

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL PNÖMOPERİTONYUMUN
PIHTILAŞMA DEĞİŞKENLERİ ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN TROMBOELASTOGRAFİ
YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Halit Ziya DÜNDAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Ömer ARAN

ANKARA
2006

TEŞEKKÜR

Öğrencisi ve asistanı olmaktan gurur duyduğum hocalarıma, beraber çalışmaktan sonsuz mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma, bu araştırmanın yapılması sırasında bana her konuda yardımcı olan Dr.Derya KARAKOÇ ve Prof.Dr.Ömer ARAN'a teşekkür ediyorum. Dileğim, gelecekte benimle çalışacak insanların benzer temennilerde bulunabileceği bir çalışma hayatıdır.

Dr.Halit Ziya DÜNDAR

ÖZET

Dündar Z., Deneysel pnömoperitonyumun pıhtılaşma değişkenleri üzerine olan etkilerinin tromboelastografi yöntemi ile değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2006.

Günümüzde sık olarak kullanılan pnömoperitonyum belirli patofizyolojik değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin anlaşılması ise komplikasyonların en aza indirilmesine yardımcı olur. Bu çalışmada değişik karın içi basınçları oluşturulan sıçanlarda pnömoperitonyumun koagülasyona etkilerinin tromboelastografi yöntemi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Otuz adet Wistar-albino sıçan 6'şarlı 5 gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol, 2. ve 3. grup 7 mmHg ile pnömoperitonyum oluşturulan gruplar ; 4. ve 5. grup 14 mmHg basınç ile pnömoperitonyum oluşturulan gruplardır. Pnömoperitonyum 45 dakika boyunca sürdürülmüştür. Pnömoperitonyum oluşturulan gruplardan işlem sonrası 1. saatte (2. ve 4. grup) ve 6. saatte (3. ve 5. grup) kan örnekleri alınarak tromboelastografi yöntemi ile değerlendirilmiştir. Tromboelastografi ile pıhtılaşma zamanı (CT), pıhtı oluşma süresi (CFT), alfa açısı ve maksimum pıhtı sertliği (MCF) olmak üzere dört parametre değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda kontrol grubuna göre pıhtılaşma zamanı (CT) ve pıhtı oluşma süresi (CFT) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Maksimum pıhtı sertliği açısından gruplar arasında fark anlamlı değildi. Pıhtılaşma zamanı ve pıhtı oluşma süresindeki en belirgin kısalma yüksek basınç uygulanan ve işlem sonrası 1. saatte kan alınan grupta görüldü. Bu belirgin fark işlem sonrası 6. saatte azalmış ve diğer gruplardaki değerlere yaklaşmıştır. Laparoskopik işlemler sonrası olgu sunumu şeklinde derin ven trombozu ve pulmoner emboli komplikasyonları ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. Ancak laparoskopik işlemler sonrası tromboembolik olayların gerçek insidansı ise bilinmemektedir. Çalışmada tromboelastografi yöntemi ile pıhtılaşma zamanı ve pıhtı oluşma süresindeki kısalma hiperkoagülabilité durumunu yansıtmaktadır. Hiperkoagülabilitenin en belirgin olarak işlemden hemen sonraki dönemde olduğu ve yüksek basınç uygulanan grupta olduğu görülmektedir. Özellikle risk faktörü olan hastaların ameliyat öncesi ve gerekirse ameliyat sonrası antikoagülasyon profilaksisi açısından değerlendirilmesi gözardı edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: hiperkoagülasyon, pnömoperitonyum, tromboelastografi

ABSTRACT

Dundar Z., The effects of experimental pneumoperitoneum on coagulation parameters using thromboelastography. Hacettepe University School of Medicine, Thesis in General Surgery, Ankara, 2006.

Pneumoperitoneum used during laparoscopy results in certain pathophysiological changes. Understanding these pathophysiological changes will result in reduction of complications. This study was designed to investigate the effects of pneumoperitoneum on coagulation using the thromboelastographic method in relation to different intraabdominal pressures in rats. Financial resources were provided by the author. Thirty Wistar-albino rats were divided into five groups each containing six rats as follows: Group 1 is control group; Group 2 and 3 are 7mmHg intraabdominal pressure groups; Group 4 and 5 are 14 mmHg intraabdominal pressure groups. Blood samples were taken at the first hour from rats in groups 2 and 4, and at the sixth hour from groups 3 and 5, following pneumoperitoneum. Clotting time (CT), Clot formation time (CFT), Maximum clot firmness (MCF) and Alpha angle (α°) were assessed using thromboelastography. Istatistically significant difference in terms of CT and CFT was observed in all the groups in comparison with the control group. There was no difference in terms of MCF between the groups. The shortest CT and CFT times were recorded in the highest intraabdominal group and the group in which blood samples were taken one hour following pneumoperitoneum. This decreased CT and CFT times was reduced six hours after pneumoperitoneum approximating the values in the other groups. There are case reports on complications of DVT and PE after laparoscopic interventions. However, the real incidence of thromboembolic events after laparoscopic interventions is not known. In this study, the decreased CT and CFT observed using thromboelastography reflects a hypercoagulability state. This hypercoagulability state was highest immediately following pneumoperitoneum and in the group with the highest intraabdominal pressure. In an era where laparoscopy is being applied in complex procedures, it has become important to consider anticoagulation prophylaxis particularly for patients of high risk.

Key words: hypercoagulation, pneumoperitoneum, thromboelastography

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Pnömooperitonyum	3
2.3. Hemostaz ve koagülasyon	8
2.4. Tromboelastografi	11
2.5. Tromboza eğilim	14
2.5.1. VTE'e yol açan kalıtsal risk faktörleri	19
2.5.2. Edinsel risk faktörleri	20
2.5.3. Cerrahi hastalarda VTE profilaksisi	21
MATERYAL VE YÖNTEM	26
BULGULAR	28
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

- APTEG** : Aprotinin Tromboelastografi
APCR : Aktive Protein C Rezistansı
CT : Pıhtılaşma zamanı
CFT : Pıhtı oluşma süresi
DVT : Derin ven trombozu
EXTEG : Extrinsik Tromboelastografi
FİBTEG : Fibrinojen Tromboelastografi
FVL : Faktör 5 Leiden
İNTEG : İntrensik Tromboelastografi
IPC : İntermitant pnömotik kompresyon cihazı
DMAH : Düşük molekül ağırlıklı heparin
LOT : Lizis başlama zamanı
MCF : Maksimum pıhtı sertliği
ML : Maksimum lizis
PE : Pulmoner emboli
ROTEG : Rotasyonel tromboelastografi
TEG : Tromboelastografi
TF : Doku faktörü
VTE : Venöz tromboemboli

TABLO ve ŞEKİLLER:

	Sayfa
Şekil 2.1: Koagülasyon	10
Şekil 2.2: Venöz tromboembolinin edinsel ve kalıtsal nedenleri	16
Tablo 2.1: Kalıtsal ve edinsel VTE faktörleri ve risk katsayıları	22
Tablo 2.2: Venöz tromboemboli risk seviyeleri	23
Tablo 2.3: Cerrahi hastalarında VTE risk sınıflaması, profilaksi doz ve süreleri	24
Tablo 3.1: Deney protokolü	26
Tablo ve Şekil 4.1: EXTEG - pıhtılaşma zamanı	29
Tablo ve Şekil 4.2: EXTEG - pıhtı oluşma süresi	30
Tablo ve Şekil 4.3: EXTEG - alfa açısı	31
Tablo ve Şekil 4.4: EXTEG - maksimum pıhtı sertliği	32
Tablo ve Şekil 4.5: İNTEG - pıhtılaşma zamanı	33
Tablo ve Şekil 4.6: İNTEG - pıhtı oluşma süresi	34
Tablo ve Şekil 4.7: İNTEG - alfa açısı	35
Tablo ve Şekil 4.8 : İNTEG - maksimum pıhtı sertliği	36
Tablo ve Şekil 4.9: APTEG - pıhtılaşma zamanı	37
Tablo ve Şekil 4.10: APTEG - pıhtı oluşma süresi	38
Tablo ve Şekil 4.11: APTEG - alfa açısı	39
Tablo ve Şekil 4.12: APTEG - maksimum pıhtı sertliği	40
Tablo ve Şekil 4.13: FİBTEG - pıhtılaşma zamanı	41
Tablo ve Şekil 4.14: FİBTEG - alfa açısı	42
Tablo ve Şekil 4.15: FİBTEG - maksimum pıhtı sertliği	43
Tablo ve Şekil 4.16: Ölçüm sıra değerleri ortalaması	44

GİRİŞ :

Son yıllardaki teknolojik gelişmelerin yardımı sayesinde laparoskopik olarak çok çeşitli ameliyatlara uygulanabilmektedir. Avantajlarının yanısıra, laparoskopinin bazı dezavantajları ve komplikasyonları olduğu da bilinmektedir. Komplikasyonlar laparoskopinin kendisine ait olanlar ve yapılan cerrahiye bağlı olanlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Sonuçları istenen seviyelerde olsa da pnömoperitonyum belirli patofizyolojik değişikliklere neden olur. Pnömoperitonyumun patofizyolojisinin anlaşılması ise komplikasyonların en aza indirilmesine yardımcı olur. Abdominal insuflasyonun hemodinamik değişikliklere, metabolik değişikliklere yol açtığı görülmüştür (57).

Laparoskopinin hemodinamik, solunumla ilgili komplikasyonları (asidemi, hiperkapni, oksijenizasyonda azalma, kardiyovasküler performansta bozulma gibi), endokrin sistem üzerine etkileri (plazma katekolamin düzeylerinde artma gibi), immünoloji ve tümör implantasyonu üzerine etkileri, farklı gazlarla değişik basınçlarda oluşturulan pnömoperitonyumun bakteriyemi, kan basıncı ve kan gazları üzerine etkileri yaygın olarak araştırılmıştır (82,33,34).

Laparoskopik işlemler sonrasında pıhtılaşma bozukluklarına bağlı değişikliklerin ve buna bağlı komplikasyonların gerçek sıklığı bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı sıçanlarda, değişik basınç değerleri altında karbondioksit pnömoperitonyumun pıhtılaşma değişkenleri üzerine olan etkilerini tromboelastografi yöntemi ile araştırmaktadır.

GENEL BİLGİLER :

Bütün tıp uygulamaları içinde laparoskopik girişimler kadar kısa sürede ve yaygın olarak benimsenen bir başka konu bulmak güçtür. Deneme amaçlı ilk girişimlerin yapıldığı tarihten 5–10 yıl sonra laparoskopik kolesistektominin safra kesesi ameliyatlarında altın standart olarak kabul edilmesi, tekniğin getirdiği avantajlarla açıklanmaktadır. Bu avantajlar, yıllar içinde gelişen cerrahi tekniğin daha az morbitide ve daha kozmetik sonuçlarla uygulanması olarak özetlenebilir. Günümüzde birçok ameliyat laparoskopik olarak yapılabilmektedir.

En dikkate değer gelişme abdominal ağrının değerlendirilmesi, malignitelerin derecesinin belirlenmesi, akut ve kronik kolesistit, koledok kanalı taşları ve komplike gastroözefageal reflü hastalığı gibi rahatsızlıkların tedavisi için değiştirilmiş yönetim algoritmalarının geliştirilmesidir. Ancak bu yenilik pek çok klinik, fizyolojik ve sosyoekonomik sonuç doğurmaktadır. Bu sonuçların bir kısmı, tekniğin avantaj hanesine, bir kısmı da dezavantaj hanesine eklenmektedir.

2.1. Tarihçe :

Cerrahide küçük insizyonlarla karın bölgesine erişme tekniği genelde laparoskopi olarak isimlendirilir(yunanca laparo “ böğür ” ve skopein “ izleme ”).

Bindokuzyüzbir yılında Almanya'dan Kelling bir köpekte sistoskop kullanarak ilk “minimal invazif” karın muayenesini gerçekleştirmiştir. On yıl sonra, İsveçli Jacobaeus intraabdominal sifiliz, tüberküloz, siroz ve maligniteleri teşhis etmek amacı ile hastalara laparoskopi uygulamıştır. Alman hepatolog Kalk karaciğer hastalıklarının tanısı için oblik izlemeli laparoskopu geliştirmiş ve biopsi için aksesuar portlar kavramını getirerek girişimsel laparoskopiyi haber vermiştir. Karın boşluğunda üstün bir aydınlatmayı sağlayan fiberoptikler, tutma, kesme ve koterizasyon cihazları geliştikçe basit tedavi işlemlerinin uygulanabilmesi mümkün olmuştur (55).

kalış süresinin kısaldığı ve laparoskopiden sonra daha hızlı iyileşme sağlandığı gibi vaatleri prospektif, randomize çalışmalarla doğrulandı (60).

Günümüzde, geleneksel tedavi stratejilerine kıyasla bu yeni prosedürlerin sonuçları ve maliyetleri yapılan detaylı çalışmalarla karşılaştırılmaktadır.

2.2. Pnömooperitonyum

Laparoskopiye güvenle yapabilmek için pnömooperitonyumun fizyolojisini anlamak esastır (23). Hava, pnömooperitonyum oluşturmak için kullanılan ilk gazdır, fakat kullanımından tamamen vazgeçilmiştir. Havanın başlıca dezavantajı hava embolisi riskidir. Hava embolisi havanın venöz yada arteryel dolaşıma girmesi ile oluşur. Laparoskopi sırasında oluşan hava embolisinin en yaygın mekanizması işlem sırasında kaçınılmaz olarak kesilen küçük venlerden olan embolizmdir. Venöz hava embolisi kalbe olan kan akımını azaltabilir yada durdurabilir, ya da nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. Ölüm sağ ventrikülde oluşan hava birikimi ile olur ve kan pompalamak yerine havayı sıkıştırır. Üçyüz ml kadar venöz havanın ölüme neden olabileceği düşünülmektedir. Arteryel hava embolisi, havanın kalbin sol tarafına girip daha sonra aorta geçmesi ile oluşur. Daha sonra hava koronerlere ya da serebral dolaşıma girebilir. Birçok gaz laparoskopik uygulamalar için test edilmiştir (1,10,24,22). Endikasyonları ve kontrendikasyonları en iyi anlaşılan ve laparoskopi için en uygun olduğuna karar verilen gaz karbondioksit (CO₂) olmuştur (25).

Laparoskopik işlemlerde insüflasyon için ideal ajan renksiz, fizyolojik olarak etkisiz, lazer koagülasyon ya da elektrokoter kullanımında patlayıcı olmamalıdır. Dokularda ajanın çözünebilirliği düşük olmalı, ameliyat için pnömooperitonyumun kolay temini ve kullanımını sağlayıcı olmalıdır. Kanda çözünürlük yüksek olmalı, venöz ya da arteryel

dolaşıma gazın istenmeyerek injeksiyonlarında etkisi minimum olmalıdır. İnsüflasyon gazı kullanışlı, ucuz ve nontoksik olmalıdır. Karbondioksit karbonun oksidasyonundan oluşan kokusuz, renksiz bir gazdır. Dokularda doğal olarak oluşan ve akciğer yolu ile atılan kullanışlı, stabil bir gazdır. Karbondioksit laparoskopik işlemlerde insüflasyon amacı ile en çok kullanılan gazdır. Avantajları; nispeten düşük riskli venöz gaz embolisi olasılığı vardır. Venöz gaz embolisi %0.0016 ile %0.013 oranında hayatı tehdit edici bir laparoskopik komplikasyondur. Karbondioksit gaz kabarcıkları, bu gazın yüksek suda çözünürlüğüne bağlı olarak kanda hızla çözünür (38,50). Yanıcı değildir, böylece laparoskopi sırasında elektrokoter kullanımını güvenli kılar. Dezavantajları; laparoskopi esnasında karbondioksit insüflasyonuna bağlı hiperkarbi ve asidozis son 30 yılda çok iyi anlaşılmış ve son yıllarda laparoskopik cerrahiye anlamlı kısıtlamalar getirmiştir. Karbondioksit karın boşluğuna yavaş yavaş verildiğinde periton yüzeyinden venöz dolaşıma difüze olur. Karbondioksit venöz sistem ile taşındığında akciğerler tarafından atılır ya da vücudun herhangi bir yerinde depolanır. Kan ya da alveolar depoları akla ilk gelen yer olmasına karşın, kemik gerçekten karbondioksitin tek en büyük rezervuarını oluşturur. Karbondioksit pnömoperitonyumu esnasındaki gibi açıkça karbondioksit maruz kalındığında, iskelet kası gibi diğer kısa süreli viseral depo organları önemli duruma gelir. Pnömoperitonyum esnasında karbondioksitin vücut depoları sürekli olarak artar. Uzun bir laparoskopik işlemi takiben biriken karbondioksitin vücuttan atılması ve vücut asit – baz dengesinin yeniden düzenlenmesi için birkaç saat geçmesi gerekmektedir (38). Bu postoperatif respiratuvar iyileşmeyi geciktirebilir. Pekçok çalışma hiperkarbinin, alveoler genişleme ve diafragmatik hareketlerin bozulmasına ikincil olarak oluşan peritoneal kavitenin genişlemesinden sonra ventilatör ölü boşluğun artmasından ziyade peritondan karbondioksit emiliminin artmasına bağlı olduğunu göstermiştir. Bikarbonat seviyelerinin sabit olmasında hiperkarbi ve asidozisin solunum orjinli olmadığını destekleyen ilave bulgulardır.

Artmış karbondioksitin dolaşım sistemine etkileri hem karbondioksitin direkt etkilerine hem de otonomik sinir sistemine santral dolaylı etkilerine bağlıdır. Karbondioksit ve asidozisin direkt etkisi, kalp kasılma gücünün azalmasına, pulmoner hipertansiyona ve sistemik vazodilatasyona yol açar (49). Hiperkarbinin santral dolaylı otonomik etkisi, taşikardi ve vazokonstriksiyon ile sonuçlanan yaygın sempatik stimülasyona yol açar.

