu küçük HES molekülleri renal atılım eşiğine uygun olan 50.000 dalton ağırlığa sahiptir. HES 130/0,4 uygulamasını takiben 72 saat içinde ilacın %62'si ekskrete edilmektedir. Diğer HES solüsyonları ile karşılaştırıldığında HES 130/0,4 plazmadan daha kolay elimine edilmektedir. Plazmadan başlangıç eliminasyonu 30-45 dakika sürmektedir (α -yarı ömür). Terminal faz eliminasyonu ise (β -yarı ömür), yaklaşık 12 saattir. Hızlı eliminasyonuna ve düşük serum konsantrasyonuna rağmen plazma genişletici etkisi sanılandan daha uzun sürmektedir. Bu etki orta moleküler ağırlıklı oluşuyla açıklanmaktadır ki bu boydaki moleküller kolloid osmotik basınçta da artışa yol açmaktadır.

Voluven ve HES 200/0,5 ile yapılan çok merkezli randomize, karşılaştırmalı çalışmalarda eşit miktarda kullanılan iki ilacın volüm tedavisindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Buna göre postoperatif Von Willebrand Faktör (vWF) düzeyleri Voluven kullanılan grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) HES 200/0,5 grubunda belirgin bir şekilde uzama varken Voluven kullanılan grupta normal bulunmuştur. Kan kaybının derecesi Voluven kullanılan grupta daha az gözlemlenmiştir. Günlük doz ve infüzyon hızı hastanın kan kaybına, hemodinamik parametrelerin düzelmesine ve hemodilüsyona göre belirlenir. Maksimum günlük doz $50 \text{ mlkg}^{-1}\text{gün}^{-1}$ 'dir. Hipovoleminin tedavi ve profilaksisinde endike iken, hiperhidrasyon böbrek yetmezliği, ağır hipernatremi ve hiperkloremi, intrakraniyal kanama, hamilelik ve laktasyon, diyaliz gibi durumlar kontrendikasyonlarını oluşturur.

JELATİN PREPARATLARI

Kollojenin hidrolizi ile elde edilmektedir. 35.000 Dalton molekül ağırlıklı % 3,5 üre bağlı jelatin ve 30.000 Dalton ağırlıklı % 40'lık modifiye sıvı jelatin (süksinile jelatin) olarak iki türü vardır. Kanama eğilimi yapmadığı söylene de bunun aksini gösteren çalışmalar da vardır. Büyük oranda böbrekten atılır, hafifçe diüretik etki gösterir ve idrarın özgül ağırlığını artırır. Kan grubu tayini ve cross-match'i etkileme potansiyeli göstermektedirler.

Molekül ağırlıkları nispeten küçük olduğu için etkileri kısa (2-3 saat) sürer. Erken ve hafif hipovolemi durumlarında akut gelişen interstisyel sıvı kaybının hızla kristalloidlerle giderilmesi yönündeki görüşler daha baskındır. Ancak orta derecede ve hafif gecikmiş bir olguda hemodinaminin düzeltilmesi daha önemlidir. Hızla verilecek kristalloidlerin iskemi ve benzeri nedenlerle beklenenden daha fazla damar dışına çıkarak ödeme neden olmaları fayda yerine zarar meydana getirebilir. Bu durumda koloidin tek başına ya da kristalloidlerle kombine kullanımı tercih edilebilir. Endotel geçirgenliği ve hasarının arttığı durumlarda özellikle düşük moleküler hacimli koloidlerin damar dışına çıkarak lenfatik dolaşıma yüklenmeleri ve doku ödemi artırma potansiyellerinden dolayı kullanımları tartışmalıdır. Açık kardiyak cerrahi sırasında kompleman aktivasyonunun ödem gelişimine yol açtığı bilinmektedir. Ringer laktat, HES ve albümin ile ilgili yapılan çalışmalarda koloid grubunda daha az pulmoner ve somatik sıvı depolanması olduğu gösterilmiştir (30). Üre bağlı %3,5 jelatin ve %6 HES 200/0,5 ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada da HES grubunda da total kan kaybı ve allogenik kan transfüzyonu ihtiyacı artmış bulunmuş, damar içi volüm genişletici etkileri açısından iki grup arasında belirgin bir fark görülmemiştir (31). HES ile jelatinin koloid osmotik basınca etkileri birbirine çok benzerdir.

Süksinile Jelatin (Gelofusine®)

Gelofusine® 30.000 Dalton ortalama molekül ağırlıklı süksinile jelatin (modifiye sıvı jelatin)'in serum fizyolojik içindeki %4'lük çözeltisidir. Süksinilasyon negatif yüklü jelatin molekülünün yayılması ile sonuçlanır. Bu özelliği nedeniyle aynı molekül ağırlığına sahip süksinile olmayan protein zincirlerinden daha fazla hacim doldurur. Gelofusine'nin yaklaşık 2-3 saatlik bir hacim etkisi vardır.

Modifiye jeatinin eliminasyonu iki fazda gerçekleşir. İlk fazın yarı ömrü yaklaşık sekiz saat, ikinci fazın yarı ömrü ise birkaç gündür. Hemen tamamı idrarla yalnızca çok az bir kısmı dışkı ile atılır. İnfüze edilen hacmin yaklaşık %1'i metabolize olur.

Hipovolemik şokun önlenmesi ve tedavisi, ekstra-korporeal dolaşımda koloidal plazma hacim tamamlayıcısı olarak kullanılır.

Jelatine bilinen aşırı duyarlılık, hipervolemi, hiperhidrasyon, şiddetli kardiyak yetmezlik, şiddetli pıhtılaşma bozukluğu Gelofusine'nin kontrendikasyonlarını oluşturur:

Diğer koloidal plazma hacim tamamlayıcıları gibi Gelofusine de deri semptomları, yüzde ve boyunda kızarıklıktan, kan basıncında düşme, şok, bronkospazm, kalp ve solunum durmasına kadar çok daha az görülen değişik şiddetlerde anaflaktoid/anaflaktik reaksiyonlara yol açabilir. İlk 20-30 ml'nin uygulanması sırasında hastalar dikkatlice gözlenmelidir.

Total dozaj, süre ve infüzyon hızı hastanın klinik durumuna bağlıdır. Gelofusin'in büyük hacimlerde uygulanması sırasında sirkülasyon, elektrolitler, kan koagülasyon parametreleri olası dilüsyon etkileri bakımından yakın izlenmelidir.

HEMOSTAZ

Hemostaz travma ya da cerrahi girişim gibi nedenlerle bütünlüğü bozulan damar ya da damarlardan meydana gelen kanamayı durdurmak için organizmanın geliştirdiği fizyolojik bir sistemdir. Hemostatik sistemde görev alan her mekanizma bir başka karşıt işlev gören (inhibitör) mekanizmayla dengelenmiştir. Normal koşullarda endotel yüzeyinin sağlam olması ve damar içindeki kanın sürekli akım halinde bulunması, koagülasyon mekanizmasını ve trombositlerin kendiliğinden aktive olmalarını engellemektedir (32,33).

Hemostatik süreç aslında bir bütün olmasına rağmen klinik pratikte primer ve sekonder olmak üzere alt aşamalarda incelenmektedir. Damar hasarının olduğu bölgede trombositlerin tıkaç oluşturmasına primer, bunu takiben koagülasyon sisteminin aktif hale gelerek fibrin pıhtısı

oluşturmasına sekonder hemostaz adı verilir (32). Eğer vasküler hasar küçükse oluşan trombosit tıkaçı kanamayı durdurmakta yeterli olabilir, ancak daha büyük yaralanmalarda koagülasyon proteinlerinin de aktive olarak sekonder hemostazı başlatması gerekir (32,34).

Primer hemostazı başlatan olaylar, vasküler endotelin zedelenmesine yanıt olarak ortaya çıkan vazokonstrüksiyonla başlar. Vazokonstrüksiyon otonom sinir sistemi, lokal kas (miyojenik) spazmı ve hasar oluşan endotel ile trombositlerden kaynaklanan hümoral faktörler sonucu gelişir. Dakikalar hatta saatlerce sürebilir ve bu sürede trombosit tıkaçı oluşumu ve kan pıhtılaşması gerçekleşir (33).

Endotelyum dolaşımla çevre dokular arasında yalnızca yapısal bir bariyer oluşumu göstermemekte, fizyolojik durumlarda vasküler hemodinamiyi etkileyen mediyatörler de salgılamaktadır.

Endotelin fizyolojik olarak en önemli fonksiyonu antitrombotik bir yüzey oluşturmak ve böylece trombositlerin adezyonunu ve pıhtılaşmayı önlemektir (33).

Endotelial hücrelerin kendi ürettiği mediatörlerin yanısıra dolaşımda bulunan trombin, bradikinin, ADP ve ATP gibi vazodilatör ve vazokonstrüktörlerce de kontrol edilir (35). Endotel trombinin içeren antikoagulan reaksiyonlar için çok önemli bir alandır. Trombin üretiminin kontrolü endotelial dokunun antitrombotik ve prokoagulan aktiviteyi dengelemesi ile sağlanır. Endotel hücreleri doku faktörü inhibitörü (TFİ) sentezler. Bu, faktör Xa'yı bağlayarak inaktif hale getirir. Böylece trombin oluşumu engellenir. Endotel hücrelerine trombosit adezyonu endotel kaynaklı araziidonik asit metaboliti olan prostasiklinle belirgin derecede inhibe edilir (36).

TROMBOSİTLER

Trombositler nükleus içermeyen 2-5 mikron (μ) çapında ve disk biçiminde megakaryositlerden oluşan sitoplazma parçacıklarıdır. Her mikrolitre kanda yaklaşık olarak 200.000 - 400.000 kadar trombosit bulunur. Dolaşımda ömürleri 10 – 12 gün olan trombositler, hyalomer adı verilen periferik şeffaf bir bölge ile granüllerin yerleştiği granülomer adı verilen merkezi kısımlardan oluşur. Hyalomer bölgesinde aktin içeren mikroflamanlar, trombosit

hareketlerini ve trombositlerin birbirine yapışması sırasındaki filopod ve yüzey uzantılarının oluşmasını sağlarlar. Merkezi granülomer bölgesinde ise değişik özellikte granüller, az sayıda mitokondri ve glikojen partikülleri bulunur (37,38).

Trombosit Fonksiyonları

Trombositler hemostazın düzenlenmesinde ve trombüs oluşumunda rol alan endotel, plazma koagülasyon faktörleri ve dolaşımdaki diğer kan elemanlarıyla sürekli iletişim içinde bulunmaktadır (33). Primer hemostazın oluşmasında trombositlerin fonksiyonları aşağıda verilmiştir.

Adezyon ve Sekresyon

Trombosit yüzeyinde adezyon molekülleri ailesinden çok sayıda glikoprotein (GP) endotele adezyon için reseptör görevi görmektedir. Trombositin GP Ib/IX kompleksi ile subendotel dokuya bağlanması sırasında von Willebraund faktör (vWF) köprü görevi görür. Önce trombositlerde kontraktil sistem aktive olur ve aktin kasılır. Psödopodlarını uzatır, bu sırada hücre içindeki organeller ortaya toplanır (38).

Kollagen (KOL), ADP, epinefrin (EPI), artmış shear stres gibi uyarıcı faktörlerin etkisiyle, trombosit merkezinde toplanan granüllerin membranları hücre membranı ile bağlantılı açık kanal sistemi ile birleşerek granül içeriklerini ve sentezledikleri maddeleri sekrete ederler.

Eğer sadece endotel kaybına neden olan minör bir travma mevcutsa trombositler bazal membrana yapışır ve yayılırlar. Bu durumda sekresyon ve agregasyona neden olmazlar. Ancak travma büyük ise daha derin katmanların trombositlerle teması sonucunda adezyon ve sonrasında sekresyon ve agregasyon ile birlikte koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (33).

Agregasyon

Alfa granüllerinden salınan fibrinojen ve vWF birden fazla bağlanma yerine sahiptir. Bu özellikleri nedeniyle birden fazla trombosit tutunurlar ve trombositlerin agregasyonuna neden

olurlar. Bu sırada en aktif molekül GP IIb/IIIa adlı integrindir. Fibrinojen ile vWF'ün bağlanmasını mümkün kılmaktadır. Bu ligantların bağlanması ile birbirine komşu olan aktif trombositler arasında köprü şeklinde kurulan bağlar trombosit tıkaçını (trombüs) meydana getirmektedir.

Aktif hale gelen trombosit sayısı arttıkça oluşan trombosit agregatı beyaz trombüs olarak bilinen haliyle büyümeye devam eder. Beyaz trombüs ya oluştuğu damarı tıkar ya da parçalanarak embolize olur.

Trombosit Agregasyon Agonistleri

Trombosit agregasyonuna neden olan agonistler, trombositler üzerindeki çoğunlukla G protein bağlantılı reseptöre bağlanarak etki ederler. Reseptörlerin özgülüğüne bağlantılı olarak G proteinlerin farklı alt tipleri uyarılır. Trombositlerin tam olarak aktive olabilmeleri için Gi ve Gq proteinlerinin birlikte uyarılması gerekir. Gq proteinin uyarılması ile birlikte fosfolipaz C (PLC)'nin aktive olması birbirinden bağımsız ama birbiriyle sinerjik etkileşen farklı iki yolağı aktive eder. Ca⁺⁺ bağımlı ve protein kinaz C (PKC) bağımlı bu yollar fibrinojen reseptör aktivasyonunun temel uyarınlardır (32).

Trombosit Agregasyon Çalışmaları

Çok sayıda doğal ve sentetik madde trombosit aktivasyonuna neden olabilir. Trombositler uyarıldığı zaman en az sekiz farklı trombosit cevabı ortaya çıkar. Bunlar adezyon, şekil değişikliği, agregasyon, yoğun granül salınımı, alfa granül salınımı, araşidonik asit serbestlenmesi, asit hidrolaz sekresyonu ve pıhtı retraksiyonudur.

Trombosit agregasyon çalışmaları günümüzde agregometre adı verilen cihazlarla yaygın olarak yapılmaktadır. Bu işlem agregasyonun hızı ve derecesinin ölçülüp bir kaydedici ile grafik kağıdına yazdırılması esasına dayanmaktadır. Trombositten zengin plazmada ve tam kanda agregasyon çalışmaları yapılabilmektedir (39).

Trombositten zengin plazma ile agregasyon çalışmaları ilk defa Born ve Cross tarafından 1962'de yapılmıştır. Bu yöntem spektrofotometrik bir yöntemdir. Normalde trombositten zengin

plazma trombositlerin varlığından dolayı hafifçe bulanıktır. Ancak agregan ajan ortama ilave edildiğinde trombositlerin bir araya toplanması ile bu bulanıklık azalır. Bu durum ışık geçirgenliğinde değişikliğe yol açar. Bu değişiklik ise spektrofotometrik olarak ölçülüp kaydedilir. Kaydedici cihazda oluşan progressif defleksiyon agregasyon derecesi ile orantılı olarak bir eğri çizer (39).

Tam kan ile agregasyon çalışmaları ilk defa 1980 de Cardinal ve Flower adlı araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır (40). Tam kan opak ve ışık geçirmez. Bu nedenle tam kanda agregasyon spektrofotometrik yöntemle ölçülemez. Tam kan için empedans (direnç) yöntemi kullanılır. Tam kan içine daldırılan iki ince elektrot arasındaki elektriksel direncin agregasyon ile değişimi ölçülür. Önce tek katlı bir trombosit ile örtülen elektrotlar daha sonra agregasyon ajanının ilave edilmesi ile diğer trombositleri de toplamaya başlar. Tabaka kalınlığı arttıkça elektrotlar arasındaki direnç de artar. Bu direnç artışı doğru akıma çevrilerek kaydediciye gönderilir. Oluşan eğri agregasyonun hız ve miktarının ölçüsüdür (39,41).

ADP

Tanımlanan ilk spesifik trombosit agonistidir. Uyarılan trombositlerin granüllerinden, hasarlanmış dokulardan ve eritrositlerden salınabilir. ADP trombosit şekil değişikliğini ve primer agregasyonu başlatır. Prostaglandin ile uyarılan cAMP'yi inhibe eder. Trombosit membranını geçemediği için etkisi bir trombosit reseptörü aracılığı ile olmaktadır. ADP zayıf bir agonist olduğundan primer agregasyon yokluğunda trombosit salınımını indükleyemez. Yüksek doz ADP hızlı ve tam bir agregasyona neden olurken düşük doz ADP agregasyonu iki fazda indükler. Birinci fazda ADP'nin doğrudan etkisi ile birinci dalga oluşurken, ikinci faz aktivitesi olan trombositlerden endojen ADP salınımı ile de ikincil dalga oluşur (39).

Kollagen

In vivo trombosit adezyonunu uyararak agregasyonun oluşmasını sağlayan subendotelyal yapıtaşlarından biridir. İn vitro olarak başlangıçta yüksek konsantrasyonlarda kuvvetli agonisttir. Kollagen ile in vitro olarak başlangıçta 10-60 saniyelik bir bekleme zamanı (lag period) görülür. Bu safhada kollagen, trombosit prostoglandin sentezini stümüle etmekte ve trombosit

granüllerinden ADP salınımını sağlamaktadır. Oluşan eğri tek dalgadır. Lag periodun belirlenmesi bu agoniste karşı trombosit cevabını değerlendirmede önemlidir (41,42).

Ristosetin

Uzun zamandan beri klinik kullanımda olamayan bu antibiyotik trombositler arasındaki etkileşimi indükleyerek agregometrede primer bir dalga ve bunu takiben de salınım reaksiyonu ile ilgili olarak sekonder bir dalga oluşturur. Ristosetin bu etkisi için trombosit yüzeyindeki GpIb reseptörüne bağlanarak agregasyona aracılık eden vWF gerekir (39,41).