Karbondioksit pnömoperitonyumun santral venöz basıncın, ortalama arteryel basıncın, pulmoner arter basıncın ve pulmoner vasküler direncin artması ile sonuçlanacağı gösterilmiştir. Asidoz ve hiperkarbi çeşitli kardiyopulmoner düzensizlik ile ilişkili olduğundan bu durum uzun ve daha komplike laparoskopik işlemlerin ya da respiratuar fonksiyonların zor dengelendiği hastalarda uygulanacak işlemlerin güvenliğini sınırlayabilir. Bundan dolayı anesteziist tarafından düzenlenen intraoperatif respiratuar kompensasyon (agresif hiperventilasyon ile dakika volümde artış gibi) , güvenli pH durumunu sağlamada gerekli olabilir. Bazı olgularda, artmış karbondioksit yükünün azaltılması mümkün olmayabilir ve laparoskopik işlemin açık işleme döndürülmesi gerekebilir (1). İlâveten kemik, kas ve diğer dokulardaki artmış karbondioksit birikimine bağlı hiperkarbi, cerrahi tamamlandıktan sonra da devam edebilir.

Sağladığı mükemmel sonuçlara rağmen laparoskopide uygulanan pnömoperitonyum belirli patofizyolojik değişikliklere neden olur. Karbondioksit pnömoperitonyum patofizyolojisinin anlaşılması ise komplikasyonların en aza indirilmesine yardımcı olur. Pnömoperitonyumun farklı türlerde değerlendirilmesi yapılmışsa da CO₂ pnömoperitonyumu sırasındaki esas patofizyolojik değişiklikler kardiyovasküler sisteme aittir. Abdominal insüflasyonun hemodinamik değişikliklere yol açtığını gösteren çalışmalar vardır. Köpeklerde CO₂' in 15 mmHg basınç ile 180 dakika boyunca karın içinde yaptığı gerginliğin kalp hızını daha belirgin olmak kaydıyla, safen ven basıncı, pH ve PaO₂ basıncını azalttığı görülmüştür (23). Bu değişiklikler ventile edilen sağlıklı köpekler için fizyolojik olarak kabul edilebilir sınırlarda bulunmuştur. Yavru domuzlarda CO₂ insüflasyonu ile karın içi basıncı 10 ile 15 mmHg' da tutulmuş ve metabolik ve hemodinamik etkiler araştırılmıştır. Sonucunda bu modelde belirgin asidemi, hiperkapni ve oksijenizasyonda azalma ile CO₂'in dışarı atılmasında artış olduğu gözlenmiştir (8). Yine domuzlarda yapılan başka bir çalışmada laparoskopik bypass uygulaması sırasında helyum ile oluşturulan pnömoperitonyumun CO₂ ile oluşandan daha az hiperkarbi ve asidoza yol açtığı görülmüş ve ameliyat sonrası dönemde PaCO₂'ı çok daha hızlı normale dönmüştür (7). Yazarlar insanda yapılan laparoskopik gastrik bypass ameliyatlarında da helyumun yararlı olacağını öne sürmüşlerdir.

İnsüflasyonda CO₂ ve N₂O'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hemodinamik değişiklikler 20 mmHg basınç altında ölçülmüştür (19). Her ikisinde kardiyovasküler

performansı bozduğu ancak CO₂ 'in arteriyel kan basıncını daha iyi koruduğu öne sürülmüştür. Sedatize atlarda insüfle edilen CO₂ ile karın içi basıncı 15 mmHg'a kadar çıkarılmış ve 60 dakika sonunda kardiyovasküler etkiler incelenmiştir (17). Bu süre sonunda PaO₂'nin belirgin olarak yükselmesi ve kor vücut sıcaklığının düşmesi dışında sistemik arteriyel basınç, sağ atriyal basınç, kalp hızı ve kardiyak atım hacminin değişmediği görülmüştür (31).

Karbondioksitin preperitoneal alana verildiği bir deneysel çalışmada birer buçuk saat 10 ve 15 mmHg basınç uygulaması sonrası hemodinamik parametreler değerlendirilmiştir. Preperitoneal alana insüfle edilen CO₂, 10 mmHg basınçta hemodinamik ve kan gazları değişikliklerine neden olmadığı halde 15 mmHg'da pH ve kardiyak outputta azalma ile santral venöz basınç ve CO₂ retansiyonunda artmaya neden olduğu saptanmıştır (70).

Laparoskopik uygulamaların hemodinamik ve solunum ile ilgili komplikasyonları kadar endokrin komplikasyonları da deneysel çalışmalara konu olmuştur (41). Karın içine ayrı ayrı hava, N₂O ve CO₂ verilen domuzlarda, insüflasyon ayrıca hayvanlara sağ ve sol dekübit pozisyonlarında da uygulanmıştır. İnsüflasyon sırasındaki plazma katekolamin düzeylerinin, gaz tipi ve vücut pozisyonlarından etkilenmediği halde aşırı karın içi basıncına (20 mmHg) bağlı olarak arttığı ileri sürülmüştür (43). Bu artış portal drenaj bölgesindeki sempatik sinirlerin lokal aktivasyonunun göstergesi olarak kabul edilmiştir (58,61).

Düşük ve orta derecede karın içi basınç artışında (12 mmHg'nın altı) organ disfonksiyonları minimal ve geçici olduğundan patofizyolojik değişikliklerin sınırlı kaldığı kabul edilir. Laparoskopinin immünoloji ve tümör implantasyonuna etkileri de araştırılmıştır. Natürel öldürücü aktivite tümör metastazlarının önlenmesinde önemli bir rol oynar. Sıçanlarda dalak ve karaciğer natürel öldürücü aktivitesi üzerine CO₂ pnömoperitonyumu, gazsız laparoskopi ve laparotomi uygulamalarının etkisinin araştırıldığı çalışmada, pnömoperitonyum ve laparotomi yapılan sıçanlarda dalak ve karaciğer natürel öldürücü aktivitesi azaldığı halde, gazsız uygulamada değişiklik olmadığı görülmüştür (64). Natürel öldürücü aktivitesinin korunması için en uygun yaklaşımın gazsız girişim olduğu vurgulanmıştır.

Yine laparotomi ve CO₂ pnömoperitonyumu ile laparoskopi uygulanan farelerde, laparoskopik grupta peritoneal T lenfosit ve natürel öldürücü hücrelerinin sayısındaki azalmanın daha az olduğu ve sistemik ve intraperitoneal hücrel immün yanıtın daha az bozulduğu görülmüştür (85).

Karbondioksit ve helyum ile pnömoperitonyum oluşturulduktan sonra hücre içi patojen olan listeria monocytogenesis verilen farelerde hücrel immün yanıtı bakılmıştır. Dalak ve karaciğer homojenize edilmiş ve CO₂ pnömoperitonyumun intraperitoneal hücrel immüniteyi helyumdan daha fazla bozduğu gösterilmiştir (64).

Laparoskopinin tümör gelişimi üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. Sıçanlarda CO₂ pnömoperitonyumu ile yapılan laparoskopide hafif derecede (5–10 mmHg) artmış basınçta intraperitoneal tümör büyümesinin teşvik edildiği, ancak yüksek basınçta (15 mmHg) ise büyümenin durduğu görülmüştür. Yazarlar intraperitoneal basınçtaki artışın tümörlü konakçı immün sistemi etkilediğini ve immün baskılanmayı arttırdığını öne sürmüşlerdir (30).

Karbondioksit ve helyum ile karın içi insüflasyon yaratılan sıçanlarda, kolon adenokarsinomu DHD/K12TRb ile tümör oluşturulmuştur. Tümör gelişimi in vitro ve in vivo olarak değerlendirilmiştir (39). Tümör hücreleri in vivo, ex vivo şartlarda CO₂ insüflasyonu sonrası belirgin olarak artmıştır. Karbondioksitin in vivo koşullarda da subkutan tümör gelişimini helyum ve kontrol grubuna göre uyardığı görülmüştür. Hepatoma 3294A hücrelerinin intrahepatik olarak implante edildiği sıçanlarda laparoskopi için kullanılan değişik gazların tümör kitlesi, proliferasyonu ve apoptozis üzerine etkileri araştırılmıştır (36). Helyum ile pnömoperitonyum oluşturulan grupta CO₂, ksenon ve oda havası kullanılanlara göre tümör kitlesinin azaldığı ancak tümör hücre proliferasyonunda azalma ve tümör hücre apoptozisinde artma olmadığı görülmüştür. Yine helyumun tümör gelişmesini azalttığını gösteren başka deneysel çalışmalar da vardır (75). İntraabdominal CO₂ ve NO₂ insüflasyonunun anaerobik bakteriyel gelişmeye etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sıçanlara intraperitoneal olarak Bacterioides fragilis (ATCC 25285) suşu enjekte edilmiştir (74). Enjeksiyondan sekiz saat sonra peritoneal sıvı aspire edilerek agarlara inoküle edilmiştir. On altıncı saatte ise kurban edilen hayvanlardan elde edilen peritoneal materyal sayım için inoküle edilmiştir. Sonuçta sekiz ve on altıncı saatlerdeki peritoneal kontaminasyonda artış olduğu bulunmuştur. Bu CO₂

insüflasyonunun intraabdominal anaerobik bakteri gelişimini arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır. Yazarlar peritonitli hastalarda gazsız laparoskopi önermişlerdir. Yine peritonitli sıçanlarda CO₂ ve helyum insüflasyonunun bakteriyemi ve bakteriyel translokasyon üzerine etkileride araştırılmıştır. Pnömooperitonyum oluşturulan gruplarda yaratılan 14 mmHg basınç bir saat süre ile korunmuştur. Bakteriyemi için değişik saatlerde kan alınmış ve altı saatlik sürenin sonunda da sakrifiye edilen hayvanlardan karaciğer, dalak, akciğer ve mezenterik lenf nodları bakteriyel translokasyonu değerlendirmek için çıkarılmıştır. Karbondioksit pnömooperitonyumu oluşturulan grupta daha belirgin bakteriyemi olduğu ve bakteriyel translokasyondaki helyum lehine azalmanın ise anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir. Yazarlar peritonitli hastalarda helyum insüflasyonunun CO₂'e alternatif olabileceğini öngörmüşlerdir (37).

Farklı gazlarla değişik basınçlarda oluşturulan pnömooperitonyumun bakteriyel translokasyona etkisini araştıran çalışmada, gaz türünün değil de ortamda gazın olup olmamasının önemli olduğu sonucu çıkarılmıştır (26). Gerek helyum gerekse CO₂'in düşük basınçla verildiği gruplarda kontrollere göre bakteriyel translokasyon belirgin olarak artmıştır. Bakteriyel peritonitli köpeklerde oluşturulan CO₂ pnömooperitonyumun bakteriyemi, kan basıncı ve kan gazları üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada tüm parametrelerde tablonun daha da ağırlaşmadığı tespit edilmiştir (16).

2.3.Hemostaz ve koagülasyon :

Hemostaz, travma sonucu bütünlüğü bozulan damar veya damarlardan meydana gelen kanamayı durdurmak için organizmanın geliştirdiği bir dizi reaksiyondur. Trombositler fonksiyonel olarak pıhtılaşmayı başlatıcı, endotel hücreleri ise pıhtılaşmayı önleyici etkiye sahiptir. Endotel hücrelerinin içerdikleri antitrombin III kompleksi ve trombomodülin trombinin inaktive eder. Endotelin adenosin difosfat'ı (ADP) inaktivasyon etkisi de vardır. Trombositler ile endotelin antagonizması salgıladıkları çeşitli mediatörlerle pıhtılaşma-pıhtının önlenmesi ve erimesi sürecini belirler.

Normal hemostaz dört ana aşamada gerçekleşir:

- a) Vazokonstriksiyon
- b) Trombosit tıkaçı
- c) Pıhtı oluşumu
- d) Pıhtı oluşumunun durması ve pıhtı erimesi.

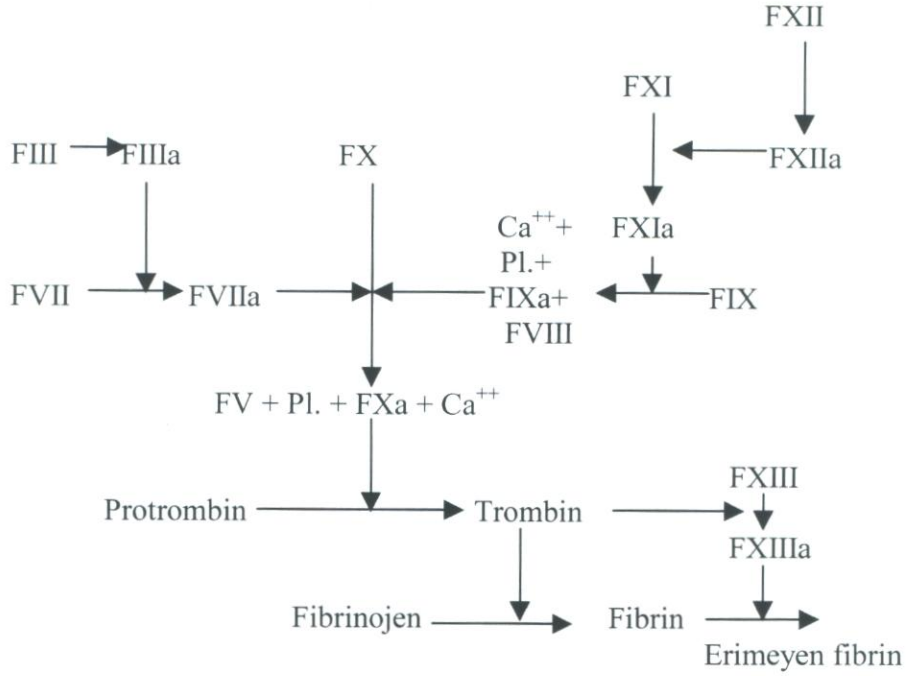
a)Vazokonstriksiyon: Kapiller ve orta büyüklükteki damarlardan oluşan kanama bu aşamada durdurulabilir. Küçük damar duvarındaki düz kaslar iki aşamalı kasılma gösterir. Nörojenik spazm 10-30 saniye, myojenik spazm 1 saat sürer. Damar duvarındaki düz kasların kasılmasında serotonin ve tromboxan etkilidir. Daha büyük damarlarda ise kasılma, innervasyon ve norepinefrini de gerektirir. Kanama, damar yaralanmasının şekli ile de ilgilidir, tam keside vazokonstriksiyon etkili olurken lateral keside kanama devam eder. Perivasküler doku basıncı da hemostazı sağlamada etkili lokal faktörlerden biridir.

b)Trombosit fonksiyonu: Travmatize olan damarlardan açığa çıkan subendotelyal kollajen liflere yapışan trombositler çekirdeksiz hücre parçacıklarıdır. Düşük RNA içerikleri nedeniyle protein sentezleyemezler ancak çeşitli granüller içinde pıhtılaşma şelalesi için önemli unsurları barındırırlar. Bunlardan biri ADP'dir ve trombositlerin psödopod çıkararak şekil değiştirmesini ve koagülasyon şelalesini başlatmada en önemli mediatördür. Açığa çıkan araşidonik asit tromboxan'a dönüşür ve kuvvetli vazokonstriksiyon sağlar. Ayrıca koagülasyonu başlatan trombosit faktör 3 salgırlar. Birbiri üzerine birikerek tıkaç oluşturan trombositler kanamayı durdurur (primer hemostaz). Bu süreye kanama zamanı denir (3.5-5 dakika). Von Willebrand faktörü, ADP, serotonin ana mediyatörlerdir.

c) Pıhtı oluşumu (koagülasyon): Bu olay, dolaşımındaki proenzimlerin aktive proteazlara dönüştüğü enzimatik aktivasyon aşamalarının sonunda protrombinin proteolitik bir enzim olan trombine dönüşme sürecidir. Başlangıç yollarına göre iki değişik pıhtılaşma yolu tarif edilmiştir. İntrinsik yolda, Faktör XII damar yüzeyinde ortaya çıkan bazı maddelere bağlanarak aktive olur ve sırasıyla Faktör XI, Faktör IX ve Faktör X'u aktive eder. İntrinsik sistem başlangıçta ekstrinsik sistem gibi kalsiyuma ihtiyaç göstermez. Ekstrinsik yolda ise bütün dokularda bulunan ve hücre hasarı oluşunca ortaya çıkan doku tromboplastini (Faktör III) Faktör VII ile birleşerek Faktör X'u aktive eder. Faktör X, Faktör V ile protrombin'i (Faktör II) trombin'e çevirir. Bu da fibrinojen'i (Faktör I) fibrine çevirir. Aktive faktörler daha sonra karaciğerde yıkılır.

Ekstrinsik-Sistem

İntrinsik-Sistem



Şekil 2.1:koagülasyon

Ekstrinsik yol "protrombin zamanı" (PT) ile ölçülür ve II, V, VII, X ve fibrinojen eksikliğinde uzun olarak ölçülür. Klinikte coumadin grubu antikoagulanların dozajı için sıklıkla kullanılır. Coumadin, II, VII, IX ve X uncu faktörlerin oluşumunda rol oynayan vitamin K redüktaz enzimini inaktive ederek etkisini gösterir. Warfarin ise K vitaminini tüketerek bu faktörlerin aktivitesini düşürür. İntrinsik yol "aktive parsiyel tromboplastin zamanı" (aPTT) ile ölçülür, test süresi VIII, IX, XI, XII. Faktörler ile birlikte protrombin zamanı ile tetkik edilen faktörlerin de eksikliğinde uzar. Yalnız F VII yetmezliğinde PT uzar, aPTT normaldir. aPTT, heparin gibi sistemik antikoagulanların etkisi ile anormal olarak uzar.