Epinefrin

Trombositlerin yüzeyindeki hem beta hem de alfa adrenerjik reseptörlere bağlanarak trombositleri aktive eder. Etkisi ADP gibi prostoglandin sentezine bağlı olmakla birlikte ADP'nin aksine şekil değişikliği olmadan primer agregasyonu indükler. Agregasyon epinefrin konsantrasyonuna bağlı olarak iki fazlıdır. Başlangıç agregasyonu reseptör tutulumuna, ikinci faz ise salınan ADP'ye bağlıdır. Normal populasyonun %30'unda epinefrin ile agregasyon cevabı alınmaz. Epinefrin ile yapılan agregasyon çalışmalarında tam kanda cevap alınmadığı bildirilmektedir (39,41).

Koagülasyon Testleri

Koagülasyon zamanı koagülasyon hakkında genel bir bilgi verir. Normal değeri 6-17 saniyedir. Koagülasyon mekanizmasını değerlendirmek amacıyla başlıca protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kullanılmaktadır. PT (Quick) ekstrensik yolun denetleyicisidir. Bu amaçla plazma örneğine doku faktörü (tromboplastin) ve $CaCl_2$ eklenir ve kontrol çalışmasıyla hasta örneği kıyaslanır. PT değerinin normalde kontrol değerine göre <2 saniye olması yeterlidir. Özellikle karaciğer hastalıkları ve tüketim koagülopatisi (DIC) durumunda PT uzar.

İntrinsik yolun denetleyicisi aPTT'dir. Plazma örneğine FXII'yi aktive eden bir kontakt faktör, fosfolipid ve $CaCl_2$ eklenir. Burada da kontrol örnekte kullanılır. Aktive PTT'nin normal değeri 27-32 saniyedir. Ancak PT ve aPTT değerlerindeki uzama koagülasyon faktörlerinin

eksikliğine bağlı olabileceği gibi aynı zamanda inhibitör faktörlerin aktivasyonuna da bağlı olabilir.

Agregometreyle Trombosit Agregasyon Testleri

Trombositlerin değişik ajanların varlığında ve çeşitli koşullarda agregate olduğu bilinmektedir. Agregometreler trombositlerin agregasyon yeteneklerini, muhtelif metodlarla (impedans, optik, luminometrik) ölçen cihazlardır. Trombosit aktivasyonunun üç aşamada gerçekleştiği kabul edilir:

- 1) Uyarı: Agonistlerin trombositlere bağlanması hücrenin aktivasyonunu başlatır.
- 2) İletim: Hücre içindeki ikincil mesajcıların uyarıyı iletmeleri.
- 3) Cevap: Trombosit iskelet yapısının değişmesi (trombositin şekil değiştirmesi).

Trombositlerin fibrinojen aracılığı ile yapışıp küme ve granül oluşturmaları sekresyondur (39,43,44,45,).

Trombosit aktivasyonunu başlatan agonistler zayıf ve güçlü olarak sınıflanırlar. Güçlü agonistler (kollajen, trombin vb.) agregasyonun engellendiği şartlarda dahi (Glanzman trombastenisi gibi) granül sekresyonunu uyarabilirler. Zayıf agonistler (ADP, epinefrin vb.) ise yalnız başlarına granül sekresyonunu uyaramazlar, ancak agregasyonu uyarabilirler. Agregasyon neticesinde sekresyon gerçekleşebilir (45).

Trombosit aktivasyonunu başlatan agonistlerin seçimi teorik temellere bağlıdır. ADP ve epinefrin trombositlerin depo granüllerinde bulunur ve primer hemostatik tıkaçın oluşumu sırasında salınarak trombosit kümeleşmesine katkıda bulunur. Bu ajanlara invitro trombosit yanıtı hastanın kanama bozukluğunun yapısını belirlemede yardımcıdır. Kollajen ise trombositler tarafından ihtiva edilmez. Damar duvarında bulunur ve vasküler travma sonrası trombositlerin karşılaştığı öncül agregate edici veya prokoagülan faktör olarak kabul görür. Bu yüzden invitro trombosit yanıt çalışması tanısal açıdan önemlidir. En sık kullanılan agonistler trombin, kollajen, araşidonik asit, ristosetin, ADP ve epinefrindir (43,45,46).

Trombosit agregasyon testi, trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde günümüzde kullanılan en değerli invitro testlerden biridir. Kalıtsal ve edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarının teşhisi ve uygun tedavi seğiminde klinik öneme sahiptirler (43,44,46,47).

Agregometre, impedans, luminesans ve optik metod olmak üzere üç Şekilde trombosit fonksiyonlarını değerlendirir;

İmpedans metodu ile agregasyon çalışmasında tam kan kullanılır. Kan rnekleri içine yerleştirilen bir çift elektroda, eklenen agonistlerin (ADP, kollajen, epinefrin, ristosetin vb.) etkisiyle aktive olan trombositlerin yapışması sonucu elektrodlar arası impedansın artması ve impedansta meydana gelen değişikliğin kaydedilmesi esasına dayanmaktadır.

Luminesans metodu agonistlerin plazma içine pipetlendiği anda, plazmayla bir kimyasal birleşme yapması sonucu ortaya bir ışının çıkmasına ve bu ışının, Photo Multiplier Tube denen çok yüksek duyarlıklı bir ışık dedektörü kullanılarak ölçülmesi prensibine dayanır.

Optik metod plazmaların yoğunluklarının optik yolla karşılaştırılması prensibine dayanır. Agonist ajanlar (ADP, kollajen, epinefrin, ristosetin vb.) bir manyetik düzenek yardımıyla karıştırılan sitratla antikoagüle edilmiş trombositten zengin plazma örneğine eklenince trombositlerde Şekil değişikliği ve takiben agregasyon oluşur. Sonuçta bulanık bir suspansiyon olan trombositten zengin plazma agregatlar oluştukça saydamlaşarak ışık geçirmeye başlar. Agregometre, trombosit suspansiyonunun ışık geçirgenliğindeki değişimi kaydeder. Geçirgenlikteki artış agregasyonun oluştuğunu gösterir (48,49,50).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif randomize kontrollü çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (17.10.2008 tarih ve 12 sayılı karar) alınarak, Pamukkale Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi, genel cerrahi ameliyathanesinde Ocak 2009 – Ekim 2009 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Preanestezik değerlendirmede American Society of Anesthesiologists (ASA) risk sınıflaması I-II olan, yaşları 18 yaş üstü – 60 arasında değişen tiroid cerrahisi geçirecek olan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Bütün hastalara preoperatif değerlendirmede uygulanacak anestezi yöntemi hakkında bilgi verildi. Uygulanacak anestezi yöntemi anlatılarak sözlü ve yazılı izinleri alındı. ASA III-IV-V koagülasyon bozukluğu olan hastalar, antikoagülan kullanma öyküsü, iskemik kalp hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar, travma öyküsü bulunanlar, acil vakalar, belirgin malnütrisyonu ve hipoproteinemisi olanlar, diyabet ve hipertansiyon hastaları, anemi, polisitemia vera ve diğer hematolojik hastalığı olanlar ile mevcut ilaçlara alerjisi olanlar çalışma dışı tutuldu.

Hastalardan preoperatif olarak koagülasyon parametrelerini değerlendirmek için kan örneği alındı. Hastalar operasyon günü preoperatif hazırlık odasına alınarak 0,01 mgkg⁻¹ atropin sülfat (Atropin ampul, 0,5 mgml⁻¹, Biofarma, İstanbul Türkiye) ve midazolam 0,1mgkg⁻¹ (Dormicum 1 mgml⁻¹, Roche müstahzarları san. A.Ş., İstanbul Türkiye) intramusküler yoldan ameliyathaneye gelmeden 30 dakika önce uygulandı.

Operasyon odasında EKG, kalp atım hızı (KAH), kan basıncı (KB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), end tidal karbondioksit (ETCO₂) Datex Ohmeda S/5 ADU anesthesia delivery system ile monitörize edildi. Her grupta aynı olmak üzere; anestezi induksiyonu 1-2,5 mgkg⁻¹ propofol (Propofol %1 Fresenius, İstanbul Türkiye), 0,08- 0,1 mgkg⁻¹ vekuronyum bromür (Norcuron 10 mg flakon, Organon Teknika, İstanbul, Türkiye), analjezik olarak 0,05–2 µgkg⁻¹dak⁻¹ remifentanil hidroklorür (Ultiva 2 mg flakon Glaxo Smithkline İlaçları A.Ş İstanbul, Türkiye) i.v. infüzyon şeklinde uygulanacak ve anestezi idamesi 0,05–2 µgkg⁻¹dak remifentanil hidroklorür, 1–1.5 minimum alveoler konsantrasyon (MAK) olacak şekilde desfluran (Suprane,

Eczacıbaşı Baxter, İstanbul Türkiye) ve kas gevşetici idame dozu $0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$ vekuronyum bromür gerektiğinde yapıldı. Hastalar %50 O₂ ve %50 kuru hava ile ventile edildiler.

Hastalar kapalı zarf metodu ile rastgele kristalloid (K), Voluven (V), Gelofusine (G), ve Hemohes (H) olarak dört gruba ayrılarak; Grup K'ya Laktatlı Ringer solüsyonu (Laktatlı Ringer Vacoliter Şişelerinde Eczacıbaşı Baxter, İstanbul Türkiye) $13 \text{ mlkg}^{-1}\text{saat}^{-1}$, Grup V'ye %6 hidroksietil nişasta (130/0.4) (Voluven; Fresenius, İstanbul Türkiye) $6 \text{ mlkg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ ve Laktatlı Ringer $5 \text{ mlkg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ Grup G'ye süksinile jelatin (Gelofusine B. Braun İrengün Medikal A.Ş. İstanbul Türkiye) $8 \text{ mlkg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ ve Laktatlı Ringer $5 \text{ mlkg}^{-1}\text{saat}^{-1}$, Grup H'ye %6 hidroksietil nişasta (200/0.5) (Hemohes %6, B. Braun İrengün Medikal A.Ş. İstanbul Türkiye) $6 \text{ mlkg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$ ve Laktatlı Ringer $5 \text{ mlkg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ uygulandı. Kan kaybının aspiratör ve spanç takibi ile hesaplanıp tüm gruplarda gruba özgün solusyonla karşılanması planlandı. Kan replasmanının (tolere edilebilir kan kaybı da göz önünde bulundurularak) hematokrit %24 olunca veya akut hemodinamik bozukluğa neden olan kanamalarda yapılması planlandı.

Operasyon bitimine 10 dakika kala remifentanil infüzyonu ve son sütürde desfluran kapatılarak deküarizan olarak atropin $0,02 \text{ mgkg}^{-1}$ ve neostigmin $0,04 \text{ mgkg}^{-1}$ uygulanıp hastalar ekstübe edildiler. Toplam verilen sıvı miktarları kaydedildi. Aldrete derlenme skoru 9 olduğunda hastalar servise alındılar.

Hastalara verilecek kolloidlerin maksimum dozları, %6 hidroksietil nişasta (130/0.4) için $50 \text{ mlkg}^{-1}\text{gün}^{-1}$ ve %6 hidroksietil nişasta (200/0.5) $33 \text{ mlkg}^{-1}\text{gün}^{-1}$ olarak tespit edilmiştir. Süksinile jelatin için 24 saatlik maksimum doz sınırlaması bulunmamaktadır.

Hastalara preoperatif ve postoperatif birinci saat olmak üzere iki kez laboratuvar analiz yapıldı. Kan alma işlemi allen testi sonrası radial artere yerleştirilen 20 gauge kanülden gerçekleştirildi. Alınan kanlar üniversitemiz merkez hematoloji laboratuvarında (hemoglobin, hematokrit, trombosit, aPTT, PT İNR) trombosit agregasyon testleri (kollagen, ADP, epinefrin, ristosetin) tetkik edildi.

Tam kan sayımı; Abbot Cell-Dyn 3700 otomatik kan sayım cihazı ile yapıldı. PT, aPTT için kan örneği %3,8 sodyum sitrat içeren tüplere alındıktan sonra 4000 g devirde beş dakika santrifüj edilerek plazma örneği ayrıldı. Hazır kitler kullanılarak Dode Behring BCS XP cihazında çalışıldı.

Trombosit agregasyon testleri için gereken kan örnekleri %3,8 sodyum sitrat içeren tüplere alınarak çalışıldı. Optik metod ile çalışılan test için ilk olarak kan örnekleri 1000 rpm'de beş dakika santrifüj edilip plazması ayrılarak trombosit zengin plazma (PRP) elde edildi. Aynı kan örnekleri 4000 rpm'de on iki dakika santrifüj edilerek trombosit fakir plazma (PPP) hazırlandı. Agregasyon testleri Chrono-Log (Chrono-log Corporation) agregometre cihazında yapıldı. Reaktif (uyarıcı ajan) olarak, epinefrin, ADP, kollajen ve ristosetin kullanıldı. Önceden 37⁰C'ye kadar ısıtılmış 450 µL referans plazma (PPP) doldurulmuş silikonize tüp agregometrenin PPP kuyucuğuna, 450 µL trombosit zengin plazma (PRP) içeren silikonize tüp ise PRP kuyucuğuna konuldu. PRP içeren tüp içerisine bir adet karıştırıcı manyetik çubuk atıldı. İşlem cihaz üzerinde başlatıldı. Cihazın SetBaseline butonuna basılarak PPP ile PRP'yi yoğunluk bakımından karşılaştırarak bu oranı sifira eşitleyip cihazın kendi kalibrasyonunu yapması sağlandı. Bu sağlandıktan sonra işlem yeniden başlatılarak PRP küvetine reaktiflerden biri (ADP, kollajen, epinefrin, ristosetin) eklenerek bilgisayar ekranından agregasyon sonucu gözlemlendi. Agregasyon tamamlanıp ekrandaki çizgi düz çizmeye başladığında işlem durduruldu. Program menüsünden hesaplama kısmına girilerek istenen zaman dilimi arasındaki agregasyon eğrisinin genliği (amplitude) ve eğimi (slope) hesaplandı. Aynı işlem reaktiflerden her biri için sırasıyla tekrarlandıktan sonra sonuçlar yazdırılarak yorumlandı. Normal referans aralıkları, kollajen için %70-94, ADP için %69-88, epinefrin için %78-88, ristosetin için %87-102 olarak kabul edildi.

İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışmanın başında yapılan power analiz sonucunda preoperatif – postoperatif trombosit agregasyon testi parametreleri için power 89,4 p<0,05 ve hasta sayısı her grup için 20 olarak bulundu.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One way ANOVA analizi kullanıldı. Posthoc analizler için Tukey's Test kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar içi ölçümsel karşılaştırmalarda bağımlı gruplarda t test analizi (paired t) uygulandı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Sonuçlar %95' lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya ASA I ve ASA II özelliğinde 58 kadın 22 erkek toplam 80 hasta alındı. Demografik verilerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmaya alınan hastalara ait demografik değerler Tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo-1. Demografik veriler

	Grup K	Grup V	Grup G	Grup H	P değeri
Erkek	4	4	6	8	0,43
Kadın	16	16	14	12	0,43
Yaş	46,85±9,72	46,35±10,07	48,60±9,74	45,90±9,61	0,65
Kilo	69,86±6,58	70,35±6,61	72,25±5,95	67,00±6,36	0,13
ASA I	9	12	15	16	0,08
ASA II	11	8	5	4	0,08

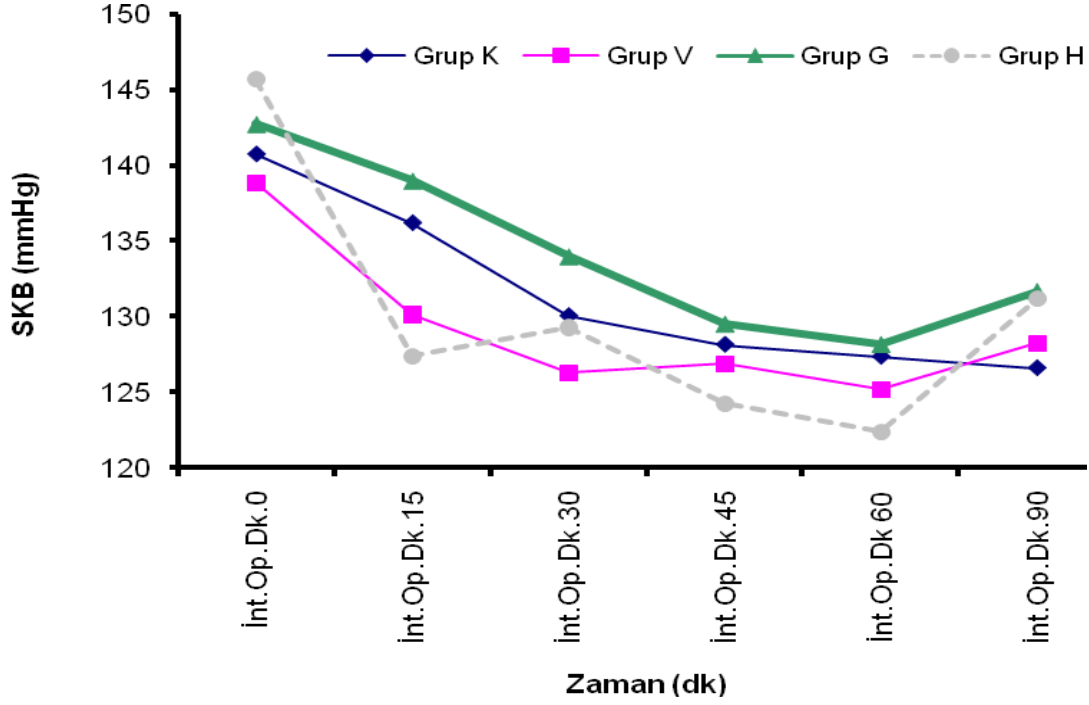
İNTRAOPERATİF HEMODİNAMİK DEĞİŞİMLER

Ameliyat süresince izlenen sistolik kan basıncı takiplerinde 15. dakika ölçümünde tüm gruplarda anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$). Diğer ölçümlerde tüm gruplarda $p>0,05$ olarak tespit edildi ve anlamlı bir farklılık bulunmadı. Gruplara ait sistolik kan basıncı değerleri Tablo-2’de, dağılımları şekil-1’deki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-2. İntraoperatif sistolik kan basıncı değişiklikleri

İntraoperatif SKB	Grup K	Grup V	Grup G	Grup H	P değeri
İnt.Op.Dk.0	140,75 ±17,61	138,85 ±17,84	142,75 ±18,48	145,70 ±14,78	0,63
İnt.Op.Dk.15	136,20±14,52	130,15±15,55	139,00±14,09	127,40± 6,68	0,02
İnt.Op.Dk.30	130,05±14,57	126,30±12,95	134,00± 9,65	129,30±12,86	0,29
İnt.Op.Dk.45	128,15±11,32	126,90±10,23	129,55± 9,55	124,25± 3,98	0,32
İnt.Op.Dk.60	127,35± 8,74	125,20±8,056	128,20± 9,47	122,40± 4,23	0,10
İnt.Op.Dk.90	126,60± 4,92	128,25± 7,79	131,70± 8,97	131,20± 8,60	0,12

İnt.Op.Dk: İntraoperatif dakika

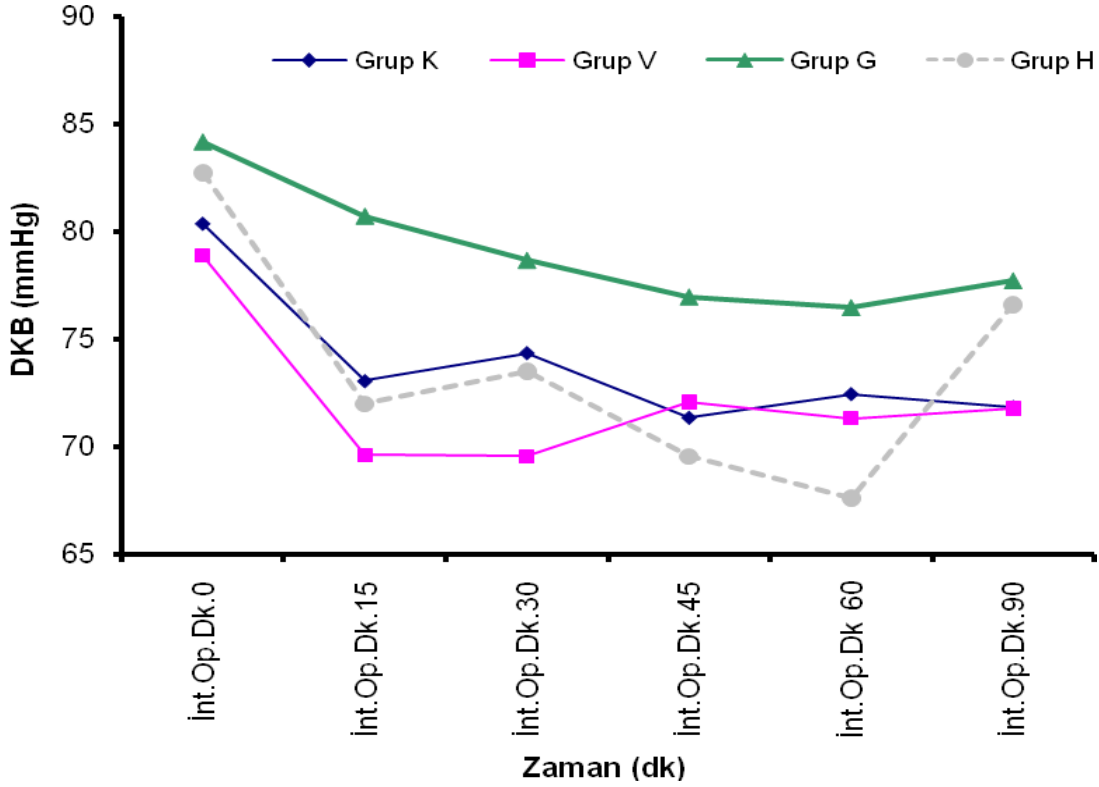


Şekil-1. İntrooperatif sistolik kan basıncı izlemi için grafik

Ameliyat süresince izlenen diyastolik kan basıncı takiplerinde 15. dakika ölçümünde tüm gruplarda anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,05$). Diğer ölçümlerde tüm gruplarda $p > 0,05$ olarak tespit edildi ve anlamlı bir farklılık bulunmadı. Gruplara ait diyastolik kan basıncı değerleri Tablo-3’de, dağılımları şekil-2’deki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-3. İntrooperatif diyastolik kan basıncı değişiklikleri

İntrooperatif DKB	Grup K	Grup V	Grup G	Grup H	P değeri
İnt.Op.Dk.0	80,35±14,34	78,85±13,19	84,15±9,41	82,75± 6,75	0,45
İnt.Op.Dk.15	73,05±14,01	69,60±14,96	80,70±6,04	72,00±10,69	0,02
İnt.Op.Dk.30	74,35±12,96	69,54±11,90	78,65±4,57	73,50±11,21	0,06
İnt.Op.Dk.45	71,35±14,71	72,05±12,12	76,95±7,14	69,55±12,05	0,24
İnt.Op.Dk.60	72,45±10,57	71,30±12,93	76,45±8,01	67,60±12,90	0,10
İnt.Op.Dk.90	71,85± 9,74	71,75±12,16	77,70±9,55	76,60±10,15	0,15

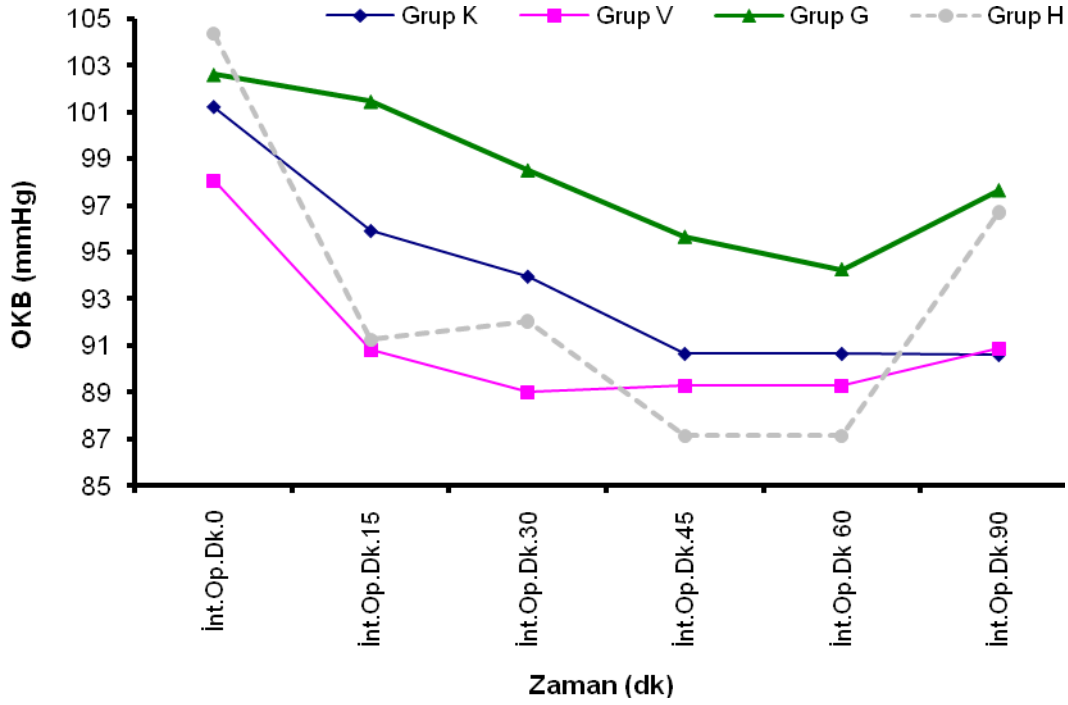


Şekil-2. İnterooperatif periferik diyastolik kan basıncı izlemi için grafik

Ameliyat süresince izlenen ortalama kan basıncı takiplerinde 15. dakika ölçümünde tüm gruplarda anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,05$). Diğer ölçümlerde tüm gruplarda $p > 0,05$ olarak tespit edildi ve anlamlı bir farklılık bulunmadı. Gruplara ait ortalama kan basıncı değerleri Tablo-4’de, dağılımları şekil-3’teki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-4. İnterooperatif ortalama kan basıncı değişiklikleri

İnterooperatif OKB	Grup K	Grup V	Grup G	Grup H	P değeri
İnt.Op.Dk.0	101,20±16,22	98,05±13,08	102,6±12,93	104,35±8,54	0,47
İnt.Op.Dk.15	95,90±15,22	90,80±16,21	101,45±8,79	91,25±10,31	0,04
İnt.Op.Dk.30	93,95±14,67	89,00±12,69	98,50±6,91	92,05±10,03	0,73
İnt.Op.Dk.45	90,65±9,50	89,25±12,48	95,65±8,42	87,15±10,43	0,20
İnt.Op.Dk.60	90,65±9,59	89,25±12,48	94,25±9,12	87,15±10,43	0,19
İnt.Op.Dk.90	90,60±8,08	90,85±10,47	97,65±11,04	96,70±10,69	0,06

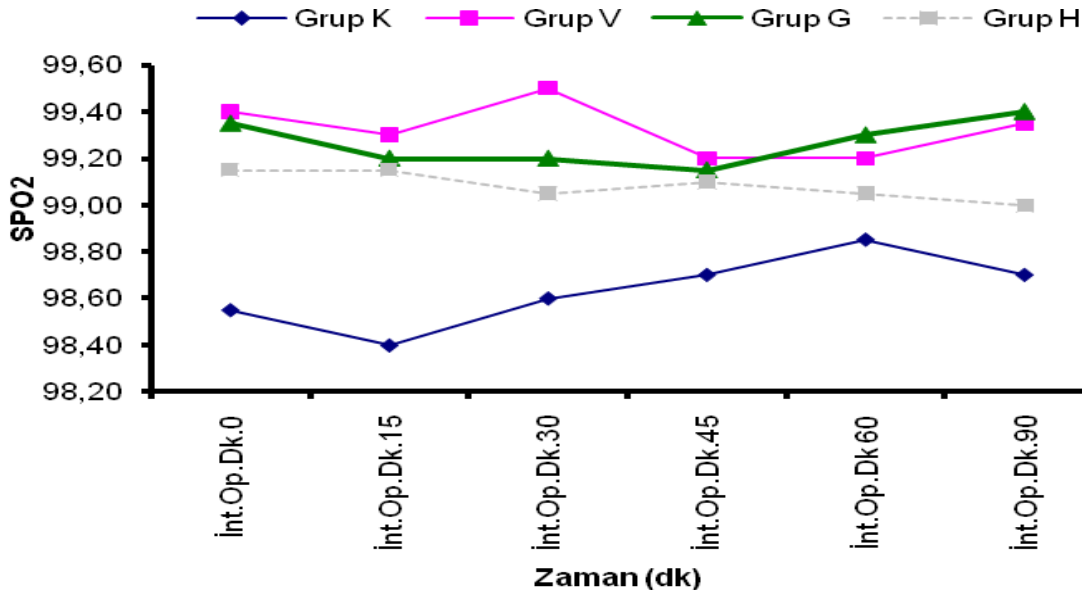


Şekil-3. İntrooperatif ortalama kan basıncı izlemi için grafik

İntrooperatif periferik saturasyon izlemlerinde tüm gruplarda $p>0,05$ olarak tespit edildi ve anlamlı bir farklılık saptanmadı. İntrooperatif saturasyon değerleri Tablo-5’de, saturasyon dağılımları şekil-4’deki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-5. İntrooperatif periferik saturasyon değişiklikleri

İntrooperatif SpO ₂	Grup K	Grup V	Grup G	Grup H	P değeri
İnt.Op.Dk.0	98,55±0,60	99,40±0,68	99,35±0,48	99,15±0,58	0,07
İnt.Op.Dk.15	98,40±0,59	99,30±0,73	99,20±0,69	99,15±0,58	0,06
İnt.Op.Dk.30	98,60±0,59	99,50±0,51	99,20±0,69	99,05±0,68	0,07
İnt.Op.Dk.45	98,70±0,57	99,20±0,69	99,15±0,67	99,10±0,55	0,07
İnt.Op.Dk.60	98,85±0,58	99,20±0,69	99,30±0,47	99,05±0,68	0,08
İnt.Op.Dk.90	98,70±0,65	99,35±0,58	99,40±0,50	99,00±0,64	0,11

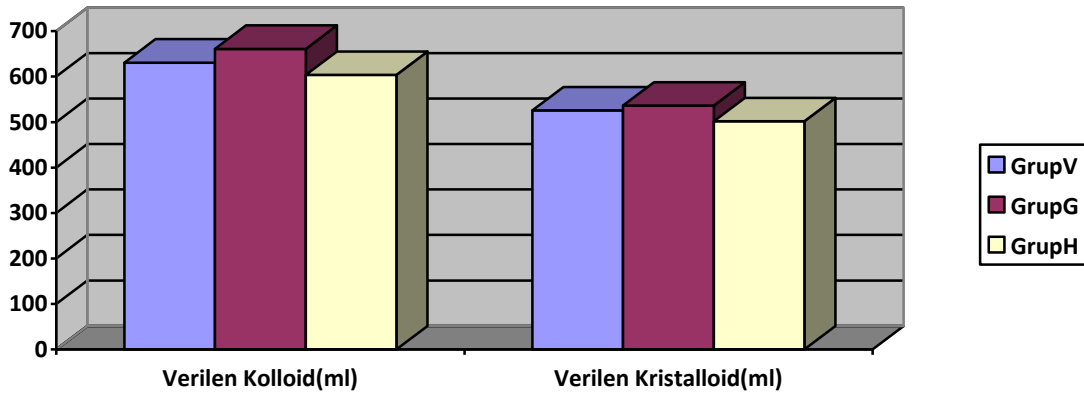


Şekil - 4: İntraoperatif periferik saturasyon izlemi için grafik

Kolloid kullanılan gruplarda intraoperatif olarak kullanılan kolloid ve kristalloid miktarları Tablo-6’da dağılımları da Şekil-5’ deki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-6. Verilen kolloid ve kristalloid miktarları

	Verilen kolloid(ml)	Verilen kristalloid(ml)
Grup V	630,90±62,27	525,40±51,67
Grup G	661,00±76,08	536,25±48,47
Grup H	603,75±56,40	501,50±47,52



Şekil-5. Gruplarda verilen kristalloid ve kolloid miktarı grafiği

KOAGULASYON TESTLERİ BULGULARI

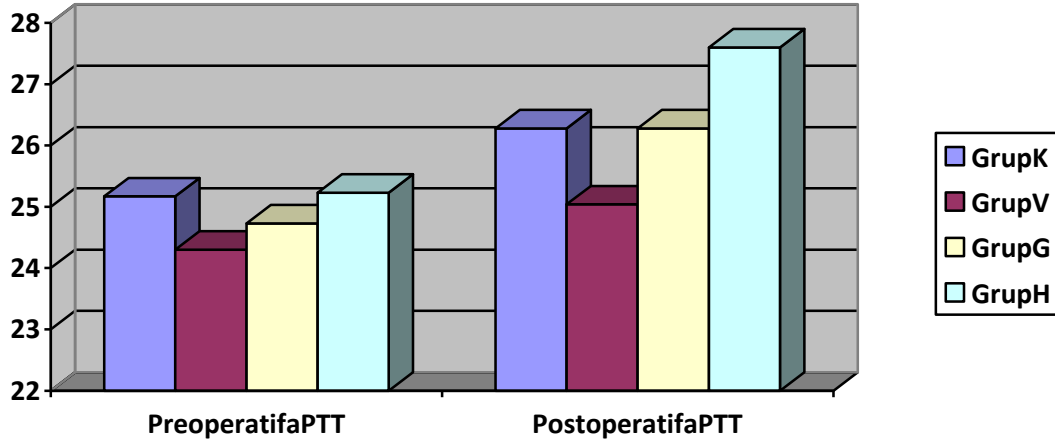
Kolloidlerin koagülasyon parametreleri üzerine olan etkilerini araştırmada kullandığımız aPTT, PT ve INR sonuçları incelendiğinde;

Preoperatif dönemdeki aPTT sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı, $p>0,05$ olarak tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçları incelendiğinde $p<0,05$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde aPTT’de uzama olduğu saptandı. Kristalloid, voluven, ve hemohes gruplarında $p<0,05$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi. Gelofusin grubunda $p<0,01$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif ve postoperatif döneme göre aPTT sonuçlarının gruplar arası ve grup içi değerleri Tablo-7 de, dağılımları Şekil-6’daki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-7. Preoperatif - postoperatif aPTT değişiklikleri

aPTT	Preoperatif	Postoperatif	P değer
Grup K	25,17±2,30	26,28±2,28	0,03
Grup V	24,30±1,90	25,04±2,12	0,01
Grup G	24,73±2,53	26,28±2,47	<0,001
Grup H	25,23±2,44	27,60±2,70	0,01
P değer	0,55	0,01	