Trombin zamanı ise fibrinojenin fibrine dönüşüm süresidir, fibrinojen eksikliğini gösterir. Tromboplastin (F III), Ca⁺⁺ (F IV), ve F VIII dışında tüm koagülasyon faktörleri karaciğerde sentezlenir. Trombinin etkisi bozuk endotel alanı ile sınırlıdır. Dolaşıma kaçan trombin endotelden salgılanan trombomodülin'e bağlanarak ve bu da FV ve F VIII'I inaktive eden protein C'yi aktive ederek damar içi pıhtılaşma önlenir.

d) Pıhtı erimesi: Fibrin pıhtısı kendi sonunu hazırlayan plazminojeni de içerir. Plazma plazminojen düzeyi egzersiz, venöz tıkanma ve anoksi ile yükselir. Fibrin pıhtısı oluşurken plazminojen fibrine bağlanır. Plazminojen tPA, ürokinaz ve streptokinaz, F XII ve antitrombin III ile aktive olur. Antiplazmin ise plazminojenin aktivasyonunu önler. Plazmin genellikle 48 saat sonra aktive olur. Fibrinolize bağlı hemostaz bozukluğunda ise pıhtı erimesi iki saatten önce gerçekleşir. Pıhtılaşma olayının lokalize kalması için sistemik dolaşımında pıhtılaşmayı inhibe eden en önemli madde AT-III'dür. Heparin de AT-III'e bağlanarak aktivitesini arttırmak suretiyle etkisini gösterir.

2.4. Tromboelastografi (TEG)

Tromboelastografi koagülasyon sırasında kanın viskoelastik özelliklerini değerlendirmek için kullanılır. Pıhtılaşmanın safhalarını fibrin- trombosit etkileşiminden başlayarak trombosit agregasyonu, pıhtı oluşumu ve pıhtı erimesi dahil olacak şekilde gösterir. Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) için santrifüj edilmiş plazma bölümleri kullanılıp koagülasyon kaskadının belli bir bölümü incelenebilirken TEG ile tam kan kullanılmaktadır.

Tromboelastografi 1948'de Hartert tarafından geliştirilmiştir (33). Yöntem bu dönemde yalnızca araştırmalarda kullanılmış ve yaygın kullanım alanı bulamamıştır; çünkü bu ilk tanımlanan yöntemde kanın birkaç dakika içinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bindokuzyüzseksenli yıllardan itibaren özellikle intraoperatif koagülopatinin değerlendirilmesi için kullanımı artmıştır. Öncelikli olarak kullanıldığı alanlar kalp cerrahisi ve karaciğer naklidir (34,77,12,15,68,27). Tromboelastografi ile değerlendirmenin intraoperatif ve postoperatif kan transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (76,78).

Tromboelastografi pıhtı dayanıklılığını sürekli olarak değerlendirebilir. Pıhtı dayanıklılığı; koagülasyon aktivasyonu, örnekteki trombosit/fibrinojen miktarı ve fibrin ağının polimerizasyon/çapraz bağ oluşturmaya dayanan fonksiyonel bir parametredir. Polimerizasyon süreci PT ve aPTT ile değerlendirilemez. Protrombin zamanı ve aPTT analizi ilk fibrin liflerinin oluşumuyla sona erer. Pıhtının oluşma zamanı, hızı, gücü ve dayanıklılığı, oluşan pıhtının hemostazi sağlayıp sağlayamayacağını gösterir. Özellikle fibrin polimerizasyonu, çapraz bağ oluşumu (cross-linking) ve fibrin-trombosit etkileşimini ve sonuçta pıhtı dayanıklılığını göstermede önemlidir.

Rotasyon tromboelastogram (ROTEG) ile zaman sorunu ortadan kalkmıştır. Değerlendirme için 0.3 ml citrat ile antikoagüle edilmiş kan yeterlidir. ROTEG ile 7 ayrı kit değerlendirmesi mümkündür. Ekstrinsik tromboelastogram (EXTEG); doku faktörü ile aktif hale gelir. Faktör VII, X, V, II, I ve trombosit fonksiyonunu değerlendirir. İntrinsik tromboelastogram (İNTEG); intrinsik koagülasyon aktive edicileri ile aktif hale gelir. Faktör XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I ve trombosit fonksiyonunu değerlendirir. Aprotinin tromboelastogram (APTEG); aprotinin varlığında doku faktörü (TF) ile aktive olur (EXTEG+aprotinin). Aprotinin fibrinolizi inhibe eder. Hiperfibrinolizi gösterir. Fibrinojen tromboelastogram (FIBTEG); GP IIb/IIIa inhibitör varlığında TF aktivasyonu GP IIb/IIIa inhibitörü pıhtıdaki trombosit katkısını engeller. Böylece ortaya çıkan pıhtı yalnızca fibrinojenden etkilenir. Fibrinojen/platelet diferansiasyonu, fibrin polimerizasyon bozukluğu gösterilir. Heparinaz tromboelastogram (HEPTEG); heparinaz varlığında intrinsik aktivasyonu gösterir. Heparin sağlaması için kullanılır. İNTEG ile birlikte kullanılır. Ecarin tromboelastogram (ECATEG); hirudin yada diğer trombin inhibitörleri varlığının saptanmasında kullanılır. Hirudin, agatroban yada diğer direkt trombin inhibitörlerinin engellediği pıhtılaşmanın son bölümü için hassastır. Heparine bağlı trombositopenide lepirudin tedavisinin değerlendirilmesinde önemlidir. Faktör XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I ve trombosit fonksiyonunu değerlendirir. Native tromboelastogram (NATEG); tarama testidir. Trombosit fonksiyonu, fibrin polimerizasyonu; heparin, LMWH yada hirudin için hassastır.

Ölçülen parametreler:

Clotting time (CT): Koagülasyon aktivasyonunu gösterir. Ölçümün başlama zamanından pıhtı oluşumunun başlamasına kadar geçen süredir. Koagülasyon faktörleri, inhibitörleri, trombosit fonksiyonları ve antikoagülan ilaçlara bağlıdır. Özellikle intraoperatif kanamalarda önemlidir; kanama kaynağının koagülasyon sisteminden mi yoksa cerrahi teknikten mi olduğunu gösterir. Teknik olarak 2 mm artış gözlenir. Grafikte CT renk değişikliği ile belirlenir. Azalması hiperkoagülasyon ve tromboz riskini gösterir. Uzaması pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği, hatalı trombosit fonksiyonu, fibrin polimerizasyon bozuklukları ve heparin varlığında olur.

Clot formation time (CFT): Pıhtı oluşum dinamiğini yansıtır. Pıhtı oluşumunun başlamasından itibaren 20 mm'lik bir genişliğin gelişmesine kadar geçen süredir.

Uzaması fibrinojen eksikliğinin göstergesi olabilir. Pıhtı oluşum hızını gösteren açđ da (α) dar olduğunda fibrinojen eksikliğini gösterir. Bu tür durumlarda kriyopresipitat verilebilir. Azalması hiperkoagölasyon ve tromboz riskini göstermektedir. Uzaması hatalı trombosit fonksiyonu, F XIII eksikliği, fibrin polimerizasyon bozuklukları, heparin varlığını gösterir.

Maximum clot firmness (MCF): Fibrinojen konsantrasyonu, trombosit fonksiyonu, fibrin yıkım ürünleri, fibrinoliz fonksiyonları ve F XIII aktivitesine bağlıdır. Seviyenin azalması trombosit verilmesini gerektirebilir. Beraberinde clot lizis zamanı da uzamışsa bu hiperfibrinoliz göstergesi olabileceğinden antifibrinolitik ajanların verilmesi düşünölebilir. Tedavinin yönlendirilmesinde hastanın kliniği önemlidir. Ölçüm sırasında ulaşılan maksimum pıhtı sertliğini tanımlar. Tromboelastogramda görölen maksimum dikey büyümedir. Artması hiperkoagölasyon ve tromboz riskini gösterir. Azalması hatalı trombosit fonksiyonu, fibrinojen eksikliği, fibrin polimerizasyon bozuklukları, aşırı hiperfibrinoliz, ileri derecede pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği, yüksek antikoagölün konsantrasyonlarında olur.

Fibrinoliz: Maximum lysis (ML), ölçüm sırasında pıhtı sağlamlığının azalmasını gösterir.

Pıhtılaşma devam ettiği sürece tromboelastogram ekrandaki dört kanalda sonuçları göstermektedir. Farklı fazlar değişik renklerle tanımlanmaktadır. Gösterilen eğriler gerçek zamanlıdır. Belirli bir test fazı sonrasında hesaplar tamamlandığında hesaplanmış sayısal parametreler ortaya çıkmaktadır. Belirli aralıklarla pıhtı sertliğide hesaplanmaktadır. Bu şekilde elde edilen sonuçlarla normal örneklerin sonuçlarının hızlı bir şekilde karşılaştırılması yapılabilmektedir. Tepkime tamamlanmasa bile deneyimli bir kullanıcı, kan alındıktan 10 – 15 dakika sonra pıhtılaşma görüntüsünü değerlendirerek tedavi için karar verebilmektedir. Tromboelastografi ile cerrahi kanamalar ve hemostaz bozukluklarının ayırımı, hemostazın temel yollarındaki anomalilerin yerinin hızla belirlenmesi, hedeflenen tedavi için bilgi edinilmesi ve tedavinin yararının izlenmesi sağlanabilmektedir.

İntrinsik tromboelastografi ; genel tarama testidir, tedavinin izlenmesi amacı ile de kullanılır. HEPTEG ile birlikte kullanılır. Anormal sonuçların önemli nedenleri; klinik olarak önemli intrinsik pıhtılaşma faktörleri eksikliği (başlıca CT, CFT anormal, şiddetli

olgularda MCF), heparin, DMAH, hirudin ve diğer antikoagülanlar (CT, CFT, sıklıkla MCF), trombosit fonksiyon bozuklukları (CT, CFT, MCF) ve hiperfibrinolizdir.

Extrinsik tromboelastografi; genel tarama testidir, tedavinin izlenmesinde kullanılır. APTEG ve FİBTEG ile birlikte kullanılır. Anormal sonuçların önemli nedenleri ; klinik olarak önemli ekstrinsik pıhtılaşma faktörleri eksikliği (başlıca CT, CFT anormal , şiddetli olgularda MCF), yüksek konsantrasyonlarda heparin, DMAH, hirudin ve diğer antikoagülanlar (CT, CFT, sıklıkla MCF), trombosit fonksiyon bozuklukları (CT, CFT, sıklıkla MCF) ve hiperfibrinolizdir.

Heparin tromboelastografi; heparin, DMAH tanımlanması, tedavinin izlenmesi (heparin, protamin), heparin uygulanan hastalarda diğer koagülopatilerin belirlenmesinde, İNTEG ile birlikte kullanılır. Tam veya kısmi normalizasyon örnekteki heparin benzeri aktiviteyi göstermektedir.

Fibrinojen tromboelastografi; EXTEG ile birlikte çalışılmalıdır. Pıhtı oluşmasına trombositlerin katkısı GP II b/ III a trombosit antagonistinin eklenmesi ile geniş ölçüde inhibe olmaktadır. İki test arasındaki fark trombositlerin farkıdır. Fibrinojen tromboelastografi yönteminde pıhtının sertliği fibrinojenin katkısını göstermektedir. Fibrinojen tromboelastografi trombosit ve fibrinojenin katkısının belirlenmesi, fibrin polimerizasyon bozukluklarının tanımlanması, trombosit fonksiyon bozukluklarının tanımlanması ve trombosit, fibrinojen (kriopresipitat) veya taze donmuş plazma verilmesine karar verilmesinde kullanılmaktadır. Anormal sonuçların önemli nedenleri; tüketim, disfibrinojenemi, hiperfibrinoliz, F XII eksikliği veya tüketimi ve paraproteinlere (kanser hastalarında) bağlıdır.

2.5:Tromboza eğilim:

Hergün yeni bir hemostatik bozukluk saptanmasına karşın, venöz tromboemboli (VTE) tanısı alan olguların yaklaşık % 50'sinde halen bir neden saptanamamaktadır. Kalıtsal nedenler ileri yaşlarda da etken olabildiğinden tromboza eğilim sadece genetik yapı ve yaş ile sınırlı değildir. Üstelik yaş ve diğer edinsel faktörler tromboz için bazen kalıtsal nedenlerden daha güçlü risk faktörü olarak tromboz oluşturmaktadır. Venöz tromboemboli önlenilebilir ve ölüme yol açan bir hastalıktır. Bu hastalık farklı anatomik lokalizasyonlarda yerleşebilir, tekrarlayan ataklarla seyredebilir, geç dönem komplikasyonları ile hastanın yaşam kalitesini düşürebilir ve ülke ekonomisine büyük

oranda sağlık harcamalarına neden olabilir. Ayrıca tedavisi sırasında kullanılan ilaçlar ayrı bir morbidite ve mortalite nedenidir (79).

Patogenez ve epidemiyoloji:

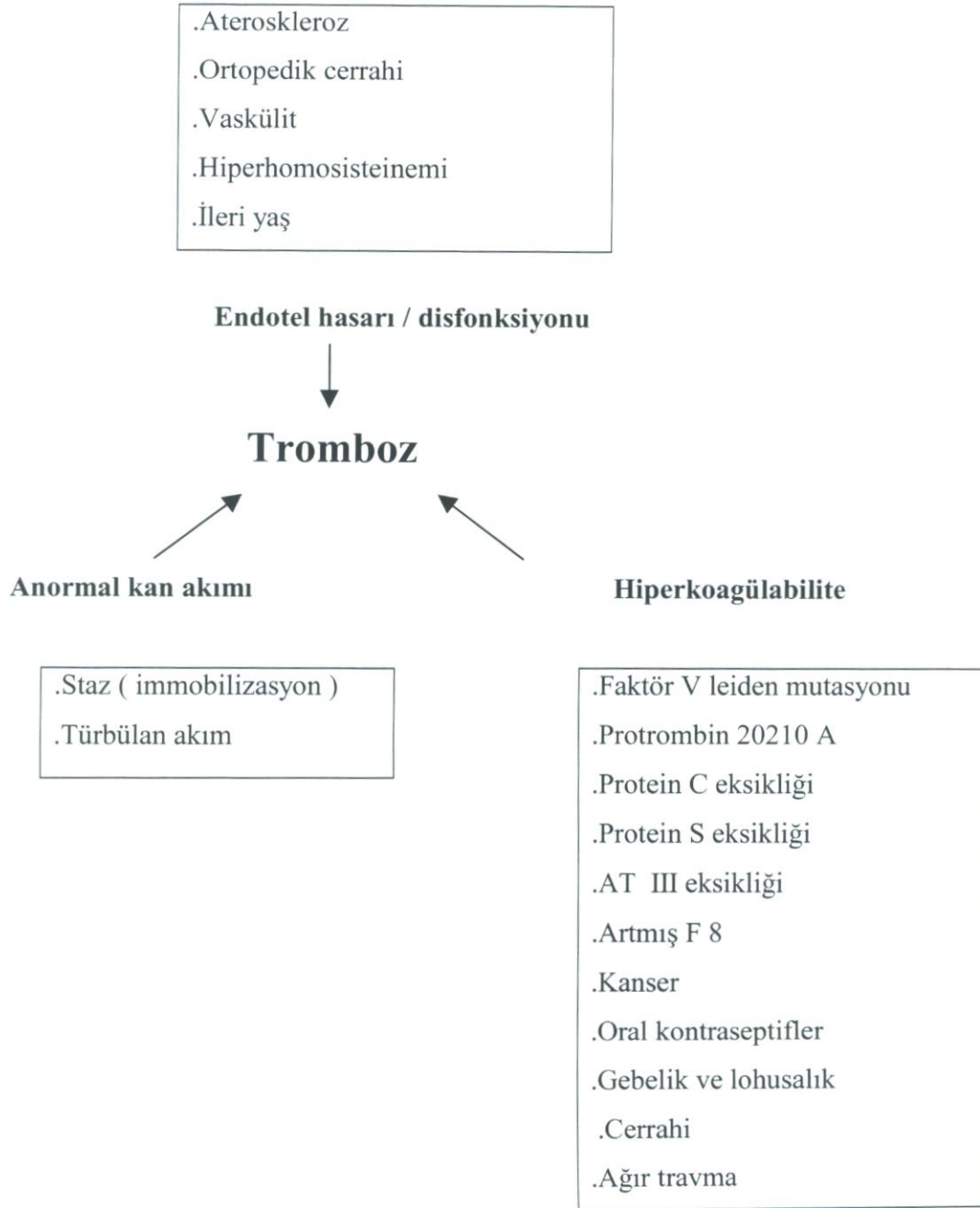
Venöz tromboz , venöz sistem içinde fizyolojik gereksinim olmadan pıhtı oluşmasıdır. Çoğunlukla alt ekstremitelerin derin venlerinde oluşan trombozlar, o ekstremitte ile ilgili lokal yakınmalara neden olabilmekte, bazen de kopup dolaşıma karışmak suretiyle pulmoner arter ya da dallarına ulaşp, bu damarları tıkayarak ölümcül bir komplikasyon olan pulmoner emboliye yol açabilmektedir. Pulmoner emboli (PE) kliniği ile gelen hastaların en az % 70' inde çoğunlukla asemptomatik olan alt ekstremitte ven trombozları belirlenmektedir. Proksimal ven trombozunda, örneğin femoral ven trombozu olan hastalarda % 10 ihtimalle semptomatik, % 50 ihtimalle de sessiz pulmoner emboli ortaya çıkmaktadır (86). Bu nedenle derin ven trombozu (DVT) ile PE'yi aynı hastalığın klinik varyantları olarak değerlendirmek doğru olacaktır.