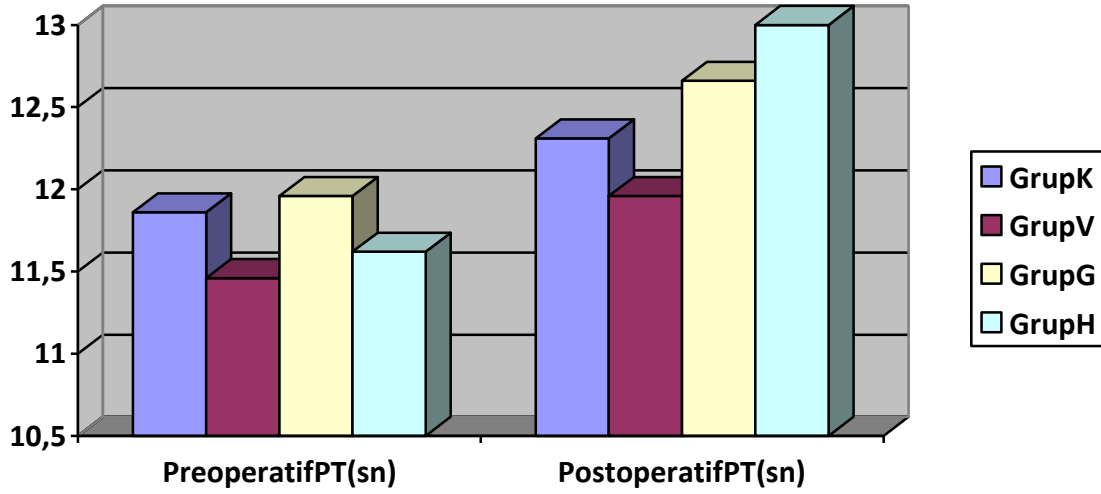
Şekil-6. Preoperatif ve postoperatif aPTT için grafik

Preoperatif dönemdeki PT sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı, $p>0,05$ olarak tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçları incelendiğinde $p<0,05$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu saptandı. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda PT’de uzama bulundu. Voluven, gelofusin ve hemoheş gruplarında $p<0,01$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi. Kristalloid grubunda $p<0,05$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif ve postoperatif döneme göre PT sonuçlarının gruplar arası ve grup içi değerleri Tablo-8 de, dağılımları Şekil-7’deki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-8. Preoperatif-postoperatif PT değişiklikleri

PT	Preoperatif	Postoperatif	P değeri
Grup K	11,86±0,98	12,31±1,07	0,01
Grup V	11,46±0,69	11,96±0,68	<0,001
Grup G	11,96±1,11	12,66±1,02	<0,001
Grup H	11,62±0,67	13,00±1,11	<0,001
P değeri	0,28	0,01	



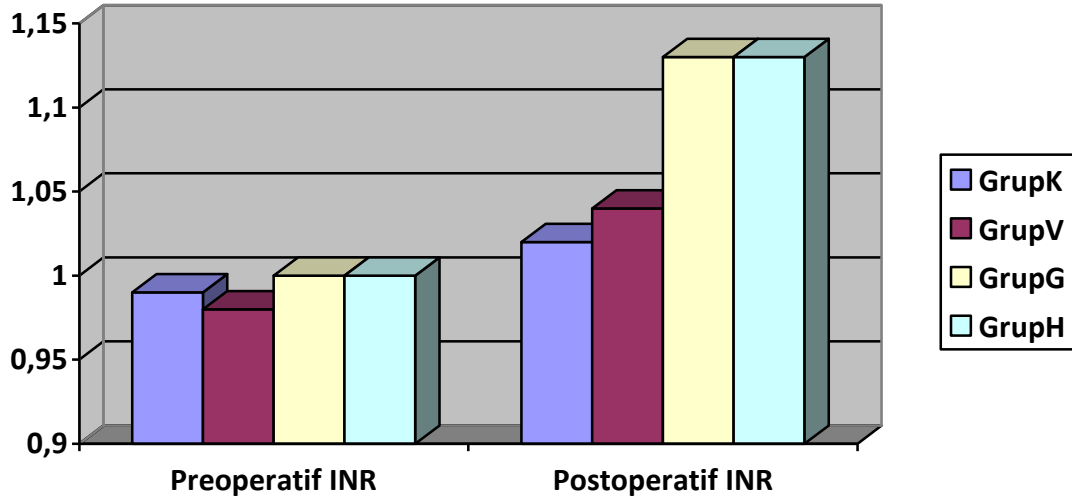
Şekil-7. Preoperatif ve postoperatif PT için grafik

Preoperatif dönemdeki INR sonuçlarının gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı, $p>0,05$ olarak tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçları incelendiğinde $p<0,05$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda INR’de artma saptandı. Voluven, gelofusin ve hemohes gruplarında $p<0,01$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi. Kristalloid grubunda $p<0,05$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif ve postoperatif döneme göre INR sonuçlarının gruplar arası ve grup içi değerleri Tablo-9 da, dağılımları Şekil-8’deki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-9. Preoperatif - postoperatif INR değişiklikleri

INR	Preoperatif	Postoperatif	P değeri
Grup K	0,99±0,085	1,02±0,85	0,10
Grup V	0,98±0,083	1,04±0,09	<0,001
Grup G	1,00±0,086	1,13±0,17	<0,001
Grup H	1,00±0,06	1,13±0,10	<0,001
P değeri	0,63	0,04	



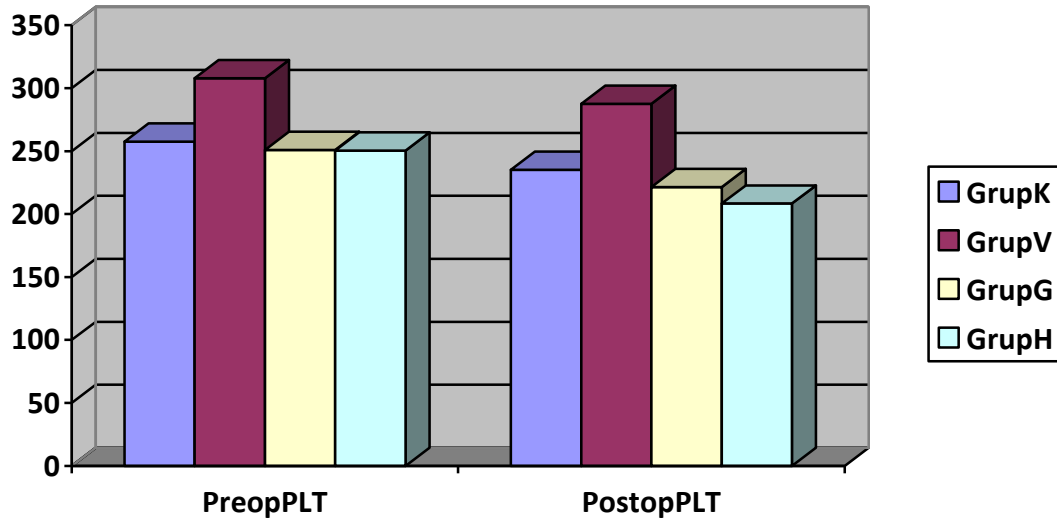
Şekil- 8 : Preoperatif ve postoperatif INR için grafik

Preoperatif dönemdeki platelet miktarı sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı, $p>0,05$ olarak tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçları incelendiğinde $p<0,05$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda platelet miktarında azalma saptandı. Voluven, gelofusin ve hemohes gruplarında $p<0,01$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi. Kristalloid grubunda ise $p>0,05$ bulunarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Preoperatif ve postoperatif döneme göre platelet sonuçlarının gruplar arası ve grup içi değerleri Tablo-10 da, dağılımları Şekil-8'deki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-10. Preoperatif-postoperatif platelet miktarı değişiklikleri

PLT	Preoperatif	Postoperatif	P değeri
Grup K	257,50±50,54	235,10±79,04	0,12
Grup V	307,80±86,10	287,60±88,58	<0,001
Grup G	250,85±70,21	221,40±70,70	<0,001
Grup H	250,5±58,15	208,30±47,71	<0,001
P değeri	0,24	0,006	



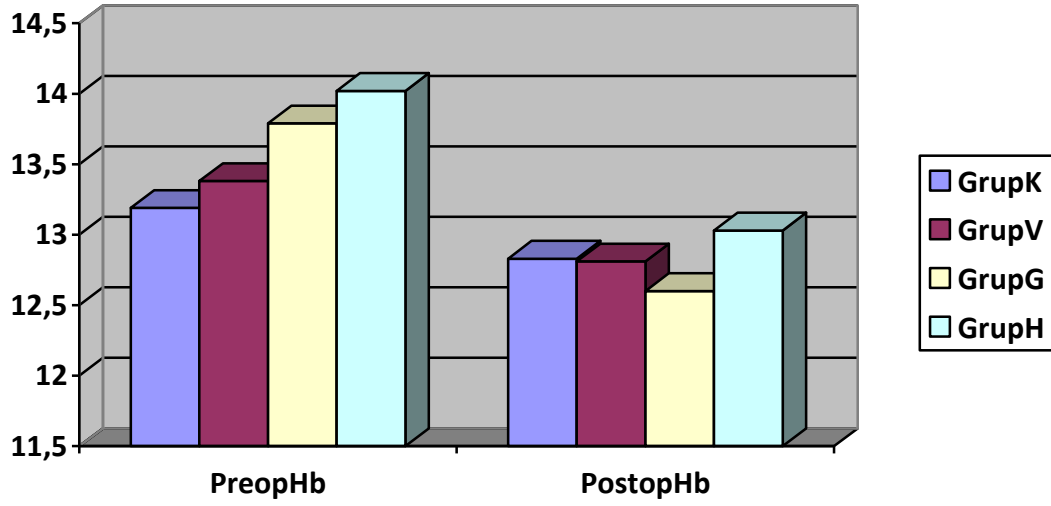
Şekil-9. Preoperatif ve postoperatif platelet için grafik

Preoperatif dönemdeki hemoglobin miktarı sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı, $p>0,05$ olarak tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçları incelendiğinde $p>0,05$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda hemoglobin miktarında azalma saptandı. Her grupta $p<0,05$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif ve postoperatif döneme göre hemoglobin sonuçlarının gruplar arası ve grup içi değerleri Tablo-11 de, dağılımları Şekil-10'daki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-11. Preoperatif-postoperatif hemoglobin miktarı değişiklikleri.

Hb	Preoperatif	Postoperatif	P değeri
Grup K	13,19±1,40	12,83±1,43	0,007
Grup V	13,38±1,06	12,81±1,31	<0,001
Grup G	13,79±1,51	12,60±1,43	<0,001
Grup H	14,02±1,25	13,03±1,42	0,002
P değeri	0,18	0,82	



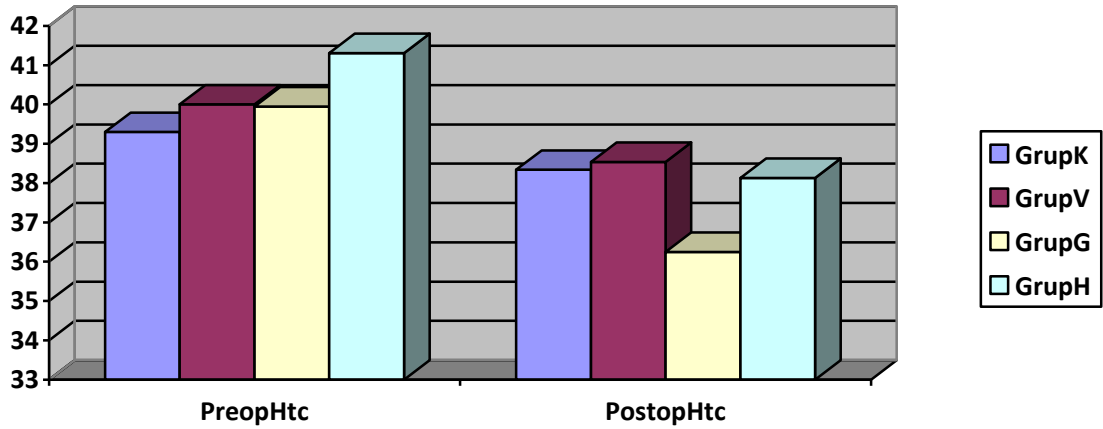
Şekil-10. Preoperatif ve postoperatif hemoglobin miktarı için grafik

Preoperatif dönemdeki hematokrit sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı, $p>0,05$ olarak tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçları incelendiğinde $p>0,05$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda hematokrit oranında azalma saptandı. Kristalloid grubunda $p<0,05$ bulunurken volüven, gelofusin ve hemohes grubunda $p<0,01$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif ve postoperatif döneme göre hematokrit oranı sonuçlarının gruplar arası ve grup içi değerleri Tablo-12 de, dağılımları Şekil-11'deki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-12. Preoperatif-postoperatif hematokrit değişiklikleri

Htc	Preoperatif	Postoperatif	P değeri
Grup K	39,30±3,61	38,34±3,59	0,01
Grup V	40,00±3,73	38,54±3,99	<0,001
Grup G	39,95±4,62	36,25±4,16	<0,001
Grup H	41,31±3,38	38,13±4,28	<0,001
P değeri	0,42	0,25	



Şekil-11. Preoperatif ve postoperatif hematokrit için grafik

TROMBOSİT AGREGASYON TESTLERİ BULGULARI

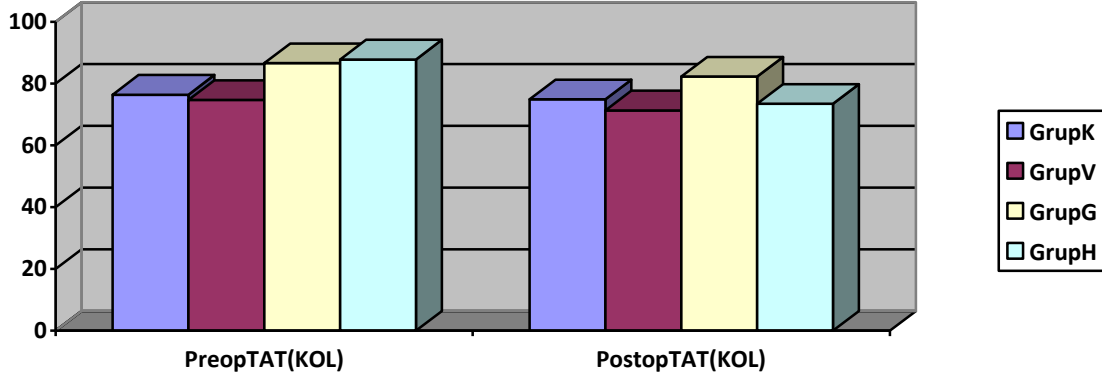
Kolloidlerin trombosit agregasyonu üzerine olan etkilerini araştırmada reaktif (uyarıcı ajan) olarak kullandığımız Kollagen, ADP, Epinefrin ve Ristocetin'e trombositlerin verdiği maksimum cevap yüzdeleri için sonuçlar incelendiğinde;

Preoperatif dönemdeki kollagen ile yapılan agregasyon testi sonuçlarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı, $p>0,05$ olduğu tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçlar incelendiğinde $p<0,01$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda kollagen ile maksimum agregasyon cevabı yüzde oranında azalma saptandı. Kristalloid grubunda $p>0,05$ bulunup, anlamlı farklılık oluşmadı. Voluven, Gelofusin ve Hemoheş gruplarında $p<0,05$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif ve postoperatif döneme göre kollagen ile maksimum trombosit agregasyon cevabı sonuçlarının gruplar arası ve grup içi değerleri Tablo-13'te, dağılımları Şekil-12'deki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-13. Preoperatif-postoperatif trombosit agregasyonu kollagen testi değişiklikleri

TAT(KOL)	Preoperatif	Postoperatif	P değeri
Grup K	76,45±4,32	74,95±3,76	0,14
Grup V	74,70±7,94	71,35±8,02	<0,001
Grup G	86,65±6,68	82,30±6,56	<0,001
Grup H	87,85±6,16	73,50±5,61	<0,001
P değeri	0,06	<0,001	



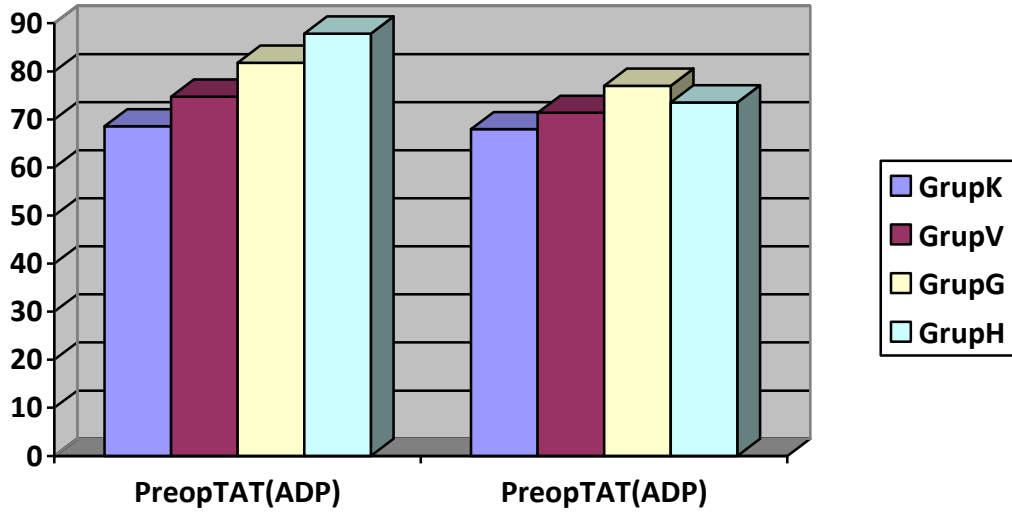
Şekil-12. Preoperatif ve postoperatif trombosit agregasyonu kollagen testi için grafik

Preoperatif dönemdeki ADP ile yapılan agregasyon testi sonuçlarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı, $p>0,05$ olduğu tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçlar incelendiğinde $p<0,05$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda ADP ile maksimum agregasyon cevabı yüzde oranında azalma saptandı. Kristalloid grubunda $p>0,05$ bulunup, anlamlı farklılık oluşmadı. Voluven, Gelofusin ve Hemohes gruplarında $p<0,01$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif ve postoperatif döneme göre ADP ile maksimum trombosit agregasyon cevabı sonuçlarının gruplar arası ve grup içi değerleri Tablo-14'te, dağılımları Şekil-13'teki grafikte gösterilmiştir

Tablo-14. Preoperatif-postoperatif trombosit agregasyonu ADP testi değişiklikleri

TAT(ADP)	Preoperatif	Postoperatif	P değeri
Grup K	78,55±9,82	77,95±9,64	0,19
Grup V	74,70±7,94	71,35±8,02	<0,001
Grup G	81,75±5,91	77,00±5,54	<0,001
Grup H	87,85±6,16	73,50±5,61	<0,001
P değeri	0,07	0,01	



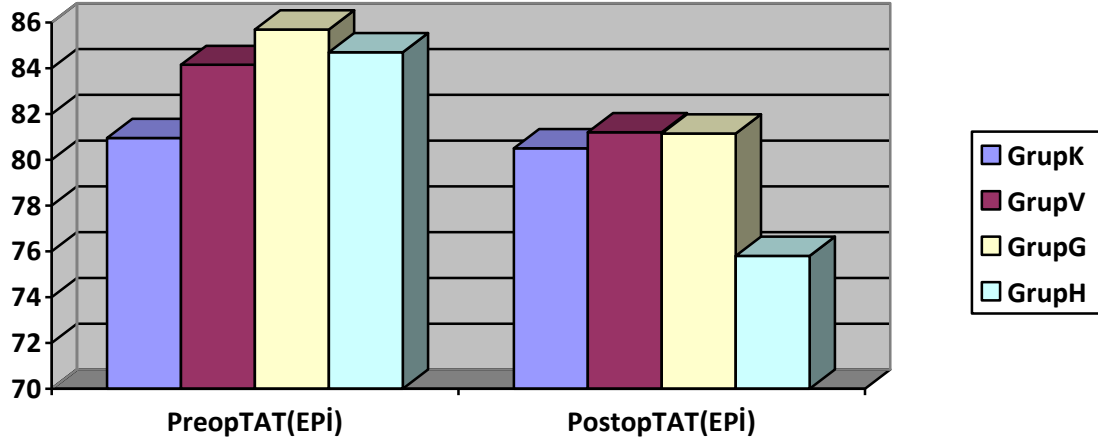
Şekil-13. Preoperatif ve postoperatif trombosit agregasyonu ADP testi için grafik

Preoperatif dönemde epinefrin ile yapılan agregasyon testi sonuçlarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı, $p>0,05$ olduğu tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçlar incelendiğinde $p<0,05$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda epinefrin ile maksimum agregasyon cevabı yüzde oranında azalma saptandı. Kristalloid grubunda $p>0,05$ bulunup, anlamlı farklılık oluşmadı. Voluven, Gelofusin ve Hemoheş gruplarında $p<0,05$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif ve postoperatif döneme göre epinefrin ile maksimum trombosit agregasyon cevabı sonuçlarının gruplar arası ve grup içi değerleri Tablo-15'te, dağılımları Şekil-14'teki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-15. Preoperatif-postoperatif trombosit agregasyonu epinefrin testi değişiklikleri

TAT(EPI)	Preoperatif	Postoperatif	P değeri
Grup K	80,95±3,69	80,50±3,20	0,28
Grup V	84,15±3,34	81,20±3,28	0,04
Grup G	85,70±2,38	81,15±2,53	0,03
Grup H	84,50±3,51	75,80±3,39	0,01
P değeri	0,64	0,01	



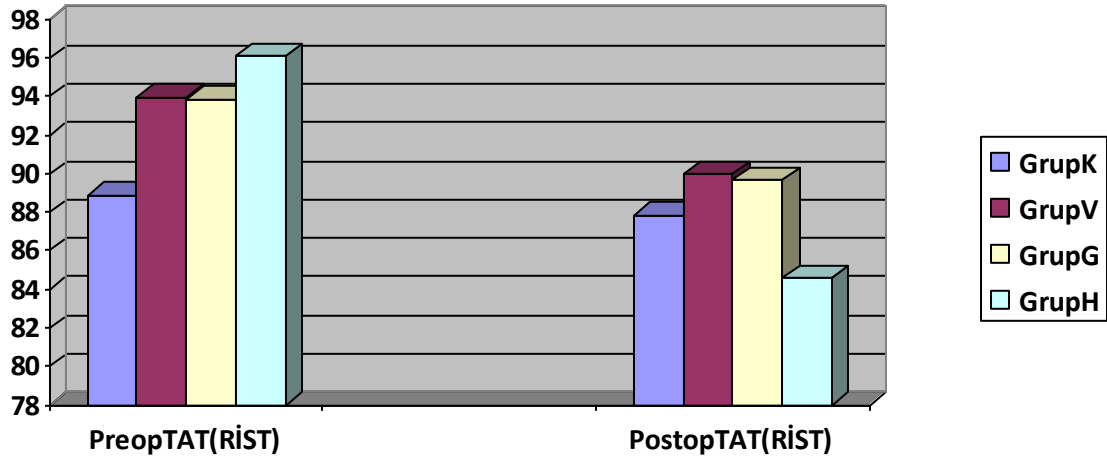
Şekil-14. Preoperatif ve postoperatif trombosit agregasyonu epinefrin testi için grafik

Preoperatif dönemdeki ristosetin ile yapılan agregasyon testi sonuçlarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı, $p>0,05$ olduğu tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçlar incelendiğinde $p<0,05$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda Ristosetin ile maksimum agregasyon cevabı yüzde oranında azalma saptandı. Kristalloid grubunda $p>0,05$ bulunup, anlamlı farklılık oluşmadı. Voluven, Gelofusin ve Hemoheş gruplarında $p<0,05$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif ve postoperatif döneme göre ristosetin ile maksimum trombosit agregasyon cevabı sonuçlarının gruplar arası ve grup içi değerleri Tablo-16 da, dağılımları Şekil-15'deki grafikte gösterilmiştir.

Tablo-16. Preoperatif-postoperatif trombosit agregasyonu ristosetin testi değişiklikleri

TAT(RİST)	Preoperatif	Postoperatif	P değeri
Grup K	88,90±4,72	87,85±5,61	0,36
Grup V	93,95±3,77	89,95±5,48	0,04
Grup G	93,85±7,08	89,65±6,99	0,04
Grup H	96,10±4,71	84,55±7,35	0,01
P değeri	0,76	0,01	



Şekil-15. Preoperatif ve postoperatif trombosit agregasyonu ristosetin testi için grafik

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hacim tamamlamada sıkça kullanılan kolloid solüsyonların, tiroid cerrahisinde, intraoperatif olarak intravenöz sıvı replasmanında kullanılmasının koagülasyon parametreleri ve trombosit agregasyonları üzerine olan etkilerinin karşılaştırması yapılmıştır. Çalışmanın bir diğer amacı da, agregasyon fonksiyonlarındaki olası değişikliklerin hem kolloidin moleküler yapısına göre hem de HES’de olduğu gibi molekül ağırlığına göre değişip değişmediğini tespit etmektir.

Kanama riski olan hastalarda, reperfüzyon amacıyla kullanılan farklı solüsyonların, koagülasyon üzerinde farklı etkileri bildirilmiştir. Preoperatif ve intraoperatif dönemde kullanılacak perfüzyon sıvısının seçimi operasyonun kanama komplikasyonlarını en aza indirmek için önemlidir. Perioperatif dönemde kullanılan sıvılara bağlı, kristalloidlerin özellikle de kolloidlerin, pıhtılaşma üzerindeki etkileri gittikçe fazla araştırılmaktadır.

Kristalloid ve kolloid solüsyonların hemodinamik, organ fonksiyonları ve koagülasyon parametreleri üzerine olan etkilerini araştıran pek çok çalışma vardır. Ancak, farklı moleküler yapıdaki kolloidleri hem kendi aralarında hem de kristalloidlerle karşılaştıran ve bunu yaparken koagülasyonu trombosit agregasyonları bazında in vivo olarak ele alan az sayıda çalışma vardır.

Son yıllarda koagülasyon üzerindeki etkileri en çok araştırılan ve tartışılan kolloidler hidroksietil nişasta (HES) ve jelatin solüsyonlarıdır. Bu solüsyonlar uygun maliyet, farklı moleküler ağırlık ve farklı hidrosilasyon yüzdesinde solüsyonlar hazırlama olanağı sunduğundan diğer bir çok kolloide göre daha sık kullanılmaktadırlar.

Boldth, ideal sıvı hacmi tamamlama uygulamasının tanımının önemli bir sorun olduğuna değinmiştir (51). Bu yazıda bir medline taraması kullanılarak, üç yıllık bir dönem içindeki hacim tamamlama çalışmaları ile ilgili çalışmaların analizi yapılmıştır. Toplam 2454 kişiyi kapsayan kırk orijinal çalışma belirlenmiştir. Beş çalışma gönüllülerde, diğer otuz beş çalışma çeşitli hastalarda gerçekleştirilmiştir. Toplam 1183 hastayı kapsayan on altı çalışmada farklı hacim tamamlama uygulamalarının pıhtılaşma üzerindeki etkileri, üzerinde durulan başlıca konulardan

biridir. Diğer çalışmalarda metabolik durum, makro ve mikro dolaşımdaki değişiklikler hacim dağılımı ve organ fonksiyonları üzerinde durulmuştur. Tüm sentetik kolloidler içinde HES en çok incelenen solüsyondur.

Boldth bu metaanalizde, yalnızca iki çalışmada albümin kullanıldığını, albüminin daha ucuz olan sentetik kolloidlere üstün bir yanının saptanmadığını, gelecekte hacim tamamlama alanında yapılacak çalışmaların ideal hacim tamamlama uygulamasına ilişkin yeni bilgiler açığa çıkaracağını umduğunu belirtmiştir.

Bizim çalışmamızda da sık kullanılan iki HES solüsyonunun (Voluven 130/04 ve Hemohe 0,6) ve yine sık kullanılan süksinile jelatin solüsyonu olan gelofusin'in koagülasyon üzerine, özellikle de trombosit fonksiyonları üzerine olan etkileri ringer laktat grubu ile karşılaştırılmış, Boldth'un metaanalizinde değindiği gibi ideal hacim tamamlama uygulamalarına ilişkin yeni bilgiler ortaya çıkarmak hedeflenmiştir.

Lang ve arkadaşları batın operasyonu geçiren 42 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, kristalloid ve kolloid solüsyonların doku oksijen basıncı üzerine yaptıkları etkiyi incelemiştir (52). Deltoid kas içerisine yerleştirdikleri prob sayesinde kolloidlerin, kristalloidlere nazaran doku oksijen basıncını artırdığını bulmuşlardır. Buna neden olarak da kristalloidlerin çoğunlukla interstisyel onkotik basıncı azaltıp, endotel hücrelerinde ödeme neden olmaları sonucu kapiller perfüzyonu bozup, doku oksijen basıncını düşürdüğünü ileri sürmüşlerdir.

Hankeln ve arkadaşları hipovolemik ve kardiyojenik şoktaki 15 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ringer laktat ve %10 luk HES'in kardiyopulmoner etkilerini karşılaştırmışlardır (53). HES'in kardiyak indeks, sağ ve sol ventrikül atım işi pulmoner kapiller uç basıncı, oksijen dağılım ve tüketimini anlamlı derecede artırırken ringer laktatın santral venöz basınç, pulmoner arter köşe basıncı, pulmoner vasküler direnç oranını artırdığını ancak, diğer hemodinamik parametreler ve oksijen dağılımı üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını bulmuşlardır.

Mohammed Rady de benzer bir çalışmayla kristalloid ve kolloid solüsyonların kardiyopulmoner ve oksijen taşınımı üzerine olan etkilerini araştırmıştır (54). Sıvı tedavisindeki

amacın plazma volümünü genişleterek ventrikül performansını artırmak ve iskemik dokulara oksijen taşınımının devamını sağlamak olduğunu ve kolloid solüsyonlar kullanıldığında, bu amaca daha az miktarda sıvı ile daha kısa sürede ulaşıp şoktaki hastalarda morbiditeyi azalttığını savunmuştur.

Järvälä'nın yaptığı çalışmalarda spinal anestezide sempatik blok sebebiyle olan sistemik vasküler direnç ve kan basıncı düşüklüğünü önlemek için izotonik sıvılar, kolloidler yanında hipertonic salin solüsyonlarını denemiş anlamlı fark bulunmamakla birlikte kolloidlerin ve hipertonic solüsyonların kristalloidlere göre daha az hacimle hipotansiyonu önlemede benzer etkide olduğunu bildirmiştir (55,56).

Gülhaş ve arkadaşları sezaryenlerde spinal veya kombine spinal epidural anestezi öncesi uygulanan hipertonic sodyum klorür, hidroksietil nişasta ve ringer laktat solüsyonlarının hipotansiyon üzerine etkileri konusunda %6 HES ve ringer laktat solüsyonunu karşılaştırmış ve benzer sonuçlar elde etmiştir (57).

Tomoko ve arkadaşları da sezaryen operasyonunda spinal anestezi altında hipotansiyonun önlenmesi konusunda %6 HES ve ringer laktat solüsyonunu karşılaştırmış ve benzer sonuçlar elde etmiştir (58).

Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalara benzer olarak kardiyovasküler hemodinamik parametrelerden sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları baz alındığında kristalloid grubu ile diğer üç kolloid grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sadece intraoperatif 15. dakika tansiyon ölçümlerinde tüm gruplarda diğer ölçümlere nazaran istatistik olarak anlamlı farklılık oluşturan bir düşüş tespit edilmiş, bu durum anestezi indüksiyonuna bağlı bir düşüklük olarak değerlendirilmiştir. Verilen kolloid miktarları göz önünde bulundurulduğunda benzer hemodinamik stabilitenin kristaloide göre daha az kolloid verilerek sağlanabileceği kanaatine varılmıştır.

Dokulara oksijen sunumunu dolaylı olarak takip etmemizi sağlayan intraoperatif periferik oksijen saturasyonu açısından yine kristalloid ve kolloid grupları arasında anlamlı bir fark

oluşmadığı ancak klinikte önemsenmeyecek düzeyde bir düşüklüğün kristalloid grubunda olduğu çalışmamızda tespit edilmiştir. Bu durum dokulara oksijen sunumu konusunda kolloidlerin avantaj sağladığı yönünde daha önce belirtilen çalışmaları destekler nitelikte kanaat sahibi olmamızı sağlamıştır (52,54).

Kristalloidlerin ve kolloidlerin koagülasyon üzerine olan etkisi kullanılan solüsyonların çeşit ve miktarına göre değişmektedir (59).

Mittermayr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada majör ortopedik cerrahide genel anestezi altında, 6-8 mlkg⁻¹saat⁻¹ dozunda %6'lık HES 130kDA/0,4 uygulamasının zaman içinde başlangıca göre intraoperatif aPTT değerini uzattığı, fibrinojen değerini düşürdüğü, trombosit sayısını azalttığı, faktör VII, VIII, X düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (60).

Bizim çalışmamızda hem kolloid hem de kristalloid grubunda benzer değişiklikler saptadık. Preoperatif dönemdeki aPTT sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı, p>0,05 olarak tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçları incelendiğinde p<0,05 olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde aPTT'de uzama olduğu saptandı. Kristalloid, Voluven ve Hemohes gruplarında p<0,05 bulunarak anlamlı farklılık izlendi. Gelofusin grubunda p<0,01 bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif dönemdeki PT sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı, p>0,05 olarak tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçları incelendiğinde p<0,05 olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu saptandı. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda PT'de uzama bulundu. Voluven, Gelofusin ve Hemohes gruplarında p<0,01 bulunarak anlamlı farklılık izlendi. Kristalloid grubunda p<0,05 bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif dönemdeki INR sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı, p>0,05 olarak tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçları incelendiğinde p<0,05 olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar

incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda INR'de artma saptandı. Voluven, Gelofusin ve Hemoheş gruplarında $p<0,01$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi. Kristalloid grubunda $p<0,05$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif dönemdeki platelet miktarı sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı, $p>0,05$ olarak tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçları incelendiğinde $p<0,05$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda platelet miktarında azalma saptandı. Voluven, Gelofusin ve Hemoheş gruplarında $p<0,01$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi. Kristalloid grubunda ise $p>0,05$ bulunarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Preoperatif dönemdeki hemoglobin miktarı sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı, $p>0,05$ olarak tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçları incelendiğinde $p>0,05$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda hemoglobin miktarında azalma saptandı. Her grupta $p<0,01$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Preoperatif dönemdeki hematokrit sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı, $p>0,05$ olarak tespit edildi. Postoperatif birinci saatteki sonuçları incelendiğinde $p>0,05$ olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda hematokrit oranında azalma saptandı. Kristalloid grubunda $p<0,05$ bulunurken Voluven, Gelofusin ve Hemoheş grubunda $p<0,01$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Bakılan bu koagülasyon ve kan bileşenleri parametreleri genel olarak, grup içi istatistiksel analizlerde anlamlılık ifade etse de klinik olarak uygulamada taze donmuş plazma, eritrosit, trombosit suspansiyonu replasmanı gibi ek tedavi gerektirmeyecek ve kabul edilebilir düzeylerdeydi.

Kolloidlerin hemodilüsyona yol açarak veya özel etkilerle koagülasyon mekanizmalarını zayıflattığını göstermeye yönelik çalışmalar veya nedenlerini araştıran çalışmalar güncelliğini

korumaktadır (59,60,61). Ancak bazıları in vivo (62,63,64) bazıları in vitro (65,66) çalışma düzeni içerisinde gerçekleştirilen çalışmalarda HES solüsyonlarının klinikle uyumlu farklı hemodilüsyon düzeylerinde tromboelastogram (TEG) parametrelerine etkileri netlik kazanmamıştır.

İki farklı jelatin, (%4 polisüksinat ve %5,5 oksijelatin), iki farklı dekstran (% 10 dekstran 40 ve %6 dekstran 60), beş farklı HES (% 6 HES 70/0,5, %3 HES 200/0,5, %6 HES 200/0,5, %10 HES 200/0,5 ve %6 HES 450/0,7) solüsyonu ve ringer solüsyonunun koagülasyon etkilerinin aynı şekilde TEG verileri ile değerlendirildiği Petroianu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, koagülasyonun %40 üstü hemodilüsyon düzeylerinde bozulduğu vurgulanmış ve en az etkinin jelatin solüsyonları ile en güçlü etkinin ise %10 Dekstran 40 ile oluştuğu ileri sürülmüştür (67). Bu çalışmada çalışmamızda yer alan %6 HES 130/0,4 verileri yoktur.