Aslında, pıhtı oluşumuna yol açan biyokimyasal reaksiyonlar yalnızca damar hasarını takiben değil, vücudumuzda her an, ancak düşük hızlarda gerçekleşmekte fakat pıhtılaşma sistemini inhibe etmeye yarayan doğal antikoagölan sistemin ve pıhtıyı eriten fibrinolitik sistemin çabaları sonucunda, vasküler tıkanma yapabilecek fibrin polimerlerinin oluşmasına fırsat verilmemekte ve pıhtılaşma süreci kontrol altında tutulmaktadır. Normal koşullarda pıhtı oluşumunun engellenmesi lehinde olan ve ancak yaralanma gibi yoğun pıhtılaşma uyarımına yol açan hallerde tersine dönebilen hemostatik denge bazı kişilerde çok daha kolay bozulabilmektedir. Bir başka deyişle, bu kişilerde tromboz gelişme eşiği daha düşüktür.

Hemostatik dengeyi bozup tromboz oluşturabilen hastalık ya da haller 3 sınıfta toplanabilir.

1. Endotelin hasarlanması ya da işlev bozukluğu
2. Kan akımının bozulması
3. Kanın pıhtılaşma eğiliminin fazla olması (= hiperkoagülabilitte ya da tromboza eğilim)

Tromboza eğilime yol açan kalıtsal ve edinsel risk faktörleri şekil 2.1'de görölmektedir.



Şekil 2.2: Venöz tromboembolinin edinsel ve kalıtsal nedenleri

Endotel hasarı durumunda, endotelin antikoagülan etkisi bozulmakta ve ortaya yoğun miktarda pıhtılaşmayı uyaran moleküller çıkmaktadır. Alt ekstremitelerin ortopedik cerrahisi sırasında, femoral ven travmaya uğrayabilmekte ve diğer kolaylaştırıcı etmenlerle birlikte, bu hasar tromboz oluşumuna neden olmaktadır. Homosistein, endotel hasarına yol açabilen bir aminoasittir. Bu nedenden dolayı, kandaki düzeyi arttığında tromboz gelişebilmektedir. Akan su pislik tutmaz sözüne atfen akan kan pıhtı oluşturmaz demek mümkündür. Kan hızlı aktığı sürece herhangi bir damar lokalizasyonunda, mesela minimal travma neticesinde oluşan aktif pıhtılaşma faktörleri kolaylıkla süpürülüp uzaklaştırılabilmekte, o ortamda konsantre olup pıhtı oluşturmaları engellenebilmektedir. Staz bu mekanizmayı bozduğundan dolayı, venöz tromboz için iyi bilinen bir risk faktörüdür.

Bazı kişilerde, kan çok daha kolay pıhtılaşabilmektedir. Hiperkoagülabilité olarak adlandırılan bu duruma, genellikle doğal antikoagülan sistemin işleyişindeki bozukluklar yol açmakta, bazen de kanser örneğinde olduğu gibi, sistemik dolaşıma yoğun miktarda pıhtılaşma reaksiyonlarını tetikleyen moleküller salındığından dolayı tromboz oluşmaktadır. Hiperkoagülabilitenin kalıtsal ya da edinsel birçok nedeni vardır. Majör cerrahi işlemler ve ağır travmalar, gerek immobilizasyondan gerekse doku hasarına bağlı olarak yoğun miktarda doku faktörü açığa çıkmasından dolayı trombozu tetikleyebilir. Faktör 5 Leiden taşıyan kişilerde tromboz eğilimine yol açan pıhtılaşma sistemi bozukluğuna aktive protein C rezistansı (APCR) denilir. Aktive protein C rezistansı en sık rastlanılan kalıtsal hiperkoagülabilité nedenidir ve VTE ' li hastaların % 20 – 50 sinde vardır (18). Edinsel hiperkoagülabilitenin en sık nedenleri arasında ise, kanser ve antifosfolipid sendromu vardır (29). Oral kontraseptif kullanımı ve gebelik, doğal antikoagülan sistem üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı kan pıhtılaşma eğilimini arttırırlar. Venöz tromboemboli için yukarıda sözü edilenler dışında daha bir çok risk faktörü tanımlanmıştır ve halen de yeni genetik risk faktörleri araştırılmaktadır. Ancak, bunların ya prevalansı çok düşüktür ya da trombozla ilişkileri kesin olarak kanıtlanmamıştır. Venöz tromboembolinin yıllık insidansının, akut miyokard infarktüsünün yaklaşık yarısı olduğu bilinmektedir. Bu hastalığın yıllık insidansı ile ilgili

100.000'de 44 ila 145 arasında çok değişik rakamlar verilmektedir (72). Venöz tromboembolinin, özellikle PE'nin tanısındaki zorluklar, yalnızca hastanede yatan hastaların incelenmesi, yalnızca yaşlı populasyonun incelenmesi, otopsi yapma sıklığının ülkemizdeki gibi düşük olması ya da otopside belirlenen olguların insidans rakamlarına dahil edilmemesi gibi, birçok neden hastalık sıklığının bu denli farklı rapor edilmesine yol açmış olabilir. Venografi ile, kalça cerrahisi yapılan hastaların yaklaşık yarısında hiç semptom olmadığı halde, ven trombozu saptanabilmektedir. Belli hasta gruplarında, DVT'nun bu denli sık saptanması ve VTE'nin sessiz seyredebilmesi hastalık sıklığının belki de tahmin edilenden çok daha fazla olduğunu ve teşhis edilen hastaların buzdakiğının sadece su üstündeki kısmını oluşturduklarını düşündürmektedir.

Sık gelişmesi ve ölümcül olması nedeni ile, VTE özellikle geriyatrik yaş grubunu etkileyen bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmalıdır. Hastalığın primer ve sekonder profilaksisi konularında görüş birliğine varılmayan bir çok noktası vardır. Korunma politikaları belirlenirken dikkate alınması gereken hususlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Hastalık multifaktöriyeldir. Genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşmeleri ortaya çıkar. Genetik risk taşıyan kişilerin çevresel risk faktörlerinden korunması ya da bu sırada antikoagüle edilmeleri gerekir. Toplumdaki prevalansı oldukça yüksek olan FVL heterozigotluğu, tromboz insidansını 7 kat artırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımında risk yaklaşık 4 kat artmıştır. Bu iki risk faktörü yan yana geldiğinde, venöz tromboz riski logaritmik olarak artmakta ve 35 kat olmaktadır (71,89).

2. Aktive protein C rezistansı venöz tromboz dışında gebelik toksemisi, fetal kayıp gibi obstetrik komplikasyonlarla da ilişkili bulunmuştur. Gebelerde ya da oral kontraseptif kullanacak kadınlarda, APCR için rutin popülasyon taraması önerilmemektedir. Ancak, ailesinde APCR belirlenen kişilerin bu risk faktörü yönünden değerlendirilmesi uygun olacaktır.

3. Venöz tromboemboli kronik ve tekrarlayan bir hastalıktır. Bu hastalar, 10 yıl takip edildiklerinde % 30 ihtimalle nüks izlenebilmektedir. Her hiperkoagülabilitate nedeni aynı ölçüde tromboz ve dolayısıyla rekürrens riski taşımaz. Faktör 5 Leiden heterozigotlarının yarısında ömürleri boyunca hiç tromboz atağı görülmeyebilmektedir. Buna karşılık AT, PC ve PS eksikliklerinde tromboz kişi için adeta bir kaderdir. Tek risk faktörü FVL heterozigotluğu olan bir kişi ven trombozu geçirdiğinde ömür boyu antikoagülasyon

gerekmeyebilir. Ancak AT, PC ve PS eksikliklerinde daha radikal davranmak gerekir (53). DVT geçiren kişilerin sekonder profilaksisi planlanırken, altta yatan risk faktörlerinin şiddeti göz önünde bulundurulmalıdır.

4. Cerrahi işlemler VTE için en önemli risk faktörüdür. Özellikle ortopedik cerrahi ve beyin cerrahi üniteleri ile yoğun bakım ünitelerinin profilaksi stratejileri geliştirmeleri gereklidir.

2.5.1. Venöz tromboemboliye yol açan kalıtsal risk faktörleri:

Kalıtsal tromboza eğilim nedenlerini genetik olarak taşıyan bireylerde tromboz riski artmakla birlikte, bazı bireylerin yaşamları boyunca hiç trombotik atak geçirmemeleri veya tekrarlayan trombotik ataklar arasında uzun süren asemptomatik dönemler olabilmesi tek başına kalıtsal nedenlerin yeterli olmadığını, tromboz gelişiminde bazı edinsel faktörlerin katkısı olduğunu göstermektedir (53,48,18,72).

1. Antitrombin eksikliği
2. Protein C eksikliği
3. Protein S eksikliği
4. Aktive protein C direnci ve faktör V leiden mutasyonu
5. Hiperhomosisteinemi
6. Protrombin 20210 alleli
7. Faktör VIII yüksekliği*
8. Nadir nedenler:Disfibrinojenemi

Hipo-displazminojenemi

Heparin kofaktör II eksikliği

Histidinden zengin glikoprotein eksikliği veya yüksekliği

Faktör XII eksikliği

Plazminojen aktivatör inhibitör düzeyi yüksekliği

Doku plazminojen aktivatör eksikliği

Trombomodulin gen mutasyonları

* F VIII yüksekliği olan aileler gösterilmesine rağmen, bunlarda hala genetik bir bozukluk gösterilememiştir.

2.5.2. Edinsel risk faktörleri:

Venöz tromboemboliye neden olan edinsel faktörler oldukça geniş bir liste oluşturmaktadır. Edinsel tromboza eğilim tanısında kullanılan testlerin seçiminde büyük ölçüde hastanın anamnezi ve fizik muayene bulguları yönlendirici olmaktadır. Bunlara ek olarak yapılacak tam kan sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı ve temel biyokimyasal testler (kan şekeri, lipid profili, üre, protein elektroforezi gibi) ile hastalıkların çoğunu tanımlamak mümkündür. Tekrarlayan oral aftları olan venöz trombozlu hastalarda Behçet hastalığı düşünülmeli ve paterji testi yapılmalı, eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olan arteriyel trombozlu hastalarda vaskülitik sendromlar (Wegener, poliarteritis nodosa, Takayasu arteriti) incelenmelidir (4).

İleri yaş

Obesite

Genel cerrahi girişim

Ortopedik cerrahi girişim

Travma

İmmobilizasyon

Sigara kullanımı

Varisler

Gebelik

Postpartum dönem

Oral kontraseptif kullanımı, Hormon replasman tedavisi

Antifosfolipid sendromu

Behçet hastalığı, SLE ve diğer vaskülitler

Solid tümörler

Miyeloproliferatif hastalıklar

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

Nefrotik sendrom

Dissemime intravasküler koagülasyon

Heparine bağlı trombositopeni - tromboz

2.5.3. Cerrahi hastalıklarda venöz tromboemboli profilaksisi:

Venöz tromboembolide profilaksi derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi önlemek amacı ile yüksek riskli hasta grubunda uygulanmaktadır. Profilaksi üzerine çalışmaları yıllardır yürütülmesine rağmen, tedavide elde edilen başarılar kadar başarılı sonuçlar elde edilememiştir (2). Bütün cerrahi işlemler, cerrahi teknik, yandaş hastalıklar, trombofili ve fiziksel durumlar venöz tromboemboli riskini arttırır. Cerrahi teknikte, örneğin laparotomi, artroplasti, turnike kullanmak, primer veya sekonder cerrahi komplikasyonlar, genel anestezi veya epidural anestezi, cerrahi tanıda gecikme venöz tromboemboli riskini arttırmaktadır. Ancak bu risklere rağmen, profilaksi yapılmasında en çok tartışılan konu kanama riskinde artacağı düşüncesidir. Halbuki yüksek riskli hastalarda profilaksi yapılsa bile pulmoner emboli riski ortadan kaldırılamamaktadır. Bu nedenle terazinin bir yanına pulmoner emboliyi, diğer yanına da kanama riskini koyarak karar vermek gerekir.

Cerrahi hastalarda venöz tromboemboli riski artmakla birlikte trombofili araştırılması yapılmadığı için esas risk bilinemez. Bu nedenle tüm cerrahi ve medikal vakalar VTE profilaksisi için düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olmak üzere dört risk sınıfına ayrılırlar ve unutulmamalıdır ki en düşük risklerde bile pulmoner emboli riski vardır. Yalnız cerrahi yönden önemli olduğunu zannettiğimiz bu venöz tromboemboli riski aslında medikal hastalarda daha önemlidir ve pulmoner embolilerin % 75'i hastanede yatan ciddi medikal gruptaki hastalarda görülür. Bunun sonucu olarak ameliyat ettiğimiz hastalarda kalp krizi, nörolojik komplikasyonlar, hemipleji, kanser, gebelik, lohusalık, enfeksiyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi medikal hastalıkların eşlik etmesi venöz tromboemboli riskini daha da yüksektir ve ayrıca DVT geliştiği zaman da pulmoner emboliye bağlı ölüm oranları yüksektir. Profilaksinin çeşidini, süresini ve yoğunluğunu içinde olduğu risk sınıfı tayin eder.

Tablo 2.1'de kalıtsal ve edinsel VTE faktörleri ve risk katsayıları görülmektedir.

Risk katsayısı 1	Risk katsayısı 2	Risk katsayısı 3
Yaş 40-59 arası	Yaş > 60	Geçirilmiş DVT
İmmobilizasyon > 72 saat	Ağır travma	Geçirilmiş PE
Varis	Pelvik cerrahi	
Obesite	Total eklem replasmanı	
Konjestif kalp yetmezliği	Pelvis-uzun kemik kırığı	
KOAH	Nörocerrahi	
Uçak (> 5s) – araç (10s)	Maligniteler	
Bacakta ülser	Hiperkoagülasyon	
Gebelik, lohusalık	(kalıtsal tromboza	
İnflamatuvar barsak hastalığı	eğilim)	
Cerrahi işlem		
Nefrotik sendrom		
Miyokard infarktüsü		

Tablo 2.1: Kalıtsal ve edinsel VTE risk faktörleri ve risk katsayıları

Profilaksi için kullanılabilir yöntemler:

1. Farmakolojik yöntemler: Heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), oral antikoagülanlar, dekstran
2. Mekanik yöntemler: Dizaltı varis çorabı, intermitant pnömatik kompresyon cihazları (IPC)
3. Filtreler: Günümüzde profilaktik filtre kullanımı multitravmatik hastalarda PE oluşmasını engellemek içindir. Filtre kullanımının gerektiği travma hasta grupları; aktif kanama ve spinal kord hasarına bağlı kuadropleji ya da paraplejidir. Bu tip travma hastalarında filtre kullanımı ile PE insidanslarının azaldığı gösterilmiştir (47). Filtreler kalıcı filtreler, geçici filtreler ve geri çekilebilir filtreler olarak üç ana grupta toplanırlar. Filtre çeşitleri arttıkça, kullanımları daha pratik ve komplikasyon riskleri düşük hale getirilecektir.

Cerrahi hastalardaki risk seviyeleri sadece uygulanacak ameliyata bağılı değildir. Hem ameliyata bağılı risk faktörü hem de hastanın kendine ait risk faktörleri önemlidir. Düşük riskli cerrahi geçirecek bir hastanın örneğin paraplejisi varsa, hastanın DVT riski yükselir. Risk seviyeleri tablo 2.2’de gösterilmektedir.

Ameliyat	Hasta
Düşük risk 1 Üst eksterite Endoskopi Üroloji Küretaj Kolesistektomi	A VTE için risk faktörü yok
Orta risk 2 Alçı (alt ekst.) Vertebra ameliyatı (felç yok) Transvezikal prostatektomi Böbrek- mesane (Ca yok) Histerektomi Komplike apandektomi Crohn	B 40 yaş Varis Oral kontraseptif Östrojen/progesteron Dekompanse kardiyopati 4 günden fazla yatış Preoperatif enfeksiyon Postpartum (1 ay) Şişmanlık
Yüksek risk 3 Pelvis ve alt ekstremitte Kalça, femur, diz, vertebra Paralizi var, total sistektomi Radikal mastektomi Genital kanser Kolon Ca- kolektomi Pankreas (Ca)	C İlerleyen kanser Daha önce VTE Parapleji Myeloproliferatif hastalıklar FVL, AT, PC, PS eksikliği Antifosfolipid sendrom Protrombin G20210A hiperhomosisteinemi

Tablo 2.2: VTE risk seviyeleri

Düşük riskli hasta grubunda erken mobilizasyon yeterli olmakla beraber kalan tüm risk gruplarında DMAH'ler rutin olarak kullanılmaktadır. Risk sınıfı arttıkça DMAH'lerin dozları da artmakta ve en yüksek risk grubunda profilaksiye IPC eklenmelidir. Genel cerrahi hastalarında VTE risk sınıflaması, profilaksi doz ve süreleri tablo 2.3'de gösterilmektedir.