Niemi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise daha küçük molekül ağırlıklı HES solüsyonları (%6 HES 120/0,7 ve %6 HES 130/0,4 ile %4 süksinilli jelatin ve %4 albümin solüsyonları, %20, %40, %60 hemodilüsyon düzeylerinde karşılaştırılmış ve tromboelastometri yöntemine göre maksimum pıhtı oluşumunun her iki HES solüsyonu ile %20 ve %40 hemodilüsyon ile azaldığı, ayrıca bu azalmanın %60 hemodilüsyonda ise HES 130/0,4 de HES 120/0,7'ye göre belirgin olduğu sonucuna varılmıştır (61).

Bu çalışmada HES solüsyonlarının maksimum pıhtı oluşumu üzerine olan olumsuz etkisi jelatin ve albüminden anlamlı farklı bulunurken, jelatin de %40 ve %60 hemodilüsyonda albümine göre farklı bulunmuştur. Çalışmada orta dereceli dilüsyonlarda tüm kolloidler ile koagülasyon zamanının kısaldığı bildirilmiştir. Çalışmacılar, ayrıca jelatin ve albümin solüsyonlarının, her iki HES solüsyonuna göre koagülasyonu daha az etkiledikleri sonucuna varmışlardır.

Kardiyak cerrahi hastalarında HES 130/0,4 ve jelatinin kullanımına yönelik Haisch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, ortalama 3070 ml ve 3310 ml kullanım volümü ile iki kolloid arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmada standart koagülasyon

parametrelerinin, postoperatif kanama, kan ürünü tüketiminin HES ile tedavi edilen hastalarda jelatin ile tedavi edilenlerdeki kadar güvenli olduğu vurgulanmıştır (62).

Niemi ve arkadaşlarının kardiyak cerrahi geçiren hastalarda yaptığı çalışmada postoperatif dönemde jelatin, %6 HES 200/0,7 ve albümin karşılaştırılmıştır (68). Hem HES 200/0,7 hem de jelatin ile pıhtı oluşum zamanı ve alfa açısının, fibrinojene bağlı pıhtı gerginliğinin bozulduğu, ancak bunun HES solüsyonu ile daha belirgin olduğu, albümin ile hemostatik parametrelerin etkilenmediği bildirilmiştir.

Innerhofer ve arkadaşlarının yaptığı, ortopedik cerrahi hastalarında, tek başına ringer laktat veya birlikte $4 \text{ mlkg}^{-1} \text{sa}^{-1}$ jelatin veya $3 \text{ mlkg}^{-1} \text{sa}^{-1}$ %6 HES (200/0,5) uygulamalarının etkilerinin tromboelastometri yöntemi ile karşılaştırıldığı çalışmada her iki kolloidin total pıhtı gerginliğini yalnız ringer laktat uygulamasından farklı olarak anlamlı azalttığı, bu azalmanın fibrinojen etkisinin azalmasından ve trombosit yoluyla olan hemostazın bozulmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (63). Çalışmada fibronektin konsantrasyonunun HES ile jelatine göre daha fazla azaldığı görülmektedir. Fibronektin konsantrasyonunda azalmanın, kolloidlere bağlı pıhtı gerginliğinde azalmaya yol açan mekanizmalardan biri olmasına karşın, çalışmada pıhtı gerginliği her iki kolloidle benzer etkilenmiştir.

Mittermayr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada majör ortopedik cerrahi hastalarına perioperatif olarak 1500-2000 ml. kadar jelatin, HES(130/0,4) veya ringer laktat solüsyonu uygulandığında, alfa açısında, pıhtı oluşum zamanında ve fibrin polimerizasyonunda azalma en belirgin olarak HES, daha sonra jelatin solüsyonu ile, en az etki ise ringer laktat ile elde edilmiştir. Ancak bu etkilerin dışarıdan konsantrasyonla fibrinojen ile düzeltilebildiği belirtilmiştir (60).

Majör abdominal cerrahi hastalarının yer aldığı, Haisch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HES 130/0,4 ile jelatin, santral venöz basınç 10-14 mmHg arasında tutulmak üzere postoperatif birinci güne kadar ortalama 2830 ml ve 2430 ml volümde kullanılmıştır. Bu volümlerde her iki solüsyon ile koagülasyon zamanı ve maksimum pıhtı oluşumu değişmemiştir. Bu in vivo çalışmada, cerrahiden hemen sonra pıhtı oluşum zamanında yalnızca geçici uzama

şeklinde koagülasyon üzerine benzer etkiler elde edilmiş, HES ile yönetimin jelatin ile yapılan kadar güvenli olduğu kararına varılmıştır (64).

Benzer şekilde major abdominal cerrahi hastalarında yine santral venöz basıncı 10-14 mmHg hedeflerinde tutmak üzere, % 4 jelatin, % 6 HES 70/0,5 veya % 6 HES 200/0,5 uygulaması sonrası koagülasyonun değerlendirildiği Huttner ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada kanama ve kan transfüzyonu gereksinimi, trombin oluşumu ve fibrin oluşumunun benzer olduğu, ortalama 2900 mL kullanılan jelatin grubunda faktör VIII ve von Willebrand faktör düzeylerinin diğer gruplardan daha fazla arttığı bildirilmiştir (69).

Bu çalışmalarla, jelatinin ve göreceli olarak HES solüsyonlarının major abdominal cerrahi hastalarında koagülopatiye yol açmadan güvenle kullanılabilceği yönünde bir yorum yapılabilir.

Çalışmalarda farklı HES moleküllerinin koagülasyon üzerine etkileri, molekül ağırlıkları ve substitüsyon derecelerine paralel olarak değiştiği ileri sürülmüştür. İki farklı HES molekülü (200/0,5 ve 130/0,4) ve NaCl solüsyonunun in vitro koşullarda % 30 ve % 60 hemodilüsyon düzeylerinde koagülasyona etkisinin araştırıldığı çalışmada her iki HES solüsyonu ile benzer şekilde, hemodilüsyon artışına paralel olarak koagülasyonda bozulma anlamında r ve k süresinin uzadığı, alfa açısının ve maksimum gerginliğin azaldığı bildirilmiştir. NaCl solüsyonu ile % 30 hemodilüsyon r süresi ve maksimum gerginliğin azalmasına, alfa açısının artmasına yol açarken, % 60 hemodilüsyon ile r de uzamıştır (65).

Kristaloid ve bazı jelatin uygulama çalışmalarında HES moleküllerinden farklı olarak koagülasyon eğiliminde artma anlamında koagülasyonun daha kısa sürede aktive olduğu görülmektedir (63,65,70,71). Bu, klinikle uyumlu hemodilüsyon düzeylerinde fibrin polimerizasyonunda artma ile açıklanmakla birlikte, daha yüksek oranlarda (% 40'dan fazla) hemodilüsyon ile trombin oluşumunda ve ilk pıhtı oluşumunda (reaksiyon süresinde) uzama olması beklenmelidir (72).

Hidroksietil nişasta solüsyonları ile koagülasyonun diğer kolloidlere göre daha fazla bozulma eğilimi, hemodilüsyon derecesi, in vivo veya in vitro çalışma düzeni dışında molekül

ağırlıkları ve C2-C6 arasında glukoz ile substitüsyon özellikleri ile açıklanmaya çalışılsa da, bu durum açıklık kazanamamış görünmektedir (59,61).

Ancak HES molekülleri ile koagülasyonun zayıfladığı yukarıdaki çalışmalarda ve çalışmamızda gösterilmiştir.

Hemodilüsyon düzeylerine paralel olarak, koagülasyonun HES molekülleri ile zayıflamasının nedeni olarak fibrinojen trombosit etkileşmesindeki bozulma Fries ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir (66).

Deusch ve arkadaşları tarafından da HES moleküllerinin trombosit yüzeyini kaplayarak fibrinojen reseptörlerine bağlanmayı bozduğu ortaya konmuştur (73).

Hemodilüsyonun yol açtığı koagülasyondaki bozulma, dışarıdan konsantre fibrinojen preparatı verilerek düzeltilmeye çalışıldığı çalışmalarda, dışarıdan eklenen fibrinojenin ringer laktat veya izotonik NaCl ile yapılan hemodilüsyonu düzelttiği, ancak % 6 HES (130/0.4) uygulananlarda koagülasyon bozukluğunun geri dönmediği ortaya konmuştur.

Lorenzo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, % 6 HES ile % 20 hemodilüsyon düzeylerinden başlayarak koagülasyonun etkilendiği % 40 düzeyinde kritik olduğu, fakat NaCl ile ancak % 80 hemodilüsyon düzeylerinde koagülasyonun bozulduğu ileri sürülmüştür (74).

Dilüsyonel koagülopatinin fibrinojen replasmanı ile düzeltilmesinin doza bağlı olabileceği ileri sürülen ve tromboelastogram kullanarak araştırılan çalışmada ise %60 hemodilüsyon düzeylerinde, % 6 HES (130/0.4) ile %4 süksinile jelatin ve ringer laktat uygulamasına göre daha belirgin olmak üzere, pıhtılaşma zamanı belirgin uzamış, fibrin polimerizasyon süresi azalmıştır. Bu çalışmada her solüsyon, $0,75 \text{ mgkg}^{-1}$, $1,5 \text{ mgkg}^{-1}$ ve 3 mgkg^{-1} fibrinojen eklenmesi ile yine değerlendirildiğinde, tüm örneklerde doza bağlı olarak pıhtılaşma zamanının kısaldığı ve fibrin polimerizasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (66).

Cornelius ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elli iki hasta HES130/0,4 ya da HES 200/0,5 (kontrol) uygulanmak üzere, çift kör bir çalışma için randomize edilmişlerdir (5). İntraoperatif ve postoperatif hemodinamik stabilizasyon için kolloid hacmi gereksinimleri karşılaştırılmıştır. Bu farmakolojik çalışmada güvenilirlikle ilgili olarak yapılan analizler arasında pıhtılaşma faktörleri ile ilgili testler, in vivo molekül ağırlığı ve HES plazma konsantrasyonlarının karşılaştırılması yer almaktadır. Cerrahi girişim sonunda ve ameliyat sonrası birinci güne kadar kolloid hacimleri benzer verilmiştir. Cerrahi girişim sonunda HES 130/0,4'ün in vivo molekül ağırlığı ortalama 88.700, HES 200/0,5'in in vivo molekül ağırlığı 158.300 dalton olarak, ameliyattan beş saat sonra sırasıyla 86.600 ve 136.300 dalton bulunmuştur. HES 130/0,4 grubunda in vivo molekül ağırlığının daha düşük olmasının yanı sıra, cerrahi girişimden beş saat sonra faktör VIII ve vonWillebrand faktörü neredeyse normale dönmüştür. Yirmidört saat sonra rezidüel plazma konsantrasyonları HES 130/0,4 grubunda düşük iken kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Cornelius bu çalışmada hacim etkinliği açısından HES 130/0,4 ile HES 200/0,5'in benzer olduğunu saptamıştır. Pıhtılaşma parametreleri HES 130/0,4 grubunda daha hızlı normale dönmüştür. HES 130/0,4 'ün in vivo molekül ağırlığının daha düşük olması ve daha hızlı atılması bu grupta pıhtılaşma üzerine daha az etki görülmesini açıklayabilir şeklinde yorumlanmıştır.

Hidroksietil nişastaların molekül ağırlığı, substitüsyon derecesi ve C2/C6 oranına göre pıhtılaşmayı etkiledikleri bilinmektedir. Entholzner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HES 130/0,4 ile %30 hemodilüsyonun etkileri, intrensek ve ekstrensek aktive TEG kullanılarak HES 200/0,5 HES 450/0,7 ve sodyum klorür solüsyonu ile karşılaştırılmıştır (75). Plazma testleri, sodyum klorürle karşılaştırıldığında HES ile pıhtılaşmada bir uzama göstermemesine rağmen, TEG değişkenlerinde (pıhtılaşma zamanı, pıhtı oluşum zamanı ve maksimum pıhtı dayanıklılığı) bütün HES solüsyonları ile anlamlı bir inhibisyon gösterilmiştir. İnhibisyon en belirgin HES 450 ile gösterilirken, HES 130 ile ekstrensek aktive maksimum pıhtı dayanıklılığında, sodyum klorür ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Entholzner bu invitro sonuçları hidroksietil nişastaların pıhtı polimerizasyonunu bozmadıkları, HES 130/0,4 preparatının trombosit fonksiyonlarını molekül ağırlığı ve substitüsyon derecesi daha yüksek olan hidroksietil nişasta preparatlarına göre daha az inhibe ettiği şeklinde yorumlamıştır.

Christoph J. Konrad ve arkadaşları yaptıkları benzer çalışmada molekül ağırlığı, hidrosilasyon derecesi, konsantrasyon, ve substitüsyonun C2:C6 oranı farklı olan üç farklı HES preparatı ile ringer laktat'ın etkilerini tam kanda %33 ve %66 seyrelti oranlarında karşılaştırmışlardır (76). Bunu yaparken hemodilüsyonun etkileri rutin laboratuvar ölçümleri ve SONOCLOT (sonoclot II coagulation and Platelet Function Analyzer, Sienco Co) analiziyle değerlendirmişlerdir. Farklı hidroksietil nişasta solüsyonlarının (70.000, 130.000, 200.000 dalton molekül ağırlıklarında) pıhtılaşma üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi sonucunda pıhtı oluşumu ve retraksiyonu açısından HES 130/0,4'ün diğer HES solüsyonlarına karşı avantajlarının bulunduğu Ringer laktat solüsyonunun pıhtılaşmayı minimum düzeyde etkilediği bildirilmiştir.

Franz ve arkadaşları çeşitli hidroksietil nişasta solüsyonlarının trombosit fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmışlardır (77). Elektif cerrahi girişim uygulanması planlanmış olan ve başka sağlık sorunu bulunmayan hastalarda intravenöz sodyum klorür, HES 130/0,4 HES 200/0,6 ya da HES 450/0,7 infüzyonundan önce ve sonra kan alınmıştır. Trombosit fonksiyonlarının analizinde kapanış zamanlarının değerlendirilmesi için kollajen ve epinefrin agonist olarak kullanılmıştır. Agonist tarafından indüklenen aktive glukoprotein IIB/IIIA kompleksi ve P selektin ekspresyonunu değerlendirmek için flow (akım) sitometresi kullanılmıştır. HES 450/0,7 HES 200/0,6 ve HES 70/0,5 infüzyonu kapanış zamanlarını uzatmış ve glikoprotein IIB/IIIA ekspresyonunu azaltmıştır. Buna karşılık sodyum klorür ve HES 130/0,4 trombosit değişkenleri üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Bu çalışma molekül ağırlığı ve substitüsyon derecesi HES 130/0,4'den daha yüksek olan kolloid solüsyonların trombosit yüzeyindeki fonksiyonel fibrinojen reseptörlerinin sayısını azaltarak trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermektedir.

Langeron ve arkadaşları majör ortopedik cerrahide HES 130/04 (Voluven) ile HES 200/0,5 (HAES steril) kullanımının koagülasyon üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır (78). Yüz hastada gerçekleştirilen randomize, prospektif, çift kör bu çalışmada Voluven ile HAES steril arasındaki etkinlik farkı için %95 güven aralığı tamamen daha önce tanımlanmış olan eşdeğerlik aralığı içinde yer aldığından etkinliğin benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Voluven cerrahi girişim sonrasında pıhtılaşma faktörü VIII düzeylerini ve parsiyel tromboplastin zamanını HAES steril'e göre anlamlı olarak daha az etkilemiştir. Kullanılan eritrosit konsantrasyonu miktarı her iki

grupta da benzer olmakla birlikte, Voluven grubunda homolog eritrosit gereksinimi anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Bu çalışmada çok miktarda kan kayıpları olan girişimlerde, Voluven'in HAES steril ile benzer etkinliğe sahip olduğu ve büyük olasılıkla allojenik kan transfüzyonlarını azaltarak, pıhtılaşmayla ilgili daha az bozukluğa yol açtığı kanısına varılmıştır.

Fries ve arkadaşları kolloidlerin ve Ringerlaktat solüsyonunun birlikte uygulanmasının koagülasyon sisitemi üzerindeki etkilerini Tromboelastograf koagülasyon analizi (ROTEG) kullanarak in vitro bir çalışmada araştırmışlardır (4). Bu çalışmada kanı ringer laktat, gelatin (Gelofusin), %6 HES 130/0,4 (Voluven) ve %6 HES 200/0,5 (Iso-Hes) solüsyonları ve bunların 1:1 kombinasyonları (Gelofusin+Ringer Laktat, Voluven + Ringer Laktat, Iso-Hes + Ringer Laktat, Voluven + Gelofusin, Iso-Hes + Gelofusin) ile %20, %40, %60 oranlarında seyreltilmişlerdir. Alınan örnekler modifiye tromboelastograf koagülasyon analizi (ROTEG) kullanılarak analiz edilmiş ve pıhtılaşma zamanı ve maksimum pıhtı dayanıklılığı belirlenmiştir. Tek başına uygulanan jelatin, koagülasyon sisteminde ortalama molekül ağırlıklı HES solüsyonlarının her birine göre anlamlı olarak daha az bozulmaya neden olmuştur. Iso-Hes ya da Voluven ile birlikte kullanılan jelatin solüsyonunun hemostazı, tek başına uygulanan Iso-Hes ya da Voluven solüsyonuna göre daha az bozduğu sonucuna varılmıştır.

Boldt ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar Hextend (n=21), Ringer Laktat solüsyonu (n=21) ya da düşük molekül ağırlıklı (130 kDa) ve substitüsyon derecesi düşük (S.D. 0,4) bir %6'lık HES solüsyonu (n=21) olmak üzere randomize olarak gruplara ayrılmış, infüzyon anestezi indüksiyonundan sonra başlanıp, santral venöz basıncı 8-12 mmHg arasında tutacak şekilde ameliyat sonrası ikinci güne kadar sürdürülmüştür (79). Pıhtılaşmayı değerlendirmek için tromboelastografi kullanılmıştır. Pıhtılaşma zamanı, pıhtı oluşum zamanı, ve maksimum pıhtı dayanıklılığı, maksimum amplitüd ölçülmüş. Hextend ile karşılaştırıldığında çok daha fazla HES 130/0,4 verilmiştir. Kan kaybı Hextend grubunda daha fazla bulunmuştur. Ringer laktat ve HES verilen gruplar arasında fark bulunamamıştır. Cerrahi girişimden hemen sonra, beş saat sonra ve cerrahi girişim sonrası birinci gününde pıhtılaşma zamanı ve pıhtı oluşum zamanı değerleri, diğer iki grupla karşılaştırıldığında Hextend grubunda daha yüksek bulunmuştur. Maksimum amplitüd değerleri de Hextend grubunda daha belirgin bir fibrinoliz olduğunu gösteren biçimde anlamlı olarak değişmiştir. Boldt bu durumu "modifiye edilmiş, dengeli, yüksek molekül ağırlıklı,

substitüsyon derecesi yüksek bir HES (Hextend) solüsyonu majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda istenmeyen etkilere yol açmış, buna karşılık molekül ağırlığı ve substitüsyon derecesi düşük olan preparat hemostazla ilgili olan bu ölçütleri daha az etkilemiştir” şeklinde yorumlamıştır.

Yukarıda söz edilen çalışmalarda, koagülasyonu ve primer hemostazı, global olarak inceleyen yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Bu yöntemlerle olası artmış kanama riskini önceden tahmin etmek mümkün gözükse de hastalar üzerinde yapılan çalışmalar bu öngörüğü desteklememektedir. Bundan yola çıkarak kolloidlerin primer hemostaz ve trombositler üzerindeki etkisini tüm ayrıntılarıyla incelemeye devam etmek gerektiğini söyleyebiliriz.

Günümüze dek yapılan çalışmalarla bir çok soru yanıtlanmış olmasına rağmen halen açıklanması gereken bazı noktalar vardır. Kolloidlerin koagülasyon üzerindeki birçok etkisi tanımlanmış olmasına rağmen trombositlerin agregasyon fonksiyonlarının ne şekilde etkilendiği halen tam olarak bilinmemektedir. Bazı kolloidlerin (HES) GPIIb-IIIa ekspresyonu üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar agregasyon açısından ancak dolaylı bilgi vermektedir (80,81).

Günümüzde trombosit agregasyon bozukluklarının tanısında kullanılan altın standart niteliği taşıyan yöntem, agregometre yöntemidir (39,43,44,46,47,82). Trombosit agregasyonu primer hemostazın en önemli basamaklarından biri olmasından dolayı, kolloidlerin agregasyon üzerindeki etkisini agregometre yöntemi ile araştırmak ve sayısal veriler ile bu etkiyi açıklama gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Mevcut çalışmamızda iki farklı molekül ağırlığındaki HES solüsyonu ile süksinile yapıdaki jelatin solüsyonunun ringer laktat ile birlikte intraoperatif olarak kullanımıyla sadece ringer laktatın intraoperatif olarak kullanımı sonrasında trombosit agregasyon fonksiyonları farklı agregan ajanlar kullanılarak, agregometre ile araştırılmıştır.

Amaçlarımızdan birisi trombosit agregasyonundaki değişiklikleri kesin sonuç veren bir yöntemle araştırmaktır. İkinci amaç farklı molekül ağırlığındaki ve yapısındaki kolloid solüsyonlar arasında agregasyon üzerindeki farklı etkileri incelemektir. Üçüncü amaç ise ringer

laktatın kolloidlere göre trombosit agregasyonu üzerindeki olası etkilerini araştırmaktı. Bu alışmamızda trombositlerin kollagen, ADP, epinefrin ve ristosetin'e karşı maksimum agregasyon yanıt oranları incelenmiştir.

Çalışmamızda postoperatif birinci saatteki kollagen ile agregasyon testi sonuçları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluştuğu bulundu. Tek tek gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda kollagen ile maksimum agregasyon cevabı yüzde oranında azalma saptandı. Kristalloid grubunda anlamlı farklılık oluşmadı. Ringer laktatın kolloidlere göre kollagen ile uyarılan maksimum trombosit agregasyon yanıtını hem istatistiksel hem de klinik olarak anlamsız düzeyde etkilediği sonucuna vardık. En az Voluven, daha sonra Gelofusin ve en fazla Hemohes grubunda agregasyon yanıtı azalması lehine farklılık izlendi. Kristalloid grubuna göre istatistiksel olarak anlam kazanmış olan bu farklılık, tüm gruplarda normal sınırlar olan %70-%94 aralığında olup klinik uygulamaları ve cerrahiyi olumsuz etkilememiştir.

Kollagen molekülü trombositlerin adhezyonunu, granül sekresyonunu ve agregasyonunu aktive eden güçlü bir agonisttir. Kollagen uyarımı sonucunda hücre içi kalsiyum miktarı artar ve trombositler aktive olur. Trombositlerin kollajeni bağlayan esas proteinleri GP VI ve GP Ia/IIa olmasına rağmen, trombositlerin kollajene normal bir şekilde bağlanması için, vWF ile GP Ib arasında sağlıklı bir etkileşim olması gerekir.

Kolloidlerin, özellikle yüksek molekül ağırlıkta olanların vWF' ü azalttığı daha önce bahsettiğimiz çalışmalarda da belirtilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız kolloidlerin bu nedenle kollagen ile trombosit agregasyon cevabını azalttığını yorumladık.

Çalışmamızda postoperatif birinci saatteki ADP ile agregasyon testi sonuçları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluştuğu bulundu. Gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda ADP ile maksimum agregasyon cevabı yüzde oranında azalma saptandı. Kristalloid grubunda anlamlı farklılık oluşmadı. Ringer laktatın kolloidlere göre ADP ile uyarılan maksimum trombosit agregasyon yanıtını neredeye etkilemediği sonucuna vardık. En az Voluven, daha sonra Gelofusin ve en fazla

Hemohes grubunda ADP ile agregasyon yanıtı azalması lehine anlamlı farklılık izlendi. Kristalloid grubuna göre istatistiksel olarak anlam kazanmış olan bu farklılık, tüm gruplarda normal sınırlar olan %69 - %88 aralığında olup klinik uygulamaları ve cerrahiyi olumsuz etkilememiştir.

ADP uyarımı sonucunda intrastoplazmik serbest kalsiyum miktarı artar ve trombosit membranının şekilsel değişikliği başlar. Bizim çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, kullandığımız kolloidlerin özellikle ve en fazla yüksek molekül ağırlıklı Hemohes solüsyonunun intrastoplazmik kalsiyum miktarı üzerine etkisi olduğunu söyleyebiliriz.

HES solüsyonlarının trombosit fonksiyonlarını kalsiyumun ikinci mesajcı olduğu hücre içi aktivasyon süresini etkilemesiyle ilişkili olup olmadığını saptamak için Gamsjager ve arkadaşları bir çalışma yapmışlardır (83). Farklı molekül ağırlığında HES solüsyonlarıyla stoplazmik kalsiyum konsantrasyonunda artış değerlendirilmiştir. Oniki gönüllüden alınan kanlara in vitro olarak %0,9 NaCl, HES 450, HES 130, ve HES 70 eklenerek %20 hemodilüsyon sağlanmış, ve enkübe edilmişlerdir. Örnekler kalsiyuma duyarlı flüoresan bir boya olan Fluo-3 ile boyanmış ve ardından flovisitometri ile analiz edilmiştir. Test edilen HES solüsyonlarından hiçbiri, serum fizyolojikle enkübe edilen ya da seyreltilmeyen örneklerle karşılaştırıldıklarında, sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye yol açmamıştır. Bu sonuçlarla HES'lerin trombositler üzerindeki bilinen inhibe edici etkisinin hücre içi aktivasyon süreçlerini etkilemesi sebebiyle olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmanın sonucu ile bizim çalışmamızın sonucu çelişkili gibi görünse de, gerek bahsedilen çalışmanın bizimkine göre denek sayısının az olması ve gerekse in vitro şartlarda yapılmış olması sonucu farklı kılabilir. Kanaatimiz in vivo şartlarda daha fazla denek sayısı ile yapılacak çalışmaların çelişkiye ışık tutacağı yönündedir.

Çalışmamızda postoperatif birinci saatteki epinefrin ile agregasyon testi sonuçları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluştuğu bulundu. Kristalloid grubunda preoperatif ve postoperatif dönem arasında anlamlı farklılık oluşmadı. Ringer laktatın kolloidlere göre epinefrin ile uyarılan maksimum trombosit agregasyon yanıtını hem istatistiksel hem de

kinik olarak anlamsız ve minimal düzeyde etkilediği sonucuna vardık. Voluven ve Gelofusin'in birbirine yakın seviyede, Hemohes grubunda ise bu gruplardan daha fazla agregasyon yanıtı azalması yönünde farklılık izlendi. Kristalloid grubuna göre istatistiksel olarak anlam kazanmış olan bu farklılığın tüm gruplarda normal sınırlar olan %78 - %88 aralığında olup klinik uygulamaları ve cerrahi olumsuz etkilemediği tarafımızdan değerlendirilmiştir.

Epinefrin, diğer trombosit agonistlerinden trombosit agregasyonu başlatmasına rağmen trombosit şekil değişikliğine neden olmaması ile ayrılır. Fosfolipaz C'nin epinefrin tarafından etkinleştirilmesi, tromboksan A2 oluşumu ile direkt olarak bağlantılıdır. Epinefrinin olası diğer etki mekanizması da trombosit membranında Na^+/H^+ değişim hızını etkilemesi ve böylece fosfolipaz A2 aktivasyonunu düzenlemesidir. Çalışmamızda kullandığımız kolloidlerin özellikle yüksek molekül ağırlıklı Hemohes'in muhtemelen bu mekanizmaları etkileyerek epinefrin ile agregasyon yanıtını etkilediğini düşünmekle beraber trombositlerin epinefrine yanıtları son derece değişken olduğunu ve her zaman doğru agregasyonunu yansıtmadığını göz önünde bulundurmak gerektiği sonucuna vardık (84).

Çalışmamızda postoperatif birinci saatteki ristosetin ile agregasyon testi sonuçları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Gruplardaki sonuçlar incelendiğinde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde tüm gruplarda ristosetin ile maksimum agregasyon cevabı yüzde oranında azalma saptandı. Kristalloid grubunda anlamlı farklılık oluşmadı. Ringer laktatın kolloidlere göre ristosetin ile uyarılan maksimum trombosit agregasyon yanıtını hem istatistiksel hem de kinik olarak anlamsız düzeyde etkilediği sonucuna vardık. Voluven ve Gelofusin gruplarında hemen hemen birbirine eşit denebilecek miktarda daha sonra en fazla Hemohes grubunda agregasyon yanıtı azalması lehine farklılık izlendi. Kristalloid grubuna göre istatistiksel olarak anlam kazanmış olan bu farklılık, tüm gruplarda normal sınırlar olan %87 - %102 aralığında olup, klinik uygulamaları ve cerrahi olumsuz etkilememiştir.

Ristosetin agonisti trombositlerin vWF'ne bağlanmasını potansiyalize eden bir moleküldür. Uzun zamandan beri klinik kullanımda olmayan bu antibiyotik trombositler arasındaki etkileşimi indükleyerek agregasyon cevabı oluşturur. Ristosetin bu etkisi için trombosit yüzeyindeki Gp Ib reseptörüne bağlanarak agregasyona aracılık eden vWF gereklidir. Çalışmamızda elde

ettiğimiz ristosetinle agregasyon yanıtı sonuçları kolloidlerin faktör VIII ve vWF miktarını azaltarak koagülasyonu olumsuz etkileyebileceklerini ifade eden çalışmalarla paralellik göstermektedir (65,85,86).

SONUÇLAR

Kolloid sıvılar ile volüm replasmanının trombosit fonksiyonları ve koagülasyon testleri üzerine etkilerinin karşılaştırılmasının yapıldığı randomize, prospektif, kontrollü bu çalışmada varılan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

Cerrahi öncesi sıvı açığının ve buna ek olarak cerrahi sırasındaki kan kayıplarının karşılanması, dokulara yeterli oksijen sunumunun sağlanması ve normal elektrolit dengesinin sağlanmasında kolloid solüsyonlar daha az volüm yükü sağlayarak kristalloid solüsyonlara alternatif olarak kullanılabilirler. Kolloid solüsyonlar aynı zamanda kan ve kan ürünleri ile kıyaslandığında daha ucuz, kolay erişilebilir ve transfüzyona bağlı komplikasyon risklerini taşımamaktadırlar.

Hidroksietil Nişasta %6 (130/0,4), Hidroksietil Nişasta %6 (200/0,5) ve Süksinile Jelatin volüm tamamlamada ve normal hemodinamiyi sağlamada etkin kolloid solüsyonlarıdır. Bu solüsyonların hemodilüsyonla kan bileşenlerinde azalma, aPTT, PT ve INR'de koagülopati yönünde değişiklik yapmaları muhtemel olmakla birlikte kendi aralarında kıyaslandığında aşırı fark oluşturan bir dezavantaj içermemektedirler. Bununla birlikte yüksek molekül ağırlıklı ve substitüsyon dereceli hidroksietil nişasta solüsyonları, düşük molekül ağırlıklı ve substitüsyon dereceli olanlara ve süksinile jelatine göre değindiğimiz parametreleri daha fazla bozmaktadır.

Süksinile jelatin ve %6 Hidroksietil Nişasta (130/0,4) solüsyonu birbirine yakın derecede ve Ringer Laktat'a göre daha fazla trombosit fonksiyonunu bozarken, %6 Hidroksietil Nişasta (200/0,5) hem Ringer Laktat'a göre hem de çalışmada kullanılan diğer kolloidlere göre trombosit fonksiyonlarını daha fazla bozmaktadır. Bu etki her ne kadar fizyolojik sınırlar içinde kalsa da, koagülopati açısından cerrahi hastalarda modifiye süksinile jelatin veya düşük molekül ağırlıktaki nişasta solüsyonlarının volüm tamamlamada daha az risk oluşturacağını düşünüyoruz.

ÖZET

Kolloid sıvılar ile volüm replasmanının trombosit fonksiyonları ve koagülasyon testleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması.

Dr. Ömer TUNCA

Bu çalışmada, kolloidlerin koagülasyon parametreleri ve trombosit agregasyon fonksiyonlarındaki olası değişikliklerinin kolloidin moleküler yapısına ve molekül ağırlığına göre (kristalloidlerle kıyasla) değişip değişmediğini tespit etmek amaçlanmıştır.

Preanestezik değerlendirmede American Society of Anesthesiologists risk sınıflaması I-II olan, yaşları 18-60 arasında değişen tiroid cerrahisi geçirecek olan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar yirmi kişilik dört gruba ayrıldı. Grup K'ya Laktatlı Ringer solüsyonu $13 \text{ mlkg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$, Grup V'ye %6 hidroksietil nişasta (130/0,4) $6 \text{ mlkg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$ ve Laktatlı Ringer $5 \text{ mlkg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$, Grup G'ye süksinile jelatin $8 \text{ mlkg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$ ve Laktatlı Ringer $5 \text{ mlkg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$, Grup H'ye %6 hidroksietil nişasta (200/0,5) $6 \text{ mlkg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$ ve Laktatlı Ringer $5 \text{ mlkg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$ uygulandı.

Ameliyathanede elektrokardiyografi, kalp atım hızı, kan basıncı, periferik saturasyon monitörize edildi. Anestezi indüksiyonu propofol, vecuronyum bromür, analjezik olarak da remifentanil hidroklorür intravenöz infüzyon şeklinde uygulandı ve anestezi idamesi remifentanil hidroklorür infüzyonu, 1–1,5 minimum alveoler konsantrasyon olacak şekilde desfluran, %50 oksijen, %50 kuru hava ile sağlandı.

Hastalardan preoperatif hazırlıkta ve postoperatif birinci saat olmak üzere iki kez analiz yapılmak üzere kan alındı. Alınan kanlarda hemoglobin, hematokrit, trombosit, aPTT, PT, INR, trombosit agregasyon testleri (kollagen, ADP, epinefrin, ristosetin kullanılarak) çalışıldı.

Gruplar arasında demografik veriler, kardiyovasküler hemodinamik parametrelerden sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları, intraoperatif periferik saturasyon baz alındığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Preoperatif koagülasyon testleri ve trombosit agregasyon testleri ile hemoglobin, hematokrit ve platelet miktarında tüm gruplarda anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

PT, aPTT ve INR de postoperatif dönemde tüm gruplarda artma ve gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$).

Postoperatif dönemde tüm gruplarda platelet, hemoglobin ve hematokrit oranında azalma saptandı. Bu azalma platelet için kristalloid grubunda anlamlı değilken ($p>0,05$), diğer parametreler için tüm gruplarda anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Agregasyon testleri sonuçlarında postoperatif gruplar arasında anlamlı farklılık oluştu ($p<0,05$). Tüm gruplarda tüm maksimum agregasyon cevapları yüzde oranlarında azalma saptandı. Kristalloid grubunda anlamlı farklılık oluşmadı ($p>0,05$). Kolloid gruplarında $p<0,01$ bulunarak anlamlı farklılık izlendi.