Düşük risk	Komplike olmayan minör cerrahi, Yaş < 40, Risk faktörü yok	Profilaksiye gerek yok	
Orta risk	1. 40 – 60 yaş ve risk faktörü yok 2. < 40 yaş, majör cerrahi, ek risk yok 3. Minör cerrahi ve ek risk faktörü var	Ameliyattan 12 saat önce düşük doz DMAH (< 4000 AntiXa/gün)	Mobilize olana kadar devam
Yüksek risk	1, > 60 yaş ve majör cerrahi 2. 40-60 yaş, majör cerrahi ve ek risk var 3.medikal hastalıklar	Ameliyattan 12 saat önce DMAH (=4000 AntiXa/gün)	Mobilize olana kadar fakat kanserde devam
Çok yüksek risk	1. > 40 yaş, majör cerrahi ve daha önceden VTE/kanser/trombofili 2. majör alt ekstremitte ortopedik cerrahisi politravma felç, spinal kord hasarı	DMAH (>4000 AntiXa/gün) + IPC Veya geçici filtre	21gün devam edilecek

Tablo 2.3:Genel cerrahi hastalarında VTE risk sınıflaması, profilaksi doz ve süreleri

Birçok çalışmada DMAH ile sırası ile düşük doz heparin, aspirin ve warfarin karşılaştırıldığında gerek güvenilirlik açısından gerekse etkinlik açısından DMAH'ler üstün bulunmuştur (6,59,46,80). Yoğun bakımlarda yapılan bir çalışmada profilaksiye rağmen, % 39 DVT tespit edilmiştir. Üst ekstremitede görülen tüm DVT'lerin hemen hepsi katetere bağlı iken, alt ekstremitedekilerin % 33'ü kateter nedeni ile oluşmuştur (28). Bu çarpıcı sonuç nedeni ile uzun süre kateter takılacak hastalarda DMAH ile profilaksi önerilmiştir (5,84). Profilaksidede dikkat edilmesi gereken bir diğer konu ise profilaksinin ne kadar devam ettirilmesi gerektiğidir. Yapılan tüm çalışmalar göstermiştir ki, venöz tromboz süreci hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk 2 ay içinde de devam etmektedir. Özellikle günümüzde hastaneden mümkün olduğunca çabuk taburcu ettiğimiz hastaların evde de profilaksilerinin devam etmesi gerektiğini unutmamak gerekir. Bazı hastalar erken taburcu edildikleri ve çıkış öncesi DVT taraması yapılmadıkları için asemptomatik hastalar belirlenememektedir. Özellikle ortopedik hastalarda erken mobilize edilmelerine rağmen, hastalar hastaneden de erken çıkarıldıkları için ortalama % 25'inde iki aya kadar pulmoner emboli gelişebilmektedir ve bu yüzden yüksek riskli ortopedi grubunda profilaksi uzun dönem yani 1 ile 1.5 ay arası yapılmaktadır. Uzatılmış profilaksi kanama insidansında artışa neden olmamaktadır. Uzun dönem profilaksiye ekonomik açıdan bakacak olursak taburcu olduktan sonra üç hafta devamlı profilaksi bir milyonda 601 hastanın hayatını kurtarmaktadır ve kurtarılan hastanın hayatının maliyetinin para ile ölçülemeyeceği bir gerçektir (28).

MATERYAL VE YÖNTEM:

Bu deneysel çalışma laparoskopik girişimler sırasında oluşturulan pnömoperitonyumun koagülasyona etkilerinin araştırılması amacı ile planlanmıştır. Çalışmada maddi kaynak araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları laboratuvarında deneysel amaçlı üretilmiş koloniden temin edilen 30 adet wistar-albino erkek sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar deney başlangıcında ortalama 250 – 300 gram ağırlığındaydılar. Sıçanların barındırıldığı odanın sıcaklığı 21 ± 2 idi ve odadaki aydınlatma 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsündeydi. Tüm deneysel işlemler aydınlık fazda yapıldı. Sıçanlar Avrupa standardı tip 4 polikarbon kafeslerde (380 x 200 x 590 mm boyutunda) standart sıçan – pelet yemleri ile ad libitum beslenerek barındırıldı.

Tüm deneysel işlemler Avrupa Birliği Kasım 1986 konsey direktifi ve Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları etik kurulunun yönergesine uygun olarak yapılmıştır. (karar numarası: 2006 / 13 – 10)

Her biri 6 adet sıçandan 5 grup oluşturulmuştur. Oluşturulan basınç miktarları ve işlem sonrası kan alınma saatleri tablo 3.1' de gösterilmiştir.

Grup	basınç	Kan alınma saati
1	Kontrol	
2	7 mmHg	1.saat
3	7 mmHg	6.saat
4	14 mmHg	1.saat
5	14 mmHg	6.saat

Tablo 3.1: Deney protokolü

Derin cerrahi cerrahi anestezi oluşturmak amacı ile 90 mg / kg ketamine + 10 mg / kg xsilazine karışımı intramuskuler yolla uygulandı.

kanının karın içi basıncı monitörize edildi. (Drager UM-3,Almanya) Basınç sürekli olarak planlanan değerlerde tutulmaya çalışıldı. İşlem sonrası planlanan saatlerde sitratlı tüplere intrakardiyak olarak kan alındı. Ötanazi yüksek volüm kan alınması ile uygulandı. Kan örnekleri özel bir koruma kabı kullanılmadan hemen işlem sonrası laboratuvara götürüldü. Örnekler Hacettepe Üniversitesi hematoloji laboratuvarında TEG cihazlarında ortalama 1 saat içinde çalışıldı.

Sonuçlar Kruskal – Wallis varyans analizi ile incelendi. Fark bulunması durumunda farkı yaratan grubu belirlemek için Kruskal – Wallis testine dayalı ikişerli karşılaştırma formülü kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

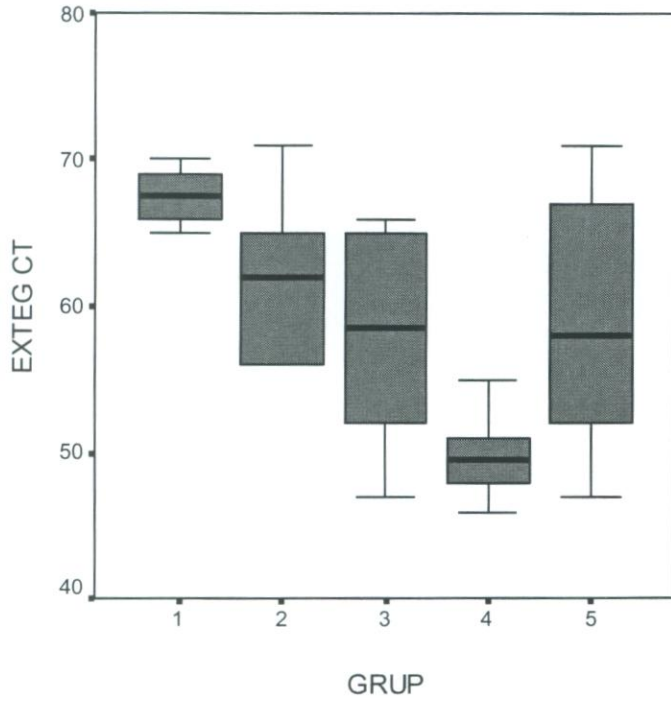
BULGULAR:

Extrinsik yolu değerlendiren EXTEG testinde CT ortalama 67.5 saniye (sn) iken düşük basınç uygulanan gruplarda 62 sn ve 57 sn, yüksek basınç uygulanan gruplarda ise daha belirgin bir kısalma meydana gelmiştir (49.8 sn ve 58.8 sn) (Tablo ve Şekil 4.1). Pıhtı oluşma süresi (CFT) değerlerinde ise benzer şekilde 48.6 sn olan değerler 28.3 sn'e gerilemiştir. Tablo 4.2'de görüldüğü gibi pıhtı oluşma süresindeki en büyük düşüş 4. grupta yani yüksek basınç uygulanan ve işlem sonrası 1. saatte kan alınan grupta görülmüştür. Alfa açısı değerlerinde ise CFT değerlerindeki azalmaya bağlı olarak yükselme görülmektedir. Fakat pnömoperitonyum grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo ve Şekil 4.3). Maksimum pıhtı sertliği açısından ise tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo ve Şekil 4.4).

İntrinsik yolu değerlendiren İNTEG testinde kontrol grubunda pıhtılaşma zamanı 107.8 sn, 14 mmHg gruplarında ise 63.6 ve 75.5 sn olarak bulunmuştur (Tablo ve Şekil 4.5). Pıhtı oluşma süresi özellikle yüksek basınç uygulanan ve işlem sonrası 1. saatte kan alınan grupta belirgin olarak kısalmıştır (Tablo ve Şekil 4.6). Alfa açısı bakımından kontrol grupları ve pnömoperitonyum oluşturulan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo ve Şekil 4.7). Maksimum pıhtı sertliği açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (Tablo ve Şekil 4.8). Aprotinin tromboelastografi yönteminde pıhtı oluşma zamanı 77.6 sn'den yüksek basınç uygulanan gruplarda 57.5 ve 67.1 saniyeye gerilemiştir (Tablo ve Şekil 4.9). Pıhtı oluşma süresinde de en belirgin kısalma yüksek basınç uygulanan ve işlem sonrası 1. saatte kan alınan grupta görülmüştür (Tablo ve Şekil 4.10). Alfa açısı kontrol grubu ve diğer gruplar arasında farklı olmakla beraber pnömoperitonyum grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo ve Şekil 4.11). Maksimum pıhtı sertliği açısından gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo ve Şekil 4.12). Fibrinojen tromboelastografide yüksek basınç uygulanan ve 1. saatte kan alınan grupta diğer gruplar arasındaki fark belirgindi (Tablo ve Şekil 4.13). Alfa açısı bakımından kontrol grubu ile 2. ve 4. grup arasında ve 3. grup ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo ve Şekil 4.14). Maksimum pıhtı sertliği açısından kontrol grubu ile 2., 4. ve 5. gruplar arasında ve 2. ve 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo ve Şekil 4.15). İstatistiksel ölçüm sıra değerleri tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Ekstrinsik tromboelastogram – pıhtılaşma zamanı

EXTEG CT	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	65	70	67,50	67,50	1,871
7 mmHg(1.saat)	56	71	62,00	62,00	5,831
7 mmHg(6.saat)	47	66	58,50	57,83	8,134
14 mmHg(1.saat)	46	55	49,50	49,83	3,061
14 mmHg(6.saat)	47	71	58,00	58,83	8,976

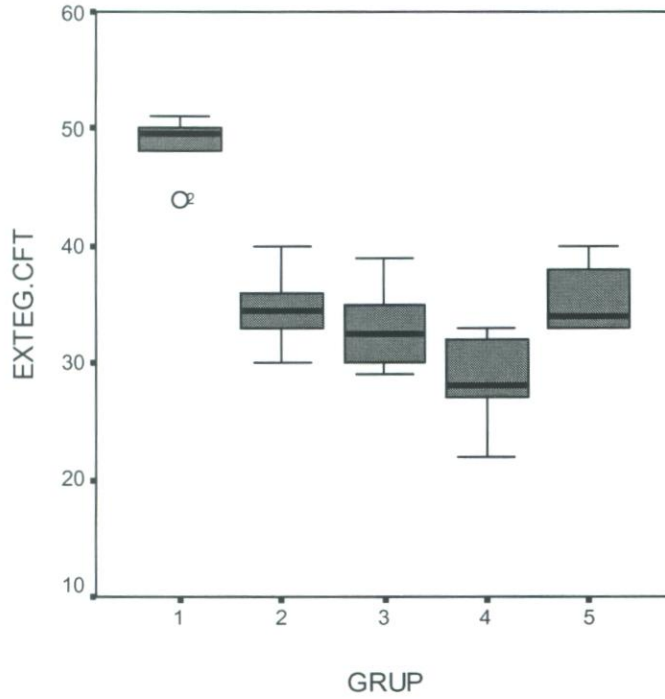


Şekil 4.1: Ekstrinsik tromboelastogram – pıhtılaşma zamanı

Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında pıhtılaşma zamanı açısından anlamlı fark tespit edildi ($p=0.005$). Kontrol grubunda ortalama 67.5 sn olan pıhtılaşma başlama zamanı özellikle 14 mm Hg basınç uygulanan girişim sonrası 1. saate kan alınan 4. grupta belirgin olarak kısalmıştır (ortalama 49.8 sn).

Tablo 4.2:Ekstrinsik tromboelastogram – Pıhtı oluşma süresi

EXTEG CFT	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	44	51	49,50	48,67	2,503
7 mmHg(1.saat)	30	40	34,50	34,67	3,327
7 mmHg(6.saat)	29	39	32,50	33,00	3,742
14 mmHg(1.saat)	22	33	28,00	28,33	3,983
14 mmHg(6.saat)	33	40	34,00	35,33	3,011

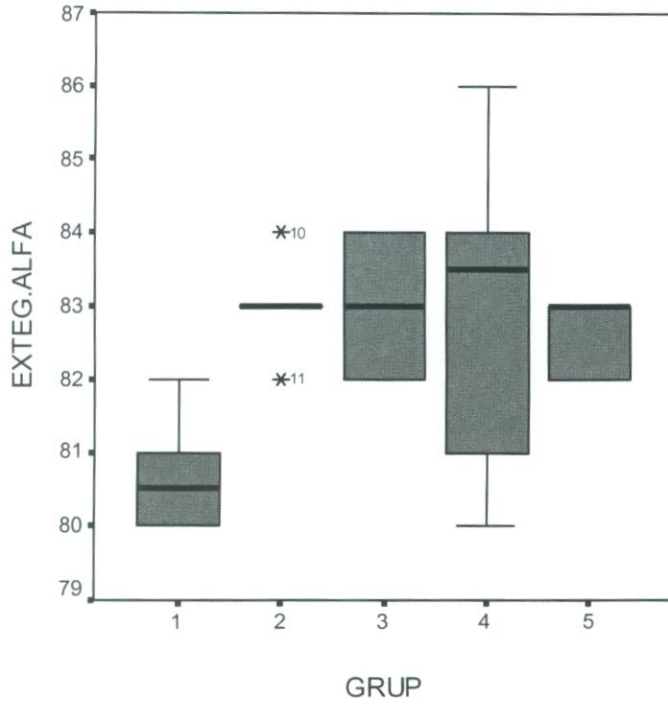


Şekil 4.2:Ekstrinsik tromboelastogram – Pıhtı oluşma süresi

Pıhtı oluşma süresi değerlerinde hem postop. 1. saatlerde hem de postop. 6. saatlerde hem 7 mmHg hem de 14 mmHg gruplarında kontrol gruplarına göre belirgin ve istatistiksel açıdan anlamlı kısalma tespit edildi ($p=0.001$). Pıhtı oluşma süresindeki en büyük düşüş 4. grupta yani yüksek basınç uygulanan ve postop. 1. saatte kan alınan grupta görülmüştür.

Tablo 4.3: Ekstrinsik tromboelastogram – alfa açısı

EXTEG ALFA	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	80	82	80,50	80,67	,816
7 mmHg(1.saat)	82	84	83,00	83,00	,632
7 mmHg(6.saat)	82	84	83,00	83,00	1,095
14 mmHg(1.saat)	80	86	83,50	83,00	2,191
14 mmHg(6.saat)	82	83	83,00	82,67	,516

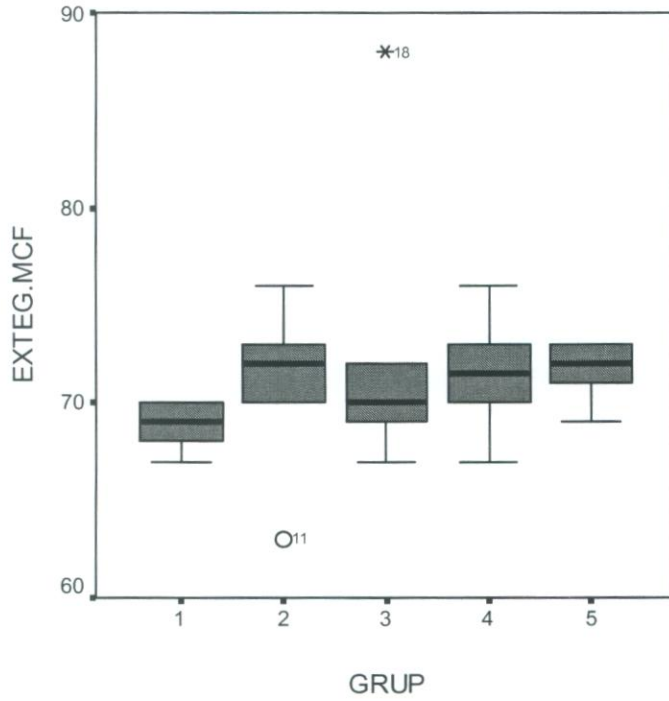


Şekil 4.3: Ekstrinsik tromboelastogram – alfa açısı

Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.022$). Pnömoreperitonyum uygulanan gruplar arasında ise fark tespit edilmemiştir.

Tablo 4.4:Ekstrinsik tromboelastogram – maksimum pıhtı sertliği

EXTEG MCF	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	67	70	69,00	68,83	1,169
7 mmHg(1.saat)	63	76	72,00	71,00	4,382
7 mmHg(6.saat)	67	88	70,00	72,67	7,685
14 mmHg(1.saat)	67	76	71,50	71,50	3,017
14 mmHg(6.saat)	69	73	72,00	71,67	1,506

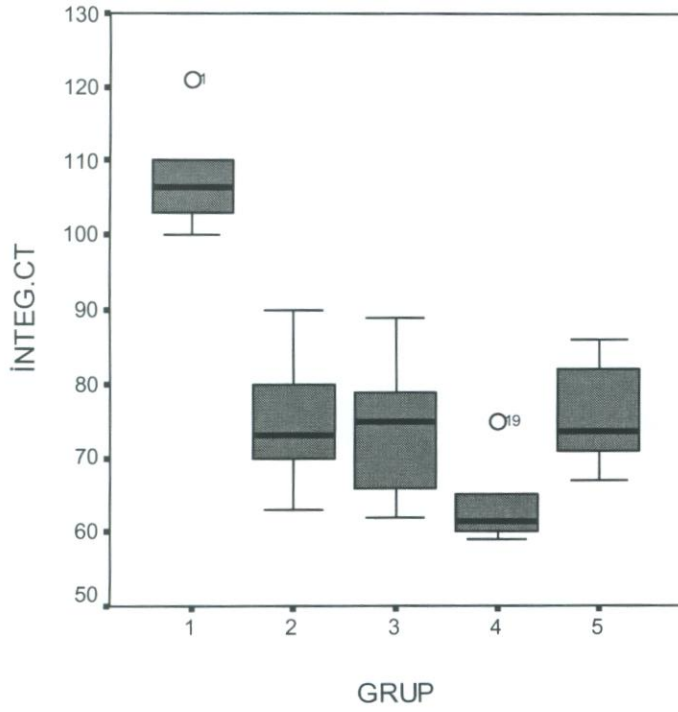


Şekil 4.4:Ekstrinsik tromboelastogram – maksimum pıhtı sertliği

Ölçüm sırasında ulaşılan maksimum pıhtı sertliği açısından kontrol grupları ile diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0.156$).