Sonuç olarak, ne kadar fizyolojik sınırlar içinde kalsa da, cerrahi hastalarda kristalloid solüsyonlardan sonra modifiye süksinile jelatin veya düşük molekül ağırlıktaki hidroksietil nişasta solüsyonlarının yüksek molekül ağırlıktakilere kıyasla volüm tamamlamada benzer hemodinamik etkinliği, hemostaz ve koagülopati açısından daha az risk oluşturarak sağlayacağını düşünüyoruz.

SUMMARY

Comparison of the effects of volume replacement with colloidal fluids on trombocyte functions and coagulation tests.

Dr. Ömer TUNCA

The purpose of this study is to determine whether probable effects of colloids on coagulation parameters and trombocyte aggregation functions is associated with molecular structure or molecular weight of colloid.

Eighty patient included in the study whom will undergo troid surgery of ASA Class I-II in preanesthetical evaluation in the age range over 18 and under 60. Patients divided into 4 groups. 13 mlkg⁻¹hour⁻¹ Lactate Ringer solution given to Group K , %6 hydroxyetil starch (130/0.4) 6 mlkg⁻¹hour⁻¹ and 5 mlkg⁻¹hour⁻¹ Lactate Ringer solution given to Group V , 8 mlkg⁻¹hour⁻¹ Succinile gelatine and 5 mlkg⁻¹hour⁻¹ Lactate Ringer given to Group G. 6 mlkg⁻¹ hour⁻¹ %6 hydroxyetil starch (200/0.5) and 5 mlkg⁻¹hour⁻¹ Lactate Ringer given to Group H.

Electrocardiyogram, pulse, blood pressure, periferical saturation monitorised in the operation room anesthesia induction achieved with propofol and vecuronyum bromur, remifentanyl hydrochlorur infusion applied as analgezic.maintenance of anesthesia provided with remifentanil infusion,1-1,5 minimum alveolar concentration desflurane,%50 oxigen and %50 dry air.

Blood samples taken twice, once for preoperative evaluation and once in postoperative 1.st hour. Samples studied for Hemoglobine, hematocrit, trombocyte, aPTT, PT, INR, Trombocyte aggregation tests(collagen,ADP,epinephrine,using ristocetin)

Assesment of the groups did not expose significant difference(p>0,05) for Demographic findings, cardiovascular hemodynamic parameters including systolic diastolic and mean blood pressures and intraoperative periferic saturation.

In all groups there was no significant difference ($p > 0,05$) of preoperative coagulation tests, trombocyte aggregation tests, hemoglobine, hematocrit and platelet levels.

PT, aPTT, and INR elevations observed in the postoperative period in all groups and significant difference ($p < 0,05$) determined between groups.

In the postoperative period platelet hemoglobine and hemotocrit levels decreased in all groups. This decrease was not significant in crystalloid group for platelet ($p > 0,05$), but was significant in other groups for all other parameters ($p < 0,05$).

Aggregation test results indicated significant differences between postoperative groups ($p < 0,05$). In all groups decrease of all maximum aggregation response percentage determined. Significant difference did not developed In Crystalloid group ($p > 0,05$). In Colloid groups p value found $< 0,01$ and significant difference observed.

As a result of the study although in physiological ranges, for surgery patients, after Crystalloid solutions, modified Succinile gelatine and low molecular weight hydroxyetil starch solutions are more preferable for volume replacement with similar hemodynamic efficacy and lower risks of hemostasis and coagulopathy than high molecular weight hydroxyetil starch solutions.

KAYNAKLAR

- 1- Rassam SS, Counsel DJ. Perioperative fluid therapy. Continuing Education in Anesthesia Critical Care & Pain 2005;5: 161-165.
- 2- Edwin G, Avery IV. Anesthetic considerations for the patients with anemia or coagulation disorders. In: Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM, editors. Anesthesiology. New York. Mc Graw Hill Comp, 2008: 239-244.
- 3- Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği, Anestezi Uygulama Klavuzları 2006;7.
- 4- Fries D, Innerofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A et al. The effect of the combined administration of colloids and lactated ringer's solution on the coagulation system. An in vitro study using thromboelastograph coagulation analysis (ROTEG). Anesth Analg 2002;94: 1280-1287.
- 5- Jungheinrich C, Sauerman W, Bepperling F, Vogt NH. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery. Drugs R & D 2004;5: 1-9.
- 6- Evans PA, Glenn JR, Hepstuninstall S, Madıra W. Effects of gelatin-based resuscitation fluids on platelet aggregation. British J Anaesth. 1998;81: 198-202.
- 7- James MFM. Fluid therapy and coagulation transfusion alternatives. Transfus Altern Transfus Med 2003;5: 406-414.
- 8- Cogan MG. Sıvı ve elektrolitler patofizyolojisi. Editör: Başaklar C, 1. Baskı, Ankara: Barış Kitabevi, 1994.
- 9- Guyton CA. Tıbbi Fizyoloji Editör: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, 11. Baskı İstanbul: Yüce Yayınları, 2007.

- 10-Kayhan Z. Klinik Anestezi 3. Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık 2004.
- 11-Kayaalp OS. Tıbbi Farmakoloji 5. Baskı Ankara Feryal Yayıncılık 1990.
- 12-Prough DS. Crystalloids versus colloids in the perioperative period. *Anesthesiol Clin North America* 1996;14: 341-361.
- 13-Kirby RR, Gainesville FL. Perioperative fluid therapy and postoperative pulmonary edema. *Chest* 1999;115: 1225-1226.
- 14-Hartog C, Brunkhorst FM, Reinhart K. Old versus new starches: what do we know about their differences? In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer-Verlag, 2009: 233-240.
- 15-London MJ, Ho JS, Triedman JK, Verrier ED, Levin J ,Merrick SH et al. A randomized clinical trial of 10% pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97: 785-797.
- 16-Westphal M, James MFM, Langenecker SK, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl starches different products–different effects. *Anesthesiology* 2009;111: 187-202.
- 17-Dubois JM, Vincent JL. Colloids fluids In: Hahn RG, Prough DS, Svensen CH. editors. *Perioperative Fluid Therapy*. New York Informa Healthcare 2007: 153-159.
- 18-Degremont AC, Ismail M, Arthaud M, Oulare B, Mundler O, Paris H et al. Mechanism of postoperative prolonged plasma volume expansion with low molecular weight hydroxyethyl starch (HES 200/0,62 %6). *Intensive Care Med* 1995;21: 577-583.
- 19-Waitzinger J, Pepperling F, Pabst G, Oplitz J, Müller M, Baron JF. Pharmacokinetics and tolerability of a new hydroxethyl starch (HES) specification [HES (130/0,4)] after single-

- dose infusion of %6 or %10 solutions in healthy volunteers. *Clin Drug Invest* 1998;16: 151-160.
- 20-Treib J, Baron JF, Grauer MT, Straus RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999;25: 258-268.
- 21-Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Wenzel E, Schilmrigk K. 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.
- 22-Treib J, Haas A, Pindur G, Seyfert UT, Treib W, Grauer MT 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.
- 23-Moran SM, Myers BD. Pathophysiology of protracted acute failure in man. *J Clin Invest* 1985;76: 1440-1448.
- 24-Sanne CBV, Hage JJ, Woederman LAE, Noordanus RP. Acute renal failure during dextran 40 antithrombotic prophylaxis report of two microsurgical cases. *Ann Plast Surg* 2002;48: 193-196.
- 25-Godet G, Fleron MH, Vicaut E, Zubicki A, Bertrand M, Riou B et al. Risk Factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study *Anesth Analg* 1997;85: 1227-1232.
- 26-Voght NH, Bothner U, Lerch G, Lindner K, Georgief M. Large-dose administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 for total hip arthroplasty: Plasma homeostasis, hemostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin *Anesth Analg* 1996;83: 262-268.
- 27-Ferber HP, Nitsch E, Forster H Studies on hydroxyethyl starches Part II: changes of the molecular distribution for hydroxyethyl starch types 450/0,7, 450/0,5, 450/0,3, 300/0,4,

- 200/0,7, 200/0,5, 200/0,3 and 200/0,1 after infusion in serum and urine of volunteers. *Arzneimittelforschung* 1985;35: 615- 622.
- 28-Lederer K, Huber C, Dunky M, Fink JK, Ferber HP, Nitsch E. Studies on hydroxyethyl starch. Part I: Molecular characterization by size exclusion chromatography compled with low-angle laser scattering. *Arzneimittelforschung* 1985;35: 610-614.
- 29-Treib J, Haas A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost* 1997;78: 974-983.
- 30-Sade RM, Stroud MR, Crawford FA, Kratz JM, Dearing JP, Bartles DM. A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin and lactated ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89: 713-722.
- 31-Van der Linden P, Hert SGD, Daper A, Trenchant A, Schmartz D, Defrance P et al. 3,5% Urea-linked gelatin is as effective as 6% HES 200/0,5 for volume management in cardiac surgery patients. *Can J Anesth* 2004;51: 236-241.
- 32-Chandler CW. Physiology on hemostasis. In: Spiess BD, Spence RK, Shander A, editors. *Perioperative Transfusion Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 78-91.
- 33-Mazza JJ. Platelet Disorders: hereditary and acquired In: Mazza JJ. editor. *Manual of clinical hematology*. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 181-194.
- 34-McKenna R. Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am* 2001;85: 1277-1310.
- 35-Nijhavan N, Warltier D. Regulation of the cardiovascular system In: Skarvan K, Priebe HJ. editors *Cardiovascular physiology*. London: BMJ Books 2000; 213-238.
- 36-Colman RW, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Marder VJ. editors *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 1-51.

- 37-Kozek-Langenecker SA. The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function. *Curr Drug Targets* 2002;3: 247-258.
- 38-Celkan T. Trombosit fonksiyon bozuklukları ve vasküler nedenli kanamalar. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Kanama ve Tromboza Eğilim 2003; 36-60.
- 39-Harrison P, Keeling D. Clinical tests of platelet function In: Michelson AD. editor. *Platelets*. London: Academic Press, 2007: 445-482.
- 40-Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. [J Pharmacol Methods](#) 1980;3: 135-158.
- 41-Yardumian DA, Mackie IJ, Machin SJ. Laboratory investigation of platelet function: a review of methodology. *J Clin Pathol* 1986;39: 701-712.
- 42-[Saniabadi AR](#), [Lowe GD](#), [Barbenel JC](#), [Forbes CDA](#). Comparison of spontaneous platelet aggregation in whole blood with platelet rich plasma: additional evidence for the role of ADP. *Thromb and Haemos* 1984;51: 115-118.
- 43-Kotke-Marchan K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders an algorithmic approach. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126: 133-146.
- 44-Quinn M, Fitzgerald D. Platelet function assesment, diagnosis and treatment. *Eur J Haematol* 2006;76: 360-362.
- 45-Koca E, Haznedaroğlu İC, Büyükaşık Y. Trombosit aktivasyonu. *Turk J Cardiol* 2007;10: 82-90.
- 46-Coller BS, Scheneiderman PI, Clinical evaluation of hemorrhagic disorders: the bleeding history and differential diagnosis of purpura. In: Hofman R, Benz EJ, Shatil SJ. editors. *Hematology basic principles and practices*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1975-1999.

- 47-Laffan M, Manning R. Investigation of haemostasis. In: Lewis SM, Bain BJ Bates I. editors. Dacie and Lewis, Practical Haematology. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002: 380-437.
- 48-Colman RW, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Marder VJ. editors Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- 49-Breddin HK. Can platelet aggregometry be standardized. Platelets 2005;16: 151-158.
- 50-Storey RF. Heptinstall S. Laboratory investigation of platelet function. Clin Lab Haem 1999;21: 317-329.
- 51-Boldt J. New light on intravascular volume replacement regimens: What did we learn from the past three years? Anesth Analg 2003;97: 1595-1604.
- 52-Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. Anesth Analg 2001;93: 405-409.
- 53-Hankeln K, Radel C, Beez M, Laniewski P, Bohmert F. Comparison of hydroxyethyl starch and lactated Ringer's solution on hemodynamics and oxygen transport of critically ill patients in prospective crossover studies. Crit Care Med 1989;17: 133-137.
- 54-Rady M. An argument for colloid resuscitation for shock. Acad Emer Med 1994;1: 572-579.
- 55-Jarvela K, Koobi T, Kauppinen P, Kaukinen S. Effects of hypertonic 75 mg/ml (7.5%) saline on extracellular water volume when used for preloading before spinal anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 2001;45: 776-781.
- 56-Jarvela K Honkonen SE, Jarvela T Koobi T, Kaukinen S. The Comparison of hypertonic saline (7.5%) and normal saline (0.9%) for initial fluid administration before spinal anesthesia. Anesth Analg 2000;91: 1461-1465.

- 57-Gülhaş N, But AK, Köroğlu A, Yapıcı E, Erdil F, Ersoy MÖ. Sezaryenlerde spinal veya kombine spinal epidural anestezi öncesi uygulanan hipertonic sodyum klorür, hidroksietil nişasta ve ringer laktat solüsyonlarının hipotansiyon üzerine etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2007;35: 23-28.
- 58-Yorozu T, Hiroshi M, Kondoh M, Zenfuku M, Shigematsu T. Comparative effect of 6% hydroxyethyl starch (containing 1% dextrose) and lactated Ringer's solution for cesarean section under spinal anesthesia. *J Anesth* 2002;16: 203-206.
- 59-Van der Linden P, Ickx BE, The effects of colloid solution on hemostasis. *Can J Anesth* 2006;53: 30-39.
- 60-Mittermayr M, Streif W, Thorsten H, Fries D, Corinna VS, Klingler A et al. Hemostatic changes after cristalloid or colloid fluid administration durig major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administrator. *Anesth Analg* 2007;105: 905-917.
- 61-Niemi TT, Kuitunen AH. Artificial colloids impair hemostasis. An in vitro study using thromboelastometry coagulation analysis. *Acta Anesthesiol Scand* 2005;49: 373-378.
- 62-Haish G, Boldth J, Krebs C, Stutner S, Lehman A, Isgro F. Influence of a new hydroxyethyl starch preparation (HES 130/0,4) on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15: 316-321.
- 63-Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, Klingler A, Kühbacher G, Wachter B et al. The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg* 2002;95: 858-865.
- 64-Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Schulz A. 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.

- 65-Jamnicky M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR. Compromised blood coagulation: an in vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0.4 and hydroxyethyl starch 200/0.5 using thrombelastography. *Anesth Analg* 1998;87: 989-993.
- 66-Fries D, Innerhofer P, Reif C, Streif V, Klingler A, Schobersberger W et al. The Effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. *Anesth Analg* 2006;102: 347-351.
- 67-Petroianu GA, Liu J, Maleck WH, Mattinger C, Bergler WF. The effect of in vitro hemodilution with gelatin, dextran, hydroxyethyl starch, or ringer's solution on thrombelastograph. *Anesth Analg* 2000;90: 795-800.
- 68-Niemi TT, Suojaranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH, Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102: 998-1006.
- 69-Huttner I, Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schulz H. Influence of different colloids on molecular markers of haemostasis and platelet function in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2000;85: 417-423.
- 70-Ruttman TG, James MF, Viljoen JF. Haemodilution induces a hypercoagulable state. *Br J Anaesth* 1996;76: 412-414.
- 71-Karoutsos S, Nathan N, Lahrimi A, Grouille D, Feiss P, Cox DJ. Thromboelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution. *Br J Anaesth* 1999;82: 175-177.
- 72-Schols SEM, Feijge MAH, Lance MD, Hamulyak K, Cate H, Heemskerk JW et al. Effects of plasma dilution on tissue factor-induced thrombin generation and thromboelastography: partly compensating role of platelets. *Transfusion* 2008;48: 2384-2394.
- 73-Deusch E, Gamsja T, Kress HG, Kozek-Langenecker SA. Binding of hydroxyethyl starch molecules to the platelet surface. *Anesth Analg* 2003;97: 680-683.

- 74-Lorenzo CD, Calatzis A, Welsch U, Heindl B, Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6%. *Anesth Analg* 2006;102: 1194-1200.
- 75-Entholzner EK, Mielke LL, Calatzis AN, Feyh J, Hipp R, Hargasser SR. Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0,4) compared to hydroxyethyl starches with molecular weight. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44: 1116-1121.
- 76-Konrad CJ, Markl TJ, Schuepfer GK, Schmeck J, Gerber HR. In vitro effects of different medium molecular hydroxyethyl starch solutions and lactated ringer's solution on coagulation using sonoclot. *Anest Analg* 2000;90: 274-279.
- 77-Franz A, Braunlich P, Gamsjager T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg* 2001;92: 1402-1407.
- 78-Langeron O, Doelberg M, Ang ET, 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: 855-862.
- 79-Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schellhaass A. Effects of a new modified, balanced hydroxyethyl starch preparation (hexend) on measures of coagulation. *Br J Anaesth* 2002;89: 722-728.
- 80-Scharbert G, Deusch E, Kress HG, Greher M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA, Inhibition of platelet function by hydroxyethyl starch solutions in chronic pain patients undergoing peridural anesthesia. *Anesth Analg* 2004;99: 823-827.
- 81-Stöger Müller B, Stark J, Willschke H, Felfernig M, Hoerauf K, Kozek-Langenecker SA. The effect of hydroxyethyl starch 200 kD on platelet function. *Anesth Analg* 2000;91: 823-827.

- 82-Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, editors. Hematology Basic Principles and Practice. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
- 83-Gamsjager T, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA. The effects of hydroxyethyl starches on intracellular calcium in platelets. *Anesth Analg* 2002;95: 866-869.
- 84-Sağdılek E, Korkmaz A, Öter Ş, Avcu F, Topal T, Özler M ve ark. Sağlıklı genç erişkin erkeklerde trombosit fonksiyonlarının ve epinefrine cevapsızlığın incelenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2006;48: 146-150.
- 85-Treib J, Baron. JF Hydroxyethyl starch: effects on hemostasis. [Ann Fr Anesth Reanim](#) 1998;17: 72-81.
- 86-Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Andres P, Dapper F, Hempelmann G. Influence of different intravascular volume therapies on platelet function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1993;76: 1185-1190.