Tablo 4.5:İntrinsik tromboelastogram – pıhtılaşma zamanı

İNTEG CT	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	100	121	106,50	107,83	7,360
7 mmHg(1.saat)	63	90	73,00	74,83	9,261
7 mmHg(6.saat)	62	89	75,00	74,33	9,668
14 mmHg(1.saat)	59	75	61,50	63,67	5,989
14 mmHg(6.saat)	67	86	73,50	75,50	7,287

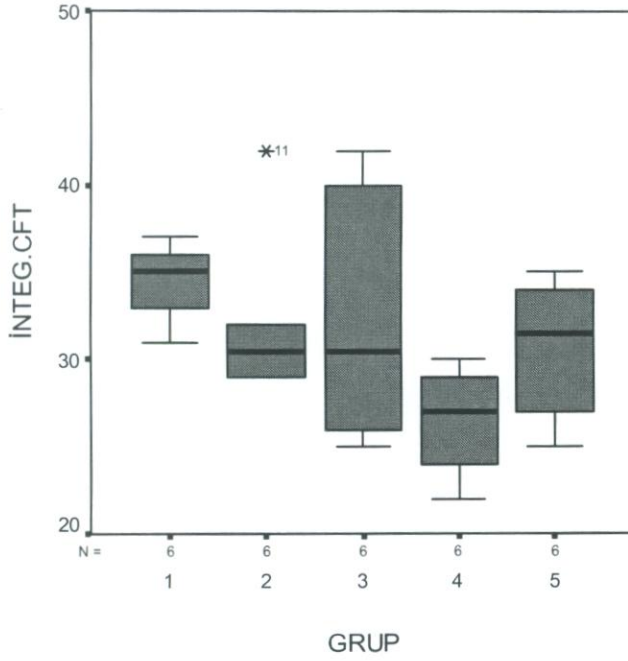


Şekil 4.5:İntrinsik tromboelastogram – pıhtılaşma zamanı

Tüm gruplarda özellikle 4. grupta kontrol grubuna oranla belirgin bir kısalma görülmektedir. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$). İkinci ve 4. grup arasındaki ve 4. ve 5. grup arasındaki farkta dikkat çekicidir.

Tablo 4.6:İntrinsik tromboelastogram – pıhtı oluşma süresi

İNTEG CFT	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	31	37	35,00	34,50	2,168
7 mmHg(1.saat)	29	42	30,50	32,17	4,956
7 mmHg(6.saat)	25	42	30,50	32,33	7,448
14 mmHg(1.saat)	22	30	27,00	26,50	3,082
14 mmHg(6.saat)	25	35	31,50	30,67	3,933

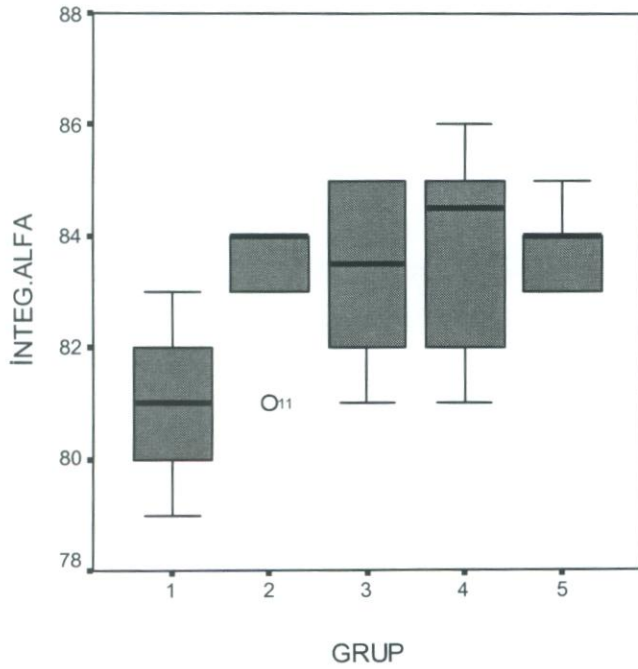


Şekil 4.6:İntrinsik tromboelastogram – pıhtı oluşma süresi

Pıhtı oluşma süresi açısından tüm gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.042$). İkili karşılaştırmada farkın özellikle kontrol grubu ile 2. ve 4. gruplar arasında olduğu görülmektedir.

Tablo 4.7:İntrinsik tromboelastografi – alfa açısı

İNTEG ALFA	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	79	83	81,00	81,00	1,549
7 mmHg(1.saat)	81	84	84,00	83,33	1,211
7 mmHg(6.saat)	81	85	83,50	83,33	1,633
14 mmHg(1.saat)	81	86	84,50	83,83	1,941
14 mmHg(6.saat)	83	85	84,00	83,83	,753□

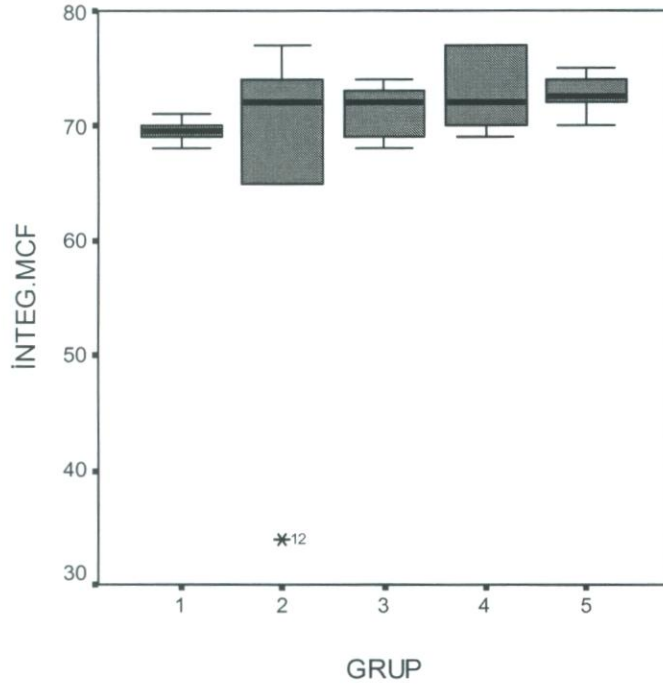


Şekil 4.7:İntrinsik tromboelastografi – alfa açısı

Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında alfa açısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.046$). Bu fark pnömoperitonyum uygulanan gruplarda tespit edilmemiştir.

Tablo 4.8:İntrinsik tromboelastogram – maksimum pıhtı sertliği

İNTEG MCF	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	68	71	69,50	69,50	1,049
7 mmHg(1.saat)	34	77	72,00	65,67	16,021
7 mmHg(6.saat)	68	74	72,00	71,33	2,422
14 mmHg(1.saat)	69	77	72,00	72,83	3,488
14 mmHg(6.saat)	70	75	72,50	72,67	1,751

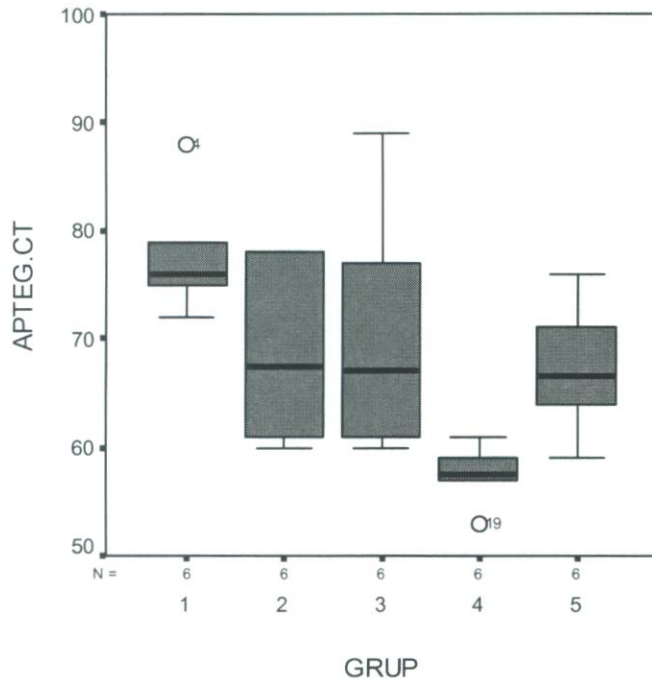


Şekil 4.8:İntrinsik tromboelastogram – maksimum pıhtı sertliği

Maksimum pıhtı sertliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır ($p=0.218$).

Tablo 4.9:Aprotinin tromboelastogram – pıhtılaşma zamanı

APTEG CT	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	72	88	76	77,67	5,574
7 mmHg(1.saat)	60	78	67,50	68,67	8,189
7 mmHg(6.saat)	60	89	67,00	70,17	11,197
14 mmHg(1.saat)	53	61	57,50	57,50	2,665
14 mmHg(6.saat)	59	76	66,50	67,17	5,913

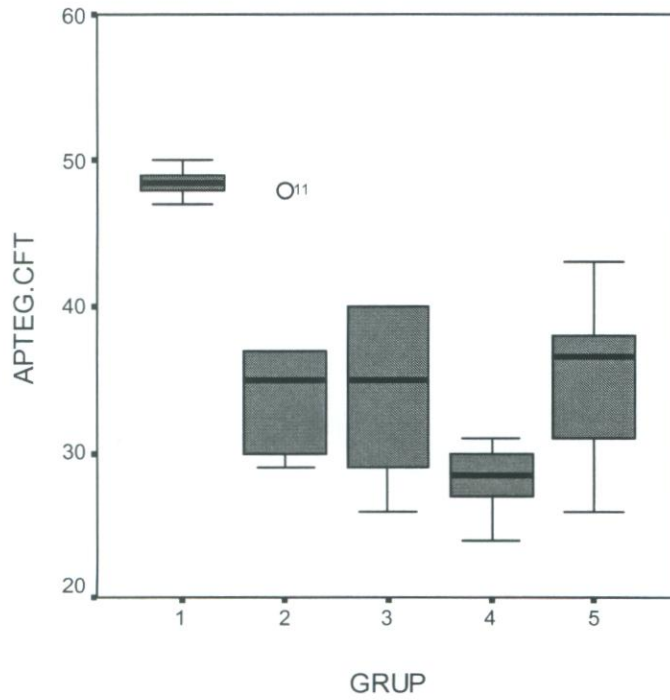


Şekil 4.9:Aprotinin tromboelastogram – pıhtılaşma zamanı

4. grup ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.003$). Ayrıca kontrol grubu ile yüksek basınç grubu arasında ve düşük basınç grubu ile yüksek basınç grubu arasında ve yüksek basınç grubunda 1. ve 6. saatler arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Tablo 4.10:Aprotinin tromboelastogram – pıhtı oluşma süresi

APTEG CFT	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	47	50	48,50	48,50	1,049
7 mmHg(1.saat)	29	48	35,00	35,67	6,802
7 mmHg(6.saat)	26	40	35,00	34,17	6,014
14 mmHg(1.saat)	24	31	28,50	28,17	2,483
14 mmHg(6.saat)	26	43	36,50	35,17	5,913

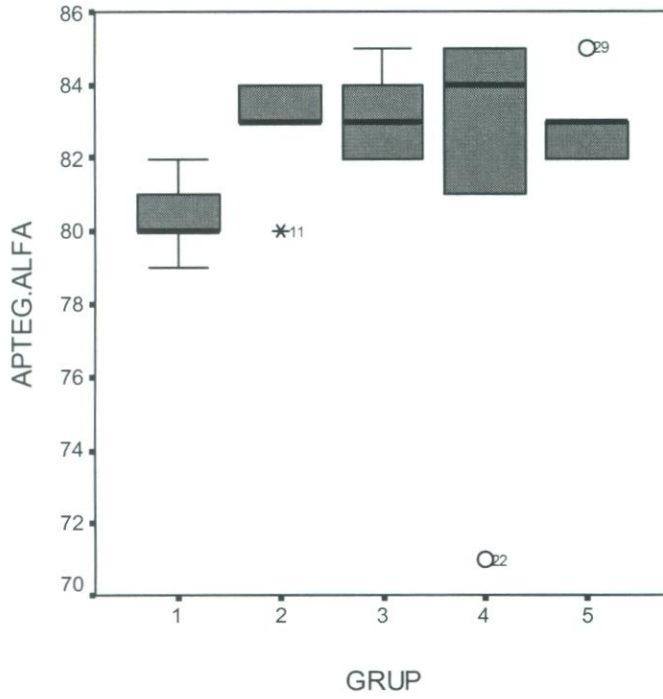


Şekil 4.10:Aprotinin tromboelastogram – pıhtı oluşma süresi

Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir($p=0.002$). Gruplar içi ikili karşılaştırmada 2. ve 4. grup ile 4. ve 5. grup arasında belirgin fark dikkati çekmektedir.

Tablo 4.11:Aprotinin tromboelastogram – alfa açısı

APTEG ALFA	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	79	82	80,00	80,33	1,033
7 mmHg(1.saat)	80	84	83,00	82,83	1,472
7 mmHg(6.saat)	82	85	83,00	83,17	1,329
14 mmHg(1.saat)	71	85	84,00	81,67	5,428
14 mmHg(6.saat)	82	85	83,00	83,00	1,095

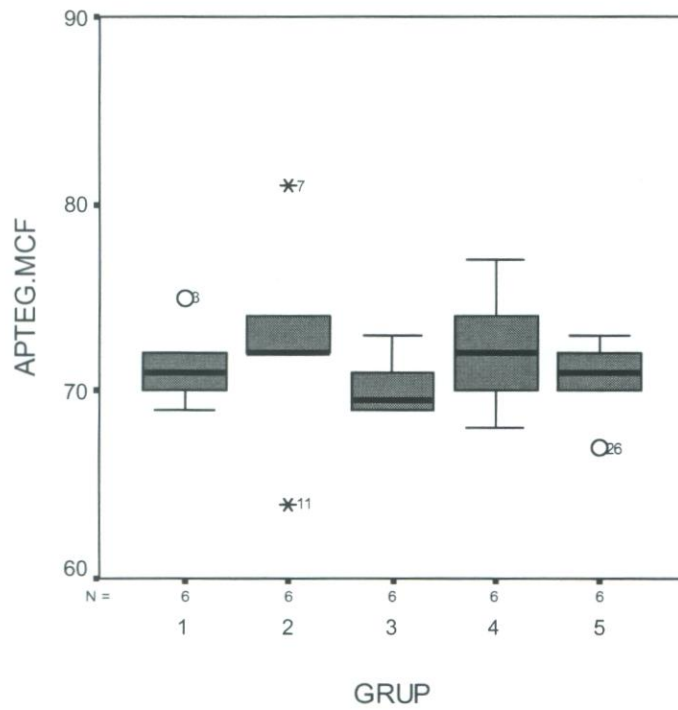


Şekil 4.11:Aprotinin tromboelastogram – alfa açısı

Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.048$). Pnömomperitonyum oluşturulan gruplar arasında ise belirgin fark bulunmamıştır.

Tablo 4.12:Aprotinin tromboelastogram – maksimum pıhtı sertliği

APTEG MCF	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	69	75	71	71,33	2.066
7 mmHg(1.saat)	64	81	72,00	72,50	5,431
7 mmHg(6.saat)	69	73	69,50	70,17	1,602
14 mmHg(1.saat)	68	77	72,00	72,17	3,371
14 mmHg(6.saat)	67	73	71,00	70,67	2,066

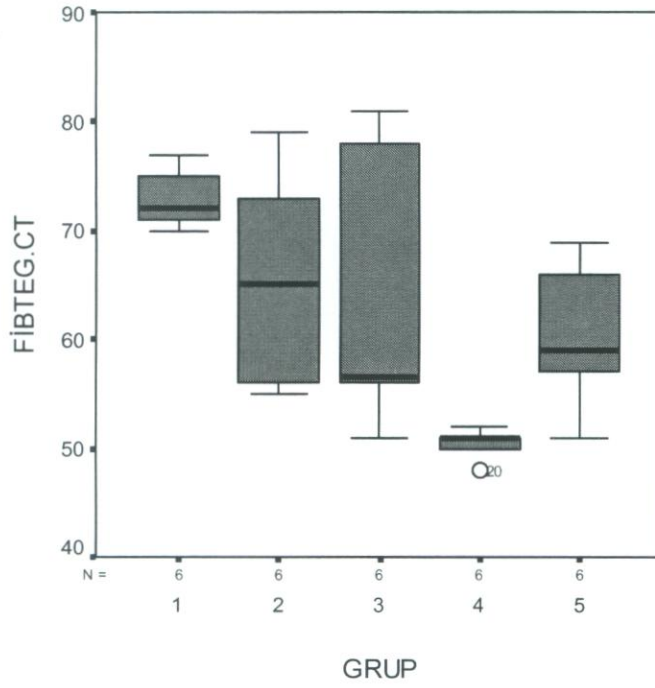


Şekil 4.12:Aprotinin tromboelastogram – maksimum pıhtı sertliği

Maksimum pıhtı sertliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır ($p=0.499$).

Tablo 4.13:Fibrinojen tromboelastogram – pıhtılaşma zamanı

FİBTEG CT	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	70	77	72	72,83	2,714
7 mmHg(1.saat)	55	79	65,00	65,50	9,397
7 mmHg(6.saat)	51	81	56,50	63,17	12,859
14 mmHg(1.saat)	48	52	51,00	50,50	1,378
14 mmHg(6.saat)	51	69	59,00	60,17	6,585

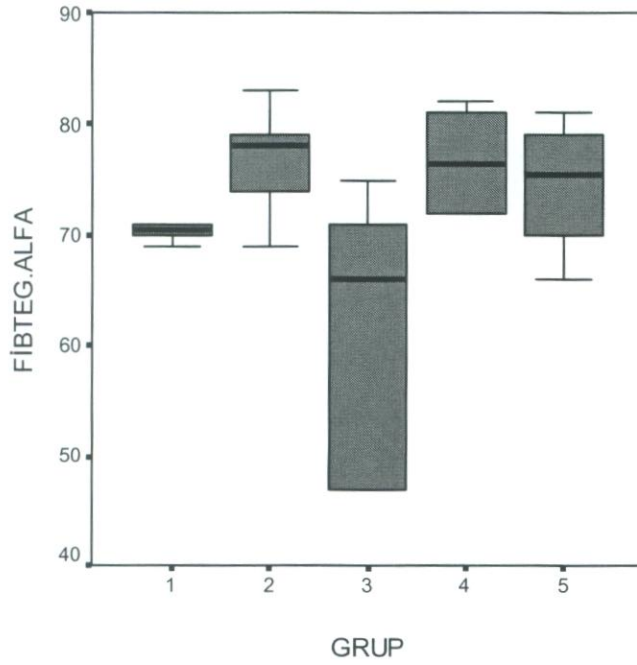


Şekil 4.13:Fibrinojen tromboelastogram – pıhtılaşma zamanı

Dördüncü grup ile diğer tüm gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.010$). Ayrıca yüksek basınç grubunda 1. ve 6. saatler arasında da anlamlı fark tespit edilmiştir.

Tablo 4.14:Fibrinojen tromboelastografi – alfa açısı

FİBTEG ALFA	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	69	71	70,50	70,33	,816
7 mmHg(1.saat)	69	83	78,00	76,83	4,834
7 mmHg(6.saat)	47	75	66,00	62,00	12,361
14 mmHg(1.saat)	72	82	76,50	76,67	4,274
14 mmHg(6.saat)	66	81	75,50	74,50	5,683

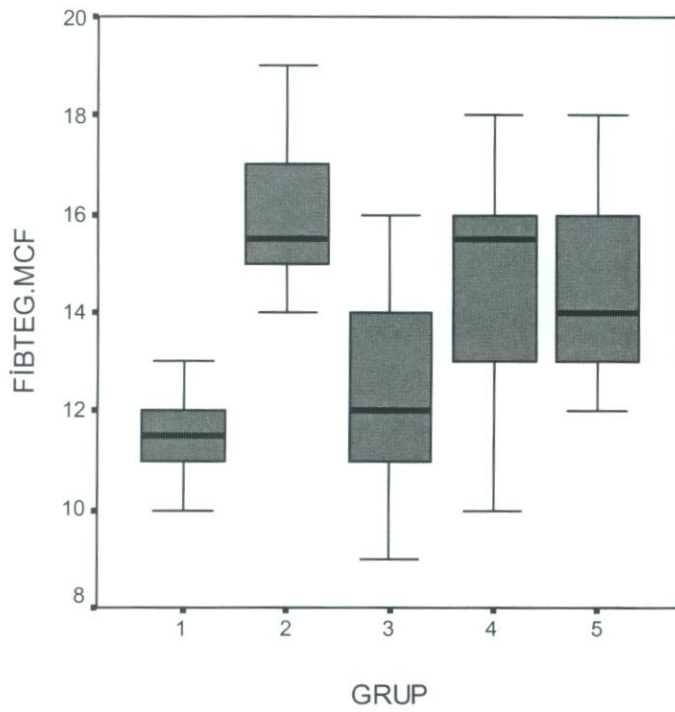


Şekil 4.14:Fibrinojen tromboelastografi – alfa açısı

Birinci grup ile 2. ve 4. grup arasında ve 3. grup ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.014$).

Tablo 4.15:Fibrinojen tromboelastogram – maksimum pıhtı sertliği

FİBTEG MCF	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	10	13	11,50	11,50	1,049
7 mmHg(1.saat)	14	19	15,50	16,00	1,789
7 mmHg(6.saat)	9	16	12,00	12,33	2,422
14 mmHg(1.saat)	10	18	15,50	14,67	2,805
14 mmHg(6.saat)	12	18	14,00	14,50	2,168



Şekil 4.15:Fibrinojen tromboelastogram – maksimum pıhtı sertliği

Kontrol grubu ile 2., 4. ve 5. gruplar arasında ve 2. ve 3. grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir.

Tablo 4.16: Ölçümlerin sıra değerleri ortalaması

Grup	EXTEG.CT	EXTEG .CFT	EXTEG.ALFA	EXTEG.MCF
Kontrol	24,67	27,50	5,08	8,00
7 mmHg(1.saat)	18,00	15,92	18,92	18,08
7 mmHg(6.saat)	13,50	12,42	18,75	14,33
14 mmHg(1.saat)	5,67	5,25	18,42	17,75
14 mmHg(6.saat)	15,67	16,42	16,33	19,33
	$\chi^2=14,827$, p=0,005	$\chi^2=20,232$ p=0,000	$\chi^2=11,405$ p=0,022	$\chi^2=6,648$ p=0,156

Grup	İNTEG. CT	İNTEG . CFT	İNTEG . ALFA	İNTEG. MCF
Kontrol	27,50	22,83	6,00	8,67
7 mmHg(1.saat)	14,58	16,58	16,33	15,42
7 mmHg(6.saat)	14,33	15,92	16,75	15,25
14 mmHg(1.saat)	5,75	7,00	19,58	18,42
14 mmHg(6.saat)	15,33	15,17	18,83	19,75
	$\chi^2=18,693$ p=0,001	$\chi^2=9,912$ p=0,042	$\chi^2=9,690$ p=0,046	$\chi^2=5,754$ p=0,218

Grup	APTEG.CT	APTEG . CFT	APTEG.ALFA	APTEG . MCF
Kontrol	24	27,17	5,75	15,5
7 mmHg(1.saat)	17	14,83	17,33	19,5
7 mmHg(6.saat)	17	14,17	18,33	10,8
14 mmHg(1.saat)	4,25	6,33	18,75	17,3
14 mmHg(6.saat)	15,17	15,00	17,33	14,2□
	$\chi^2=15,912$ p=0,003	$\chi^2=17,296$ p=0,002	$\chi^2=9,588$ p=0,048	$\chi^2=3,363$ p=0,499

Grup	FİBTEG . CT	FİBTEG . α	FİBTEG . MCF
Kontrol	23,9	10,00	7,25
7 mmHg(1.saat)	18,17	20,83	22,92
7 mmHg(6.saat)	16,50	7,67	10,75
14 mmHg(1.saat)	4,33	21,58	18,67
14 mmHg(6.saat)	14,5	17,42	17,92□
	$\chi^2=15,941$ p=0,003	$\chi^2=12,536$ p=0,014	$\chi^2=12,684$ p=0,013□

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde pıhtılaşma zamanı (CT) ve pıhtı oluşma süresi (CFT) açısından belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olduğu görülmüştür. Kontrol grupları ile diğer gruplar arasındaki fark haricinde, basınç arttıkça fark artmaktadır. Pıhtı sertliği açısından ise fark bulunmamıştır. İşlem yapılan tüm gruplarda işlem süresi içinde fibrinolizise rastlanmamıştır. Pıhtılaşma zamanı ve pıhtı oluşma süresindeki kısaltmalar hiperkoagülabilitate durumunu yansıtmaktadır. Karın içine uygulanan basınç arttırıldığı oranda pıhtı oluşma süresi kısaltmaktadır. Düşük basınç uygulanan gruplarda postoperatif 1. saat ve 6. saat arasında belirgin değişiklik olmamıştır. Yüksek basınç uygulanan gruplarda ise postoperatif 1. saat ile postoperatif 6. saat arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu hiperkoagülabilitate durumunun saatler içinde düzeldiğini göstermektedir.

TARTIŞMA:

Çalışmada artmış karın içi basıncının ve laparoskopik girişimler sırasında uygulanan pnömoperitonyumun koagülasyona etkileri tromboelastografi yöntemi ile araştırılmıştır. Konu ile ilgili çalışmalar farklı sonuçlar içermektedir. Tromboelastografinin klinikte kullanımı arttıkça yapılan çalışma sayısında artmakta ve sonuçlar karşılaştırılabilecek duruma gelmektedir.

Tromboelastografi ve hiperkoagülabilité ile ilgili çok sayıda yayın bulunmamaktadır. Handa ve arkadaşlarının 1997'deki çalışmalarında hiperkoagülasyon tromboelastografi ve protrombotik tarama testleri ile değerlendirilmiş ve aralarındaki ilişki belirtilmiştir (32).

Bir çalışmada venöz tromboemboli öyküsü olan hastalarda tromboelastografi ile tromboza yatkınlık araştırılmıştır. Bu hastalarda rutin trombofili tarama testleride kullanılmıştır (66). Rutin testlerle tanımlanan hastalarla tromboelastografi ile saptanan hastalar aynı hastalar olmamıştır. O'Donnell ve arkadaşlarının çalışmasında % 34 hastada rutin tarama testleri ile saptanan trombofili varken tromboelastografi ile hastaların % 45'inde trombofili saptanmıştır (66). Hastaların % 33'ünde her iki tarama testi ile hiperkoagülabilité tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda venöz tromboemboli öyküsü olan , tromboelastografide hiperkoagülabl olan ve rutin tarama testleri normal olan hastaların yapısal ve kazanılmış trombofilik olaylar açısından araştırılmak üzere iyi birer aday olabilecekleri söylenmiştir.

Baglin ve arkadaşlarının çalışmasında rutin trombofili tarama testlerinin gelecekteki tromboz riskini göstermediği söylenmektedir (3). Anormal tromboelastografisi olup rutin tarama testleri yapılan hastalarda da risk bilinmemektedir.

Traverso ve arkadaşları 1993'deki çalışmalarında preoperatif tromboelastografi parametreleri ve postoperatif venöz tromboemboli riski ilişkisi açısından prospektif bir çalışma yapmışlardır (87). Derin ven trombozu riskini göstermesi açısından % 72 hassasiyet ve % 69 özgünlük ile MCF değerleri anlamlı bulunmuştur. Tromboelastografinin trombotik riski belirlemek için prediktif değeri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Artmış riski belirlemek için tromboelastografi ve diğer yöntemlerle kombine çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Nguyen ve arkadaşları domuzlarda laparoskopi ve açık kolesistektomi uygulanmasından sonraki koagülasyon modifikasyonlarını incelemişlerdir (65). Cerrahi travma geçici hiperkoagülasyonu tetiklemektedir. Değişik çalışmalarda laparoskopi ile daha az stres cevabı alındığı gösterilmiştir. Domuzlardaki çalışmada laparoskopik kolesistektomi ve açık kolesistektomi uygulananlarda farklı sonuçlar alınmıştır. Laparoskopik kolesistektomi uygulananlarda sadece MCF değerlerinde anlamlı değişiklik olmuştur. Açık cerrahi grubunda ise tromboelastografi parametrelerinin çoğunda değişiklikler tespit edilmiştir. Preoperatif ve postoperatif antitrombin 3 düzeyleri değişmemiştir ve laparoskopinin venöz tromboz riskini daha az arttırdığı söylenmiştir. Gerçekte laparoskopik kolesistektomi sonrası derin ven trombozunun gerçek insidansı bilinmemektedir.

Laparoskopik kolesistektomi sonrası olgu sunumu şeklinde derin ven trombozu ve tromboembolizm yayınlanmıştır. Dörtüytuzsekiz hastalık bir seride laparoskopik kolesistektomi sonrası üç adet, biri fatal seyreden pulmoner emboli gelişmiştir (9,56).

Günümüzde daha riskli, yaşlı ve komplike hastalarda laparoskopi daha sık yapıldığı için risk artmış olabilir. Pnömooperitoneum ile artan karın içi basıncı, hem pnömooperitoneum hem de ters trandelenburg pozisyonu nedeni ile azalan venöz akım sonucu beklenebilen tromboemboli riskinin çok fazla artmaması laparoskopinin açık cerrahi yöntemlere nazaran daha az cerrahi stres oluşturmaya bağlı olduğu düşünülmüştür. Majör cerrahi sonrası geçici hiperkoagülabilité cerrahinin derecesine bağlı olarak artar (52,73). Koagülasyon ve fibrinolitik aktivite arasındaki imbalans bozulur (54,88). Antitrombin 3 , Protein C , Protein S seviyeleri düşer (54). Fibrinolitik sistemde bozukluklar görülür (54,62). Plazminojen aktivatör inhibitör ve doku plazminojen aktivatörü yükselir. Cerrahi travmanın büyüklüğü ile orantılı olarak postoperatif hiperkoagülasyon artar. Sandset ve ark. antitrombin 3 ve protein C seviyelerindeki postoperatif azalmayı göstermişlerdir.

Velpen ve arkadaşları postoperatif fibrinojen ve vonWillebrand faktör antijen düzeylerinde yükselme tespit etmişlersede gruplar arasında anlamlı farklılık gösterememişlerdir (90).

Dexter ve arkadaşları çalışmalarında açık kolesistektomi ve laparoskopik kolesistektomiyi koagülasyon ve fibrinoliz açısından karşılaştırmışlardır. Çalışmada

gruplar arasında belirgin farklılık bulunmamıştır. Fibrinopeptid A, protrombin fragment 1.2 , antitrombin 3, doku plazminojen aktivatör düzeylerinde fark bulunmamıştır (20).

Caprini ve arkadaşları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde postoperatif tromboelastografi indeksinde yükselme ve PTT ' de azalma tespit etmişlerdir (13). (Bu hastalarda derin ven trombozu profilaksisi de uygulanmıştır.)

Nguyen'in çalışmasında hayvan modeli seçilmesinin nedeni olarak gruplar arası varyasyonları minimize etmek ve primer ve sekonder hastalıklarının farklılıklarını elimine etmek gösterilmiştir (65). Sonuçta; CT ve CFT azalmış , MCF düzeyleri artmış , laparoskopik kolesistektomide ise MCF düzeyleri değişmiştir. Tüm bulgular ortalama 3 gün sonra düzelmiştir.

Venöz staz minimal cerrahinin avantajlarını dengelemektedir. Laparoskopi ile ilgilenen birçok cerrah risk oranı yüksek olan hastalarına derin ven trombozu profilaksisi uygulanmasından yana olduğunu söylemektedir (35). Bazı yazarlar majör laparoskopik girişimler öncesi rutin olarak profilaksi önermektedirler (14).

M.Iwade'nin çalışmasında, laparoskopik cerrahi yapılan hastalardaki hiperkoagülabilité incelenmiştir (40). (Japonlarda daha az tromboembolik olay görülmektedir.) Tromboelastografi analizinde CT ve CFT düzeylerinde değişme anlamlı değilken MCF düzeylerinde anlamlı değişiklik tespit edilmiştir. Beyaz ırkla arasındaki farklılığın daha çok trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmüştür. D Dimer, trombin – antitrombin kompleksi ve protrombin fragman 1.2 düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Tromboelastografide CT ve CFT düzeyleri değişmezken , maksimum amplitüt ve maksimum elastans seviyeleri anlamlı olarak artmış bulunmuştur.

Yazarlar laparoskopi sonrası alt ekstremitelerdeki staza ve pnömoperitona bağlı olarak artmış bir tromboemboli riskinden bahsetmelerine rağmen Martinez çalışmasında laparoskopik sonrası görülen riskin düşük riskli cerrahilerden farklı olmadığını söylemiştir (40,55).

Lindberg laparoskopik kolesistektominin açık kolesistektomiye oranla daha fazla hiperkoagülabilitéye neden olduğunu söylemiştir (51). (Uzamış ameliyat süresi , pozisyona bağlı venöz göllenme ve artmış intraabdominal basınca bağlı olarak) Laparoskopik kolesistektomi sonrası artmış derin ven trombozu riski olduğunu gösteren üç çalışma incelenmiştir. İlk çalışmada 100 hastadan birinde derin ven trombozu

gösterilmiş ve doppler USG ile postoperatif 7. gün tanı konulmuştur. Tromboelastografi ve aPTT düzeyleri ile gösterilmiştir (13). İkinci çalışmada derin ven trombozu % 55 hastada dopplerle postoperatif 1. ve 7. günlerde gösterilmiştir (67). Bu hastalara farmakolojik ve mekanik olarak profilakside uygulanmıştır. Üçüncü çalışmada 125 I fibrinojen uptake testi kullanılmıştır (45). Laparoskopik kolesistektomilerin % 23.3'ünde , açık kolesistektomilerin % 62.5'inde postoperatif derin ven trombozu tespit edilmiştir. Bu hastalarda profilaksi uygulanmamıştır.

D.Prisco ; laparoskopi uygulanan hastaların daha hızlı iyileştiğini , hastaneden daha hızlı taburcu olduklarını (60,91) ve daha az tromboz riski taşıdıklarını savunmaktadır (11,13,56). Prisco'nun çalışmasında laparoskopik kolesistektomide daha az protrombotik değişiklikler olduğu savunulmaktadır (69). Daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenerek şu an için hem laparoskopik yöntemlerde hem de açık cerrahi yöntemlerde profilaksi uygulanması önerilmektedir.

H.B.Rahr ' ın çalışmasında laparoskopik kolesistektomi sonrası koagülasyon aktivasyon parametreleri ve fibrin yıkım ürünü düzeyleri anlamlı olarak artmış bulunmuştur . Doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatörü inhibitörü düzeylerinde preoperatif ve postoperatif değişiklik tespit edilmemiştir. Fakat doku plazminojen aktivatörü düzeylerinde ameliyatta karbondioksit insuflasyonu sırasında yükselme tespit edilmiştir.

Literatürde değişik laparoskopik işlemler sırasında değişik basınç grupları oluşturularak yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada oluşturulan pnömoperitonyum ve intraabdominal basıncın düşük ya da yüksek basınç altında değişik seviyelerde tromboza eğilimi arttırdığı görülmüştür. Düşük basınç gruplarında işlem sonrası 1. ve 6. saatlerde bakılan değerlerde pıhtılaşma zamanı ve pıhtı oluşma süresinin kontrol grubuna göre kısaldığı görülmektedir. Tromboza eğilimin en fazla olduğu grup yüksek basınç uygulanan gruplar olmuştur. Özellikle yüksek basınç uygulanan ve işlem sonrası 1. saatte alınan kan örneklerinde bu fark belirginleşmiştir. İşlem sonrası 6. saatlerdeki değerler düşük basınç grubunun değerlerine yaklaşmaktadır. Bu sonuç tromboza eğilimin işlem sonrası tedricen azaldığını fakat 6 saat içinde normale gelemediğini göstermektedir. Çalışmada değerlendirilmemiş olsada işlem sırasında da tromboza eğilimin olduğu söylenebilir. İşlem öncesi değerlere ne zaman ulaşıldığı, işlem sırasında da tromboza eğilimin olup olmadığı yeni çalışmalarla araştırılmalıdır. Laparoskopik işlemler

sonrasında erken mobilizasyon olduğu ve bunun tromboza eğilimi azalttığı bilindiğinden yüksek riskli hastalar tromboemboli riski ve profilaksisi açısından değerlendirilmelidirler. Profilaksi için kullanılan antikoagülasyonun etkilerini araştırmak için yeni çalışmalar yapılabilir. Bu sonuçlarla özellikle tromboemboli için yüksek riskli olduğu belirlenen hastalarda laparoskopik girişim öncesi tromboemboli profilaksisi verilmesi gerektiğı söylenebilir. Ayrıca riskli hastalarda basınç değerlerine dikkat edilmeli ve mümkünse düşük basınç altında çalışılmalıdır.

SONUÇLAR:

1. İntraabdominal insuflasyon uygulananlarda hiperkoagülabilité gelişmektedir.
2. Hiperkoagülabilité tüm basınç gruplarında gelişmekte, en belirgin olarak yüksek basınç uygulanan gruplarda görülmektedir.
3. İntraabdominal yüksek basınç uygulananlarda pıhtı oluşma süresi ve pıhtılaşma zamanındaki belirgin kısalma, işlem sonrası 6. saatte düşük basınç oluşturulan gruplara benzer değerlere ulaşmaktadır. Tromboemboli için en riskli dönemin işlemden hemen sonraki dönem olduğu görülmektedir (büyük olasılıkla işlem sırasında da hiperkoagülasyon bulunmakla birlikte çalışmada bu değerlendirilmemiştir).
4. Tüm gruplardaki hiperkoagülabilité işlem sonrası 6. saatlerde de devam etmektedir. Değerlerin ne zaman normale geldiğini öğrenmek için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. Laparoskopik işlemler öncesinde tüm hastalar tromboemboli riski ve profilaksisi açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Andrus CH, Wittgen CM, Naunheim KS: Anesthetic and physiologic changes during laparoscopy and thoracostomy; the surgeon's view. *Semin Laparosc Surg* 1994;1:228-240
2. Anonymous: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy:III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994; 108:235-246
3. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362,523-526
4. Bauer K: The hypercoagulable state. *Williams Hematology* 5 th edition, McGraw Hill Inc. p:1531-1549,1995
5. Becker D, Philbrick J, Shelby B: Inferior vena cava filters: Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992;152:1985-1994
6. Bern M, Lokich JJ, Wallach SR, et al: Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:423-428
7. Blaney MW, Calton WC, North JH Jr. The effects of preperitoneal carbon dioxide insufflation on cardiopulmonary function in pigs. *JLS* 1999;3:49
8. Brackman MR, Finelli FC, Light T et al. Helium pneumoperitoneum ameliorates hypercarbia and acidosis associated with carbon dioxide insufflation during laparoscopic gastric bypass in pigs. *Obes Surg* 2003;13:768
9. Bonatsos G, Menashi S, Samson D, Delibaltadakis G, Golematis B. Laparoscopic cholecystectomy: Intraoperative findings and postoperative complications. *Surg Endosc* 9:889-893
10. Bongard FS, Panim NA, Dubecz S, Davis IP, Lippman M. Helium insufflation for laparoscopic operation. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:140-146

11. Bounameaux H, Didier W, Polat O, Desmarais S, deMoerloose P, Huber O. Antithrombotic prophylaxis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Thromb Res* 1997; 86:271-273
12. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, et al. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2003 Jan;96(1):51-7
13. Caprini J.A, J.I.Arcelus, M.Laubach, G.Size, K.N.Hoffman,S.Blattner. Postoperative hypercoagulability and deep-vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995; 9 :304-309
14. Caprini JA, Arcelus JI. Prevention of postoperative venous thromboembolism following laparoscopic choleystectomy. *Surg Endosc* 1994; 8:741-747
15. Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, et al. Thromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2):289-9445.
16. Collet e Silva FD, Ramos RC, Zantut LF et al. Laparoscopic pneumoperitoneum in acute peritonitis does not increase bacteremia or aggravate metabolic or hemodynamic disturbances. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000;10:305
17. Cruz AM, Kerr CL, Boure LP, Sears WC. Cardiovascular effects of insufflation of the abdomen with carbon dioxide in standing horses sedated with detomidine. *Am J Vet Res* 2004;65:357
18. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ: Familial thrombophilia due to previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1004
19. Dahn S, Schwalbach P, Wohleke F et al. Influence of different gases used for laparoscopy (helium, carbon dioxide, room air, xenon) on tumor volume, proliferation and apopitosis.*Surg Endosc* 2003;17:1653
20. Dexter S, J.P.Griffith, P.J.Grant,M.J.McMahon. Activation of coagulation and fibrinolysis in open and laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1996; 10:1069-1074

21. Diz-Küçükaya R, Demir K, Yenerel MN, Nalçacı M, Kaymakoğlu S, İnanç M: Coexistence of homozygous factor V leiden mutation and antiphospholipid antibodies in two patients presented with Budd-Chiari syndrome. *Haematologia*32,2061,2002
22. Drummond GB, Scott DB. Laparoscopy explosion hazards with nitrous oxide. *Br J Med* 1976 ;1:586
23. Duke T, Steinacher SL, Remedios AM. Cardiopulmonary effects of using carbon dioxide for laparoscopic surgery in dogs. *Vet Surg* 1996;25:77
24. Eisenhauer DM, Saunders CJ, Ho HS, Wolfe BM. Hemodynamic effects of argon pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 1994;8:315-321
25. El Minawi MF, Wahbi O, Bagouri IS, Sharawi M, El-Mallah SY. Physiologic changes during CO₂ and N₂O pneumoperitoneum in diagnostic laparoscopy: a comparative study, *J Reprod Med* 1981; 26:338-346
26. Erenoglu C, Akı Mİ, Kayaoglu H et al. İs helium insufflation superior to carbon dioxide insufflation in bacteremia and bacterial translocation with peritonitis. *J laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001; 11:69
27. Frenette L, Cox J, McArdle P, et al. Conjugated estrogen reduces transfusion and coagulation factor requirements in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg.* 1998 Jun;86(6):1183-6.
28. Geerts W, Jay R, Code K, et al: A comparison of low dose heparin with low molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996;335:701-707
29. Goodnight S: Antiphospholipid Antibodies and Thrombosis. *Curr Opin Haematol* 1:354,1994
30. Gutt CN, Gessmann T, Schemmer P et al. The effects of carbon dioxide and helium insufflation on experimental liver metastases, macrophages and cell adhesion molecules. *Surg Endosc* 2003;17:1628
31. Gutt CN; Oniu T, Mehrabi et al. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. *Dig Surg* 2004;21:95
32. Handa A, Cox D, Pasi K, Perry D& Hamilton G. Tromboelastography: an effective screening test for prothrombotic states. *Thrombosis and haemostasis* 1997 78(suppl.1)440

33. Haertret H. Blutgerinnungsstudien mit der Thromboelastographie, einem neuen untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschrift*. 1948; 26:577-83
34. Hertfelder HJ, Bos M, Weber D, et al. Perioperative monitoring of primary and secondary hemostasis in coronary artery bypass grafting. *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31(4):426-40
35. Hoffman KN, Arcelus JI, Traverso CI, Caprini JA, Mattern T, Size GP, Peterson D, Laubach M. Prevention of venous thromboembolism: results of a surgery among North American surgeons. *Thromb Haemost* 1993; 69:622
36. Hopkins MP, von Gruenigen V, Haller Na, Holda S. The effects of various insufflation gases on tumor implantation in an animal model. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:994
37. Horattas MC, Haller N, Ricchiutti D. Increased transperitoneal bacterial translocation in laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2003;17:1464
38. Hunter JG, Swanstrom L, Thornburg K. Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in a pregnant ewe model. *Surg Endosc* 1995;9:272-279
39. Ishida H, Idezuki Y, Yokoyama M et al. Liver metastasis following pneumoperitoneum with different gases in a mouse model. *Surg Endosc* 2001;15:189
40. M. Iwade, K. Iwade, M. Nomura, M. Ozaki. Differences in perioperative coagulation between Japanese and other ethnic groups undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003; 17:2012-2015
41. Jacobi CA, Ordemann J, Zieren HU, Muller JM. Effect of intraabdominal pressure in laparoscopy on intraperitoneal tumor growth and development of trocar metastases. An animal experiment study in the rat model. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998;115(suppl):5529
42. Jacobin CA, Sabot R, Boehm B et al. Pneumoperitoneum with carbon dioxide stimulates growth of malignant colonic cells. *Surgery* 1997;121:72
43. Jones DB, Rege R. Minimal invasive surgery. Souba WW, Wilmore DW. *Surgical Research Academic Press*, San Diego, 2001;573-82
44. Jorgensen JO, Nanel K, Lalak NJ, Hunt DR, North L, Morris DL. Thromboembolic complications of laparoscopic cholecystectomy. *Br Med J* 1993; 306:518-519

45. Kopanski Z, Cienciala A, Ulatowski Z, Micherdzinski J. Vergleich der Thromboserate nach laparoskopischen und konventionellen Eingriffen mittels des J₁₂₅-fibrinogen- tests. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108:105-110
46. Kurtoğlu M, Alimoğlu O, Ertekin C, Taviloğlu K: Yoğun bakım ünitesinde takibi gereken ciddi yanıkların değerlendirilmesi. *Ulusal Travma Dergisi*, 2003 Ocak; 9 (1) 34-6
47. Kurtoğlu M, Büyükkurt D: Politravmatize yoğun bakım hastalarında düşük molekül ağırlıklı heparin ile venöz tromboembolizm. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, temmuz 2001 Volüm 17, sayı 4, 233-242
48. Lane DA, Manucci PM, Bauer KA: Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76:651
49. Leighton T, Se-Yuan Liu SY, Bongard FS. Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide versus helium pneumoperitoneum. *Surgery* 1993; 113:527-531
50. Leighton T, Piani N, Liu SY, Kono M, Klein S, Bongard F. Effectors of hypercarbia during experimental pneumoperitoneum. *Am Surg* 1992; 58:717-721
51. F. Lindberg, I. Rasmussen, A. Siegbahn, D. Berqvist. Coagulation activation after laparoscopic cholecystectomy in spite of thromboembolism prophylaxis. *Surg Endosc* 2000; 14:858-861
52. Lundquist PB, Swedenborg J. Postoperative hypercoagulability, detection and measurement using a modified recalcification time system. Effects of low dose heparin and types of surgery. *Thromb Haemost* 1981; 46:16
53. Makris M, Rosendaal FR, Preston FE: Familial thrombophilia: Genetic risk factors and management. *J Int Med* 1997; 242:9
54. Mammen EF. Pathogenesis of venous thrombosis. *Chest*, 1992; 102: 640-644
55. Martinez-Ramos, A. Lopez-Pastor, J. R. Nunez-Pena, M. Gopegui, R. Sanz T. Jorgensen, L. Pastor, J. L. Fernandez-Chacon, S. Tamames-Escobar. Changes in hemostasis after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1999; 13:476-479
56. Mayol J, Vincent-Hamelin E, Sarmiento JM, Oshiro EO, Diaz-Gonzales J, Tamayo FJ. Pulmonary embolism following laparoscopic cholecystectomy: report of two cases and review of the literature. *Surg Endosc* 1994; 8:214-217
57. McMahon Af, O'Dwyer PJ, Baxter JN; Laparoscopic interventions in the gut; yesterday, today and tomorrow, *Dig Dis* 1996; 14:14-26

58. Mikami O, Fujise K, Matsumoto S et al. High intraabdominal pressure increases plasma catecholamine concentrations during pneumoperitoneum for laparoscopic procedures. *Arch Surg* 1998;133:39
59. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al: Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: Prophylaxis with a low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1996;75:251-253
60. Myers WC, The Southern Surgeons Club. A Prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *N.Engl Med* 1991; 324:1073-1078
61. Myre K, Rostrup M et al. Increased spillover of norepinephrine to the portal vein during pneumoperitoneum in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;24:1227
62. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993; 119:819-827
63. Neuberger TJ, Andrus CH, Wittgen CM, Wade TP, Kaminski DL. Prospective comparison of helium versus carbon dioxide pneumoperitoneum. *Gastroenterology* 1982;82:453-456
64. Neuhaus SJ, Watson DI, Ellis M et al. Influence of gases on intraperitoneal immunity during laparoscopy in tumor bearing rats. *World J Surg* 2000;24:1227
65. N.T.Nguyen, J. D. Luketich, M.R. Shurin, S.Schartz, Q.Tran. Coagulation modifications after laparoscopic and open cholecystectomy in a swine model. *Surg Endosc* 1998; 12:973-978
66. O'Donnell J, Riddell A, Owens D, Handa A, Pasi J, Hamilton G, Perry D. : Role of the thromboelastograph as an adjunctive test in thrombophilia screening. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2004; 15, 207-211
67. Patel MI, Hardman DTA, Nicholls D, Fisher CM, Appleberg M. The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 1996; 164:652-656
68. Pivalizza EG, Abramson DC, King FS. Thromboelastography with heparinase in orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998 Jun;12(3):305-8.
69. D.Prisco, A:R:DeGaudio, R.Carla, A:M:Gori, S:fedi, A:P:Cella, G:F:Gensini, R:Abbat Videolaparoscopic cholecystectomy induces a hemostasis activation of lower grade than does open surgery. *Surg Endosc* 2000; 14:170-174

70. Radenmeker BM, Odoom JA, Wit et al. Haemodynamic effects of pneumoperitoneum for laparoscopic surgery: a comparison of CO₂ and N₂O insufflation. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11:301
71. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich P, Malinow MR. Interrelation of hyperhomocystinemia, factor V leiden and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 95:1977,1997
72. Rosendaal FR: Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353:1167
73. Sanset PM, Hogevoold HE, Lyberg T, Anderson TR, Abilgaard U. Extrinsic pathway inhibitor in elective surgery: a comparison with other coagulation inhibitors. *Thromb Haemost* , 1989;62: 856-860
74. Sare M, Demirkıran AE, Tastekin N, Durmaz B. Effects of laparoscopic models on anaerobic bacterial growth with bacterioides fragilis in experimentally induced peritonitis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2003;13:175
75. Smeding M, Schwalbach P, Reinshagen S et al. Helium pneumoperitoneum reduces tumor recurrence after curative laparoscopic liver resection in rats in a tumor bearing small animal model. *Surg Endosc* 2003;17:951
76. Seransen ER, Lorme TB, Heath D. Thromboelastography: a means to transfusion reduction. *Nurs Manage*. 2005 May;36(5):27-33
77. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, Deperio M, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1999;88:312-9
78. Shore-Lesserson L. Evidence based coagulation monitors: heparin monitoring, thromboelastography, and platelet function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005 Mar;9(1):41-52.
79. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25 year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158-585
80. Sipahi F: Pelvik tümör hastalarında venöz tromboemboli profilaksisi. *Tez*.2000
81. Sogge MR, Goldner FH, Butler ML. Pain response comparison between carbon dioxide and nitrous oxide in peritoneoscopy. *Gastrointest Endosc* 1980:26:78

- Wolf JS, Stoller ML. the physiology of laparoscopy: basic principles, complications and other considerations. *J urol* 1994;152:294-302
82. Soper JN, Brunt LM, Kerbl K: laparoscopic general surgery, *N Eng J Med* 1994; 330:409-419
83. Soper NJ, Stockmann PT, Dunnegan DL, Ashley SW. Laparoscopic cholecystectomy: the new gold standart? *Arch Surg.*1992;127:917-923
84. Spain D, Richardson J, Polk H, et al: Venous thromboembolism in the high risk trauma patient:do risks justify aggressive screening and prophylaxis. *J Trauma* 1997;42:463-469
85. Takeuchi I, Ishida H, Mori T, Hashimoto D. Comparison of effects of gasless procedures,CO2 pneumoperitoneum and laparotomy on splenic and hepatic natural killer activity in a rat model. *Surg Endosc* 2004;18:255
86. Tick LW, Ton E, von Voortussen T et al. Practical diagnostik management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-Dimer test. *Am J Med* 2002;113-630
87. Traverso C, Arcelus J, Gomez E, Luna D, Lopez- Cantareno M, Garcia J. Prospective assesment of the risk of deep vein thrombosis in elective abdominal surgery. Predictive role of tromboelastography. *Thrombotic and Haemorrhagic Disorders* 71,9-15
88. Tsuji K, Eguchi Y, Kodama M. Postoperative hypercoagulable state followed by hyperfibrinolysis related to wound healing after hepatic resection. *J Am Coll Surg* 1996;183:230-238
89. Vandenbroucke JP, Koster T. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V leiden mutation. *Lancet* 344:1453,1994
90. Velpen GV, Penninckx F, Kerramans R, Damme JV, Arnoult J. Interleukin-6 and coagulation- fibrinolysis fluctuatsons after laparoscopic and conventional cholecystectomy. *Surg Endosc* 1994; 8:1216-1220
91. Vitale GC, Collet D, Larson GM, Cheadle WG, Miller FB, Perissant J. Interruption of professional and home activity after laparoscopic cholecystectomy among French and American patients. *Am J Surg* 1991; 161:396-398